

**UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA  
LA MOLINA**

**ESCUELA DE POSGRADO  
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN**



**“ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS Y FIBRATO SOBRE EL  
PESO, BIOQUÍMICA SANGUÍNEA, EXPRESIÓN GÉNICA Y GRASA  
CORPORAL EN RATAS INDUCIDAS A OBESIDAD”**

Presentada por:

**MAYRA ALEXANDRA CALAGUA YAYA**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO  
MAGISTER SCIENTIAE EN NUTRICIÓN**

**Lima – Perú**

**2018**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA  
LA MOLINA**

**ESCUELA DE POSGRADO  
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN**

**“ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS Y FIBRATO SOBRE EL  
PESO, BIOQUÍMICA SANGUÍNEA, EXPRESIÓN GÉNICA Y  
GRASA CORPORAL EN RATAS INDUCIDAS A OBESIDAD”**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO  
MAGISTER SCIENTIAE EN NUTRICIÓN**

Presentado por:  
**MAYRA ALEXANDRA CALAGUA YAYA**

Sustentada y aprobada ante el siguiente jurado:

Ph.D. Víctor Guevara Carrasco  
**PRESIDENTE**

Ph.D. Carlos Vilchez Perales  
**PATROCINADOR**

Dra. María Elena Villanueva Espinoza  
**MIEMBRO**

Mg.Sc. Elva Ríos Ríos  
**MIEMBRO**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia por todo su amor y comprensión. A mi madre Pilar, mi padre Juan y mis hermanos: Yuri, Sandra, Rodrigo y Rodolfo, quienes celebran conmigo mi desarrollo personal y profesional.

A mis tíos William y Jeaneth por su cariño y apoyo incondicional y colaboraron a que logre mis objetivos trazados.

A Cristian Uculmana por apoyarme en todo momento. Gracias por tus sinceros deseos y buenos consejos.

A mi amigo de siempre, Adriano Salinas. Gracias por tu valiosa amistad.

A mi patrocinador, el Doctor Carlos Vílchez Perales, por haberme guiado y apoyado a lo largo de todo el periodo de investigación.

A la señora Amelia, por su inmensa amabilidad.

A los miembros de mi jurado: Dra. Villanueva, Dr. Guevara y Profesora Elva Ríos.

A todas aquellas personas; amigos, compañeros y personal de la Universidad, gracias por todas sus atenciones y que de alguna u otra manera fueron partícipes de este logro.

# ÍNDICE GENERAL

	Pág
I. Introducción	1
II. Revisión de literatura	2
2.1.La obesidad y su contexto en el Perú	2
2.2.Ácidos Grasos Poliinsaturados (AGPI)	4
2.3.El tejido adiposo	7
2.4.Receptor Activado por Proliferador de Peroxisomas (PPAR's)	8
2.5.Fármacos en la obesidad	10
III. Materiales y métodos	13
3.1.Lugar y duración de la evaluación	13
3.2.Instalaciones y equipo	13
3.3.Animales experimentales	13
3.4.Alimentación	13
3.5.Tratamientos	14
3.6.Variables de estudio	15
3.6.1) Biometría e índice corporal	15
3.6.2) Peso y consumo de alimento	16
3.6.3) Bioquímica sanguínea	16
3.6.4) Expresión génica	16
a) Ensayo de PCR-TR de PPAR $\alpha$	16
3.6.5) Cantidad de grasa corporal	17
3.6.6) Peso del hígado	18
3.7.Anestesia y sacrificio	18
3.8.Análisis Estadístico	18
IV. Resultados y discusiones	19
4.1.Peso y consumo de alimento	19

4.2. Bioquímica Sanguínea	21
4.3. Expresión génica	25
4.4. Cantidad de grasa corporal	26
4.5. Peso del hígado	28
V. Conclusiones	30
VI. Recomendaciones	31
VII. Referencias Bibliográficas	32
VIII. Anexos	44

## ÍNDICE DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1: Composición nutricional de las dietas experimentales	15
Cuadro 2: Primers utilizados para la expresión génica del gen de PPAR $\alpha$	17
Cuadro 3: Variables registradas al finalizar el Periodo I	20
Cuadro 4: Peso y consumo de alimento al finalizar el Periodo II	20
Cuadro 5: Perfil lipídico y nivel de glucosa en sangre al finalizar el Periodo II	21
Cuadro 6: Expresión del gen PPAR $\alpha$ en tejido hepático al finalizar el experimento	25
Cuadro 7: Localización del tejido adiposo y peso del hígado al finalizar el experimento	27

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Expresión de PPAR $\alpha$ entre tratamientos	26
Figura 2. Peso del hígado g, al finalizar el Periodo II	28

## ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág
Anexo I.      Peso corporal y ganancia de peso al finalizar el Periodo I	44
Anexo II.      Perfil lipídico y glucosa en sangre al finalizar el Periodo I	45
Anexo III.     Biometría e Índices de Lee al finalizar el Periodo I	46
Anexo IV.     Peso, ganancia de peso y consumo de alimento al finalizar el Periodo II	47
Anexo V.      Perfil lipídico y glucosa en sangre al finalizar el Periodo II	48
Anexo VI.     Biometría e índice de Lee al finalizar el Periodo II	49
Anexo VII.    Peso del tejido adiposo e hígado al finalizar el Periodo II	50



## RESUMEN

Los parámetros evaluados fueron peso, bioquímica sanguínea (TG, HDL y glucosa), biometría, deposición de tejido adiposo y expresión génica relativa de PPAR $\alpha$  en tejido hepático tras la administración de tratamientos a ratas Holtzman, previamente inducidas a obesidad. Los productos utilizados fueron: dos fuentes diferentes de ácidos grasos poliinsaturados; aceite de pescado (**AP**) y aceite de Sacha inchi (**SI**), y un fármaco (fenofibrato, **FEN**). El estudio estuvo constituido de dos periodos (**P**): **PI**: dieta obesogénica (**DO**) por 30 días; **PII**, asignación de tratamientos (**T**). **T1**: dieta estándar (**DE**); **T2**: DO; **T3**: DO + AP; **T4**: DO + ASI; **T5**: DO + FEN. Para el T4 y T5 se consideró 0.5 mL aceite/kg PV rata/día; para el T5 la dosis de FEN fue de 100 mg/kg PV rata/día. El consumo de alimento fue medido diariamente. Al finalizar el **PII**, se sacrificaron los animales y se tomaron las siguientes mediciones: peso, bioquímica sanguínea, biometría, grasa corporal y expresión del gen de **PPAR $\alpha$**  (hígado). Los datos fueron sometidos a análisis de varianza bajo un DCA con 5 tratamientos y 7 repeticiones utilizando el programa MINITAB, la diferencia de medias se calculó con la prueba LSD. Al finalizar el TII se encontró que los tratamientos tuvieron influencias ( $P < 0.05$ ) sobre ganancia de peso, nivel sanguíneo de triglicéridos y HDL y en el peso del hígado, pero no ( $P > 0.05$ ) en peso corporal, glucosa en sangre, expresión génica del PPAR $\alpha$  ni deposición de grasa corporal. Se concluye que a nivel metabólico y de expresión génica, los productos tuvieron diferentes efectos positivos a pesar de haberse empleado en condiciones alimentarias no recomendadas.

**Palabras claves:** Obesidad, ácidos grasos poliinsaturados, fibrato, PPAR's

## ABSTRACT

The parameters evaluated were weight, blood biochemistry (TG, HDL and glucose) biometry, deposition of adipose tissue and relative gene expression of PPAR $\alpha$  in liver tissue after administration of treatments to Holtzman rats, previously induced to obesity. The products used were: two different sources of polyunsaturated fatty acids; fish oil (FO) and Sacha inchi oil (SIO), and a drug (fenofibrate, FEN). The study consisted of two periods (P): P1: obesogenic diet (OD) for 30 days; P2, treatment allocation (T). T1: standard diet (SD); T2: OD; T3: OD + FO; T4: OD + SIO; T5: OD + FEN. For T4 and T5, 0.5 mL oil / kg PV rat / day was considered; for T5 the dose of FEN was 100 mg / kg PV rat / day. Food consumption was measured daily. At the end of the P2, the animals were sacrificed and the following measurements were taken: weight, blood biochemistry, biometry, body fat and expression of the PPAR $\alpha$  gene (liver). The data were subjected to analysis of variance under a DCA with 5 treatments and 7 repetitions using the MINITAB program, the difference in means was calculated with the LSD test. At the end of the P2, it was found that the treatments had influences ( $P < 0.05$ ) on weight gain, blood triglyceride level and HDL and on the weight of the liver, but not ( $P > 0.05$ ) on body weight, blood glucose, expression PPAR $\alpha$  gene or deposition of body fat. It is concluded that at the metabolic level and gene expression, the products had different positive effects despite having been used in non-recommended dietary conditions

**Key words:** *obesity, fish oil, sacha inchi oil, fibrate, PPAR's*

## **I. INTRODUCCIÓN**

En el Perú la obesidad es un problema de salud pública que viene avanzando de manera desmedida debido a la excesiva ingesta de calorías acompañada de una vida sedentaria. La obesidad es considerada un exceso de adiposidad corporal ya que la hipertrofia y la acumulación del tejido adiposo vesicular ocurren durante un balance calórico positivo y tienen consecuencias patogénicas con efectos desfavorables sobre otros órganos o sistemas, tales como el músculo, el hígado y el páncreas, lo cual puede reflejarse en resultados adversos. La obesidad tiene numerosas implicancias que pueden llegar a ser graves y es de origen multifactorial en el cual participan factores ambientales, genéticos, sociales y, de manera preponderante, los estilos de vida y de alimentación que siguen las personas y que en las últimas décadas han cambiado aceleradamente.

Diversos estudios han demostrado que los ácidos grasos omega 3 regulan el metabolismo lipídico y tienen efectos potencialmente beneficiosos en la salud, activando la expresión de los genes de transporte y de oxidación de ácidos grasos así como reducen la expresión de genes relacionados con la acumulación de tejido adiposo. Por otro lado, los fármacos son otras de las opciones terapéuticas para contrarrestar las complicaciones de la obesidad, disminuyendo la formación del colesterol y removiendo el que ya se haya acumulado en las arterias, evitando la formación de ateromas y enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los mecanismos y expresión génica relacionados con estas actividades no se conocen en su totalidad.

Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación fue evaluar el efecto de dos fuentes diferentes (animal y vegetal) de ácidos grasos poliinsaturados y del fibrato sobre el peso corporal, bioquímica sanguínea, expresión génica en el hígado y deposición de grasa en ratas Holtzman inducidas a obesidad.

## **II. REVISIÓN DE LITERATURA**

### **2.1. La obesidad y su contexto en el Perú**

En la actualidad la obesidad es considerada una enfermedad crónica, multifactorial, resultado de la interacción entre carga genética y ambiente que afecta a un gran porcentaje de la población de todas las edades, sexo y condiciones sociales (Izaola et al. 2015), provocada por el exceso de almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo y es causada por el desequilibrio entre la energía ingerida y la gastada (Mak-Soon et al. 2011). La obesidad es una condición inflamatoria que lleva a una activación crónica del sistema inmunológico innato lo cual conduce a las distintas condiciones clínicas que se observan (Libby 2002) y está relacionada con cambios importantes en parámetros fisiológicos como la presión arterial, sensibilidad a la insulina y la concentración sérica de lípidos (Huxley et al. 2010).

Esta condición inflamatoria constituye un factor de riesgo principal para múltiples enfermedades crónicas no transmisibles tales como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, hipertensión arterial, dislipidemias y algunos tipos de cáncer (Alfonso et al. 2008). En condiciones de obesidad se ha demostrado que en aproximadamente un 70-80% de los individuos se produce un remodelamiento del tejido adiposo (“adipose tissue remodeling”), tanto a nivel estructural como funcional que provoca una reacción inflamatoria (Izaola et al. 2015; Meriño et al. 2017).

Existen metodologías de inducción a la obesidad mediante manipulación genética, dietética o inducción de alteraciones neuroendocrinas, siendo los modelos más ampliamente utilizados en investigación con ratas: lesión ventromedial hipotalámica, por administración de glutamato monosódico (GMS) o por lesión eléctrica directa, la ooforectomía, o la manipulación genética (Von Diemen et al. 2006); pero, la alimentación con dietas hipercalóricas con grasas animales o vegetales, durante varias semanas, conduce a la obesidad, hiperglicemia (moderada) e hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, y cambios en la adipokina patrón, asemejándose a la obesidad humana y resistencia a la insulina en

animales susceptibles (Buettner et al. 2007). Además, estudios recientes han demostrado que los animales susceptibles a la obesidad son hiperfágicos, posiblemente debido a una resistencia central a la acción anorexigénica de la insulina (Clegg et al. 2005).

En los últimos años ha cambiado el panorama epidemiológico y nutricional de la población peruana, existiendo una doble carga de enfermedad; por un lado, persisten las enfermedades infecciosas y, por otro lado, se evidencia un incremento de las enfermedades crónicas que incrementan el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares (Ministerio de Salud 2013), siendo la carga genética un factor importante en la predisposición de la obesidad: cuando ambos padres son obesos, el riesgo de aparición de obesidad en su descendencia es de un 80%, en caso de que solo uno de los padres sea obeso, el riesgo se reduce a un 40%. Cuando ambos padres son normopesos el riesgo es del 10% (De Campos et al. 2007).

En el Perú, el estado nutricional de la población tiene la tendencia epidemiológica de mejora en sus condiciones socioeconómicas lo que favorece la disminución de la desnutrición, pero se observa un incremento de la obesidad. Actualmente, como consecuencia de ese cambio gradual, pueden coexistir desnutrición crónica, sobrepeso y obesidad en niños peruanos (Mispireta et al. 2007). En el 2005 se realizó la primera Encuesta Nacional de Indicadores Nutricionales Relacionados con Enfermedades Crónicas, revelando una prevalencia de obesidad de 21% en la población adulta mayor. Además, otros estudios reportaron que los adultos mayores tuvieron un elevado riesgo de contraer enfermedades crónicas, atribuido a la prevalencia alta de obesidad (76% con obesidad abdominal) (Cárdenas et al. 2009).

Según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar – ENDES 2015, a nivel nacional el 35.5% de la población de 15 y más años de edad padece de sobrepeso y el 17.8% tiene un IMC superior a 30; es decir, sufren de obesidad. Para ambos casos, se encontraron en mayor porcentaje, personas con un mayor estatus socioeconómico (INEI 2016).

Hernández-Vásquez et al. (2016) muestran que existe una mayor prevalencia de obesidad infantil distribuida en áreas urbanas, ubicadas mayoritariamente en la región de la costa, las mismas que suelen tener un mayor índice de riqueza propio de estas áreas del país, comparado con la sierra y la selva (mayor cantidad de áreas rurales y mayor índice de

pobreza). Otro estudio realizado por Tarqui-Mamani et al. (2017), muestra que la tendencia de sobrepeso aumenta a medida que se incrementa la edad en la mayoría de los grupos etarios, excepto en los niños. Situación similar encontró con la obesidad, excepto en los niños menores de 5 años y los adultos mayores, probablemente porque existe mayor exposición al entorno obesogénico, el inicio de la actividad laboral de los peruanos (jornada de aproximadamente ocho horas, con actividades que demandan estar frente a una computadora), ingesta de alimentos preparados fuera del hogar con mayor contenido calórico y el mayor acceso al transporte a través de vehículos motorizados que disminuyen la actividad física. Además, Tarqui-Mamani et al. (2017), encuentran una relación inversa entre el sobrepeso – obesidad y la pobreza, ya que estos aumentan principalmente en los jóvenes y adultos en condición de pobreza extrema y pobreza.

Los primeros años de vida son cruciales para establecer hábitos de alimentación saludable y de actividad física que reduzcan el riesgo de obesidad (Del Águila 2017). Además, los profesionales de la salud, especialmente los pediatras, pueden aprovechar el control del crecimiento y desarrollo del niño para hacer el seguimiento del índice de masa corporal (IMC) y dar a los padres asesoramiento adecuado para ayudar a prevenir que los niños padezcan sobrepeso y obesidad (Horta et al. 2015).

## **2.2. Ácidos Grasos Poliinsaturados (AGPI)**

En el campo de Ciencias Alimentarias, estudios en obesidad se han enfocado en la búsqueda de ingredientes alimenticios que tengan el potencial de estimular el gasto energético (Mak-Soon et al. 2011). La composición en AGPI de la dieta desempeña un rol fundamental en la modulación de las funciones y procesos inflamatorios y más concretamente en la resolución de la inflamación (Munro y Garg 2013).

Los AGPI omega 6 y 3 son los precursores de las principales moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias involucradas en el proceso de la inflamación y su resolución, respectivamente: El ácido linoleico (AL) y el ácido araquidónico (ARA) derivados de los AGPI omega 6 generan prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina, todos ellos con una acción proinflamatoria. Por el contrario, el ácido alfa linolénico (ALA), un nutriente esencial que no puede sintetizarse en el organismo es el precursor del ácido eicosapentaenoico (EPA) y del ácido docosahexaenoico (DHA) con funciones anti

inflamatorias (Izaola et al. 2015). Por lo tanto, una dieta rica en ácidos grasos omega-6 cambia el estado fisiológico a uno proinflamatorio, protrombótico y proagregador, con aumentos en la viscosidad sanguínea, vasoespasmo, vasoconstricción y proliferación celular (Simopoulos 2016).

Las células de mamíferos no pueden convertir omega-6 en omega-3 porque carecen de la enzima convertidora, la omega-3 desaturasa, estos no son interconvertibles, son metabólica y funcionalmente distintos, y con frecuencia tienen importantes efectos fisiológicos opuestos, por lo tanto, su equilibrio en la dieta es indispensable (Simopoulos 2016). Numerosas investigaciones confirman los efectos positivos del suplemento de AGPI-n3 en el metabolismo lipídico y glucídico, como una menor concentración de triacilglicerol y niveles más altos de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) en plasma, sensibilidad a la insulina mejorada y reducción de la presión arterial. (Kris-Etherton et al. 2002).

Los omega-3 disminuyen la resistencia a la insulina por la obesidad con igual o mayor efecto que los fármacos sensibilizantes a la insulina utilizados clínicamente (Oh et al. 2010). Además, intervienen en la reducción de la grasa corporal mediante mecanismos múltiples que incluyen la prevención de la proliferación de adipocitos, el aumento de la oxidación de ácidos grasos, la inhibición de la síntesis de los ácidos grasos y la inhibición de la lipogénesis hepática, que puede considerarse una forma indirecta de ejercer sus efectos antiinflamatorios dado el papel inmune desempeñado por el tejido adiposo (Wang y Huang 2015).

El efecto antiadipogénico de los AGPI n-3 previene significativamente la acumulación de grasa al reducir la celularidad del tejido adiposo, con una inhibición preferencial en la grasa del epidídimo. (Ruzickova et al. 2004). Según el estudio de Flachs et al. (2005), el efecto de los omega 3 en la grasa abdominal se asocia con una mayor expresión de genes implicados en la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo, lo que contribuye a la reducción de los adipocitos.

La reciente industrialización y la disponibilidad comercial en América Latina de aceites vegetales, como el Sacha inchi y el aceite de Chía, que tienen un alto contenido de ALA, abren la posibilidad de proporcionar a la población fuentes abundantes y económicas de

omega 3 (Valenzuela et al. 2014). Los AGPI n-3 desempeñan el papel de mediadores en eventos nucleares, modulan estos parámetros a través de diferentes mecanismos, incluidas las interacciones con otros nutrientes y los efectos sobre la expresión de los genes implicados en el metabolismo de lípidos y glucosa (Poudyal et al. 2011). Se ha informado que los efectos de los omega-3 en el perfil lipídico se derivan de su capacidad para regular el aumento de la expresión de genes que codifican proteínas implicadas en la oxidación de ácidos grasos (Lombardo y Chicco 2006).

Durante muchos años se consideró saludable la ingesta de los ácidos grasos poliinsaturados sin distinguir entre omega-3 y omega-6, y se llevaron a cabo múltiples investigaciones orientadas a conocer sus efectos en la disminución de los niveles de colesterol sérico y en las enfermedades cardiovasculares (Palanca et al. 2006). No obstante, los AGPI omega-3 y omega-6 son funcional y metabólicamente diferentes y provocan efectos fisiológicos opuestos (Palanca et al. 2006).

En las últimas tres décadas, la ingesta total de grasas y de grasas saturadas como porcentaje total de calorías ha disminuido continuamente en las dietas occidentales, mientras que la ingesta de ácidos grasos omega-6 aumentó y el de ácidos grasos omega-3 disminuyó, lo que resultó en un gran aumento en la relación omega-6/omega-3 de 1:1 a 20:1 o incluso más, dando como resultado un incremento significativo de prevalencia de sobrepeso y obesidad (Simopoulos 2016). Como afirma Simopoulos (2008), es esencial para aumentar el omega-3, disminuir la ingesta del AGPI omega-6, y de esta manera mantener una dieta equilibrada (Simopoulos 2008).

En términos generales, se puede concluir que una relación omega-6/omega-3 inferior a 4 tiene efectos saludables (Palanca et al. 2006). Varias fuentes de información sugieren que los seres humanos evolucionaron en una dieta con una proporción de ácidos grasos esenciales omega-6 a omega-3 de aproximadamente 1, mientras que en las dietas occidentales la proporción es de 15/1 – 16.7/1 (Simopoulos 2002). Las cantidades excesivas de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y una relación omega-6/omega-3 muy alta, como se encuentra en las dietas occidentales actuales, promueven la patogénesis de muchas enfermedades, incluidas las cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes, mientras que los niveles aumentados de



omega-3 (una baja relación de omega-6/omega-3) ejercen efectos benéficos (Simopoulos 2002).

### **2.3. El tejido adiposo**

El tejido adiposo es un tejido endocrino complejo metabólicamente muy activo entre cuyas funciones destacan: el mantenimiento del balance energético, termorregulación, metabolismo de los lípidos, modulación de la función hormonal y reproductiva, regulación de la presión arterial y coagulación sanguínea. Está compuesto por adipocitos, preadipocitos, células endoteliales, pericitos, fibroblastos, mastocitos, y células inmunitarias (macrófagos y linfocitos T) (Izaola et al. 2015). El tejido adiposo es más que un reservorio de grasa y presenta diferentes funciones fisiológicas dependiendo del tipo histológico. Así, el tejido adiposo blanco se encarga principalmente de almacenar el exceso de energía; mientras que el tejido adiposo pardo se especializa en disiparla en forma de calor en respuesta a hipotermia o exceso de energía (Meriño et al. 2017).

El estado obeso acelera patológicamente la remodelación del tejido adiposo presentada por sobreproducción de matriz extracelular, adipocitos necróticos e hipoxia, junto con la desregulación en los flujos de ácidos grasos (Wang y Huang 2015). La inflamación del tejido adiposo se considera como factor causal que conecta la obesidad con sus complicaciones metabólicas (Mraz y Haluzik 2014).

Cuando existe un balance positivo de energía, el excedente energético se acumula en el tejido adiposo subcutáneo, éste va aumentando por hiperplasia, es decir, a partir de la proliferación y diferenciación de los pre-adipocitos. Cuando el tejido adiposo subcutáneo es incapaz de almacenar apropiadamente el exceso de energía o se ha rebasado el umbral de almacenamiento, aumentan los depósitos de grasa visceral, que al tener menor capacidad adipogénica crecen por hipertrofia, es decir por aumento del tamaño de los adipocitos (Izaola et al. 2015). La hipertrofia de los adipocitos obstaculiza el suficiente suministro de oxígeno a las células, lo que crea un estado de hipoxia seguido de apoptosis de algunos componentes celulares (Trayhurn 2013). Si la acumulación desproporcionada de la matriz extracelular no permite una expansión adecuada de los adipocitos, los adipocitos son más susceptibles a la necrosis (Khan et al. 2009).

Se sabe que la hipoxia presente en el tejido adiposo reduce la expresión de dos proteínas claves para la recuperación del tejido, como el receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma (PPAR gamma) y adiponectina, cuya función es reducir el estado inflamatorio en este tejido (Hosogai et al. 2007). Al igual que los adipocitos, los macrófagos presentes en el tejido adiposo también desempeñan un rol fundamental en el desarrollo del estado lipoinflamatorio (Meriño et al. 2017). El aumento del número de macrófagos en el tejido adiposo es lo que se correlaciona positivamente con el aumento del IMC (Curat et al. 2004). La población de macrófagos M1 domina en el tejido adiposo obeso expresando una serie de factores proinflamatorios y demuestra una correlación positiva con la resistencia a la insulina (Heilbronn y Campbell 2008).

El tejido adiposo no solo almacena triglicéridos, sino que se ha demostrado que uno de los roles del tejido adiposo blanco es producir ciertas sustancias llamadas adipocinas, algunas con función inflamatoria como la Interleukin-6 (IL-6) o que regulan la ingesta de comida como la leptina (Fernandez et al. 2011). El adipocito blanco es el más importante productor de leptina, que en menor medida se produce también en placenta, estómago y células inmunes (Izaola et al. 2015); es una hormona reguladora de la producción de otras adipocinas en forma autocrina, a través de ella, los adipocitos blancos intervienen en la regulación de todos los ejes hormonales del organismo y en una multiplicidad de funciones, que van desde la regulación del apetito, hasta la regulación de la respuesta inmune (Sánchez et al. 2016).

El adipocito pardo produce adiponectina, hormona que aumenta la sensibilidad a la insulina en músculos, hígado y otros órganos, además de favorecer la oxidación de ácidos grasos (Sánchez et al. 2016). La adiponectina es un factor derivado de la adiposidad que aumenta e imita las acciones metabólicas y vasculares de la insulina. El aumento de los niveles de adiponectina se prevé que mejore la sensibilidad a la insulina y la función endotelial por múltiples mecanismos (Koh et al. 2010).

#### **2.4. Receptor Activado por Proliferador de Peroxisoma (PPARs)**

Los miembros de la subfamilia de receptores de PPAR, incluyen PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  y PPAR $\gamma$ , que poseen diferentes distribuciones tisulares, patrones de expresión durante el desarrollo, especificidad del ligando y funciones biológicas. Los tejidos metabólicamente

activos, incluyendo el hígado, riñón, grasa marrón y el corazón, expresan PPAR $\alpha$  (Grygiel 2014) y exhiben respuestas pleiotrópicas a los proliferadores de peroxisoma (Corton et al. 2014). Los miembros de la familia PPAR, inicialmente reconocidos por su participación en la regulación del metabolismo de las grasas y la adipogénesis han surgido como objetivos atractivos para los enfoques terapéuticos para la obesidad y cáncer colorrectal (Sankari y Amitabha 2017).

En especies receptivas, los peroxisomas proliferan (aumentan en número o tamaño) después de la exposición a factores estresantes fisiológicos y metabólicos, particularmente aquellos que perturban la homeostasis de los ácidos grasos (Corton et al. 2014). Muchos de los efectos a corto plazo y crónicos de la proliferación de peroxisomas son dependientes de PPAR, incluida la regulación de genes implicados en el metabolismo lipídico, proliferación de peroxisomas, hepatomegalia, alteración del destino de los hepatocitos e inducción del tumor hepático, ya que estos efectos no se encuentran en pacientes tratados con activadores de PPAR $\alpha$  (Corton 2010).

El PPAR $\alpha$  es un receptor celular para fibratos, una clase de fármacos utilizados en el tratamiento de la dislipidemia. La activación excesiva o insuficiente de PPAR $\alpha$  puede provocar efectos adversos y conduce al crecimiento celular en el hígado y finalmente al cáncer de hígado en roedores (Felter et al. 2018). Durante la restricción dietética, el catabolismo de ácidos grasos hepáticos también es crítico para usar ácidos grasos libres (AGL) liberados de tejidos adiposos blancos; además, el PPAR $\alpha$  es el isotipo más abundante en los hepatocitos y participa en muchos aspectos del metabolismo de los lípidos, incluida la degradación de los ácidos grasos, la síntesis, el transporte, el almacenamiento, el metabolismo de las lipoproteínas y la cetogénesis durante el ayuno (Montagner et al. 2016).

En modelos de roedores, la reducción plasmática de la lipoproteína rica en triglicéridos tras la activación de PPAR $\alpha$  está relacionada con una mayor absorción de ácidos grasos, la conversión en derivados de acil-CoA y un mayor catabolismo a través de las vías de  $\beta$ -oxidación. Además, la acción reductora de triglicéridos por PPAR $\alpha$  también se debe a un aumento de la lipólisis por inducción de lipoproteína lipasa (LPL), que cataliza la hidrólisis de triglicéridos en ácidos grasos libres y monoacilglicerol (Pawlak et al. 2015).

Muchos agonistas naturales y sintéticos de los PPARs se utilizan en el tratamiento de los trastornos de la glucosa y de los lípidos. Los PPARs realizan diferentes actividades, principalmente a través de ligandos endógenos producidos en las rutas metabólicas de los ácidos grasos y, por lo tanto, se llaman sensores de lípidos; sus agonistas tienen diferentes propiedades y especificidades para los receptores individuales, así como diferentes perfiles de absorción y expresión génica, lo que conduce a diferentes resultados clínicos (Grygiel 2014).

En los seres humanos, aumentan el HDL en plasma al estimular la síntesis de sus principales apolipoproteínas, APO-AI y APO-AII. Sin embargo, existen diferencias entre humanos y roedores con respecto a la regulación de la apolipoproteína por parte del PPAR $\alpha$ . Un elemento de respuesta a los proliferadores peroxisómicos (PPRE) está presente en el promotor de APO-AI humano, pero no en roedores, en donde se evidencia mayor producción de APO-AI humana en ratones transgénicos APO-AI tras el tratamiento con fibratos (Pawlak et al. 2015).

Pawlak et al. (2015) concluyen que algunas actividades dependientes de PPAR- $\alpha$  en ratones y humanos son que: el metabolismo de los ácidos grasos y la cetogénesis son los procesos biológicos regulados por PPAR- $\alpha$  más conservados entre ambas especies, la regulación de la ruta glucólisis-gluconeogénesis por agonistas de PPAR- $\alpha$  ocurre en ratones, pero no en humanos, las vías de síntesis del metabolismo xenobiótico y la apolipoproteína están controladas específicamente por el agonismo del PPAR- $\alpha$  en hepatocitos humanos, los genes de proliferación peroxisomal se inducen tras la activación del PPAR- $\alpha$  humano y del ratón; sin embargo, los humanos están protegidos de la aparición de tumores inducida por fibratos.

## **2.5. Fármacos en la obesidad**

Los fármacos hipolipemiantes que han demostrado un mayor beneficio, tanto en la disminución del LDL-c como en la reducción del riesgo cardiovascular, han sido las estatinas, las cuales han demostrado estos beneficios tanto en prevención primaria como en prevención secundaria (Serrano 2010). Las estatinas son fármacos inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) que bloquean la

síntesis endógena de colesterol, lo cual disminuye los niveles séricos de colesterol (Marketou et al. 2006).

Los fármacos hipolipemiantes diferentes a las estatinas, como son los fibratos o el ácido nicotínico, suelen emplearse en monoterapia en pacientes con cifras elevadas de triglicéridos o bajas de HDL-c (Herrera et al. 2014). El tratamiento de la hipertrigliceridemia (HTG) es con fibratos, pues reducen las concentraciones séricas de triglicéridos hasta 50% (Mahley y Bersot 2003). Estos son fármacos derivados del ácido clorofenoisobutírico; el fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozilo son los más conocidos, siendo el más usado el fenofibrato, debido a su bajo perfil de efectos adversos en combinación con estatinas, ya que no interacciona con las isoenzimas 1A1 y 1A3 de la uridínfosfato glucuronosiltransferasa; es un derivado del ácido fíbrico con amplio uso, cuyo efecto sobre los lípidos se realiza mediante la activación del PPAR- $\alpha$  (Jover y Hernández 2012).

Los efectos vasculares de los fibratos pueden contribuir a la reducción de eventos cardiovasculares, así como a la mejora en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos que ayudan a explicar los beneficios clínicos observados en los ensayos de intervención en humanos (Han et al. 2005). El bezafibrato es el único agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas clínicamente disponible que actúa sobre los tres subtipos de receptores ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) (Tenenbaum y Fisman 2012).

El gemfibrozilo se ha vuelto menos popular en los últimos años debido a su interacción farmacocinética con la mayoría de las estatinas que aumenta la exposición sistémica de la estatina y el riesgo de miopatía grave y rabdomiólisis (Liu et al. 2015).

El fenofibrato se conoce como un importante agonista del PPAR- $\alpha$ , que está altamente expresado en el hígado, riñón, músculo esquelético, endotelio y el músculo liso vascular (Feng et al. 2015). Se conoce, además, que el fenofibrato mejora la función endotelial vascular a través de mecanismos integrales (Wang et al. 2013). Con su terapia se reduce la insulina en plasma en ayunas y los niveles de leptina, adiposidad abdominal y esquelética, y mejora la sensibilidad a la insulina en un modelo animal de diabetes tipo 2 (Lee et al. 2002).

La terapia con fenofibrato reduce la insulina plasmática en ayuna, niveles de leptina, adiposidad abdominal y esquelética y mejora la sensibilidad a la insulina en un modelo animal obeso, con diabetes tipo 2 (Hwan et al. 2007). El fenofibrato y otros fibratos se eliminan principalmente por excreción renal después de someterse a glucuronidación en el hígado, y deben usarse en dosis más bajas en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y deben evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave. Con algunas formulaciones de fenofibrato, las dosis más bajas no están disponibles y, por lo tanto, no siempre es práctico su uso en pacientes con insuficiencia renal moderada que a menudo tienen dislipidemia con triglicéridos elevados y HDL-C reducido que puede ser difícil de controlar (Liu et al. 2015).

Los estudios en animales con fibratos son importantes para la comprensión de los procesos de regulación metabólica por factores de transcripción de la familia PPARs, en este contexto debe tenerse en cuenta que existen ciertas diferencias entre humanos y roedores en el funcionamiento de este factor de transcripción; por ejemplo, la activación excesiva de PPAR $\alpha$  por altas dosis de sus ligandos causa la proliferación de peroxisomas y el desarrollo de hepatocarcinoma: este efecto es típico para PPAR $\alpha$  de ratón pero no se ha detectado en humanos (Gureev et al. 2016).

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 Lugar y duración de la evaluación**

La evaluación se realizó en el Bioterio del Departamento Académico de Nutrición de la Facultad de Zootecnia de la Universidad Nacional Agraria La Molina. La parte experimental tuvo una duración de 60 días distribuidos de la siguiente manera:

- Día cero: Recepción de los animales para evaluación, adaptación y ayuno.
- Periodo I: “Inducción a la obesidad”. Este periodo tuvo una duración de 30 días, durante el cual se asignó una dieta obesogénica.
- Periodo II: Este periodo tuvo una duración de 30 días, durante el cual se asignaron los tratamientos.

#### **3.2 Instalaciones y equipo**

Durante el periodo de la fase experimental se utilizaron jaulas individuales, cada una equipada con un comedero, bebedero y una bandeja individual para retirar las excretas. Las jaulas estuvieron en una sala con temperatura equilibrada y renovación constante de aire y control manual de 12 horas luz y 12 horas oscuridad.

#### **3.3 Animales experimentales**

Se utilizaron 35 ratas Holtzman destetadas machos, distribuidas aleatoriamente en 5 tratamientos (Periodo II) y 7 repeticiones por tratamiento.

#### **3.4 Alimentación**

Periodo I: La alimentación fue controlada y se asignó una dieta obesogénica a todos los animales; además, cada unidad experimental recibió la misma cantidad de alimento (22 g).

Periodo II: La alimentación fue controlada y se asignaron los aceites (Sacha Inchi y Pescado), el fármaco (Fibrato) y se distinguieron dos controles (dieta estándar y obesogénica).

Se ha demostrado que, con el modelo de obesidad inducida por dieta, el consumo crónico de dietas obesogénicas además de favorecer el aumento del tejido adiposo y el incremento del peso corporal, induce alteraciones metabólicas (Sáinz et al., 2015). Una dieta rica en grasas (obesogénica) puede conducir a un excesivo consumo de alimento, lo que eventualmente podría llevar al desarrollo de la obesidad debido a la afectación del sistema homeostático (Díaz-Urbina et al., 2018).

### **3.5 Tratamientos**

Periodo I: Todos los animales recibieron una dieta obesogénica (rica en ácidos grasos saturados) por un periodo de 30 días, con el fin de inducir a la obesidad.

Periodo II: Los animales fueron seleccionados al azar y asignados aleatoriamente a uno de los cinco tratamientos:

- T1: Dieta control estándar (22 g) + administración de placebo (agua).
- T2: Dieta control obesogénica (22 g) + administración de placebo (agua).
- T3: Dieta obesogénica (22 g) + administración de aceite de pescado (0.5 mL/Kg PV)
- T4: Dieta obesogénica (22 g) + administración de aceite de sacha inchi (0.5 mL/Kg PV)
- T5: Dieta obesogénica (22 g) + administración de fibrato (100 mg/Kg PV)

Se calculó el peso promedio de todos los animales al término del Periodo I. A partir de este valor se calculó una dosis única para todas las repeticiones de los T3 y T4. La misma dosis se utilizó para el suministro de los placebos. Para el caso del T5, se utilizó la recomendación médica para pacientes con problemas de hipercolesterolemia.

Para el periodo I: La dieta fue obesogénica, para ello se utilizó la dieta estándar (85%) con adición de 15% grasa vegetal (Cuadro 1). Para el Periodo II, sólo el T1 tuvo dieta estándar. Todos los demás recibieron dieta obesogénica. La administración de placebo, aceites y fármaco se realizó diariamente a las 11:30 am, de forma oral con la ayuda de una micropipeta (20 – 200 µl).



**Cuadro 1.** Composición nutricional de las dietas experimentales

<b>Ingredientes</b>	<b>Dieta Estándar</b>	<b>Dieta Obesogénica</b>
Energía digestible, Mcal/kg	2.90	3.82
Proteína total, %	17.00	14.45
Fibra total, %	4.00	3.40
Extracto etéreo, %	6.00	20.10
Lisina, %	0.92	0.78
Metionina+Cisteína, %	0.98	0.83
Fósforo disponible, %	0.37	0.31
Calcio, %	0.63	0.54

### 3.6 Variables de estudio

#### 3.6.1. Biometría e índice corporal

Para dar por finalizado el Periodo I se utilizó el Índice de Lee, el cual ayuda a clasificar a las ratas en un estado de obesidad (Bernandis y Patterson 1968):

$$\text{Índice de Lee} = \frac{\sqrt[3]{\text{Peso Corporal (g)}}}{\text{Logitud hocico-ano (cm)}}$$

- Con un valor menor o igual a 0.300 es considerada una rata normal.
- Con un valor mayor a 0.300 es considerada con obesidad.

Las variables biométricas que se midieron fueron:

- Perímetro del cuello, cm
- Perímetro del tórax, cm
- Perímetro del abdomen, cm

Estas medidas se obtuvieron con el objetivo de determinar si había alguna relación con el estado metabólico del animal, tras consumir una dieta hipercalórica.

### **3.6.2. Peso y consumo de alimento**

#### **- Peso corporal y ganancia de peso**

Se tomó el peso de los animales el día de la recepción (día cero), y al término de cada Periodo. La ganancia de peso se calculó por diferencia de pesos entre el final y el inicio del Periodo II.

#### **- Consumo de alimento**

El consumo se calculó pesando diariamente los restos de alimento que se encontraban en los comederos.

### **3.6.3. Bioquímica sanguínea**

#### **- Perfil lipídico en sangre**

Se midió al inicio y final de cada periodo, para ello se utilizó un equipo portátil *Mission Cholesterol Monitoring System*®. La muestra de sangre se tomó haciéndose un pequeño corte en el extremo terminal de la cola. Los parámetros medidos fueron:

- Triglicéridos (TG)
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

#### **- Perfil glucosídico en sangre**

La glucosa se midió al inicio y final de cada periodo, para ello se utilizó un equipo portátil *On Call Advanced*®. La muestra de sangre se tomó haciéndose un pequeño corte en el extremo terminal de la cola.

### **3.6.4. Expresión génica**

#### **a) Ensayo de PCR-TR de PPAR- $\alpha$**

Se aisló el ARN total de 200 mg de tejido de hígado, usando la metodología del reactivo Trizol (*Invitrogen, Carlsbad, CA, USA*), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La cuantificación del ARN total se realizó espectrofotométricamente (*NanodroOne*) y la calidad de ARN se realizó mediante electroforesis. Se verificó que muestraren ratios de 1.8 y 2.0 a una longitud de onda de 280/260, y de 1.8 a 2.0 a 260/230. Para la eliminación de

posibles trazas de ADN que hubiesen quedado después de la extracción, se utilizó un kit de limpieza (*TURBO DNA-free kit*) para luego verificar nuevamente la calidad de las muestras por espectrofotometría.

Se generó ADNc a partir de las muestras de ARN con el *kit High-Capacity cADN Reverse transcription* para realizar el ensayo de expresión mediante PCR a tiempo real, siguiendo las especificaciones del kit (*PowerUp™ SYBR® Green Master Mix*). La expresión del gen endógeno CT-18S fue utilizado para normalizar la expresión del gen de interés seleccionado, para lo cual se estandarizó los protocolos de PCR a una temperatura de *melting* de 60° para ambas PCR. Se utilizó un control negativo en el que se sustituyó ADNc por una alícuota de agua.

Los datos de Cq mostrados por el termociclador fueron procesados por el programa bioinformático REST 2009 (*Relative Expression Software Tool*) de *Qiagen*. Este programa se basa en el método de cuantificación relativa de Pfaffl (Pfaffl et al. 2012), que normaliza los datos con el gen de referencia utilizando el valor de las eficiencias de cada gen. Para este caso, el gen de interés fue el del PPAR $\alpha$ . Las secuencias de nucleótidos para los cebadores forward (sentido directo) y reverse (sentido inverso) utilizados en este estudio se encuentran en el Cuadro 2.

**Cuadro 2.** Primers utilizados para la expresión génica del gen de PPAR $\alpha$

<b>Genes</b>	<b>Forward (sentido directo)</b>	<b>Reverse (sentido inverso)</b>	<b>Tamaño de fragmento</b>
PPAR $\alpha$	5'-AATCCACGAAGCCTACCTGA-3'	5'-GTCTTCTCAGCCATGCACAA-3'	132
18S	5'-GGAGAGGGAGCCTGAGAAAC-3'	5'-CAATTACAGGGCCTCGAAAG-3'	128

### 3.6.5. Cantidad de grasa corporal

Al finalizar el Periodo II, y después del sacrificio de las ratas, se extrajo y se pesó cuatro tipos diferentes de grasas:

- Grasa abdominal
- Grasa inguinal
- Grasa epididimal

- Grasa perirenal
- Grasa total (abdominal + inguinal + epididimal + perirenal)

### 3.6.6. Peso del hígado

Al final del Periodo II se procedió al sacrificio de las ratas. Posteriormente se extrajo el hígado de cada rata, los cuales fueron pesados.

### 3.7 Anestesia y sacrificio

Se realizó el protocolo general de anestesia en base a Xilacina al 2% y Ketamina al 10%, aplicados en un solo bolo por vía intraperitoneal, a razón de 5mg/kg peso y 60 mg/kg de peso vivo, respectivamente. El tiempo de acción fue de 30 min/rata aproximadamente. El sacrificio fue realizado con una sobredosis de pentobarbital sódico (60mg/kg de peso vivo), aplicado vía intracardiaca posterior a la aplicación del protocolo anestésico utilizado de forma regular para las mediciones ya indicadas con anterioridad.

### 3.8 Análisis estadístico

Se usó el Diseño Completo al Azar con 5 tratamientos y 7 repeticiones. El análisis de varianza se realizó aplicando el procedimiento ANOVA del programa MINITAB 17, y la diferencia de medias empleando la Prueba de LSD. El modelo aditivo lineal aplicado fue:

$$Y_{ij} = u + T_i + E_{ij}$$

Donde:

$Y_{ij}$  = variable respuesta

$u$  = media general

$T_i$  = i-ésimo tratamiento ( $i = 1, 2, 3, 4, 5$ )

$E_{ij}$  = error experimental

Para el análisis estadístico de los resultados de expresión génica (PCR-TRq) se utilizó la Prueba Dunnet para comparaciones múltiples como parte de la prueba de ANOVA. Para confirmar la existencia de diferencias significativas se comparó las medias de todos los tratamientos contra el Tratamiento 2 (T2). El programa estadístico usado fue el GraphPad Prisma 6 (*GraphPad Software, Inc*).

## **IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **Periodo I:**

Las variables en estudio se muestran en el Cuadro 3. En este Periodo no se observaron diferencias significativas ( $P>0.05$ ), lo que indica que sólo el factor alimento (dieta hipercalórica para todos los grupos) tuvo influencia sobre las variables.

### **Periodo II:**

Al finalizar este Periodo, los resultados obtenidos en cada tratamiento de estudio fueron:

#### **4.1 Peso y consumo de alimento**

Los datos de peso corporal, ganancia de peso y consumo de alimento se muestran en el Cuadro 4. Al finalizar el periodo, no se observaron diferencias significativas ( $P>0.05$ ) en cuanto al peso corporal, pero sí en cuanto a la ganancia de peso. Numéricamente el tratamiento que recibió aceite de pescado, el cual tiene una concentración de 11:1, n3:n6 respectivamente, mostró mayor peso corporal y mayor ganancia de peso en comparación a los demás tratamientos; resultados similares obtuvieron Bjerme et al. (2012) en un estudio con personas, donde tampoco encontraron diferencias de pesos y que, en comparación con la ingesta de ácidos grasos saturados, los ácidos grasos poliinsaturados n6 provenientes de aceite vegetal no produjeron pérdida de peso, pero redujeron la grasa en tejido hepático y mejoraron levemente el estado metabólico; del mismo modo, en el estudio de Molinar et al. (2015), la suplementación con aceite de pescado no modificó el peso corporal en ratas obesas en comparación con su grupo control.

**Cuadro 3.** Variables registradas al finalizar el Periodo I

Variables	Grupos*				
	1	2	3	4	5
<b>Respuesta al incremento de peso</b>					
Peso corporal, g	303.57	304.00	304.29	304.29	304.00
Ganancia de peso, g	112.57	120.43	112.29	122.57	111.14
<b>Perfil lipídico y nivel de glucosa en sangre</b>					
Triglicéridos en sangre, mg/dL	67.00	63.40	63.20	62.50	64.40
HDL en sangre, mg/dL	21.50	24.40	21.20	22.50	24.60
Glucosa en sangre, mg/dL	89.33	78.71	81.33	91.29	91.33
<b>Características biométricas e índices corporales</b>					
Longitud boca ano, cm	19.73	20.10	19.47	19.93	19.77
Perímetro del cuello, cm	10.32	10.04	10.00	10.17	10.00
Perímetro del tórax, cm	13.57	13.14	13.38	13.07	13.65
Perímetro del abdomen, cm	14.30	14.14	14.67	13.74	13.92
Índice de Lee	0.34	0.33	0.35	0.34	0.34

\* Valores promedios de siete animales por grupo. No se encontró diferencia significativa para ninguna variable ( $P > 0.05$ ).

**Cuadro 4.** Peso y consumo de alimento al finalizar el Periodo II

Variables	Tratamientos*				
	DE	DO	DO + AP	DO + ASI	DO + FEN
Peso corporal, g	361.57 <sup>a</sup>	370.57 <sup>a</sup>	386.83 <sup>a</sup>	375.71 <sup>a</sup>	365.29 <sup>a</sup>
Ganancia de peso, g	58.00 <sup>b</sup>	66.57 <sup>ab</sup>	78.67 <sup>a</sup>	71.43 <sup>ab</sup>	61.29 <sup>ab</sup>
Consumo diario de alimento, g	17.62 <sup>a</sup>	15.63 <sup>b</sup>	15.88 <sup>b</sup>	15.91 <sup>b</sup>	16.55 <sup>ab</sup>

<sup>a,b</sup> Promedios significativamente diferentes no comparten la misma letra ( $P < 0.05$ ). \* DE: dieta estándar, DO: dieta obesogénica, AP: aceite de pescado, ASI: aceite de Sacha Inchi, FEN: fenofibrato

A pesar de que varios estudios relacionan el uso del fenofibrato con la pérdida de peso corporal, en la presente investigación no se encontraron diferencias significativas, como sí lo encontraron Rachid et al. (2015), quienes demostraron que el fenofibrato fue capaz de reducir el peso de ratas obesas a pesar del consumo de una dieta hipercalórica, concluyendo que el fármaco estimula la termogénesis en ese modelo animal y mencionan que el uso de este tratamiento generalmente no modifica el comportamiento alimentario, sino que la reducción de peso por parte del fenofibrato está relacionado con cambios metabólicos.

En la variable consumo diario de alimento, sí se encontraron diferencias significativas ( $P < 0.05$ ), siendo el consumo con la dieta estándar mayor al resto de los tratamientos. No se encontraron diferencias entre los aceites y la dieta obesogénica. En la evaluación realizada por Lu et al. (2011) se encontró un resultado diferente ya que los ratones que recibieron fenofibrato (0.03% p/p) o aceite de pescado (3% p/p) no modificaron su ingesta de alimento; pero, el tratamiento con el aceite de pescado aumentó significativamente el peso corporal (6.2% versus 2.7%). Por otro lado, Lonzetti et al. (2015) encontraron que el consumo de alimento fue similar entre animales que recibieron una dieta alta en calorías y una dieta estándar. De la Fuente y De Castro (2012) mencionan que los roedores presentan un gran control de la ingesta y además no incrementan su consumo de manera incontrolable, como podría sí ocurrir en los humanos.

#### 4.2 Bioquímica sanguínea

Los resultados de Triglicéridos en sangre, HDL (Lipoproteína de Alta Densidad) y glucosa en sangre, se muestran en el Cuadro 5.

Los niveles de Triglicéridos en sangre mostraron diferencias estadísticas entre los tratamientos. Los mayores resultados se obtuvieron con la dieta estándar, a pesar de que este tratamiento contenía menor energía (Cuadro 1). Numéricamente los menores resultados se obtuvieron con el T4 de n6:n3 en la proporción 4:1 con el aceite de Sacha Inchi.

**Cuadro 5.** Perfil lipídico y nivel de glucosa en sangre al finalizar el Periodo II

Variables	Tratamientos*				
	DE	DO	DO + AP	DO + ASI	DO + FEN
Triglicéridos en sangre, mg/dL	64.00 <sup>a</sup>	51.17 <sup>b</sup>	51.33 <sup>b</sup>	49.33 <sup>b</sup>	58.57 <sup>ab</sup>
HDL en sangre, mg/dL	28.71 <sup>a</sup>	24.33 <sup>ab</sup>	21.17 <sup>b</sup>	24.00 <sup>ab</sup>	17.00 <sup>b</sup>
Glucosa en sangre, mg/dL	102.29 <sup>a</sup>	113.71 <sup>a</sup>	109.00 <sup>a</sup>	113.29 <sup>a</sup>	103.29 <sup>a</sup>

<sup>a,b</sup> Promedios significativamente diferentes no comparten la misma letra ( $P < 0.05$ ). \* DE: dieta estándar, DO: dieta obesogénica, AP: aceite de pescado, ASI: aceite de Sacha Inchi, FEN: fenofibrato

Por otro lado, el tratamiento con el uso de fenofibrato también resultó con niveles altos de triglicéridos séricos, a pesar de que los fibratos estimulan la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y la lipólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos, de modo que se esperaba que el tratamiento con fibrato tuviera efectos positivos para esta variable (Mendoza et al. 2016).

En esta investigación, el tratamiento que recibió aceite de sacha inchi resultó con menores niveles de triglicéridos en comparación al tratamiento con fibrato. Tendencia similar se observó en el estudio realizado por Vicuña et al (2012), en donde los niveles de triglicéridos en sangre disminuyeron en 45.57% con aceite de Sacha inchi, versus 44.83% con el uso de gemfibrozilo (un tipo de fibrato), a las dos semanas de iniciar la suplementación a ratas con hipertrigliceridemia. Se sabe que los ácidos grasos omega-3 reducen los niveles de triglicéridos, aunque se requieren dosis mayores a 2g/d para modificar el perfil lipídico en personas normolipídicas (Park y Harris 2009) por lo que se podría esperar dosis superiores para el tratamiento de personas con hiperlipidemia. Los omega-3 también son ligandos de PPAR $\alpha$  al igual que los fibratos, que reducen la síntesis de ácidos grasos, pero por mecanismos independientes, lo cual justifica que su efecto en la reducción de los triglicéridos sea complementario a la de los fibratos (Soca 2009).

Los niveles de HDL en sangre también mostraron diferencias estadísticas entre los tratamientos. El nivel más alto se dio con T1 y el menor con T5, a pesar de que los fibratos se utilizan para disminuir el triglicérido plasmático y aumentar el colesterol HDL (Keating 2011). Resultado similar se observó en el estudio realizado por Mendoza et al. (2016), donde el tratamiento con ciprofibrato disminuyó significativamente los niveles de triglicéridos plasmáticos y la expresión hepática del receptor de HDL SR-BI, efecto que se correlacionó con un aumento en el tamaño de las partículas de HDL, pero no en sus niveles séricos. Pan et al. (2012) encontraron resultados similares a los resultados obtenidos en la presente investigación ya que la administración de fenofibrato disminuyó los niveles séricos de HDL y LDL en ratones alimentados con dieta alta en grasas; atribuyendo esta reducción del HDL a la reacción hipocolesterolemica del fármaco; esto se debe a que el HDL puede absorber el exceso de colesterol en la sangre y llevarlo al hígado para su degradación, y de esta manera, los niveles séricos de HDL disminuirán en paralelo con la disminución de los niveles séricos del colesterol total. Sin embargo, Katsiki et al. (2013) llegaron a conclusiones opuestas ya que ellos encontraron mayores niveles de HDL en roedores con hipertrigliceridemia que recibieron fibratos.



Por otro lado, los fibratos disminuyen los niveles de HDL en roedores debido a una menor transcripción de su apolipoproteína hepática principal, apoA-I, mientras que en humanos los fibratos aumentan los niveles plasmáticos de HDL mediante la inducción de la expresión del gen ApoA-I. El efecto del fibrato sobre la apoA-I humano está mediado por el factor de transcripción PPAR- $\alpha$ , que interactúa con un elemento de respuesta PPAR positivo en su promotor; la falta de inducción de la expresión de ApoA-I por fibratos en roedores se debe a tres diferencias de nucleótidos en el promotor ApoA-I que elimina la unión de PPAR y la activación por fibratos (Pawlak et al. 2015; Staels y Auwerx 1998).

El tratamiento con aceite de pescado no logró aumentar los niveles de HDL; estos resultados concuerdan con los encontrados por Ramprasath et al. (2013), quienes en un estudio con personas que recibieron aceite de pescado, aceite de krill y aceite de maíz (control) se encontraron que los tratamientos con los dos primeros aceites no afectaron las concentraciones séricas de HDL ni de triglicéridos. Misma tendencia se observó en el estudio de Ramprasath et al. (2011), quienes no encontraron mejoras en los niveles séricos de HDL en pacientes suplementados con aceite de pescado durante cuatro semanas.

En la presente evaluación, uno de los mayores resultados de HDL en sangre se obtuvo con el T4. Resultados similares se reportaron en el estudio realizado por Garmendia et al. (2011), quienes mostraron un aumento de colesterol HDL a dosis de 2g de omega-3 proveniente del aceite de sacha inchi en sujetos con hiperlipoproteinemia, considerándolo así, como una alternativa eficaz para el tratamiento de la dislipoproteinemia. Además, Gonzáles y Gonzáles (2014), concluyeron que el consumo de 10 – 15 ml de aceite de sacha inchi resulta seguro y aceptable para el consumo humano, observando una disminución en el colesterol total y LDL, así como un aumento significativo de HDL, sin modificaciones en los niveles de triglicéridos ni glucosa.

El nivel de glucosa en sangre no mostró diferencias estadísticas entre los tratamientos. Tendencia similar observaron Sishi et al. (2010) en un estudio de inducción a obesidad a ratas Wistar por 16 semanas, en donde las concentraciones de glucosa en sangre en ayunas fueron similares tanto para el grupo control como para el grupo experimental (dieta de cafetería), y por el contrario, sí encontraron diferencias en cuanto a las concentraciones de insulina, las cuales fueron elevadas en ratas con dieta alta en grasas.

Un estudio reciente (Wang et al., 2017) mostró que la suplementación con aceite de pescado no tuvo diferencias significativas en cuanto a los niveles de glucosa en sangre; así mismo, Molinar et al. (2015) también comprobaron que los niveles de glucosa plasmática no se ven afectados por diferentes niveles de EPA/DHA (1:1, 2:1, 1:2), pero sí los niveles de insulina, que resultaron significativamente más altos en la proporción 1:1 y 2:1. Por el contrario, Simão et al. (2010) determinaron que el consumo de los ácidos grasos omega-3 provenientes del aceite de pescado ocasionó una disminución de los triglicéridos con un aumento significativo del nivel de glucosa y resistencia a la insulina en pacientes con síndrome metabólico.

Se sabe que uno de los mecanismos de los omega-3 es la capacidad de mejorar la fluidez de la membrana y por tanto prevenir el desarrollo de la resistencia a la insulina. Este mecanismo hace que algunas de las proteínas incrustadas en la membrana celular que actúan como receptores se vuelvan más receptivas a los estímulos externos de la célula; es el caso del receptor de la insulina, que, al estar más expuesto con el medio, aumenta su sensibilidad y por tanto el paso de glucosa hacia la célula. Aunque son muchos los mecanismos y efectos benéficos que presenta el consumo de omega-3 en animales experimentales, los resultados en nutrición humana aún necesitan estar avalados por mejores diseños experimentales (Castellanos y Rodríguez 2015).

A pesar de que en el nivel de glucosa en sangre no se encontraron diferencias significativas, numéricamente se observaron valores menores con el uso de fenofibrato, incluso sin mucha diferencia en comparación al T1. Damci et al. (2003) comprobaron que el tratamiento con fenofibrato durante tres meses mejoró el control de la glucosa en pacientes con hipertrigliceridemia y diabetes tipo 2, esta mejoría en el control de la glucosa no fue solo en ayunas sino también con respecto a la glucosa posprandial, lo que significó un efecto favorable atribuible a la activación de PPAR $\alpha$ . La evidencia es limitada sobre si los fibratos mejoran los parámetros glucémicos pero los estudios involucrados en el metaanálisis de Simental-Mendía et al. en el 2017 informan que puede haber un efecto en la reducción de la glucosa plasmática y una mejora en la sensibilidad a la insulina.

### 4.3 Expresión génica

La expresión del gen de PPAR $\alpha$  no mostró diferencias significativas ( $P>0.05$ ) entre los tratamientos (Cuadro 6). En la Gráfica 1 se observa que la expresión con el Tratamiento 3 tuvo la mayor expresión relativa del gen en comparación a los otros tratamientos, lo cual se explica porque el aceite de pescado es un ligando del gen de PPAR y activa sus tres isoformas:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  (Lonzetti et al. 2015).

Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas son factores de transcripción activados por ligandos que regulan genes importantes en la diferenciación celular y diversos procesos metabólicos, especialmente la homeostasis de lípidos y glucosa (Grygiel 2014). Lu et al. (2011), en una evaluación con aceite de pescado y fenofibrato, indicaron que estos tratamientos tienen diferentes efectos en el metabolismo, mientras que el fibrato solo causa cambios pronunciados en la expresión génica a través de una vía, el aceite de pescado demostró visibles cambios en la expresión génica de múltiples vías metabólicas, lo cual reflejaría la diferencia clave entre la intervención nutricional y farmacológica; además, en contraste con el aceite de pescado, el fenofibrato causó hepatomegalia y elevación de cuerpos cetónicos en plasma.

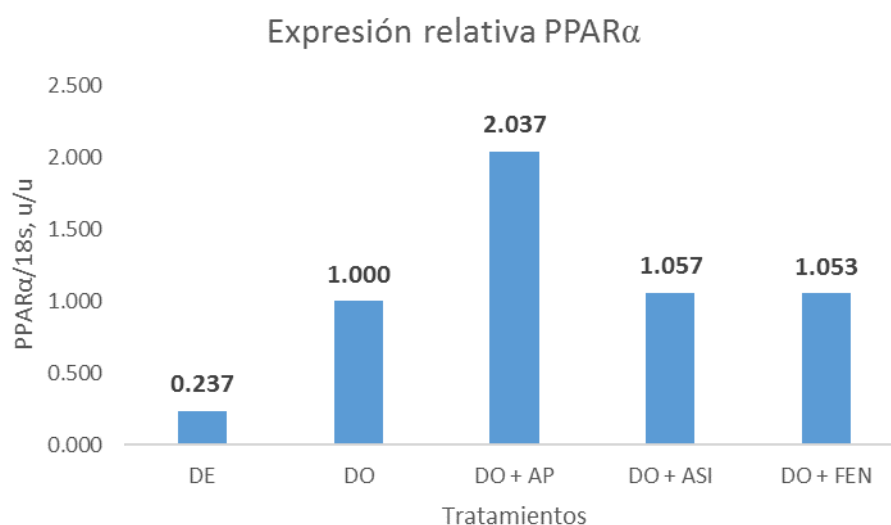
**Cuadro 6.** Expresión del gen de PPAR $\alpha$  en tejido hepático al finalizar el experimento

Repetición	Tratamientos*				
	DE	DO	DO + AP	DO + ASI	DO + FEN
1	0.004	1.000	0.674	0.609	0.338
2	0.104	1.000	4.378	1.908	0.925
3	0.602	1.000	1.058	0.653	1.896
<b>Promedio**</b>	0.237 <sup>a</sup>	1.000 <sup>a</sup>	2.037 <sup>a</sup>	1.057 <sup>a</sup>	1.053 <sup>a</sup>

\* Los promedios fueron obtenidos con 3 réplicas biológicas (animales). DE: dieta estándar, DO: dieta obesogénica, AP: aceite de pescado, ASI: aceite de Sacha inchi, FEN: fenofibrato.

\*\* Al realizarse la prueba ANVA entre el promedio de los tratamientos, no se observó diferencias significativas ( $P>0.05$ ).

**Figura 1.** Expresión de PPAR $\alpha$  entre tratamientos



*DE: dieta estándar, DO: dieta obesogénica, AP: aceite de pescado, ASI: aceite de Sacha inchi, FEN: fenofibrato*

En otro estudio (Rachid et al. 2015), el tratamiento con fenofibrato produjo una expresión elevada del gen de PPAR $\alpha$  en el tejido adiposo marrón, tanto para grupos de roedores alimentados con dieta estándar (10% lípidos) como para las de dieta alta en grasa (50% lípidos) con respecto a sus respectivos grupos control.

Royan et al. (2011), encontraron que la ingesta de aceite de pescado o la mezcla de aceite de pescado más ácido linoléico conjugado (CLA) en pollos de engorde, provoca una regulación al alza significativa en la expresión del gen de PPAR $\alpha$  en comparación con la administración de CLA, aceite de soya o aceite de palma, lo que sugiere que los AGPI omega-3 presentes en el aceite de pescado son capaces de unirse a dichos genes indicando que hay una actividad considerable para la  $\beta$  oxidación peroxisomal de ácidos grasos en el hígado de pollos de engorde.

#### **4.4 Cantidad de grasa corporal**

No se encontraron diferencias significativas en el peso de ninguna localización de tejido adiposo (Cuadro 7). Numéricamente se encontró mayor cantidad de grasa con el tratamiento 3 (DO + AP, 17.50 g) y la menor con la dieta estándar (12.94 g).

En el estudio de Xiaoke et al. (2013), las ratas alimentadas continuamente con una dieta alta en grasa exhibieron mayor nivel de insulina sérica y expresión de TNF $\alpha$ ; luego, el cambio a una dieta baja en grasa generó un menor peso de grasa abdominal y disminución de la respuesta inflamatoria. Por otro lado, Nuria et al. (2013) evaluaron en modelos de animales diferentes proporciones de EPA y DHA provenientes de aceites de pescado, además de soya y linaza como controles, y en ningún caso se encontró diferencias en el peso del tejido adiposo abdominal.

**Cuadro 7.** Localización del tejido adiposo y peso del hígado al finalizar el experimento

Variables	Tratamientos*				
	DE	DO	DO + AP	DO + ASI	DO + FEN
Grasa abdominal, g	1.27 <sup>a</sup>	1.58 <sup>a</sup>	1.60 <sup>a</sup>	1.76 <sup>a</sup>	1.37 <sup>a</sup>
Grasa inguinal, g	5.84 <sup>a</sup>	5.75 <sup>a</sup>	7.36 <sup>a</sup>	6.01 <sup>a</sup>	6.32 <sup>a</sup>
Grasa epididimal, g	4.69 <sup>a</sup>	6.27 <sup>a</sup>	7.22 <sup>a</sup>	6.43 <sup>a</sup>	5.54 <sup>a</sup>
Grasa perirrenal, g	1.13 <sup>a</sup>	1.26 <sup>a</sup>	1.32 <sup>a</sup>	1.43 <sup>a</sup>	1.37 <sup>a</sup>
Grasa total, g	12.94 <sup>a</sup>	14.85 <sup>a</sup>	17.50 <sup>a</sup>	15.62 <sup>a</sup>	14.60 <sup>a</sup>
Peso hígado, g	14.28 <sup>b</sup>	13.92 <sup>b</sup>	15.21 <sup>b</sup>	14.47 <sup>b</sup>	22.64 <sup>a</sup>

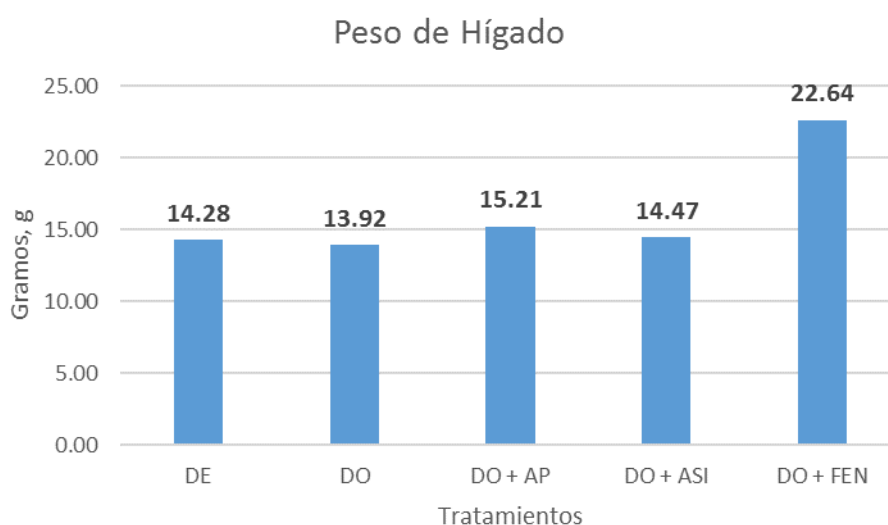
*Prueba ANVA,  $P > 0.05$ . No se mostró diferencia significativa para ninguna variable. \* DE: dieta estándar, DO: dieta obesogénica, AP: aceite de pescado, ASI: aceite de Sacha Inchi, FEN: fenofibrato*

El almacenamiento de grasa, especialmente la grasa visceral, se ha relacionado con las consecuencias indeseables de la obesidad (Pheiffer et al. 2016). Rokling-Andersen et al. (2009) mostraron que los depósitos adiposos mesentéricos son significativamente más pequeños en los animales alimentados con omega-3 en comparación con animales alimentados con manteca de cerdo. Se tiene conocimiento que el omega 3 ayuda con la reducción de la grasa corporal mediante múltiples mecanismos que incluyen la baja proliferación de adipocitos, el aumento de la oxidación de ácidos grasos y la disminución de la lipogénesis hepática (Wang y Huang 2015). Además, el efecto antiadipogénico de los AG n-3 previene significativamente la acumulación de grasa en el tejido adiposo, con una inhibición preferencial en la grasa del epidídimo (Ruzickova et al. 2004). Según el estudio de Flachs et al. (2005), el efecto de los AGPI n-3 en la grasa abdominal se asocia con una mayor expresión de genes implicados en la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo, lo que contribuye con la reducción de los adipocitos.

#### 4.5 Peso del hígado

Con respecto al peso del hígado, se encontró diferencia estadística (Cuadro 7 y Gráfica 2), siendo los animales del tratamiento 5 los que presentaron un mayor peso de hígado. Misma tendencia de hepatomegalia ocasionada por el consumo de fenofibrato en ratones alimentados con una dieta estándar o alta en grasas, se encontró en modelos de roedores con hipercolesterolemia (Pan et al. 2012). Además, Mendoza et al. (2016) mostraron que el tratamiento con fibrato en ratones produjo hepatomegalia, la cual se explica por hipertrofia hepatocelular como consecuencia de un efecto proliferativo peroxisomal. Efecto similar encontraron Lu et al (2011) en ratones que recibieron fenofibrato 0.03% o aceite de pescado 3% donde al cabo de dos semanas de tratamiento, el fibrato aumentó el peso del hígado (1.8% contra 0.1%, respectivamente).

**Figura 2.** Peso del hígado g, al finalizar el Periodo II.



*DE: dieta estándar, DO: dieta obesogénica, AP: aceite de pescado, ASI: aceite de Sacha inchi, FEN: fenofibrato*

En la investigación de Yan et al (2014) se encontró algo similar, ya que en una serie de experimentos *in vivo* e *in vitro* confirmaron que la activación del PPAR $\alpha$  a través del fenofibrato aumenta la síntesis de triglicéridos en el hígado, lo que lleva a un cuadro de esteatosis hepática, y este efecto se observó a dosis altas (0.5g/kg) y bajas (0.04g/kg). De la misma manera, en la evaluación con ratas C57BL6 (Gureev et al. 2016), el tratamiento con 0.3% de fenofibrato causó un marcado aumento en el peso del hígado como efecto secundario ( $p < 0.001$ ). Además, Kostapanos et al. (2013) concluyeron que el PPAR $\alpha$  desempeña un papel en la patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA).

Por otro lado, Ahmad et al. (2017) afirman que el fenofibrato es un hipolipemiante de uso común asociado con casos raros de hepatotoxicidad, pero recomiendan la monitorización periódica de la bioquímica hepática, ya que en su investigación concluyeron que alguna lesión hepática después de la exposición de este fármaco puede ocurrir con una tasa de latencia variable.

Los efectos del fibrato siguen siendo estudiados, su uso es controversial ya que se ha demostrado que se asocian con efectos secundarios adversos (Keating 2011). En particular, existe un debate significativo sobre si estos compuestos aumentan o disminuyen la acumulación de lípidos en el hígado en varios modelos experimentales o en pacientes con la enfermedad del hígado graso no alcohólico (Rull et al. 2014). La esteatosis hepática es un problema de salud común con una alta carga de mortalidad debido a sus complicaciones hepáticas y vasculares (Kostapanos et al. 2013). Además, es conocido que una alternativa para prevenir o revertir la esteatosis hepática es el seguimiento de una dieta con AG n-3, ya que además de tener un impacto beneficioso en personas con riesgo cardiovascular, regulan los factores de transcripción genética, mejorando el metabolismo de lípidos (Di Minno et al. 2012).

## V. CONCLUSIONES

Bajo las condiciones en que se llevó a cabo la investigación se concluye:

- El peso corporal no fue afectado por los tratamientos dietarios del Periodo II; mientras que la ganancia de peso y el consumo de alimento sí, encontrándose que con el aceite de pescado se presentó mayor ganancia de peso a pesar de ser uno de los tratamientos con menor consumo de alimento.
- El nivel de glucosa en sangre no fue afectado significativamente por los tratamientos, mientras que el nivel de Triglicéridos y HDL sí, en donde el tratamiento con fenofibrato tuvo los niveles más altos de triglicéridos y más bajos de HDL. Por el contrario, el tratamiento con aceite de sacha inchi mostró menor nivel de triglicéridos y el de la dieta estándar, un mayor nivel de HDL en sangre.
- No se encontraron diferencias estadísticas en la expresión relativa del PPAR $\alpha$  en tejido hepático, pero el mayor valor numérico se obtuvo con el tratamiento de aceite de pescado y el menor con el de la dieta estándar, en ambos casos comparados con la dieta obesogénica control.
- Para el peso de las grasas no se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos, pero numéricamente el mayor peso de grasa total se obtuvo en el tratamiento con aceite de pescado. Por el contrario, sí se encontraron diferencias significativas en el peso del hígado, donde el tratamiento que recibió fenofibrato mostró mayor valor numérico con respecto a los otros tratamientos.



## **VI. RECOMENDACIONES**

De acuerdo con los resultados obtenidos se recomienda:

- Evaluar el efecto que tienen diferentes fuentes de ácidos grasos poliinsaturados en la inducción de genes que codifican para proteínas relacionadas a la oxidación de ácidos grasos (carnitina palmitoil transferasa, acil CoA transferasa) o a la disminución de la transcripción de genes involucrados a la síntesis de lípidos (ácido graso sintasa).
- Evaluar el efecto bioquímico y metabólico del uso complementario de fibratos con alguna fuente de ácidos grasos poliinsaturados.
- Realizar un estudio clínico, anatomopatológico e histológico para determinar las causas de la hepatomegalia registrada en el tratamiento que recibió Fibrato.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmad, J., Odin, J., Hayashi, P., Chalasani, N., Fontana, R., Barnhart, H. 2017. Identification and characterization of fenofibrate-induced liver injury. *Digestive Diseases and Sciences*. 62(12): 3596-3604.

Alfonso, J., Blanco, M., Nassif, A., Fernández-Brito, J., Carrasco, B., Buergo, M. 2008. *Obesidad, epidemia del siglo XXI*. La Habana: Editorial Científico Técnica.

Bernardis LL, Patterson BD. 1968. Correlation between Lee Index and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol*. 40(4):527-8

Bjermo, H., Iggman, D., Kullberg, J., Dahlman, I., Johansson, L., Persson, L., Berglund, J., Pulkki, K., Basu, S., Uusitupa, M., Rudling, M., Arner, P., Cederholm, T., Ahlström, H., Risérus, U. 2012. Effects of n-6 PUFA's compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *American Society for Nutrition*. 95(2): 1003-1012.

Buettner, R., Schömlerich, J., Bolheimer, C. 2007. High-fat Diets: Modeling the Metabolic Disorders of Human Obesity in Rodents. *Obesity (Silver Spring)*. 15(4): 798-808.

Cárdenas, H., Sánchez, J., Roldán, L., Mendoza, F. 2009. Prevalencia del Síndrome Metabólico en personas a partir de 20 años de edad en el Perú. *Rev. Española Salud Pública*; 83(2): 257-65.

Castellanos, L. y Rodríguez, M. 2015. El efecto de omega-3 en la salud humana y consideraciones en la ingesta. *Revista Chilena de Nutrición*. 42(1): 90-95.

Clegg, D., Benoit, S., Reed, J., Woods, S., Dunn-Meynell, A., Levin, B. 2005. Reduced anorexic effects of insulin in obesity-prone rats fed a moderate-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 288:R981-6.

Corton, J., Cunningham, M., Hummer, B., Lau, C., Meek, B., Peters, J., Popp, J., Rhomberg, L., Seed, J., Klauning, J. 2014. Mode of action framework analysis for receptor-mediated toxicity: The peroxisome proliferator-activated receptor Alpha (PPAR $\alpha$ ) as a case study. *Critical Reviews in Toxicology*. 44(1): 1 – 49.

Corton, J. 2010. Mode of action analysis and human relevance of liver tumors induced by PPAR $\alpha$  activation. In: Hsu C-H, Stedeford T, eds. *Cancer risk assessment: chemical carcinogenesis, hazard evaluation, and risk quantification*. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Inc, 438–81.

Curat, C., Miranville, A., Sengenès, C., Diehl, M., Tonus, C., Busse, R., Bouloumié, A., 2004. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapédesis by human mature adipocytes. *Diabetes*. 53(5): 1285-92.

Damci, T., Tatliagac, S., Osar, Z., Ilkova, H. 2003. Fenofibrate treatment is associated with better glycemic control and lower serum leptin and insulin levels in type 2 diabetic patients with hypertriglyceridemia. *European Journal of Internal Medicine*. 14: 357-360.

De Campos, K., Sinzato, Y., Pimenta, W., Rudge, M., Damasceno, D. 2007. Effect of maternal obesity on diabetes development in adult rat offspring. *Life Sci*. 81(19-20):1473-8.

De la Fuente, M. y De Castro, N. 2012. Obesity as a model of premature immunosenescence. *Current Immunology Reviews*. 8:63-75

Del Águila, C. 2017. Obesidad en el niño: factores de riesgo y estrategias para su prevención en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 34(1):113-8.

Díaz-Urbina, D., Escartín-Pérez, R., López-Alonso, V., Mancilla-Díaz, J. 2018. Efectos de una dieta con alto contenido de grasas sobre patrones conductuales alimentarios. *Act Col Psicol*. 21(1): 95 – 105.

Di Minno, M., Russolillo, A., Lupoli, R., Ambrosino, P., Di Minno, A., Tarantino, G. 2012. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 18(41): 5839-5847.

Felter, S., Foreman, J., Boobis, A., Corton, J., Doi, A., Flowers, L., Goodman, J., Haber, L., Jacobs, A., Klauning, J., Lynch, A., Moggs, J., Pandiri, A. 2018. Human relevance of rodent liver tumors: Key insights from a Toxicology Forum workshop on nongenotoxic modes of action. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 92: 1 – 7.

Feng, X., Gao, X., Jia, Y., Zhang, H., Pan, Q., Yao, Z., Yang, N., Liu, J., Xu, Y., Wang, G., Yang, X. 2015. PPAR- $\alpha$  agonist fenofibrate decreased serum irisin levels in type 2 Diabetes patients with hypertrygliceridemia. Hindawi Publishing Corporation. ID924131. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ppar/2015/924131/>

Fernandez, A., Madrigal, E., Bautista, M., Esquivel, J., Morales, A., Esquivel, C., Durante, I., Sánchez, G., Valadez, C., Morales, J. 2011. Inflammation, Oxidative Stress and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*. 12(5): 3117-3132.

Flachs, P., Horakova, O., Brauner, P., Rossmeisl, M., Pecina, P., Franssen-van Hal, N., Ruzickova, J., Sponarova, J., Drahotka, Z., Vlcek, C., Keijer, J., Houstek, J., Kopecky, J. 2005. Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce beta-oxidation in White fat. *Diabetología*. 48(11): 2365-2375.

Garmendia, F., Pando, R., Ronceros, G. 2011. Efecto del aceite de sacha inchi (*Plukenetia volúbilis* L) sobre el perfil lipídico en pacientes con hiperlipoproteinemia. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 28(4): 628-632.

González, G. y González, C. 2014. A randomized, double-blind placebo-controlled study on acceptability, safety and efficacy of oral administration of Sacha inchi oil (*Plukenetia volubilis* L.) in adult human subjects. *Food Chem Toxicol*. 65:168-76.

Grygiel, B. 2014. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review. *Nutrition Journal*. 13:17.

- Gureev, A., Shmatkova, M., Bashmakov, V., Starkov, A., Popov, V. 2016. The effect of fenofibrate on expression of genes involved in fatty acids beta-oxidation and associated free-radical processes. *Biomedical Chemistry*. 10(1): 70-74.
- Han, S., Quon, M., Koh, K. 2005. Beneficial vascular and metabolic effects of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators. *Hypertension*. 46(5):1086-92.
- Han, S., Quon, M., Kon, K. 2007. Reciprocal relationships between abnormal metabolic parameters and endothelial dysfunction. *Current Opinion in Lipidology*. 18: 58-65.
- Heilbronn, L. y Campbell, L. 2008. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des*. 14(2): 1225-1230.
- Hernández-Vásquez, A., Bendezú-Quispe, G., Santero, M., Azañedo, D. 2016. Prevalencia de obesidad en menores de cinco años en Perú según sexo y región, 2015. *Revista Española de Salud Pública*. 90, e40014. Disponible en [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272016000100414&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272016000100414&lng=es&tlng=es).
- Herrera, F., Betancur, D., Segura, M. 2014. Compuestos bioactivos de la dieta con potencial en la prevención de patologías relacionadas con sobrepeso y obesidad; péptidos biológicamente activos. *Nutrición Hospitalaria*. 29(1): 10-20.
- Horta, B., Loret de Mola, C., Victora, C. 2015. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-análisis. *Acta Paediatr*. 104(467): 30-7.
- Hosogai, N., Fukuhara, A., Oshima, K., Miyata, Y., Tanaka, S., Segawa, K. et al. 2007. Adipose tissue hipoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 56(4): 901-11.
- Huxley R., Mendis, S., Zheleznyakov, E., Reddy, S., Chan, J. 2010. Body mass index, waist circumference and waist: hip ratio as predictors of cardiovascular risk-a review of the literatura. *Eur J Clin Nutr*. 64:16-22.

Instituto Nacional de Estadísticas e Informática. 2016. Estadísticas. Revisado en: <https://www.inei.gob.pe/prensa/noticias/el-355-de-la-poblacion-peruana-de-15-y-mas-anos-de-edad-padece-de-sobrepeso-9161/>

Izaola, O., De Luis, D., Sajoux, I., Domingo, J., Vidal, M. 2015. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutrición Hospitalaria*. 31(6): 2352-2358.

Jover, A. y Hernández, A. 2012. Fibratos: efectos farmacológicos. *Clínica e Investigación en Arterioesclerosis*. 24(1): 19-23.

Keating, G. 2011. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*. 11(4): 227-47.

Khan, T., Muise, E., Iyengar, P., Wang, Z., Chandalia, M., Abate, N., Zhang, B., Bonaldo, P., Chua, S., Scherer, P. 2009. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Molecular and Cellular Biology*. 29(6): 1575-1591.

Koh, K., Quon, M., Lim, S., Lee, Y., Sakuma, I., Lee, Y., Han, S., Shin, E. 2010. Effects of fenofibrate therapy on circulating adipocytokines in patients with primary hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 214: 144-147.

Kostapanos, M., Kei, A., Elisaf, M. 2013. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*. 5(9): 470-478.

Kris-Etherton, P., Harris, W., Appel, J. 2002. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 106(21): 2747-2757.

Lee, H., Choi, S., Park, M., An, Y., Seo, S., Kim, M., Hong, S., Hwang, T., Kang, D., Garber, A., Kim, D. 2002. Fenofibrate lower abdominal and skeletal adiposity and improves insulin sensitivity in OLETF rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 296(2): 293-9.

Libby, P. 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 420: 868-874.

Liu, Z., Hu, M., Chan, P., Tomlinson, B. 2015. Early investigational drugs targeting PPAR- $\alpha$  for the treatment of metabolic disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 25(5): 611-621.

Lombargo, Y. y Chicco, A. 2006. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *Journal of Nutrition Biochemistry*. 17: 1-13.

Lonzetti, T., Mandarim, A., Barbosa, M. 2015. A high-fish-oil diet prevents adiposity and modulates White adipose tissue inflammation pathways in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 26(9): 960-9.

Lu, Y., Boekschoten, M., Wopereis, S., Müller, M., Kersten, S. 2011. Comparative transcriptomic and metabolomic analysis of fenofibrate and fish oil treatments in mice. *Physiol Genomics*. 43:1307-1318.

Mahley, R. y Bersot, T. 2003. Farmacoterapia para hipercolesterolemia y dislipidemia. En: Hardman, J., Limbird, L. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Goodman & Gilman: Mc Graw Hill Interamericana; 1006-1008.

Marketou, M., Zacharis, E., Nikitovic, D., Ganotakis, E., Parthenakis, F., Maliaraki, N. 2006. Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subjects. *Angiology*. 57(2): 211-218.

Mendoza, C., Quiñones, V., Amigo, L., Busso, D., Maiz, A., Rigotti, A. 2016. Efecto del ciprofibrato sobre el metabolismo del colesterol HDL y la capacidad antioxidante plasmática en el ratón. *Revista Chilena de Cardiología*. 35(2): 133-143.

Meriño, M., Briones, L., Palma, V., Herlitz, K., Escudero, C. 2017. Role of adenosine receptors in the adipocyte-macrophage interaction during obesity. *Endocrinol Diabetes Nutrition*. 64(6): 317-27.

Ministerio de Salud – Dirección General de Epidemiología. 2013. Análisis de Situación de Salud del Perú. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/intsan/asis2012.pdf>

Mispireta, M., Rosas, A., Velásquez, J., Lescano, A., Lanta, C. 2007. Transición Nutricional en el Perú, 1991 – 2005. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*; 24(2): 129-35.

Molinar, E., Pérez, J., Ramos, S., Romeu, M., Giralt, M., Taltavull, N., Muñoz, M., Jáuregui, O., Méndez, L., Medina, I., Lluís, J. 2015. Effect of n-3 PUFA supplementation at different EPA:DHA ratios on the spontaneously hypertensive obese rat model of the metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition*. 113(6): 878-887.

Montagner, A., Polizzi, A., Fouché, E., Ducheix, S., Lippi, Y., Lasserre, F., Barquissau, V., Régnier, M., Lukowics, C., Benhamed, F., Iroz, A., Bertrand-Michel, J., Saati, Talal, Cano, P., Mselli-Lakhal, L., Mithieux, G., Rajas, F., Lagarrigue, S., Pineau, T., Loiseau, N., Postic, C., Langin, D., Wahli, W., Guillou, H. 2016. Liver PPAR $\alpha$  is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD. *Gut*. 65: 1202-1214.

Mraz, M. y Haluzik, M. 2014. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *Journal of Endocrinology*. 222(3). R113-R127.

Munro, I. y Garg, M. 2013. Dietary supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and weight loss in obese adults. *Obesity Research and Clinical Practice*. 7(3): e173-181.

Núria, L., Muñoz, M., Sánchez, V., Romeu, M., Giralt, M., Molinar-Toribio, E., Lluís, J., Pérez-Jiménez, J., Pazos, M., Méndez, L., Gallardo, J., Medina, I., Nógues, M. 2013. Protective effect of the omega-3 polyunsaturated fatty acids: Eicosapentaenoic acid/Docosahexaenoic acid 1:1 ratio on cardiovascular disease risk markers in rats. *Lipids in Health and Disease*. 12:140

Oh, D., Talukdar, S., Bae, E., Imamura, T., Morinaga, H., Fan, W., Li, P., Lu, W., Watkins, S., Olefsky, J. 2010. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 142(5): 687-98.

Pan, S., Yu, Q., Zhang, Y., Wang, X., Sun, N., Yu, Z., Ko, K. 2012. Dietary Fructus Schisandrae extracts and fenofibrate regulate the serum/hepatic lipid-profile in normal and hypercholesterolemic mice, with attention to hepatotoxicity. *Lipids in Health and Disease*. 11:120.



Park, H. y Harris, W. 2009. Dose-response of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipid profile and tolerability in mildly hypertriglyceridemic subjects. *Journal of Medical Food*. 12(4): 803-808.

Pawlak, M., Lefebvre, P., Staels, B. 2015. Molecular mechanism of PPAR $\alpha$  action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 62: 720-733.

Pheiffer, C., Jacobs, C., Patel, O., Ghoor, S., Muller, C., Louw, J. 2016. Expression of UCP2 in wistar rats varies according to age and the severity of obesity. *J Physiol Biochem*. 72(1): 25 – 32.

Poudyal, H., Panchal, S., Diwan, V., Brown, L. 2011. Omega 3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Progress in Lipid Research*. 50: 372-387.

Rachid, T., Penna, A., Bringhenti, I., Barbosa, M., Mandarim, C., Souza, V. 2015. PPAR- $\alpha$  agonist elicits metabolically active Brown adipocytes and weight loss in diet-induced obese mice. *Cell Biochemistry and Function*. 33(4): 249-56.

Ramprasath, V., Eyal, I., Zchut, S., Jones, P. 2013. Enhanced increase of omega-3 index in healthy individuals with response to 4-week n-3 fatty acid supplementation from krill oil versus fish oil. *Lipids in health and disease*. 12:178.

Rokling-Andersen, M., Rustan, A., Weensas, A., Kaalhus, O., Wergedahl. H., Rost, T., Jensen, J., Graff, B., Caesar, R., Drevon, C. 2009. Marine n-3 fatty acids promote size reduction of visceral adipose depots, without altering body weight and composition, in male Wistar rats fed a high-fat diet. *British Journal of Nutrition*. 102: 995-1006.

Royan, M., Meng, G., Othman, F., Sazili, A., Navidshad, B. 2011. Effects of Conjugated Linoleic Acid, Fish Oil and Soybean Oil on PPAR's ( $\alpha$ & $\gamma$ ) mRNA Expression in Broiler Chickens and Their Relation to Body Fat Deposits. *International Journal of Molecular Sciences*. 12(12): 8581-8595.

Rull, A., Geeraert, B., Aragonés, G., Beltrán, R., Rodríguez, E., García, A., Pedro, J., Joven, J., Holvoet, P., Camps, J. 2014. Rosiglitazone and fenofibrate exacerbate liver steatosis in a mouse model of obesity and hiperlipidemia. A Transcriptomic and Metabolomic Study. *Journal of Proteome Research*. 13: 1431-1743.

Ruzickova, J., Rossmeisl, M., Prazak, T., Flachs, P., Sponarova, J., Veck, M., Tvrzicka, E., Bryhn, M., Kopecky, J. 2004. Omega-3 PUFA of marine origin limit diet induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. *Lipids*. 39(12): 1177-85.

Sáinz, N., Barrenetxe, J., Moreno-Aliaga, M., Martínez, J. 2015. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*. 64(1): 35 – 46.

Sánchez, J., Romero, C., Muñoz, L., Rivera, R. 2016. Adipose organ, a metabolic and endocrine regulating rainbow. *Revista Cubana de Endocrinología*. 27(1): 105-119.

Sankari, D. y Amitabha, K. 2017. An insight of consequences of body weight on altered expression of nuclear receptors and interrelation of cyclooxygenase-2 in human colorectal cancers. *International Journal of Applied Research*. 3(4): 577 – 584.

Serrano, C. 2010. Indicaciones de los hipolipemiantes. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 34(2): 41-8.

Simão, A., Godeny, P., Lozovoy, M., Dichi, J., Dichi, I. 2010. Effect of n-3 fatty acids in glycemic and lipid profiles, oxidative stress and total antioxidant capacity in patients with the metabolic syndrome. *Arg Brasil Endocrinol Metabol*. 54(5): 463-469.

Simental-Mendía, L., Simental-Mendía, M., Sánchez-García, A., Banach, M., Atkin, S., Gotto, A., Sahebkar, A. 2017. Effect of fibrates on glycemic parameters: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pharmacological Research*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.030>

Simopoulos, A. 2002. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. 56(8): 365-79.

Simopoulos, A. 2008. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in Cardiovascular Disease and other Chronic Diseases. *Experimental Biology and Medicine*. 233: 674-688.

Simopoulos, A. 2016. An increase in the omega 6/omega 3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*. 8(3): 128.

Sishi, B., Loos, B., Ellis, B., Smith, W., Toit, E., Engelbrecht, A. 2010. Diet-induced obesity alters signalling pathways and induces atrophy and apoptosis in skeletal muscle in a prediabetic rat model. *Experimental Physiology*. 96(2): 179-193.

Soca, Pedro. 2009. Dislipidemias. *ACIMED*. 20(6): 265-273.

Staels, B. y Auwerx, J. 1998. Regulation of ApoA-I gene expression by fibrates. *Atherosclerosis*. 137.S19-23.

Tarqui-Mamani, C., Alvarez-Dongo, D., Espinoza-Oriundo, P., Sánchez-Abanto, J. 2017. Análisis de la tendencia del sobrepeso y obesidad en la población peruana. *Spanish Journal of Nutrition and Dietetics*. 21(2): 137-147.

Tenenbaum, A. y Fisman, E. 2012. Balanced pan-PPAR activador bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention?. *Cardiovascular Diabetology*. 11:140. Disponible en: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-11-140>

Trayhurn. P. 2013. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiological Reviews*. 93(1): 1-21.

Valenzuela, R., Barrera, C., Ayala, J., Sanhueza, J., Valenzuela, A. 2014. Vegetable oils rich in alpha linolenic acid allow a higher accretion of n-3 LCPUFA in the plasma, liver and adipose tissue of the rat. *International Journal of Fats and Oils*. 65(2): e026.

Vicuña, A., Izquierdo, E., Huamán, J. 2012. Gemfibrozilo versus aceite de Sacha Inchi en la reducción de niveles de triglicéridos séricos en *Rattus rattus var albinus*. Acta Médica Peruana. 29(2): 85-88.

Von Diemen, V., Trindade, E., Trindade, M. 2006. Experimental model to induce obesity in rats. Acta Cir Bras. 21(6):425-29.

Wang, G., He, L., Liu, J., Yu, J., Feng, X., Li, F., Hao, Y., Mao, J., Hong, T., Chen, A., Wang, X. 2013. Coronary flow velocity reserve is improved by PPAR- $\alpha$  agonist fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia. Cardiovascular Therapeutics. 31(3): 161-167.

Wang, Y. y Huang, F. 2015. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammation in Obesity: Local effect and Systemic Benefit. BioMed Research International. Article ID 581469.

Wang, F., Wang, Y., Zhu, Y., Liu, X., Xia, H., Yang, X., Sun, G. 2017. Treatment for 6 months with fish oil- derived n-3 polyunsaturated fatty acids has neutral effects on glycemic control but improves dyslipidemia in type 2 diabetic patients with abdominal obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Journal of Nutrition. 56(7): 2415-2422.

Xiaoke, W., Mengjie, C., Min, Z., Aiguo, G., Fangfang, G., Min, Z., Yanhong, Y., Liegang, L., Nianhong, Y. 2013. Differential effects of high-fat-diet rich in lard oil or soybean oil on osteopontin expression and inflammation of adipose tissue in diet-induced obese rats. European Journal of Nutrition. 52(3): 1181-1189

Yan, F., Wang, Q., Cao, M., Zhou, X., Wang, T., Yu, C., Jing, F., Chen, W., Gao, L., Zhao, J. 2014. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$  Activation Induces Hepatic Steatosis, Suggesting an Adverse Effect. PLOS one. 9(6). Disponible en: [doi.org/10.1371/journal.pone.0099245](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099245)

## **VIII. ANEXOS**

### Anexo I: Peso corporal y ganancia de peso al finalizar el Periodo I

<b>T</b>	<b>R</b>	<b>Dieta Utilizada</b>	<b>Peso Corporal, g</b>	<b>Ganancia de Peso, g</b>
1	1	Dieta Obesogénica (DO)	333.00	131.00
1	2	Dieta Obesogénica (DO)	320.00	117.00
1	3	Dieta Obesogénica (DO)	321.00	115.00
1	4	Dieta Obesogénica (DO)	305.00	121.00
1	5	Dieta Obesogénica (DO)	304.00	113.00
1	6	Dieta Obesogénica (DO)	280.00	119.00
1	7	Dieta Obesogénica (DO)	262.00	72.00
2	1	Dieta Obesogénica (DO)	338.00	150.00
2	2	Dieta Obesogénica (DO)	317.00	113.00
2	3	Dieta Obesogénica (DO)	314.00	134.00
2	4	Dieta Obesogénica (DO)	300.00	113.00
2	5	Dieta Obesogénica (DO)	303.00	112.00
2	6	Dieta Obesogénica (DO)	281.00	123.00
2	7	Dieta Obesogénica (DO)	275.00	98.00
3	1	Dieta Obesogénica (DO)	338.00	136.00
3	2	Dieta Obesogénica (DO)	322.00	118.00
3	3	Dieta Obesogénica (DO)	317.00	118.00
3	4	Dieta Obesogénica (DO)	306.00	126.00
3	5	Dieta Obesogénica (DO)	302.00	106.00
3	6	Dieta Obesogénica (DO)	281.00	98.00
3	7	Dieta Obesogénica (DO)	264.00	84.00
4	1	Dieta Obesogénica (DO)	336.00	135.00
4	2	Dieta Obesogénica (DO)	323.00	122.00
4	3	Dieta Obesogénica (DO)	318.00	130.00
4	4	Dieta Obesogénica (DO)	306.00	123.00
4	5	Dieta Obesogénica (DO)	302.00	112.00
4	6	Dieta Obesogénica (DO)	281.00	103.00
4	7	Dieta Obesogénica (DO)	264.00	77.00
5	1	Dieta Obesogénica (DO)	326.00	114.00
5	2	Dieta Obesogénica (DO)	326.00	132.00
5	3	Dieta Obesogénica (DO)	311.00	111.00
5	4	Dieta Obesogénica (DO)	307.00	106.00
5	5	Dieta Obesogénica (DO)	287.00	126.00
5	6	Dieta Obesogénica (DO)	292.00	138.00
5	7	Dieta Obesogénica (DO)	279.00	113.00

T: Tratamiento – R: Repetición

## Anexo II: Perfil lipídico y glucosa en sangre al finalizar el Periodo I

T	R	Dieta utilizada	Triglicéridos, mg/dL	HDL, mg/dL	Glucosa, mg/dL
1	1	Dieta Obesogénica (DO)	46	19	138
1	2	Dieta Obesogénica (DO)	65	22	83
1	3	Dieta Obesogénica (DO)			
1	4	Dieta Obesogénica (DO)	85	21	59
1	5	Dieta Obesogénica (DO)			79
1	6	Dieta Obesogénica (DO)			72
1	7	Dieta Obesogénica (DO)	72	24	105
2	1	Dieta Obesogénica (DO)	59	21	99
2	2	Dieta Obesogénica (DO)	71	22	65
2	3	Dieta Obesogénica (DO)			84
2	4	Dieta Obesogénica (DO)	63	26	87
2	5	Dieta Obesogénica (DO)			74
2	6	Dieta Obesogénica (DO)	56	28	68
2	7	Dieta Obesogénica (DO)	68	25	74
3	1	Dieta Obesogénica (DO)	86	23	86
3	2	Dieta Obesogénica (DO)	55	28	81
3	3	Dieta Obesogénica (DO)	63	15	78
3	4	Dieta Obesogénica (DO)	51	24	79
3	5	Dieta Obesogénica (DO)			
3	6	Dieta Obesogénica (DO)	61	16	82
3	7	Dieta Obesogénica (DO)			82
4	1	Dieta Obesogénica (DO)			87
4	2	Dieta Obesogénica (DO)			122
4	3	Dieta Obesogénica (DO)	63	22	95
4	4	Dieta Obesogénica (DO)			98
4	5	Dieta Obesogénica (DO)	62	23	72
4	6	Dieta Obesogénica (DO)			74
4	7	Dieta Obesogénica (DO)			91
5	1	Dieta Obesogénica (DO)	85	21	82
5	2	Dieta Obesogénica (DO)	68	28	85
5	3	Dieta Obesogénica (DO)	68	24	115
5	4	Dieta Obesogénica (DO)			99
5	5	Dieta Obesogénica (DO)	45	22	97
5	6	Dieta Obesogénica (DO)			
5	7	Dieta Obesogénica (DO)	56	28	70

T: Tratamiento – R: Repetición

### Anexo III: Biometría e Índices de Lee al finalizar el Periodo I

T	R	Dieta utilizada	Longitud boca-ano, cm	Perímetro del cuello, cm	Perímetro del tórax, cm	Perímetro del abdomen, cm	Índice de Lee
1	1	Dieta Obesogénica (DO)	20.23	10.20	13.90	14.80	0.34
1	2	Dieta Obesogénica (DO)	19.56	10.20	14.60	15.50	0.35
1	3	Dieta Obesogénica (DO)					
1	4	Dieta Obesogénica (DO)	19.79	11.00	13.00	14.40	0.34
1	5	Dieta Obesogénica (DO)	20.36	10.50	13.20	14.10	0.33
1	6	Dieta Obesogénica (DO)	19.43	11.10	14.20	14.50	0.34
1	7	Dieta Obesogénica (DO)	19.03	8.90	12.50	12.50	0.34
2	1	Dieta Obesogénica (DO)	20.03	9.80	13.00	16.00	0.35
2	2	Dieta Obesogénica (DO)	19.71	11.90	13.50	14.60	0.35
2	3	Dieta Obesogénica (DO)	19.99	9.10	13.00	13.20	0.34
2	4	Dieta Obesogénica (DO)	20.77	9.20	12.90	14.70	0.32
2	5	Dieta Obesogénica (DO)	20.66	11.30	13.40	14.10	0.33
2	6	Dieta Obesogénica (DO)	19.93	9.80	12.90	13.10	0.33
2	7	Dieta Obesogénica (DO)	19.59	9.20	13.30	13.30	0.33
3	1	Dieta Obesogénica (DO)	20.61	10.90	14.50	14.90	0.34
3	2	Dieta Obesogénica (DO)	19.18	10.40	13.30	15.10	0.36
3	3	Dieta Obesogénica (DO)	18.42	10.30	14.50	15.60	0.37
3	4	Dieta Obesogénica (DO)		9.50	12.70	14.00	
3	5	Dieta Obesogénica (DO)					
3	6	Dieta Obesogénica (DO)	19.80	9.30	13.10	13.90	0.33
3	7	Dieta Obesogénica (DO)	19.34	9.60	12.20	14.50	0.33
4	1	Dieta Obesogénica (DO)	20.42	11.20	14.60	14.90	0.34
4	2	Dieta Obesogénica (DO)	19.36	10.20	14.00	15.50	0.35
4	3	Dieta Obesogénica (DO)	19.80	9.40	12.10	13.20	0.34
4	4	Dieta Obesogénica (DO)	20.15	10.40	13.20	13.40	0.33
4	5	Dieta Obesogénica (DO)	20.51	10.10	13.20	14.10	0.33
4	6	Dieta Obesogénica (DO)	19.26	9.90	12.40	13.00	0.34
4	7	Dieta Obesogénica (DO)	20.02	10.00	12.00	12.10	0.32
5	1	Dieta Obesogénica (DO)	18.12	10.60	14.00	15.00	0.38
5	2	Dieta Obesogénica (DO)	19.07	10.10	14.50	14.60	0.36
5	3	Dieta Obesogénica (DO)	20.42	10.10	13.90	13.50	0.33
5	4	Dieta Obesogénica (DO)	19.82	10.00	13.80	14.20	0.34
5	5	Dieta Obesogénica (DO)	20.57	9.60	13.20	13.20	0.32
5	6	Dieta Obesogénica (DO)					
5	7	Dieta Obesogénica (DO)	20.65	9.60	12.50	13.00	0.32

T: Tratamiento – R: Repetición



## Anexo VI: Peso, ganancia de peso y consumo de alimento al finalizar el Periodo II

T	R	Dieta utilizada	Peso, g	Ganancia de peso, g	Consumo diario de alimento, g
1	1	Dieta Estándar (DE)	407.00	74.00	19.43
1	2	Dieta Estándar (DE)	384.00	64.00	17.13
1	3	Dieta Estándar (DE)	396.00	75.00	18.76
1	4	Dieta Estándar (DE)	342.00	37.00	16.47
1	5	Dieta Estándar (DE)	344.00	40.00	17.72
1	6	Dieta Estándar (DE)	334.00	54.00	16.71
1	7	Dieta Estándar (DE)	324.00	62.00	17.13
2	1	Dieta Obesogénica (DO)	410.00	72.00	16.21
2	2	Dieta Obesogénica (DO)	384.00	67.00	16.91
2	3	Dieta Obesogénica (DO)	376.00	62.00	16.33
2	4	Dieta Obesogénica (DO)	358.00	58.00	14.94
2	5	Dieta Obesogénica (DO)	369.00	66.00	15.16
2	6	Dieta Obesogénica (DO)	352.00	71.00	14.49
2	7	Dieta Obesogénica (DO)	345.00	70.00	15.40
3	1	DO + Aceite de Pescado	430.00	92.00	17.91
3	2	DO + Aceite de Pescado	405.00	83.00	16.38
3	3	DO + Aceite de Pescado	395.00	78.00	16.12
3	4	DO + Aceite de Pescado	376.00	70.00	14.99
3	5	DO + Aceite de Pescado	375.00	73.00	15.69
3	6	DO + Aceite de Pescado			
3	7	DO + Aceite de Pescado	340.00	76.00	14.19
4	1	DO + Aceite de Sacha inchi	432.00	96.00	17.36
4	2	DO + Aceite de Sacha inchi	405.00	82.00	16.81
4	3	DO + Aceite de Sacha inchi	370.00	52.00	16.58
4	4	DO + Aceite de Sacha inchi	377.00	71.00	15.49
4	5	DO + Aceite de Sacha inchi	362.00	60.00	15.47
4	6	DO + Aceite de Sacha inchi	354.00	73.00	15.31
4	7	DO + Aceite de Sacha inchi	330.00	66.00	14.36
5	1	DO + Fenofibrato	408.00	82.00	17.80
5	2	DO + Fenofibrato	394.00	68.00	18.64
5	3	DO + Fenofibrato	353.00	42.00	15.53
5	4	DO + Fenofibrato	340.00	33.00	15.29
5	5	DO + Fenofibrato	348.00	61.00	16.09
5	6	DO + Fenofibrato	374.00	82.00	17.62
5	7	DO + Fenofibrato	340.00	61.00	14.86

T: Tratamiento – R: Repetición

### Anexo V: Perfil lipídico y glucosa en sangre al finalizar el Periodo II

T	R	Dieta utilizada	Triglicéridos, mg/dL	HDL, mg/dL	Glucosa, mg/dL
1	1	Dieta Estándar (DE)	68.00	32.00	131.00
1	2	Dieta Estándar (DE)	67.00	36.00	89.00
1	3	Dieta Estándar (DE)	63.00	32.00	144.00
1	4	Dieta Estándar (DE)	49.00	25.00	82.00
1	5	Dieta Estándar (DE)	54.00	21.00	95.00
1	6	Dieta Estándar (DE)	55.00	20.00	76.00
1	7	Dieta Estándar (DE)	92.00	35.00	99.00
2	1	Dieta Obesogénica (DO)			129.00
2	2	Dieta Obesogénica (DO)	57.00	27.00	92.00
2	3	Dieta Obesogénica (DO)	45.00	33.00	131.00
2	4	Dieta Obesogénica (DO)	50.00	24.00	97.00
2	5	Dieta Obesogénica (DO)	62.00	17.00	129.00
2	6	Dieta Obesogénica (DO)	48.00	18.00	109.00
2	7	Dieta Obesogénica (DO)	45.00	27.00	109.00
3	1	DO + Aceite de Pescado	65.00	22.00	136.00
3	2	DO + Aceite de Pescado	50.00	27.00	111.00
3	3	DO + Aceite de Pescado	47.00	15.00	116.00
3	4	DO + Aceite de Pescado	59.00	25.00	105.00
3	5	DO + Aceite de Pescado	42.00	15.00	93.00
3	6	DO + Aceite de Pescado			
3	7	DO + Aceite de Pescado	45.00	23.00	93.00
4	1	DO + Aceite de Sacha inchi			126.00
4	2	DO + Aceite de Sacha inchi	49.00	24.00	135.00
4	3	DO + Aceite de Sacha inchi	54.00	20.00	105.00
4	4	DO + Aceite de Sacha inchi	50.00	18.00	110.00
4	5	DO + Aceite de Sacha inchi	48.00	29.00	88.00
4	6	DO + Aceite de Sacha inchi	50.00	21.00	96.00
4	7	DO + Aceite de Sacha inchi	45.00	32.00	133.00
5	1	DO + Fenofibrato	56.00	17.00	122.00
5	2	DO + Fenofibrato	64.00	20.00	115.00
5	3	DO + Fenofibrato	56.00	15.00	98.00
5	4	DO + Fenofibrato	62.00	15.00	111.00
5	5	DO + Fenofibrato	58.00	15.00	92.00
5	6	DO + Fenofibrato	56.00	16.00	90.00
5	7	DO + Fenofibrato	58.00	28.00	95.00

T: Tratamiento – R: Repetición

## Anexo VI: Biometría e Índice de Lee al finalizar el Periodo II

T	R	Dieta utilizada	Longitud boca-ano, cm	Perímetro del cuello, cm	Perímetro del tórax, cm	Perímetro del abdomen, cm	Índice de Lee
1	1	Dieta Estándar (DE)	21.73	12.10	14.60	16.20	0.34
1	2	Dieta Estándar (DE)	19.85	11.10	14.60	16.20	0.37
1	3	Dieta Estándar (DE)	18.98	11.10	14.80	16.60	0.39
1	4	Dieta Estándar (DE)	20.95	11.20	14.70	16.50	0.33
1	5	Dieta Estándar (DE)	20.42	10.50	13.50	15.00	0.34
1	6	Dieta Estándar (DE)	19.80	10.70	13.70	14.60	0.35
1	7	Dieta Estándar (DE)	21.41	10.60	13.50	15.20	0.32
2	1	Dieta Obesogénica (DO)	20.72	11.50	15.00	17.00	0.36
2	2	Dieta Obesogénica (DO)	21.55	11.70	13.70	15.80	0.34
2	3	Dieta Obesogénica (DO)	20.02	10.70	14.40	16.70	0.36
2	4	Dieta Obesogénica (DO)	20.83	11.10	13.90	15.20	0.34
2	5	Dieta Obesogénica (DO)	20.86	10.10	13.00	13.70	0.34
2	6	Dieta Obesogénica (DO)	20.60	11.10	12.90	15.00	0.34
2	7	Dieta Obesogénica (DO)	19.76	9.60	13.80	13.50	0.35
3	1	DO + Aceite de Pescado	20.89	11.40	15.80	17.40	0.36
3	2	DO + Aceite de Pescado	21.11	10.20	14.00	14.80	0.35
3	3	DO + Aceite de Pescado	20.50	12.00	14.00	15.40	0.36
3	4	DO + Aceite de Pescado	20.29	10.60	13.80	15.00	0.36
3	5	DO + Aceite de Pescado	18.93	11.40	16.00	16.60	0.38
3	6	DO + Aceite de Pescado					
3	7	DO + Aceite de Pescado	20.11	11.30	13.20	13.60	0.35
4	1	DO + Aceite de Sacha inchi	21.00	11.10	15.40	17.30	0.36
4	2	DO + Aceite de Sacha inchi	19.86	10.60	15.00	16.40	0.37
4	3	DO + Aceite de Sacha inchi	20.89	11.60	13.50	15.20	0.34
4	4	DO + Aceite de Sacha inchi	20.20	11.30	15.00	16.40	0.36
4	5	DO + Aceite de Sacha inchi	20.69	11.00	13.20	14.90	0.34
4	6	DO + Aceite de Sacha inchi	20.50	10.50	13.00	14.70	0.35
4	7	DO + Aceite de Sacha inchi	20.10	10.30	13.40	15.00	0.34
5	1	DO + Fenofibrato	21.36	11.00	13.80	15.30	0.35
5	2	DO + Fenofibrato	19.78	10.80	14.80	17.00	0.37
5	3	DO + Fenofibrato	20.49	11.30	13.80	14.30	0.35
5	4	DO + Fenofibrato	19.99	10.00	13.00	15.00	0.35
5	5	DO + Fenofibrato	20.71	10.30	13.20	14.80	0.34
5	6	DO + Fenofibrato	20.96	10.80	13.60	15.20	0.34
5	7	DO + Fenofibrato	20.85	10.60	14.30	15.00	0.33

T: Tratamiento – R: Repetición