

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE NUTRICIÓN

“PROYECTO PILOTO PARA EL ESTABLECIMIENTO DE UN
MODELO ANIMAL DE OBESIDAD EN RATAS WISTAR A PARTIR DE
LA DIETA DE CAFETERÍA CON ALIMENTOS DISPONIBLES PARA LA
POBLACIÓN COSTARRICENSE”

Tesis sometida a la consideración del Tribunal Examinador de la Escuela de Nutrición para
optar al grado de Licenciatura

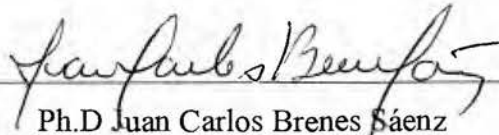
Mónica Isabel Hernández Solano

Dayana María Quesada Quesada

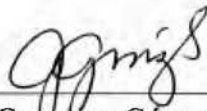
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio
Costa Rica

2017

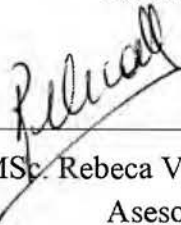
Esta tesis fue aceptada por el Tribunal Examinador de la Escuela de Nutrición de la Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado académico de Licenciatura.



Ph.D Juan Carlos Brenes Sáenz
Director de tesis



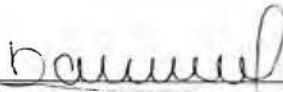
MSc. Georgina Gómez Salas
Asesora



MSc. Rebeca Vindas Smith
Asesora



MSc. Raquel Arriola Aguirre
Invitada



Bach. Dayana María Quesada Quesada

Sustentante



Bach. Mónica Isabel Hernández Solano

Sustentante

Todos los derechos reservados.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta tesis sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

DEDICATORIA

Mónica

A mi familia que son el pilar de mi vida y mayor apoyo en cada meta que me propongo.

Dahiana

A Juli, Geiner, Maykol y todas y todos los niños que ellos representan.

AGRADECIMIENTOS

Mónica

Agradezco a mis papás por todo el apoyo que me brindaron y la comprensión durante esta etapa de mi vida.

A mis hermanas por hacer de mis días más felices y demostrarme que con perseverancia y disciplina todo se puede lograr.

A Juanca por su apoyo incondicional y por alentarme a cumplir mis sueños.

Al comité asesor:

Al profe Juanca por ser una persona que me alentó a dar el 110%. Por escucharnos y tenernos paciencia. Gracias por enseñarme tanto.

A la profe Geo por ser una excelente profesora con el don de enseñar y de brindar críticas constructivas durante todo el proceso. Por alentarnos a ser excelentes profesionales. Gracias por la guía y por el tiempo que nos brindó.

A Rebe por permitirme formar parte de este gran proyecto, que me ha permitido crecer a nivel personal y profesional. Gracias por tanto aprendizaje.

A mis amigas de la universidad que hicieron de mis días de estudio, días de amistad y complicidad.

Y muy en especial le agradezco a mi compañera de tesis, Dahi (Machita), por ser una persona que me impulsó y estuvo conmigo aún en los tiempos difíciles, por enseñarme muchas cosas de la vida y del estudio. Por ser una amiga durante este proceso tan bonito y por compartir mis loqueras.

Y por último le agradezco a Dios por demostrarme que todo es en el tiempo indicado y por haberme permitido llegar a cumplir uno de mis sueños.

TABLA DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN	1
A.	Alcances y Limitaciones	5
II.	MARCO REFERENCIAL	5
A.		Obesidad5
1.	Definición y prevalencia del sobrepeso y la obesidad.	5
2.	Factores asociados a la obesidad	6
3.	Fisiopatología de la obesidad.	8
4.	Complicaciones asociadas a la obesidad.	11
B.	Modelos de obesidad en roedores	12
1.	Tipos de modelos animales de obesidad	12
2.	Modelos de obesidad en roedores.	14
3.	Rata Wistar	15
4.	Obesidad en ratas.	15
C.		Dieta de Cafetería 17
D.	Dieta Estándar	19
III.	OBJETIVOS	19
A.		Objetivo General 19
B.		Objetivos Específicos 19
IV.	MARCO METODOLÓGICO	20
A.		Tipo de estudio 20
B.	Población	20
C.	Muestra	20
1.	Criterios de inclusión	21
2.	Criterios de exclusión	21
D.	Operacionalización de variables.	21
E.	Dietas	21
a.	Dieta estándar	21
b.	Dieta de cafetería	22
F.	Recolección de datos	22

1. Selección de los alimentos para la elaboración de la “DCAF”	22
2. Animales y condiciones de alojamiento	23
3. Exposición a las dietas.	24
4. Determinación del consumo de alimento.	24
5. Mediciones biométricas y metabólicas	25
5.1 Medición de peso y LHA	26
5.2 Índices relacionados con el estado nutricional de los animales	26
G. Análisis de datos	27
V. RESULTADOS	27
1. Características organolépticas de los alimentos utilizados para la DCAF.	28
2. Consumo de alimentos e ingesta de energía y macronutrientes en los animales DC y DCAF.	35
3. Resultados biométricos	45
4. Alteraciones metabólicas y bioquímicas.	48
VI. DISCUSIÓN	50
VII. CONCLUSIONES	58
VIII. RECOMENDACIONES	59
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
X. ANEXOS	72
ANEXO A. Cronograma Tentativo para el desarrollo de la tesis: Proyecto piloto para el establecimiento de un modelo animal de obesidad en ratas Wistar a partir de la “dieta de cafetería” con alimentos disponibles para la población costarricense. Universidad de Costa Rica, junio 2017.	72
ANEXO B. Cuadro de operacionalización de variables del trabajo final de graduación: Proyecto piloto para el establecimiento de un modelo animal de obesidad en ratas Wistar a partir de la “dieta de cafetería” con alimentos disponibles para la población costarricense. Universidad de Costa Rica, junio 2017.	74
ANEXO C. Composición nutricional de los alimentos utilizados reportada en la base del programa <i>NDSR</i> de la Universidad de Minnesota, 2017.	76
ANEXO D. Composición nutricional de los alimentos utilizados reportada en la etiqueta nutricional del empaque del producto, 2017.	78
ANEXO E. Alimentos y sus respectivas marcas comerciales que se utilizaron para realizar las combinaciones y bebidas de la dieta de cafetería.	80

ANEXO F. Datos de las variables utilizadas para realizar la técnica del balanceo para distribuir los animales en los grupos correspondientes de estudio.	81
ANEXO G. Formulario para el registro de consumo de alimentos de los animales durante la fase de experimentación para la tesis Proyecto piloto para el establecimiento de un modelo animal de obesidad en ratas Wistar a partir de la “dieta de cafetería” con alimentos disponibles para la población costarricense. Universidad de Costa Rica, junio 2017.	82
ANEXO H. Formulario para el registro de la ingesta de líquidos de los animales durante la fase de experimentación para la tesis Proyecto piloto para el establecimiento de un modelo animal de obesidad en ratas Wistar a partir de la “dieta de cafetería” con alimentos disponibles para la población costarricense. Universidad de Costa Rica, junio 2017.	83
ANEXO I. Formulario para el registro de peso y longitud del animal durante la fase de experimentación para la tesis Proyecto piloto para el establecimiento de un modelo animal de obesidad en ratas Wistar a partir de la “dieta de cafetería” con alimentos disponibles para la población costarricense. Universidad de Costa Rica, junio 2017.	84
ANEXO J. Composición nutricional de las bebidas utilizadas, calculadas con la base de datos del programa <i>NDSR</i> de la Universidad de Minnesota, 2017.	85
ANEXO K. Composición nutricional de las bebidas utilizadas, calculadas con la información de las etiquetas nutricionales del empaque del producto, 2017.	86
ANEXO L. Combinaciones utilizadas durante el experimento realizado para inducir obesidad en ratas Wistar macho, 2017.	87
ANEXO M. Combinaciones recomendadas para utilizar en el experimento para inducir obesidad en ratas Wistar macho con alimentos disponibles en la población costarricense.	89

INDICE DE TABLAS

Tabla I. Valores de referencia para el peso corporal (g) para ratas macho en función de la edad cronológica (Cossio-Bolaños et al., 2013).	16
Tabla II Composición nutricional del alimento utilizado para roedores “Aguilar & Solís”	21
Tabla III. Ingesta total de energía y consumo de macronutrientes por los animales expuestos a la DCAF según los datos reportados en las etiquetas nutricionales y el programa NDSR	28
Tabla IV. Preferencia de los alimentos, en porcentaje, según el sabor de los alimentos ofrecidos a las ratas Wistar del grupo experimental, durante el período	29
Tabla V. Índice de preferencia, (%), para los alimentos según el atributo textura para los alimentos expuestos en la dieta de cafetería durante el período	30
Tabla VI. IP, densidad energética y composición nutricional para las cinco bebidas con mayor aceptación parte de las ratas expuestas a la DCAF, durante el	30
Tabla VII. IP, densidad energética y composición nutricional para los alimentos con un consumo mayor al 50% por parte de las ratas expuestas a la DCAF,	31
Tabla VIII Promedio de calorías (kcal) aportadas por las combinaciones que mostraron mayor ingesta energética en ratas expuestas a la DCAF,	32
Tabla IX. Cantidad de alimentos sólidos consumidos (g), por el grupo DCAF, según el macronutriente predominante en la combinación, durante el período de	33
Tabla X. Diferencia en el consumo de alimentos sólidos (g) según la presencia de bebida en la combinación, durante el período de junio-agosto del 2017.	33
Tabla XI. Diferencia en el consumo de energía (kcal) según la presencia de bebida en la combinación, durante el período junio-agosto, 2017.	34
Tabla XII. Diferencia en el consumo de carbohidratos (g) según la presencia de bebida en la combinación, durante el período de junio-agosto del 2017.	34
Tabla XIII. Diferencia en el consumo de agua (ml) según la presencia de bebida en la combinación, durante el período junio-agosto, 2017.	35
Tabla XIV. Diferencia en la densidad energética (kcal/g), de la combinación según la presencia de bebida en la combinación, durante el período junio-agosto, 2017.	35
Tabla XV. Distribución porcentual del aporte energético proveniente de los macronutrientes para el grupo DC y DCAF, durante el periodo de	36

Tabla XVI. Eficiencia energética para la DC y la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.	36
Tabla XVII. Ingesta diaria de energía y macronutrientes para las ratas Wistar alimentadas con la DC y la DCAF, durante el período de	37
Tabla XVIII Ingesta total de energía y macronutrientes para las ratas Wistar alimentadas con la DC y la DCAF, durante el período	38
Tabla XIX. Ingesta total de grasa y carbohidratos, en gramos, para las ratas Wistar alimentadas con la DCAF, durante el período	38
Tabla XX. Ingesta total en gramos, por semana para las ratas Wistar alimentadas con la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.	39
Tabla XXI. Ingesta energética total (kcal), por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de junio-agosto del 2017.	39
Tabla XXII. Consumo de alimento estándar (g), por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de junio-agosto del 2017	40
Tabla XXIII. Consumo de energía total (kcal) por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de	41
Tabla XXIV. Consumo de carbohidratos totales (g), por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de	41
Tabla XXV. Consumo de proteínas totales, en gramos, por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de	42
Tabla XXVI. Consumo de ácidos grasos (g), por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período	43
Tabla XXVII. Consumo de fibra (g), por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de junio-agosto del 2017.	43
Tabla XXVIII. Consumo de agua (ml), por semana para las ratas Wistar del grupo control y experimental durante el período de junio-agosto del 2017.	44
Tabla XXIX. Consumo de líquido total (ml), por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de	45
Tabla XXX. Parámetros biométricos al inicio del experimento para las ratas Wistar alimentadas con la DC o la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.	46

Tabla XXXI. Parámetros biométricos al final del experimento para las ratas Wistar alimentadas con la DC o la DCAF, durante el período de	46
Tabla XXXII. Promedios para los cambios en el peso (g) durante el experimento para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante	48
Tabla XXXIII. Parámetros metabólicos al final del experimento para las ratas Wistar alimentadas con la DC o la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.	49
Tabla XXXIV. Peso en gramos de los órganos al final del experimento para las ratas Wistar alimentadas con la DC o la DCAF, durante el período de	50

LISTA DE ABREVIATURAS

- AgRP: Proteína relacionada de agouti
- AMPK: AMP-activated protein kinase
- ANOVA: Análisis de varianza
- ATP: Trifosfato de Adenosina
- ATV: Área Tegmental Ventral
- CCK: Colecistoquinina
- CHO: Carbohidratos
- CICUA: Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales
- cm: Centímetros
- CT: Colesterol Total
- C-HDL: Lipoproteínas de alta densidad.
- C-LDL Lipoproteínas de baja densidad.
- DC: Dieta control
- DCAF: Dieta de cafetería
- dL: Decilitros
- EE: Error estándar
- ELANS: Latin America Study of Nutrition and Health
- F: Efecto de Fisher
- g: Gramos
- IMC: Índice de masa corporal
- IP: Índice de preferencia.
- NDSR: Nutrition Data System for Research
- TG: Triglicéridos

- TPG: Tejido adiposo perigonadal
- TRP: Tejido adiposo retroperitoneal.
- INISA: Instituto de Investigaciones en Salud
- kcal: Kilocalorías
- kg: Kilogramos
- LEBi@: Laboratorio de Ensayos Biológicos
- LHA: Longitud Hocico-Año
- n: Tamaño de la muestra
- M: Promedio
- mg: Miligramos
- mm: Milímetros
- ml: Mililitros
- np²: Eta cuadrada
- NPY: Neuropeptido Y
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- p: Significancia estadística
- POMC: Proopiomelanocortina
- r: Correlación
- R: Regresión
- ZDF: Zucker Diabetic Fatty Rat

RESUMEN

La obesidad es un problema de salud pública que se ha ido incrementando considerablemente a través de los años. Aunque se conoce que las causas de dicha enfermedad son multifactoriales, el consumo de una dieta alta en grasa y en carbohidratos es una de las causas más importantes. Se ha comprobado que este tipo de dieta induce a la obesidad y a otros problemas de salud asociados a esta patología. Actualmente existe en el mercado una oferta de alimentos con alto contenido de carbohidratos simples y grasa que ha provocado que el ser humano tenga más acceso a este tipo de alimentos.

La investigación realizada constituye una prueba piloto del proyecto “*Establecimiento de un modelo animal de obesidad inducida por la dieta*” y tuvo como objetivo el establecimiento de un modelo animal de obesidad en ratas Wistar a partir de la ingesta de una dieta de cafetería con alimentos disponibles para la población costarricense.

Para este estudio se utilizaron 16 ratas Wistar macho, de las cuales ocho fueron expuestas a una dieta estándar y ocho a la dieta de cafetería con alimentos que están disponibles en nuestra población, por un tiempo de ocho semanas. Se realizaron mediciones del consumo de alimentos para determinar el impacto del tipo de dieta en los parámetros biométricos y bioquímicos.

Se determinó que el modelo de alimentación de dieta de cafetería formulada con alimentos disponibles y consumidos por la población costarricense provocó una ganancia de peso corporal y adiposidad significativas, resultando así, un modelo robusto para la inducción de la obesidad y para el estudio de las alteraciones asociadas a esta en proyectos futuros.

I. INTRODUCCIÓN

La obesidad es considerada un trastorno metabólico y nutricional, causada por un desbalance entre la ingesta y el gasto energético. Esta modificación del balance energético se debe a causas multifactoriales que resultan de una interacción entre diversos factores ambientales y la carga genética (Pereira y Palay, 2015). Actualmente, la obesidad es vista como un problema de salud pública a nivel mundial debido al efecto negativo que ejerce sobre la calidad de vida de las personas que presentan esta condición y la carga económica del tratamiento médico de las enfermedades asociadas a la misma (García, García, Rodríguez y Gálvez-González, 2010).

La obesidad se considera un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, aumenta el riesgo de muerte prematura y la demanda sobre los servicios de salud (Fernández, 2016). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad es “la epidemia del siglo XXI”. Para el año 2014, más de 1900 millones de personas adultas tenían sobrepeso y 600 millones presentaban obesidad (OMS, 2016); además, alrededor de 42 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso u obesidad. (Fernández, 2016). Costa Rica no es la excepción al panorama anterior, la última Encuesta Nacional de Nutrición (2008-2009) muestra que un 64,5% de la población presenta sobrepeso y obesidad (Ministerio de Salud, 2014). Si se compara con las encuestas anteriores, se puede observar un aumento considerable de personas que padecen esta patología. En la población infantil y adolescente esta tendencia en el incremento de la condición se mantiene, para el momento en que se publicó esta encuesta, cerca del 20% perteneciente a este grupo etario presentaba sobrepeso u obesidad, condición que se ha asociado con una pobre calidad nutricional de los alimentos consumidos y una baja o ausente práctica de actividad física (Ministerio de Salud, 2014). Según el último censo escolar realizado en Costa Rica, el 33% de la población entre los 6 y 12 años presenta sobrepeso y obesidad (Ministerio de Salud y Ministerio de Educación Pública, 2017).

La obesidad, declarada una patología por la OMS en el 2015, conlleva una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Se calcula que anualmente mueren 2,6 millones de personas a causa del exceso de peso. Entre las muchas consecuencias que se han asociado a esta

condición, se tienen la aparición o desarrollo de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diversos tipos de cáncer (García et al., 2008).

Diversas investigaciones se han dedicado al estudio de la obesidad con el fin de encontrar un tratamiento para esta condición metabólica, por medio de modificaciones en el ambiente, estilo de vida o del uso de fármacos, y con ello reducir su prevalencia (Campos et al., 2012; Hernández, 2004; Tschöp y Heiman, 2001).

Los modelos animales han sido cruciales en la investigación experimental para el estudio de la obesidad, esto gracias a las características compartidas tanto en la génesis como en el desarrollo de esta patología en los humanos y sus comorbilidades, por ejemplo, la resistencia a la insulina, hiperglucemia, diabetes y otras enfermedades o condiciones inflamatorias (Lutz y Woods, 2012). Como se mencionó anteriormente, la cantidad y calidad de los alimentos consumidos es uno de los factores asociados al desarrollo de la obesidad, por lo que muchos de estos modelos animales buscan evaluar variables como la ingesta de alimentos, los cambios en el tejido graso y las alteraciones en las concentraciones plasmáticas de leptina, insulina, glucosa, entre otros rasgos biológicos asociados con la etiología de la obesidad (Lutz y Woods, 2012).

Actualmente, se han descrito diversos modelos animales experimentales para el estudio de la obesidad, los cuales se llevan a cabo mediante la modificación genética o la administración de dietas modificadas (Ríos, 2011). Una de las ventajas de los modelos animales es la posibilidad que ofrecen de controlar una gran cantidad de variables, entre ellas la calidad de la dieta (Angelova y Boyadjlev, 2013). Según Lutz y Woods (2012), en general, los mamíferos que se mantienen en un espacio limitado con acceso libre a la comida desarrollan obesidad. La elección de la especie animal a utilizar depende de los objetivos del estudio. La mayoría de los animales utilizados en estos modelos son roedores, principalmente ratas y ratones, a quienes se les brinda una dieta determinada.

El hecho de que las ratas sean una de las especies más utilizadas radica en las características fisiológicas, bioquímicas y conductuales compartidas con el ser humano y en la forma en que desarrollan obesidad (Lutz y Woods, 2012). Además, son mamíferos que

tienen órganos similares en forma, estructura y fisiología al de los humanos (Hickman, Johnson, Vemulapalli, Crisler y Shepherd, 2017) y son utilizadas también por las similitudes genéticas que comparten con los humanos; por lo que también presentan similitudes en la fisiopatología de distintas enfermedades. Utilizar este animal para investigaciones biomédicas también representa un menor costo, junto con la facilidad de manipulación y la ventaja de que presentan un ciclo de vida corto (NIH, 2002).

En línea con lo anterior, la rata de la cepa Wistar (*Rattus Novergicus*) ha sido una de las más utilizadas como biomodelo, ya que posee un conjunto de características adecuadas para la investigación biomédica, nutricional y toxicológica, en la cual se han modelado una gran variedad de condiciones patológicas que afectan al ser humano. La investigación en un modelo animal exige el control estricto de diversas variables para conseguir resultados reproducibles garantizando una posible extrapolación de los resultados al modelo humano (Cossio-Bolaños, Campos, Vargas, Tadeu, Fogaca, y De Arruda, 2013).

Resulta importante que el modelo de alimentación elegido para estudiar la obesidad –su génesis y consecuencias– comparta la máxima cantidad posible de características con la dieta del ser humano. Considerando esto, se ha optado por dietas hipercalóricas e hiperlipídicas como modelos para el desarrollo de la obesidad en animales, debido a las semejanzas en la respuesta metabólica derivada de ese tipo de dietas en seres humanos (Campos et al., 2012).

Uno de los métodos recomendados para el estudio de la obesidad es el uso de dietas con un aporte energético proveniente de las grasas superior al 40% (Paredes et al, 2009). Estas dietas se caracterizan por un patrón alimenticio hiperlipídico e hipoproteico, con un elevado contenido de azúcares simples, energéticamente densos y un deficiente aporte de fibra (Goularte, Ferreira y Sanvitto, 2012). Estos modelos se asocian con la aparición de hiperfagia, aumento en el peso corporal, del tejido adiposo, de los niveles circulantes de leptina, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, y un aumento de la respuesta proinflamatoria (Goularte et al., 2012; Acutan, 2015).

En la comunidad científica costarricense no se ha implementado ni validado un modelo animal de obesidad inducida por la dieta. Por lo tanto, esta investigación espera

proponer un protocolo de alimentación a partir de la “dieta de cafetería”, incorporando alimentos de consumo humano que están disponibles para la población costarricense, y que se adecuen a las características de una dieta con alimentos energéticamente densos y fuente tanto de azúcares simples como de grasas, principalmente saturadas.

Se espera que los datos obtenidos en esta investigación constituyan una fase previa al establecimiento de un modelo animal de obesidad en Costa Rica. Dicho modelo será de gran utilidad para el desarrollo de investigaciones futuras referentes a la obesidad y factores asociados. Algunas de las posibles investigaciones que se espera desarrollar con un modelo de obesidad animal son: 1) factores neurobiológicos comunes de susceptibilidad para el desarrollo de adicciones y obesidad; 2) obesidad materna, crianza y factores epigenéticos asociados; 3) efectos neurobiológicos, metabólicos y conductuales como consecuencia de la obesidad crónica; dichas investigaciones podrían ser desarrolladas en la Universidad de Costa Rica.

Este Trabajo Final de Graduación correspondió al estudio piloto del proyecto 742-B5-A30: *“Establecimiento de un modelo animal de obesidad inducida por la dieta”* inscrito en el Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) y en la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica, y tuvo como objetivo caracterizar un modelo animal de obesidad inducida con la dieta de cafetería. El proyecto es multidisciplinario y se realiza en colaboración con el INISA, el Instituto de Investigaciones Psicológicas, el Centro de Investigación en Neurociencias, la Escuela de Medicina y el Laboratorio de Ensayos Biológicos de la Universidad. Este proyecto fue ganador del Fondo Especial de Estímulo a la Investigación 2016 de la Vicerrectoría de Investigación, por lo que cuenta con suficiente financiamiento para su desarrollo. Además, en él participan investigadores con amplia experiencia en el manejo y uso de modelos animales, bioquímica y nutrición.

A. Alcances y Limitaciones

Como se indicó anteriormente, esta investigación formó parte del proyecto “*Establecimiento de un modelo animal de obesidad inducida por la dieta*”, por cuanto los datos recolectados en esta fase constituyen una referencia importante para el proyecto. Junto a lo anterior, el ofrecer un modelo animal de obesidad en general puede ser de gran utilidad para diversos institutos y centros de investigación de la Universidad de Costa Rica interesados en la investigación de dicha patología, dada su importancia epidemiológica en la actualidad. Para el desarrollo de esta investigación se utilizó como muestra ratas macho de la cepa Wistar, lo cual puede ser una limitación en la generación y establecimiento de los resultados y comprensión integral del fenómeno de la obesidad, al excluir aquellas consecuencias producto del metabolismo y neuroquímica del organismo de las hembras. Finalmente, aunque los modelos animales han sido de suma utilidad en la investigación de la obesidad, una limitación de estos es que algunos de los hallazgos podrían no extrapolarse a las condiciones en humanos, desventaja generalizada que se presenta con el uso de modelos animales.

II. MARCO REFERENCIAL

A. Obesidad

1. Definición y prevalencia del sobrepeso y la obesidad.

Según lo establece la OMS, el sobrepeso y la obesidad son definidos como la acumulación excesiva de tejido graso o adiposo, que trae consecuencias perjudiciales para la salud (OMS, 2016). Otro de los criterios aceptados para la definición de la obesidad es la utilización del indicador de índice de masa corporal (IMC) (Vargas, 2014). El IMC permite el diagnóstico clínico de bajo peso, peso normal o normopeso, sobrepeso y obesidad y consiste en una relación entre la masa corporal y la talla del individuo (Komaroff, 2016). Un IMC en seres humanos de 25-29,9 kg/m² indica sobrepeso mientras que si es superior a 30-35 kg/m² es obesidad (Seidman y Cheskin, 2011; OMS, 2016). La obesidad se trata de un problema a menudo subestimado pero con repercusiones potencialmente dañinas para la salud (Moreno, Monereo y Álvarez, 2000). Según lo reporta

la OMS (2016), para el año 2014; 600 millones de personas presentaban obesidad, esto representa un 13% de la población adulta y 1900 millones de personas presentaban sobrepeso para un 39% de la población mundial.

En Costa Rica, los datos del último Censo Escolar, realizado en el año 2016; muestran que el 34% de la población de niños y niñas de 6 a 12 años presenta sobrepeso y obesidad (Ministerio de Salud y Ministerio de Educación Pública, 2017), en adolescentes de 13 a 19 años, el sobrepeso y la obesidad representa un 20,8% de la población, en mujeres de 20-44 años es de un 59,7% y para los hombres de edades entre los 20 a 64 años es de un 62,4% (Ministerio de Salud, 2014).

La obesidad representa un riesgo para la salud, ya que se ha visto que las personas con esta condición son más propensas a desarrollar hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, hipertrigliceridemia, tendencia a desarrollar trombosis por cáncer de endometrio en la mujer y cáncer colorrectal en el hombre (Herrera, Goría, Fernández, Aranda, Manzo y Hernández, 2015). Asimismo, está relacionada con un aumento en la mortalidad, cada año mueren al menos 2,8 millones de personas a causa de la obesidad y el sobrepeso (OMS, 2016).

2. Factores asociados a la obesidad

Aunque se conoce que los factores genéticos intervienen en la regulación de la composición corporal y la respuesta metabólica a la dieta, el creciente aumento en la prevalencia de esta condición no puede explicarse exclusivamente a partir de los factores de susceptibilidad genética (Hariri y Thibault, 2010). Melanson et al. (2012), proponen que la obesidad es causada por perturbaciones en el balance de la ingesta de alimentos y el gasto de energía, lo cual es regulado por un complejo sistema fisiológico que requiere la integración de señales periféricas y centrales coordinadas por el sistema nervioso central. Para Hariri y Thibault (2010) existen diferencias individuales en la susceptibilidad genética, influenciada por factores del ambiente como la dieta.

González (2013) expone que el aumento en el consumo de carbohidratos, especialmente azúcares simples y grasas saturadas, la disminución en la ingesta de

vegetales y el bajo nivel de actividad física, representan las causas más importantes en el desarrollo de este problema de salud a nivel mundial. Actualmente, se incluye como causante de la obesidad el surgimiento de la industrialización de los alimentos, el cual ha permitido a la población un mayor acceso a alimentos altamente procesados, fuente de grasa y carbohidratos simples, provocando modificaciones en la composición de la dieta habitual de las personas, un aumento en el número de calorías consumidas y en el número de comidas diarias realizadas (González, 2011).

Las características de los alimentos previamente descritas coinciden con el patrón de los alimentos consumidos por la población costarricense. Datos recuperados del proyecto: “Balance energético y factores asociados a la obesidad en la población costarricense”, indican que algunos de los alimentos consumidos en mayor medida son las bebidas de fruta o té azucaradas, las galletas con relleno, los chocolates o confites, los cereales de desayuno azucarados, *snacks* horneados con sabor a queso, los embutidos como la mortadela o salchichas, entre otros. Otra investigación costarricense mostró que el 50% de los alimentos que integran las meriendas infantiles son procesados industrialmente, entre estos alimentos se encuentran: jugos de fruta azucarados, galletas, mortadelas y además una escasa inclusión de frutas y vegetales frescos en este tiempo de comida (Ureña, 1997). Un aumento en el consumo de productos de origen animal, bebidas azucaradas con un elevado contenido calórico y comidas ricas en grasas, favorece un cúmulo excesivo de grasa corporal (González, 2013). Las condiciones de vida actuales estimulan a las personas al consumo de alimentos ya preparados y procesados, lo que lleva a un control de la calidad de la dieta prácticamente nulo y a una reducción en la actividad física realizada diariamente (González, 2013).

Además, se han determinado algunos factores psicosociales que pueden inducir tanto el desarrollo como mantenimiento de la obesidad. Según Martínez, López-Espinoza, Franco-Paredes, Díaz y Aguilera (2009), en Latinoamérica se ha visto una transición en los patrones de alimentación sustituyendo aquellos autóctonos por alimentos procesados, que se distinguen, de los primeros, por un contenido elevado de almidones, grasas y otros aditivos con repercusiones nocivas para la salud.

Otros factores que han contribuido al cambio en los patrones alimenticios son los espacios donde actualmente se accede a los alimentos, los horarios de trabajo, el tiempo dedicado a la alimentación es cada vez menor. El estudio del comportamiento alimentario de diversas poblaciones ha encontrado que los sujetos que se alimentan en cafeterías o con servicios tipo buffet tienden a aumentar su peso corporal (Martínez et al., 2009).

Martínez y colaboradores (2009), citan a Treit, Spetch y Deustch (1982), quienes asociaron como factores involucrados en la obesidad la palatabilidad, la variedad y la composición de los alimentos. Según estos, la presentación y el sabor de los alimentos incrementan el consumo de los mismos. Esta es una conducta también descrita en animales. Se ha visto que el consumo de alimentos aumenta cuando se les presentan diferentes tipos de alimentos en comparación con la exposición a un solo alimento, aun cuando se mantiene el valor energético de los mismos. Martínez et al. (2009) reportan como características mediadoras en la ingesta de alimentos la forma, color, sabor y textura principalmente.

3. Fisiopatología de la obesidad.

Termodinámicamente la obesidad resulta como producto de un balance calórico positivo, ya sea por una disminución en el gasto energético, aumento de la ingesta energética o ambos (Baudrand, Arteaga y Moreno, 2010). La energía consumida proviene básicamente de tres fuentes: carbohidratos, grasas y proteínas. Todo exceso de energía proveniente de estas moléculas se transforma en energía química que se almacena como tejido graso (González, 2013). En estos procesos de regulación de la ingesta de alimentos y del gasto participan numerosos factores neuroendocrinos (Morales y Carvajal, 2010) y diferentes tipos de órganos y tejidos como el sistema nervioso central, el sistema digestivo, el páncreas, el hígado y el tejido adiposo (Álvarez et al., 2009).

Respecto a los procesos fisiológicos y moleculares implicados en la modulación del peso corporal, se ha identificado la importancia de señales pancreáticas y gastrointestinales en la regulación de la ingesta a corto plazo y del adipocito y la leptina en la regulación a largo plazo (Álvarez et al., 2009). En los adipocitos se ha identificado la expresión de genes que codifican para péptidos encargados de transmitir señales que promueven la ingesta de

alimentos y la saciedad, genes implicados en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos y genes implicados en el control del gasto energético (González, 2013).

Uno de los genes que se expresa en el adipocito es el gen *Ob*, localizado en el cromosoma 7, cuyo producto génico corresponde a la leptina. La leptina es un péptido compuesto por 167 aminoácidos. En los roedores, el gen que codifica para esta hormona se localiza en el cromosoma 6 (Morales y Carvajal, 2010). La leptina de la rata y la del humano mantienen una secuencia similar, en un 83%. Tanto en la rata como en el ser humano la síntesis de leptina es proporcional a los almacenes de grasa en el cuerpo, por tanto, un incremento del tejido adiposo implica un aumento en las concentraciones circulantes de la hormona (Morales y Carvajal, 2010; Vásquez y Ulate, 2010).

El hipotálamo, a través de la leptina y otras hormonas, controla la ingesta energética mediante la activación de sistemas efectores catabólicos que promueven una reducción en la adiposidad, por un efecto anorexígeno; sin embargo, en sujetos con obesidad se ha presentado cierta resistencia a la acción de esta hormona (Palma y Iriarte, 2012). La leptina ejerce su efecto a través de mecanismos implicados en la oxidación de las grasas y el gasto energético. Diversas investigaciones sugieren que después de ciertas concentraciones de leptina, el sistema de transporte hematoencefálico se satura, esto debido a una alteración en sus receptores; esta resistencia puede desarrollar en el individuo hiperfagia y alterar la regulación neuroendocrina de la ingesta (Morales y Carvajal, 2010), situación que se presenta en sujetos obesos (Vásquez y Ulate, 2010).

La leptina actúa en el núcleo arqueado, núcleo ventromedial medial, y el núcleo dorsomedial medial, donde inicia una cascada de señales que inhiben a algunos neuropéptidos orexígenos. En el núcleo arqueado la leptina disminuye la producción del neuropéptido Y (NPY), el cual aumenta la ingesta de alimentos y la producción de insulina por la vía parasimpática. Esto genera la sobreactividad lipogénica en el hígado, un aumento en el tejido adiposo y una disminución de la utilización de la glucosa por el músculo esquelético debido a la insulinoresistencia (Morales y Carvajal, 2010). Igualmente, la leptina participa en la regulación del peso corporal estimulando la liberación de tirotrópina a través del sistema nervioso simpático. Aunado a esto, la estimulación de receptores

noradrenérgicos modulan el peso corporal al estimular los receptores alfa 1 y beta 3, produciendo una disminución en la ingesta y un aumento en el gasto energético. Además, la activación de estos receptores aumenta la expresión de la proopiomelanocortina (POMC) y disminuye la síntesis de la proteína relacionada con el gen agouti (AgRP, por sus siglas en inglés) (González, 2013).

Otro de los procesos importantes en el control del peso y el apetito es el de la saciedad, la cual resulta de la interacción y acción coordinada de señales tanto humorales como neurales que tienen su origen principalmente a nivel del tracto gastrointestinal (Vásquez y Ulate, 2010). Los niveles de NPY, sintetizado en el intestino, disminuyen por efecto de la leptina. Este neuropéptido es uno de los estimuladores del apetito endógeno más importantes en el organismo y además tiene una acción anabólica (González, 2013). De acuerdo con Vásquez y Ulate (2010), la deficiencia de leptina elimina la eficacia de las señales de saciedad.

Se ha reportado también una respuesta cerebral ante la presencia de nutrientes como azúcares, aminoácidos y ácidos grasos. La proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK, por sus siglas en inglés), se ha destacado como sensor de los niveles de nutrientes. La AMPK se activa ante señales que disminuyen los niveles de trifosfato de adenosina (ATP) o condiciones de eficiencia energética (Vásquez y Ulate, 2010). Ante incrementos en la concentración de leptina aumenta la producción de la AMPK, lo que favorece el control o pérdida de peso (Fuentes, Sanatana, Olmedillas, Guadalupe, Calbet, Guerra, 2010).

Además, se han identificado una serie de mecanismos motivacionales, en los cuales tanto el agua como los alimentos actúan como estímulos placenteros que activan la liberación del neurotransmisor dopamina a nivel del área tegmental ventral (ATV) con proyecciones al núcleo accumbens, promoviendo tanto la búsqueda como el consumo de alimentos. Estos circuitos de recompensa cerebral se ven afectados por las concentraciones de leptina e insulina, las cuales tienen acción en los receptores del ATV (Vásquez y Ulate, 2010). Igualmente, la serotonina, otro neurotransmisor, participa en la regulación de la cantidad de alimento ingerido y la selección de macronutrientes, por ejemplo, el aumento

en la secreción de serotonina se asocia con una disminución en la ingesta de alimentos fuente de ácidos grasos (González, 2013).

Los péptidos intestinales como la colecistoquinina (CCK), el péptido liberador de gastrina y la bombesina actúan disminuyendo la ingesta de alimentos. La insulina, otra de las moléculas implicadas, tiene una acción anabólica que favorece la captación de glucosa y el almacenamiento de lípidos (Álvarez et al., 2009; González, 2013). La grelina, sintetizada en la mucosa gástrica, más bien tiene un efecto orexígeno. Actúa a nivel hipotalámico, ya sea por medio de la circulación sanguínea o por su producción intra-hipotalámica. Algunos estudios han encontrado niveles plasmáticos elevados de grelina en situaciones de balance energético negativo (Álvarez et al., 2009); sin embargo, en sujetos obesos también se ha reportado una alteración en la regulación ejercida por este péptido.

Finalmente, González (2013), indica que el sistema endocrino juega también un papel crucial en el control del peso por medio de los sistemas eferentes. Durante el desarrollo puberal, los esteroides gonadales como la testosterona aumentan el peso corporal magro en relación con la grasa; esta hormona disminuye conforme avanza la edad, aumentando con ello la grasa visceral y corporal.

4. Complicaciones asociadas a la obesidad.

La obesidad conduce a un proceso inflamatorio crónico que afecta al tejido adiposo y su funcionamiento. Este exceso de grasa se ha asociado con un incremento en el riesgo de condiciones potencialmente mortales, entre las cuales se cita la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la arteriosclerosis, entre otras (Reyes, 2010). Asimismo, se ha encontrado cierta asociación entre el desarrollo de trastornos mentales, incluida la demencia, y la presencia de obesidad (Auer et al., 2015). Junto a lo anterior, la probabilidad de muerte es significativamente mayor en las personas con obesidad en comparación con aquellos individuos que mantienen un peso normal (Seidmand y Cheskin, 2011).

De acuerdo con Reyes (2010) el potencial patogénico de la masa grasa puede estar determinado por las características biológicas de esta. El tejido adiposo de la persona obesa

puede diferir en características como ubicación, desarrollo de redes vasculares, secreción de adipocinas, actividad lipolítica, lipogénica y potencial de adipogénesis. Las características mencionadas se relacionan entre sí, potenciando el efecto nocivo del tejido adiposo alterado. Además, se da un aumento en la secreción de adipocinas proinflamatorias que actúan aumentando la lipólisis y disminuyendo la adipogénesis. Lo anterior promueve la inflamación y el estrés oxidativo lo que conduce al desarrollo de la resistencia a la insulina y a las consiguientes alteraciones metabólicas (Reyes, 2010; Seidman y Cheskin, 2011).

La obesidad está vinculada con el estrés oxidativo, por el metabolismo de grasas y azúcares simples, las cuales tras un proceso de oxidación producen sustancias tóxicas como los productos de glicación avanzada (Lopes et al., 2016). Diversos estudios han documentado cómo el consumo de una dieta alta en energía y ácidos grasos saturados se relaciona con cambios en la inflamación y la integridad del cerebro, debido a la activación de la microglía (Auer et al., 2015), que son células del sistema nervioso central con una función principalmente inmunológica.

B. Modelos de obesidad en roedores

1. Tipos de modelos animales de obesidad

La utilización de animales en la investigación científica ha sido fundamental para el establecimiento y la validación de postulados en muchas áreas científicas como la biomédica, donde ha permitido el desarrollo de conocimiento y tecnologías importantes para la salud humana. En el campo de la obesidad, el uso de modelos genéticos animales ha sido clave en la comprensión de la biología de esta condición en humanos, así como en el conocimiento de las enfermedades asociadas a la misma como la diabetes, el cáncer, problemas de sueño, entre otros (Kanaski y Koya, 2011).

Un modelo animal se define como un modelo biológico para investigar y comprender las causas, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades que afectan al humano y a los animales. Estos animales requieren características genéticas y sanitarias definidas, ser criados en ambientes controlados que respeten los requerimientos de la especie, con el correcto cumplimiento de los principios éticos y de bienestar animal. Una

selección adecuada del modelo animal depende de la especie, cepa y de la calidad del animal (Hernández, 2006).

Los diversos modelos experimentales en animales para el estudio de la obesidad se llevan a cabo mediante la modificación genética o la administración de dietas modificadas (Ríos, 2011). Como se mencionó anteriormente, en la mayoría de los modelos animales de obesidad se utilizan roedores, principalmente ratas y ratones, porque suelen desarrollar obesidad cuando se les expone libremente a dietas hipercalóricas (Hariri y Thibault, 2010; Lutz y Woods, 2012; Suárez, Perera, Clapés, Fernández y Egaña, 2013)

De acuerdo con Lutz y Woods (2012), en el campo de la obesidad se han propuesto modelos monogénicos, donde uno de los genes se inactiva o se trunca su funcionamiento. Por ejemplo, modelos con mutaciones en los genes que participan en la vía de señalización de la leptina en el hipotálamo desarrollan el fenotipo de obesidad mórbida. Este modelo incluye animales que no producen leptina o tienen insensibilidad a la acción de la hormona, debido a mutaciones en el receptor de la leptina (Lutz y Woods, 2012). También se han descrito modelos llamados poligénicos, donde la obesidad es inducida por medio de la administración de dietas altamente energéticas, en este tipo de modelos algunas ratas de la misma especie desarrollan obesidad y otras no, donde se presume que hay distintos fenotipos de obesidad (Lutz y Woods, 2012). Los modelos poligénicos podrían explicar de mejor manera la obesidad, dado que estos representan mejor la interacción entre la expresión génica, las hormonas y proteínas señalizadoras, y el ambiente (Morales y Carvajal, 2010).

También existen modelos animales de obesidad en los que los animales se exponen a dietas compuestas por alimentos con un perfil nutricional similar a la dieta occidental, este modelo se conoce como modelo de obesidad inducida con *la dieta de cafetería* (ver más adelante sección C). La condición de obesidad que se observa en estos animales parece ser producto de la hiperfagia (Ramirez y Friedman, 1990; Castro, Pomar, Picó, Sánchez, y Palou, 2015; Johnson et al., 2016). El exceso en el consumo se asocia con la alta palatabilidad de los alimentos, que lleva a los animales a aumentar la cantidad y la frecuencia de consumo (Lutz y Woods, 2012).

2. Modelos de obesidad en roedores.

De acuerdo con Ríos (2011), uno de los modelos de obesidad más descrito es el ratón Agouti (A^{vy}/a), en el cual los animales son portadores del alelo obeso 1 (A^{vy}) y muestran una disminución en la metilación del alelo A^{vy} ; esto permite la expresión del gen Agouti, generalmente silenciado, lo cual genera obesidad ante el bloqueo en las señales hipotalámicas, insulínicas y de leptina relacionadas con la saciedad.

Otro modelo genético es el de la rata Zucker (fa/fa) o ZDF (Zucker Diabetic Fatty Rat), el cual posee un fenotipo característico obeso. Este modelo fue publicado por el grupo Zucker para el año 1961 (Zucker y Zucker, 1961). Zucker tiene la particularidad de portar una mutación *fatty*, de manera que aquellos animales homocigotos para el alelo *fa* son obesos desde edades tempranas, inclusive para la semana 14 reportan una composición corporal con un porcentaje de grasa superior al 40%. Diversos autores coinciden en que el modelo Zucker no es el modelo más óptimo para estudiar el efecto de una dieta en la inducción de obesidad, dada su predisposición genética (Ríos, 2011; Lutz y Woods, 2012; Sanchez, Elks y Stephens, 2014).

De acuerdo con Marques et al. (2015), los principales factores que inducen a la obesidad son el comportamiento y los factores ambientales, entre ellos los relacionados con la dieta, más que los cambios genéticos, por esa razón los modelos poligénicos donde se utiliza la dieta para inducir obesidad son mejor aceptados para el estudio de la misma, dado que modela mejor las condiciones que predisponen a la obesidad en humanos. En este tipo de aproximaciones, las cepas Wistar y la Sprague-Dawley son las más utilizadas. Estas cepas resultan ser modelos de amplia utilidad en la investigación científica debido a la similitud y homología de su genoma con el del ser humano (Suárez, Perera, Clapés, Fernández y Egaña, 2015). Cuando los científicos compararon el genoma humano con el de la rata, descubrieron que más del 90% del genoma de la rata era similar al del ser humano (NIH, 2012). El uso de la rata Wistar (por sus características genéticas); permite el estudio de la obesidad simulando un ambiente relacionado con el consumo elevado de grasa y azúcares simples, factores determinantes en el desarrollo de la obesidad a nivel mundial (Ríos, 2011).

3. Rata Wistar

La rata de Wistar, científicamente, se clasifica de la siguiente manera (Olazo, 2010):

- Orden: Rodentia
- Suborden: Myomorpha.
- Familia: Muridae
- Género: *Rattus*
- Especie: *norvegicus*
- Cepa: Wistar.

Este roedor es un animal albino y se clasifica como rata parda. Se caracteriza por su adaptabilidad a diferentes condiciones. Se reproduce fácilmente y es posible producirlos en condiciones libres de gérmenes y enfermedades. En cuanto al peso de estos animales, el macho adulto oscila entre los 250-520 gramos (Olazo, 2010).

4. Obesidad en ratas.

En las ratas el peso es un indicador fiable para valorar el sobrepeso y la obesidad, pues generalmente corresponde a un exceso de grasa. Aunque ninguna medida de peso bruto contempla de manera directa la composición corporal, en general es un muy buen indicador no invasivo del crecimiento somático y del estado nutricional (Cossio-Bolaños et al., 2013)

Algunos autores han definido un aumento del 10-25% en el peso corporal, con respecto a animales control, como obesidad moderada y un aumento mayor a 25% como obesidad severa (Hariri y Thibault, 2010). Aunado a lo anterior, índices similares a las medidas antropométricas han mostrado tener una correlación positiva con el perfil de lípidos y grasa corporal en animales de laboratorio (Novelli et al., 2007), por lo que se usaron estas medidas para caracterizar el modelo de la presente investigación.

Por su parte, un estudio realizado por Cossio-Bolaños y colaboradores (2013) concluyó que las curvas de referencia sirven para diagnosticar, seguir y clasificar en grupos específicos, en función del estado nutricional y así extrapolar las fases de crecimiento somático de la rata de laboratorio al modelo humano. Dicho estudio se realizó en Brasil, donde se utilizaron 731 ratas macho Wistar, considerando un rango de edad de los 21 hasta los 112 días y que no hubiesen recibido ningún tipo de tratamiento e intervención física. En este estudio se construyeron curvas de percentil de peso corporal por separado en función de la edad cronológica y la maduración somática, mediante el método LMS20. Se utilizó un método de transformación para normalizar los datos en cada edad y nivel, aplicándose el procedimiento de penalización para crear tres curvas suaves: L(t) Box-Cox power, M(t) mediana y S(t) Coeficiente de variación. Estos tres parámetros permiten construir la curva en relación a cualquier centil que se desee (Cossio-Bolaños et al., 2013).

En la siguiente tabla se muestran los valores de referencia propuestos por Cossio-Bolaños et al. (2013), para la valoración del peso corporal en función de la edad cronológica, en las ratas Wistar macho.

Tabla I. Valores de referencia para el peso corporal (g) para ratas macho en función de la edad cronológica (Cossio-Bolaños et al., 2013).

Edad (días)	L	M	S	P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
21	0,38	62,71	0,16	44,40	50,10	56,20	62,70	69,70	77,20	85,10
28	0,59	101,47	0,15	73,30	82,30	91,70	101,50	111,70	122,30	133,30
35	0,79	143,12	0,13	105,90	118,00	130,40	143,10	156,00	169,20	182,50
42	0,98	185,78	0,12	141,00	155,90	170,80	185,80	200,70	215,70	230,70
49	11,63	226,30	0,11	176,30	193,20	209,90	226,30	242,60	258,60	274,60
56	13,04	263,28	0,10	210,10	228,30	246,00	263,30	280,30	296,90	313,30
63	13,89	295,93	0,09	241,00	259,80	278,10	295,90	313,30	330,40	347,10
70	14,16	323,68	0,08	267,80	286,90	305,50	323,70	341,40	358,80	375,80
77	13,89	346,57	0,08	290,10	309,40	328,20	346,60	364,60	382,30	399,70
84	13,19	365,46	0,08	308,20	327,60	346,70	365,50	383,90	402,10	420,00
91	12,28	380,98	0,08	322,40	342,20	361,70	381,00	400,00	418,90	437,60
98	11,14	393,78	0,08	333,30	353,60	373,80	393,80	413,40	433,40	453,00
105	10,07	404,79	0,08	342,00	363,00	383,90	404,80	425,60	446,60	467,00
112	10,09	415,12	0,08	349,70	371,50	393,30	415,10	436,90	458,70	480,50

L: Box-Cox power, M: mediana, S: Coeficiente de variación

Suárez y colaboradores (2013), presentan los siguientes rangos para la valoración nutricional haciendo uso de las curvas de crecimiento: <P3: desnutrición, P3-P10: delgadez, P10-P90: eutrófico, P90-P97: sobrepeso,>P97: obesidad.

Otro indicador utilizado en la determinación del estado nutricional del animal es el Índice de Lee, el cual se calcula con la raíz cúbica del peso corporal en gramos, dividido entre la longitud hocico-ano (LHA) en centímetros. Este parámetro es similar al IMC en humanos. Un valor igual o menor a 0,310 es considerado como normal, mientras que valores mayores son característicos de la rata obesa. (Hariri, 2011).

C. Dieta de Cafetería

El patrón de alimentación de la dieta occidental combina niveles elevados de ácidos grasos y azúcares, lo que resulta en alimentos energéticamente densos y de alta palatabilidad. Aquellos alimentos que se consideran ultra-procesados podrían estar aportando el 60% de las calorías de la dieta y el 90% de la fuente de azúcares agregados consumidos. La dieta de cafetería es el modelo de alimentación animal que mejor refleja las características obesogénicas de la dieta de los humanos (Gómez-Smith et al., 2016).

La dieta de cafetería es un modelo bien establecido para el estudio de la obesidad en animales. Se caracteriza por un patrón de alimentación hiperlipídico e hipoproteico, con un elevado contenido de alimentos fuente de azúcares simples, de alta palatabilidad y con un aporte deficiente de fibra (Reynés, Díaz-Rua, Cifre, Oliver y Palau, 2014). La dieta de cafetería, o de alta palatabilidad fue diseñada por Berner y Sclafani en 1976. En esa ocasión se utilizaron productos de supermercado energéticamente densos que fueron ofrecidos a los animales de manera *ad libitum*, es decir con acceso libre. Estas ratas aumentaron rápidamente de peso y sus principales conclusiones fueron que esta dieta provocaba hiperfagia (Reynés et al., 2014).

Son muchos los estudios que han tratado de caracterizar las respuestas de los animales expuestos a dietas altas en grasas y azúcares simples (Speakman, Hambly, Mitchell y Krol, 2008). La alta palatabilidad de la dieta de cafetería, sus sabores y texturas variados parecen alterar el mecanismo homeostático normal para el balance de energía,

posiblemente mediante la activación del sistema de recompensa (Sampey et al., 2011). Este patrón es similar al observado en humanos con hábitos dietéticos no saludables (Castro, Pomar, Picó, Sánchez y Palou, 2015). Además, se ha documentado que dietas con una alta densidad energética alteran la regulación normal del apetito (Sampey et al., 2011) llevando a un aumento del peso corporal (Reynés, 2014). Aunado a cambios en el peso, la hiperfagia promovida por el consumo de la dieta de cafetería incrementa de manera especial el tejido adiposo en el organismo, y con ello causa algunas alteraciones metabólicas, por ejemplo, la insulinoresistencia y niveles elevados de glucosa plasmática (Sampey et al., 2011). Estas alteraciones no siempre se revierten cuando los animales se exponen a la dieta estándar (Castro et al., 2015).

Según lo proponen Jurgonski, Juskiewicz y Zdunczyk (2014), la combinación de ácidos grasos saturados y alimentos fuente de carbohidratos simples como la fructosa, afecta desfavorablemente el perfil lipídico, causando hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y aumentando considerablemente el índice aterogénico. Un estudio donde se administró la dieta de cafetería durante 15 días a ratas machos y hembras jóvenes adultas, probó un aumento de la adiposidad y una disminución de la producción de adiponectina en tejido adiposo blanco. Esto se interpretó como un indicador temprano de obesidad, pues tanto en ratas como en los seres humanos, una disminución en la producción de adiponectina es considerado un indicador de obesidad (Lalanza et al., 2014).

Este tipo de dieta no se encuentra definida con respecto a la distribución de macronutrientes, por las características de la misma. Reynés (2014), en su estudio establece una composición nutricional distribuida en un 27% de kilocalorías provenientes de los carbohidratos, 62% de grasa y 11% de proteína. Por su parte, Castro y colaboradores (2015), expusieron a ratas Wistar al modelo de la dieta de cafetería y reportaron que la ingesta energética se distribuyó de la siguiente manera: 40,3% proveniente de carbohidratos, 46,3% de la grasa y el 13,4% de la energía se obtuvo de las proteínas. Gómez-Smith y colaboradores (2016) estudiaron el efecto de la dieta de cafetería para la caracterización de un modelo de síndrome metabólico en ratas Sprague Dawley. En esta investigación, la dieta de cafetería tuvo un aporte energético de un 40% proveniente de las grasas totales y un 13% de los ácidos grasos saturados. Con respecto a los carbohidratos

estos representaron el 49% del total de las calorías consumidas y las proteínas el restante 11%.

D. Dieta Estándar

Una dieta estándar para una rata de laboratorio varía según la especie, en promedio, se le brinda por día 15-30 gramos de alimento estándar para cubrir sus necesidades nutricionales (Research diets Inc, 2017). Normalmente se administra la alimentación en forma de *pellets*, lo cual les permite tomar el alimento con facilidad, y esto es importante en relación al comportamiento alimentario de las ratas. Se coloca el agua a disposición durante todo el tiempo. En una dieta estándar, las calorías se distribuyen, aproximadamente, de la siguiente manera: 27% de proteína, 13% de grasa y 60% de carbohidratos (LabDiet, 2015).

Las ratas comen principalmente durante la noche y su comportamiento usual es llevar lo que están comiendo a un lugar donde puedan adoptar una postura que les permita sostener la comida en sus patas delanteras para morder o roer el alimento. Proveer el alimento en recipientes donde ellas puedan agarrar el alimento, las alienta a mantener ese comportamiento normal al comer (Animal Research Review Panel, 2007).

III. OBJETIVOS

A. Objetivo General

Establecer un modelo animal de obesidad en ratas Wistar a partir de la ingesta de una “dieta de cafetería” con alimentos disponibles para la población costarricense.

B. Objetivos Específicos

- Seleccionar alimentos con base en su consumo regular en la población costarricense para ser ofrecidos a los animales, que posean información nutricional completa y que cumplan con las características de una dieta de cafetería.
- Elaborar un protocolo de alimentación diario con los alimentos seleccionados para inducir obesidad en ratas macho Wistar.

- Determinar la ingesta diaria de energía y de macronutrientes de los animales.
- Establecer una relación entre la densidad energética de los productos ofrecidos y la inducción de hiperfagia a partir del consumo de alimentos, energía y macronutrientes en los animales.
- Evaluar el índice de masa corporal y la adiposidad después de una exposición de 8 semanas a la dieta de cafetería en ratas macho Wistar.
- Evaluar los cambios en los niveles de glucosa, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos y ácido úrico después de una exposición de 8 semanas a la dieta de cafetería en ratas macho Wistar.

IV. MARCO METODOLÓGICO

El presente trabajo de investigación se realizó en el bioterio #2 del Laboratorio de Ensayos Biológicos (LEBi®) de la Universidad de Costa Rica durante los meses de junio a agosto del 2017 (Anexo A).

A. Tipo de estudio

El presente estudio se realizó con un enfoque cuantitativo, con un diseño experimental prospectivo. Como ya se mencionó, esta investigación constituye una prueba piloto del proyecto “*Establecimiento de un modelo animal de obesidad inducida por la dieta*”, inscrito en el Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), bajo el No 742-B5-A30.

B. Población

Ratas de Laboratorio, Wistar Hannover (HsdBrlHan: WIST).

C. Muestra

La muestra para esta investigación fue de 16 ratas macho de la cepa Wistar, de 22 días de nacidas, criadas en el bioterio del LEBi®. Todos los procedimientos experimentales

se realizaron de acuerdo con los lineamientos del Reglamento para el Cuido y Uso de Animales de Laboratorio de la Universidad de Costa Rica (CICUA-020-15).

A partir de esta muestra, se establecieron dos grupos de estudio cada uno con ocho animales: el grupo comparativo o control (DC) y el grupo experimental (DCAF). Los criterios de selección de la muestra fueron:

1. Criterios de inclusión

Ratas macho de la cepa Wistar adultas, aparentemente sanas.

2. Criterios de exclusión

Presencia o desarrollo de alguna enfermedad.

D. Operacionalización de variables.

En el anexo B se presenta la definición conceptual y operacional y los indicadores para cada una de las variables analizadas en esta investigación.

E. Dietas

Para la presente investigación se utilizaron dos tipos de dieta. Todos los alimentos y bebidas fueron ofrecidos *ad libitum*. Las dietas utilizadas fueron las siguientes:

a. Dieta estándar

Tabla II Composición nutricional del alimento utilizado para roedores “Aguilar & Solís”

Componente	Análisis garantizado	Porcentaje (%)
Humedad	Máximo	12
Carbohidratos	Máximo	59,4
Proteína cruda	Mínimo	22
Grasa	Mínimo	6,08
Fibra cruda	Máximo	5,81
Energía digestible	Mínimo	3300 kcal/kg
Sal común	Mínimo	0,50

Ingredientes del alimento estándar según el fabricante: maíz amarillo, salvadillo de trigo, aceite de trigo, semolina de arroz, melaza de caña, cascarilla de soya, harina de coquito de palma africana, harina de soya, harina de subproductos avícolas, grasa vegetal, harina de trigo, harina de pescado, carbonato de calcio, cloruro de sodio, fosfato monocálcico, cloruro de Lisina, L-treonina, acetato de vitamina A, vitamina D3, DL-alfa-tocoferol acetato (vitamina E), bisulfito de nicotinamida, menadiona (vitamina K3), cloruro de colina, mononitrato de tiamina (B1), riboflavina (vitamina B2), ácido nicótico, óxido de manganeso, yodato de calcio, butilhidroxitolueno, (B.H.T) (antioxidante), ácido propiónico (inhibidor de hongos).

b. Dieta de cafetería

Se diseñaron varias combinaciones de alimentos, las cuales se cambiaron diariamente. Se consideraron los siguientes valores para la distribución de macronutrientes: aproximadamente 10% de proteína, 40% de carbohidratos totales, de los cuales 20% fueron carbohidratos simples y 50% de grasa total con un aporte del 15% de grasa saturada. En el anexo C y D se presenta la información nutricional y comercial de los alimentos utilizados.

Se incluyeron 48 alimentos de consumo humano, disponibles para población costarricense, que reportaban en su etiqueta nutricional al menos la siguiente información: carbohidratos totales, proteínas, grasas totales y valor energético; o bien que ésta información pudiese ser consultada en la base de datos de composición de alimentos de la *United States Department of Agriculture (USDA)*, con el programa para el análisis del valor nutritivo de los alimentos, *Valornut*, de la Escuela de Nutrición, de la Universidad de Costa Rica o con el programa *Nutrition Data System for Research (NDSR)*, de la Universidad de Minnesota (USDA, 2017; UCR, 2017; University of Minnesota, 2017).

F. Recolección de datos

1. Selección de los alimentos para la elaboración de la “DCAF”

Primeramente, se seleccionaron alrededor de 30 alimentos (sólidos y líquidos), cuyo valor nutricional se asemejó al perfil de la dieta de cafetería. Segundo, los alimentos debían estar disponibles y ser consumidos por la población de Costa Rica, basado en los resultados

de consumo de alimentos en la población urbana costarricense con edades comprendidas entre los 15 y 65 años de edad, obtenidos del proyecto “Balance energético y factores asociados a la obesidad en la población costarricense”, registrado en la Vicerrectoría de la Investigación bajo el No. 422-B2-320. Algunos de estos alimentos fueron galletas, cereales, jugos, quesos, embutidos, chocolates, leche, entre otros.

Además, se consideraron aspectos como el estado físico del alimento y los cambios que pudiesen afectar la recolección de los sobrantes, luego de ser expuesto a los animales. Para esto, los alimentos se mantuvieron por un período de 24 horas en condiciones ambientales similares a las que estuvieron expuestos los animales durante el período experimental, pero sin la presencia de los animales. En esta fase, los alimentos que presentaran cambios importantes en su estado físico fueron eliminados del estudio. Una vez que se seleccionaron estos alimentos, se diseñó una serie de combinaciones acorde con la distribución de macronutrientes (grasa, proteína y carbohidratos) de la dieta de cafetería. Las combinaciones se fueron evaluando en el transcurso del experimento para determinar la preferencia de alimentos por parte de las ratas y la facilidad para la cuantificación del consumo, además, durante el experimento se incluyeron algunos alimentos adicionales a los seleccionados inicialmente, que cumplieran con las características previamente mencionadas. La lista de alimentos y sus respectivas marcas comerciales que se utilizaron para realizar las combinaciones de alimentos y bebidas de la DCAF se presentan en el anexo E.

2. Animales y condiciones de alojamiento

Al iniciar la parte experimental, los animales se trasladaron al cuarto de animales del LEBi® para su respectiva aclimatación al día posnatal 22, luego del destete, y fueron alojados individualmente en jaulas de policarbonato (595mm x 380mm x 200mm), con un ciclo de 12:12 horas luz/día por dos semanas para permitir la aclimatación de los animales y para la recolección de datos necesarios para la distribución de los animales. Durante el transcurso de todo el experimento se registró diariamente la temperatura y la humedad con promedio de $23,85^{\circ}\text{C} \pm 0,14$ (error estándar) y $59,85\% \pm 0,75$, respectivamente. El lavado de jaulas y los cambios de cama (burucha) se realizaron dos veces por semana. Los

animales fueron asignados a dos grupos ($n=8$). Los grupos se establecieron mediante la técnica del balanceo considerando las siguientes características de cada animal: peso, madre (para reducir la posibilidad de efectos del cuidado materno y de la genética entre animales hermanos), cantidad de alimento estándar consumido en un período de 24 horas y los niveles basales en sangre de glucosa, colesterol total y triglicéridos. Los resultados de estas variables se pueden observar en el anexo F. Una vez establecidos los niveles de dichas variables para cada animal (ej. ambos grupos iniciaron con una varianza similar respecto a las variables de elección), los sujetos fueron asignados aleatoriamente a los grupos. El período experimental tuvo una duración de ocho semanas.

3. Exposición a las dietas.

Un grupo de animales se expuso a la DCAF, que consistió en brindar a los animales diariamente una combinación de tres alimentos de consumo humano y el alimento estándar o una combinación de tres alimentos, el alimento estándar y una bebida hipercalórica. Los alimentos fueron ofrecidos a los animales en recipientes separados y en una cantidad suficiente que garantizara una exposición de aproximadamente 22 horas. Además, se les colocó diariamente un bebedero con 100 ml de agua y, los días que correspondía, 100 ml de la bebida. El grupo DC estuvo expuesto solamente al alimento estándar y agua *ad libitum*. En una jaula sin animales, se colocó la misma combinación de alimentos ofrecida a los animales para evaluar cambios en los alimentos, como hidratación o deshidratación; sufridos solo por la mera exposición al ambiente del bioterio. Los alimentos se cambiaron cada día durante seis días consecutivos a la semana, entre las 15:00-17:00 horas. Se escogió esa hora para que los alimentos estuvieran frescos previo al inicio del ciclo nocturno (6:00 pm), el cual es el período de mayor activación de la rata, donde tienen lugar 2/3 partes de los tiempos de alimentación.

4. Determinación del consumo de alimento.

Los alimentos se pesaron en una balanza granataria antes de ser presentados a los animales, y al día siguiente, se pesó el sobrante para la determinación del consumo. Se recolectaron todos aquellos restos de alimentos que se encontraban fuera del recipiente, en las heces, en la burucha y se removió esta última para coleccionar restos de comida en la base

de la jaula de policarbonato. El consumo de alimentos se determinó mediante la diferencia del peso inicial de los alimentos menos la cantidad sobrante. Este dato, además, se corrigió por pérdidas o ganancias de peso por la exposición ambiental, considerando los datos de pérdida o ganancia de los alimentos colocados en la jaula sin animales como factor de corrección. Los datos para la medición del consumo fueron recolectados en el instrumento mostrado en el anexo G. En el caso del consumo de agua y bebidas hipercalóricas, se utilizó una probeta para determinar el volumen consumido. Tanto las bebidas como el agua fueron expuestas a condiciones ambientales en una jaula sin animales, para considerar pérdidas por goteo o colocación del bebedero. El cálculo del consumo de líquido se obtuvo por diferencia (ej. volumen pre-consumo - volumen post consumo) y considerando además la cantidad por pérdidas. Los datos para la medición del consumo de bebidas y agua fueron recolectados en el instrumento mostrado en el anexo I.

Los cálculos correspondientes a la ingesta de energía y macronutrientes se realizaron por medio de las siguientes fórmulas:

Energía (kcal): $(\text{Kilocalorías reportadas para el producto en } 100 \text{ g} \times \text{los gramos del alimento consumido por el animal}) / 100 \text{ g}$.

Macronutrientes: $(\text{Gramos del macronutriente reportados para el producto en } 100\text{g} \times \text{los gramos del alimento consumido por el animal}) / 100 \text{ g}$

Eficiencia energética: $(\text{ganancia de peso (g)} / \text{kilocalorías consumidas por el sujeto (kcal)})$

5. Mediciones biométricas y metabólicas

Durante seis días a la semana, se pesó a los animales por medio de una balanza granataria, además se midió la LHA al inicio y al final del experimento. A partir de los datos anteriores se calculó el índice de Lee y el IMC, para determinar el estado nutricional del animal.

5.1 Medición de peso y LHA

Para la medición del peso el procedimiento consistió en colocar al animal en un recipiente sobre una balanza granataria, previamente tarada, y registrar el peso en gramos (g). La medición de LHA se determinó colocando al animal sobre una mesa en decúbito ventral utilizando una cinta métrica (cm), iniciando la medida en el hocico y enseguida ubicando el ano de la rata (punto donde nace la cola) para finalmente dar lectura a la medida. Los formularios para el registro del peso del animal y la LHA se encuentran en el anexo J.

5.2 Índices relacionados con el estado nutricional de los animales

- a. Índice de Lee: raíz cúbica del peso corporal (g) / longitud en cm.
- b. Índice de masa corporal: peso corporal (g) / longitud en cm^2 .
- c. Índice de adiposidad: peso del tejido adiposo blanco (perigonadal + retroperitoneal) expresado como porcentaje del peso corporal total (Bernardis, 1970; Novelli et al., 2006).
- d. Peso del hígado: peso en gramos del hígado extraído al final del experimento.
- e. Peso del tejido mesentérico: peso en gramos del tejido mesentérico extraído al final del experimento.

Finalizada la exposición a las dietas, los animales fueron eutanasiados por medio de decapitación después de un ayuno de 12 horas. Se recolectó sangre troncal para la realización de mediciones en suero del perfil de lípidos, ácido úrico y glucosa. La obtención de suero se realizó por centrifugación a 3000 Xg por 10 min a 4°C. Posteriormente, el suero se almacenó a -80°C hasta su análisis. Se disecó y se pesó el tejido adiposo blanco (retroperitoneal y el perigonadal), el hígado y el intestino de los animales.

La medición de las variables bioquímicas se hizo por medio de dos métodos: para los TG se hizo uso del dispositivo portátil *Accutrend Plus de Accu-Chek*, validado para realizar este tipo pruebas bioquímicas en sangre de humanos y roedores (Carrillon et al., 2013; Souza, Neto, Queiroz, Augusto y Bru, 2016). Además, se evaluaron los niveles de glucosa, CT, C-HDL, C-LDL y ácido úrico mediante un análisis enzimático de la muestra

de suero del animal. Este análisis se llevó a cabo en la Sección de Análisis Clínico de la Escuela de Microbiología de la Universidad de Costa Rica.

G. Análisis de datos

La información obtenida para el consumo de alimentos sólidos y líquidos se sistematizó en hojas de cálculo del programa de Microsoft Excel. El cálculo de la ingesta energética y el consumo de macronutrientes se realizó a partir de dos métodos: la información nutricional brindada por la etiqueta comercial del producto y la información obtenida por medio del programa *Nutrition Data System for Research (NDSR)*, de la Universidad de Minnesota (University of Minnesota, 2017). Los datos referentes a medidas biométricas como peso corporal, peso de tejidos adiposos y órganos, valores de química clínica y consumo de energía y macronutrientes fueron analizados haciendo uso de un Análisis de Varianza (ANOVA), univariado y de medidas repetidas, con los grupos control (DC) y experimental (DCAF) como factor entre grupos y con días como factor intragrupos. Además, se realizaron análisis de correlación de Pearson para las mediciones bioquímicas, biométricas y de ingesta de alimentos. Los datos fueron presentados como promedios (M) \pm error estándar de la media (EE). Los valores de p inferiores a $< 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

V. RESULTADOS

El experimento tuvo una duración total de 8 semanas. Se sometieron y completaron el período experimental un total de 16 ratas macho de la cepa Wistar. Durante el experimento no se observaron malestares físicos como: diarrea, brotes en la piel, cambios en el pelaje o algún otro signo que pudiera asociarse a la exposición de alimentos.

1. Características organolépticas de los alimentos utilizados para la DCAF.

En la siguiente tabla se presentan los resultados obtenidos para el análisis de la composición nutricional de los alimentos utilizados en el modelo DCAF. Para dicho análisis se utilizaron dos fuentes de información: la información nutricional presentada en las etiquetas comerciales de los alimentos y la base de datos del programa *NDSR* de la Universidad de Minnesota.

Tabla III. Ingesta total de energía y consumo de macronutrientes por los animales expuestos a la DCAF según los datos reportados en las etiquetas nutricionales y el programa *NDSR* de la Universidad de Minnesota, durante el período de junio-agosto del 2017.

Energía(kcal)/ Macronutriente (g)	Etiquetas		<i>NDSR</i>		<i>F</i>	<i>P</i>	η^2
	Nutricionales		Promedio	EE			
Energía	6429,26	37,24	6815,28	334,11	1,33	0,267	0,30
Carbohidratos	738,44	53,22	736,52	38,02	0,001	0,972	0,10
Azúcar	209,57	16,48	316,79	20,04	17,07	0,001	0,74
Fibra	23,51	1,45	17,03	1,15	12,23	0,004	0,47
Proteínas	218,59	9,26	232,08	9,83	0,33	0,998	0,26
Grasas	324,95	10,38	347,33	10,81	2,23	0,158	0,37
Grasa saturada	113,54	4,17	122,63	3,69	2,66	0,125	0,40

Los grados de libertad para el ANOVA son 1, 14.

Como lo muestra la tabla anterior, para los únicos macronutrientes que se obtuvo valores significativamente diferentes fue para la fibra y los azúcares simples. Las etiquetas nutricionales reportaron un mayor aporte de fibra y un menor aporte de azúcares que el programa *NDSR*. La base de datos del programa *NDSR* reporta alrededor de 194 componentes nutricionales del producto, sin embargo, no se incluyeron todos en este estudio. Al proveer una información más completa que la aportada por etiquetas nutricionales de los productos, se utilizó esta para el análisis y cálculo de los datos presentados en los siguientes apartados.

En total, 48 alimentos constituyeron el modelo de alimentación DCAF, el cual se ofreció a los animales durante 56 días. Se realizaron diferentes combinaciones conformadas por tres alimentos sólidos, que se cambiaron diariamente, seis veces por semana. En 24 de los 56 días, se ofreció una bebida hipercalórica como parte de la combinación. Todos los alimentos fueron ofrecidos *ad libitum*.

Los alimentos se clasificaron según las siguientes características: el sabor, la textura y la densidad energética. Además, se determinó el índice de preferencia (IP) del alimento o combinación, el cual se obtuvo dividiendo la cantidad de alimento consumido entre la cantidad de alimento expuesto. En este apartado se exponen los resultados obtenidos para estas variables.

Para el atributo sabor, los alimentos se categorizaron como dulces o no dulces. Se encontró que los animales mostraron mayor preferencia por los alimentos no dulces. En la siguiente tabla se presenta el promedio de consumo de los alimentos según el sabor de los alimentos ofrecidos.

Tabla IV. Preferencia de los alimentos, en porcentaje, según el sabor de los alimentos ofrecidos a las ratas Wistar del grupo experimental, durante el período de junio-agosto del 2017.

Sabor	N	Promedio (%)	EE	P	F	η^2
No dulce	14	45,32	6,38	0,031	4,92	0,097
Dulce	34	30,44	3,41			

Los grados de libertad para el ANOVA son 1,46.

Se diferencian seis tipos de texturas para la caracterización de los alimentos. No se encontró un efecto en la preferencia del alimento por el atributo textura ($F_{(6, 41)}=2,056$, $p=0,080$, $\eta^2=2,3$), en la siguiente tabla se exhiben los tipos de texturas, ejemplos de alimentos incluidos en cada categoría y el promedio de preferencia respectivo.

Tabla V. Índice de preferencia, (%), para los alimentos según el atributo textura para los alimentos expuestos en la dieta de cafetería durante el período de junio-agosto del 2017.

Textura	N	Alimentos	IP (%)	EE
Líquido	14	Bebidas	28,15	5,27
Suave	1	Cangrejos de queso	45,24	4,02
Gomoso	4	Pasas, gomitas	8,91	4,72
Blando	2	Chocolates	24,91	9,53
Carnoso	6	Quesos, embutidos	57,82	8,98
Crujiente	7	Barras de cereales, sorbetos, bolitas de queso, galletas crujientes saladas.	38,81	4,85
Duro	14	Semillas, galletas dulces, cereal de desayuno, alimento estándar	37,58	3,17

Los grados de libertad para el ANOVA son 1,46.

En las tablas VI y VII se muestran las cinco bebidas y alimentos con mayores IP, para el caso de los alimentos específicamente, se indican aquellos que obtuvieron un IP superior al 50%.

Tabla VI. IP, densidad energética y composición nutricional para las cinco bebidas con mayor aceptación parte de las ratas expuestas a la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.

Bebida	IP (%)	Densidad energética (kcal/g)	Grasa (g)	CHO (g)	Proteína (g)	Azúcar (g)
Leche con sirope	54,3	1,44	3,3	27,7	3,2	12,60
Leche con rompopo	49,7	0,98	4,2	10,9	4,0	10,14
Leche con chocolate	49,6	1,35	4,5	19,4	4,4	18,37
Leche evaporada azucarada	45,9	1,25	3,8	20,0	3,4	19,99
Sirope diluido	42,3	0,85	0,1	23,0	0,0	8,02

Los grados de libertad para el ANOVA son 1,46. Los valores están calculados para una porción de 100ml.

Tabla VII. IP, densidad energética y composición nutricional para los alimentos con un consumo mayor al 50% por parte de las ratas expuestas a la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.

Alimento	IP (%)	Densidad energética (kcal/g)	Grasa (g)	CHO (g)	Proteína (g)	Azúcar (g)
Mortadela	91,47	3,07	27,70	3,20	11,10	3,04
Galletas	76,40	4,60	20,09	68,62	2,86	37,82
Cocanas						
Queso	68,76	2,99	23,82	2,98	18,09	5,50
Salchichón	68,33	3,39	28,36	0,00	19,43	0,00
Galletas	60,73	4,60	20,09	68,62	2,86	37,81
Tuareg						
Sorbeto	59,85	4,74	17,66	73,53	5,88	32,31
Bolitas de queso	59,28	5,65	35,24	56,09	5,81	3,46
Quesitos	55,90	4,84	18,15	68,55	8,06	4,03
Salchichas	54,70	3,32	27,98	0,35	18,21	0,00

Los grados de libertad para el ANOVA son 1,46. Los valores mostrados están calculados para una porción de 100 g.

Los datos de la tabla VI muestran que las ratas prefirieron aquellas bebidas con una mayor densidad energética y aporte de carbohidratos simples, principalmente. Además, los animales consumieron en mayor medida aquellas bebidas que contenían leche en comparación con las de agua, por ejemplo, el sirope, té de frutas o gelatina.

La DCAF estuvo compuesta por 40 combinaciones de alimentos y bebidas. La mayoría de las combinaciones se presentaron solamente una vez durante el período de experimentación. Las combinaciones expuestas a los animales más de una vez, se promediaron según la cantidad de exposiciones. Mediante un ANOVA de medidas repetidas se determinó el efecto del tipo de combinación ofrecida en la ingesta energética de los animales.

En la siguiente tabla se exponen las combinaciones en las que el valor del límite inferior de la ingesta energética superó al valor del promedio general de energía consumida por los animales.

Tabla VIII Promedio de calorías (kcal) aportadas por las combinaciones que mostraron mayor ingesta energética en ratas expuestas a la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.

Combinación de alimentos	Promedio (kcal)	EE
Perlitas, palitos de queso, queso, bebida de té frío.	197,15	17,97
Galletas boquitas, chocolate, mortadela, bebida de leche y rompopo.	147,45	4,75
Galletas cocanas, galletas mantequillas y queso.	169,93	17,19
Sorbeto, maní, salchichón, bebida de crema de coco con azúcar.	169,60	9,16
Maní, galletas óreo, salchichas, bebida de leche con chocolate.	154,21	7,61
Galletas cocanas, gomitas perlitas, cereal, bebida de leche con sirope.	144,37	6,70
Salchichas, galletas yipy, snack quesitos, bebida de leche con sirope.	210,50	0,777

*Todas las combinaciones incluyen alimento estándar.

El promedio general para la ingesta de energía según el tipo de combinación fue de 124,67 kcal (EE=4,40). El tipo de combinación ofrecida mostró un efecto significativo en la cantidad de energía consumida por las ratas ($F_{(4,944, 34,608)}=27,288, p=0,001, \eta p^2=79,6$).

Se analizó el efecto de algunas características de la combinación como la presencia de bebida hipercalórica, predominio de un macronutriente como fuente de energía, densidad energética de la combinación en el consumo de alimentos, agua o la ingesta de macronutrientes y energía. A continuación, se muestran estos resultados.

Las combinaciones de alimentos ofrecidas a los animales del grupo DCAF se clasificaron en dos grupos según el porcentaje energético aportado por los macronutrientes grasa y carbohidratos. Para esta clasificación se tomó como referencia la distribución porcentual general de la DCAF (tabla XV). Los días en que se ofrecieron combinaciones consideradas altas en grasa, el consumo de alimentos sólidos fue significativamente mayor, los resultados de este análisis se presentan en la siguiente tabla.

Tabla IX. Cantidad de alimentos sólidos consumidos (g), por el grupo DCAF, según el macronutriente predominante en la combinación, durante el período de junio-agosto del 2017.

Macronutriente	N	Consumo de alimentos			F	P	η^2
		Promedio (g)	EE				
Carbohidratos	19	19,77	2,26	16,53	0,001	0,23	
Grasas	37	28,36	0,98				

Los grados de libertad para el ANOVA son 1,54.

El tipo de combinación ofrecida, según el predominio de un macronutriente (grasa o carbohidratos), no tuvo efecto sobre la ingesta energética ($F_{(1,54)}=0,51$, $p=0,475$, $\eta^2=0,009$). El consumo de alimentos totales (sólidos y líquidos) por parte de las ratas del grupo DCAF correlacionó positivamente con la ingesta de carbohidratos ($r=0,923$, $p=0,001$), pero si se considera solamente el consumo de alimentos sólidos, se encuentra que correlaciona de manera positiva con la ingesta de grasa ($r=0,640$, $p=0,001$). Se encontró una correlación negativa entre la densidad energética de la combinación y el consumo de alimento totales (sólidos y líquidos) ($r=-0,772$, $p=0,001$), una correlación en la misma dirección también se encontró cuando se analiza el consumo de los alimentos individualmente ($r=-0,603$, $p=0,001$).

Tabla X. Diferencia en el consumo de alimentos sólidos (g) según la presencia de bebida en la combinación, durante el período de junio-agosto del 2017.

Combinación	N	Consumo de alimento			F	P	η^2
		Promedio (g)	EE				
Sin Bebida	32	26,27	1,65	0,70	0,41	0,13	
Con Bebida	24	24,35	1,48				

Los grados de libertad para el ANOVA son 1,54.

La presencia de bebida como parte de la combinación no afectó la cantidad de alimentos sólidos consumidos, pero sí incrementó de manera significativa la ingesta de energía, esta información se presenta en la siguiente tabla.

Tabla XI. Diferencia en el consumo de energía (kcal) según la presencia de bebida en la combinación, durante el período junio-agosto, 2017.

Combinación	N	Consumo de energía (kcal)			F	P	η^2
		Promedio (kcal)	EE				
Sin Bebida	32	104,34	6,97	10,03	0,003	0,16	
Con Bebida	24	144,85	11,48				

Los grados de libertad para el ANOVA son 1,54.

Como se presenta en la tabla XII, los días en que se expuso a los animales del grupo DCAF a una bebida azucarada como parte de la combinación, los animales mostraron un mayor consumo de carbohidratos. Sin embargo, la presencia de bebida no tuvo un efecto en la ingesta de proteínas ($F_{(1,54)}=1,27$, $p=0,265$, $\eta^2=0,023$) y de grasa ($F_{(1,54)}=0,56$, $p=0,814$, $\eta^2=0,01$).

Tabla XII. Diferencia en el consumo de carbohidratos (g) según la presencia de bebida en la combinación, durante el período de junio-agosto del 2017.

Combinación	N	Consumo de CHO			F	P	η^2
		Promedio (g)	EE				
Sin Bebida	32	8,39	2,07	12,42	0,001	0,188	
Con Bebida	24	19,51	2,39				

Los grados de libertad para el ANOVA son 1,54.

La tabla XIII, compara los promedios de consumo de agua de los animales entre los días en que se dispuso agua en conjunto con una bebida hipercalórica contra aquellos en que solamente se ofreció agua. La presencia de la bebida redujo prácticamente en un 50% la cantidad de agua consumida por los animales.

Tabla XIII. Diferencia en el consumo de agua (ml) según la presencia de bebida en la combinación, durante el período junio-agosto, 2017.

Combinación	N	Consumo de agua			P	η^2
		Promedio (ml)	EE	F		
Sin Bebida	32	27,75	2,17	22,25	0,001	0,23
Con Bebida	24	14,57	1,43			

Los grados de libertad para el ANOVA son 1,54.

En promedio, la DCAF tuvo una densidad energética de 3,32kcal/g (EE \pm 0,14), como se muestra en la tabla XIV la presencia de bebida afectó significativamente esta variable, disminuyendo la densidad energética de la combinación, sin embargo, incrementó la cantidad de energía consumida como se mostró en la tabla XI.

Tabla XIV. Diferencia en la densidad energética (kcal/g), de la combinación según la presencia de bebida en la combinación, durante el período junio-agosto, 2017.

Combinación	N	Densidad energética			P	η^2
		Promedio (kcal/g)	EE	F		
Sin Bebida	32	4,00	0,17	32,13	0,001	0,37
Con Bebida	24	2,47	0,20			

*Los grados de libertad para el ANOVA son 1,54.

2. Consumo de alimentos e ingesta de energía y macronutrientes en los animales DC y DCAF.

A continuación, se describen los resultados obtenidos para el consumo de alimentos y líquidos, además de la ingesta correspondiente de energía, macronutrientes y micronutrientes, según el tipo de dieta administrada a los animales.

La siguiente tabla describe la distribución porcentual de los diferentes macronutrientes, según el aporte de energía, para cada uno de los tratamientos dietéticos administrados. Para los animales expuestos a la DC, el macronutriente más significativo en el aporte de energía fueron los carbohidratos representado el 62,47% de las kilocalorías

totales ingeridas, mientras que para la DCAF la grasa aportó la mayor cantidad de kilocalorías con un 44,76%.

Tabla XV. Distribución porcentual del aporte energético proveniente de los macronutrientes para el grupo DC y DCAF, durante el periodo de junio-agosto del 2017.

Macronutriente	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	ηp^2
	Promedio	EE	Promedio	EE			
Carbohidratos	62,47	0,00	41,97	1,16	310,16	0,001	0,957
Proteínas	23,13	0,00	13,27	0,37	709,15	0,001	0,981
Grasas	14,38	0,00	44,76	0,90	1144,05	0,001	0,988

Los grados de libertad para el ANOVA son (1,14). (n=16, 8 por grupo).

La eficiencia energética considera la ganancia de peso por lo animales según la cantidad de energía consumida por estos, como se muestra en la tabla XVI, esta variable fue mayor para la DC.

Tabla XVI. Eficiencia energética para la DC y la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.

Parámetro	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	ηp^2
	Promedio (g/kcal)	EE	Promedio (g/kcal)	EE			
Eficiencia energética	5,03	0,14	4,08	0,09	32,662	0,001	0,700

Los grados de libertad para el ANOVA son (1,14). (n=16, 8 por grupo).

En la tabla XVII se muestran los datos referentes al consumo de alimentos sólidos e ingesta tanto de energía como de macronutrientes según el tratamiento dietético. Estos datos se exponen como consumo de alimentos e ingesta de energía y macronutrientes diaria y semanal total.

Tabla XVII. Ingesta diaria de energía y macronutrientes para las ratas Wistar alimentadas con la DC y la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.

Parámetro	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	η^2
	Promedio	EE	Promedio	EE			
Ingesta (g)	21,80	0,85	25,44	1,03	7,859	0,014	0,360
Energía (kcal)	71,95	2,82	121,70	4,18	97,400	0,001	0,874
Carbohidratos (g)	12,94	0,51	13,15	0,68	0,060	0,810	0,004
Fibra (g)	1,26	0,05	0,47	0,03	191,723	0,001	0,932
Proteínas (g)	4,79	0,19	4,14	0,17	6,353	0,024	0,312
Grasas (g)	1,32	0,05	6,20	0,19	597,682	0,001	0,977

Los grados de libertad para el ANOVA son (1,14). (n=16, 8 por grupo).

En la tabla XVII se muestra que no existen diferencias entre los grupos en el consumo diario de carbohidratos, pero sí para los demás macronutrientes y para la ingesta energética. Una característica importante de la DCAF es su elevado contenido de carbohidratos simples y grasa saturada. En el modelo de alimentación DCAF utilizado en esta investigación, del total de los carbohidratos consumidos, un 31,56% fueron en forma de carbohidratos simples y en el caso de las grasas saturadas estas representaron el 35,32% del total de los ácidos grasos consumidos.

En cuanto a la ingesta total de alimento, los animales expuestos a la DCAF consumieron $2622,02 \pm 75,34$ gramos ($F_{(1,14)}=172,89$, $p=0,001$, $\eta^2=0,925$), mientras que los animales de DC consumieron solamente $1221,07 \pm 75,34$ gramos de alimento, siendo esta diferencia entre ambos grupos de 114,73%.

Los datos presentados en la tabla XVIII indican la ingesta de energía (kcal) y macronutrientes (g) totales, a lo largo del período experimental.

Tabla XVIII Ingesta total de energía y macronutrientes para las ratas Wistar alimentadas con la DC y la DCAF, durante el período junio-agosto del 2017.

Parámetro	DC		DCAF		F	P	ηp^2
	Promedio	EE	Promedio	EE			
Energía (kcal)	4029,53	157,74	6815,28	234,07	97,403	0,001	0,874
Carbohidratos (g)	724,83	28,37	736,53	38,02	0,061	0,809	0,004
Fibra (g)	70,95	2,77	17,02	1,15	321,70	0,001	0,958
Proteínas (g)	268,39	10,51	232,08	9,82	6,370	0,024	0,313
Grasa (g)	74,24	2,90	347,33	10,81	594,92	0,001	0,977

Los grados de libertad para el ANOVA son (1,14). (n=16, 8 por grupo).

En la siguiente tabla se reportan los datos obtenidos del consumo de grasa y carbohidratos de los animales de la DCAF durante el período experimental.

Tabla XIX. Ingesta total de grasa y carbohidratos, en gramos, para las ratas Wistar alimentadas con la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.

Parámetro	Promedio	EE
Grasa (g)	347,33	38,02
Grasa monoinsaturada (g)	127,92	4,14
Grasa poliinsaturada (g)	33,62	1,54
Carbohidratos (g)	736,52	38,02
Azúcar (g)	316,79	20,04

Los componentes de grasa monoinsaturada, grasa poliinsaturada y azúcar no se reportan en la etiqueta del alimento estándar, por lo que no se puede realizar la comparación con el grupo DC. El consumo de azúcar representó un 43% de los carbohidratos consumidos. El consumo de ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados representó un 36% y un 10%, respectivamente, del total de grasa consumida. Se encuentra una correlación positiva entre el consumo de energía y la grasa monoinsaturada ($r=0,760$, $p=0,029$).

Tabla XX. Ingesta total en gramos, por semana para las ratas Wistar alimentadas con la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.

Semana	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	ηp^2
	Promedio (g)	EE	Promedio (g)	EE			
Semana 1	196,98	6,13	176,11	12,93	2,127	0,167	0,132
Semana 2	195,50	9,14	209,82	9,77	1,146	0,302	0,076
Semana 3	173,34	7,21	178,90	7,01	0,274	0,609	0,019
Semana 4	160,81	7,00	192,95	8,89	8,072	0,013	0,366
Semana 5	128,34	5,93	169,90	6,84	21,032	0,001	0,600
Semana 6	127,25	6,19	159,96	8,33	9,937	0,007	0,415
Semana 7	133,20	5,16	190,96	7,82	37,952	0,001	0,731
Semana 8	105,65	4,34	160,44	5,55	60,363	0,001	0,812

Los grados de libertad para el ANOVA son (1,14). (n=16, 8 por grupo).

Como lo muestra la tabla anterior, los animales expuestos a la DCAF mantuvieron una ingesta mayor de alimento desde la semana dos y esta diferencia se torna significativa a partir de la semana cuatro manteniéndose a lo largo del experimento.

Tabla XXI. Ingesta energética total (kcal), por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de junio-agosto del 2017.

Semana	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	ηp^2
	Promedio (kcal)	EE	Promedio (kcal)	EE			
Semana 1	198,98	6,13	571,38	47,38	61,390	0,001	0,814
Semana 2	195,50	9,14	494,70	22,97	146,436	0,001	0,913
Semana 3	173,34	7,21	292,72	23,20	24,146	0,001	0,633
Semana 4	160,81	6,99	253,82	11,03	50,647	0,001	0,783
Semana 5	128,33	5,93	270,27	9,71	155,444	0,001	0,917
Semana 6	127,25	6,18	301,09	12,80	149,401	0,001	0,914
Semana 7	133,20	5,16	190,96	7,82	37,952	0,001	0,731
Semana 8	105,65	4,34	247,06	5,67	391,149	0,001	0,965

Los grados de libertad para todos los ANOVAS son de (1,14). (n=16, 8 por grupo).

El grupo DCAF tuvo una ingesta energética total significativamente mayor que el grupo control desde la semana uno y se mantuvo de esa manera durante todas las semanas de experimentación.

En la siguiente tabla se presentan los datos referentes al consumo de alimento estándar, se puede observar que desde la semana uno, los animales expuestos a la DCAF consumieron menor cantidad alimento estándar que el grupo DC. Esta diferencia se mantuvo hasta la semana ocho. Esto refleja que los animales del grupo DCAF preferían el consumo de los alimentos de la DCAF al alimento estándar.

Tabla XXII. Consumo de alimento estándar (g), por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de junio-agosto del 2017

Semana	DC		DCAF		F	P	η^2
	Promedio (g)	EE	Promedio (g)	EE			
Semana 1	196,98	6,13	53,49	6,10	274,688	0,001	0,952
Semana 2	195,50	9,14	70,07	7,71	110,002	0,001	0,887
Semana 3	173,34	7,21	13,11	2,80	429,339	0,001	0,968
Semana 4	160,81	7,00	6,95	1,98	419,816	0,001	0,968
Semana 5	128,34	5,93	4,27	0,64	431,153	0,001	0,969
Semana 6	127,25	6,19	6,05	1,18	369,891	0,001	0,964
Semana 7	133,20	5,16	24,59	4,26	262,953	0,001	0,949
Semana 8	105,65	4,34	2,66	0,94	536,307	0,001	0,975

Los grados de libertad para el ANOVA son (1,14). (n=16, 8 por grupo).

Los datos de la tabla XXII muestran el consumo de energía total en kilocalorías por parte de ambos grupos por semana. Los animales de la DCAF mantuvieron una ingesta mayor de energía durante todas las semanas en comparación con la ingesta de los animales de la DC. La DCAF incrementó la ingesta de energía en un 88% ($F_{(0,7)}=883,21$, $p=0,001$, $\eta^2=0,992$), indistintamente del aumento significativo en el consumo energético que ocurrió como consecuencia del cambio gradual en la ingesta alimenticia a través de las semanas ($F_{(7,98)}=288,408$, $p=0,001$, $\eta^2=0,375$).

Tabla XXIII. Consumo de energía total (kcal) por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de junio-agosto del 2017.

Semana	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	η^2
	Promedio (kcal)	EE	Promedio (kcal)	EE			
Semana 1	650,04	20,24	1047,97	58,63	41,158	0,001	0,746
Semana 2	645,15	30,16	998,28	42,57	45,808	0,001	0,766
Semana 3	572,02	23,78	834,65	29,65	47,745	0,001	0,773
Semana 4	530,68	23,09	823,68	34,49	49,833	0,001	0,781
Semana 5	423,51	19,60	737,55	20,33	123,665	0,001	0,898
Semana 6	419,92	20,42	870,70	32,08	140,499	0,001	0,909
Semana 7	439,56	17,04	686,30	25,28	65,506	0,001	0,824
Semana 8	348,64	14,34	761,74	22,22	243,932	0,001	0,946

Los grados de libertad para todos los ANOVAS son de (7,98). (n=16, 8 por grupo).

Tabla XXIV. Consumo de carbohidratos totales (g), por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de junio-agosto del 2017.

Semana	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	η^2
	Promedio (g)	EE	Promedio (g)	EE			
Semana 1	116,93	3,64	174,22	13,47	16,860	0,001	0,546
Semana 2	116,05	5,42	140,00	7,19	7,071	0,019	0,336
Semana 3	102,89	4,28	71,92	7,4	12,940	0,003	0,480
Semana 4	95,46	4,15	66,53	6,37	14,465	0,002	0,508
Semana 5	76,18	3,52	62,59	3,93	6,619	0,022	0,321
Semana 6	75,53	3,67	89,93	4,38	6,348	0,025	0,312
Semana 7	79,06	3,06	52,45	2,19	1,588	0,228	0,721
Semana 8	62,71	2,58	68,14	3,45	0,300	0,592	0,102

Los grados de libertad para todos los ANOVAS son de (1,14). (n=16, 8 por grupo).

Los animales del grupo DCAF mostraron una disminución en el consumo de carbohidratos asociado al paso de las semanas ($F_{(1,517,10,617)}=58,889$, $p=0,001$, $\eta^2=0,894$) y además un consumo menor respecto al grupo control, efecto que se torna más robusto cuando se considera la cantidad de alimento consumidos. También, el paso de las semanas

tuvo un efecto en el consumo de proteínas ($F_{(2,043,6,005)}=12,348$, $p=0,001$, $\eta^2=0,638$). En la tabla XXV se muestra la ingesta de proteínas promedio por semana, se encontró que en las primeras cuatro semanas el consumo de proteínas fue menor en los animales de DCAF que en los de DC pero esta diferencia dejó de ser significativa a partir de la semana cinco.

Tabla XXV. Consumo de proteínas totales, en gramos, por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de junio-agosto del 2017.

Semana	DC		DCAF		F	P	η^2
	Promedio (g)	EE	Promedio (g)	EE			
Semana 1	43,30	1,35	29,35	1,87	36,503	0,001	0,723
Semana 2	42,97	2,00	35,36	1,79	8,017	0,013	0,364
Semana 3	38,10	1,58	30,50	1,12	15,314	0,002	0,522
Semana 4	35,35	1,54	29,37	1,52	7,623	0,015	0,353
Semana 5	28,21	1,31	26,96	1,20	0,493	0,494	0,034
Semana 6	27,97	1,36	25,30	1,45	1,795	0,202	0,114
Semana 7	29,28	1,13	30,66	1,39	0,598	0,452	0,041
Semana 8	23,22	0,95	23,94	0,88	0,300	0,592	0,021

Los grados de libertad para todos los ANOVAS son de (1,14). (n=16, 8 por grupo).

Como se observa en la tabla XXVI, conforme pasaban las semanas, los animales del grupo DCAF aumentaron la cantidad de ácidos grasos consumidos, la pertenencia al grupo DCAF tuvo un efecto importante en la ingesta de grasa por parte de los animales ($F_{(7,94)}=32,018$, $p=0,001$, $\eta^2=0,821$). En el caso del consumo de este macronutriente es importante resaltar que cuando en el análisis estadístico se controla el consumo de grasa según la cantidad de alimento consumido, el efecto de la DCAF aumenta para todas las semanas.

Tabla XXVI. Consumo de ácidos grasos (g), por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de junio-agosto del 2017.

Semana	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	ηp^2
	Promedio (g)	EE	Promedio (g)	EE			
Semana 1	11,98	0,37	32,32	1,68	139,371	0,001	0,909
Semana 2	11,88	0,55	39,09	1,76	217,212	0,001	0,939
Semana 3	10,54	0,44	49,11	1,65	507,287	0,001	0,973
Semana 4	9,78	0,43	49,89	1,67	538,962	0,001	0,975
Semana 5	7,80	0,36	42,99	1,34	644,906	0,001	0,979
Semana 6	7,74	0,38	47,09	2,04	358,461	0,001	0,962
Semana 7	8,10	0,31	41,19	1,66	381,235	0,001	0,965
Semana 8	6,42	0,26	44,35	1,33	776,896	0,001	0,982

Los grados de libertad para todos los ANOVAS son de (1,14). (n=16, 8 por grupo).

Tal como se observa en la siguiente tabla,, el consumo de fibra entre ambos grupos tuvo una diferencia significativa desde la primera semana de exposición a las dietas correspondientes. Los animales del grupo control consumieron mayor cantidad de fibra que los animales del grupo DCAF.

Tabla XXVII. Consumo de fibra (g), por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de junio-agosto del 2017.

Semana	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	ηp^2
	Promedio (g)	EE	Promedio (g)	EE			
Semana 1	11,44	0,36	2,49	0,25	419,524	0,001	0,968
Semana 2	11,36	0,53	2,09	0,23	253,013	0,001	0,948
Semana 3	10,07	0,42	2,20	0,20	287,354	0,001	0,954
Semana 4	9,34	0,41	3,03	0,35	136,947	0,001	0,907
Semana 5	7,45	0,35	1,55	0,21	213,908	0,001	0,939
Semana 6	7,39	0,36	2,47	0,17	153,940	0,001	0,917
Semana 7	7,73	0,30	1,57	0,11	368,046	0,001	0,963
Semana 8	6,13	0,25	1,47	0,09	306,365	0,001	0,956

Los grados de libertad para el ANOVA son (1,14). (n=16, 8 por grupo).

Los animales expuestos a la DCAF consumieron una cantidad significativamente menor de agua por día, $M=21,96 \pm 1,32$ que los animales expuestos al alimento estándar $M=39,03 \pm 1,32$, ($F_{(1, 14)}=84,18$, $p=0,001$, $\eta p^2=0,857$). En los animales expuestos a la DCAF se encontró una correlación negativa entre los niveles de colesterol total y el consumo de agua ($r=-0,765$, $p=0,027$)

Tabla XXVIII. Consumo de agua (ml), por semana para las ratas Wistar del grupo control y experimental durante el período de junio-agosto del 2017.

Semana	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	ηp^2
	Promedio(ml)	EE	Promedio(ml)	EE			
Semana 1	360,54	4,07	126,16	6,36	936,702	0,001	0,986
Semana 2	480,87	18,90	126,75	17,63	187,729	0,001	0,931
Semana 3	376,87	14,52	184,12	13,61	93,804	0,001	0,870
Semana 4	380,62	19,25	227,00	12,20	45,420	0,001	0,764
Semana 5	372,50	15,87	148,75	11,67	128,927	0,001	0,902
Semana 6	366,25	11,86	179,00	16,03	88,226	0,001	0,863
Semana 7	353,12	9,51	164,25	15,45	108,405	0,001	0,886
Semana 8	295,00	13,72	73,50	7,23	204,001	0,001	0,936

Para todos los ANOVA los grados de libertad son (1,14). (n=16, 8 por grupo).

En el grupo experimental, además de agua, en 24 ocasiones se expuso a los animales al consumo de una bebida hipercalórica. En la siguiente tabla se desglosa el consumo de líquido total (agua + bebida) y se compara con el consumo de líquido del grupo control (agua).

Tabla XXIX. Consumo de líquido total (ml), por semana para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período de junio-agosto del 2017.

Semana	DC		DCAF		F	P	ηp^2
	Promedio(ml)	EE	Promedio(ml)	EE			
Semana 1	360,54	4,07	535,26	48,57	12,85	0,003	0,69
Semana 2	480,87	18,90	411,62	14,78	8,33	0,012	0,61
Semana 3	376,87	14,52	298,25	16,90	12,45	0,003	0,69
Semana 4	380,62	19,25	287,87	10,85	17,61	0,001	0,75
Semana 5	372,50	15,87	249,12	13,37	35,34	0,001	0,85
Semana 6	366,25	11,86	320,12	13,54	6,57	0,023	0,57
Semana 7	353,12	9,51	164,25	15,45	108,40	0,001	0,94
Semana 8	295,00	13,72	160,12	6,14	80,50	0,001	0,92

Los grados de libertad para los ANOVAS son (7,98). (n=16, 8 por grupo).

El transcurso de las semanas tuvo un efecto en la cantidad de líquido total consumido ($F_{(7, 98)}=51,71$, $p=0,001$, $\eta p^2=0,787$) al igual que el grupo de pertenencia de los animales ($F_{(1,14)}=20,41$, $p=0,001$, $\eta p^2=0,593$), siendo mayor el efecto del tiempo en la disminución encontrada en el consumo de líquidos.

3. Resultados biométricos

Al inicio del experimento se tomaron los datos de peso y talla para las 16 ratas; a partir de estos se calculó el IMC y el índice de Lee. En la tabla XXX se reportan los datos obtenidos para los parámetros de peso, longitud, IMC e índice de Lee en las ratas Wistar, según el grupo de pertenencia: DC y DCAF. No se encontraron diferencias significativas para el peso inicial, IMC e índice de Lee, entre los grupos. Como se muestra en la siguiente tabla, hay un efecto marginal en el índice de Lee atribuible a la longitud y no al peso; a pesar de esto, el efecto no fue significativo.

Tabla XXX. Parámetros biométricos al inicio del experimento para las ratas Wistar alimentadas con la DC o la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.

Parámetro biométrico	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	ηp^2
	Promedio	EE	Promedio	EE			
Peso inicial (g)	164,24	4,74	163,01	4,24	0,037	0,850	0,003
Longitud (cm)	17,45	0,14	16,91	0,15	7,069	0,019	0,336
IMC (g/cm ²)	5,39	0,16	5,69	0,12	2,145	0,165	0,133
Índice de Lee (g ^{1/3} /cm)	0,31	0,003	0,32	0,002	4,239	0,059	0,232

Para todos los ANOVAS los grados de libertad son 1,14 (n=16, 8 por grupo).

El peso se tomó durante 6 días por semana a lo largo del experimento hasta el día de la eutanasia. La ganancia de peso fue mayor en un 20,71% para los animales expuestos a la DCAF con respecto a los del grupo control. En la tabla XXXI se muestran los cambios en estas y otras variables biométricas posteriores al período de exposición a las dietas establecidas.

Tabla XXXI. Parámetros biométricos al final del experimento para las ratas Wistar alimentadas con la DC o la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.

Parámetro biométrico	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	ηp^2
	Promedio	EE	Promedio	EE			
Peso final (g)	366,62	11,28	442,00	17,48	13,12	0,003	0,484
Ganancia de peso (g)	202,39	8,54	278,99	13,97	21,84	0,001	0,610
Longitud (cm)	23,50	0,13	23,37	0,08	0,636	0,438	0,043
IMC (g/cm ²)	6,63	0,15	8,08	0,30	18,263	0,001	0,566
Índice de Lee (g ^{1/3} /cm)	0,304	0,002	0,325	0,004	21,38	0,001	0,604
TPG (g)	8,14	0,736	16,69	1,25	34,73	0,001	0,713
TRP (g)	8,81	0,794	18,84	1,59	31,85	0,001	0,695

Para todos los ANOVAS los grados de libertad son 1,14. (n=16, 8 por grupo).

Como se muestra en la tabla anterior, la dieta administrada no tuvo un efecto en la longitud de los animales, pero sí en el peso de los mismos, explicando el 48% del incremento en esta variable. Un efecto aún mayor de la DCAF se obtuvo para los tejidos grasos con un poder observado del 71% y 70% para el TPG y el TRP, respectivamente. A partir de los datos mostrados en las tablas III y IV, puede establecerse que los animales del grupo DCAF incrementaron su peso en un 271,14% en comparación con el peso inicial (de 163 g a 442 g) mientras que en las ratas del grupo control este incremento fue de un 223,22% (de 164 g a 366 g). En los animales expuestos a la DCAF se encontró una correlación positiva entre el peso final y el peso del TRP ($r=0,823$, $p=0,012$). En los animales del grupo control, el peso inicial correlacionó positivamente con el tejido retroperitoneal (TRP $r=0,775$, $p=0,024$).

Se identificaron diferencias entre los grupos con respecto al consumo de energía y macronutrientes y los tejidos adiposos retroperitoneal y perigonadal. En los animales expuestos a la DCAF, se encontró una correlación entre la ingesta de grasa y de carbohidratos con el peso del TRP (grasa total: $r=0,754$, $p=0,031$; carbohidratos ($r=0,727$, $p=0,041$), la grasa saturada ($r=0,814$, $p=0,014$). Para el grupo control se encontró una correlación positiva entre el consumo de grasa y el tejido mesentérico ($r=0,721$ $p=0,044$), esta correlación no se presentó en el grupo DCAF.

En los animales del grupo DCAF, mediante un modelo de regresión lineal se estableció como mejor predictor para el peso del tejido adiposo el consumo de azúcar ($F_{(1, 14)}=44,806$, $p=0,00$, $R=0,875$), pero no el consumo de carbohidratos ($F_{(1, 14)}=2,767$, $p=0,118$, $R=0,406$). En los animales expuestos a la DCAF se obtuvo una correlación negativa entre el consumo de ácidos grasos monoinsaturados y los niveles plasmáticos de glucosa ($r=-0,714$, $p=0,047$)

Tabla XXXII. Promedios para los cambios en el peso (g) durante el experimento para las ratas Wistar del grupo control y grupo experimental, durante el período junio-agosto del 2017.

Semana	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	ηp^2
	Promedio	EE	Promedio	EE			
Semana 1	185,82	5,48	186,67	5,61	0,01	0,916	0,029
Semana 2	224,55	4,61	261,07	3,46	40,08	0,001	0,86
Semana 3	194,82	5,16	208,88	6,50	2,86	0,113	0,41
Semana 4	274,14	8,31	309,67	11,47	6,28	0,035	0,56
Semana 5	256,37	7,88	281,60	10,61	3,64	0,077	0,45
Semana 6	286,58	8,69	334,97	12,95	9,62	0,008	0,64
Semana 7	249,23	7,90	294,30	11,30	10,68	0,006	0,66
Semana 8	257,75	7,97	308,23	12,33	11,82	0,004	0,67

Para todos los ANOVAS los grados de libertad son 1,14. (n=16, 8 por grupo).

Para el aumento de peso de los animales (Tabla XXXII) se obtuvo un incremento semanal ($F_{(1,274, 17,832)}=256, 917, p=0,001, \eta p^2=0,948$) independientemente de la dieta a la que fueron expuestos. Tomando en cuenta este incremento dependiente del tiempo, la DCAF mostró un efecto significativamente mayor en la ganancia de peso de los animales que la DC ($F_{(1,14)}=8,369, p=0,012, \eta p^2=0,374$). Durante el experimento, la diferencia en el peso de los animales se torna significativa en la semana dos, vuelve a ser significativa para la semana cuatro y a partir de la semana seis, esta diferencia se mantiene hasta finalizado el experimento.

4. Alteraciones metabólicas y bioquímicas.

Se determinaron las concentraciones séricas de glucosa, colesterol total, C-HDL, C-LDL, TG y ácido úrico. El colesterol total y el C-HDL presentaron valores significativamente mayores en los animales alimentados con la DC. A pesar de que el

grupo de animales que consumieron la DCAF mostró valores más elevados para la glucosa, TG, C-LDL y ácido úrico, la diferencia encontrada entre los grupos no fue significativa. Estos datos se desglosan en la tabla XXXIII.

Tabla XXXIII. Parámetros metabólicos al final del experimento para las ratas Wistar alimentadas con la DC o la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.

Parámetro metabólico	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	η^2
	Promedio (mg/dL)	EE	Promedio (mg/dL)	EE			
Glucosa	105,75	8,81	107,75	5,30	0,038	0,849	0,003
TG	124,25	14,39	138,75	22,25	0,299	0,593	0,021
CT	68,37	2,70	51,75	3,28	15,304	0,002	0,522
HDL	69,75	2,55	48,38	1,82	46,404	0,001	0,768
LDL	6,62	0,88	7,75	1,10	0,636	0,438	0,043
Ácido Úrico	0,85	0,07	1,20	0,15	3,988	0,066	0,222

Para todos los ANOVAS los grados de libertad son 1,14. (n=16, 8 por grupo).

Se revisó la relación entre los diferentes parámetros bioquímicos y biométricos en todos los animales. Se encontró que el C-HDL correlacionó de manera negativa con el peso final y el peso del hígado ($r=-0,719$, $p=0,044$; $r=-0,791$, $p=0,020$) en los animales del grupo control. Entre los indicadores bioquímicos, el C-LDL correlacionó negativamente con el TRP y TPG en el grupo de animales expuestos a la DCAF ($r=-0,816$, $p=0,013$; $r=-0,920$, $p=0,001$) y el grupo control correlacionó de manera negativa con el peso final ($r=-0,898$, $p=0,002$) con este indicador. Al establecer las correlaciones según el tipo de dieta administrada, en los animales alimentados con la DC correlacionaron de manera positiva con el peso final los TG ($r=0,774$, $p=0,024$). En los animales expuestos a la DCAF el peso final correlacionó de manera positiva con el TPG ($r=0,774$, $p=0,024$).

Mediante pesaje directo se determinó el peso del hígado y del intestino para todos los animales. Se encontró una diferencia significativa entre los grupos en el peso de ambos órganos, sin embargo, el efecto de esta diferencia se asoció al peso de los animales y no a la

dieta. En la tabla XXXIV se muestra el peso de estos órganos según el grupo de pertenencia de los animales.

Tabla XXXIV. Peso en gramos de los órganos al final del experimento para las ratas Wistar alimentadas con la DC o la DCAF, durante el período de junio-agosto del 2017.

Órgano	DC		DCAF		<i>F</i>	<i>P</i>	η^2
	Promedio (g)	EE	Promedio (g)	EE			
Hígado	10,49	0,44	13,31	0,88	8,204	0,012	0,369
Intestino	12,50	0,76	16,50	1,22	7,729	0,015	0,356

Para todos los ANOVAS los grados de libertad son 1,14. (n=16, 8 por grupo).

En los animales del grupo DC el peso del tejido mesentérico correlacionó de manera positiva con el TPG ($r=0,797$, $p=0,018$), para el grupo DCAF, la relación se encontró con el TRP ($r=0,772$, $p=0,025$).

VI. DISCUSIÓN

Esta investigación tuvo como objetivo diseñar un modelo animal de obesidad a partir de la administración de la DCAF. Se seleccionó esta dieta pues ha demostrado que induce hiperfagia en los animales, aumento en el peso corporal y en los depósitos del tejido adiposo. Lo anterior se asocia con la palatabilidad de los alimentos ofrecidos y su densidad energética, similar a la respuesta que ocurre en humanos (Castro et al., 2014). Junto a lo anterior, la DCAF tiene características similares a la dieta occidental y se ha visto que la composición de la dieta juega un papel importante en el desarrollo de la obesidad (Choi et al., 2015).

El incremento de la obesidad a nivel mundial no puede atribuirse únicamente a los factores genéticos. De acuerdo con Erlansson (2005), la sobre ingesta de alimentos es probablemente la causa más importante de la obesidad, que puede deberse a la gran disponibilidad de alimentos altamente palatables. La palatabilidad es definida por Stubbs y

Whybrow (2004) como la capacidad del alimento para activar estímulos sensoriales que aumentan la ingesta o búsqueda del mismo. Los alimentos palatables usualmente se caracterizan por ser altamente calóricos o con elevado contenido de grasa y/o carbohidratos (Hoch, Kreitz, Gaffling, Pischetsrieder y Hess 2015; Argueta y DiPatrizio, 2017). Es importante considerar que en Costa Rica existe una disponibilidad de alimentos altamente palatables, y como se observó en los resultados de esta investigación, estos alimentos resultaron en una excesiva ganancia de peso corporal y adiposidad en las ratas expuestas a la DCAF respecto al grupo control.

Los alimentos que formaron parte de la DCAF se caracterizan por ser energéticamente densos y con elevados contenidos azúcares y grasa. Estos alimentos irrumpen la regulación normal del apetito en seres humanos, provocando un exceso en el consumo de energía (Morris, Chen, Watts, Shulkes y Cameron-Smith, 2008). La densidad energética de los alimentos eleva la ingesta de energía, pero disminuye el consumo de alimentos, esto bajo condiciones *ad libitum* (Stubbs et al, 2004). En esta investigación, tanto el análisis del consumo individual de alimentos como el de las combinaciones mostró la misma tendencia a la reportada en seres humanos en relación con la densidad energética. En línea con lo anterior, a pesar de que la densidad energética es uno de los factores implicados en la ingesta de energía, no es el único. De acuerdo con Stubbs y colaboradores (2004), la ingesta de energía se relaciona con la densidad energética cuando esta última está determinada por el macronutriente y no por el contenido de agua del alimento. Lo anterior podría explicar el hecho de que la presencia de una bebida hipercalórica redujera la densidad energética de la combinación, pero no afectara la ingesta de energía por parte de los animales, esto porque en la mayoría de los casos, el agua fue el disolvente utilizado para la preparación de las bebidas.

Según Esteve y colaboradores (1994), el sabor es otro de los factores que explica la hiperfagia que induce la DCAF ya que la rata va a intentar maximizar la recompensa hedónica de la alimentación manteniendo un alto consumo de grasa y azúcar, macronutrientes característicos en los alimentos utilizados en la DCAF en esta investigación. En humanos se ha visto que una dieta variada en alimentos altamente

palatables y energéticamente densos a menudo conduce a la hiperfagia, el “piqueo” y a la ganancia de peso (Shafat, Murray y Rumsey, 2009; Zeeni et al., 2015). En cuanto a la ingesta de bebidas, en un estudio sobre la selección de alimentos en ratas Wistar y Sprague Dawley (Hoch, Pistchetsrieder y Hess, 2014), se comprobó que las ratas prefieren bebidas que contengan grasa y azúcar sobre las que contienen solamente alguno de los dos componentes, sugiriendo que la combinación de ambos macronutrientes potencia la hiperfagia. Tal como se observó en nuestra investigación, las ratas del grupo experimental prefirieron bebidas combinadas, con presencia principalmente de grasa y carbohidratos, como por ejemplo la bebida de leche con sirope (Tabla VI). También se observó que en los días en que se presentaron alimentos sólidos junto con una bebida, el consumo de sólidos fue menor en concordancia con lo reportado por De Vargas, Ferras, Guerini, Sanvitto, y Kienzle (2016) donde el consumo de una bebida calórica redujo el consumo de alimento sólido y aumenta el consumo de fluidos.

Otra característica de la DCAF como modelo de alimentación es que predominan los ácidos grasos como fuente de energía (Reynés et al (2014). La distribución porcentual que obtuvo la DCAF en nuestro estudio (Tabla XV) fue bastante similar a la reportada por otros (Boqué et al., 2009; Sampey et al., 2011; Castro et al, 2015) con un aporte energético de las grasas mayor al 40%, de carbohidratos cercano al 40% y de las proteínas menor al 10%. Junto al predominio de los macronutrientes grasa y carbohidratos, la presencia de alimentos fuente de azúcares simples y grasas saturadas es otra particularidad de la DCAF (Speakman et al, 2008). Como se mostró en la tabla XVI, el aporte energético proveniente tanto de los azúcares simples como de las grasas saturadas representó un porcentaje considerable (Tabla XIX).

Cuando se controla el consumo de grasa total y se comparan los diferentes ácidos grasos con el consumo de energía, los resultados de esta investigación muestran una correlación positiva entre el consumo de energía y los ácidos grasos saturados, lo opuesto de cuando se compara con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados (Erlansson, 2005). Además, el consumo de sacarosa se ha vinculado con el incremento en el peso corporal producto de la estimulación del NPY (Erlansson, 2005). Esta estimulación del NPY

ejercida por la combinación de grasa y azúcar (Hoch et al., 2014), podría explicar los resultados encontrados en esta investigación, pues aquellas combinaciones ofrecidas a los animales del grupo DCAF, caracterizadas por elevados contenidos de grasa se asociaron con un mayor consumo de alimentos respecto a las que eran altas en carbohidratos simples. Cabe destacar que, aunque la combinación fuese alta en grasa siempre hubo presencia de alimentos fuente de carbohidratos. El NPY es el estimulador más poderoso del apetito y se ha visto implicado en la disminución del gasto energético, inhibición de la termogénesis y en el aumento de la adipogénesis en ratas (Valassi et al., 2008), a través de la disminución en el estímulo ejercido por el sistema nervioso simpático sobre el tejido adiposo pardo (González y Schmidt, 2012). La resistencia a la insulina y a la leptina se han asociado con el incremento de la síntesis de NPY (Valassi et al., 2008). Este neuropéptido se localiza principalmente en el núcleo arqueado en el hipotálamo, donde existen fibras nerviosas que se dirigen al núcleo paraventricular, el núcleo dorsomedial y el área hipotalámica lateral, lo cual estimula la ingesta de energía (Solomon y Martínez, 2006). Esta sobreingesta de alimentos parece estar mediada por la activación del sistema de recompensa y con la desregulación de los mecanismos homeostáticos encargados del balance energético (Sampey et al., 2011).

La hormona concentradora de melatonina también participa en la regulación de la ingesta alimentaria estimulando la ingesta de alimentos en ratas. Esta hormona se localiza en el hipotálamo cuyas neuronas proyectan al núcleo del tracto solitario, además está presente en tejidos periféricos y en sangre (González, Ambrosio y Sánchez, 2006). La concentración sérica de esta hormona se ha correlacionado positivamente con el IMC y el porcentaje de masa grasa. En los animales expuestos a la DCAF, se encontró una diferencia significativamente mayor en el porcentaje de grasa corporal y del IMC con respecto al grupo control, por lo que esta hormona podría estar incrementada en estos animales promoviendo la hiperfagia observada (Erlansson, 2005).

La diferencia entre la DCAF y una dieta alta en grasa es la abundancia de azúcar y aditivos presente en la DCAF, que incrementan el apetito por la comida y eso hace que exista un mayor consumo de alimentos (Olivia et al., 2017). Olivia y colaboradores (2017),

demonstraron que una dieta alta en grasa no representó un aumento en la ingesta de alimentos, por lo tanto, no puede decirse que es únicamente por esta razón que se induce la hiperfagia. La DCAF presenta otras características ya mencionadas, como la variabilidad de los alimentos, la alta palatabilidad, entre otras, que pudieron haber incidido en que los animales de DCAF en nuestro estudio consumieran más alimentos con esas características, por encima del consumo del alimento estándar (Olivia et al, 2017).

La fibra es uno de los componentes de la dieta que puede afectar la ingesta de alimentos, en este estudio el consumo de alimento de los animales expuestos a la dieta de cafetería fue mayor que el grupo control, y una de las razones puede deberse a que la dieta control presentaba mayor contenido de fibra (tabla XVII). Se ha observado que un alto contenido de fibra disminuye el consumo de alimentos tanto en animales como en humanos (Oliva et al., 2017).

Otra de las variables analizadas en esta investigación es la eficiencia energética (EN), la cual relaciona el aumento del peso con la cantidad de energía consumida. En esta investigación, la DC obtuvo un mayor valor de EN que la DCAF. Boque et al. (2009) obtuvieron de igual manera valores menores de EN cuando se utilizaron dietas altas en grasa en ratas comparadas con el control. Para Ma y colaboradores (1988), la reducción en la EN se explica por una reducción en la eficiencia metabólica y la inducción de termogénesis por la dieta. Rothwell y Stock (1979) también tuvieron esta asociación donde una baja eficiencia energética aumenta la termogénesis en animales sobrealimentados, aspecto confirmado por medio de la medición del consumo de oxígeno en reposo. Esta independencia de inducción de termogénesis con el consumo de energía indica el propósito de una posible adaptación metabólica a la hiperfagia en animales con sobrepeso.

En el presente estudio se encontró un aumento de peso significativo en los animales expuestos a la DCAF (tabla XXXII), este aumento de peso corporal en animales tras la exposición a la DCAF ha sido previamente descrito por otros investigadores (Morris, Chen, Watts, Shulkes y Cameron-Smith, 2008; Sampey et al., 2011; Pinto y Seraphin, 2012). También se ha tomado un aumento de peso superior al 10% respecto al grupo control, como

un indicador de obesidad moderada (Hariri y colaborador, 2010). Los animales del grupo DCAF, mostraron un incremento del 20,76% respecto al grupo DC. Datos tomados del bioterio de la Universidad de Costa Rica, muestran que, para los 97 días, edad de los animales cuando se registró el peso mostrado en la tabla XXXI, el peso normal de las ratas Wistar macho oscila entre los 350g y 375g. Tomando este parámetro, los animales del DC mostraron un peso normal para su edad, mientras que el grupo DCAF superó significativamente este indicador. Además, los puntos de corte para la evaluación de ratas Wistar machos establecidos por Cossio-Bolaños et al (2013), indican que los animales con pesos superiores a 433,40g son considerados con sobrepeso u obesidad. Otro de los indicadores utilizados en la evaluación del estado nutricional en ratas es el índice de Lee, un parámetro análogo al IMC en humanos, según este indicador el grupo experimental presentó obesidad con una $M=0,325$, teniendo efecto es significativamente mayor del 60% (Hariri, 2011). Basados en los parámetros anteriormente mencionados, nuestro modelo es robusto para la inducción de obesidad en animales con la DCAF.

Respecto a la proporción de tejido adiposo, los resultados obtenidos en este estudio indican que la DCAF duplicó el peso del TPG y en mayor medida aún, el TRP (tabla XXXI). Nuestros datos coinciden con estudios previos que muestran que el acceso a una dieta palatable y alta en grasa lleva a un incremento del tejido adiposo, particularmente el que se localiza alrededor de las vísceras centrales (Morris et al., 2008; Sampey et al. 2011; Zeeni, Dagher-Hamalian, Dimassi y Faour, 2015). El incremento del tejido adiposo debido al aumento en el tamaño del adipocito es un proceso conocido como hipertrofia. Cuando este incremento se da por una elevación en el número de adipocitos, se habla de hiperplasia. En ratas Wistar se ha reportado que el tejido perigonadal tiende a crecer por hipertrofia, mientras que en el retroperitoneal crecer por hiperplasia (DiGirolamo, Fine, Tagra, y Rossmannith, 1998). De Queiroz y colaboradores (2014) establecen que el tejido retroperitoneal ha sido asociado con las complicaciones metabólicas de la obesidad, siendo altamente sensible a las características de este tipo de dieta. En el presente estudio, la DCAF tuvo un efecto específicamente en el tamaño del TRP. El peso del TRP en las ratas del grupo DCAF no es predicho por el peso corporal inicial de los animales, como sí ocurrió en las ratas a las que se les administró la DC.

Otro factor que puede contribuir al incremento del tejido adiposo en los animales expuestos a la DCAF es el consumo de azúcares simples, pues estos se han asociado con un efecto hiperplásico e hipertrófico (tabla XXXI). El incremento en el tamaño del adipocito aumenta la liberación de ácidos grasos y de citoquinas proinflamatorias, siendo la adipogénesis un proceso metabólico implicado en la resistencia a la insulina (Wang, Tao, Gupta y Scherer, 2013; De Queiroz et al., 2014). En concordancia con lo anterior, Esteve y colaboradores, consideran que el azúcar constituye un factor inductor de la síntesis de ácidos grasos debido a su rápida absorción, desencadenando una hiperglucemia y en consecuencia hiperinsulinemia, activando la lipogénesis y la síntesis de triacilgliceroles (Esteve, Rafecas, Fernández, Remesar y Alemany, 1994). Boqué y colaboradores (2009) compararon el efecto de tres diferentes dietas inductoras de obesidad (1. dieta alta en grasa, 2. alta en carbohidratos y alta en grasa, y 3. alta en carbohidratos) en ratas Wistar y encontraron que los animales expuestos a una dieta alta en grasa y alta en carbohidratos; la cual era similar en composición nutricional a la DCAF utilizada en esta investigación (45% grasa, 35% carbohidratos) mostraron niveles inferiores de colesterol total y colesterol HDL respecto al tratamiento control. Otros investigadores también han reportado una disminución en la concentración del colesterol total en el plasma de animales expuestos a la dieta de cafetería (De Queiroz et al., 2014; Bortolin, Vargas, Gasparotto, Chaves, Schnorr, Da Boi Martinello y Moreira, 2017), explicada probablemente por la disminución en los niveles de C-HDL. Esto coincide con los resultados observados en la presente investigación donde se encontró que en los animales expuestos a la DCAF los niveles de colesterol total y HDL eran significativamente más bajos comparados con el grupo control (tabla XXXIII), esto podría explicarse también por los mecanismos de transporte de colesterol propio de los animales. Contrario a lo que sucede en los humanos, las ratas transportan su colesterol sérico en las lipoproteínas de alta densidad; además se encontró una tendencia hacia mayores niveles de colesterol LDL en los animales de la DCAF, lo que podría explicarse por la disminución en los niveles de colesterol HDL, disminuyendo, por tanto, el transporte reverso del colesterol (Novelli et al., 2009).

Además, se encontró una tendencia al aumento de los niveles de TG plasmáticos y ácido úrico en los animales expuestos a la DCAF; este efecto ha sido también descrito en otras investigaciones (Waring, 2002; De Queiroz et al., 2014; Bortolin et al., 2017;) y puede atribuirse además al aumento del tejido adiposo, el cual tiende a aumentar los niveles de ácidos grasos circulantes en plasma (Martínez, 2014). Se ha visto que después de ocho semanas de consumo de una dieta alta en grasa y carbohidratos, aumentan los TG; en el estudio que realizaron Hrishev y colaboradores (2017), se produjo obesidad en el grupo experimental y esteatosis hepática, pudiendo provocar alteración en el funcionamiento del metabolismo de lípidos.

La presente investigación es un precedente en la realización de un modelo animal de obesidad con alimentos disponibles para la población para estudiar esta patología en Costa Rica. Los resultados reflejaron que el consumo de una dieta con un elevado contenido de grasa y carbohidratos provoca aumento de peso corporal, aumento de tejido adiposo. La disponibilidad de alimentos fuente de estos macronutrientes, junto con el ambiente obesogénico que se vive contribuye al desarrollo de la obesidad en la actualidad. Además, por medio de los datos obtenidos del estudio, se plantea una propuesta de modelo de alimentación para inducir obesidad en ratas Wistar macho, modelo que puede ser utilizado para futuras investigaciones en el país relacionadas a la obesidad.

VII. CONCLUSIONES

Selección de alimentos

- Los alimentos seleccionados permitieron el desarrollo de un protocolo de alimentación para la inducción de la obesidad en ratas Wistar.
- Se determinó que los embutidos y los quesos, las galletas dulces o con relleno, los alimentos para picar (“snacks”) energéticamente densos y la bebida compuesta con presencia de leche, permiten el establecimiento de un protocolo de alimentación animal acorde con las características del modelo de alimentación de la dieta de cafetería.

Efecto de la DCAF

- Los animales expuestos a la DCAF exhibieron un mayor consumo de alimentos y de energía a lo largo de las ocho semanas del período experimental comparado con el grupo control, además se encontró una relación inversa entre la DE del alimento y la cantidad consumida del mismo. El consumo de carbohidratos y proteínas fue significativamente mayor en los animales que recibieron exclusivamente alimento para roedores, mientras que para los animales alimentados con DCAF hubo un mayor consumo de grasa.

Indicadores de obesidad

- Los animales expuestos a la DCAF mostraron un incremento significativo en los siguientes indicadores de obesidad: el peso, corporal, el índice de masa corporal, índice de Lee, la adiposidad; en comparación con los animales que consumieron una dieta estándar.
- Los niveles de glucosa, triglicéridos, ácido úrico y lipoproteínas de baja densidad, mostraron una tendencia a incrementar en los animales expuesto a la DCAF, en comparación con el grupo control, además se observó una disminución en los niveles de colesterol total sérico y lipoproteínas de alta densidad en los animales que recibieron DCAF.

VIII. RECOMENDACIONES

Para futuras investigaciones que utilicen el modelo de alimentación con dieta de cafetería se recomienda:

- 1- La utilización de alimentos para los cuales las ratas en estudio mostraron mayores índices de preferencia y que sean de fácil recolección para su registro de consumo, tales como los siguientes: embutidos (salchichón, salchichas, mortadela), galletas rellenas (con coco, sorbetos), queso, “snacks” (bolitas de queso, quesitos) e incluir dentro del protocolo de alimentación del modelo de dieta de cafetería bebidas hipercalóricas, ya que se observó que cuando se ofrecía una bebida junto con la combinación de alimentos los animales consumían más energía en total. Dicha bebida se recomienda que sea a base de leche, esto a partir de las combinaciones que mostraron un mayor consumo de energía en los animales.
- 2- Realizar un análisis de composición química de lote de alimento estándar a utilizar, con el fin de obtener información más precisa acerca del contenido y consumo de macronutrientes y micronutrientes aportados por el alimento para roedores.
- 3- Mantener el uso de comederos que permitan al animal el fácil acceso y manipulación del alimento para no interferir en la conducta alimenticia de los roedores.
- 4- Incorporar como parte de las mediciones biométricas la circunferencia de cintura en los animales, ya que es una medida biométrica que se ha utilizado en otros estudios, como un parámetro para determinar obesidad y el cual está relacionado con la acumulación de grasa en el área abdominal.
- 5- Incluir dentro de las pruebas séricas un análisis de los niveles de insulina, leptina u otras adipocitoquinas en los animales, que permitan identificar otros efectos de la dieta de cafetería relacionados con las complicaciones asociadas a la obesidad en humanos.
- 6- Se recomienda utilizar las combinaciones que mostraron una mayor ingesta de energía (Anexo M).

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acutan, M. (2015). Expresión diferencial de los neuropéptidos que regulan la ingesta en distintos núcleos hipotalámicos en ratas obesas alimentadas con dieta cafetería. <http://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8080/colecciones/bitstream/handle/123456789/8057/2.2.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Álvarez, M., González, L., Gil, M., Fontans, S., Romani, P., Gago, E., y Mallo, F. (2009). Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos. *Endocrinología y Nutrición*, 56 (6), 317-330. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-las-hormonas-gastrointestinales-el-control-S1575092209719461>
- Angelova, P., y Boyadjiev, N. (2013). A review on the models of obesity and metabolic syndrome in rats. *Trakia J Sci*, 11, 5-12. Recuperado de http://www.uni-sz.bg/tsj/vol11N1_2013/P.Angelova.pdf
- Animal Research Review Panel (2007). Guidelines for the Housing of Rats in Scientific Institutions. Recuperado de: http://www.animaethics.org.au/__data/assets/pdf_file/0014/222512/housing-rats-scientific-institutions.pdf
- Argueta, D., DiPatrizio, N. (2017). Peripheral endocannabinoid signaling controls hyperphagia in western diet- induced obesity. *Physiology & Behavior*, 32-39.
- Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica. (1994, 13 de diciembre). Ley No. 7451: Bienestar de los animales. *La Gaceta*. Costa Rica.
- Auer, M., Sack, M., Lenz, J., Jacovcevski, M., Biedermann, S., Falfán, C., Gass, P. (2015). Effects of a high-caloric diet and physical exercise on brain metabolite levels: a combined proton MRS and histologic study. *Journal of Cerebral Blood Flow y Metabolism*, 35 (4), 554-564. doi: [10.1038/jcbfm.2014.231](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.231)
- Baudrand, R., Arteaga, E., y Moreno, M. (2010). El tejido graso como modulador endocrino: Cambios hormonales asociados a la obesidad. *Rev Med Chile*, 138. (10), 1294-1301. Recuperado de <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v138n10/art%2015.pdf>

- Bernardis, L. (1970). Prediction of carcass fat, water and lean body mass from Lee's "Nutritive Ratio" in rats with hypothalamic obesity. *Experientia*, 26, 789-790.
- Boqué, N., Campión, J., Paternain, L., García-Díaz, D. F., Galarraga, M., Portillo, M. P., Martínez, J. A. (2009). Influence of dietary macronutrient composition on adiposity and cellularity of different fat depots in Wistar rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 65(4), 387–395. <https://doi.org/10.1007/BF03185934>
- Bortolin, R. C., Vargas, A. R., Gasparotto, J., Chaves, P. R., Schnorr, C. E., da Boit Martinello, K., Moreira, J. C. F. (2017). A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: Comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. *International Journal of Obesity*. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.225>
- Campos, T., Sánchez, A., y De Moraes, C. (2012). Obesidade induzida por consumo de dieta: modelo em roedores para o estudo dos distúrbios relacionados com a obesidade. *Rev. Assoc. Med. Bras*, 58 (3), 383-387. Recuperado de <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v58n3/v58n3a21.pdf>
- Carillon, J., Romain, C., Bardy, G., Fouret, G., Feillet-coudray, C., Gaillet, S., ... Rouanet, J. (2013). Free Radical Biology and Medicine Cafeteria diet induces obesity and insulin resistance associated with oxidative stress but not with inflammation: improvement by dietary supplementation with a melon superoxide dismutase. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 254–261. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.022>
- Carlson, N. (2005). Fisiología de la conducta. 8ava edición. Madrid: PEARSON EDUCATION
- Castro, H., Pomar, C., Picó, C., Sánchez, J., y Palou, A. (2015). Cafeteria diet overfeeding in young male rats impairs the adaptive response to fed/fasted conditions and increases adiposity independent of body weight. *International Journal of Obesity*, 39, (3), 430-437. doi: 10.1038/ijo.2014.125.
- Choi, M.-S., Kim, Y.-J., Kwon, E.-Y., Ryoo, J. Y., Kim, S. R., & Jung, U. J. (2015). High-fat diet decreases energy expenditure and expression of genes controlling lipid

metabolism, mitochondrial function and skeletal system development in the adipose tissue, along with increased expression of extracellular matrix remodelling- and inflammation-related genes. *British Journal of Nutrition*, 113(6), 867–877. <https://doi.org/10.1017/S0007114515000100>

Cossio-Bolaños, M., Campos, R. G., Vargas Vitoria, R., Tadeu, R., Fogaça, H., & De Arruda, M. (2013). Curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de ratas machos Wistar. *Nutr Hosp.Nutr Hosp*, 2828(6). <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.6.6659>

De Queiroz, K. B., Coimbra, R. S., Ferreira, A. R., Carneiro, C. M., Paiva, N. C. N., Costa, D. C., ... Guerra-Sá, R. (2014). Molecular mechanism driving retroperitoneal adipocyte hypertrophy and hyperplasia in response to a high-sugar diet. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(12), 2331–2341. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400241>

De Vargas, K., Ferras, J., Guerini, C., Sanvitto, G., Kienzle, E. (2016). Soft drink consumption reduces food intake in Wistar rats. *Sci Med*, 26(2).

DiGirolamo, M., Fine, J. B., Tagra, K., & Rossmanith, R. (1998). Qualitative regional differences in adipose tissue growth and cellularity in male Wistar rats fed ad libitum. *The American Journal of Physiology*, 274(5 Pt 2), R1460-7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9612415>

Duca, F., Zhong, L., Covasa, M. (2013). Reduced CCK signaling in obese-prone rats fed a high fat diet. *Hormones and behavior*, 812-817. Doi: [dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.09.004](https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.09.004)

Erlanson-Albertsson, C. (2005). How Palatable Food Disrupts Appetite Regulation. > *Toxicology*, 97(2), 61–73. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_179.x

Esteve, M., Rafecas, I., Fernández-López, J., Remesar, X., & Alemany, M. (1994). Effect of a cafeteria diet on energy intake and balance in Wistar rats. *Physiology & Behavior*, 56(1), 65–71. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90262-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90262-3)

- Fernández, J. (2016). Incidencia actual de la obesidad en las enfermedades cardiovasculares. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 47, (1), pp1-12. Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/1812/181244353001.pdf>
- Figueroa, M., Pérez I., y Mejía R. (2013). Caracterización de un modelo de diabetes tipo 2 en ratas Wistar hembra. *Revista MVZ*, 18, 3699-3707. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=69329148014>
- Fisberg, M., Kovalsky I., Gómez G., Rigotti A., Cortés LY., Herrera-Cuenca, M., Yéoez, M., Pareja, R., Guajardo, V., Zimberg, Z., Chiavegatto, A., Pratt, M., Koletzko, B & Tucker, K. on behalf of ELANS Study Group. Latin America Study of Nutrition and Health (ELANS): Rationale and Study Design. *BMC Public Health*. 2016. 16:93
- Fuentes, T., Santana, A., Olmedillas, H., Guadalupe, A., Calbet, J., y Guerra B. (2010). Señalización intracelular actividad por leptina y su modulación por el ejercicio físico (II). *Archivos de Medicina del Deporte*, XXVII (136), 141-152. Recuperado de [http://pilarmartinescudero.es/MayoJunJulio2015/Revision%20Senalizacion%20\(II\)%20leptina%20y%20ejercicio.pdf](http://pilarmartinescudero.es/MayoJunJulio2015/Revision%20Senalizacion%20(II)%20leptina%20y%20ejercicio.pdf)
- García, E., De la Llata, M., Kaufer, M., Tusié, M., Calzada, R., Vázquez, V., Barquera, S., Caballero, A., Orozco, L., Velásquez, D., Rosas, M., Barriguet, A., Zacarías, R., Sotelo, J. (2008). La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. *Salud Pública de México*. 50 (6): 530-547.
- García, J., García, A., Rodríguez, G., Gálvez-González, A. (2010). Dimensión económica del sobrepeso y la obesidad como problemas de salud pública. *Salud en Tabasco*. 16 (1): 891-895.
- González, M., Ambrosio, K., Sánchez, S. (2006). Regulación neuroendocrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Investigación en salud*. 8 (3), 191-200.
- Gómez-Smith, M., Karthikeyan, S., Jeffers, M., Janik, R., Thomason, L., Stefanovic, B., y Corbett, D. (2016). A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. *Physiology & Behavior*, 167, 382-391. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.09.029

- González, E. (2011). Genes y obesidad: una relación de causa-consecuencia. *Endocrinología y Nutrición*, 58 (9), 492-496. doi:10.1016/j.endonu.2011.06.004
- González, E. (2013). Obesidad: análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinología y Nutrición*. 60 (1), 17-24. doi: 10.1016/j.endonu.2012.03.006
- González-Jiménez, E., & Schmidt Río-Valle, J. (2012). Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético; factores y mecanismos implicados. *Nutr Hosp. Nutr Hosp*, 2727(6). <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6099>
- Goularte, J., Ferreira, M., y Sanvitto, G. (2012). Effects of food pattern change and physical exercise on cafeteria diet-induced obesity in female rats. *British Journal of nutrition*, 108, 1511-1518. doi: 10.1017/S0007114511006933
- Hariri, N., y Thibault, L. (2010). High-fat-diet-induced obesity in animal models. *Nutrition Research Reviews*, 23(2), 270-299. doi: 10.1017/S0954422410000168.
- Hariri, N. (2011). *High fat feeding and obesity in rats* (Tesis doctoral). McGill University, Canadá.
- Hernández, I. (2004). Obesidad y salud pública. *Endocrinología Y Nutrición*, 51(2), 35-36. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(04\)74581-7](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(04)74581-7)
- Hernández, S. (2006). El modelo animal en las investigaciones biomédicas. *Biomedicina*, 2(3), 252-256.
- Herrera, D., Coria, G., Fernández, C., Aranda, G., Manzo, J., Hernández, M. (2015). La obesidad como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, 32(4): 766-76.
- Hickman, D., Johnson, J., Vemulapalli, T., Crisler, J., Shepherd, R. (2017). Principles of Animal Research for Graduate and Undergraduate Students: *Commonly used animal models*. Estados Unidos: El Sevier.
- Hoch, T., Kreitz, S., Gaffling, S., Pischetsrieder, M., & Hess, A. (2015). Fat/carbohydrate ratio but not energy density determines snack food intake and activates brain reward areas. *Scientific Reports*, 5(1), 10041. <https://doi.org/10.1038/srep10041>

- Hrischev, P., Atanassova, P., & Penkova, N. (2017). Morphological Disorder Progression in Rat High-Fat , High-Carbohydrate Diet Induced Metabolic Syndrome, *24*, 3–9.
- Johnson, A., Wilkerson, M., Sampey, B., Troester, M., Hayes, N., Makowski, L. (2016). Cafeteria diet-induced obesity causes oxidative damage un white adipose. *Biochemical and Biophysical Research communications*. 1-6.
- Jurgónski, A., Juskiewicz, J., y Zdunczyk, Z. (2014). A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate. *Nutrients*, *6*, (2), 616-626. doi: 10.3390/nu6020616.
- Kanasaki, K., & Koya, D. (2011). Biology of Obesity: Lessons from Animal Models of Obesity. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, *2011*, 1–11.
<https://doi.org/10.1155/2011/197636>
- Komaroff, M. (2016). For Researchers on Obesity: Historical Review of Extra Body Weight Definitions. *Journal of Obesity*, *2016*, 1-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2460285>
- LabDiet. (2015). Rat diet. Recuperado de:
http://www.labdiet.com/cs/groups/lolweb/@labdiet/documents/web_content/mdrf/m di4/~edisp/duc04_028442.pdf
- Lalanza, J., Caimari, A., del Bas, J., Torregrosa, D., Cigarroa, I., Pallàs, ...Escorihuela, R. (2014). Effect of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PLoS. ONE* *9* (1): doi: 10.1371/journal.pone.0085049
- Lopes, M., Carolo, K., Ferreira, A., Valentini, F., Otavio, I., Tortolero, D...Renata, C. (2016). Inflamação renal, alterações metabólicas e oxidativas após 6 semanas de dieta de cafeteria em ratos. *J Bras Nefrol*, *38* (1), 9-14.doi: 10.5935/0101-2800.20160003
- Lutz, T., y Woods, S. (2012). Overview of animals models of obesity. *Current Protocols in Pharmacology*. *58* (5) doi: 10.1002/0471141755.ph0561s58

- Ma, S., Foster, D., Nadeu, B., Triandafillou, J. (1988). Absence of increased oxygen consumption in brown adipose tissue of rats exhibiting “cafeteria” diet- induced thermogenesis. *Physiol.* 66, 1347-1354
- Martínez, A., López-Espinoza, A., Franco-Paredes, K., Díaz, F., y Aguilera, V. (2009). Variedad y apariencia de los alimentos modifican la conducta alimentaria. *Diversitas-Perspectivas en Psicología*, 5 (2), 391-397.
- Marques, C., Meireles, M., Norberto, S., Leite, J., Freitas, J., Pestana, D.,...Calhau, C. (2015). High- fat diet induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague- Dawley Rat. *ADYPOCITE*, 5 (10), 11-21. doi: 10.1080/21623945.2015.1061723
- Melanson, K., Summers A., Nguyen V., Brosnahan J., Lowndes J., Angelopoulos T., y Rippe, J. (2012). Body composition, dietary composition, and components of metabolic syndrome in overweight and obese adults after a 12-week trial on dietary treatments focused on portion control, energy density, or glycemic index. *Nutrition Journal*, 11 (57), 1-9. doi: 10.1186/1475-2891-11-57
- Ministerio de Salud. (2014). Alto al sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes. Recuperado de <http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/centro-de-prensa/noticias/662-noticias-2014/715-ialto-al-sobrepeso-y-la-obesidad-en-ninos-y-adolescentes>.
- Ministerio de Salud y Ministerio de Educación Pública. (2017). Informe Ejecutivo Censo Escolar Peso/Talla. Costa Rica 2016. Recuperado de <http://www.mep.go.cr/sites/default/files/page/adjuntos/informe-ejecutivo-censo-escolar-peso-cortofinal.pdf>
- Morales, M., y Carvajal, C. (2010). Obesidad y resistencia a la leptina. *Gaceta Médica Boliviana*, 33 (1), 63-68. Recuperado de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662010000100013
- Moreno, B., Monereo, S., Álvarez, J. (2000). *Obesidad: la epidemia del siglo XXI*. Madrid, España: Díaz de Santos.

- Morris, M. J., Chen, H., Watts, R., Shulkes, a, & Cameron-Smith, D. (2008). Brain neuropeptide Y and CCK and peripheral adipokine receptors: temporal response in obesity induced by palatable diet. *International Journal of Obesity (2005)*, 32(2), 249–58. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803716>
- NIH. (2002). Background on Mouse as model organism. Recuperado de: <https://www.genome.gov/10005834/background-on-mouse-as-a-model-organism/>
- Novelli E., Diniz Y., Galhardi C., Ebaid G., Rodrigues H., Maní F...Novelli J. (2007). Anthropometrical parameters and makers of obesity in rats. *Laboratory Animals 41* (1), 111-119. doi: [10.1258/002367707779399518](https://doi.org/10.1258/002367707779399518)
- Olazo A. (2010). Efecto de la obesidad y la inducción de diabetes sobre los valores de glucosa, colesterol, triglicéridos en el modelo de la rata. (tesis). Universidad Veracruzana, Veracruz. Recuperado de <http://cdigital.uv.mx/bitstream/123456789/30399/1/OlazoMarinero.pdf>
- Oliva, L., Aranda, T., Caviola, G., Fernández, A., Alemany, M., Fernández, J., Remesar, X. (2017). In rats fed high-energy diets, taste, rather than fat content, is the key factor increasing food intake: a comparison of a cafeteria and a lipid-supplemented standard diet. *PeerJ*, 1-21. Doi: [10.7717/peerj.3697](https://doi.org/10.7717/peerj.3697)
- Oliveira Junior, S. A., Padovani, C. R., Rodrigues, S. A., Silva, N. R., Martinez, P. F., Campos, D. H., ... Cicogna, A. C. (2013). Extensive impact of saturated fatty acids on metabolic and cardiovascular profile in rats with diet-induced obesity: a canonical analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 12(1), 65. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-65>
- Organización Mundial de la Salud. (2016). Obesidad y sobrepeso. Recuperado de: <http://www.who.int/Promediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Cossio-Bolaños, M., Gómez Campos, R., Vargas Vitoria, R., Hochmuller Fogaça, R. T. adeu, & de Arruda, M. (2013). Curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de ratas machos Wistar. *Nutrición Hospitalaria*, 28(6), 2151–2156. https://doi.org/10.3305/nutr_hosp.v28in06.6659
- DiGirolamo, M., Fine, J. B., Tagra, K., & Rossmanith, R. (1998). Qualitative regional differences in adipose tissue growth and cellularity in male Wistar rats fed ad libitum.

The American Journal of Physiology, 274(5 Pt 2), R1460-7.

- Kanasaki, K., & Koya, D. (2011). Biology of Obesity: Lessons from Animal Models of Obesity. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2011/197636>
- Oliveira Junior, S. A., Padovani, C. R., Rodrigues, S. A., Silva, N. R., Martinez, P. F., Campos, D. H., ... Cicogna, A. C. (2013). Extensive impact of saturated fatty acids on metabolic and cardiovascular profile in rats with diet-induced obesity: a canonical analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 12(1), 65. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-65>
- Palma, J.-A., & Iriarte, J. (2012). Regulación del apetito: bases neuroendocrinas e implicaciones clínicas. *Medicina Clínica*, 139(2), 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.11.024>
- Paredes, J., Moreno, E., Premoli, G., Alarcón, M., Villareal, J., Araujo, S., Borges, R. (2009). Efectos de la ingestión de una dieta con alto contenido en grasas en ratas Wistar crónicamente infectadas con Trypanosomacruzi. *Kasmera*, 37 (1), 74-89. Recuperado de http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222009000100008
- Pereira, O., Palay, M. (2015). Importancia de la reducción de peso en los pacientes con obesidad. *MEDISAN*, 19 (8). Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v19n8/san13198.pdf>
- Pinto Júnior, D. A. C., & Seraphim, P. M. (2012). Cafeteria diet intake for fourteen weeks can cause obesity and insulin resistance in Wistar rats. *Revista de Nutrição*, 25(3), 313–319. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732012000300001>
- Ramirez, I., Friedman, M. (1990). Dietary hyperphagia in rats: role of fat, carbohydrate, and energy content. *Physiology & Behavior*. 47, 1157-1163.
- Research diets Inc. (2017). Typical food intake. Recuperado de: <http://www.researchdiets.com/resource-center-page/typical-food-intake>
- Reyes, M. (2010). Características inflamatorias de la obesidad. *Revista Chilena de Nutrición*, 37(4), 498-504. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182010000400011>.

- Reynés, B. (2014). Estudio de las células sanguíneas como fuente de marcadores transcriptómicos de utilidad para la investigación de la obesidad y sus complicaciones. (tesis doctoral). Universitat de Illes Balears. Palma de Mallorca.
- Reynés, B., Díaz-Rua, R., Cifre, M., Oliver, P. y Palou, A. (2014). Peripheral Blood mononuclear cells as a potential source of biomarkers to test the efficacy of weight- loss strategies. *Obesity*, 23 (1), 28-31.doi: 10.1002/oby.20918.
- Ríos, M. (Ed). (2011). Posible papel de la melatonina en la inducción de obesidad por dieta hipercalórica: efectos metabólicos en ratas macho. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid.
- Rothwell, N. J., and Stock, M. J. (1979). A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* .281(3), 1-35.
- Sampey, B. P., Vanhoose, A. M., Winfield, H. M., Freerman, A. J., Muehlbauer, M. J., Fueger, P. T., Makowski, L. (2011). Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 19(6), 1109–17. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.18>
- Sanchez, D., Elks, C., Stephens, J. (2014). Pathophysiology of obesity and the metabolic syndrome: rodent models. *Louisiana State University*. 35-46.
- Shafat, A., Murray, B., Rumsey, D. (2009). Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat. *Appetite*, 52, 34-38. doi: :10.1016/j.appet.2008.07.004
- Solomon, A, Martínez, J. (2006). Participación del sistema nervioso y del tracto gastrointestinal en la homeostasis energética. *Rev Med Univ Navarra*. 50 (1): 27-37
- Souza, D., Neto, L., Queiroz, B. M. De, Augusto, N., & Bru, J. (2016). Validity of a Portable Glucose , Total Cholesterol , and Triglycerides Multi-Analyzer in Adults, *16(3)*, 288–294. <https://doi.org/10.1177/1099800413495953>
- Speakman, J., Hambly, C., Mitchell, S., y Król, E. (2008). Contribución de los modelos animales al estudio de la obesidad. *Laboratory Animals* 42,413-432. Recuperado de www.unav.edu/departamento/experimentacion-animal/files/file/Obesidad.pdf.
- Suárez, G., Perera, A., Clapés, S., Fernández, T., y Egaña, E. (2013). Estandarización de un modelo para inducir obesidad en ratas. *Medisur*; 11 (5), 569-73. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2013000500014

- Seidman, K., y Cheskin, L. (2011). Obesity and Nutrition. Mullin, M., Matarese, G., y Palmer, L. (Ed), *Gastronintestinal and Liver Disease* (pp 251-264), Estados Unidos: CRC Press.
- Simson, E. L., & Gold, R. M. (1982). The lee obesity index vindicated? *Physiology and Behavior*, 29(2), 371–376. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(82\)90028-2](https://doi.org/10.1016/0031-9384(82)90028-2)
- Stubbs, R., Whybrow, S. (2004). Energy density, diet composition and palatability: influences on overall food energy intake in humans. *Physiology & Behavior*, 81.
- Tschöp, M., & Heiman, M. (2001). Rodent obesity models: An overview. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 109(6), 307–319. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17297>
- UCR. (2017). Sistema de cálculo nutricional. *Valornut*. Recuperado de: <http://nutricion2.ucr.ac.cr/valornut/>
- University of Minnesota. (2017). Nutrition Data system for research-nutritional analysis software. Recuperado de: http://license.umn.edu/technologies/ndsr87072_nutrition-data-system-for-research-nutritional-analysis-software
- USDA. (2017). USDA Food composition database. *United States Department of Agriculture Agricultural Research Service*. Recuperado de: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list>
- Valassi, E., Scacchi, M., & Cavagnini, F. (2008). Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(2), 158–168. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.06.004>
- Vargas, W. (2014). Obesidad: La pandemia nacional. Recuperado de: <http://www.binasss.sa.cr/obesidadfinal.pdf>
- Vásquez M., Ulate, G. (2010). Regulación del peso corporal y del apetito. *Acta Médica Costarricense*. 52 (2) 79-89. Recuperado de <http://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v52n2/art05v52n2.pdf>
- Wang, Q., Tao, C., Gupta, R., Scherer, P. (2013). Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nature medicine*. 1-8.

- Waring, W. S. (2002). Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *Qjm*, 95(10), 691–693. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.10.691>
- Yoon, B. H., Kim, C. J., Romero, R., Jun, J. K., Park, K. H., Choi, S. T., ... Sengupta, P. (2014). The Laboratory Rat : Relating Its Age With Human $\hat{\epsilon}^{\text{TM}}$ s. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 4(6), 624–630. <https://doi.org/23930179>
- Youngstrom, T. G., Bartness, T. J., Cotsonis, G. A., & Kutner, M. H. (1995). Catecholaminergic innervation of white adipose tissue in Siberian hamsters. *The American Journal of Physiology*, 268(3 Pt 2), R744-51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7900918>
- Zeeni, N., Dagher-Hamalian, C., Dimassi, H., & Faour, W. H. (2015). Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. *Inflammation Research*, 64(7), 501–512. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0831-z>
- Zhang, L., Song, H., Ge, Y., Ji, G., & Yao, Z. (2015). Temporal relationship between diet-induced steatosis and onset of insulin/leptin resistance in male Wistar rats. *PLoS ONE*, 10(2), 1–15. Recuperado de:
- Zucker, L., Zucker, T. (1961). Fatty, a new mutation in the rat. *J. Hered.* 52, 275-278.

X. ANEXOS

ANEXO A. Cronograma Tentativo para el desarrollo de la tesis: Proyecto piloto para el establecimiento de un modelo animal de obesidad en ratas Wistar a partir de la “dieta de cafetería” con alimentos disponibles para la población costarricense. Universidad de Costa Rica, junio 2017.

Etapa de Investigación	Actividades	2017					
		Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre
		Selección de alimentos que reporten la información nutricional. Creación de una base de datos con la información nutricional de los alimentos. Evaluación de los alimentos (Exposición por 24 horas a condiciones del laboratorio). Establecimiento de combinaciones para el protocolo de alimentación.					
Fase Experimental: Exposición a la dieta de cafetería Aclimatación de los animales al laboratorio. Medición del peso y longitud de los animales. Medición de indicadores plasmáticos (Glucosa, colesterol y triglicéridos en todos los animales previo a la exposición a la dieta de cafetería o estándar). Establecimiento de animales en grupos según la dieta que se administrará: grupo control y							

	<p>grupo experimental.</p> <p>Determinación de la ingesta de alimentos por parte de los animales y del peso de los animales.</p> <p>Registro y tabulación de datos</p> <p>Sacrificio de animales</p> <p>Extracción y medición del tejido adiposo en los animales.</p> <p>Recolección de muestras para la medición de indicadores plasmáticos en todos los animales (Glucosa y perfil lipídico) posterior a la exposición a la dieta de cafetería o estándar.</p>						
	Tabulación de los datos						
Análisis de datos	<p>Establecer posibles correlaciones entre el consumo de alimentos, macronutrientes, ganancia de peso corporal, adiposidad y cambios en parámetros séricos.</p> <p>Determinación de la distribución de macronutrientes en la dieta de cafetería.</p>						
Presentación Trabajo Final de Graduación	<p>Redacción del trabajo final de graduación</p> <p>Entrega trabajo final de graduación</p>						

ANEXO B. Cuadro de operacionalización de variables del trabajo final de graduación: Proyecto piloto para el establecimiento de un modelo animal de obesidad en ratas Wistar a partir de la “dieta de cafetería” con alimentos disponibles para la población costarricense. Universidad de Costa Rica, junio 2017.

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Indicador
Peso corporal	Masa corporal del animal	Peso corporal cuantificado por medio de una balanza granataria.	Gramos (g)
Longitud	Distancia comprendida desde la nariz hasta el ano.	Longitud cuantificada por medio de una cinta métrica.	Centímetros (cm)
Glucosa plasmática	Concentración de glucosa en sangre.	Cuantificación por medio de un glucómetro y un análisis de Química Clínica del Laboratorio Clínico de la Universidad de Costa Rica.	Miligramos por decilitro (mg/dl)
Ácido úrico	Sustancia de desecho orgánica, producto de la descomposición de purinas presentes en los alimentos.	Cuantificación de los niveles de ácido úrico en sangre obtenido mediante un análisis de Química Clínica del Laboratorio Clínico de la Universidad de Costa Rica.	Miligramos por decilitro (mg/dl)
Perfil Lipídico	Concentración sanguínea de triglicéridos, colesterol total, HDL, C-LDL.	Cuantificación de los niveles de triglicéridos y colesterol total por medio de un dispositivo portátil y un análisis de Química Clínica del Laboratorio Clínico de la Universidad de Costa Rica y de los niveles de C-HDL, C-LDL mediante un análisis de Química Clínica del Laboratorio Clínico de la Universidad de Costa Rica.	Miligramos por decilitro (mg/dl)
Consumo alimentos sólidos	Cantidad de alimentos sólidos consumidos por el animal en un día	Cuantificación de la cantidad de alimentos por medio de una balanza granataria.	Gramos (g)

	período determinado.	
Consumo líquidos	de Cantidad de bebidas y agua consumida por el animal en un período determinado.	Cuantificación del volumen de líquido por medio de Mililitros (ml)
Eficiencia Alimentaria	Relación que existe entre el consumo de alimentos y la ganancia de peso.	g/kcal
Adiposidad	Proporción del tejido adiposo extraído en relación con el peso corporal total del animal.	TPG (g)+TRP(g) Gramos
Dieta de Cafetería (DCAF)	Alimentos de consumo humano altamente palatables disponibles y consumidos por la población costarricense.	Alimentos fuente de carbohidratos simples y grasa, Gramos de carbohidratos disponibles y consumidos por la población costarricense según el “Proyecto 422-B4-320 “Análisis del balance energético y factores de riesgo de obesidad en la población costarricense”, de la Escuela de Medicina. Investigadora principal MSc. Georgina Gómez Salas. fuente de consulta.
Preferencia de los alimentos	Alimentos consumidos por los animales en mayor porcentaje.	Preferencia del alimento: (Cantidad de alimento consumido/cantidad de alimento servido) *100. Porcentaje de preferencia del alimento.

ANEXO C. Composición nutricional de los alimentos utilizados reportada en la base del programa *NDSR* de la Universidad de Minnesota, 2017.

Alimento	Tamaño de porción	Energía (kcal)	Carbohidratos (g)	Proteína (g)	Grasa (g)	Grasa saturada (g)	Fibra (g)	Azúcar (g)
Almendras	100	579,00	21,55	21,15	49,93	3,80	12,50	4,35
Azúcar	100	387,00	99,98	0,00	0,00	0,00	0,00	99,80
Barras de cereal	100	368,00	63,16	5,26	7,89	0,00	5,30	26,32
Bolitas de queso	100	564,65	56,09	5,81	35,24	4,52	2,63	3,47
Cangrejitos de Queso	100	304,08	34,44	13,04	12,37	4,44	1,81	0,59
Cereal Chocolate	100	370,00	85,19	3,70	5,56	1,40	7,40	37,04
Cereal Tootie Frooties	100	372,00	86,70	5,00	3,30	1,80	9,20	42,70
Chicharritos	100	544,00	0,00	61,30	31,30	11,37	0,00	0,00
Chocolate Choys	100	389,00	86,05	5,22	2,90	1,99	1,90	38,50
Chocolate en polvo	100	405,89	91,13	3,31	3,15	1,85	4,84	84,03
Chocolate Milka	100	535,00	59,40	7,65	29,66	18,51	3,40	51,50
Crema de coco	100	329,99	6,65	3,63	34,68	30,75	2,20	4,24
Galleta Chiky	100	505,19	70,93	6,47	22,55	7,65	2,43	25,20
Galleta Cocanas	100	460,02	68,62	2,86	20,09	5,65	0,94	37,82
Galleta Óreo	100	469,00	70,67	5,61	19,78	6,38	2,80	41,01
Galleta tipo Yipy	100	433,00	72,40	6,60	14,20	4,24	3,40	29,66
Galletas Boquitas	100	514,69	62,03	7,42	26,33	4,76	2,19	6,82
Galletas Julieta	100	531,09	59,59	5,46	30,18	7,51	1,34	25,22
Galletas Mantequilla	100	575,38	56,25	6,03	36,49	9,02	1,78	11,82
Galletas Recreo	100	487,09	70,80	6,04	21,16	7,01	2,61	33,11
Galletas Tuareg	100	460,02	68,62	2,86	20,09	5,65	0,94	37,82
Gelatina	100	59,97	14,25	1,23	0,00	0,00	0,00	13,54
Gelatina en polvo	100	343,30	33,13	55,03	0,00	0,00	0,00	0,63
Gomitas Panda/Perla	100	320,68	79,32	5,00	0,11	0,01	0,02	57,51
Jugo de Naranja	100	45,00	10,40	0,70	0,20	0,02	0,20	8,40
Leche en polvo	100	496,00	38,42	26,32	26,71	16,74	0,00	38,42
Leche evaporada	100	134,00	10,04	6,81	7,56	4,59	0,00	10,04

M&M's con maní	100	553,50	52,02	8,72	35,41	16,77	4,15	42,92
M&M's sin maní	100	492,00	71,19	4,33	21,13	13,08	2,80	63,68
Maní con sal	100	587,97	19,55	25,11	50,38	10,53	6,02	9,25
Maní sin sal	100	585,00	21,51	23,68	49,66	6,89	8,00	4,18
Mortadela	100	307,00	3,20	11,10	27,70	10,21	0,00	3,04
Palitos de queso/ Bizcochos	100	559,56	55,61	4,98	35,22	4,52	2,73	1,13
Pasas	100	299,45	79,30	3,08	0,45	0,05	3,70	59,28
Quesitos	100	484,00	68,55	8,06	18,15	4,03	4,00	4,03
Queso	100	299,00	2,98	18,09	23,82	12,94	0,00	2,32
Rompepe en polvo	100	429,00	71,43	8,57	10,00	0,00	0,00	62,86
Salchichas	100	332,00	0,35	18,21	27,98	10,90	0,00	0,00
Salchichón	100	339,00	0,00	19,43	28,36	9,15	0,00	0,00
Sirope	100	283,00	76,80	0,00	0,20	0,00	0,00	26,75
Sorbeto	100	473,60	73,53	5,88	17,66	3,91	1,83	32,31
Té en Polvo	100	401,00	98,55	0,12	0,73	0,10	0,70	95,29

ANEXO D. Composición nutricional de los alimentos utilizados reportada en la etiqueta nutricional del empaque del producto, 2017.

Alimento	Marca comercial	Tamaño por porción (g)	Energía (kcal)	Carbohidratos (g)	Proteína (g)	Grasa (g)	Grasa saturada (g)	Fibra (g)	Azúcar (g)
Almendras	La Guaria	100	633,33	10,00	23,33	60,00	3,33	6,67	0,00
Azúcar	Doña María	100	400,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00
Barras de Cereal	BranFrut	100	405,00	64,50	5,00	15,00	7,75	4,25	26,00
Biscocho	Palmareño	100	500,00	46,67	24,00	26,67	6,67	0,00	0,00
Bolitas de queso	Tosty	100	520,00	52,00	4,00	28,00	16,00	8,00	0,00
Cangrejitos de Queso	Breddy	100	358,49	42,08	10,75	16,42	8,11	2,26	7,74
Cereal	Tooties Froties	100	406,25	87,50	6,25	3,13	0,00	3,13	46,88
Cereal Chocolate	Nesquick	100	382,00	78,67	5,00	5,00	2,00	5,33	29,67
Chicharricos con limón	Rumba	100	560,00	0,00	56,00	36,00	26,00	0,00	0,00
Chocolate de caramelo con arroz	Choys	100	438,60	70,18	1,75	17,54	15,79	1,75	52,63
Chocolate de Leche	M&M's	100	501,04	70,98	4,18	20,88	12,53	2,09	62,63
Chocolate en polvo	Johnys	100	350,00	95,00	0,00	0,00	0,00	0,00	85,00
Chocolate Milka	Milka	100	524,00	60,00	7,20	28,00	16,80	0,00	60,00
Galletas Cocanas	Pozuelo	100	481,01	65,82	5,06	22,78	12,66	2,53	20,25
Crema de Coco	Roland	100	166,67	3,33	0,00	16,67	13,33	0,00	0,00
Tootie Frooties	Malt-O-Meal	100	390,00	83,33	6,67	3,33	1,67	1,67	40,00
Galleta Oreo	Nabisco	100	472,22	72,22	5,56	19,44	8,33	2,78	44,44
Galleta tipo Chicky	Pozuelo	100	487,50	67,50	5,00	22,50	12,50	2,50	30,00
Galleta tipo Yipy	Pozuelo	100	514,18	63,83	3,55	28,37	17,73	3,55	53,19
Galletas Boquitas con Queso Crema	Pozuelo	100	483,43	63,54	5,52	22,10	11,05	2,76	19,34
Galletas Julieta	Domitica	100	480,00	48,53	6,93	24,53	9,07	1,33	24,00
Galletas Mantequilla	Pozuelo	100	480,77	65,38	7,69	21,15	11,54	3,85	23,08
Galletas Recreo	Pozuelo	100	483,00	70,83	4,17	20,83	10,42	2,08	33,33
Galletas Tuareg	Costa	100	512,50	68,75	2,92	25,00	10,42	0,00	33,33
Gelatina en polvo	Royal	100	340,00	40,00	40,00	0,00	0,00	0,00	40,00
Gomitas Panda	Valornut	100	396,00	98,90	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00

Gomitas Perla	Diana	100	113,45	27,65	0,00	0,00	0,00	1,60	19,50
Jugo de Naranja	Tampico	100	32,00	8,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7,20
Leche Evaporada	Ideal	100	131,67	9,50	6,50	7,50	4,00	0,00	0,00
Leche en polvo	Dos Pinos	100	484,38	37,50	25,00	25,94	0,00	0,00	0,00
M&M's con maní	M&M's	100	33,36	0,40	0,67	1,73	0,67	0,27	3,34
M&M's sin maní	M&M's	100	490,65	79,44	4,67	23,36	14,02	0,00	72,43
Maní garapiñado	Pro	100	125,00	15,00	3,75	6,25	2,50	2,50	7,50
Maní sin sal	PRO	100	450,00	30,00	30,00	25,00	10,00	5,00	0,00
Mortadela	FUD	100	99,00	5,00	13,00	3,00	1,00	0,00	0,00
Palitos de Queso	Nutri Snacks	100	535,71	57,14	7,14	32,14	10,71	3,57	0,00
Pasas	Mariani	100	300,00	80,00	3,00	0,00	0,00	4,00	59,00
Quesitos	Tosty	100	520,00	52,00	12,00	28,00	16,00	0,00	0,00
Queso	Valornut	100	264,00	3,30	17,50	20,10	0,00	0,00	0,00
Rompopo	RompoRika	100	243,53	370,24	9,06	5,65	3,41	0,00	22,59
Salchichas	Valornut	100	305,00	1,72	11,53	27,64	10,77	0,00	0,00
Salchichón	Valornut	100	247,00	0,73	15,30	19,87	6,88	0,00	0,00
Sirope	La mundial	100	220,00	54,67	0,33	0,00	0,00	0,00	11,33
Sorbeto	Bridge	100	489,29	78,57	3,57	17,86	10,71	0,00	32,14

ANEXO E. Alimentos y sus respectivas marcas comerciales que se utilizaron para realizar las combinaciones y bebidas de la dieta de cafetería.

Alimento	Marca comercial
Almendras	La Guaria
Azúcar	Doña María
Barras de Cereal	BranFrut
Bizcocho	Palmareño
Bolitas de queso	Tosty
Cangrejitos de Queso	Breddy
Cereal	Tooties Froties
Cereal Chocolate	Nesquick
Chicharricos con limón	Rumba
Chocolate de caramelo con arroz	Choys
Chocolate de Leche	M&M's
Chocolate en polvo	Johnys
Chocolate Milka	Milka
Crema de Coco	Roland
Frootloops	Kellog's
Galletas Cocanas	Pozuelo
Galleta de chocolate Óreo	Nabisco
Galleta con relleno de chocolate tipo Chicky	Pozuelo
Galleta cubierta de chocolate tipo Yipy	Pozuelo
Galletas Boquitas con Queso Crema	Pozuelo
Galletas Julieta	Domitica
Galletas Mantequilla	Pozuelo
Galletas con relleno Recreo	Pozuelo
Galletas de coco Tuareg	Costa
Gelatina en polvo	Royal
Gomitas perla	Diana
Gomitas panda	Ricolino
Jugo de Naranja	Tampico
Leche en polvo	Dos Pinos
Leche Evaporada	Ideal
Leche Pinito	Dos Pinos
M&M's con maní	M&M's
M&M's sin maní	M&M's
Maní garapiñado	Pro
Maní sin sal	PRO
Mortadela Bologna	FUD
Palitos de Queso	Nutri Snacks
Pasas	Mariani
Quesitos	Tosty
Queso Turrialba	Dos Pinos
Rompo	RompoRika
Salchichas	Cinta Azul
Salchichón	Cinta Azul
Sirope	La mundial
Sorbeto	Bridge
Té en Polvo	LioFrut

ANEXO F. Datos de las variables utilizadas para realizar la técnica del balanceo para distribuir los animales en los grupos correspondientes de estudio.

ID_ANIMAL	ID_MADRE	PESO_BASE (g)	PESO_BASE (g)	ESTRESADO Sí=1; No=2	PESO_MSANGRE (g) Día 18	CONSUMO_24h (g)	GLU (mg/dl)	COL (mg/dl)	TG (mg/dl)
		Día 3	Día 9						
OB-01	1	55,8	92,0	1	131,0	19,2	87,0	159,0	135,0
OB-02	1	49,6	80,7	1	125,7	16,9	96,0	165,9	133,0
OB-03	1	54,5	92,5	1	136,4	18,7	80,0	167,0	112,0
OB-04	2	47,6	83,0	1	123,1	16,4	70,0	162,0	159,0
OB-05	2	46,8	78,3	1	118,7	17,7	100,0	165,0	103,0
OB-06	2	47,8	83,1	2	124,7	17,3	84,0	178,0	125,0
OB-07	3	63,5	97,5	2	132,5	18,4	58,0	171,0	182,0
OB-08	3	63,5	98,4	2	134,6	17,9	65,0	165,0	220,0
OB-09	3	59,2	89,4	2	128,3	18,5	90,0	173,0	205,0
OB-10	4	58,8	86,2	2	123,2	17,0	72,0	167,0	132,0
OB-11	4	48,2	72,2	2	104,3	13,6	60,0	166,0	166,0
OB-12	4	48,8	75,7	2	108,4	14,8	77,0	164,0	116,0
OB-13	5	47,5	76,3	2	111,9	15,3	79,0	163,0	117,0
OB-14	5	51,8	82,2	2	119,4	15,7	61,0	157,0	205,0
OB-15	5	44,8	75,9	2	111,6	16,1	93,0	177,0	113,0
OB-16	5	45,8	74,5	2	111,6	16,8	72,0	154,0	97,0

ANEXO G. Formulario para el registro de consumo de alimentos de los animales durante la fase de experimentación para la tesis Proyecto piloto para el establecimiento de un modelo animal de obesidad en ratas Wistar a partir de la “dieta de cafetería” con alimentos disponibles para la población costarricense. Universidad de Costa Rica, junio 2017.

Prueba piloto Proyecto 742-B5-A30											
Datos de consumo de alimentos											
Fecha:		Cantidad a usar por animal			COMEDERO	PARRILLA	BALANZA	Fecha:			
Hora:		ALIMENTO ESTÁNDAR (g)						Hora:			
		ALIMENTO 1 (g):									
		ALIMENTO 2 (g):									
		ALIMENTO 3 (g):									
PRE -CONSUMO (g)						POS-CONSUMO (g)					
GRUPO	ID_Animal	STD PARRILLA	STD COMEDERO	1=	2=	3=	STD Parrilla	STD COMEDERO	1=	2=	3=
CAFETERÍA	OB-01										
CAFETERÍA	OB-02										
CAFETERÍA	OB-06										
CAFETERÍA	OB-07										
CAFETERÍA	OB-09										
CAFETERÍA	OB-11										
CAFETERÍA	OB-13										
CAFETERÍA	OB-16										
CAFETERÍA	CONTROL										
CONTROL	OB-03			X	X	X			X	X	X
CONTROL	OB-04			X	X	X			X	X	X
CONTROL	OB-05			X	X	X			X	X	X
CONTROL	OB-08			X	X	X			X	X	X
CONTROL	OB-10			X	X	X			X	X	X
CONTROL	OB-12			X	X	X			X	X	X
CONTROL	OB-14			X	X	X			X	X	X
CONTROL	OB-15			X	X	X			X	X	X
CONTROL	CONTROL			X	X	X			X	X	X

ANEXO H. Formulario para el registro de la ingesta de líquidos de los animales durante la fase de experimentación para la tesis Proyecto piloto para el establecimiento de un modelo animal de obesidad en ratas Wistar a partir de la “dieta de cafetería” con alimentos disponibles para la población costarricense. Universidad de Costa Rica, junio 2017.

Prueba piloto Proyecto 742-B5-A30					
Datos de consumo de agua y bebida					
		Cantidad a usar por animal			
Fecha:	Hora:	AGUA (ml):	BEBIDA (ml):	CONTROL AMBIENTE	TEMPERATURA (°C)
		BEBIDA (ml):		CAFETERÍA	
				CONTROL	
				Fecha:	
				Hora:	
PRE-CONSUMO (g)			POS- CONSUMO (g)		
GRUPO	ID_Animal	Agua (ml)	Bebida (ml)	Agua (ml)	Bebida (ml)
CAFETERÍA	OB-01				
CAFETERÍA	OB-02				
CAFETERÍA	OB-06				
CAFETERÍA	OB-07				
CAFETERÍA	OB-09				
CAFETERÍA	OB-11				
CAFETERÍA	OB-13				
CAFETERÍA	OB-16				
CAFETERÍA	CONTROL				
CONTROL	OB-03		X		X
CONTROL	OB-04		X		X
CONTROL	OB-05		X		X
CONTROL	OB-08		X		X
CONTROL	OB-10		X		X
CONTROL	OB-12		X		X
CONTROL	OB-14		X		X
CONTROL	OB-15		X		X
CONTROL	CONTROL		X		X

ANEXO J. Composición nutricional de las bebidas utilizadas, calculadas con la base de datos del programa *NDSR* de la Universidad de Minnesota, 2017.

Nombre de bebida	Tamaño por porción (g)	Energía (kcal)	Carbohidratos totales (g)	Azúcar (g)	Fibra (g)	Proteína (g)	Grasa (g)	Grasa saturada (g)
Crema de coco con sirope	100	183,90	25,03	9,30	0,66	1,09	10,46	9,23
Crema de coco con azúcar	100	215,10	31,99	31,21	0,66	1,09	10,40	9,23
Crema de coco con rompope	100	135,46	8,07	6,62	0,66	1,82	11,25	9,23
Gelatina diluida	100	102,99	9,94	0,19	0,00	16,51	0,00	0,00
Jugo de Naranja	100	45,00	10,40	8,40	0,20	0,70	0,20	0,02
Leche en polvo con rompope	100	98,47	10,87	10,15	0,00	4,02	4,19	2,09
Leche en polvo con azúcar	100	190,50	35,76	35,70	0,00	3,95	4,01	2,51
Leche en polvo con sirope	100	144,42	27,65	12,64	0,00	3,16	3,27	2,01
Leche Evaporada	100	134,00	10,04	10,04	0,00	6,81	7,56	4,59
Leche evaporada azucarada	100	125,05	20,02	19,99	0,00	3,40	3,78	2,30
Leche evaporada con sirope	100	151,90	28,06	13,04	0,00	3,40	3,84	2,30
Leche en polvo con chocolate	100	135,28	19,43	18,37	0,73	4,44	4,48	2,79
Rompope diluido	100	36,47	6,07	5,34	0,00	0,73	0,85	0,00
Sirope diluido	100	84,90	23,04	8,03	0,00	0,00	0,06	0,00
Té en polvo diluido	100	120,30	29,56	28,59	0,21	0,04	0,22	0,03

ANEXO K. Composición nutricional de las bebidas utilizadas, calculadas con la información de las etiquetas nutricionales del empaque del producto, 2017.

Bebida	Marca comercial	Tamaño por porción (g)	Energía (kcal)	Carbohidratos totales (g)	Azúcar (g)	Fibra (g)	Proteína (g)	Grasa total (g)	Grasa saturada (g)
Crema de coco con sirope	Roland + La Mundial	100	116,0	17,4	3,4	0,0	0,1	5,0	4,0
Crema de coco con azúcar	Roland + Doña María	100	170,0	31,0	30,0	0,0	0,0	5,0	4,0
Crema de coco con rompopo	Roland + Romperika	100	70,7	32,5	1,9	0,0	0,8	5,5	4,3
Gelatina diluida	Royal	100	102,0	12,0	12,0	0,0	12,0	0,0	0,0
Jugo de Naranja	Tampico	100	32,0	8,0	7,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Leche en polvo con rompopo	Romporika + Dos Pinos	100	78,8	36,0	1,9	0,0	3,8	3,6	0,3
Leche en polvo con azúcar	Dos Pinos + Doña María	100	192,7	35,6	30,0	0,0	3,8	3,9	0,0
Leche en polvo con sirope	Dos Pinos + La Mundial	100	211,3	27,7	0,0	0,0	7,6	7,8	5,6
Leche Evaporada	Ideal	100	131,7	9,5	0,0	0,0	6,5	7,5	4,0
Leche evaporada azucarada	ideal + doña maría	100	125,8	19,8	15,0	0,0	3,3	3,8	2,0
Leche evaporada con sirope	ideal + la mundial	100	124,1	20,9	3,4	0,0	3,1	3,1	2,3
Leche en polvo con chocolate	Dos Pinos + Johnys	100	286,8	33,2	0,0	0,0	11,4	12,1	2,0
Rompopo diluido	RompoRika	100	20,7	31,5	1,9	0,0	0,8	0,5	0,3
Sirope diluido	La mundial	100	66,0	16,4	3,4	0,0	0,1	0,0	0,0
Té en polvo diluido	Liofrut	100	119,4	28,8	20,4	0,0	0,0	0,0	0,0

ANEXO L. Combinaciones utilizadas durante el experimento realizado para inducir obesidad en ratas Wistar macho, 2017.

Día	SEMANA 1						SEMANA 2							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Alimento	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar
	Gomitas perla	Maní sin sal	Sirope	Maní sin sal	Almendras	Galleta oreo	Chicharritos	Sirope	Galletas boquitas	Cereal	Quesitos	Galleta Yipy	Sirope	Cocanas
	Palitos de queso	Galletas boquitas		Galletas tuareg	Barras de cereal	M&M's con maní	Galletas Recreo		Chocolate	Queso	Cereal Chocolate	Bolitas de queso		Galletas Mantequilla
	Queso	Salchichas		caramelo con arroz	Galleta Yipy	Queso	M&M's sin maní	Leche en polvo con azúcar	Mortadela	Gomitas Panda	Salchicha de cerdo	Cangrejos de Queso		Queso
	Tang té frío	Leche con azúcar		Jugo de naranja	Leche con chocolate	Té frío Liofrut			Leche con rompope	Tang té frío	Sirope			
Día	SEMANA 3						SEMANA 4							
	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Alimento	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar
	Maní sin sal	Maní sin sal	Quesitos	Galletas Tuareg	Maní sin sal	Maní sin sal	Bolitas de queso	Cereal	Galletas Tuareg	Galleta Oreo	Galletas Cocanas	Maní sin sal	Maní sin sal	Cereal
	Galletas Julieta	Galletas Julieta	Chocolate de Leche	Sorbeto	Pasas	Pasas Salchichas de cerdo	Gomitas perla	Galletas Julieta	Quesitos	Sorbeto	Gomitas perla	Galleta Yipy	Galleta Yipy	Bolitas de queso
	Salchichas de cerdo	Salchichas de cerdo	Galleta Oreo	Queso	Salchichas de cerdo		Queso Turrialba	Salchichas de cerdo	Pasas	Salchichón	Queso Turrialba	Salchichas de cerdo	Salchichas de cerdo	Salchichón
	Sirope	Sirope	Leche evaporada azucarada				Leche evaporada con sirope		Leche con rompope		Queso Crema de coco con sirope			

Continuación ANEXO L. Combinaciones utilizadas durante el experimento realizado para inducir obesidad en ratas Wistar macho, 2017

		SEMANA 5						SEMANA 6						
Día	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
Alimento	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar
	Sorbeto	Maní sin sal	Galletas Julieta	Galleta Oreo	Maní sin sal	Maní sin sal	Galletas Julieta	Galleta Yipy	Sorbeto	Gomitas perla	Maní sin sal	Bolitas de queso	Bolitas de queso	Galletas Cocanas
	Galletas Cocanas	Galletas Tuareg	Quesitos	Sorbeto	Galletas Tuareg	Galletas Tuareg	Cereal	Galletas Cocanas	Maní sin sal	Galletas Cocanas	Galleta Oreo	Galletas Tuareg	Galletas Tuareg	Gomitas perla
	Gomitas perla	Queso	Salchichas de cerdo	Salchichón	Queso	Queso	Queso	Quesitos	Salchichón	Queso	Salchichas de cerdo	Salchichón	Salchichón	Cereal
	Leche en polvo con sirope		Leche con rompope				Rompope diluido		Crema de coco con azúcar		leche pinito con chocolate			Leche en polvo con sirope
		SEMANA 7						SEMANA 8						
Día	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
Alimento	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar	Alimento estándar
	Maní sin sal	Galleta Yipy	Galletas Cocanas	Galletas Cocanas	Galletas Julieta	Galletas Julieta			Quesitos	Galleta Oreo	Galletas Cocanas	Galletas Cocanas	Galletas Cocanas	Salchichas de cerdo
	Galletas Tuareg	Sorbeto	Cangrejitos de Queso	Cangrejitos de Queso	Maní sin sal	Maní sin sal			Galleta tipo Yipy	Bolitas de queso	Salchichón	Salchichón	Salchichón	Galletas Julieta
	Queso	Salchichas de cerdo	Salchichón	Salchichón	Queso	Queso			Salchichas de cerdo	Queso	Sorbeto	Sorbeto	Sorbeto	Bizcocho
									Leche en polvo con sirope	Crema de coco con rompope				

ANEXO M. Combinaciones recomendadas para utilizar en el experimento para inducir obesidad en ratas Wistar macho con alimentos disponibles en la población costarricense.

Opción 1

Combinación			Cantidad			
			(g)			
1	Alimento estándar		10			
2	Gomitas		8			
3	Cereal de chocolate		10			
4	Galletas de coco		10			
5	Leche con sirope		100			
			Energía	CHO	Grasa	Proteína
			(kcal)	(g)	(g)	(g)
Totales	Alimento	38	286	55,31	6,45	6,41
	Bebida	100		77%	20%	3%

*Bebida elaborada con: 12g de leche en polvo y 30ml de sirope en 100ml de agua.

Opción 2

Combinación			Cantidad			
			(g)			
1	Alimento estándar		10			
2	Sorbetos		10			
3	Maní		10			
4	Salchichón		30			
5	Crema de coco con azúcar		100			
			Energía	CHO	Grasa	Proteína
			(kcal)	(g)	(g)	(g)
Totales	Alimento	60	456	47,23	26,32	12,21
	Bebida	100		41%	51%	8%

Opción 3

Combinación			Cantidad			
			(g)			
1	Alimento estándar		10			
2	Gomitas		8			
3	Bizcocho		10			
4	Queso blanco		30			
5	Leche con azúcar		100			
			Energía	CHO	Grasa	Proteína
			(kcal)	(g)	(g)	(g)
Totales	Alimento	58	395	54,50	15,29	12,47
	Bebida	100		55%	35%	10%

*Bebida elaborada con: 15g de leche en polvo y 30g de azúcar en 100ml de agua.

Opción 4

Combinación			Cantidad			
			(g)			
1	Alimento estándar		10			
2	Maní		10			
3	Galleta de chocolate		10			
4	Salchichas		30			
5	Leche con chocolate		100			
			Energía	CHO	Grasa	Proteína
			(kcal)	(g)	(g)	(g)
Totales	Alimento	60	376	34,39	20,62	15,55
	Bebida	100		37%	49%	14%

*Bebida elaborada con: 15g de leche en polvo y 15g de chocolate en polvo en 100ml de agua.

Opción 5

Combinación			Cantidad			
			(g)			
1	Alimento estándar		10			
2	Sorbetos		10			
3	Chocolate		10			
4	Mortadela		30			
5	Leche con rompope		100			
			Energía	CHO	Grasa	Proteína
			(kcal)	(g)	(g)	(g)
Totales	Alimento	60	324	31,06	17,84	10,90
	Bebida	100		38%	49%	13%

*Bebida elaborada con: 15g de leche en polvo y 8,5g de rompope en polvo en 100ml de agua.

Opción 6

Combinación			Cantidad			
			(g)			
1	Alimento estándar		10			
2	Galletas Yipy		10			
3	Quesitos		10			
4	Salchichas		30			
5	Leche con sirope		100			
			Energía	CHO	Grasa	Proteína
			(kcal)	(g)	(g)	(g)
Totales	Alimento	60	371	47,68	15,62	12,66
	Bebida	100		50%	38%	12%

*Bebida elaborada con: 15g de leche en polvo y 30ml de sirope en 100ml de agua.

Opción 7

Combinación			Cantidad			
			(g)			
1	Alimento estándar		10			
2	Galletas cocanas		20			
3	Galletas de coco Tuareg		20			
4	Queso blanco		30			
5	Sin bebida		-			
			Energía	CHO	Grasa	Proteína
			(kcal)	(g)	(g)	(g)
Totales	Alimento	80	307	34,28	15,79	8,77
	Bebida	-		44%	46%	10%