



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Química

Efecto de la leche de cabras alimentadas con dieta base complementada con frutos de *Acacia farnesiana* o dieta de pastoreo, sobre alteraciones metabólicas *in vivo* de ratones C57BL/6 con obesidad inducida por dieta

Tesis

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Química de Alimentos

PRESENTA

Aurora Magdalena Morales Romero



Ciudad Universitaria, CDMX, 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE	J. ELEAZAR MARTINEZ BARAJAS
VOCAL	ILIANA ELVIRA GONZÁLEZ HERNÁNDEZ
SECRETARIO	CLAUDIA DELGADILLO PUGA
1^{er} SUPLENTE	JESÚS ANTONIO BEAZ RIVERA
2^{do} SUPLENTE	TANIA GÓMEZ SIERRA

SITIOS DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Departamento de Nutrición Animal Dr. Fernando Pérez-Gil Romo
Departamento de Fisiología de la Nutrición
Departamento de Ciencia y Tecnología de los Alimentos
Departamento de Investigación Experimental y Bioterio (DIEB)

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Claudia Delgadillo Puga

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. Iván Torre Villalvazo

SUSTENTANTE:

Aurora Magdalena Morales Romero

Índice general

Resumen.....	1
I. Introducción	2
II. Antecedentes	5
II.1 Balance energético.....	5
II.2 Tejido adiposo	6
II.3 Obesidad	8
II.4 Intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina.....	10
II.5 Alimentos funcionales	12
II.6 Compuestos bioactivos en alimentos.....	13
II.7 Leche.....	14
II.8 Leche de cabra.....	16
II.9 Ganado caprino	19
II.10 Árboles y arbustos como fuente forrajera	22
II.11 Género <i>Acacia</i>	24
II.12 <i>Acacia farnesiana</i> (L.) Willd.....	25
II.13 <i>Acacia farnesiana</i> como recurso forrajero no convencional.....	26
II.14 Pruebas en modelo biológico con obesidad inducida	29
II.14.1 Composición corporal	30
II.14.2 Tolerancia a glucosa e insulina	31
II.14.3 Gasto energético	33
III. Objetivos	35
I. General	35
II. Particulares.....	35
IV. Justificación	36
V. Hipótesis.....	37
VI. Materiales y métodos	38
VI.1. Elaboración de dietas experimentales	38
VI.2 Contenido energético del alimento para ratón	40
VI.3 Alimentación del modelo biológico.....	40
VI.4 Evaluación de ganancia de peso y consumo de alimento	41
VI.5 Evaluación de la composición corporal.....	41
VI.6 Evaluación del gasto energético y coeficiente de intercambio respiratorio	42
VI.7 Prueba intraperitoneal de tolerancia a la glucosa (PITG) e insulina (PITI).....	43

VI.8 Eutanasia	44
VI.9 Análisis estadísticos.....	45
VII. Resultados.....	46
VI.1 Contenido energético del alimento para ratón	46
VII.2 Evaluación de la ganancia de peso y el consumo de alimento	46
VII.3 Evaluación de la composición corporal.....	49
VII.4 Evaluación del gasto energético y coeficiente de intercambio respiratorio	50
VII.5 Prueba intraperitoneal de tolerancia a la glucosa (PITG) e insulina (PITI).....	52
VIII. Discusión.....	54
VIII.1 Evaluación de la ganancia de peso y el consumo de alimento	54
VIII.2 Evaluación de la composición corporal.....	56
VIII.3 Evaluación del gasto energético y coeficiente de intercambio respiratorio	59
VIII. 4 Prueba intraperitoneal de tolerancia a la glucosa (PITG) e insulina (PITI).....	64
IX. Conclusiones	69
X. Perspectivas	69
XI. Bibliografía.....	72
XII. Anexos.....	101
Anexo I	101
Materiales y reactivos.....	101
Anexo II	102
Preparación de disoluciones	102

Índice de cuadros

Cuadro 1. Comparación entre tejido adiposo visceral y subcutáneo.....	7
Cuadro 2. Composición de la leche de cabra y de vaca.....	17
Cuadro 3. Composición de dietas para alimentación de modelo caprino.....	27
Cuadro 4. Análisis químico composicional de leche caprina liofilizada	38
Cuadro 5. Composición de dietas para roedor.	39
Cuadro 6. Contenido energético de las dietas experimentales.	46
Cuadro 7. Eficiencia de conversión (EC, %) de ingesta energética en masa corporal..	48
Cuadro 8. Parámetros bioquímicos en suero post mortem.	53

Índice de figuras

Figura 1. Consecuencias de la obesidad.....	8
Figura 2. Factores que intervienen en la obesidad.....	9
Figura 3. Prevalencia mundial de sobrepeso y obesidad desde 1975-2016	9
Figura 4. Modelo de desarrollo de resistencia a insulina.....	11
Figura 5. Compuestos bioactivos presentes en alimentos	13
Figura 6. Consumo mundial de leche y derivados.....	14
Figura 7. Producción de queso de cabra en el mundo.	17
Figura 8. Inventario mundial de ganado caprino.....	20
Figura 9. Región de la mixteca	21
Figura 10. Ventajas obtenidas en productos de cabras alimentadas en pastoreo o con vegetación local.	23
Figura 11. Distribución del género Acacia en México.....	24
Figura 12. Acacia farnesiana (L.) Willd.	26
Figura 13. Características de ratones de la cepa C57BL/6.	30
Figura 14. Gráficas de las pruebas de tolerancia a glucosa e insulina en ratones.....	31
Figura 15. Equipo EchoMRI.....	42
Figura 16. Equipo de calorimetría indirecta Oxymax Laboratory Animal Monitoring System.	43
Figura 17. Propuesta de los mecanismos de acción de la leche caprina sobre la modulación de anomalías metabólicas en ratones C57BL/6 con obesidad inducida por dieta.....	54

Índice de gráficas

Gráfica 1. Evaluación de ganancia de peso de ratones C57BL/6.	47
Gráfica 2. Consumo de alimento en ratones C57BL/6 durante el experimento.....	47
Gráfica 3. Consumo energético promedio de ratones C57BL/6 durante 14 semanas. .	48
Gráfica 4. Composición corporal de ratones C57BL/6.....	49
Gráfica 5. Gasto energético de grupos experimentales en ratones C57BL/6.....	50
Gráfica 6. Parámetros evaluados en ayuno y posprandio de grupos experimentales en ratones C57BL/6	51
Gráfica 7. Prueba intraperitoneal de tolerancia a la glucosa (PITG).	52
Gráfica 8. Prueba intraperitoneal de tolerancia a la insulina (PITI).	53

Resumen

La leche es un producto con un elevado contenido nutrimental cuya composición se modifica por distintos factores entre los que se encuentra la alimentación del animal. Por otra parte, su consumo se ha asociado con el desarrollo de la obesidad debido a su elevada densidad energética.

El propósito de este estudio fue determinar el efecto de la leche caprina provenientes de sistemas de alimentación distintos sobre alteraciones metabólicas *in vivo* de ratones C57BL/6 con obesidad inducida por dieta. Para este fin, los ratones fueron alimentados por un periodo de 14 semanas con una dieta baja en grasa o control (C), dieta alta en grasa (DAG), dieta alta en grasa con leche de dieta base (DAG+LDB), dieta alta en grasa con leche de pastoreo (DAG+LP) y dieta alta en grasa con leche de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+LAF). Se evaluó el contenido energético de las dietas experimentales, la ganancia de peso acumulada (GPA), el consumo de alimento, la composición corporal, el gasto energético y la tolerancia a glucosa e insulina.

En el presente ensayo se observó que la GPA producida por la DAG+LDB (9.55 g) y DAG+LAF (11.79 g) fue menor que la DAG (21.56 g) y estadísticamente igual al grupo control (9.45 g). Por otra parte, a pesar de tratarse de dietas altas en grasa, se observó que los ratones de los grupos DAG+LDB, DAG+LP y DAG+LAF tuvieron una mayor acumulación de masa magra que el grupo de la DAG. Este efecto contribuyó al aumento en el gasto energético donde se observó que los ratones de los grupos DAG+LDB, DAG+LP y DAG+LAF presentaron el mayor valor de gasto energético en posprandio y un coeficiente de intercambio respiratorio (RER) que indicaba la oxidación de lípidos y proteínas, produciendo una menor acumulación de grasa. Esto a su vez favoreció la tolerancia a la glucosa y contribuyó a la prevención de resistencia a la insulina dado que los valores de glicemia de los ratones alimentados con DAG+LDB, DAG+LP y DAG+LAF fueron estadísticamente igual al grupo control en la prueba de tolerancia a la glucosa, mientras que en la prueba de tolerancia a la insulina, los valores de glicemia indicaron que las dietas DAG+LP y DAG+LAF previnieron la resistencia a la insulina. Este ensayo reveló que la leche caprina de dieta base, de pastoreo y con los frutos de *Acacia farnesiana* dentro de una DAG para roedores previno las alteraciones metabólicas de la obesidad.

I. Introducción

La obesidad es una enfermedad causada por múltiples factores dentro de los cuales se encuentra el alto consumo de alimentos ricos en lípidos e hidratos de carbono. De acuerdo con reportes realizados por la [FAO \(2010\)](#), la asociación entre el consumo de lípidos y la obesidad está basado en la alta densidad energética de estos nutrimentos; sin embargo, una disminución en la dieta de estos alimentos no ha revertido la problemática por lo que definitivamente esta relación ha sido soslayada.

En la actualidad, el incremento en la incidencia de enfermedades crónicas demanda el desarrollo de tratamientos efectivos debido al riesgo de muerte que éstas representan. Un estado en común en las enfermedades crónicas es la inflamación prolongada o persistente debido a la producción de sustancias inflamatorias que contribuyen a la patogénesis de estas enfermedades, desencadenando anomalías metabólicas conocidas como síndrome metabólico.

Hipócrates (Grecia, 460-370 a. C.) señaló: “que tu medicina sea tu alimento, y el alimento tu medicina”. La alimentación es la obtención de las moléculas necesarias para la subsistencia del organismo y de energía a partir de los nutrimentos presentes en la dieta, la alimentación correcta previene del desarrollo de enfermedades crónicas. Para este fin, se busca adoptar alimenticios en los que se modere la cantidad de nutrimentos ingeridos con base en las recomendaciones nutricionales para cada país. No obstante, desde finales del siglo XX se han descubierto propiedades en los alimentos que involucran no solo la nutrición sino el aporte de otros compuestos biológicamente activos que proveen efectos benéficos a la salud.

En la actualidad se conoce a un alimento funcional como “cualquier alimento natural o procesado que contiene compuestos conocidos o no, biológicamente activos, que en cantidades definidas, efectivas y no tóxicas proveen un beneficio clínicamente probado y documentado para la prevención, manejo o tratamiento de enfermedades crónicas”.

Los compuestos bioactivos se encuentran en los alimentos como lípidos, proteínas, péptidos, carbohidratos o compuestos fenólicos tales como flavonoides, terpenoides, carotenoides, vitaminas, esteroides, entre otros. Se busca que los alimentos funcionales sean productos de consumo cotidiano.

La leche y sus derivados son productos cuyo consumo y producción ha ido en aumento en los últimos 25 años, representando un grupo de alimentos importante en el que es menester el desarrollo de productos funcionales (OECD y FAO, 2016a). La leche de cabra representa el 2.6% de la producción mundial, por debajo de la producción de la leche de vaca; sin embargo, el consumo de leche de cabra se ha incrementado gracias a su mayor digestibilidad de grasa y proteína y a la baja alergenicidad de la caseína propia de esta leche. En México, se producen 160 mil litros de leche caprina, pero ésta es consumida en forma de queso o cajeta. El mayor inventario caprino se encuentra en el estado de Puebla específicamente en la mixteca poblana, lugar donde el clima semi-cálido subhúmedo exige el uso de recursos vegetales forrajeros (especialmente en estiaje) que son consumidos gracias a la adaptabilidad de las cabras a los distintos tipos de forrajes.

Las *Acacias* son el género más grande de leguminosas con amplia distribución en el mundo, las cuales crecen en climas cálidos y semi-cálidos. Su follaje y las vainas se aprovechan como alimento para ganado caprino en las regiones áridas de México, y en especial en la mixteca poblana. Estudios realizados en la región semiárida de México, identificaron y evaluaron 25 especies vegetales consumidas por caprino en pastoreo, dentro de las cuales se encontraban *Acacia farnesiana* y *Acacia shaffneri* con alto contenido de compuestos bioactivos (Cuchillo *et al.*, 2013). Dentro de estos compuestos bioactivos se han identificado compuestos fenólicos terpenos y esteroides (Hussein *et al.*, 2002; Lin *et al.*, 2009; Pedernera *et al.*, 2010; Abrantes *et al.*, 2013; Sánchez *et al.*, 2013; Delgadillo *et al.*, 2018).

Se sabe que la composición de la leche varía de acuerdo con distintos factores tales como el estado de lactación, la estación del año y el tipo de alimentación, principalmente en lo que respecta a la composición de ácidos grasos ([Jenness, 1980](#); [Ellis et al., 2006](#), [Sanz Sampelayo et al., 2007](#)). Bajo este principio, la leche es un alimento al cual se pueden transferir compuestos bioactivos mediante la alimentación estratégica del animal productor ([Tian et al., 2019](#)). Por ello, el propósito de este ensayo fue evaluar el efecto de la leche de cabras alimentadas con una dieta base complementada con frutos de *Acacia farnesiana* o dieta de pastoreo sobre alteraciones metabólicas *in vivo* de ratones C57BL/6 con obesidad inducida por dieta.

II. Antecedentes

II.1 Balance energético

La energía es requerida por un cuerpo para realizar trabajo. En los humanos, el cuerpo obtiene energía a partir de las macromoléculas provenientes de los alimentos: hidratos de carbono, proteínas y lípidos. Estas moléculas son metabolizadas y la energía producida es utilizada para el mantenimiento de las funciones corporales en forma de gasto energético basal (GEB) en el cual también se incluye el gasto energético en reposo (GER), termogénesis alimentaria (TA) y actividad física (AF); estos elementos constituyen el gasto energético total (GET). Por consiguiente, debe existir un balance energético en el cual la energía consumida sea empleada. Cuando no es así, existe un aumento de peso corporal en forma de tejido adiposo. En este sentido, el peso ha sido indicador del gasto energético ([Spiegelman y Flier, 2001](#); [Ireton-Jones, 2017](#)).

El GEB corresponde a la cantidad mínima de energía requerida para el mantenimiento del individuo. Éste contribuye en un 60-70% al GET en individuos sedentarios y 50% en individuos activos. El valor de este parámetro puede conocerse cuando una persona se encuentra en reposo físico y mental y en un ambiente termoneutral ([Pinheiro Volp et al., 2011](#); [Ireton-Jones, 2017](#)).

El gasto energético en reposo (GER) se expresa como la energía gastada en las funciones normales del cuerpo y la homeostasis. En estos procesos se involucra la respiración, la circulación, el mantenimiento del sistema nervioso central, el transporte de iones en células, la síntesis de compuestos y el mantenimiento de la temperatura corporal. El principal factor que influye sobre el gasto energético en reposo es la cantidad de masa de tejido magro, el cual contribuye con 20% del GER con respecto al resto de los órganos. Dado que la cantidad de tejido magro varía con la edad, el género, la composición corporal y el tamaño del cuerpo, estos factores influyen directamente sobre el GER ([Gallagher et al., 2006](#); [Ireton-Jones, 2017](#)).

II.2 Tejido adiposo

El tejido adiposo además de ser considerado como un almacén energético, es un órgano endócrino, parácrino y autócrino que regula la homeostasis metabólica; se compone de adipocitos, tejido conectivo y otras células como glóbulos rojos, células endoteliales, neuronales y pericitos. Se ubica en diferentes zonas del cuerpo, no es uniforme y presenta diferencias morfológicas discretas (Ibrahim, 2010; Berry *et al.*, 2013; Coelho *et al.*, 2013). En los mamíferos existen dos tipos de tejido adiposo: el tejido adiposo pardo y el tejido adiposo blanco. Las funciones de ambos tejidos son distintas al igual que los tipos de adipocitos y su morfología.

El tejido adiposo pardo (TAP) no está presente mayoritariamente en adultos pero es abundante en los recién nacidos. Su principal función es la conversión de nutrientes en calor (termogénesis) gracias a la cantidad de mitocondrias presentes (Spiegelman y Flier, 2001; Cannon y Nedergaard, 2004; Berry *et al.*, 2013; Coelho *et al.*, 2013).

El tejido adiposo blanco se encuentra distribuido en todo el cuerpo en la región subcutánea y visceral, principalmente (Cuadro 1). Su función principal es el almacenamiento de lípidos, los cuales serán liberados a la circulación como ácidos grasos y oxidados para la producción de energía cuando el organismo lo requiera. Este tejido libera sustancias endócrinas con actividad metabólica conocidas como adipocinas (leptina, interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF- α), adiponectina, resistina, visfatina, angiotensina, inhibidor y activador de plasminógeno (PAI-1), proteína quimioatrayente de macrófagos y monocitos (MCP-1) y la proteína estimuladora de acilación (ASP), entre otras), las cuales comunican al tejido adiposo con otros tejidos y con el sistema nervioso central para regular el apetito, el balance energético y la inmunidad (Kershaew y Flier, 2004; Ibrahim, 2010; Coelho *et al.*, 2013; Feijóo-Bandín *et al.*, 2016).

Los adipocitos hipertróficos se caracterizan por ser resistentes a la insulina, lo que los hace hiperlipolíticos ya que no responden favorablemente al efecto inhibitorio de la lipólisis de la insulina. Los adipocitos pequeños son más sensibles a la insulina y tienen alta afinidad por los ácidos grasos libres y los triacilglicerolos, lo cual permite una

mayor acumulación de grasa. Por otra parte, cuando existe una acumulación excesiva de grasa, los adipocitos pueden aumentar de tamaño y volverse disfuncionales. Cuando el tejido adiposo excede la capacidad de aumentar su tamaño y almacenar más lípidos, estos comienzan a depositarse en otras zonas fuera de este tejido (Ibrahim, 2010).

Cuadro 1. Comparación entre tejido adiposo visceral y subcutáneo.

Características	Tejido adiposo	
	Visceral	Subcutáneo
Localización	Área abdominal en mesenterio y omentum	Área femerogluteral y pared abdominal
Proporción en cuerpo	5-8%	80%
Adipocitos	Largos	Pequeños
Resistencia a insulina	Resistente	No resistente
Actividad lipolítica	Muy activo	Poco activo
Captación de glucosa	Alta	Baja
Actividad secretora	Muy activo	Poco activo
Adipocinas secretadas en mayor proporción	IL-6, PAI-1, angiotensinogeno, resistina	Leptina y adiponectina*

(Fuente: Lihn *et al.*, 2004; Ibrahim, 2010; Coelho *et al.*, 2013)

*Se han encontrado resultados contradictorios que requieren investigación.

La proporción del tejido adiposo en una persona se distribuye como: androide y ginoide (Figura 1). Conocer la distribución permite predecir si existe riesgo de padecer enfermedades coronarias, dislipidemias, hipertensión, diabetes, hígado graso no alcohólico, entre otras. Se ha identificado que poseer una mayor cantidad de tejido adiposo visceral (TAV) incrementa el riesgo de padecer estas enfermedades (Jacobs *et al.*, 2010). El TAV hiperlipolítico presenta una alta actividad pro-inflamatoria con la presencia de resistina, TNF- α e IL-6 además de leptina (Kershaw y Flier, 2004; Bernstein, 2010; Lysen e Israel, 2017; Noland, 2017). De igual manera la presencia de TNF- α en altas concentraciones es debido a la infiltración de macrófagos atraídos por la secreción de MCP-1 y otras sustancias (Coelho *et al.*, 2013). En este sentido se reconoce a la obesidad como un estado de inflamación crónica en el cual la producción de adipocinas se encuentra desbalanceada y contribuye al desarrollo de anomalías metabólicas (Noland, 2017).

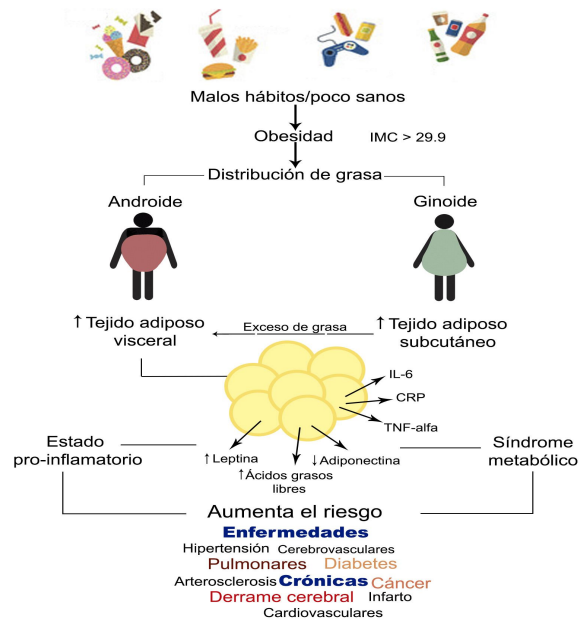


Figura 1. Consecuencias de la obesidad.

Imagen adaptada y generada por el autor. Fuente: [Bernstein, 2010](#); [Ibrahim, 2010](#), [Feijóo-Bandín et al., 2016](#)

II.3 Obesidad

La obesidad es una enfermedad caracterizada por la acumulación anormal de grasa, como resultado de un balance inadecuado entre la energía consumida y la energía gastada; las causas son un conjunto de factores agrupados en el estilo de vida, el ambiente y la genética (factores psicológicos, culturales y fisiológicos; Figura 2). No obstante, destacan dos factores causantes de obesidad: aumento en la ingesta de alimentos de alta densidad energética (comúnmente con alto contenido de hidratos de carbono, grasa y sal) y una disminución en la actividad física debido a un estilo de vida sedentario en el que las actividades desempeñadas por los individuos requieren un mínimo esfuerzo físico ([Lysen e Israel, 2017](#); [Davis et al., 2018](#); [Ravussin y Ryan, 2018](#); [WHO, 2018a, 2018b](#)). En la Figura 3, se observa un aumento en la incidencia mundial de esta enfermedad, durante las últimas tres décadas tanto en niños, como en adolescentes y adultos.



Figura 2. Factores que intervienen en la obesidad.

Imagen adaptada y generada por el autor. Fuente: [Lysen e Israel, 2017](#); [Davis et al., 2018](#); [WHO, 2018b](#)

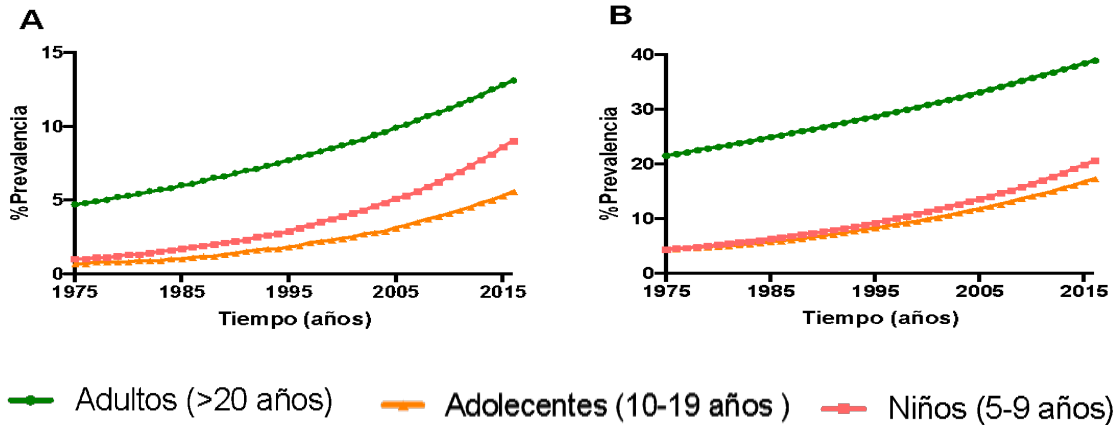


Figura 3. Prevalencia mundial de sobrepeso y obesidad desde 1975-2016

Imagen adaptada y generada por autor. (A) Prevalencia de obesidad. (B) Prevalencia de sobrepeso. Fuente: [WHO, 2017a](#); [2017b](#); [2017c](#); [2017d](#)

En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio camino (ENSANUT) ([INSP, 2016](#)), se observó un incremento en la incidencia de sobrepeso y obesidad combinada en adolescentes al igual que en adultos mayores de 20 años. Los

hábitos de alimentación (bebidas lácteas azucaradas, botanas, dulces y postres y cereales dulces), reducción actividad física, trastornos de sueño (<7h/día) y hábitos sedentarios favorecen la obesidad y el sobrepeso. La relevancia de esta enfermedad radica el incremento del riesgo de padecer síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, diabetes, dislipidemias, hígado graso no alcohólico y cáncer ([Jacobs et al., 2010](#); [Lysen e Israel, 2017](#); [Noland, 2017](#); [WHO, 2018a](#)).

II.4 Intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina

Una de las consecuencias de la obesidad es el síndrome metabólico, el cual es el conjunto de anomalías metabólicas que incluyen altos niveles de triacilgliceroles en sangre, dislipoproteinemias, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hipertensión. Las personas que lo padecen se encuentran en un estado pro-oxidativo, pro-inflamatorio y pro-trombótico ([NHLBI, 2012](#)). El desarrollo de la resistencia a la insulina (RI) e intolerancia a la glucosa acoplado a un incremento de la secreción de IL-6 y TNF- α por el tejido adiposo, evita la captación de glucosa por las células promoviendo la preferencia por los ácidos grasos libres (AGL) como fuente de energía. Un incremento en la cantidad de éstos en el tejido adiposo, plasma, hígado y otros órganos explican parcialmente el desarrollo de la RI. Inicialmente, el exceso de triglicéridos en el TAV causa hipertrofia de los adipocitos, propiciando su RI. Por consiguiente, no responden al efecto anti-lipolítico de la insulina, exacerbando este proceso ([Ibrahim, 2010](#); [Al Goblan et al., 2014](#)). La liberación excesiva de AGL por el TAV produce su elevación en plasma, lo que aumenta su captación por el hígado, favoreciendo su acumulación. Además del flujo de AGL al hígado, estos también pueden comenzar a acumularse en músculo y páncreas ([Fraulob et al., 2010](#)).

La RI se hace presente en el músculo como consecuencia de la acumulación de AGL, disminuyendo la captación de glucosa por los miocitos, pero favoreciéndola en el hígado para su posterior conversión en grasa contribuyendo al desarrollo del hígado graso no alcohólico. De igual manera, al disminuir el transporte de glucosa mediado por insulina en el músculo, existe una preferencia por los AGL como fuente de energía

causando hiperglicemia e hiperinsulinemia en plasma (Ibrahim, 2010). El estudio de la RI en músculo es amplio, se ha propuesto que un exceso de ácidos grasos saturados en la periferia de este órgano interfiere en el transporte de glucosa mediado por insulina (Figura 4). Se cree que éstos interfieren en la cascada de señalización producida por la unión de la insulina con su receptor en la membrana del miocito que permitirá la captación de glucosa por GLUT 4 (Martins *et al.*, 2012).

Cuando los niveles de glucosa en sangre son altos, el páncreas secreta insulina para activar su captación por otros órganos. Cuando la glicemia es demasiado alta (causada por RI en músculo u otro órgano), la demanda de insulina aumenta y las células β sanas son capaces de abastecer estos requerimientos. Por otra parte, la acumulación de grasa en la zona visceral y el hígado graso favorece la deposición de grasa en el páncreas causando una falla en las células β (Neligan, 2010). Las consecuencias de la disfuncionalidad de estas células son la secreción basal aumentada de insulina o falla en la estimulación de secreción de insulina por glucosa, causando hiperglicemia (Al Goblan *et al.*, 2014).

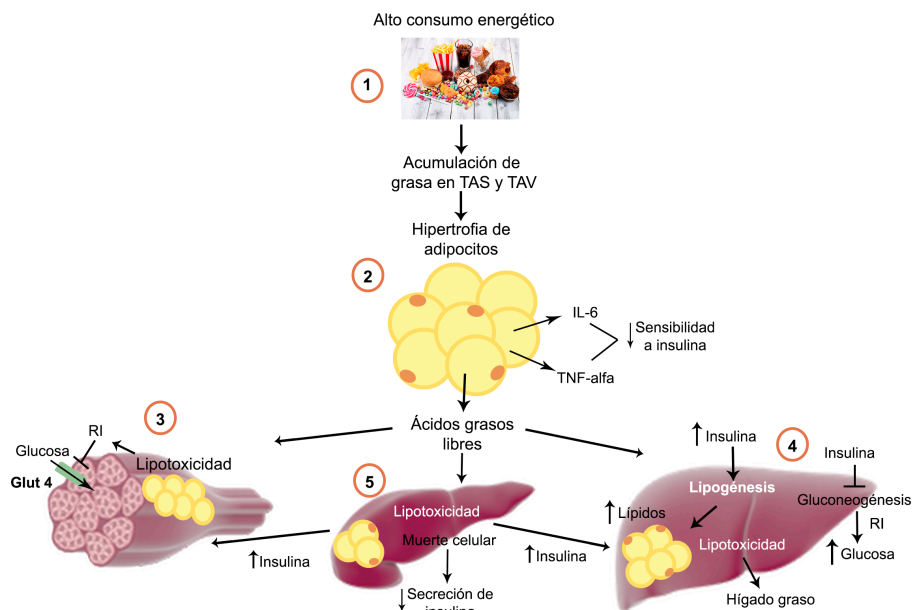


Figura 4. Modelo de desarrollo de resistencia a insulina.

Imagen adaptada y generada por el autor. 1,2,3,4,5 indica orden de eventos en el desarrollo de resistencia a la insulina. Fuente: Neligan, 2010; Ibrahim, 2010; Al Goblan *et al.*, 2014; Martins *et al.*, 2012

II.5 Alimentos funcionales

Los alimentos funcionales son definidos como cualquier alimento natural o procesado que contienen compuestos conocidos, que son biológicamente activos. Que en cantidades definidas, efectivas y no tóxicas, proveen un beneficio clínicamente probado y documentado para la prevención, manejo o tratamiento de enfermedades crónicas (Martirosyan y Singh, 2015).

El término de alimento funcional nació en Japón; siendo pionero en el estudio de sus propiedades y de su regulación normativa. Para que un alimento sea denominado como funcional, se debe seguir un método de investigación que lo consolide como tal. Inicialmente se estudia la matriz alimenticia para identificar los compuestos presentes que puedan presentar actividad biológica. Esta actividad se evidenciará estableciendo marcadores biológicos que se evaluarán en un modelo *in vivo* o *in vitro*. Éstos deben ser confiables, reproducibles y específicos para el efecto estudiado, que puede ser bioquímico, fisiológico, de comportamiento o psicológico. Los marcadores son resultados de análisis específicos para la ruta biológica sobre la que actúa un compuesto y pueden conocerse a partir de estudios realizados en fluidos, tejidos o heces fecales en los que se han medido proteínas, enzimas y metabolitos, entre otros. Una vez finalizada esta etapa, el establecimiento de la cantidad efectiva y no tóxica a consumir para observar el efecto, se logra mediante la experimentación en humanos. Esta etapa en conjunto con el desarrollo de un vehículo es de suma importancia, ya que es preferible o indispensable que un alimento funcional forme parte del consumo cotidiano y que esté presente en la dieta en cantidades recomendadas por instituciones oficiales (Roberfroid, 2000; Biesalski *et al.*, 2009; Martirosyan y Singh, 2015; Leal *et al.*, 2016).

Finalmente, se difunde el consumo de este alimento y se realizan estudios epidemiológicos que ratifiquen y avalen los efectos a largo plazo del producto y así determinar su efectividad. Adicionalmente, el concepto de alimentos funcionales excluye a los “nutraceuticos” (Roberfroid, 2000; Martirosyan y Singh, 2015).

II.6 Compuestos bioactivos en alimentos

Los compuestos bioactivos se encuentran en los alimentos como lípidos, proteínas o péptidos, hidratos de carbono y en menores proporciones compuestos fenólicos, terpenoides, compuestos azufrados, vitaminas y esteroides, entre otros (Aluko, 2012; Anal *et al.*, 2014). Estos compuestos actúan a través de distintos mecanismos y en diversos órganos para mejorar la salud o disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas degenerativas. En la Figura 5, se describe la actividad biológica de estas moléculas, pudiendo ser antimicrobiana y antioxidante; así como funciones en órganos como el intestino induciendo la diversidad de la microbiota y el sistema nervioso, modulando la producción de sustancias que regulan las emociones, el desarrollo cognitivo, la percepción del dolor y el apetito, entre otros (Roberfroid, 2000). La actividad de muchos compuestos depende de su capacidad de alcanzar los órganos diana en su forma activa, lo cual continúa en investigación.







Compuesto	Proteínas <i>Péptidos, aminoácidos</i>	Lípidos <i>Poliinsaturados, saturados de cadena corta y media</i>	Hidratos de carbono <i>Polisacáridos no digeribles</i>	Polifenoles <i>Ácidos fenólicos, Flavonoides, Amidas polifenólicas</i>	Vitaminas	Otros <i>Terpenoides, Compuestos azufrados</i>
Fuente principal						
Actividad biológica	Antimicrobianos, Hipotensivos, Hipocolesterolémicos, Antitrombóticos, Antioxidantes, Aumenta biodisponibilidad de minerales	Antiinflamatorios, Anticancerígenos, Disminución de niveles de triglicéridos y colesterol, Aumento de termogénesis, Prevención de resistencia a insulina	Disminuye absorción de glucosa, colesterol y lípidos posprandial, Mejora respuesta a insulina, Promueve saciedad, Proliferación de bifidobacterias (producción de sustancias antitumorales y anticarcinogénicas)	Prevención de enfermedades cardíacas, neurodegenerativas y cáncer, Antioxidantes, Antiinflamatorios, Antitrombótico, Actividad hormonal	Antioxidantes, Hormonas	Antioxidantes, Antiinflamatorios, Hipocolesterolémicos, Antitrombóticos, Hipoglucemiantes, Prevención de enfermedades cardiovasculares
Ejemplos	Caseínas, α-lactalbúmina, β-lactoglobulina, Lisozima, Lactoferrina	Ácido butírico, Ácido cáprico y caprílico, EPA, DHA y ALA	Fructo-, malto-, isomalto- y xilo-oligosacáridos	Epigallocatequina, Epicatequina, Resveratrol, Antocianinas	Vitamina C, Vitamina A, Vitamina E	Fitosteroles, Glucosinolatos, Alicina

Figura 5. Compuestos bioactivos presentes en alimentos

Imagen adaptada y generada por el autor. Fuente: Yamashita *et al.*, 1984; Bouhnik *et al.*, 1999; Nijveldt *et al.*, 2001; Arts y Hollman, 2005; Delzenne y Cani, 2005; Graf *et al.*, 2005; Delmée *et al.*, 2006; Tsao, 2010; Brewer, 2011; Aluko, 2012; Anal *et al.*, 2014

II.7 Leche

La leche es la secreción natural de las glándulas mamarias de las vacas sanas o cualquier otra especie animal, excluido del calostro ([Secretaría de Salud, 2010](#)). La leche es un producto de consumo mundial, más de 6 billones de personas alrededor del mundo consumen leche y derivados, siendo estos últimos los de mayor consumo cotidiano. La población de países en vías de desarrollo es la que más los consume, siendo Norte América la región con el mayor consumo con 250 kg por persona al año ([FAO, 2018a, 2018b](#)). Se espera que esta tendencia aumente dado que este efecto se ha observado a partir de datos obtenidos desde hace dos décadas (Figura 6). Aunque la tasa de incremento ha registrado algunos intervalos no favorables, la tendencia continuará en aumento ([OECD y FAO, 2016a](#)).

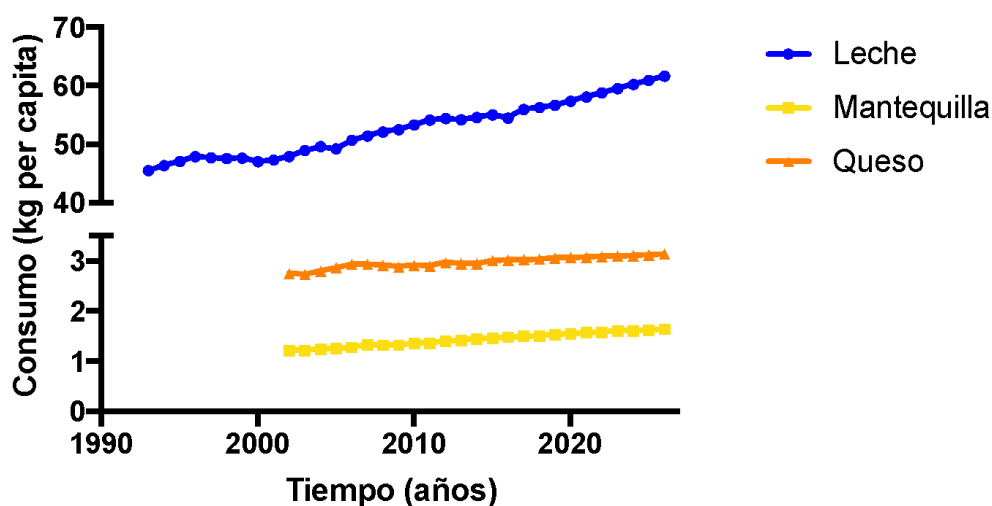


Figura 6. Consumo mundial de leche y derivados.

Perspectivas basadas desde 1993-2026. Imagen adaptada y generada por el autor. Fuente [OECD y FAO, 2016b](#)

La producción mundial de leche ha crecido (1986 a 2016) de 522 a 798 millones de toneladas, siendo India el mayor productor con un 16% de la producción mundial ([FAO, 2013; FAO, 2018a](#)). La leche que se produce en mayor cantidad (85%) y que ha sido estudiada con mayor frecuencia es la leche bovina; sin embargo, otros tipos de leche contribuyen a la producción mundial como la de búfala (11%), cabra (2%), oveja (1%) y camella (0.4%) ([FAO, 2013](#)).

En México, poco más del 60% de la población consume alimentos lácteos, siendo el grupo de escolares el que más consume (66%) con respecto a adolescentes y adultos (61%), y es un grupo de alimentos que se encuentra dentro los alimentos recomendables (INSP, 2016). De acuerdo con la SAGARPA (2018), el consumo de leche *per capita* es de 98.7 L, el cual ha aumentado con respecto a años anteriores al igual que su producción.

La leche es un alimento que provee proteínas y grasas de alta calidad, además de contribuir al cumplimiento de los requerimientos de calcio, magnesio, selenio, riboflavina, vitamina B₁₂ y B₅. Esto es particularmente importante para la población de países en vías de desarrollo ya que frecuentemente se observa un problema de desnutrición debido a deficiencias en micronutrientes como hierro, yodo, vitamina A y B₁₂, folato y zinc, entre otros (Burchi *et al.*, 2011; FAO, 2018b).

La leche de animales domésticos contiene una alta proporción de ácidos grasos saturados donde el 40% corresponde a los ácidos grasos láurico, mirístico y palmítico, aunque también contiene una alta proporción de ácido esteárico. En cuanto a los ácidos grasos insaturados, uno de los que se encuentran en mayor proporción es el ácido oleico. También se encuentran en menores proporciones ácidos grasos de interés biológico como el ácido linolénico conjugado (CLA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido α -linolénico (ALA). Se reconoce que el contenido de ácidos grasos y otros nutrimentos en la leche, varía dependiendo de la estación del año, el sistema de alimentación del animal, el forraje y el estado de lactación, entre otros (Ellis *et al.*, 2006; Sanz Sampelayo *et al.*, 2007; FAO, 2018b).

Además de los ácidos grasos, las proteínas que contiene la leche son de buena calidad y producen péptidos bioactivos durante la digestión, que favorecen la regulación del apetito, efectos insulíntrópicos, hipoglucemiantes e hipotensivos (Luhovyy *et al.*, 2007; Jakubowicz y Froy, 2013; Yamin *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2011). De igual manera se ha establecido que los productos lácteos favorecen la pérdida de peso debido a que el calcio y la 1,25-hidroxi vitamina D regulan el metabolismo de lípidos en los adipocitos, estimulando la oxidación de grasa e inhibiendo la lipogénesis (Zemel, 2003;

FAO, 2013). Además, se ha estudiado que el calcio favorece la excreción de grasa en heces, lo que evita su acumulación (Jacobsen *et al.*, 2005).

A pesar de los efectos biológicos de la leche, existen estudios que sustentan que su consumo favorece una ingesta energética alta (Hollis y Mattes, 2007). Se ha planteado la posibilidad de que la leche, al contener el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) en pequeñas cantidades (4-50 ng/mL), cuya señalización se encuentra relacionada con la regulación del crecimiento fetal, la proliferación celular, la patogénesis de acné, la arterosclerosis, la diabetes, el cáncer, la obesidad y las enfermedades neurodegenerativas; pueda actuar favorablemente al desarrollo de estas anomalías. No obstante, estos mecanismos no han sido estudiados, solamente se ha planteado la hipótesis que requiere mayor investigación (Melnik, 2009; Yamin *et al.*, 2014).

II.8 Leche de cabra

La leche de cabra contribuye en un 2% a la producción mundial (FAO, 2018a). Se consume y produce principalmente en el sur de Asia en India y Bangladesh en regiones rurales (FAO, 2013). En México, su producción es de aproximadamente 160 mil litros, distribuida entre Coahuila con 37.2%, Durango con 21%, Guanajuato con 16.8%, Nuevo León con 9.9%, Jalisco con 3.7% y Zacatecas con 3.2% (SAGARPA, 2015).

La producción de leche de cabra para consumo humano en México, se encuentra por debajo de países asiáticos y algunos europeos (FAO, 2017). Se sabe que la producción de leche caprina se encuentra destinada a la elaboración de queso y productos de confitería (SAGARPA, 2017), siendo México el noveno productor mundial de queso de cabra (Figura 7).

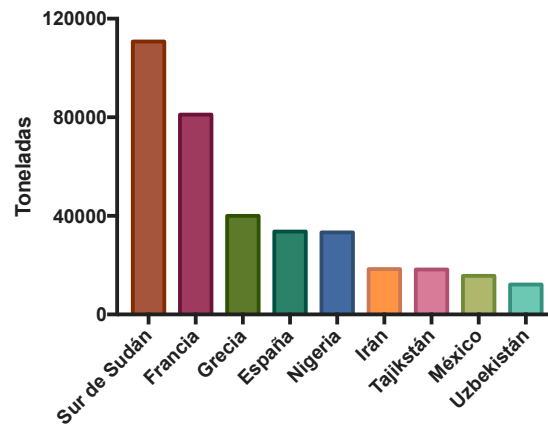


Figura 7. Producción de queso de cabra en el mundo.
Imagen adaptada y generada por el autor. Fuente [FAO, 2017](#)

La composición de la leche de cabra no presenta grandes diferencias con respecto a la de vaca (Cuadro 2). Por otra parte, las diferencias radican en el tipo de nutrimentos que contiene u otras características fisicoquímicas, es decir, en la composición de ácidos grasos, en el tamaño del glóbulo de grasa y tipo de proteínas ([Haenlein, 2004](#); [Raynal-Ljutovac *et al.*, 2008](#); [Young, 2010](#); [Clark y Mora, 2017](#)).

Cuadro 2. Composición de la leche de cabra y de vaca

Componente	(g/100 mL de leche)	
	Leche de cabra	Leche de vaca
Energía (kcal)	66	62
Proteína	3.4	3.3
Lípidos totales	3.9	3.3
Lactosa	4.4	4.7
Cenizas	0.8	0.7
Minerales	(mg/100 mL)	
Calcio	125	112
Sodio	48	42
Magnesio	14	11
Fósforo	100.4	91
Potasio	202	145
Selenio (µg)	1.1	1.8
Manganeso (µg)	18	8
Vitaminas	(µg/100 mL)	
Vitamina A (IU)	167	208
Vitamina D	0.1	0.2
Vitamina C (mg)	1.1	1.0
Vitamina E	50	80
Tiamina	68	40

Riboflavina	130	200
Niacina	240	130
Vitamina B ₆	50	40
Folato	1.0	8.5
Vitamina B ₁₂	0.07	0.51
Biotina	2.5	2.0
Lípidos		(g/100 mL)
Ácidos grasos saturados	2.5	2.9
Colesterol (mg)	10	15

Fuente: [Young, 2010](#); [FAO, 2013](#); [USDA, 2018a](#), [2018b](#)

Estudios en leche de cabra destacan diferencias importantes de las proteínas del suero y caseína con respecto a la leche de vaca. La razón del estudio de estas diferencias es que éstas juegan un papel importante en la alergenicidad de la leche ([Clark y Mora, 2017](#)). La leche de vaca contiene proteínas potencialmente alergénicas entre las que se encuentran enzimas, caseínas (α , β y κ) y proteínas del suero como α -lactalbúmina, β -lactoglobulina, albúmina sérica bovina e inmunoglobulinas. No obstante, las proteínas de mayor alergenicidad son las caseínas y la β -lactoglobulina. La leche de cabra contiene una fracción mayor de β -caseína, similar a la leche humana lo que la hace más digerible ([El-Agamy, 2007](#)).

La leche de cabra como alternativa a la leche de vaca aplica cuando la alergia presente en la persona no involucra mecanismos inmunológicos mediados por IgE ([El-Agamy, 2007](#)). Una de las diferencias estudiadas entre ambas leches es la alergenicidad causada por la caseína α , la cual presenta 2 fracciones: α_{s1} y α_{s2} . Con respecto a la leche de cabra, ésta presenta una cantidad menor de la fracción α_{s1} y su estructura primaria es diferente, lo cual se debe a un polimorfismo en el gen que codifica para esta proteína en cabras ([Haenlein, 2004](#); [Raynal-Ljutovac et al., 2008](#); [Ballabio et al., 2011](#); [Clark y Mora, 2017](#)).

Los glóbulos de grasa en la leche de cabra son de menor tamaño que los de la leche de vaca ([Clark y Mora, 2017](#)). De igual manera, los ácidos grasos más abundantes son los de cadena media, los cuales llevan su nombre gracias a este factor: ácido cáprico, ácido caproico y ácido caprílico. Estos ácidos grasos son liberados en el estómago por la lipasa gástrica y en el duodeno por la lipasa pancreática para ser absorbidos

directamente por los enterocitos sin ser esterificados. Una vez absorbidos, son transportados por vía porta al hígado para ser oxidados, lo que evita su acumulación en el tejido adiposo. Por esta razón, se destaca que la leche caprina es de más fácil digestibilidad que la leche bovina, además de que estos ácidos grasos representan una fuente de energía rápida para individuos que sufren de desnutrición o aquellos que presentan problemas de absorción de grasas debido a fallas en secreción de sales biliares, insuficiencia pancreática o pacientes que han sufrido una resección intestinal (Alfárez *et al.*, 2001; Sanz-Sampelayo *et al.*, 2007; Raynal-Ljutovac *et al.*, 2008).

De igual manera, la leche de cabra contiene oligosacáridos presentes en la leche materna como el ácido siálico (ácido n-acetilmurámico). Este oligosacárido está presente en una mayor proporción comparada con la leche de vaca con 23 mg/100g contra 6 mg/100 g respectivamente (Puente *et al.*, 1996). El ácido siálico es considerado como parte de la fibra dietética que promueve la proliferación de bifidobacterias en recién nacidos, además, este polímero es confundido como mucosa intestinal por microorganismos patógenos lo cual evita su proliferación en el intestino y se cree que participa en el desarrollo del cerebro del neonato (Gopal y Gill, 2000; Raynal-Ljutovac *et al.*, 2008).

La leche de cabra continua en investigación dado que su composición le confiere propiedades tecnológicas únicas que pueden ser aprovechadas para el procesamiento y la obtención de productos como quesos frescos y madurados, así como de productos de confitería.

II.9 Ganado caprino

El mayor inventario de cabras en el mundo pertenece al continente asiático, donde China es el país que más cría cabras y a su vez el mayor productor de carne con 1, 474,519.42 toneladas de carne en promedio por año (Figura 8). América es el continente que contribuye con 4.3% al inventario caprino, siendo Brasil, México y Argentina los de mayor importancia; países que a su vez son los mayores productores de carne en el continente americano (FAO, 2017). La cabra es un animal que habita en

regiones de todo el mundo, aunque en distinta proporción y diferentes razas. Este hecho provee información sobre la capacidad de adaptación que tienen las cabras a distintos sistemas de alimentación, ambientes y climas. Se ha discutido que la adaptabilidad de las cabras es única gracias a la alta eficiencia en su digestión, su tamaño, sus habilidades metabólicas para reducir sus requerimientos de agua y proteína, así como su capacidad de digerir forrajes de baja digestibilidad como arbustos u otras fuentes que contienen celulosa y lignina, pero que son digeribles gracias a la microbiota ruminal de las cabras (Silanikove, 2000; Alexandre y Mandonnet, 2005).

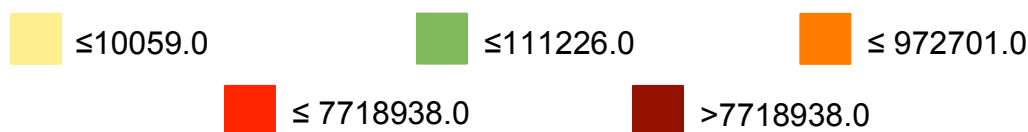
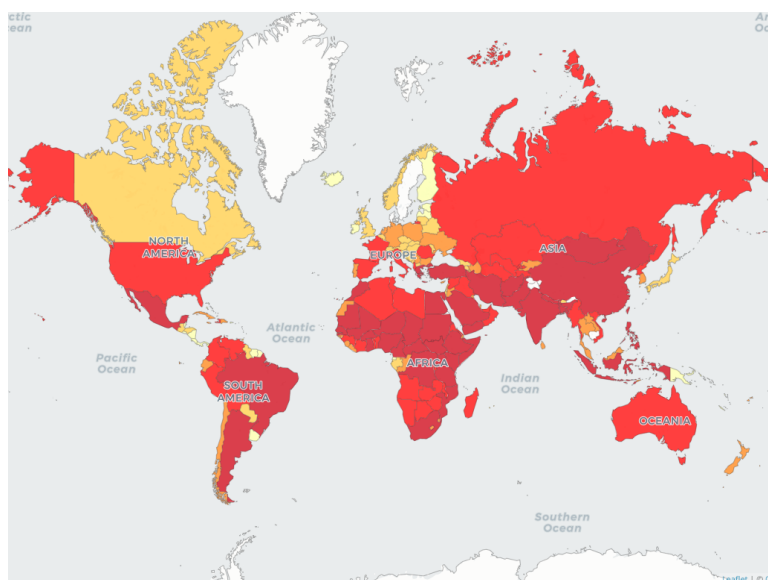


Figura 8. Inventario mundial de ganado caprino.
 Cantidades expresadas en cabezas de ganado.
 Imagen adaptada por el autor. Fuente: [FAO, 2017](#)

La cabra fue introducida a México por los españoles hace más de 400 años (Calderón *et al.*, 2011a; SAGARPA, 2017), las razas que se explotan para la obtención de carne son la Angora, Boer, Toggenburg y criolla, mientras que para la producción de leche se encuentran la raza Alpina, Anglonubia y Saanen (SAGARPA, 2017). Las entidades mexicanas con mayor población caprina son Puebla con 15.4%, Oaxaca con 12%, San Luis Potosí con 10.5%, Guerrero con 7.9% y Zacatecas con 6.1%. La cría de los

caprinos en México, además de la obtención de leche para productos procesados, está destinada a la producción de carne, a la utilización de la piel para la obtención de cuero y la fabricación de zapatos, guantes, billeteras, entre otros (SAGARPA, 2017).

El mayor inventario caprino se encuentra en los estados de Puebla y Oaxaca, principalmente en la región de la mixteca. Esta zona está caracterizada por la presencia de un clima semi-cálido subhúmedo, donde la lluvia es escasa y la temperatura oscila entre 12 y 18°C (Figura 9; García, 2004; Calderón *et al.*, 2011a), además de la presencia de flora perteneciente a selva caducifolia (Challenger y Soberón, 2008).

A



B



C

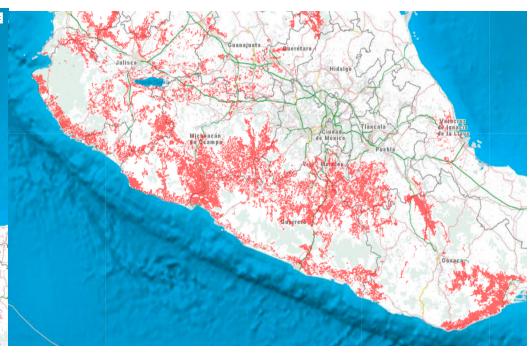


Figura 9. Región de la mixteca

(A) Señalización de la región mixteca en la República Mexicana. (B) Señalización de clima cálido semi-cálido subhúmedo (rosa) y templado subhúmedo (verde). (C) Señalización de selva caducifolia (rojo). Fuente: INEGI, 2008a; INEGI, 2008b; Fundación Ayú, 2015

Dentro de las especies vegetales reconocidas en esta área se encuentran el copal (*Brusera bipinnata* y *B. copallifera*), coco introducido (*Cocos nicifera*), tepeguaje (*Lysiloma spp.*), huizache (*Acacia farnesiana*) y otras especies de leguminosas como *A. cochliacantha*, *Lysiloma tergemina*, *Mimosa lacerata*, *Acacia pennatula* y *Leucaena esculenta*, entre otras, de las cuales se sabe que algunas son utilizadas por las cabras en pastoreo; aunque no todas son altamente digeribles, contienen una proporción de proteína importante de 16% aproximadamente (Calderón *et al.*, 2011b, CONABIO, 2012).

II.10 Árboles y arbustos como fuente forrajera

La utilización de diversas fuentes forrajeras para el ganado caprino ha sido evaluada en países asiáticos y africanos (Ben Salem *et al.*, 2001; Devendra y Sevilla, 2002; Sarwar *et al.*, 2002). Muchas de estas fuentes forrajeras son residuos de la industria agrícola, flora local (arbustos, cactáceas, pastos, leguminosas, etc.) o recursos no convencionales (cáscara de cacao, residuos de camarón, residuos de semillas, etc.) que al ser obtenidos en proporciones importantes y gracias a las características metabólicas de las cabras, representan una alternativa de alimentación económica.

Estudios realizados en árboles de leguminosas concluyen que existe un alto potencial en la utilización de estos forrajes en época de estiaje, en regiones áridas y en diversos sistemas de alimentación. Adicional a los parámetros como la digestibilidad y contenido de proteína, la cantidad de compuestos bioactivos en este tipo de vegetación y sus efectos metabólicos *in vivo* en el modelo caprino han sido evaluados (Devendra, 1985; Devendra, 1992; Devendra y Sevilla, 2002; Sarwar *et al.*, 2002; Makkar, 2003; Blache *et al.*, 2008; Calderón *et al.*, 2011b). La importancia de estos compuestos radica en conocer si existe algún efecto de la alimentación sobre la composición de carne y leche (Raynal-Ljutovac *et al.*, 2008; Toral *et al.*, 2011; Vasta y Luciano, 2011). La presencia de compuestos bioactivos en el metabolismo de los rumiantes o provee productos de origen animal con algunas ventajas nutricionales (Vasta *et al.*, 2009; Hilario *et al.*, 2010), tecnológicas (Merin, 2000; Boyazoglu y Morand-Fehr, 2001; Nieto *et al.*, 2010), y

sensoriales (Roy *et al.*, 2002; Priolo *et al.*, 2009; Nieto *et al.*, 2010), entre otras (Figura 10).



Figura 10. Ventajas obtenidas en productos de cabras alimentadas en pastoreo o con vegetación local.

Imagen adaptada y generada por el autor. Fuente: Merin, 2000; Boyazoglu y Morand-Fehr, 2001; Roy *et al.*, 2002; Priolo *et al.*, 2009; Vasta *et al.*, 2009; Hilario *et al.*, 2010; Nieto *et al.*, 2010

Se ha buscado que la modificación del perfil químico de los productos de origen animal se logre de una manera natural, es decir, que estén presentes compuestos benéficos sin la necesidad de ser añadidos por el hombre. Es por ello que la investigación sobre la alimentación animal es relevante, principalmente la alimentación en pastoreo o suplementada con recursos forrajeros no convencionales, gracias a que se ha demostrado que existe una mayor cantidad de componentes benéficos a la salud en productos de animales alimentados bajo este régimen respecto a una dieta convencional; no obstante, la variación en el perfil de ácidos grasos ha sido más estudiado (Ellis *et al.*, 2006; Morand-Fehr *et al.*, 2007). La modificación de la composición de carne y leche por efecto de la alimentación puede llevarse a cabo mediante dos tipos de rutas: por la transferencia directa de compuestos bioactivos del forraje a la leche o carne (Moñino *et al.*, 2008; Hilario *et al.*, 2010) o debido a que los

compuestos modifican rutas metabólicas en el animal provocando la obtención de un perfil químico diferente al comúnmente observado en estos productos ([Morand-Fehr et al., 2007](#); [Vasta y Luciano, 2011](#)).

II.11 Género *Acacia*

Se identifica al género de las Acacias como el segundo más grande de la familia de las leguminosas, cuenta con 1,350 especies distribuidas por el mundo, siendo Australia el país con mayor abundancia con 957 especies, seguida de América con 185 (Figura 11), África con 144 y Asia con 89 ([Maslin et al., 2003](#)).

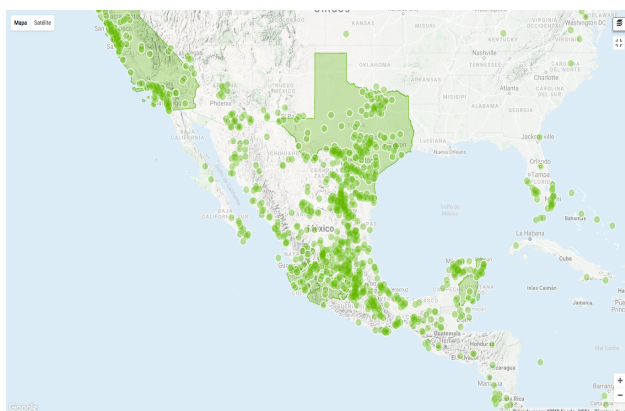


Figura 11. Distribución del género *Acacia* en México
Fuente: [CONABIO, 2018](#)

En las Acacias se han identificado compuestos como aminas, alcaloides, aceites esenciales, aminoácidos no proteicos, cumarinas, diterpenos, ácidos grasos (palmítico, linoleico, oleico, esteárico escualeno, mirístico), triterpenos, fitoesteroles, saponinas, flavonoides, gomas, taninos hidrolizables y condensados ([Seigler, 2003](#)). Algunos de éstos son reconocidos como compuestos biológicamente activos, lo que justifica que diversas partes de la planta sean utilizadas dentro de la medicina tradicional. Se ha documentado que muchos de estos compuestos tienen efectos hipertensivos y vasoconstrictores ([Amos et al., 1999](#)), actividad antioxidante ([Chang et al., 2001](#); [Ogawa y Yasaki, 2018](#)), actividad hipoglucemiante ([Wadood et al., 1989](#); [Hegazy et al., 2013](#); [Chen et al., 2018](#)), antihiperlipidémica ([Hegazy et al., 2013](#)), hipotensiva ([Ogawa y Yasaki, 2018](#)), antiinflamatoria ([Dafalah y Mustafa, 1996](#)) actividad antimicrobiana y

efectos contra el desarrollo de obesidad evitando la acumulación de grasa (Ogawa y Yasaki, 2018), entre otros.

Las plantas del género *Acacia* son utilizadas como forraje para el ganado caprino (Calderón, 2011b; Devendra, 1992), y el estudio de distintas fuentes forrajeras en la zona central de México, ha permitido la identificación de *A. farnesiana* y *A. shaffneri* con alto contenido de polifenoles totales y alta actividad antioxidante con respecto a otras especies vegetales de la misma zona (Cuchillo *et al.*, 2013; Delgadillo Puga *et al.*, 2015).

II.12 *Acacia farnesiana* (L.) Willd

Acacia farnesiana (AF), conocida coloquialmente como huizache, es un árbol de leguminosa cuyos tallos son ramificados y lisos con muchas espinas blancas; sus flores son cortas de color amarillo con un fuerte aroma, sus semillas se presentan dentro de vainas cortas de superficie redondeada y lisa (Figura 12). En América se distribuye desde el sur de Estados Unidos hasta Argentina y, en México se distribuye en la vertiente del Pacífico desde el sur de Sonora hasta Chiapas, y de manera heterogénea en la vertiente Atlántica en climas cálidos y semi-cálidos. AF puede encontrarse en orillas de caminos, arroyos, parcelas abandonadas, terrenos con disturbios o sitios con suelos desde arcillosos hasta arenosos (Gómez *et al.*, 1970). Los estados en los que se encuentra este recurso son: Aguascalientes, Baja California Norte, Baja California Sur, Campeche, Chihuahua, Chiapas, Coahuila, Colima, Durango, Guerrero, Guanajuato, Quintana Roo, Sinaloa, Sonora, Puebla, San Luis Potosí, Tabasco, Tamaulipas, Yucatán, Veracruz y Zacatecas (Heike, 2009) Algunos estudios realizados en los frutos de *Acacia farnesiana*, revelan actividad antioxidante y antiinflamatoria de distintos extractos, los cuales contienen compuestos fenólicos como metil galato, ácido gálico, isómero de digaloilglucosa, entre otros (Delgadillo *et al.*, 2018). Su follaje y las vainas se aprovechan como alimento para ganado caprino en las regiones áridas de México, en especial en la mixteca poblana (Rzedowski, 1988).

A**B**

Figura 12. *Acacia farnesiana* (L.) Willd.

(A) Leguminosa completa. (B) Frutos. Fuente: [Tenorio, 2002](#); [Delgadillo et al., 2018](#)

II.13 *Acacia farnesiana* como recurso forrajero no convencional

La alimentación del modelo caprino con forrajes no convencionales ha sido estudiada como un mecanismo de modificación de la calidad funcional de los productos de consumo humano. *Acacia farnesiana* (AF) se ha escogido como forraje dentro de esta línea de investigación no solo gracias a su amplia distribución y persistencia en época de estiaje, sino por su alta cantidad de compuestos con actividad antioxidante y antiinflamatoria ([Cuchillo et al., 2013](#); [Delgadillo Puga et al., 2015](#)).

En la mixteca, la cría de ganado caprino es un sector económicamente importante ([Calderón et al., 2011b](#)) y se ha estudiado el efecto que tiene la alimentación en pastoreo. En este sentido, el sistema de alimentación de pastoreo favorece la presencia de compuestos benéficos a la salud en leche y carne comparado con una alimentación convencional o dieta base (DB). Estudios previos realizados en esta línea de investigación comprendieron la evaluación del efecto de la incorporación de frutos de AF a una dieta a base de cereales sobre la composición de la leche caprina. Para el ensayo se recolectaron 500 kg de vainas de AF en época de estiaje en el agostadero del rancho “Las Espinas” situado en Acatlán de Osorio, Puebla en México (18° 04' 24" y 18° 21' 30" N, 97° 55' 18" y 98° 11' 24" O). Estas vainas fueron secadas durante 10 días en bastidores protegidas de la luz solar y una vez secas se molieron empleando un molino de martillo y se obtuvo una harina. La harina obtenida de los frutos de *Acacia*

farnesiana (FAF) fue incorporada en niveles crecientes (10%, 20% y 30%) dentro de una dieta base o convencional (DB) para cabras lecheras; que contenía heno de alfalfa, ensilado de maíz y alimento concentrado comercial (Cuadro 3). La evaluación comprendió la alimentación con estas dietas en estabulación y en pastoreo (P).

Cuadro 3. Composición de dietas para alimentación de modelo caprino

Componente	DB	P	(kg/animal)		
			DB +10% FAF	DB +20% FAF	DB +30% FAF
Heno de alfalfa	1.2	Libre pastoreo en una región de bosque caducifolio	1.08	0.96	0.840
Ensilado de maíz	0.8		0.729	0.648	0.567
Alimento concentrado comercial	1.0		0.891	0.792	0.693
FAF	-		0.300	0.6	0.9
Total	3.0		3.0	3.0	3.0

DB=Dieta base, P= Libre pastoreo, FAF= frutos de *Acacia farnesiana*

Este ensayo se realizó en la granja Puma ubicada en el municipio del Marqués en Querétaro, México (20°35' N, 100°18' E. 1,950 metros sobre el nivel del mar) durante el verano de 2015. Este predio cuenta con agostadero, donde los animales pertenecientes al grupo de libre pastoreo se situaron sobre 14 hectáreas. El agostadero es clasificado como bosque espinoso caducifolio compuesto por gramíneas (*Bouteloua curtipendula*, *Chloris virgata*, *Bothriochloa saccharoides*, *Leptochloa dubia*, *Rhynchelytrum roseum*, *Panicum obtusum*, *Bouteloua repens*, *Aristida adscensionis*, *Setaria parviflora*, *Urochloa fasciculata*, *Pennisetum ciliare*), leguminosas (*Prosopis leavigata*, *Acacia farnesiana*, *Acacia schaffneri*, *Mimosa biuncifera*), arbustos (*Celtis pallida*, *Psilactis brevilingulata*, *Jatropha dioica*, *Zaluzania augusta var. augusta*, *Lippia queretarensis*, *Verbasina serrata*) y cactáceas (*Opuntia affasiacantha*, *O. amyctaea*, *O. hytiacantha*, *O. robusta*, *O. streptacantha*, *O. tomentosa*), entre otras (Galina et al., 1998). Se emplearon también las instalaciones de la granja Puma para albergar a las cabras lecheras, los corrales contaron con comederos lineales, bebederos y piso de arena además de techado para protegerlos de la radiación solar y la lluvia. Se suministraron las cinco dietas experimentales a 50 cabras de raza Alpina Francesa

(peso vivo promedio de 50 ± 5 kg) de primer y segundo parto (entre 2 y 3 años), se dividieron en cinco grupos de 10 animales cada uno, correspondiente al número de dietas (P, DB y DB+10, 20, 30% FAF). El alimento fue suministrado por 14 días como periodo de adaptación y 7 días durante la recolección de la producción de leche. El volumen de leche recolectado por tratamiento fue de 8.0 L, los cuales fueron colectados, identificados y congelados (-4°C) para ser trasladadas al INCMNSZ y posteriormente ser liofilizadas en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

El efecto de la alimentación se estudió sobre el perfil de ácidos grasos y compuestos bioactivos en la leche (León, 2017; Ramírez, 2017). Estos estudios revelaron una relación inversamente proporcional del contenido de grasa con respecto a la inclusión de frutos de AF. No obstante, el contenido de ácidos grasos saturados fue mayor en el tratamiento de pastoreo y en el de DB+30% FAF. De igual manera se observó que el contenido de CLA y DHA fue estadísticamente igual entre los niveles de inclusión de los frutos, pero en el caso del CLA la concentración fue menor que en pastoreo (León, 2017). El perfil de ácidos grasos es importante para poder calcular el índice de promoción a la salud, el índice trombogénico y la relación n-6/n-3. De acuerdo con León (2017), el índice de promoción a la salud fue mayor en la leche proveniente de una DB+10% FAF y dieta base; aunque la leche de DB+20% FAF no es estadísticamente diferente de la DB+10% FAF. Se busca que la relación n-6/n-3 sean valores menores a 1, lo que indica una mayor cantidad de ácidos grasos poliinsaturados n-3. En esta relación el mejor valor fue para la leche proveniente de un régimen de pastoreo aunque no menor a 1, seguido de una DB+10% de FAF.

Ramírez (2017) realizó estudios que evaluaron la posible transferencia de compuestos presentes en los frutos de AF (FAF), en extractos orgánicos (metanol:agua y acetona:agua) de leche, reportando una actividad antioxidante del extracto de las leches provenientes de la alimentación con la incorporación de FAF. No obstante, se observaron diferencias en la actividad antioxidante de acuerdo al tipo de ensayo realizado: en la prueba de captación del radical DPPH⁺ no se detectaron diferencias en el nivel de inclusión de FAF ni con el extracto de la leche de una DB, aunque por el

ensayo del poder antioxidante reductor férrico (FRAP) y de capacidad de absorción del radical oxígeno (ORAC), el extracto de leche de cabras alimentadas con DB+30% FAF registró un valor mayor de actividad antioxidante que las muestras de leche provenientes de los tratamientos dietarios restantes. Cabe mencionar que la leche de pastoreo se tomó como referencia, dado que se esperaba que el extracto de este tipo de leche tuviera una mejor actividad antioxidante y un contenido alto de polifenoles totales. Estos compuestos fueron más altos en el extracto de leche proveniente de una DB+30% de FAF, por lo que este tipo de leche fue utilizada en el ensayo con modelo biológico.

Las determinaciones realizadas mediante cromatografía de líquidos de alta eficiencia con detección de absorción de radiación ultravioleta (HPLC-UV), revelaron la presencia en pequeñas proporciones (mg/100 mL de leche) de ácido gálico, clorogénico, ferúlico, catequina, epicatequina y quercetina (Ramírez, 2017). A pesar de la identificación de los compuestos que proveen actividad antioxidante al extracto de la leche caprina, la pregunta continúa abierta ya que solo se realizaron pruebas para un tipo de extracto con la finalidad de obtener polifenoles. Sin embargo, estos no son los únicos compuestos potencialmente transferibles ya que pueden encontrarse también terpenos o vitaminas (Morand-Fehr *et al.*, 2007), los cuales son solubles en distintos extractantes a los empleados en este estudio o compuestos volátiles que pueden ser identificados por cromatografía de gases (Jiang *et al.*, 2017). De igual manera, se requiere la obtención de estos resultados por técnicas más sofisticadas como cromatografía de líquidos de alta eficiencia acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS), métodos espectroscópicos estructurales como resonancia magnética nuclear (RMN) ya sea del extracto obtenido o de la leche como matriz mediante estudios metabolómicos (Palma *et al.*, 2016).

II.14 Pruebas en modelo biológico con obesidad inducida

Existen diversos modelos animales que pueden ser utilizados para estudiar las anormalidades metabólicas producidas por la obesidad. No obstante, el modelo más utilizado son los roedores, dado que éstos son omnívoros, lo que permite suministrar

diferentes tipos de dieta para inducir obesidad, presentan similitudes neuroanatómicas, patrones de ingesta de alimento y cambios en el peso corporal comparables con los de los seres humanos (Thibault, 2013).

Los tipos de roedores más utilizados para el desarrollo de la obesidad son aquellos que presentan deficiencias en la codificación genética de la leptina (*ob/ob*), del receptor de la leptina (*db/db*) o algún otro gen orexigénico (Della Vadova *et al.*, 2016). Un modelo empleado comúnmente para obesidad inducida por dieta (OID) perteneciente a la variedad genética *ob/ob* es la cepa de ratón C57BL/6 (Lawson, 2013, Yang *et al.* 2014), la cual es altamente susceptible al desarrollo de obesidad y del síndrome metabólico (Figura 13).



Figura 13. Características de ratones de la cepa C57BL/6.

Imagen adaptada y generada por el autor. Fuente: [The Jackson Laboratory, 2018](#)

Las dietas comúnmente usadas para la inducción de obesidad contienen 45 o 60% de la energía proveniente de la grasa. Los ratones con una dieta alta en grasa (60%) ganan peso a una velocidad mayor. Por otra parte, la dieta de 45% de grasa tiene más hidratos de carbono, lo que conducirá al desarrollo de obesidad por parte de ambos nutrimentos, como sucede comúnmente en humanos (ENVIGO, 2018).

II.14.1 Composición corporal

Anteriormente se mencionó que la obesidad está caracterizada por una acumulación de grasa excesiva. Por ello, para medir la composición corporal de seres vivos, se hace uso de la resonancia magnética nuclear (Demarest, 2017). Este procedimiento en investigación en animales se realiza comúnmente empleando el equipo EchoMRI,

donde se realizan escaneos independientes, los cuales consisten de la emisión de ondas de radio sobre el cuerpo del animal, lo cual causa que los protones presentes en los distintos tejidos emitan ondas de distinta amplitud, duración y distribución, propias del material escaneado: tejido magro, grasa o agua (EchoMRI, 2016).

II.14.2 Tolerancia a glucosa e insulina

La tolerancia a la glucosa se cuantifica en humanos mediante el test oral de tolerancia a la glucosa, mientras que en ratones es un test intraperitoneal. Estas pruebas son realizadas en ayuno, midiendo la glucosa sanguínea en estas condiciones. Posteriormente, se suministra una carga de glucosa o insulina, ya sea oral o peritoneal y se continúa con la medición de la glucosa sanguínea durante 2 horas en intervalos de 15-30 min. En humanos los intervalos pueden variar de 30-60 min y el test puede durar hasta más de 3 horas (IQWiG, 2016; DDM, 2018). A partir de estos resultados se puede elaborar una gráfica de la variación de la concentración de glucosa con respecto al tiempo y obtener una curva de tolerancia a glucosa o insulina (Figura 14).

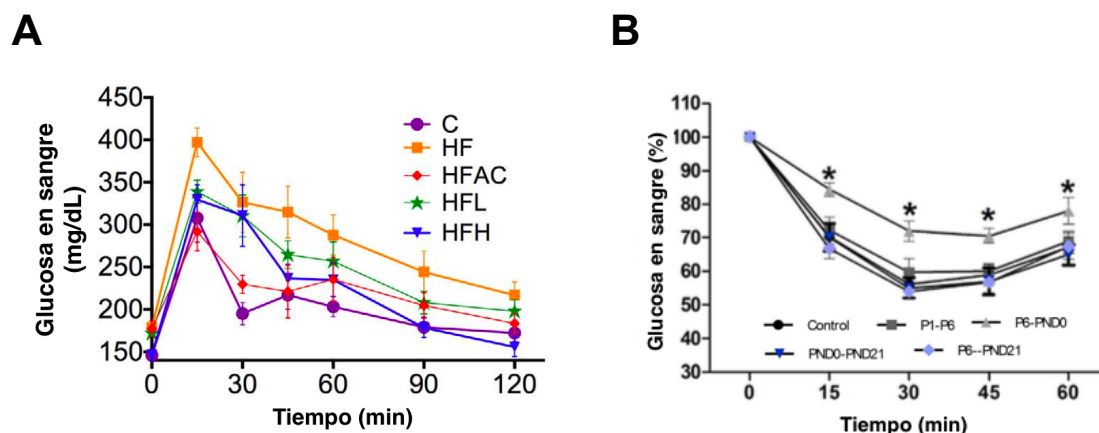


Figura 14. Gráficas de las pruebas de tolerancia a glucosa e insulina en ratones.

(A) Tolerancia a glucosa. (B) Tolerancia a insulina. Imagen adaptada por el autor.

Fuente: Liu *et al.*, 2013; Leal-Díaz *et al.*, 2016

Las pruebas realizadas para determinar los niveles de glucosa en sangre se utilizaban para determinar la tolerancia de un individuo a los hidratos de carbono o diagnosticar diabetes tipo II (IQWiG, 2016; DDM, 2018). No obstante, estas pruebas proveen más

información debido a que las respuestas obtenidas por el organismo a la glucosa e insulina, reflejan la habilidad de las células β del páncreas para secretar insulina, así como la sensibilidad de los tejidos a ésta. Así mismo, se utiliza la forma de la curva con fines prácticos comparativos en estudios epidemiológicos o genéticos ([Stummvoll et al., 2000](#); [Tschritter et al., 2003](#)).

Para determinar la resistencia a la insulina también se puede recurrir a una predicción matemática conocida como HOMA-IR, la cual ha sido desarrollada a partir de datos experimentales en humanos y animales. Los datos utilizados parten del principio central de que existe una relación directa que modula la cantidad de glucosa e insulina basal entre la desregulación de producción de glucosa por el hígado y la secreción de insulina por las células β pancreáticas. A partir de esto, se desencadena una resistencia a insulina en el tejido adiposo y el músculo, por lo que el desarrollo del modelo matemático involucró mediciones de sensibilidad a insulina y captación de glucosa en el tejido adiposo, el músculo, el hígado, la velocidad de secreción de insulina en células β pancreáticas, la excreción de glucosa en orina y cantidad de glucosa en cerebro cuya actividad depende de la oxidación de este sustrato ([Wallace et al., 2004](#)).

El modelo matemático actual (Ec. 1), es ampliamente usado y documentado en una gran cantidad de artículos gracias a su practicidad, ya que se requieren pocas mediciones para sustituir en la ecuación. Por otra parte, su uso es recomendado para estudios epidemiológicos, ya que una gran cantidad de datos asegura una mejor reproducibilidad y precisión ([Wallace et al., 2004](#); [Hernández Yero et al., 2011](#)).

$$(Ec. 1) \quad HOMA-IR = \frac{\text{Insulina en ayuno} \left(\frac{\mu U}{mL} \right) \times \text{Glucosa en ayuno} \left(\frac{mmol}{L} \right)}{22.5}$$

Independientemente del método utilizado, la obtención de conclusiones con respecto a la resistencia a la insulina y disfuncionalidad de células pancreáticas requiere un análisis por parte del investigador además de que se pueden integrar otras pruebas para emitir juicios concluyentes exactos.

II.14.3 Gasto energético

Para medir el gasto energético en modelos biológicos, se cuentan con diversos métodos que proveen distinta información, por lo que la técnica a usar dependerá de los parámetros de interés en el estudio. La calorimetría directa es un método que mide el intercambio energético entre el individuo y el ambiente en un cuarto herméticamente cerrado, con espacio suficiente para realizar actividad moderada. Se mide el calor liberado por el cuerpo y el vapor de agua exhalado, por consiguiente, solo provee información sobre la energía gastada en forma de calor pero no se conoce la fuente de la energía. La calorimetría indirecta es el método utilizado para conocer el gasto energético gracias a su alta reproducibilidad y bajo error. Los datos obtenidos de esta determinación permiten estimar el GEB y GER, además de conocer el sustrato oxidado como fuente de energía en un momento en específico (Pinheiro Volp *et al.*, 2011; Ireton-Jones, 2017). En investigación con animales, se ha hecho uso de los circuitos cerrados y abiertos desde hace décadas. Actualmente, es común encontrar sistemas de circuito abierto, los cuales a diferencia de los de circuito cerrado, se recolecta la mezcla de gases encontrada en un compartimento y a partir de ésta se mide el volumen de O₂ y CO₂. Esta técnica consiste en la cuantificación del consumo de oxígeno y dióxido de carbono producido cada cierto tiempo durante un periodo determinado. Estas mediciones son necesarias para el cálculo del cociente respiratorio (CR=volumen de CO₂ expirado/volumen de O₂ consumido), cuyo valor indica el sustrato que se está metabolizando. El valor del CR para hidratos de carbono es de 1, debido a que el número de moléculas de CO₂ producidas es igual al número de moléculas de O₂ consumido para metaboliza y para lípidos es de 0.7, aunque este parámetro varía dependiendo de porcentaje de ambos nutrimentos. Valores mayores a 1, son asociados con síntesis de grasa, ingesta de hidratos de carbono o una ingesta calórica total excesiva. Por otra parte, valores muy bajos indican ingesta nutrimental inadecuada (Pinheiro Volp *et al.*, 2011; Ireton-Jones, 2017).

Los sustratos metabolizados cambian dependiendo de si un individuo se encuentra en ayuno o posprandio. Generalmente, los diferentes órganos o células de los sistemas de

un organismo tienen la capacidad de ajustarse a la obtención de energía dependiendo del sustrato que se encuentre en mayor abundancia. En ayuno los lípidos son oxidados para obtener energía y en posprandio este proceso se inhibe (por la secreción de insulina) para captar glucosa proveniente de la dieta y oxidarla; esta capacidad de cambiar de sustrato se conoce como flexibilidad metabólica. En individuos sedentarios, los órganos oxidativos (como el músculo esquelético) no se ajustan a la oxidación de lípidos a pesar de su alta disponibilidad, por lo que comienzan a acumularse e inducen lipotoxicidad. Este último proceso causa una disrupción en la señalización de insulina, lo que causará resistencia a ésta en el músculo ([Galgani et al., 2008](#)).

III. Objetivos

I. General

Determinar el efecto de la leche de cabras alimentadas con dieta base complementada con frutos de *Acacia farnesiana* o dieta de pastoreo, sobre alteraciones metabólicas *in vivo* de ratones C57BL/6 con obesidad inducida por dieta.

II. Particulares

- Alimentar ratones C57BL/6 por 14 semanas con dieta control (C), dieta alta en grasa de caseína (DAG), dieta con leche proveniente de cabras alimentadas con una dieta a base de cereales o convencional (DAG+LDB), dieta alta en grasa con leche proveniente de cabras alimentadas al libre pastoreo (DAG+LP) y dieta alta en grasa con leche proveniente de cabras alimentadas con una dieta base complementada con frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+LAF).
- Evaluar el contenido energético de dietas experimentales, la ganancia de peso, el consumo de alimento, la composición corporal, el gasto energético, la tolerancia a glucosa e insulina en ratones C57BL/6 con obesidad inducida por dieta.

IV. Justificación

Un factor que promueve el desarrollo de enfermedades crónicas es la obesidad, ésta es una enfermedad causada por diversos factores dentro de las cuales se encuentra una mala alimentación. Actualmente, en la dieta se incorporan alimentos funcionales debido a que éstos reducen el riesgo de desarrollar anomalías metabólicas. En este sentido la innovación, investigación y desarrollo por la industria alimentaria ha sido cada vez más relevante.

Los alimentos lácteos son consumidos cotidianamente gracias a su aporte nutricional y son altamente producidos en la industria. La composición de la leche puede ser afectada por diversos factores, donde la alimentación del animal es determinante. Un modelo productor de leche es la cabra, la cual es capaz de adaptarse a diferentes climas y tipos de forraje, confiriéndole interés científico sobre características metabólicas de adaptación y el efecto sobre los productos de consumo humano.

Un recurso forrajero no convencional de amplia distribución en el país es *Acacia farnesiana*, tiene una alta disponibilidad en época de estiaje, presenta una diversidad de compuestos con actividad biológica, potencialmente transferibles a productos de consumo. Por consiguiente, su incorporación estratégica en la alimentación de caprinos, puede modificar las propiedades nutricionales de la leche adicionando naturalmente estos compuestos de importancia fisiológica, los cuales han sido estudiados previamente en la leche en esta línea de investigación.

Por esta razón, la incorporación de la leche caprina proveniente de la alimentación con este tipo de forraje en una dieta de alta en grasa permitirá conocer si los compuestos bioactivos modulan las anomalías metabólicas presentes en la obesidad.

V. Hipótesis

La leche caprina proveniente de diferentes sistemas dietarios modulará favorablemente las alteraciones metabólicas *in vivo* de ratones C57BL/6 con obesidad inducida por dieta. La leche de pastoreo y de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana*, presentarán un efecto mayor con respecto a la leche proveniente de una alimentación base debido a la posible presencia de compuestos bioactivos de origen vegetal provenientes de la alimentación animal.

VI. Materiales y métodos

VI.1. Elaboración de dietas experimentales

El presente protocolo fue aprobado por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio del Instituto Nacional de Ciencias Médica y Nutrición Salvador Zubirán identificado con el número de proyecto NAN-1904-18-19-1.

Para evaluar la actividad biológica de la leche caprina proveniente de distintos tratamientos dietarios en modelo murino, se formularon dietas basadas en las recomendaciones del American Institute of Nutrition (AIN), rodent diet 93M, basándose en el análisis químico composicional de la leche caprina realizado con anterioridad en esta línea de investigación (Cuadro 4). Se buscó que el aporte energético por la grasa en las dietas fuera de 15% para la dieta control y mayor al 50% en las dietas altas en grasa.

Cuadro 4. Análisis químico composicional de leche caprina liofilizada

	(g/100 g base seca)		
	LDB	LP	LAF
Proteína cruda (N×6.38)	23.42	33.14	34.79
Extracto etéreo	35.72	31.02	28.23
Hidratos de carbono	40.84	35.82	36.97

LDB = leche caprina proveniente de una alimentación con dieta base; LP = leche caprina proveniente de una alimentación de pastoreo; LAF = leche caprina proveniente de una alimentación con dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana*.

La composición de la dieta proporcionada a los roedores se reporta en el Cuadro 5.

Cuadro 5. Composición de dietas para roedor.

Componente	(g/100g de dieta)				
	C	DAG	DAG+LDB	DAG+LP	DAG+LAF
Leche caprina liofilizada	--	--	85.3	60.30	57.50
Caseína	20	20	--	--	--
Sacarosa	10	23.9	--	16.23	18.73
Almidón de maíz	40	--	--	--	--
Maltodextrina	13	13	--	--	--
Manteca	--	28	--	--	--
Mantequilla	--	--	--	8.39	8.74
Aceite de soya	7	5	4.6	5	5
Celulosa	5	5	5	5	5
Vitaminas	1	1	1	1	1
Minerales	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
L-Cistina	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Colina	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
(kcal/100g de dieta)					
Proteína	20.3	15.24	14.94	15.37	15.70
Hidratos de carbono	63.8	28.16	26.05	29.09	31.38
Grasa	15.9	56.59	59.01	55.53	52.92

C= Dieta control; DAG = Dieta alta en grasa; DAG+LDB = Dieta alta en grasa con leche caprina proveniente de una alimentación con dieta base; DAG+LP = Dieta alta en grasa con leche caprina proveniente de una alimentación de pastoreo; DAG+LAF = Dieta alta en grasa con leche caprina proveniente de una alimentación con dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana*.

La dieta se elaboró mediante el mezclado (Anexo I) de los insumos indicados previamente en el Cuadro 5. Primero se mezclaron los polvos por 1 min a temperatura ambiente posteriormente se añadió el aceite y/o fuente de grasa saturada y se mezcló por 20 min. Las dietas en polvo fueron almacenadas en una bolsa de polietileno con cierre hermético y almacenadas en congelación.

El alimento en polvo fue mezclado con una proporción de agua suficiente para la aglomeración de los sólidos y poder formar una galleta. Para secar las galletas, éstas fueron colocadas en charolas y cubiertas con gasa con la finalidad de dejarlas expuestas al medio ambiente por 2 días. Una vez secas, las galletas fueron almacenadas en congelación. La preparación de la dieta y de las galletas fue realizada conforme a la demanda del alimento por el ratón.

VI.2 Contenido energético del alimento para ratón

Se determinó el contenido energético del alimento para ratón mediante calorimetría con una bomba calorimétrica marca Parr modelo 6400. Los datos obtenidos se utilizaron para calcular el consumo energético de los ratones durante las semanas de experimentación, considerando el consumo diario de alimento en gramos; así como la conversión de energía consumida en masa corporal considerando la energía total por las 14 semanas y la ganancia de peso acumulada (GPA).

VI.3 Alimentación del modelo biológico

Se trabajó con 30 ratones macho C57BL/6 de 21 días de edad con un peso entre 19-23 g. La división se realizó en cinco grupos de seis ratones en promedio de acuerdo con el número de tratamientos dietarios: control (C), dieta alta en grasa (DAG), dieta alta en grasa con leche caprina proveniente de una alimentación con dieta base (DAG+LDB), dieta alta en grasa con leche caprina proveniente de una alimentación de pastoreo (DAG+LP) y dieta alta en grasa con leche caprina proveniente de una alimentación con dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+AF).

Los ratones se alojaron en el Departamento de Investigación Experimental y Bioterio (DIEB) del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se usaron cajas estériles, con filtros de aire y cama de viruta de pino libre de contaminantes para albergar a los animales, se proporcionó agua sanitizada con luz UV y el alimento *ad libitum*.

El ambiente fue controlado a una humedad relativa de 35%, una temperatura de 20°C ± 2 y ciclos de 12 horas luz/oscuridad. El experimento fue conducido por 14 semanas (98 días); finalizado este periodo se realizó la eutanasia.

VI.4 Evaluación de ganancia de peso y consumo de alimento

La evaluación de la ganancia de peso se realizó una vez a la semana registrando el peso vivo del animal. Se calculó la GPA mediante la diferencia del peso al final del experimento y el peso inicial.

El alimento fue pesado diariamente, obteniendo los valores del alimento ofertado y rechazado; la diferencia de estos valores y la división entre el número de ratones se denominó como el consumo voluntario, mientras que el consumo promedio consideró la masa de alimento consumido diariamente durante las 14 semanas. La oferta del alimento se realizó dependiendo del consumo observado para cada dieta.

La eficiencia de conversión fue calculada mediante el cociente de la GPA entre la energía total consumida en todo el experimento, la cual fue la suma de la ingesta energética. Este cociente fue multiplicado por 100 para obtener porcentaje.

VI.5 Evaluación de la composición corporal

En la semana 11 de tratamiento se determinó el contenido de grasa, masa magra, agua libre y agua total mediante resonancia magnética haciendo uso de un equipo EchoMRI y del software Body Composition Analyzer 2016 (Figura 15). Se pesaron los animales previamente a la evaluación y se colocó al ratón en un cilindro, el cual se ensambló dentro del equipo. Se realizaron dos escaneos independientes para determinar dichos parámetros, tomando en cuenta el peso corporal del animal. Los resultados se obtuvieron en gramos de cada parámetro para cada ratón; no obstante, para poder expresar los datos como porcentaje se tomó en cuenta el cociente de la masa del parámetro de interés entre el peso del ratón en cuestión.



Figura 15. Equipo EchoMRI.

A) Equipo de resonancia magnética nuclear. (B) Compartimiento para colocar al animal. Fotos generadas por el equipo de trabajo.

VI.6 Evaluación del gasto energético y coeficiente de intercambio respiratorio

En la semana 13 de tratamiento se realizó una calorimetría indirecta haciendo uso de un equipo de circuito abierto Oxymax Laboratory Animal Monitoring System de Columbus Instruments con el software Oxymax v4.87 (Figura 16). Los animales previamente pesados, se colocaron dentro de una cámara de plexiglass a un flujo de aire constante por 48 h. Los animales se dejaron en adaptación por 24 h con acceso a agua y alimento *ad libitum*. Transcurrido ese periodo, se retiró el alimento y se realizaron mediciones en ayuno durante 12 h en el periodo de luz y con la dieta de experimentación durante de 12 h en el periodo de oscuridad. Se midió el volumen de CO₂ producido y O₂ consumido para calcular la tasa de intercambio respiratorio (RER).

Los datos obtenidos de la variación del volumen de oxígeno (VO₂) con respecto al tiempo en la cámara fueron graficados al igual que aquellos obtenidos para el coeficiente de intercambio respiratorio (RER). Para establecer diferencias del gasto energético y del radio de intercambio respiratorio entre tratamientos durante el ayuno y el posprandio, se utilizaron los datos comprendidos entre los minutos 189 a 504 para el ayuno y 714 a 1113 min para el posprandio, de acuerdo con el comportamiento de los gráficos de VO₂ y RER en el periodo de 24 h.

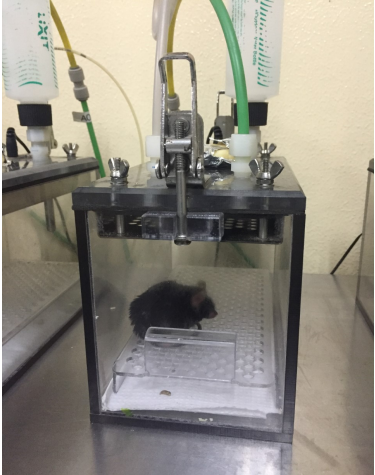


Figura 16. Equipo de calorimetría indirecta Oxymax Laboratory Animal Monitoring System.

(A) Cámara de plexiglás (B) Sistema operativo y de detección del calorímetro. Fotos generadas por el equipo de trabajo

VI.7 Prueba intraperitoneal de tolerancia a la glucosa (PITG) e insulina (PITI)

En la semana 11 de tratamiento se realizó la prueba intraperitoneal de tolerancia a la glucosa (PITG). Los ratones fueron sometidos a un ayuno de 6 horas y se pesaron para calcular la dosis de la disolución de glucosa (20% m/v) a suministrar.

Al inicio de la prueba se realizó una pequeña incisión con ayuda de una hoja de bisturí sobre la parte distal del apéndice caudal, para tomar una gota de sangre (5 μ L). Se colocó sobre una tira de prueba Freestyle Optium Neo para determinar la concentración de glucosa con ayuda de un glucómetro marca Abbot Laboratories; a este valor se denominó como glucosa basal. Posteriormente se realizó la administración intraperitoneal de una carga de glucosa (2 g/kg de peso corporal) repitiendo la toma de muestra de sangre a diferentes intervalos de tiempo: 15, 30, 45, 60, 90 y 120 min posteriores de la administración de la carga de glucosa.

Para construir la curva de tolerancia a la glucosa e insulina se tomaron los valores promedio de los ratones de cada tratamiento y se graficó la variación de la concentración de glucosa con respecto al tiempo. Para calcular el área bajo la curva

mediante el método del trapecioide, se tomaron en cuenta todas las curvas individuales de cada ratón y se graficaron los valores del área bajo la curva total. Los cálculos se realizaron con el software GraphPad Prism 7.0.

La prueba intraperitoneal de tolerancia a la insulina (PITI) se realizó en la semana 12 del ensayo. Para realizar esta prueba se repitió el procedimiento para la prueba de tolerancia a la glucosa pero con administración de una carga intraperitoneal de 0.5 UI/kg de peso corporal de una disolución con 0.05 UI/mL de insulina. Los gráficos y los cálculos del área bajo la curva se realizaron de acuerdo con lo mencionado anteriormente.

VI.8 Eutanasia

La eutanasia fue realizada mediante la exanguinación por vía porta con previa anestesia con sevoflurano. La sangre fue recuperada con jeringas heparinizadas y se colocó en microtubos de 1.5 mL para después centrifugarla a 3000g por 10 min a 4°C. Se tomaron muestras de hígado, páncreas, bazo, tejido adiposo visceral, subcutáneo y pardo y músculo esquelético (sóleo y gastrocnemio).

Un fragmento de las biopsias de páncreas, tejido adiposo (visceral y subcutáneo) e hígado fue colocado en un casete para histologías y sumergido en una solución compuesta por 10% de formaldehído en una solución amortiguadora de fosfatos. El resto de las muestras de tejidos fueron cortadas y colocadas en criotubos de 1.5 mL para almacenarse a -60°C.

Los parámetros bioquímicos determinados en suero *post mortem* para este trabajo fueron la medición de la cantidad de glucosa mediante el equipo Beckman Coulter Unicel DxC 600 y la cuantificación de insulina a través de un inmunoensayo haciendo uso del Kit ELISA para ratón de la marca ALPCO (Cat. 80-INSMS-E01). Estos datos se tomaron en cuenta para calcular el índice HOMA-IR (Ec.1, pág. 35) y poder determinar resistencia a la insulina.

VI.9 Análisis estadísticos

Los resultados fueron expresados como el promedio±error estándar de la media (EEM). Se utilizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov con el valor de P de Dallal-Wilkinson-Lillefor para comprobar una distribución normal en los datos y homocedasticidad mediante la prueba de Bartlett.

Los resultados se trataron estadísticamente con un análisis de varianza (ANOVA) al cumplir con las pruebas de normalidad y homocedasticidad. La comparación de medias para establecer diferencias se realizó con la prueba de Bonferroni estableciendo un valor de $p < 0.05$ para todas las pruebas. Los datos que no se ajustaron a la normalidad fueron analizados con una prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis y fueron comparados con la prueba de Dunn's; estableciendo un valor de $p < 0.05$ para todas las pruebas. El software utilizado fue GraphPad Prism versión 7.

VII. Resultados

VI.1 Contenido energético del alimento para ratón

El contenido energético de las dietas se reporta en el Cuadro 6. Las dietas altas en grasa tuvieron un contenido energético de alrededor de 500 kcal por 100 g de dieta, las cuales registraron valores superiores a la dieta control (391.22 kcal/100 g).

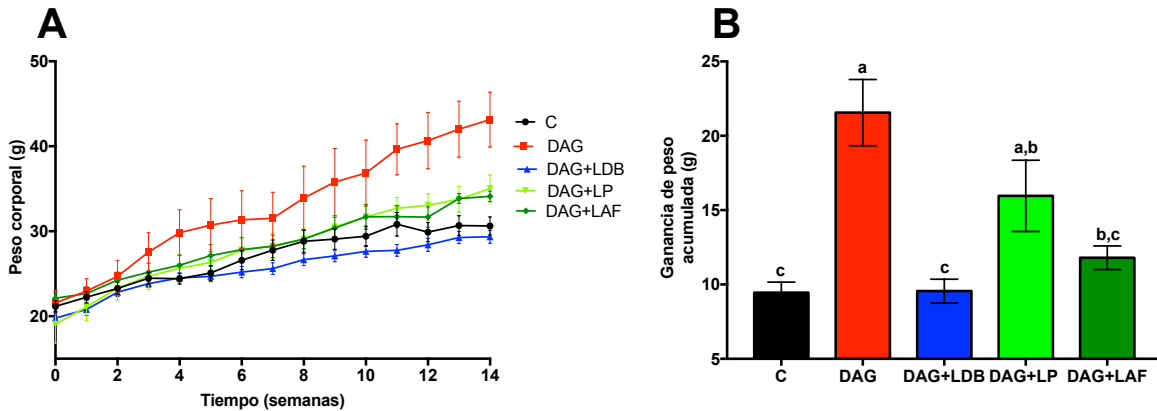
Cuadro 6. Contenido energético de las dietas experimentales.

C	DAG	(kcal/100g) DAG+LDB	DAG+LP	DAG+LAF
391.22±0.65	499.56±10.42	528.99±7.85	486.38±8.45	476.22±7.80

Valores expresados como promedio ± EEM. Dieta control (C), dieta alta en grasa (DAG), DAG con leche de dieta base (DAG+LDB), DAG con leche de pastoreo (DAG+LP) y DAG con leche de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+LAF).

VII.2 Evaluación de la ganancia de peso y el consumo de alimento

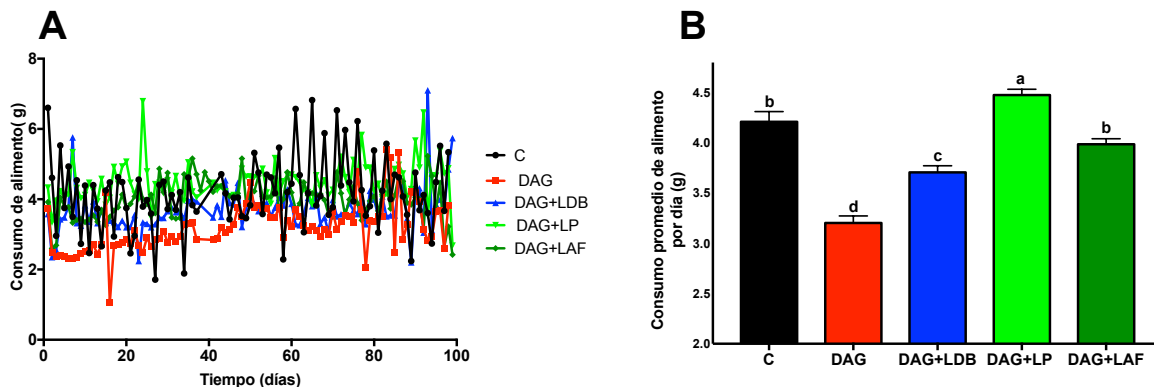
En la gráfica 1A. Se muestra la curva de crecimiento de los ratones C57BL/6 alimentados con las dietas experimentales, donde se destaca que la DAG provocó un incremento mayor y sostenido en el peso de los animales, respecto al resto de los tratamientos. Así mismo se observa que el peso de los ratones alimentados con las DAG+LP y DAG+LAF fueron similares. En la gráfica 1B, se presenta la ganancia de peso acumulada (GPA) durante 98 días; donde los ratones alimentados con una DAG registraron un valor de 21.56 g que fue estadísticamente diferente ($p < 0.05$) a la GPA de los ratones alimentados con la dieta control (9.45 g), DAG+LDB (9.55 g) y DAG+LAF (11.79 g).



Gráfica 1. Evaluación de ganancia de peso de ratones C57BL/6.

(A) Curva de crecimiento de ratones alimentados con dietas experimentales durante 90 días. (B) Ganancia de peso acumulada (90 días). Valores expresados como promedio \pm EEM. ^{a,b,c,d} Literales distintas indican diferencia estadística significativa entre barras ($p < 0.05$). Dieta control (C), dieta alta en grasa (DAG), DAG con leche de dieta base (DAG+LDB), DAG con leche de pastoreo (DAG+LP) y DAG con leche de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+LAF).

El consumo de alimento por los ratones durante los 90 días de experimentación mostró fluctuaciones (Gráfica 2A). No obstante, se observa una tendencia promedio (Gráfica 2B) en la cual se destaca que el consumo de alimento fue mayor y estadísticamente diferente ($p < 0.05$) para el grupo de DAG+LP con respecto a resto de los tratamientos. De igual manera el grupo DAG registró un menor consumo.

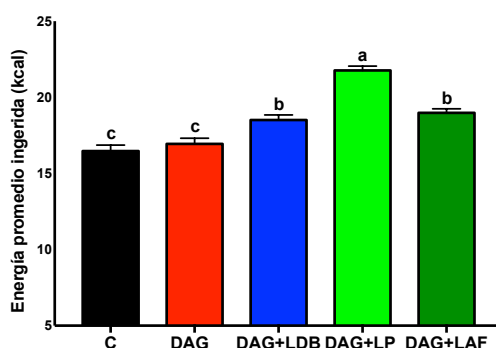


Gráfica 2. Consumo de alimento en ratones C57BL/6 durante el experimento.

(A) Curva de consumo de alimento durante 14 semanas. (B) Consumo promedio de alimento. Valores expresados como promedio \pm EEM. ^{a,b,c,d} Literales distintas indican diferencia estadística significativa entre barras ($p < 0.05$). Dieta control (C), dieta alta en grasa (DAG), DAG con leche de dieta base (DAG+LDB), DAG con leche de pastoreo (DAG+LP) y DAG con leche de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+LAF).

Aunque el consumo de la DAG por los ratones fue menor, el consumo energético promedio fue estadísticamente igual al grupo de la dieta control (Gráfica 3). Los ratones

de los grupos de las DAG+LDB, DAG+LP y DAG+LAF, presentaron una ingesta energética mayor, observándose una correlación entre alimento consumido y densidad energética consumida (Gráfica 2B y Gráfica 3). Sin embargo, al calcular la conversión de energía consumida en masa corporal (Cuadro 7), se observa que los ratones de la DAG ganaron 1.34 g/100 kcal consumidas, lo cual fue mayor y estadísticamente significativo del resto de los grupos. A pesar de tratarse de una dieta de alto contenido energético, los ratones del grupo de DAG+LDB tuvieron la menor eficiencia de conversión (EC).



Gráfica 3. Consumo energético promedio de ratones C57BL/6 durante 14 semanas.

Valores expresados como promedio \pm EEM. ^{a,b,c,d} Literales distintas indican diferencia estadística significativa entre barras ($p < 0.05$). Dieta control (C), dieta alta en grasa (DAG), DAG con leche de dieta base (DAG+LDB), DAG con leche de pastoreo (DAG+LP) y DAG con leche de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+LAF).

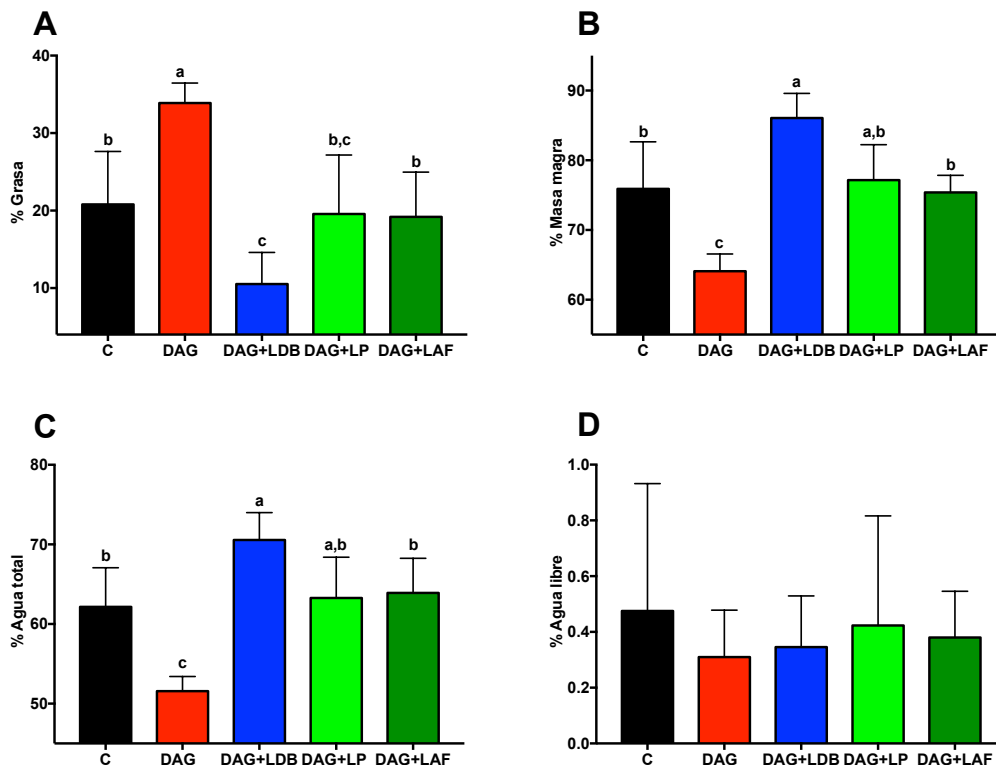
Cuadro 7. Eficiencia de conversión (EC, %) de ingesta energética en masa corporal

	C	DAG	DAG+LDB	DAG+LP	DAG+LAF
GPA (g)	9.46 ^c ± 0.71	21.56 ^a ± 2.23	9.56 ^c ± 0.8	15.96 ^{a,b} ± 2.39	11.79 ^{b,c} ± 0.79
Energía total consumida (kcal)	1498.98	1609.63	1777.43	2090.12	1879.64
% EC (GPA/kcal total)	0.63 ^b ± 0.05	1.34 ^a ± 0.14	0.54 ^b ± 0.05	0.76 ^b ± 0.11	0.63 ^b ± 0.04

Ganancia de peso acumulada (GPA). Valores expresados como promedio \pm EEM (excepto en la energía total, en este parámetro se sumaron valores de todo el estudio). ^{a,b,c,d} Literales distintas indican diferencia estadística significativa entre columnas ($p < 0.05$). Dieta control (C), dieta alta en grasa (DAG), DAG con leche de dieta base (DAG+LDB), DAG con leche de pastoreo (DAG+LP) y DAG con leche de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+LAF).

VII.3 Evaluación de la composición corporal

Los ratones alimentados con una DAG (Gráfica 4A y 4B), presentaron la mayor cantidad de masa grasa (33.89%) y por consiguiente el menor porcentaje de masa magra (64.10%). Así mismo, los ratones alimentados con DAG+LDB presentaron la menor cantidad de masa grasa (10.51%) y la mayor de masa magra (86.05%). Los resultados de los ratones de los tratamientos dietarios restantes presentaron la misma correlación inversamente proporcional entre masa grasa y masa magra. No existió diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) entre los ratones alimentados con dieta C, DAG+LP y DAG+LAF en su composición corporal. Los resultados de la composición de agua total siguieron la tendencia observada en la cantidad de masa magra. No existieron diferencias en cuanto a la cantidad de agua libre en los ratones de todos los tratamientos dietarios (Gráfica 4C y 4D).



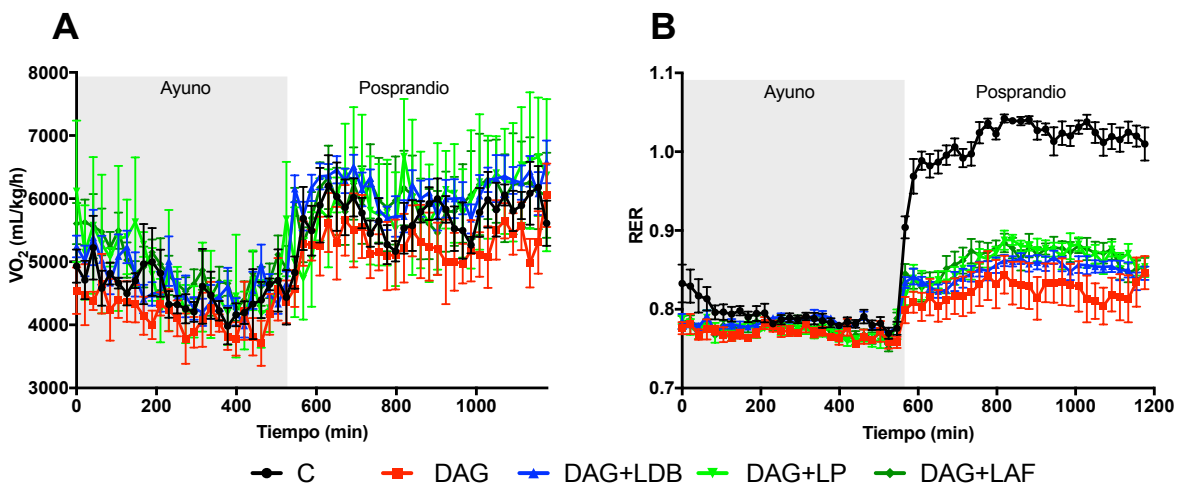
Gráfica 4. Composición corporal de ratones C57BL/6.

(A) Contenido de grasa corporal. (B) Contenido de tejido magro corporal. (C) Contenido de agua total corporal. (D) Contenido de agua libre corporal. Valores expresados como promedio \pm EEM. ^{a,b,c,d} Literales distintas indican diferencia estadística significativa entre barras ($p < 0.05$). Dieta control (C), dieta alta en grasa (DAG), DAG con leche de dieta base (DAG+LDB), DAG con leche de pastoreo (DAG+LP) y DAG con leche de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+LAF).

VII.4 Evaluación del gasto energético y coeficiente de intercambio respiratorio

Las mediciones del volumen de oxígeno (VO_2) consumido y del coeficiente de intercambio respiratorio (RER) durante 24 h en ayuno y posprandio se presentan en la Gráfica 5A y 5B. En ellos se puede observar que el menor gasto energético en ambas condiciones alimentarias se encontró en los ratones alimentados con DAG. Se observa claramente que el gasto energético es menor en ayuno que en posprandio independientemente del tratamiento alimentario de los ratones (Gráfica 5A).

Con base en la Gráfica 5B, se puede observar que el RER fue cercano a 0.8 en ayuno, lo que indica que otros sustratos distintos de glucosa fueron catabolizados para la obtención de energía. Al momento de comenzar la ingestión de alimento, el sustrato utilizado por los ratones de la dieta C fueron los hidratos de carbono por lo que el RER fue cercano a 1; por otro lado los valores del resto de los ratones de las distintas dietas se mantuvieron bajos, especialmente en el grupo de la DAG, indicando una preferencia por la oxidación de otros sustratos distintos de glucosa como fuente de energía.

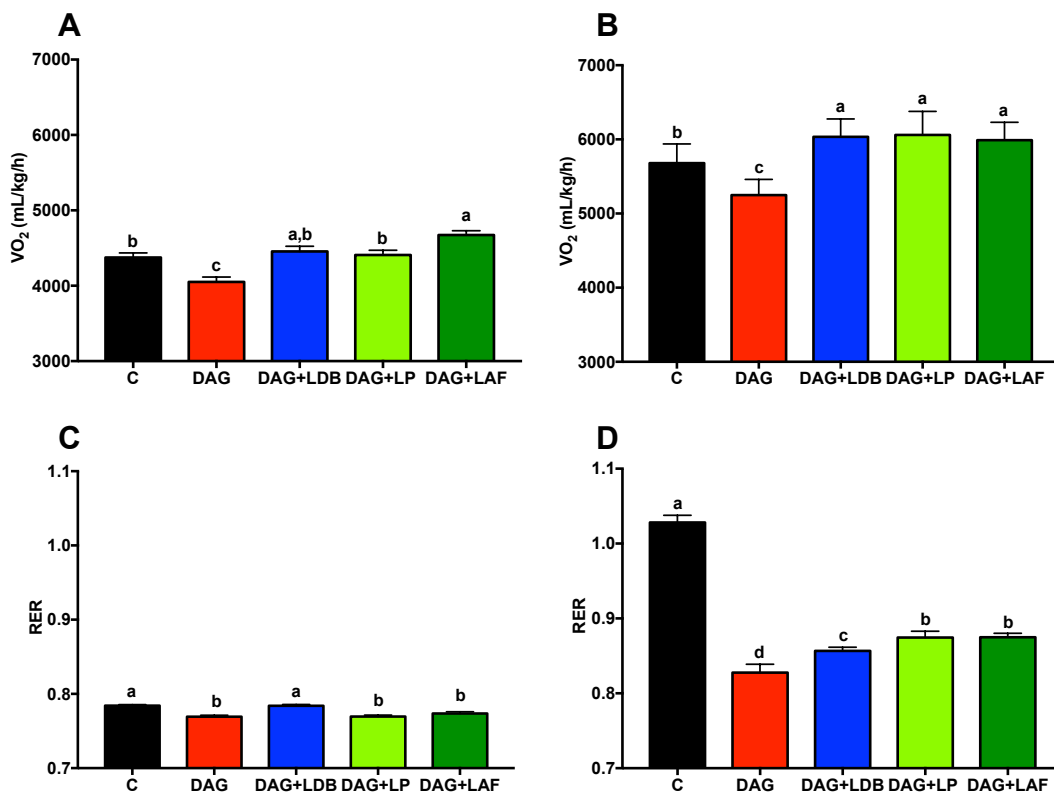


Gráfica 5. Gasto energético de grupos experimentales en ratones C57BL/6

(A) Consumo de oxígeno en ayuno y posprandio. (B) Radio de intercambio respiratorio en ayuno y posprandio. Valores expresados como promedio \pm EEM. Dieta control (C), dieta alta en grasa (DAG), DAG con leche de dieta base (DAG+LDB), DAG con leche de pastoreo (DAG+LP) y DAG con leche de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+LAF).

Se tomaron los valores promedio del intervalo lineal de la Gráfica 5A y 5B en ayuno y posprandio para construir la Gráfica 6. Con base en la Gráfica 6A, se establece que el

gasto energético fue menor en los ratones alimentados con DAG, siendo estadísticamente diferente ($p < 0.05$) del resto de los tratamientos experimentales, tanto en ayuno como en posprandio. Así mismo, los grupos de ratones de las dietas que contienen leche caprina presentaron el mayor gasto energético, diferente del grupo control. De la Gráfica 6B se puede identificar que en ayuno, el sustrato utilizado como fuente de energía fue similar entre todos los ratones de todos los grupos. En el posprandio el sustrato utilizado cambió siendo el de los ratones de la dieta control diferente al resto de los grupos; a pesar de ello, los ratones alimentados con las dietas que contenían leche caprina fueron diferentes a aquellos alimentados con DAG ($p < 0.05$).

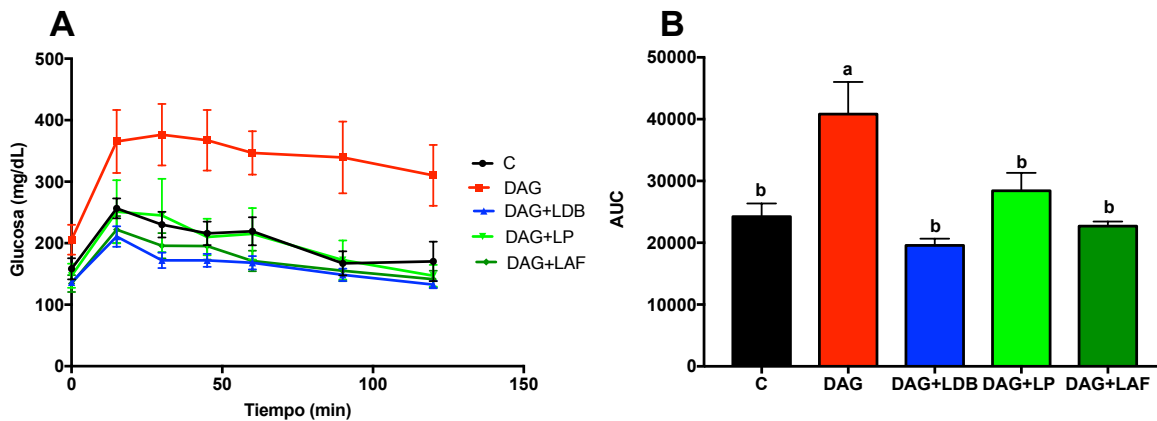


Gráfica 6. Parámetros evaluados en ayuno y posprandio de grupos experimentales en ratones C57BL/6

(A) Consumo de oxígeno en ayuno. (B) Consumo de oxígeno en posprandio. (C) Ratio de intercambio respiratorio en ayuno. (D) Ratio de intercambio respiratorio en posprandio. Valores expresados como promedio \pm SEM. ^{a,b,c,d} Literales distintas indican diferencia estadística significativa entre barras ($p < 0.05$). Dieta control (C), dieta alta en grasa (DAG), DAG con leche de dieta base (DAG+LDB), DAG con leche de pastoreo (DAG+LP) y DAG con leche de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+LAF).

VII.5 Prueba intraperitoneal de tolerancia a la glucosa (PITG) e insulina (PITI)

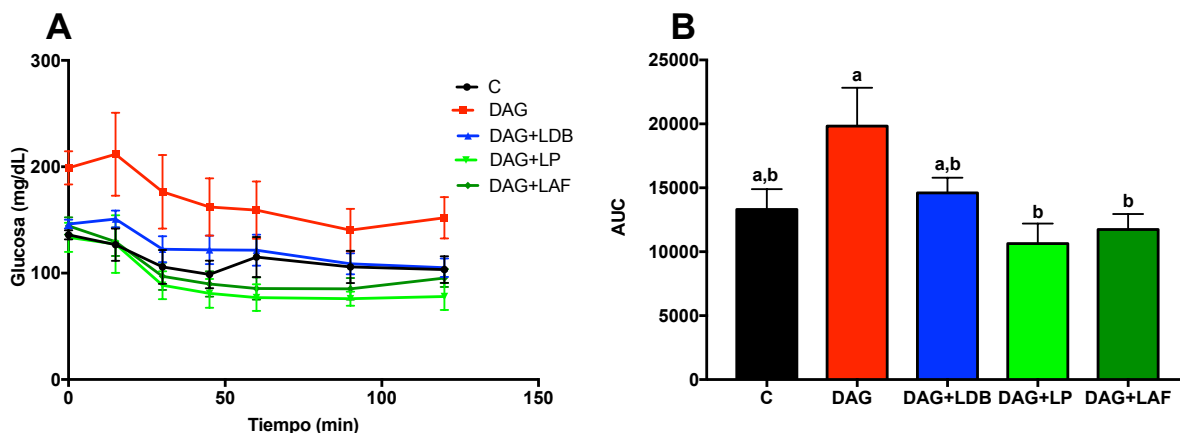
En la Gráfica 7A, se observa que la glicemia en ayuno y a lo largo de la prueba fue mayor en los ratones alimentados con la DAG que el resto de los ratones de los distintos tratamientos dietarios. Las diferencias estadísticas ($p < 0.05$) se determinaron mediante los valores del área bajo la curva (Gráfica 7B) y se observó que la intolerancia a la glucosa fue mayor en los ratones alimentados con una DAG, mientras que entre los ratones de los grupos C, DAG+LDB, DAG+LP y DAG+LAF no existió diferencia.



Gráfica 7. Prueba intraperitoneal de tolerancia a la glucosa (PITG).

(A) Curva de tolerancia a la glucosa. (B) Área bajo la curva de tolerancia a la glucosa. Valores expresados como promedio \pm EEM. ^{a,b} Literales distintas indican diferencia estadística significativa entre barras ($p < 0.05$). Dieta control (C), dieta alta en grasa (DAG), DAG con leche de dieta base (DAG+LDB), DAG con leche de pastoreo (DAG+LP) y DAG con leche de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+LAF).

En la prueba de tolerancia a la insulina, se observó de igual manera que los ratones alimentados con una DAG fueron los que presentaron valores de glicemia superiores antes y después del suministro de la insulina (Gráfica 8A y 8B). No obstante, no se encuentran diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$) con los ratones de la dieta C y DAG+LDB. Los valores de glicemia menores fueron observados en los ratones con DAG+LP y DAG+LAF.



Gráfica 8. Prueba intraperitoneal de tolerancia a la insulina (PITI).

(A) Curva de tolerancia a la insulina. (B) Área bajo la curva de tolerancia a la insulina. Valores expresados como promedio \pm EEM. ^{a,b} Literales distintas indican diferencia estadística significativa entre barras ($p < 0.05$). Dieta control (C), dieta alta en grasa (DAG), DAG con leche de dieta base (DAG+LDB), DAG con leche de pastoreo (DAG+LP) y DAG con leche de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+LAF).

Los parámetros bioquímicos determinados a partir de la sangre recolectada en la eutanasia fueron glucosa e insulina. De acuerdo con el Cuadro 8, se puede observar que los ratones del grupo DAG presentaron una concentración de glucosa ligeramente más alta que el resto de los tratamientos, aunque esta diferencia no fue significativa. Por otra parte, se observó que los valores de insulina para este grupo fueron mayores y se registró diferencia significativa. En lo que respecta a los valores calculados de HOMA-IR, se puede observar que el valor mayor lo presentó el grupo de DAG, mientras que los valores menores se registraron para los grupos DAG+LDB y DAG+LAF.

Cuadro 8. Parámetros bioquímicos en suero post mortem.

Parámetro	C	DAG	DAG+LDB	DAG+LP	DAG+LAF
Glucosa (mg/dL)	228.33 ± 39.79	287.00 ± 39.97	263.00 ± 19.49	275.67 ± 13.53	233.00 ± 11.97
Insulina (ng/mL)	0.86 ^b ± 0.14	1.73 ^a ± 0.53	0.69 ^b ± 0.11	1.21 ^b ± 0.36	0.67 ^b ± 0.05
HOMA-IR	15.66 ^{a,b} ± 4.71	34.96 ^a ± 6.66	13.16 ^b ± 1.45	25.68 ^{a,b} ± 7.70	11.74 ^b ± 0.53

Valores expresados como promedio \pm EEM. ^{a,b} Literales distintas indican diferencia estadística significativa entre columnas ($p < 0.05$). Dieta control (C), dieta alta en grasa (DAG), DAG con leche de dieta base (DAG+LDB), DAG con leche de pastoreo (DAG+LP) y DAG con leche de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* (DAG+LAF).

VIII. Discusión

A continuación, en la Figura 17 se muestran los principales tópicos que pretenden explicar los efectos de la incorporación de leche caprina en una dieta alta en grasa sobre los parámetros evaluados en el presente desarrollo experimental.

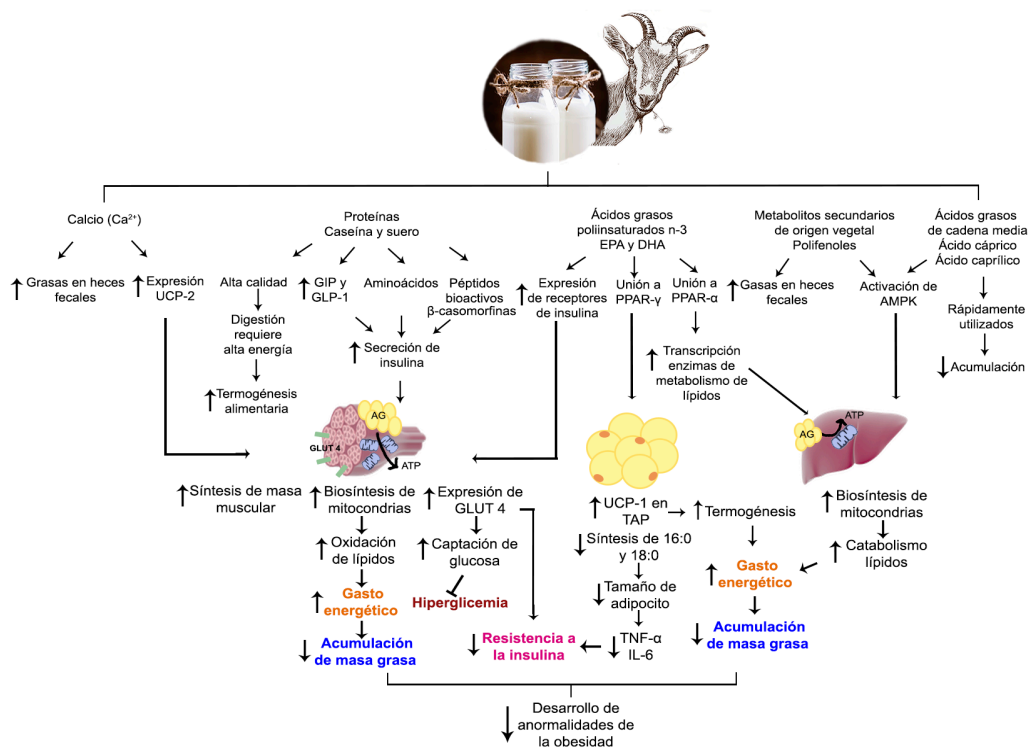


Figura 17. Propuesta de los mecanismos de acción de la leche caprina sobre la modulación de anomalías metabólicas en ratones C57BL/6 con obesidad inducida por dieta.

Imagen generada por el autor.

VIII.1 Evaluación de la ganancia de peso y el consumo de alimento

Se esperaba que la ganancia de peso de los ratones alimentados con las dietas altas en grasa, incluidas aquellas que contenían leche caprina fuera mayor que el grupo de la dieta control, ya que la obesidad fue inducida por una oferta hipercalórica a través de un alto contenido de grasa en las dietas experimentales. A pesar de ello, la ganancia de peso acumulada (GPA) entre los ratones del grupo

C, DAG+LDB y DAG+LAF no registró diferencia significativa. La DAG+LP no registró una GPA estadísticamente diferente de la observada con la DAG.

Al analizar los registros de consumo de alimento, se destaca que los roedores consumieron en menor proporción la DAG respecto al resto de las dietas, lo que sugiere que el peso ganado no fue proporcional al consumo de alimento sino a su contenido energético. Al observar el porcentaje de eficiencia de conversión (EC) se establece que la DAG produjo un mayor incremento de peso por cada 100 kilocalorías consumidas respecto al resto de las dietas altas en grasa y dieta control. En este sentido, la eficiencia de conversión de la ingesta energética en masa corporal de las dietas DAG+LDB, DAG+LP y DAG+LAF no registró diferencia significativa ($p < 0.05$) respecto a la dieta C a pesar de tratarse de dietas de alta densidad energética y de producir una mayor GPA en los ratones del grupo DAG+LP.

Por otra parte, la ingesta energética de la DAG fue igual al control dado que los roedores regulan su consumo al satisfacer sus requerimientos energéticos (Hu *et al.*, 2018). Esto se puede correlacionar con lo reportado por Petro *et al.* (2004), quienes concluyeron que el desarrollo de la obesidad depende en gran medida del consumo de grasa y no del consumo energético. El consumo energético excesivo, se observó en los grupos de las dietas DAG+LDB, DAG+LP y DAG+LAF. Estudios han revelado que las dietas altas en grasa son consumidas en exceso en un ensayo *ad libitum*, lo cual ha sido atribuido a fallas en la regulación homeostática del animal y el efecto hedónico de la grasa (Petro *et al.*, 2004; Hu *et al.*, 2018; Licholai *et al.*, 2018). Un mecanismo regulatorio altamente estudiado es el de la leptina, dado que una falla en la señalización de esta hormona induce hiperfagia; ésta anomalía se relaciona con el alto contenido de grasa en la dieta, lo que favorece un aumento en la cantidad de tejido adiposo (TA); es decir la secreción de leptina aumenta proporcionalmente con la cantidad de TA favoreciendo una resistencia al efecto supresor del apetito por esta hormona en el hipotálamo (Enriori *et al.*, 2006; Khan y Awan, 2016; Wei *et al.*, 2015; Licholai *et al.*, 2018).

VIII.2 Evaluación de la composición corporal

Al evaluarse la composición corporal de los ratones de los distintos grupos, se encontró que los ratones que consumieron una DAG sin leche caprina presentaron la mayor acumulación de masa grasa, en contraste con los ratones alimentados con DAG+LDB los cuales registraron la menor cantidad de grasa, incluso menor a la registrada en los animales alimentados con la dieta control, siendo este último grupo similar a los grupos DAG+LP y DAG+LAF. Este resultado descarta que exista una falla autoregulatoria por resistencia a la leptina debido a un exceso de TA en la DAG y que el consumo excesivo de las dietas DAG+LDB, DAG+LP y DAG+LAF se deba a este efecto, lo que indica que éste último puede ser atribuido al efecto hedónico de la dieta. [Hollis y Mattes \(2007\)](#), encontraron que el consumo habitual de productos lácteos en humanos aumenta la ingesta energética y dado que estas dietas contenían mantequilla y leche, puede existir un efecto de estas sobre el consumo del alimento por los roedores. Por otra parte, se sabe que las proteínas lácteas de la leche de cabra inducen la saciedad mediante mecanismos que aún se encuentran en investigación. No obstante, la influencia de estas moléculas no se observó en este ensayo ([Hollis y Mattes, 2007](#); [Rubio-Martín et al., 2017](#)).

Los resultados de la composición corporal indican que a pesar de que los animales fueron alimentados con dietas altas en grasa, la adición de LDB, LP y la LAF tuvo un efecto positivo sobre la reducción de grasa corporal y por consiguiente, una mayor acumulación de masa magra. Estos efectos se han estudiado como consecuencia de la ingesta de proteínas en la leche, ácidos grasos y de calcio, ya que en algunos estudios se ha revelado que el consumo de productos lácteos juega un papel importante sobre el mantenimiento del peso corporal ([Zemel, 2003](#); [Jacobsen et al., 2005](#); [Hollis y Mattes, 2007](#); [Luhovyy et al., 2007](#); [Anderson et al., 2011](#)).

Se sabe que la leche está constituida por dos grupos de proteínas (Belitz *et al.*, 2009): séricas (β -lactoglobulina, α -lactalbúmina, albúmina sérica, inmunoglobulinas, enzimas, entre otras) y las caseínas (α -, β -, γ -, κ -). En conjunto estas proteínas tienen una eficiencia proteínica de 2.5 en leche de vaca (Canadian Food Inspection Agency, 2018) y entre 2.57-2.8 para la leche caprina (Sawaya *et al.*, 1984). Este factor indica que existe una buena calidad de la proteína, es decir, que permite una alta formación de proteína corporal, lo que pudo influir sobre la formación de masa muscular y en el mantenimiento de un peso corporal más bajo que aquel de los ratones del grupo DAG aun cuando se incorporaron insumos densamente energéticos sin desencadenar la acumulación de grasa.

Los efectos del calcio sobre el mantenimiento del peso corporal ha sido investigado ampliamente. Muchas investigaciones han revelado que existe una relación inversamente proporcional entre el consumo de calcio y la ganancia de peso (Jacobsen *et al.*, 2005; Zemel, 2003), observándose un efecto más profundo cuando el calcio proviene de productos lácteos que cuando se obtiene a partir de los suplementos. Se ha observado que el calcio favorece la excreción de grasa en las heces fecales mediante la formación de complejos con los ácidos grasos lo que evita la absorción (Jacobsen *et al.*, 2005). Otro estudio en ratones C57BL/6 señala que la asociación con el calcio del calcitrol (DCI) o 1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol ($1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$), la cual es la forma activa de la vitamina D, induce apoptosis (fragmentación oligonucleosomal de la cromatina) en adipocitos maduros a través de la activación de proteasas apoptóticas (calpaina y caspasa-12) dependientes de Ca^{2+} , lo cual previene el desarrollo de la obesidad en ratones alimentados con DAG (Sergeev y Song, 2014). Se sabe que la leche es una fuente natural de calcio y vitamina D, compuestos que quizá jugaron un papel importante sobre la reducción de la cantidad de grasa corporal. Sin embargo, es importante reconocer que en el ensayo de Sergeev y Song (2014), se empleó una dosis diez veces mayor a la dosis recomendada de vitamina D (1000UI/kg).

De acuerdo con estudios realizados en té verde, donde los componentes fenólicos principales son las catequinas, se ha observado que estos compuestos favorecen la disminución de la acumulación de grasa mediante la expulsión de ésta en las heces fecales (Murase *et al.*, 2005; Klaus *et al.*, 2005; Wolfram *et al.*, 2005; Ikarashi *et al.*, 2011). El estudio de la transferencia de compuestos bioactivos provenientes del forraje a la leche mediante análisis instrumental es limitado. De acuerdo con Delgadillo *et al.* (2018), los compuestos reconocidos en extractos de *A. farnesiana* son de naturaleza fenólica, mientras que Ramírez (2017) identificó a los ácidos gálico, ferúlico, clorogénico y a la catequina en los extractos de leche caprina. A pesar de ello, el efecto de los polifenoles transferidos a la leche del forraje puede ser menor debido a una baja cantidad de ellos en la leche y dieta de los ratones.

Además de los componentes anteriormente señalados, se ha identificado la presencia de ácidos grasos poliinsaturados como el ácido linoleico conjugado (*conjugated linoleic acid*, CLA), el ácido eicosapentaenoico (*eicosapentaenoic acid*, EPA), el ácido docosahexaenoico (*docosahexaenoic acid*, DHA) y el ácido α -linolénico (*α -linolenic acid*, ALA) en los distintos tipos de leche caprina (León, 2017), de los cuales se reconocen efectos positivos sobre el mantenimiento del peso corporal (Sebedio, 2007; Sörhede Winzell y Ahrén, 2007). Se ha observado la represión de la expresión de genes que codifican para enzimas involucrados en la síntesis de lípidos como la lipoproteinlipasa, produciendo una menor acumulación de ácidos grasos en tejido adiposo y la esteroil-CoA desaturasa durante la diferenciación de los adipocitos, teniendo como consecuencia una reducción en la síntesis de los ácidos grasos 16:1 y 18:1, lo cual se ve reflejado en un tamaño menor del glóbulo de grasa en los adipocitos. Como se mencionó, el tamaño del adipocito es importante, ya que las células hipertróficas liberan una mayor cantidad de AGL y son resistentes a la insulina (Choi *et al.*, 2000).

Los ácidos grasos poliinsaturados no son los únicos que se encuentran en la leche caprina y tampoco los que están presentes en una alta proporción. Los ácidos

grasos de cadena media ácido caprílico (C8:0) y cáprico (C10:0) se metabolizan rápidamente gracias a que una vez liberados de los TG por enzimas intestinales, éstos pasan directamente al torrente sanguíneo y son rápidamente oxidados en el hígado, lo que evita su acumulación en el tejido adiposo (Sanz-Sampelayo *et al.*, 2007; Raynal-Ljutovac *et al.*, 2008; Aluko, 2012). Al observar el Cuadro 5, debido al alto contenido de lípidos totales en la leche caprina del tratamiento DAG+LDB, no se añadió manteca o mantequilla para inducir obesidad, lo que indica que los ácidos grasos saturados presentes en la dieta provienen de este alimento, evidenciando este efecto.

Los resultados del agua total fueron similares a los de tejido magro, dado que esta determinación incluye el agua presente en este tejido. Se observa que el grupo alimentado con la DAG tuvo una menor cantidad de agua en los tejidos, lo cual puede deberse a una mayor acumulación de grasa. El agua libre es un parámetro que no mostró diferencia entre los grupos dado que refleja la cantidad de agua en vejiga y todos se encontraban bajo las mismas condiciones (Kovner *et al.*, 2010).

Muchos de los efectos producidos sobre la acumulación de grasa por los distintos componentes de la leche caprina han sido estudiados como consecuencia de un aumento en la oxidación de lípidos y el gasto energético, por ello estos parámetros fueron determinados en este ensayo.

VIII.3 Evaluación del gasto energético y coeficiente de intercambio respiratorio

La composición corporal presenta efectos sobre el gasto energético. En individuos obesos la falta de actividad física y un contenido menor de masa magra, produce un GET bajo, ya que la contribución del músculo al GER (20%) es marginal en estos sujetos (Carneiro *et al.*, 2016; Ireton-Jones, 2017). Por consiguiente, los ratones del grupo DAG presentó el menor gasto energético medido como el volumen de oxígeno consumido (VO_2); no obstante, los grupos DAG+LDB,

DAG+LP y DAG+LAF presentaron la mayor masa magra y por consiguiente un mayor gasto energético, incluso mayor al control.

El coeficiente de intercambio respiratorio (*respiratory exchange ratio*, RER) indica el tipo de sustrato se está utilizando en un periodo, donde los valores bajos indican oxidación de lípidos lo que puede evitar su acumulación. Con base en los resultados en ayuno, el volumen de oxígeno fue bajo, dado que en ese momento no se estaban metabolizando activamente nutrientes provenientes de la dieta, por lo que no hay contribución de la termogénesis alimentaria al GET sino que se utilizan las reservas energéticas provenientes de los lípidos para formar glucosa y en consecuencia, el RER se mantiene bajo en valores cercanos a 0.8. Adicional a esto, existen mecanismos hormonales como el de la leptina que actúan a nivel cerebral disminuyendo el gasto energético en esta condición ([Enriori et al., 2006](#); [Khan y Awan, 2016](#)).

Al consumir alimento, aumenta el gasto energético debido a la oxidación de los nutrientes, por lo que el consumo de oxígeno se incrementa al igual que el RER. La capacidad de los ratones de incrementar su gasto energético y cambiar el tipo de sustrato oxidado refleja su flexibilidad metabólica ([Galgani et al., 2008](#)). Por otra parte, los resultados de estas pruebas revelaron que el sustrato metabolizado principalmente en los ratones obesos del grupo DAG fueron los lípidos y no se observó flexibilidad metabólica entre ayuno y posprandio. La alta disponibilidad de ácidos grasos provenientes de la DAG, además de promover su acumulación en otros órganos distintos del tejido adiposo, favorece la preferencia por este sustrato con respecto a la glucosa en distintos órganos como el músculo y el hígado y por esta razón, el RER se mantuvo bajo en el grupo de DAG ([Ibrahim, 2010](#)). En los grupos de ratones alimentados con DAG+LDB, DAG+LP y DAG+LAF, se observó que los ratones presentan flexibilidad metabólica, lo cual se evidencia al aumentar el VO_2 y el RER, siendo significativamente diferente del grupo DAG aunque de igual manera indica oxidación de grasas primordialmente.

Con estos resultados se observó que los compuestos presentes en la leche de cabra pudieron influir sobre un aumento en el gasto energético y disminución del RER, lo cual contribuyó a una menor acumulación de grasa tal y como se observó en la composición corporal. Se sabe que el calcio evita la acumulación de la grasa gracias a la activación de la expresión de la proteína mitocondrial (conocidas como *uncoupling proteins*, UCPs) UCP-2 que al ser activada por ciertas moléculas como los ácidos grasos puede ser termogénica) lo que puede explicar el incremento en la oxidación de grasa ([Zemel et al., 2004](#); [Brand y Esteves, 2005](#)).

Con respecto a las proteínas lácteas, especialmente las del suero, éstas aumentan la termogénesis alimentaria y disminuyen el valor del RER indicando la oxidación de grasas después de ingerir alimento. Estos efectos son observados también en proteínas de la soya, aunque existe un mayor efecto con las proteínas lácteas ([Alfenas et al., 2010](#); [Acheson et al., 2011](#)). Se sabe que el metabolismo de las proteínas requiere mayor energía, además de que los aminoácidos presentes en las proteínas del suero como la leucina incrementan el GET al incrementar la termogénesis alimentaria al estimular la formación de masa muscular ([Jakubowics y Froy, 2013](#)). En consecuencia, la acumulación de grasa posprandial no se ve favorecida.

El efecto de los polifenoles sobre el gasto energético involucra un incremento en éste, así como un aumento en la expresión de enzimas que participan en la oxidación de grasas en hígado y músculo y una disminución en la lipogénesis en el tejido adiposo ([Murase et al., 2005](#); [Hursel y Westerterp-Plantega, 2010](#)). Se ha reportado que los polifenoles activan a los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (*peroxisome proliferator-activated receptors*, PPARs) como a PPAR α , el cual codifica enzimas involucradas en el metabolismo de lípidos como la acil-CoA oxidasa, UCP-3 y carnitinpalmoiltransferasa-1 lo que incrementó la actividad oxidativa en el músculo e hígado ([Ikarashi et al., 2011](#)). De igual manera se ha estudiado que los polifenoles activan el conjunto enzimático de la proteína cinasa activada por AMP (*AMP-activated protein kinase*, AMPK) que

controla la actividad metabólica, logrando que aumente el catabolismo de lípidos en el músculo y el hígado, así como un incremento en la biosíntesis de mitocondrias, aunque estos últimos efectos siguen en estudio ([Shabrova et al., 2011](#)). Se ha observado que la adiponectina puede activar AMPK y promover la transcripción de genes regulados por PPAR α , disminuyendo la lipogénesis e incrementando la β -oxidación en el hígado. Estudios realizados por [Stern y colaboradores \(2016\)](#) revelaron que las catequinas provenientes de *Acacia bark* favorecieron la expresión del RNA mensajero (mRNA) de adiponectina en tejido adiposo blanco en ratones obesos y diabéticos. Para poder comprobar este efecto, es menester la medición de adiponectina en el suero de los ratones del presente estudio, esperando niveles elevados en aquellos que ingirieron dietas con leche caprina. Adicional a estos efectos sobre el metabolismo de grasas, se ha estudiado que los polifenoles aumentan el gasto energético mediante la inhibición de la enzima catecol-o-metiltransferasa (COMT) que es responsable de degradar moléculas que estimulan al sistema nervioso simpático como la norepinefrina (NE). Al no ser degradada, la NE estimula continuamente al unirse a los receptores β -adrenérgicos en el sistema nervioso, lo que aumenta el gasto energético y la oxidación de lípidos ([Hursel y Westerterp-Plantega, 2010](#)).

Otro de los componentes relevantes en la leche caprina son los ácidos grasos. Se ha documentado que los ácidos grasos de cadena media provocan el aumento en el gasto energético en animales acoplado a un incremento en la expresión de enzimas lipolíticas. Esto produce una mayor actividad oxidativa en el músculo y un aumento en la β oxidación en el hígado ([Huth et al., 2010](#)). Además de estos, los ácidos poliinsaturados n-3 promueven la oxidación de lípidos favoreciendo la expresión de genes de algunas proteínas involucradas en el metabolismo de lípidos, actuando sobre los factores de transcripción PPAR α el cual está involucrado en la expresión de enzimas como la acil-CoA sintetasa, proteínas transportadoras de ácidos grasos, la carnitinpalmoiltransferasa-1, UCP-1 y la acil-CoA oxidasa en el hígado. No obstante, el mecanismo de regulación genética involucra a los productos derivados de estos ácidos como las prostaglandinas, los

eicosanoides, etc. ([Sampath y Ntambi, 2005](#)). Otro mecanismo que está involucrado es la producción de UCP-1 ubicada en el tejido adiposo pardo (TAP), que al identificar un incremento en la expresión de su mRNA se registra actividad termogénica, es por ello que el estudio de la expresión de esta proteína en el TAP en este ensayo se hace relevante ([Takahashi e Ide, 2000](#)).

La importancia de conocer si existe un cambio de sustrato al pasar de un estado de ayuno al posprandio es relevante. Como se observa en individuos obesos, no existe un cambio en el sustrato lo que implica un exceso en la oxidación de ácidos grasos (principalmente saturados) que puede causar lipotoxicidad y generar resistencia a la insulina debido a la producción de ceramida o diacilglicerol u otras sustancias que atrofian la señalización en los receptores de insulina ([Galgani et al., 2008](#)). Se sabe que la alta oxidación de lípidos provoca una producción elevada de especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS), de los cuales se sabe que en el músculo se relaciona con el desarrollo de la resistencia a la insulina mediante la disrupción en la señalización del receptor de insulina, además de la disminución de la expresión de GLUT 4 o aumentando la intolerancia a la glucosa mediante el incremento en la actividad de la proteína mitocondrial UCP-2, la cual está asociada con una baja secreción de insulina ([Martins et al., 2012](#)). De igual manera, se producen moléculas típicas de la oxidación como malondialdehído y 4-hidroxinonenal, considerados aldehídos mutagénicos, citotóxicos y hepatotóxicos ([Esterbauer y Cheeseman, 1990](#)). Además de estas sustancias, se ha estudiado que los ácidos grasos disminuyen la actividad y el contenido de mitocondrias, lo cual se ha observado en individuos obesos y diabéticos ([Martins et al., 2012](#)). Así mismo como se discutió anteriormente, el exceso de tejido adiposo promoverá el desarrollo de resistencia a la insulina mediante la liberación desmedida de AGL.

VIII. 4 Prueba intraperitoneal de tolerancia a la glucosa (PITG) e insulina (PITI)

Para poder establecer si es posible que la inflexibilidad metabólica así como la acumulación de grasa en distintos órganos produjeron resistencia a la insulina (RI) e intolerancia a la glucosa se observaron los resultados de las pruebas PITG y PITI. Los resultados obtenidos en este ensayo revelaron que la DAG produjo intolerancia a la glucosa, lo que se debe a la probable RI dado que los valores de glicemia se encontraron elevados durante la PITG y PITI. Es decir, la glucosa en sangre no disminuyó debido al efecto de la insulina endógena como a la exógena. Por otra parte, la incorporación de leche de cabra a las dietas altas en grasa (DAG+LDB, DAG+LP y DAG+LAF) produjo valores de glicemia similares a los registrados por el control, sin ser estadísticamente diferentes ($p < 0.05$) para ambas pruebas, indicando que no existió RI en órganos insulino dependientes. Las similitudes entre las áreas bajo la curva del grupo C y DAG se atribuyen a la alta dispersión en los valores de este último grupo.

La RI en el hígado característica del hígado graso, promueve la producción de glucosa elevando sus niveles sanguíneos mientras que el músculo falla en la captación de glucosa mediada por insulina contribuyendo también a este efecto. Por esta razón, es probable que los ratones de la DAG presentaran hígado graso.

Los niveles de insulina y glucosa *post mortem* revelaron que los ratones de la DAG presentaron hiperinsulinemia debido a la RI y una ligera hiperglicemia con respecto al resto de los grupos. Con este resultado se puede inferir que las células β continúan con la producción de insulina, aunque ésta no sea captada por la RI en los órganos diana. Los ratones alimentados con DAG+LDB, DAG+LP y DAG+LAF presentaron valores de glucosa e insulina estadísticamente iguales al grupo C. Este efecto se esperaba ya que los ratones de los grupos presentaron una menor cantidad de masa grasa, lo que significa que quizá exista una menor secreción de adipocinas, principalmente TNF- α e IL-6, que favorecen la resistencia

a la insulina. De igual manera, en estos grupos si existió flexibilidad metabólica entre ayuno posprandio.

El índice HOMA-IR se utiliza ampliamente para predecir la resistencia a la insulina en humanos, por lo que este método está altamente estandarizado para su uso en este modelo ([Wallace et al., 2004](#)). La pertinencia de su aplicación en animales es ambigua al compararse con estudios en humanos, pero es de igual manera utilizado en otros estudios ([Fraulob et al., 2010](#); [Ikarashi et al., 2011](#); [Rodríguez-Rodríguez et al., 2015](#); [Leal-Díaz et al., 2016](#)). Los resultados de esta ecuación indicaron que el grupo DAG presentó el valor más alto con respecto al resto de los tratamientos, lo que indicó mayor RI. Aunque el grupo control y el grupo DAG+LP no fueron estadísticamente diferentes del grupo DAG, las similitudes pueden ser atribuidas a una alta dispersión de los resultados. Se esperaba que los ratones del grupo control no presentaran resistencia a la insulina lo cual se confirmó en los ensayos PITG y PITI, por ello su valor de HOMA-IR (15.66 ± 4.71) es considerado como un parámetro que indica ausencia de RI. Estos resultados confirmaron que la leche caprina incorporada en una dieta alta en grasa produce una mayor tolerancia a la glucosa gracias a que no existe RI. De acuerdo con otras investigaciones realizadas en ratones, es posible establecer que los ratones del grupo DAG no eran diabéticos, ya que su valor de HOMA-IR de 34.96 ± 6.66 fue mucho menor con respecto a ratones db/db (74.92 ± 4.6) pero mayor al encontrado en estudios en ratones con baja sensibilidad a la insulina (8.58 ± 0.61), valor tomado a las 3 semanas de alimentación con DAG ([Lee et al., 2008](#); [Seo et al., 2008](#)).

Algunos estudios epidemiológicos han revelado que el consumo diario de leche reduce en un 9% el riesgo de desarrollar diabetes tipo II, así como favorecer una glicemia posprandial menor ([Choi, 2005](#)). Las proteínas de la leche son precursoras de compuestos bioactivos, es decir, durante la digestión de las proteínas a lo largo del tracto gastrointestinal, éstas modifican su estructura y comienzan a hidrolizarse, lo que produce fragmentos más pequeños que pueden

llegar a tener actividad biológica (*encrypted bioactive peptides*, BAPs). La estructura primaria de las proteínas está constituida por aminoácidos, de los cuales también se reconoce actividad biológica (Clare y Swaisgood, 2000; Luhovyy *et al.*, 2007, Kekkonen y Peuhkuri, 2009; Anderson *et al.*, 2011).

Se ha documentado que las proteínas lácteas estimulan la secreción de insulina y la disminución de glicemia (Jakubowics y Froy, 2013). Los aminoácidos ramificados presentes en leche, principalmente en el suero como leucina, isoleucina, valina, lisina y treonina han sido estudiados por su efecto insulínico. Sin embargo, Liu y colaboradores (2008) documentaron la estimulación de la secreción de insulina en células β pancreáticas causada por una mezcla aminoácidos compuesta por arginina, lisina, alanina, prolina y glutamina. De igual manera, las proteínas séricas regulan la homeostasis de glucosa mediante la activación del sistema de la incretina. Este sistema involucra dos hormonas: el polipéptido insulínico dependiente de insulina (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) y el péptido glucagón-1 (glucagón-like peptide-1, GLP-1), las cuales estimulan la secreción de insulina (Luhovyy *et al.*, 2007; Anderson *et al.*, 2011; Bjornshave y Hermansen, 2014).

Otros péptidos opioides derivados de la caseína como las β -casomorfina, estimulan la liberación de insulina a nivel cerebral, controlando los niveles de glucosa sanguínea (Clare y Swaisgood, 2000; Anderson *et al.*, 2011). Por esta razón, es posible que las dietas que contenían leche caprina produjeran una menor glicemia en la PITG. Dado que en los ratones alimentados con estas dietas no se observó una acumulación alta de masa grasa, se puede sugerir que no existió RI en estos ratones, ya que en la PITI la respuesta a la insulina exógena por órganos insulino-dependientes se comportó igual al control. Para poder afirmar esta aseveración, se requiere analizar los tejidos histológicamente y observar adipocitos pequeños, páncreas e hígado sin acumulación de grasa, así como una cantidad sérica de AGL y glucosa bajas combinadas con una baja cantidad de insulina.

Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 presentan efectos sobre órganos insulino-dependientes en los que aumenta la sensibilidad por la insulina además de promover la secreción de esta hormona. Los mecanismos son la modificación de la composición de las membranas celulares en las células de estos órganos aumentando su insaturación, lo que se cree que está relacionado con la expresión de los receptores de insulina (Lombardo y Chicco, 2006; Sörhede Winzell y Ahrén, 2007). Además, la unión a PPAR γ por estos ácidos grasos promueve la diferenciación de adipocitos, evitando su hipertrofia y aumentando su capacidad de almacenamiento de grasa (Xu *et al.*, 1999; Sampath y Ntambi, 2005). No obstante, los ácidos grasos C8:0 y C10:0 son los de mayor abundancia en la leche caprina, de los cuales se ha reportado que producen una disminución en el área bajo la curva en la prueba de PITG (Huth *et al.*, 2010). Así mismo se sabe que estos ácidos grasos activan el conjunto enzimático AMPK produciendo una mayor sensibilidad a la captación de glucosa en el músculo (Aluko, 2012). Cabe mencionar que de acuerdo con León (2017), uno de los ácidos grasos que componen mayoritariamente las leches caprinas es el ácido palmítico. De acuerdo con algunas investigaciones este ácido graso disminuye la expresión del gen del receptor de insulina en la masa muscular, lo que disminuiría la activación de GLUT 4 culminando en la disminución en el transporte de glucosa mediado por insulina. Este mecanismo podría causar la intolerancia a la glucosa; no obstante, este efecto no se observó en este estudio dado que en la prueba PITI los niveles de glucosa fueron estadísticamente iguales al control (Dey *et al.*, 2005).

La adiponectina es una adipocina que produce beneficios sobre la sensibilidad a la insulina. Se cree que la forma de sensibilizar a los órganos insulino-dependientes es gracias a que favorece la oxidación de los lípidos lo que reduce su acumulación, aumentando así la captación de glucosa en el músculo y disminuyendo la gluconeogénesis en el hígado. Esto puede lograrlo al unirse a los receptores de adiponectina en los distintos órganos o activando la vía de señalización de AMPK (Patané *et al.*, 2013; Stern *et al.*, 2016). Se reconoce que

los polifenoles aumentan la expresión de PPAR γ en el tejido adiposo, lo que está asociado a una mayor cantidad de adiponectina y una mayor diferenciación de adipocitos, evitando la hipertrofia y una mayor capacidad de almacenamiento de grasa, lo cual previene la RI ([Ikarashi et al., 2011](#)). Por consiguiente, de acuerdo con estudios previos se esperaría que los niveles de adiponectina se encontraran elevados si hubiera algún efecto de las catequinas sobre la modulación de las anomalías metabólicas en los ratones alimentados con la leche caprina. Si esto fuera cierto, se observaría una mejor tolerancia a la glucosa e insulina a causa de los polifenoles de *Acacia*. Adicionalmente, se sabe que los polifenoles producen un decremento en la glicemia y en la insulinemia, así como un aumento en la expresión de GLUT 4 en el músculo, lo cual aumenta la captación de glucosa mediada por insulina. En este ensayo se observó que la disminución de la acumulación de grasa causada por la leche caprina fue debido a un aumento en el gasto energético y en la oxidación de lípidos y esto a su vez evitó el desarrollo de RI e intolerancia a la glucosa.

En la etapa adulta, el enfoque nutricional cambia debido a que ya se ha superado la etapa de crecimiento y los requerimientos energéticos disminuyen (a excepción de la gestación). Por consiguiente, es una etapa dedicada a la promoción de la salud y la prevención de enfermedades a partir de la nutrición y el estilo de vida ([Dodd, 2017](#); [British Nutrition Foundation, 2018](#)), por ello la alimentación juega un papel importante en la prevención de enfermedades crónicas. El grupo de alimentos que ha ganado relevancia a través de las últimas décadas es aquél que además de cumplir la función de nutrir, provee un beneficio a la salud. El estudio de las propiedades funcionales representa un sector importante gracias a que pueden contribuir a la disminución del riesgo de presentar enfermedades crónicas.

Este estudio provee la suficiente información para reconocer que la composición de la dieta determina el funcionamiento de organismo, sugiriendo un efecto positivo de la leche caprina sobre la prevención de la obesidad y sus consecuencias.

IX. Conclusiones

- La incorporación de leche caprina en una dieta alta en grasa redujo la acumulación de grasa mediante el aumento en el gasto energético previniendo la resistencia a la insulina.
- Las leches caprinas provenientes de tres sistemas de alimentación: dieta base, pastoreo y dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana*; dentro de dietas altas en grasa para ratón; modularon positivamente las alteraciones metabólicas de la obesidad mediante la reducción de masa grasa e incremento en la cantidad de tejido magro y aumento en el gasto energético, asimismo se favoreció significativamente la tolerancia a la glucosa en sangre y la disminución de la resistencia a la insulina.
- Los efectos producidos por las dietas con la leche proveniente de dieta base complementada con 30% de frutos de *Acacia farnesiana* y de pastoreo no se observaron en mayor proporción que aquellos producidos por la dieta con leche proveniente de una alimentación convencional o de dieta base.

X. Perspectivas

El presente trabajo representa un primer acercamiento del estudio del efecto de la leche caprina en general sobre el síndrome metabólico en ratones con obesidad inducida por dieta. Así mismo ofrece las herramientas para la medición de parámetros bioquímicos y hormonales, así como genéticos de estos grupos de ratones para poder dilucidar los mecanismos mediante los cuales estos parámetros *in vivo* se ven favorecidos.

Es pertinente realizar mediciones séricas de glucosa, triglicéridos, colesterol y ácidos grasos libres para fortalecer la propuesta sobre la movilización de ácidos grasos para su oxidación o para identificar si existe un riesgo de presentar resistencia a la insulina. De igual manera, las mediciones de leptina y adiponectina en el suero podrán corroborar algunos mecanismos involucrados en la saciedad, tolerancia a glucosa e insulina. También es importante evaluar la morfología del TAS y TAV para analizar el tamaño de los adipocitos; mientras que en el tejido hepático permitiría visualizar la deposición de lípidos a través de la tinción de rojo oleoso. De manera adicional es conveniente realizar la evaluación inmunohistoquímica del TAV para determinar la presencia de macrófagos y del factor de necrosis tumoral (TNF alfa) como marcadores inflamatorios. Así mismo se sugiere evaluar la actividad de la enzima succinato deshidrogenasa (SDH) de las mitocondrias de los músculos gastrocnemio y sóleo, para determinar su relación con la actividad oxidativa del tejido muscular lo cual podría confirmar una menor acumulación de ácidos grasos en este músculo evitando el desarrollo de resistencia a la insulina.

En el hígado y en músculo podría realizarse la amplificación de genes de factores de transcripción como los PPARs, los cuales corroborarán alta actividad lipolítica en estos órganos. Si se desea, pueden determinarse factores de transcripción lipogénicos para comprobar si existe una disminución en estas como PPAR- α o SREBP-1c. También podría evaluarse la expresión del transportador de glucosa insulino dependiente GLUT 4 para observar si una de las vías moduladas por los componentes de la leche caprina para evitar la hiperglicemia está involucrada.

El conocimiento del perfil de ácidos grasos en tejido adiposo o hígado proporcionaría información sobre su composición, ya que se he visto que algunos de estos presentan efectos sobre la transcripción de los receptores de insulina, contribuyendo a la resistencia a la insulina.

En el presente trabajo no existe evidencia que permita conocer los efectos de la leche caprina sobre la inflamación. Se sugiere la cuantificación de interleucinas inflamatorias en suero y órganos, ya que este proceso es un factor que contribuye a la patogénesis de enfermedades crónicas.

Así mismo, a pesar de contar con un primer acercamiento sobre la transferencia de polifenoles del forraje a la leche, se requiere realizar un análisis instrumental acompañado de técnicas espectroscópicas estructurales que permita la identificación de estas moléculas en la leche caprina y así poder afirmar si los efectos antes mencionados se deben a los polifenoles provenientes de *Acacia farnesiana*.

XI. Bibliografía

- Abrantes, V.E., Matias da Rocha, B.A., Batista da Nóbrega, R., Silva-Filho, J.C., Teixeira, C.S., Cavada, B.S., Gadelha, C.A., Ferreira, S.H., Figueiredo, J.G., Santi-Gadelha, Y., Delatorre, P. (2013). Molecular modeling of lectin-like protein from *Acacia farnesiana* reveals a possible anti-inflammatory mechanism in Carrageenan-induced inflammation. *Biomedical Rest International*. 1-9
- Acheson, K. J., Blondel-Lubrano, A., Oguey-Araymon, S., Beaumont, M., Emady-Azar, S., Ammon-Zufferey, C., Monnard, I., Pinaud, S., Nielsen-Moennoz, C., Bovetto, L. (2011). Protein choices targeting thermogenesis and metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*, 93(3), 525–534. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005850>
- Al Goblan, A., Alalfi, M., Khan, M. (2014). Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 7(587) 1178–7007 <https://doi.org/10.2147/DMSO.S67400>
- Alexandre, G., Mandonnet, N. (2005). Goat meat production in harsh environments. *Small Ruminant Research*, 60(1–2), 53–66. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2005.06.005>
- Alfenas, R. D. C. G., Bressan, J., Paiva, A. C. De. (2010). Effects of protein quality on appetite and energy metabolism in normal weight subjects. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 54(1), 45–51. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000100008>
- Alfárez, M. J. M., Barrionuevo, M., López Aliaga, I., Sanz-Sampelayo, M. R., Lisbona, F., Robles, J. C., Campos, M. S. (2001). Digestive utilization of goat and cow milk fat in malabsorption syndrome. *Journal of Dairy Research*, 68(3), 451–461. <https://doi.org/10.1017/S0022029901004903>

Aluko, R. (2012). *Functional foods and nutraceuticals*. NY: Springer Science Business Media. (pp. 3-85)

Amos, S., Akah, P. A., Odukwe, C. J., Gamaniel, K. S., Wambede, C. (1999). The pharmacological effects of an aqueous extract from *Acacia nilotica* seeds. *Phytotherapy Research*, 13(8), 683–685. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199912\)13:8<683:AID-PTR534>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199912)13:8<683:AID-PTR534>3.0.CO;2-X)

Anal, A. K., Kumaree, K. K., Thapa, M. (2014). Bioactive Components in Foods. En Noomhorm, A., Ahmad, I., Anal, A. *Functional Foods and Dietary Supplements*. doi:10.1002/9781118227800.ch2

Anderson, G. H., Luhovyy, B., Akhavan, T., Panahi, S. (2011). Milk proteins in the regulation of body weight, satiety, food intake and glycemia. *Nestlé Nutrition Workshop Series. Paediatric Programme*, 67, 147–59. <https://doi.org/10.1159/000325581>

Arts, I. C. W., Hollman, P. C. H. (2005). Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies, 81(1), 317-325. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.317S>

Ballabio, C., Chessa, S., Rignanese, D., Gigliotti, C., Pagnacco, G., Terracciano, L., Fiocchi, A., Restani, P., Caroli, A. M. (2011). Goat milk allergenicity as a function of α S1-casein genetic polymorphism. *Journal of Dairy Science*, 94(2), 998–1004. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3545>

Belitz, H., Grosch, W., Schieberle, P. (2009). *Food Chemistry*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. (pp. 498-503) [https://doi.org/10.1007/978-3-540-69934-](https://doi.org/10.1007/978-3-540-69934-7)

- Ben Salem, Makkar, H., Nefzaoui, A. (2004). Towards better utilization of non-conventional feed sources by sheep and goats in some African and Asian countries. En H. Ben Salem, A. Nefzaoui, P. Morand-Fehr (Eds.), *Nutrition and feeding strategies of sheep and goats under harsh climates* (pp. 177–187). Zaragoza: CIHEAM. Disponible en: <http://om.ciheam.org/article.php?lspDPDF=4600026>
- Bernstein, D. (2010). Pathophysiology: Cardiovascular physiology. En Alvarez, A., Brodsky, J., Lemmens, H., Morton, J. *Morbid Obesity: Perioperative Management* (2nd. Ed.). Cambridge: Cambridge University Press (pp. 1-18)
- Berry, D. C., Stenesen, D., Zeve, D., Graff, J. M. (2013). The developmental origins of adipose tissue. *Development*, 140(19), 3939–3949. <https://doi.org/10.1242/dev.080549>
- Biesalski, H. K., Dragsted, L. O., Elmadfa, I., Grossklaus, R., Müller, M., Schrenk, D., Walter, P., Weber, P. (2009). Bioactive compounds: Definition and assessment of activity. *Nutrition*, 25(11–12), 1202–1205. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.04.02>
- Bjornshave, A., Hermansen, K. (2014). Effects of dairy protein and fat on the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *The Review of Diabetic Studies*, 11(2), 153–166. <https://doi.org/10.1900/RDS.2014.11.153>
- Blache, D., Maloney, S. K., Revell, D. K. (2008). Use and limitations of alternative feed resources to sustain and improve reproductive performance in sheep and goats. *Animal Feed Science and Technology*, 147(1–3), 140–157. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2007.09.014>
- Bouhnik, Y., Vahedi, K., Achour, L., Attar, A., Pochart, P., Marteau, P., Flourié, B., Bornet, F., Rambaud, J. (1999). Short-chain fructo-oligosaccharide administration dose-dependently increases fecal Bifidobacteria in healthy humans. *Journal of Nutrition*, 129(1), 113–117.

- Boyazoglu, J., Morand-Fehr, P. (2001). Mediterranean dairy sheep and goat products and their quality: A critical review. *Small Ruminant Research*, 40(1), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(00\)00203-0](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(00)00203-0)
- Brand, M. D., Esteves, T. C. (2005). Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. *Cell Metabolism*, 2(2), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.06.002>
- Brewer, M. S. (2011). Natural Antioxidants: Sources, compounds, mechanisms of action, and potential applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 10(4), 221–247. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2011.00156.x>
- British Nutrition Foundation (2018). *Adults*. [En línea]. Disponible en: <https://www.nutrition.org.uk/nutritionscience/life/adults.html?start=1> [Último acceso el 19 de septiembre de 2018]
- Burchi, F., Fanzo, J., Frison, E. (2011). The role of food and nutrition system approaches in tackling hidden hunger. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(2), 358–373. <https://doi.org/10.3390/ijerph8020358>
- Calderón, F., Merino, D.J., Serrano, O. (2011a). *Marco referencial y zonificación de la caprinocultura en el estado de Puebla*. Puebla, México: CONACYT-FOMIX.
- Calderón, F., Mera, Z. F., Ayala, B. F., Guerrero, R. J., López, T. Z., Ortiz, G. A. (2011b). *Composición química y digestibilidad in vitro de la materia seca de especies arbóreas y arbustivas consumidas por los caprinos en la mixteca poblana*. Puebla, México: CONACYT-FOMIX.
- Canadian Food Inspection Agency (2018). Protein [En línea]. Disponible en: <http://www.inspection.gc.ca/food/labelling/food-labelling-for-industry/nutritionlabelling/elements-within-the-nutrition-facts->

table/eng/1389206763218/1389206811747?chap=7 [Último acceso el 11 de octubre de 2018]

Cannon, B., Nedergaard, J. (2004). Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiological Reviews*, 84, 277–359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>.

Carneiro, I. P., Elliott, S. A., Siervo, M., Padwal, R., Bertoli, S., Battezzati, A., Prado, C. M. (2016). Is obesity associated with altered energy expenditure? *Advances in Nutrition*, 7(3), 476–487. <https://doi.org/10.3945/an.115.008755>

Challenger, A., Soberón, J. (2008). Los ecosistemas terrestres, en Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. *Capital natural de México*, vol. I: *Conocimiento actual de la biodiversidad*. México: CONABIO (pp. 87-108).

Chang, S. T., Wu, J. H., Wang, S. Y., Kang, P. L., Yang, N. S., Shyur, L. F. (2001). Antioxidant activity of extracts from *Acacia confusa* Bark and Heartwood. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(7), 3420–3424. <https://doi.org/10.1021/jf0100907>

Chen, X., Xiong, J., He, L., Zhang, Y., Li, X., Zhang, L., & Wang, F. (2018). Effects of *in vitro* digestion on the content and biological activity of polyphenols from *Acacia mearnsii* Bark. *Molecules*, 23(7), 1804. <https://doi.org/10.3390/molecules23071804>

Choi, H. K. (2005). Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men. *Archives of Internal Medicine*, 165(9), 997. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.9.997>

Choi, Y., Kim, Y.C., Han, Y.B., Park, Y., Pariza, M. W., Ntambi, J. M. (2000). The trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearoyl-CoA

desaturase 1 gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *The Journal of Nutrition*, 130(8), 1920–1924. <https://doi.org/10.1093/jn/130.8.1920>

Clare, D. A., Swaisgood, H. E. (2000). Bioactive milk peptides: A Prospectus. *Journal of Dairy Science*, 83(6), 1187–1195. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)74983-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)74983-6)

Clark, S., Mora García, M. B. (2017). A 100-Year Review: Advances in goat milk research. *Journal of Dairy Science*, 100(12), 10026–10044. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13287>

Coelho, M., Oliveira, T., Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Archives of Medical Science*, 9(2), 191–200. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>

Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad (2012). *Selvas secas* [En línea]. Disponible en: <https://www.biodiversidad.gob.mx/ecosistemas/selvaSeca.html> [Último acceso el 27 de septiembre de 2018]

Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad (2018). *Huizaches: Genus Acacia* [En línea]. Disponible en: <https://www.naturalista.mx/taxa/47452-Acacia> [Último acceso el 27 de septiembre de 2018]

Cuchillo, M., Delgadillo, C., Navarro, A., Pérez-Gil, F. (2013). Chemical composition, antioxidant activity and bioactive compounds of vegetation species ingested by goats on semiarid rangelands. *Journal of Animal and Feed Sciences*. 22(2):106-115.

- Dafallah, A. A., Al-Mustafa, Z. (1996). Investigation of the anti-inflammatory activity of *Acacia nilotica* and *Hibiscus sabdariffa*. *American Journal of Chinese Medicine*, 24, 263–269. <https://doi.org/10.1142/S0192415X96000323>
- Davis, R. A. H., Plaisance, E. P., Allison, D. B. (2018). Complementary hypotheses on contributors to the obesity epidemic. *Obesity*, 26(1), 17–21. <https://doi.org/10.1002/oby.22071>
- Delgadillo, C., Cuchillo-Hilario, M., Navarro, A., Medina-Campos, O. N., Nieto, A., Ramírez, T., López-Tecpoyotl, Z., Díaz, M., Álvarez-Izazaga, M., Cruz, Y., Sánchez-Quezada, M., Gómez, E., Torre-Villalvazo, I., Furuzawa, J., Camacho-Corona, M., Pedraza-Chaverri, J. (2018). Phenolic Compounds in organic and aqueous extracts from *Acacia farnesiana* pods analyzed by ULPS-ESI-Q-oe/TOF-MS. *In vitro* antioxidant activity and anti-Inflammatory response in CD-1 mice. *Molecules*, 23(9), 2386. <https://doi.org/10.3390/molecules23092386>
- Delgadillo Puga, C., Cuchillo Hilario, M., Espinosa Mendoza, J. G., Medina Campos, O., Molina Jijón, E., Díaz Martínez, M., Álvarez Izazaga, A., Ledesma Solano, J., Pedraza Chaverri, J. (2015). Antioxidant activity and protection against oxidative-induced damage of *Acacia shaffneri* and *Acacia farnesiana* pods extracts: *in vitro* and *in vivo* assays. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 435. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0959-y>
- Della Vedova, M. C., Muñoz, M. D., Santillan, L. D., Plateo-Pignatari, M. G., Germanó, M. J., Tosi, M. E. R., Garcia, S., Gomez, N. N., Fornes, M. W., Gomez Mejiba, S. E., Ramirez, D. C. (2016). A Mouse Model of Diet-Induced Obesity Resembling Most Features of Human Metabolic Syndrome. *Nutrition and Metabolic Insights*, 9, NMI.S32907. <https://doi.org/10.4137/NMI.S32907>
- Delmée, E., Cani, P. D., Gual, G., Knauf, C., Burcelin, R., Maton, N., Delzenne, N. M. (2006). Relation between colonic proglucagon expression and metabolic response

to oligofructose in high fat diet-fed mice. *Life Sciences*, 79(10), 1007–1013. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.05.013>

Delzenne, N. M., Cani, P. D. (2005). A place for dietary fibre in the management of the metabolic syndrome. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 8(6), 636–640. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000171124.06408.71>

Demarest, M. (2017). Clinical: biochemical, physical and functional assessment. En Mahan, L.K. Raymond, J.L. *Krause's food and the nutrition care process* (14th ed.). St Louis, Missouri. USA: Elsevier (pp 98-121)

Devendra, C. (1985). Non-conventional feed resources: Non-conventional feed resources in Asia and the Pacific (2nd ed.). Bangkok: FAO Regional office for Asia and the Pacific. (p. 104)

Devendra, C. (1992). Nutritional potential of fodder trees and shrubs as protein sources in ruminant nutrition. En Speedy, A., Pugliese, P. *Legume trees and other fodder trees as protein sources for livestock*. Rome: FAO (pp. 95-107).

Devendra, C., Sevilla, C. C. (2002). Availability and use of feed resources in crop-animal systems in Asia. *Agricultural Systems*, 71(1–2), 59–73. [https://doi.org/10.1016/S0308-521X\(01\)00036-1](https://doi.org/10.1016/S0308-521X(01)00036-1)

Dey, D., Mukherjee, M., Basu, D., Datta, M., Roy, S. S., Bandyopadhyay, A., Bhattacharya, S. (2005). Inhibition of insulin receptor gene expression and insulin signaling by fatty acid: Interplay of PKC isoforms therein. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 16(4–6), 217–228. <https://doi.org/10.1159/000089847>

Diabetes Digital Media (2018). *Oral glucose tolerance test* [En línea]. Disponible en: <https://www.diabetes.co.uk/oral-glucose-tolerance-test.html> [Último acceso el 4 de octubre de 2018]

Dodd, J. (2017). Nutrition in the adult years. En Mahan, L.K. Raymond, J.L. *Krause's food and the nutrition care process* (14th ed.). St Louis, Missouri. USA: Elsevier (pp 352-363)

EchoMRI (2016). How do the EchoMRI systems measure fat, lean, free water and total water? [En línea]. Disponible en: http://www.echomri.com/Questions_and_Answers.aspx#ScanProcedure [Último acceso el 2 de octubre de 2018]

El-Agamy, E. I. (2007). The challenge of cow milk protein allergy. *Small Ruminant Research*, 68(1–2), 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2006.09.016>

Ellis, K. A., Innocent, G., Grove-White, D., Cripps, P., McLean, W. G., Howard, C. V., Mihm, M. (2006). Comparing the fatty acid composition of organic and conventional milk. *Journal of Dairy Science*, 89(6), 1938–1950. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72261-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72261-5)

Enriori, P., Evans, A., Sinnayah, P., Cowley, M. (2006). Leptin resistance and obesity. *Obesity*, 14(August), 254–258. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.319>

ENVIGO (2018). *Diet induced obesity* [En línea]. Disponible en: <https://www.envigo.com/products-services/teklad/laboratory-animal-diets/custom-research/diet-induced-obesity/> [Último acceso el 9 de octubre de 2018]

Esterbauer, H., Cheeseman, K. H. (1990). Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. In *Methods in Enzymology* (Vol. 186, pp. 407–421). [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86134-H](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86134-H)

Food and Agriculture Organization of the United Nations (2010). Fats and fatty acids in human nutrition. Rome: FAO

Food and Agriculture Organization of the United Nations (2018a). *Milk facts* [En línea]. Disponible en: <http://www.fao.org/resources/infographics/infographics-details/en/c/273893/> [Último acceso el 24 de septiembre de 2018]

Food and Agriculture Organization of the United Nations (2018b). *Gateway to dairy production and products* [En línea]. Disponible en: <http://www.fao.org/dairy-production-products/products/en/> [Último acceso el 24 de septiembre de 2018]

Food and Agriculture Organization of the United Nations (2013). *Milk and dairy products in human nutrition*. Rome: FAO

Food and Agriculture Organization of the United Nations (2017) *FAOSTAT: Statistics division*. [En línea]. Disponible en: <http://www.fao.org/faostat/en/#home> [Último acceso el 26 de septiembre de 2018]

Feijóo-Bandín, S., Rodríguez-Penas, D., García-Rúa, V., Mosquera-Leal, A., González-Juanatey, J. R., Lago, F. (2016). Nesfatin-1: a new energy-regulating peptide with pleiotropic functions. Implications at cardiovascular level. *Endocrine*, 52(1), 11–29. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0819-z>

Fraulob, J. C., Ogg-Diamantino, R., Fernandes-Santos, C., Aguila, M. B., Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2010). A mouse model of metabolic syndrome: Insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 46(3), 212–223. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.09-83>

Fundación Ayú (2015). *La nación mixteca* [En línea]. Disponible en: <http://www.fundacionayu.org.mx> [Último acceso el 27 de septiembre de 2018]

- Galgani, J. E., Moro, C., Ravussin, E. (2008). Metabolic flexibility and insulin resistance. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 295(5), 1009–1017. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90558.2008>
- Galina, M. a., Puga, D. C., Hernández, A., Haenlein, G. F. W. (1998). Biodiverse and biosustainable production system with goats in Mexico: importance of a forage bank. *Small Ruminant Research*, 27(1), 19–23. [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(97\)00023-0](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(97)00023-0)
- Gallagher, D., Albu, J., He, Q., Heshka, S., Boxt, L., Krasnow, N., Elia, M. (2006). Small organs with a high metabolic rate explain lower resting energy expenditure in African American than in white adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(5), 1062–1067. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.5.1062>
- García, E. (2004). Modificaciones al sistema de clasificación climática de Köpen: Para adaptarlo a las condiciones de la República Mexicana (5a.ed.). México: Instituto de Geografía, UNAM.
- Gómez, L.F., Signoret, J., Abuín, M.C. (1970). Mezquites y huizaches: algunos aspectos de la economía, ecología y taxonomía de los géneros Prosopis y Acacia en México. Ediciones del Instituto Mexicano de Recursos Naturales Renovables, A.C. México, D.F. 192 pp.
- Gopal, P. K., Gill, H. S. (2000). Oligosaccharides and glycoconjugates in bovine milk and colostrum. *British Journal of Nutrition*, 84(S1). <https://doi.org/10.1017/S0007114500002270>
- Graf, B. A., Milbury, P. E., Blumberg, J. B. (2005). Flavonols, flavones, flavanones, and human health: Epidemiological evidence. *Journal of Medicinal Food*, 8(3), 281–290. <https://doi.org/10.1089/jmf.2005.8.281>

- Haenlein, G. F. W. (2004). Goat milk in human nutrition. *Small Ruminant Research*, 51(2), 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2003.08.010>
- Hegazy, G. A., Alnoury, A. M., Gad, H. G. (2013). The role of *Acacia arabica* extract as an antidiabetic, antihyperlipidemic, and antioxidant in streptozotocin-induced diabetic rats. *Saudi Medical Journal*, 34(7), 727–733. [https://doi.org/0'\[pii\]](https://doi.org/0'[pii])
- Heike, V. (2009). Malezas de México: Huizache *Acacia farnesiana* (L.) Willd [En línea]. Disponible en: <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/mimosaceae/acacia-farnesiana/fichas/ficha.htm> [Último acceso el 27 de septiembre de 2018]
- Hernández Yero, J. A., Tuero Iglesias, Á., Vargas González, D. (2011). Utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica. *Revista Cubana de Endocrinología*, 22(2), 69–77. Retrieved from <http://scielo.sld.cu>
- Hilario, M., Puga, C., Ocaña, A., Romo, F. (2010). Antioxidant activity, bioactive polyphenols in Mexican goats' milk cheeses on summer grazing. *The Journal of Dairy Research*, 77(1), 20–25. <https://doi.org/10.1017/S0022029909990161>
- Hollis, J. H., Mattes, R. D. (2007). Effect of increased dairy consumption on appetitive ratings and food intake. *Obesity*, 15(6), 1520–1526. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.180>
- Hu, S., Wang, L., Yang, D., Li, L., Togo, J., Wu, Y., Liu, Q., Li, B., Li, M., Wang, G., Zhang, X., Niu, C., Li, J., Xu, Y., Couper, E., Whittington-Davies, A., Mazidi, M., Luo, L., Wang, S., Douglas, A., Speakman, J. R. (2018). Dietary fat, but not protein or carbohydrate, regulates energy intake and causes adiposity in mice. *Cell Metabolism*, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.06.010>

- Hursel, R., Westerterp-Plantenga, M. S. (2010). Thermogenic ingredients and body weight regulation. *International Journal of Obesity*, 34(4), 659–669. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.299>
- Hussein, S.A.M., Afifi, M. S., El-Mousallami, A.M.D. (2002) Antimicrobial activity and phenolic constituents of *Acacia farnesiana* Willd., *Eugenia edulis* Vell. and *Euphorbia consobrina* (N.E.Br.). *Bulletin of Faculty of Pharmacy*. 40, 129–134
- Huth, P. J., Fulgoni, V., Jandacek, R. J., Jones, P. J., St-Onge, M. P., Senanayake, V. (2010). Bioactivity and emerging role of short and medium chain fatty acids. *Lipid Technology*, 22(12), 266–269. <https://doi.org/10.1002/lite.201000071>
- Ibrahim, M. M. (2010). Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional differences. *Obesity Reviews*, 11(1), 11–18. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x>
- Ikarashi, N., Toda, T., Okaniwa, T., Ito, K., Ochiai, W., Sugiyama, K. (2011). Anti-obesity and anti-diabetic effects of *Acacia* polyphenol in obese diabetic KKAY mice fed high-fat diet. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep241>
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (2016). Glucose tolerance tests: What exactly do they involve? [En línea]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072515/> [Último acceso el 4 de octubre de 2018]
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2008a). *Climatología* [En línea]. Disponible en: <http://www.beta.inegi.org.mx/temas/mapas/climatologia/> [Último acceso el 27 de septiembre de 2018]

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2008b). *Uso de suelo y vegetación* [En línea]. Disponible en: <http://www.beta.inegi.org.mx/temas/mapas/usosuelo/> [Último acceso el 27 de septiembre de 2018]

Instituto Nacional de Salud Pública (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016) [En línea]. Disponible en: http://transparencia.insp.mx/2017/auditoriasinsp/12701_Resultados_Encuesta_ENSANUT_MC2016.pdf [Último acceso el 24 de septiembre de 2015]

Ireton-Jones, C.S. (2017). Intake: Energy. En Mahan, L.K. Raymond, J.L. *Krause's food and the nutrition care process* (14th ed.). St Louis, Missouri. USA: Elsevier (pp. 17-27)

Jacobs, E. J. (2010). Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. *Archives of Internal Medicine*, 170(15), 1293. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.201>

Jacobsen, R., Lorenzen, J. K., Toubro, S., Krog-Mikkelsen, I., Astrup, A. (2005). Effect of short-term high dietary calcium intake on 24-h energy expenditure, fat oxidation, and fecal fat excretion. *International Journal of Obesity*, 29(3), 292–301. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802785>

Jakubowicz, D., Froy, O. (2013). Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and type 2 diabetes. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.07.008>

Jeness, R. (1980). Composition and characteristics of goat milk: Review 1968–1979. *Journal of Dairy Science*, 63(10), 1605–1630. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(80\)83125-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(80)83125-0)

- Jiang, Z., Kempinski, C., Chappell, J. (2017). Extraction and analysis of terpenes/terpenoids. *Current Protocols in Plant Biology*, 1, 345–358. <https://doi.org/10.1002/cppb.20024>. Extraction
- Kekkonen, R., Peuhkuri, K. (2009). Bioactive milk protein and peptide functionality. En M. Corredig, *Dairy-derived ingredients*. Woodhead Publishing. (pp. 238–268). <https://doi.org/https://doi.org/10.1533/9781845697198.2.238>
- Kershaw, E. E., Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6), 2548–2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
- Khan, A. R., Awan, F. R. (2016). Leptin resistance: A possible interface between obesity and pulmonary-related disorders. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 14(1), 1–6. <https://doi.org/10.5812/ijem.32586>
- Klaus, S., Pültz, S., Thöne-Reineke, C., Wolfram, S. (2005). Epigallocatechin gallate attenuates diet-induced obesity in mice by decreasing energy absorption and increasing fat oxidation. *International Journal of Obesity*, 29(6), 615–623. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802926>
- Kovner, I., Taicher, G. Z., Mitchell, A. D. (2010). Calibration and validation of EchoMRI™ whole body composition analysis based on chemical analysis of piglets, in comparison with the same for DXA. *International Journal of Body Composition Research*, 8(1), 17–29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21152249>
- Lawson, H. A. (2013). *Animal Models of Metabolic Syndrome*. En Conn, M. *Animal Models for the Study of Human Disease*. Oregon: Academic Press. (pp. 243-264) <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415894-8.00011-7>

- Leal, M., Guagliano, M., Sánchez, A. (2016). Estudio panorámico de vigilancia tecnológica e inteligencia competitiva: alimentos funcionales. Buenos Aires: Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. (pp. 26-32)
- Leal-Díaz, A. M., Noriega, L. G., Torre-Villalvazo, I., Torres, N., Alemán-Escondrillas, G., López-Romero, P., Sánchez-Tapia, M., Aguilar-López, M., Furuzawa-Carballeda, J., Velázquez-Villeda, L. A., Avila-Nava, A., Ordáz, G., Gutiérrez-Urbe, J. A., Serna-Saldívar, S. O., Tovar, A. R. (2016). Aguardiente concentrate from *Agave salmiana* and its extracted saponins attenuated obesity and hepatic steatosis and increased *Akkermansia muciniphila* in C57BL6 mice. *Scientific Reports*, 6, 34242. <https://doi.org/10.1038/srep34242>
- Lee, S., Muniyappa, R., Yan, X., Chen, H., Yue, L. Q., Hong, E.-G., Kim, J.K. Quon, M. J. (2008). Comparison between surrogate indexes of insulin sensitivity and resistance and hyperinsulinemic euglycemic clamp estimates in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 294(2), E261–E270. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00676.2007>
- León, L. (2017). *Efecto de los frutos de Acacia farnesiana en la dieta caprina: perfil de ácidos grasos e índices de riesgo y promoción a la salud de la leche*. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. 67 pp
- Licholai, J. A., Nguyen, K. P., Fobbs, W. C., Schuster, C. J., Ali, M. A., Kravitz, A. V. (2018). Why do mice overeat high-fat diets? How high-fat diet alters the regulation of daily caloric intake in mice. *Obesity*, 26(6), 1026-1033. <https://doi.org/10.1002/oby.22195>
- Lihn, A. S., Bruun, J. M., He, G., Pedersen, S. B., Jensen, P. F., Richelsen, B. (2004). Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 219(1–2), 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2004.03.002>

- Lin, A.S., Lin, C.R. Du, Y.C., Lübken, T. Chaing, M. Y., Chen, I.H., Wu, C.C., Hwang, T. L., Chen, S.L., Yen, M.H. Chang, F.R., Wu, Y.C. (2009). Acasiane A and B and Farnesirane A and B, Diterpene derivatives from the roots of *Acacia farnesiana*. *Planta Medica*. 75, 256–261
- Liu, J., Yu, P., Qian, W., Li, Y., Zhao, J., Huan, F., Wang, J., Xiao, H. (2013). Perinatal bisphenol A exposure and adult glucose homeostasis: Identifying critical windows of exposure. *PLoS ONE*, 8(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064143>
- Liu, Z., Jeppesen, P. B., Gregersen, S., Chen, X., Hermansen, K. (2008). Dose- and glucose-dependent effects of amino acids on insulin secretion from isolated mouse islets and clonal INS-1E beta-cells. *Review of Diabetic Studies*, 5(4), 232–244. <https://doi.org/10.1900/RDS.2008.5.232>
- Lombardo, Y. B., Chicco, A. G. (2006). Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 17(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.08.002>
- Luhovyy, B. L., Akhavan, T., Anderson, G. H. (2007). Whey proteins in the regulation of food intake and satiety. *Journal of the American College of Nutrition*, 26(6), 704S–712S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2007.10719651>
- Lysen, L., Israel, D. (2017). Nutrition in weight management. En Mahan, L.K. Raymond, J.L. *Krause's food and the nutrition care process* (14th ed.). St Louis, Missouri. USA: Elsevier (pp 383-406)
- Makkar, H. P. S. (2003). Effects and fate of tannins in ruminant animals, adaptation to tannins, and strategies to overcome detrimental effects of feeding tannin-rich

feeds. *Small Ruminant Research*, 49(3), 241–256. [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(03\)00142-1](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(03)00142-1)

Martins, A. R., Nachbar, R. T., Gorjao, R., Vinolo, M. A., Festuccia, W. T., Lambertucci, R. H., Cury-Boaventura, M. F., Silveira, L. R., Curi, R., Hirabara, S. M. (2012). Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: Importance of the mitochondrial function. *Lipids in Health and Disease*, 11(1), 30. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-30>

Martirosyan, D.M., Singh, J (2015). A new definition of functional food by FFC: what makes a new definition unique?. *Functional Foods in Health and disease*. 10(6), 209-223

Maslin, B.R., Orchard, A.E., West, J.G. (2003). Nomenclature and classification history of *Acacia* (Leguminosae: *Mimosoideae*) and the implication of generic subdivision. Disponible en <http://worldwidewattle.com/infogallery/taxonomy/nomen-class.pdf>

Melnik, B.C. (2009). Milk-the promoter of chronic Western diseases. *Medical Hypotheses*, 72(6), 631–639. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.01.008>

Merin, U. (2000). Influence of breed and husbandry on viscosity of Israeli goat milk yogurt. *Small Ruminant Research*, 35(2), 175–179. [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(99\)00090-5](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(99)00090-5)

Moñino, I., Martínez, C., Sotomayor, J. A., Lafuente, A., Jordán, M. J. (2008). Polyphenols transmission to Segureño lamb meat from ewes' diet supplemented with the distillate from rosemary (*Rosmarinus officinalis*) leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(9), 3363–3367. <https://doi.org/10.1021/jf7036856>

Morand-Fehr, P., Fedele, V., Decandia, M., Le Frileux, Y. (2007). Influence of farming and feeding systems on composition and quality of goat and sheep milk. *Small*

Murase, T., Haramizu, S., Shimotoyodome, A., Nagasawa, A., Tokimitsu, I. (2005). Green tea extract improves endurance capacity and increases muscle lipid oxidation in mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 288(3), R708–R715. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00693.2004>

National Heart, Lung and Blood Institute (2012). *Metabolic syndrome* [En línea]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/metabolic-syndrome> [Último acceso el 4 de septiembre de 2018]

Neligan, P. (2010). Digestive and metabolic physiology of obesity. En Alvarez, A., Brodsky, J., Lemmens, H., Morton, J. *Morbid Obesity: Perioperative Management* (2nd. Ed.). Cambridge: Cambridge University Press (pp. 28-43)

Nieto, G., Díaz, P., Bañón, S., Garrido, M. D. (2010). Effect on lamb meat quality of including thyme (*Thymus zygis ssp. gracilis*) leaves in ewes' diet. *Meat Science*, 85(1), 82–88. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2009.12.009>

Nijveldt, R. J., Van Nood, E. L. S., Van Hoorn, D. E., Boelens, P. G., Van Norren, K., Van Leeuwen, P. A. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanism of action and potential applications. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 74(4), 418–425. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.4.418>

Noland, D. (2017). Inflammation and the pathophysiology of chronic disease. En Mahan, L.K. Raymond, J.L. *Krause's food and the nutrition care process* (14th ed.). St Louis, Missouri. USA: Elsevier (pp 31-33,80).

Ogawa, S., Yazaki, Y. (2018). Tannins from *Acacia mearnsii* de Wild. bark: Tannin determination and biological activities. *Molecules*, 23(4), 1–18. <https://doi.org/10.3390/molecules23040837>

Organization for Economic Co-operation and Development, Food and Agriculture Organization of the United Nations (2016a). OECD-FAO Agricultural Outlook 2016-2025 [En línea]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-BO101e.pdf> [Último acceso el 24 de septiembre de 2018]

Organization for Economic Co-operation and Development, Food and Agriculture Organization of the United Nations (2016b). OECD-FAO Agricultural Outlook 2017-2026: Dairy [En línea]. Disponible en: <https://stats.oecd.org/Index.aspx?QueryId=76852#> [Último acceso el 24 de septiembre de 2018]

Palma, M., Hernández-Castellano, L. E., Castro, N., Arguëllo, A., Capote, J., Matzapetakis, M., De Almeida, A. M. (2016). NMR-metabolomics profiling of mammary gland secretory tissue and milk serum in two goat breeds with different levels of tolerance to seasonal weight loss. *Mol. BioSyst.*, 12(7), 2094–2107. <https://doi.org/10.1039/C5MB00851D>

Patané, G., Caporarello, N., Marchetti, P., Parrino, C., Sudano, D., Marselli, L., Vigneri, R., Frittitta, L. (2013). Adiponectin increases glucose-induced insulin secretion through the activation of lipid oxidation. *Acta Diabetologica*, 50(6), 851–857. <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0458-x>

Pedernera, A.M., Guardia, T., Guardia, C. E., Rotelli, A. E., De La Rocha, N. E., Saad, J. R., López, M.A., Garcia, S., Pelzer, L. E. (2010). Anti-inflammatory effect of *Acacia visco* extracts in animal models. *Inflammopharmacology*. 18, 253–260.

- Petro, A. E., Cotter, J., Cooper, D. A., Peters, J. C., Surwit, S. J., Surwit, R. S. (2004). Fat, carbohydrate, and calories in the development of diabetes and obesity in the C57BL/6J mouse. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 53(4), 454–457. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.11.018>
- Pinheiro Volp, A. C., Esteves de Oliveira, F. C., Duarte Moreira Alves, R., Esteves, E. A., Bressan, J. (2011). Energy expenditure: components and evaluation methods. *Nutrición Hospitalaria: Órgano Oficial de La Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral*, 26(3), 430–440. <https://doi.org/10.3305/nh.2011.26.3.5181>
- Priolo, A., Vasta, V., Fasone, V., Lanza, C. M., Scerra, M., Biondi, L., Bella, M., Whittington, F. M. (2009). Meat odour and flavour and indoles concentration in ruminal fluid and adipose tissue of lambs fed green herbage or concentrates with or without tannins. *Animal*, 3(3), 454–460. <https://doi.org/10.1017/S1751731108003662>
- Puente, R., García-Pardo, L. A., Rueda, R., Gil, A., Hueso, P. (1996). Seasonal variations in the concentration of gangliosides and sialic acids in milk from different mammalian species. *International Dairy Journal*, 6(3), 315–322. [https://doi.org/10.1016/0958-6946\(95\)00013-5](https://doi.org/10.1016/0958-6946(95)00013-5)
- Ramírez, A. (2017). *Efecto de los frutos de Acacia farnesiana en la dieta caprina: presencia de compuestos bioactivos y actividad antioxidante de la leche*. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. 124 pp
- Ravussin, E., Ryan, D. H. (2018). Three new perspectives on the perfect storm: What's behind the obesity epidemic? *Obesity*, 26(1), 9–10. <https://doi.org/10.1002/oby.22085>

- Raynal-Ljutovac, K., Lagriffoul, G., Paccard, P., Guillet, I., Chilliard, Y. (2008). Composition of goat and sheep milk products: An update. *Small Ruminant Research*, 79(1), 57–72. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2008.07.009>
- Roberfroid, M.B. (2000). Defining functional foods. En Gibson, G.R., Williams, C.M. *Functional Foods: Concept to product*. Cambridge: Woodhead Publishing Limited. (pp. 9-27)
- Rodríguez-Rodríguez, C., Torres, N., Gutiérrez-Urbe, J. A., Noriega, L. G., Torre-Villalvazo, I., Leal-Díaz, A. M., Antunes-Ricardo, M., Márquez-Mota, C., Ordaz, G., Chavez-Santoscoy, R. A., Serna-Saldívar, S. O., Tovar, A. R. (2015). The effect of isorhamnetin glycosides extracted from *Opuntia ficus-indica* in a mouse model of diet induced obesity. *Food & Function*, 6(3), 805–815. <https://doi.org/10.1039/C4FO01092B>
- Roy, N. C., Fraser, K., Lane, G. A., Reynolds, G. W., Deighton, M. H., Peters, J. S., Sinclair, B. R., Death, A. F., McNabb, W. C. (2002). The effects of condensed-tannins on the net flux of skatole and indole across the mammary gland and their secretion in milk of lactating ewes fed fresh sulla (*Hedysarum coronarium*). *Proceedings of the Australian Society of Animal Production*, 24(January 2015), 189–192. Retrieved from <http://livestocklibrary.com.au/handle/1234/9200>
- Rubio-Martín, E., García-Escobar, E., de Adana, M. S. R., Lima-Rubio, F., Peláez, L., Caracuel, A. M., Bermúdez-Silva, F.J., Soriguer, F., Rojo-Martínez, G., Oliveira, G. (2017). Comparison of the effects of goat dairy and cow dairy based breakfasts on satiety, appetite hormones, and metabolic profile. *Nutrients*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/nu9080877>
- Rzedowski, J. (1988). Análisis de la distribución geográfica del complejo *Prosopis* (Leguminosae, *Mimosoideae*) en Norteamérica. *Acta Botánica Mexicana*. 3,7-19.

- Sampath, H., Ntambi, J. M. (2005). Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 25(1), 317–340. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.25.051804.101917>
- Sanz Sampelayo, M. R., Chilliard, Y., Schmidely, P., Boza, J. (2007). Influence of type of diet on the fat constituents of goat and sheep milk. *Small Ruminant Research*, 68(1–2), 42–63. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2006.09.017>
- Sánchez, E., Heredia, N., Camacho-Corona, M. del R., García, S. (2013). Isolation, characterization and mode of antimicrobial action against *Vibrio cholera* of methyl gallate isolated from *Acacia farnesiana*. *Journal of Applied Microbiology*. 115: 1307-1316.
- Sarwar, M., Ajmal, M. K., Iqbal, Z. (2002). Feed resources for livestock in Pakistan. *International Journal of Agricultural and Biology*, 4(1), 186–192.
- Sawaya, W. N., Safi, W. J., Al-Shalhat, A. F., Al-Mohammad, M. M. (1984). Chemical composition and nutritive value of goat milk. *Journal of Dairy Science*, 67(8), 1655–1659. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(84\)81488-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(84)81488-5)
- Sebedio, J.L. (2007). *Conjugated fatty acids, body composition and weight control*. En Henry, C.J.K. Novel food ingredients for weight control. Boca Raton: CRC press (pp. 265-280).
- Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (2015). La capricultura en México [En línea]. Disponible en: <https://www.gob.mx/sagarpa/articulos/la-capricultura-en-mexico> [Último acceso el 25 de septiembre de 2018]
- Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (2017). La caprinocultura en México [En línea]. Disponible en:

<https://www.gob.mx/sagarpa/articulos/la-caprinocultura-en-mexico?idiom=es>
[Último acceso el 25 de septiembre de 2018]

Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, Servicio de Información Agroalimentaria (2018). Atlas Agroalimentario 2012-2018 [En línea]. Disponible en: https://nube.siap.gob.mx/gobmx_publicaciones_siap/pag/2016/Atlas-Agroalimentario-2016 [Último acceso el 25 de septiembre de 2018]

Secretaría de Salud (2010). Norma Oficial Mexicana NOM-243-SSA1-2010, Productos y servicios. Leche, fórmula láctea, producto lácteo combinado y derivados lácteos. Disposiciones y especificaciones sanitarias. Métodos de prueba [En línea]. Disponible en: http://diariooficial.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5160755&fecha=27/09/2010 [Último acceso el 22 de enero de 2019]

Seigler, D. S. (2003). Phytochemistry of *Acacia* - *Sensu lato*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 31(8), 845–873. [https://doi.org/10.1016/S0305-1978\(03\)00082-6](https://doi.org/10.1016/S0305-1978(03)00082-6)

Seo, K. II, Choi, M. S., Jung, U. J., Kim, H. J., Yeo, J., Jeon, S. M., Lee, M. K. (2008). Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Molecular Nutrition and Food Research*, 52(9), 995–1004. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700184>

Sergeev, I. N., Song, Q. (2014). High vitamin D and calcium intakes reduce diet-induced obesity in mice by increasing adipose tissue apoptosis. *Molecular Nutrition and Food Research*, 58(6), 1342–1348. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300503>

Shabrova, E. V., Tarnopolsky, O., Singh, A. P., Plutzky, J., Vorsa, N., Quadro, L. (2011). Insights into the molecular mechanisms of the anti-atherogenic actions of

flavonoids in normal and obese mice. *PLoS ONE*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024634>

Silanikove, N. (2000). The physiological basis of adaptation in goats to harsh environments. *Small Ruminant Research*, 35(3), 181–193.
[https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(99\)00096-6](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(99)00096-6)

Sörhede Winzell, M., Ahrén, B. (2007). *Omega-3 fatty acids and other polyunsaturated fatty acids and weight control*. En Henry, C.J.K. Novel food ingredients for weight control. Boca Raton: CRC press (pp. 281-304).

Spiegelman, B. M., Flier, J. S. (2001). Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, 104(4), 531–543. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00240-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00240-9)

Stern, J. H., Rutkowski, J. M., Scherer, P. E. (2016). Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metabolism*, 23(5), 770–784. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.011>

Stumvoll, M., Mitrakou, A., Pimenta, W., Jenssen, T., Yki-Järvinen, H., Van Haeften, T., Gerich, J. (2000). Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes care*, 23(3), 295–301.
<https://doi.org/10.2337/diacare.23.3.295>

Takahashi, Y., Ide, T. (2000). Dietary n-3 fatty acids affect mRNA level of brown adipose tissue uncoupling protein 1, and white adipose tissue leptin and glucose transporter 4 in the rat. *The British Journal of Nutrition*, 84(2), 175–184.
<https://doi.org/10.1017/S0007114500001409>

Tenorio, P. (2002). *Acacia farnesiana* (L.) Willd: Huizache [En línea]. Disponible en: <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/mimosaceae/acacia-farnesiana/fichas/pagina1.htm> [Último acceso el 27 de septiembre de 2018]

- The Jackson Laboratory (2018). C57BL/6 [En línea]. Disponible en: <https://www.jax.org/strain/000664> [Último acceso el 2 de octubre de 2018]
- Thibault, L. (2013). Animal models of dietary-induced obesity. En Conn, M. *Animal Models for the Study of Human Disease*. Oregon: Academic Press. (pp. 277-303) <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415894-8.00013-0>
- Tian, X. Z., Paengkoum, P., Paengkoum, S., Chumpawadee, S., Ban, C., Thongpea, S. (2019). Short communication: Purple corn (*Zea mays* L.) stover silage with abundant anthocyanins transferring anthocyanin composition to the milk and increasing antioxidant status of lactating dairy goats. *Journal of Dairy Science*, 102(1), 413–418. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15423>
- Toral, P. G., Hervás, G., Bichi, E., Belenguer, Á., Frutos, P. (2011). Tannins as feed additives to modulate ruminal biohydrogenation: Effects on animal performance, milk fatty acid composition and ruminal fermentation in dairy ewes fed a diet containing sunflower oil. *Animal Feed Science and Technology*, 164(3–4), 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2011.01.011>
- Tsao, R. (2010). Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols, 1231–1246. <https://doi.org/10.3390/nu2121231>
- Tschritter, O., Fritsche, A., Shirkavand, F., Machicao, F., Häring, H., Stumvoll, M. (2003). Assessing the shape of the glucose curve during an oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*, 26(4), 1026–1033. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1026>
- United States Department of Agriculture (2018a). USDA Branded Food Products Database: 45204905, Cows milk, UPC: 763528306046 [En línea]. Disponible en: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/45204905?fgcd=&manu=&format=&count=&max=25&offset=&sort=default&order=asc&qlookup=cow+milk&ds=&qt=&qp=&q a=&qn=&q=&ing=> [Último acceso el 27 de septiembre de 2018]

- United States Department of Agriculture (2018b). USDA Branded Food Products Database: 45366311, Goat milk, UPC: 882379000016 [En línea]. Disponible en: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/45366311> [Último acceso el 27 de septiembre de 2018]
- Vasta, V., Luciano, G. (2011). The effects of dietary consumption of plants secondary compounds on small ruminants' products quality. *Small Ruminant Research*, 101(1–3), 150–159. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2011.09.035>
- Vasta, V., Makkar, H. P. S., Mele, M., Priolo, A. (2009). Ruminant biohydrogenation as affected by tannins in vitro. *British Journal of Nutrition*, 102(1), 82–92. <https://doi.org/10.1017/S0007114508137898>
- Wadood, A., Wadood, N., Wahid, S. A. (1989). Effects of *Acacia arabica* and *Caralluma edulis* on bloodglucose levels of normal and alloxan diabetic rabbits. *Journal of Pakistan Medical Association*, 39, 208.
- Wallace, T. M., Levy, J. C., Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 27(6), 1487–1495. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>
- Wei, W., Pham, K., Gammons, J. W., Sutherland, D., Liu, Y., Smith, A., Kaczorowski, C. C., O'Connell, K. M. S. (2015). Diet composition, not calorie intake, rapidly alters intrinsic excitability of hypothalamic AgRP/NPY neurons in mice. *Scientific Reports*, 5(November), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep16810>
- Wolfram, S., Raederstorff, D., Wang, Y., Teixeira, S. R., Elste, V., Weber, P. (2005). TEAVIGO™ (Epigallocatechin Gallate) Supplementation Prevents Obesity in Rodents by Reducing Adipose Tissue Mass. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 49(1), 54–63. <https://doi.org/10.1159/000084178>

World Health Organization (2017a). *Prevalence of obesity among adults, BMI \geq 30, age-standardized: Estimates by WHO region* [En línea]. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.REGION2480A?lang=en> [Último acceso el 5 de septiembre de 2018]

World Health Organization (2017b). *Prevalence of obesity among children and adolescents, BMI $>$ +2, standard deviation above the median, crude: Estimates by WHO region* [En línea]. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.BMIPLUS2REGv?lang=en> [Último acceso el 24 de septiembre de 2018]

World Health Organization (2017c). *Prevalence of overweight among adults, BMI \geq 25, crude: Estimates by WHO region* [En línea]. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.BMI25CREGv?lang=en> [Último acceso el 24 de septiembre de 2018]

World Health Organization (2017d). *Prevalence of overweight among children and adolescents, BMI $>$ +1, standard deviation above the median, crude: Estimates by WHO region* [En línea]. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.BMIPLUS1CREGv?lang=en> [Último acceso el 24 de septiembre de 2018]

World Health Organization (2018a). *Obesity and Overweight* [En línea]. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Último acceso el 4 de septiembre de 2018]

World Health Organization (2018b). *Physical activity and adults* [En línea]. Disponible en: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/ [Último acceso el 19 de septiembre de 2018]

- Xu, H. E., Lambert, M. H., Montana, V. G., Parks, D. J., Blanchard, S. G., Brown, P. J., Sternbach, D. D.; Lehmann, J. M., Wiseley, G. B., Willson, T. M., Kliewer, S. A., Milburn, M. V. (1999). Molecular Recognition of Fatty Acids by Peroxisome Proliferator–Activated Receptors. *Molecular Cell*, 3(3), 397–403. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80467-0](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80467-0)
- Yamashita, K., Kawai, K., Itakura, M. (1984). Effects of fructo-oligosaccharides on blood glucose and serum lipids in diabetic subjects. *Nutrition Research*, 4(6), 961–966. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(84\)80075-5](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(84)80075-5)
- Yamin, H. B., Barnea, M., Genzer, Y., Chapnik, N., Froy, O. (2014). Long-term commercial cow's milk consumption and its effects on metabolic parameters associated with obesity in young mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(5), 1061–1068. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300650>
- Yang, Y., Smith, D. L., Keating, K. D., Allison, D. B., Nagy, T. R. (2014). Variations in body weight, food intake and body composition after long-term high-fat diet feeding in C57BL/6J mice. *Obesity*, 22(10), 2147–2155. <https://doi.org/10.1002/oby.20811>
- Young W. P. (2010). Goat Milk: composition, characteristics. *Encyclopedia of Animal Science*, (June).
- Zemel, M. B. (2003). Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *The Journal of Nutrition*, 133(1), 252S–256S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.1.252S>
- Zemel, M. B., Thompson, W., Milstead, A., Morris, K., Campbell, P. (2004). Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obesity Research*, 12(4), 582–590. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.67>

XII. Anexos

Anexo I

Materiales y reactivos

I. Equipos

I.I Pruebas en modelo biológico

Para llevar a cabo la mezcla de insumos para la dieta de los roedores se utilizó una mezcladora marca Hobart.

La determinación del contenido energético se realizó utilizando una bomba calorimétrica marca Parr modelo 6400.

La determinación de la composición corporal se realizó en un equipo de resonancia magnética EchoMRI con el software Body Composition Analyzer 2016.

La prueba de gasto energético se realizó haciendo uso de un equipo Oxymax Laboratory Animal Monitoring System de Columbus Instruments con el software Oxymax v4.87

Para la prueba de tolerancia a la glucosa e insulina se utilizaron tiras reactivas Freestyle Optium Neo y un glucómetro marca Abbot Laboratories.

Para centrifugar las muestras de sangre posterior a la eutanasia se utilizó una centrífuga Sorvall Legend Micro 21R marca Thermo scientific.

II. Reactivos

II.I Pruebas en modelo biológico

Para la prueba de tolerancia a la insulina se utilizó insulina recombinante marca Lilly Humulin® solución inyectable a 100 UI/mL.

Para la disolución de glucosa se utilizó glucosa de la marca Sigma (Cat. NE)

Para la eutanasia se utilizó Sevoflurano al 100% de la marca Pisa, formaldehído 37% marca J.T. Baker (Cat. 2106-03) y cloruro de sodio marca J.T. Baker (Cat. 3624-01)

Anexo II

Preparación de disoluciones

I. Pruebas en modelo biológico

Disolución de glucosa (20% m/v). Para esta disolución se pesan 4 g de glucosa y se disuelven en 20 mL de agua destilada y se agita.

Disolución de insulina (0.05 UI/mL). Para la preparación se tomaron 20 μ L de insulina Humulin® y se colocaron en 40 mL de solución salina y se agitó.

Solución salina (0.9% m/v). Se pesaron 18 g de cloruro de sodio y se disolvió en 2000 mL de agua destilada.