

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**



**“EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE DIETAS EXPERIMENTALES PARA INDUCIR
OBESIDAD EN RATONES C57BL/6”**

TRABAJO TERMINAL

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN NUTRICIÓN**

P R E S E N T A

**López Aguilar Rolando Alonso
Ruiz Villegas Francisco Javier**

DIRECTORES DE TESIS

**Dr. Edgar Torres Maravilla
Dra. Diana Reyes Pavón**

COMITÉ DE TESIS

**Dr. Carlos Olvera Sandoval
Dra. Nuria Renata Roldán Bretón**

Mexicali, Baja California

Junio de 2025

Autorización de impresión de tesis

AGRADECIMIENTOS

A nuestros directores de tesis, Dr. Edgar Torres Maravilla y Dra. Diana Reyes Pavón, por confiar y guiarme durante el desarrollo del proyecto. Sus valiosos consejos y la orientación incondicional hicieron posible concluir este escrito. Les agradezco infinitamente el apoyo y las oportunidades, aún cuando sus horarios eran limitados.

A nuestros asesores, Dr. Carlos Olvera Sandoval y Dra. Nuria Renata Roldán Bretón, por su disponibilidad y generosidad antes y después del aula de clases. Les guardo un cariño enorme.

Mi reconocimiento a mis hermanos de licenciatura: Santiago e Ian, más de cinco años de confianza en mi vida. Finalmente, mi reconocimiento a mi compañero de tesis: Javier, mi eterna gratitud y admiración por tu compañía.

Rolando Alonso López Aguilar

A nuestros directores de tesis, Dr. Edgar Torres Maravilla y Dra. Diana Reyes Pavón, por la paciencia que tuvieron conmigo durante el desarrollo de este escrito, la confianza brindada en cada actividad del proyecto, las enseñanzas, los consejos y lo más valioso que existe, su tiempo. Les agradezco por la motivación constante a pesar de las agendas tan ocupadas que manejan.

A nuestros asesores de tesis, Dr. Carlos Olvera Sandoval y Dra. Nuria Renata Roldán Bretón, por su tiempo, amabilidad y recomendaciones a pesar de sus responsabilidades como docentes. Ambos formaron parte importante a lo largo de mi formación académica, es por ello que les guardo especial cariño y respeto.

A mis amigos de licenciatura que hoy en día tengo el privilegio de llamarlos mis hermanos: Santiago e Ian, cinco años llenos de momentos frustrantes, divertidos, serios, caóticos pero sobre todo, momentos en donde nos forjamos como hermanos gracias a cada experiencia nueva. Por último, a mi compañero de tesis: Rolando, estaré eternamente agradecido por todos los consejos que me compartiste, por motivarme para superarme y por tu compañía en todo momento.

Francisco Javier Ruiz Villegas

DEDICATORIA

Con profunda gratitud, dedico este trabajo a mis abuelos Alfredo y María Luisa, quienes forjaron cada uno de los valores que hoy me representan como persona. Estoy orgulloso de llamarlos padres.

Es mi turno de cuidar de ella, así que descansa abuelo. Donde estés, después te alcanzo.

Rolando Alonso López Aguilar

Dedico esta tesis a mis papás, quienes me educaron y brindaron los valores que me representan como persona, quienes cuidaron de mí en todo momento y se esforzaron por brindarme todas las herramientas posibles para culminar mis estudios. A mis verdaderas amistades de la licenciatura, sin ustedes estoy seguro de que nada de esto hubiera ocurrido, los llevaré siempre en mi corazón (Alec, Marilyn, Camila).

Francisco Javier Ruiz Villegas

ABREVIATURAS

ABCD	<i>Adiposity-based chronic disease</i>
AG	Ácidos grasos
AGCC	Ácidos grasos de cadena corta
AGCL	Ácidos grasos de cadena larga
AGCM	Ácidos grasos de cadena media
AGS	Ácidos grasos saturados
AUC	Área bajo la curva
C-CH	Grupo control de CH
C-LH	Grupo control de LH
C-LW	Grupo control de LW
CAF	Cafeteria Diet
CH	Grupo de tratamiento con dieta HFD comercial
DIO	Modelos inductores de obesidad por dieta
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EED	Disfunción entérica ambiental
HFD	<i>High Fat Diet</i>
IMC	Índice de masa corporal
LH	Grupo de tratamiento con dieta HFD formulada en laboratorio
LPS	Lipopolisacáridos
LW	Grupo de tratamiento con dieta WD formulada en laboratorio
MAFLD	Enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica
MASLD	Enfermedad esteatósica hepática asociada a disfunción metabólica
MHNW	<i>Metabolically healthy normal weight</i>
MHO	<i>Metabolically healthy obesity</i>
MHU	<i>Metabolically unhealthy obesity</i>
MTORC1	Complejo 1 del blanco del mecanismo de rapamicina
MUFAs	Ácidos grasos monoinsaturados
NAFLD	Enfermedad del hígado graso no alcohólico
OGTT	Prueba de tolerancia oral a la glucosa
PUFAs	Ácidos grasos poliinsaturados
RI	Resistencia a la insulina
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SM	Síndrome metabólico
WD	<i>Western Diet</i>

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	2
DEDICATORIA	3
ABREVIATURAS	4
CONTENIDO	5
ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE FIGURAS	8
RESUMEN	9
1. INTRODUCCIÓN	10
2. MARCO TEÓRICO	11
2.1. Uso de Modelos Murinos en Investigación	11
2.1.1. Roedores, Ratas y Ratones	11
2.2. Concepto de Malnutrición	14
2.3. Obesidad y Contexto Nacional	16
2.4. Modelos Murinos en Obesidad	20
2.5. Dietas Hipercalóricas	24
2.5.1. Modelo de Dieta Alta en Grasas	25
2.5.2. Modelo de Dieta Occidental	28
3. ANTECEDENTES	32
3.1. Dieta Alta en Grasas	32
3.2. Dieta Occidental	34
3.3. Uso de Modelos Murinos con Dieta Occidental para el Estudio de Compuestos Bioactivos	39
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	46
5. JUSTIFICACIÓN	49
6. HIPÓTESIS	51
7. OBJETIVOS	52
7.1. Objetivo General	52
7.2. Objetivos Específicos	52
8. METODOLOGÍA	53
8.1. Diseño de Estudio y Universo de Trabajo	53
8.2. Modelo de Estudio	53
8.3. Diseño Experimental en Ratones para el Grupo CH	55
8.4. Diseño Experimental en Ratones para el Grupo LH	55
8.5. Diseño Experimental en Ratones para el Grupo LW	56
8.6. Determinación de los Parámetros Generales del Estudio	56
8.6.1. Determinación de Glucemia Basal y Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa	56
8.6.2. Determinación de Variables Macroscópicas	57
8.6.3. Determinación de Medidas de Longitudes	57

8.7. Análisis Estadístico	57
9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	58
10. RESULTADOS	59
10.1. Formulación de las Dietas	59
10.2. Alteración del Peso Corporal y de Órganos	59
10.3. Cambios en la Longitud Naso-anal	63
10.4. Índice de Adiposidad	64
10.5. Efectos de una Dieta HFD Comercial en Peso Corporal, Talla y Colesterol	65
10.6. Respuesta de la Tolerancia Oral a la Glucosa	66
10.7. Efectos en Variables Metabólicas, Ponderales y Longitudinales	69
11. DISCUSIÓN	71
11.1. Peso Corporal y Adiposidad	71
11.2. Cepas de Roedores y Obesidad	73
11.3. Consideraciones Nutricionales de las Dietas	75
11.4. Contenido Lipídico	77
11.5. Peso de Órganos	78
11.7. Longitud Nasoanal, Intestinal y Nariz-cola	80
11.6. Parámetros Metabólicos	81
11.6.1. Colesterol	83
11.6.2. Glucosa y Resistencia a la Insulina	83
11.7. Tiempo de Intervención	85
11.8. Limitaciones	86
12. CONCLUSIONES	89
13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	90
14. RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD	91
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
16. ANEXOS	113
Anexo 1	113
Anexo 2	114
Anexo 3	115
Anexo 4	115
Anexo 5	116
Anexo 6	117

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Cepas genéticas de roedores para el estudio de la obesidad	21
Tabla 2: Índice de Lee en ratones según dieta y duración	24
Tabla 3: Compuestos activos y sus posibles efectos sobre la salud	40
Tabla 4: Descripción de los grupos del estudio en ratones	54
Tabla 5: Análisis de garantía según etiquetado frontal del alimento comercial Nutricubos®	55
Tabla 6: Parámetros nutricionales de grupos de control y de tratamiento	59

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de distintos modelos de animales.	12
Figura 2. Impacto negativo en distintos niveles biológicos de la desnutrición y obesidad.	14
Figura 3. Desregularización del tejido adiposo en ABCD.	19
Figura 4. Patologías asociadas a la dieta occidental.	29
Figura 5. Relación entre microbiota intestinal, nutrición, obesidad e inflamación.	35
Figura 6. Variación de peso corporal expresada en porcentajes.	59
Figura 7. Peso del hígado en gramos de los roedores al finalizar el estudio.	61
Figura 8. Peso de la piel en gramos de los roedores al finalizar el estudio.	62
Figura 9. Longitud nasoanal en centímetros de los roedores de los grupos con dieta HFD (formulada y comercial).	63
Figura 10. Índice de Lee de los roedores de los grupos LH y CH.	63
Figura 11. Impacto de la dieta HFD comercial en tres parámetros fisiológicos sistémicos distintos.	64
Figura 12. Impacto de los tipos de dietas en el metabolismo de la glucosa.	66
Figura 13. Valoración de tolerancia de la glucosa durante 120 minutos del grupo alimentado con WD formulada al inicio y al final del estudio.	111
Figura 14. Concentración sanguínea de colesterol total de los roedores con dieta WD formulada en laboratorio.	112
Figura 15. Longitud desde la nariz hasta la cola en centímetros de los roedores con dieta HFD formulada.	113
Figura 16. Concentración sérica de glucosa preprandial de los roedores con dieta HFD formulada.	113
Figura 17. Valoración del peso corporal final y semanal de los roedores con dieta HFD formulada.	114

RESUMEN

Introducción: La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial caracterizada por una acumulación de tejido adiposo de forma excesiva condicionando negativamente la salud. Su característica principal es la adiposidad visceral y es uno de los principales criterios de diagnóstico para el síndrome metabólico.

Antecedentes: La obesidad es un problema de salud pública que afecta a 2 de cada 3 adultos. Las dietas hipercalóricas, ya sean altas en grasas (HFD) o de estilo occidental (WD), han demostrado causar complicaciones metabólicas y ganancia significativa de peso. El uso de modelos murinos ha sido foco de interés debido a su capacidad de replicar alteraciones fisiológicas similares a las observadas en humanos con obesidad y trastornos metabólicos.

Justificación: La implementación de un modelo murino permitirá evaluar con mayor precisión los efectos metabólicos de la malnutrición, especialmente en individuos expuestos a dietas hipercalóricas.

Objetivo general: Evaluar el impacto de las tres dietas (HFD formulada, WD formulada y HFD comercial) en parámetros metabólicos de ratones C57BL/6, mediante la medición de glucosa sanguínea, la OGTT y los valores de colesterol total.

Hipótesis: La dieta alta en grasas (HFD formulada en laboratorio), comparada con dietas comerciales (WD formulada y HFD comercial), induce alteraciones significativas en variables murinométricas y metabólicas en ratones C57BL6.

Metodología: Estudio prospectivo longitudinal con tres grupos de tratamiento durante ocho semanas, se registró la glucemia y la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). Se recolectaron muestras de tejidos y se midieron longitudes para el análisis de variables.

Resultados: Los tres grupos de tratamiento mostraron una menor tolerancia a la glucosa y una mayor variación de peso, destacando el grupo con dieta HFD comercial (grupo CH). No se observaron cambios relevantes en otras variables.

Conclusiones: Se concluye que las dietas HFD afectan la tolerancia a la glucosa y el peso corporal. Proponemos ampliar la intervención y las variables medidas para desarrollar un modelo murino estandarizado y reproducible.

Palabras clave: Modelos murinos, obesidad, síndrome metabólico, dieta alta en grasas, malnutrición.

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial caracterizada por la acumulación de tejido adiposo de forma excesiva condicionando negativamente la salud. La prevalencia mundial ha continuado en aumento de manera alarmante hasta convertirse en uno de los problemas de salud pública más importantes en las últimas décadas. Según el informe de 2024 de la World Health Organization (por sus siglas en inglés, WHO), 1 de cada 8 personas en el mundo padecen obesidad (WHO, 2024). La complejidad de esta patología es evidente por las comorbilidades de la misma, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares, dislipidemias y distintos tipos de cáncer (Mandarim et al., 2021). Cuando el tejido adiposo se encuentra mayormente en la cavidad abdominal, se conoce como obesidad visceral y es uno de los principales criterios de diagnóstico para el síndrome metabólico (SM) (Fahed et al., 2022).

Las ciencias biomédicas han utilizado modelos murinos como herramientas clave para el estudio de la obesidad y sus complicaciones metabólicas para formular estrategias preventivas y terapéuticas. Los roedores, en particular la cepa C57BL/6, han sido ampliamente considerados debido a su susceptibilidad genética, predisposición a la ganancia de peso y el desarrollo de trastornos metabólicos al ser expuestos a dietas hipercalóricas y/o con un elevado contenido de nutrientes, como carbohidratos simples o lípidos. Por ello, se considera como un modelo ideal para reproducir condiciones similares al SM (Siersbæk et al., 2020).

La dieta alta en grasa (por su término en inglés, High Fat Diet [HFD]), y la dieta occidental (Western Diet [WD]) se han convertido en estrategias para inducir obesidad en modelos murinos (Zhuang et al., 2022). Sin embargo, en la investigación clínica existe una amplia variabilidad en la composiciones de las mismas, ya que pueden ser adquiridas de manera comercial o desarrolladas en el laboratorio con distintas proporciones de macronutrientes, tipos de grasas y contenido de carbohidratos (Speakman, 2019). En este contexto, surge la necesidad de evaluar la eficacia de diferentes formulaciones dietarias, dos formuladas a nivel del laboratorio (HFD y WD) y una HFD comercial en la inducción de obesidad y determinar si existen diferencias relevantes que pueden contribuir a una mejor selección de modelos experimentales y a una mayor reproducibilidad en los estudios preclínicos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Uso de Modelos Murinos en Investigación

2.1.1. Roedores, Ratas y Ratones

Los modelos animales se basan en el principio de la medicina comparativa como instrumentos que son capaces de replicar procesos fisiológicos y patológicos. El término modelo proviene del latín *modēllus* (diminutivo de *modus*), que significa “imitar” o “ser similar a”, y de la palabra “animal” que proviene del latín *animae*, traducido como alma o espíritu. Actualmente en la investigación científica, gran parte de las especies utilizadas son roedores, ya que se consideran como modelos ideales para el estudio de diversas patologías que afectan a la población humana debido a su homología fisiológica. Esto permite emplearlos para progresar en la comprensión de procesos biológicos, como la sepsis, la obesidad, el cáncer, los trasplantes de órganos, entre muchos otros (Domínguez et al., 2023).

La amplia gama de especies utilizadas ha traído avances exponenciales en la ciencia, la especie se selecciona de acuerdo con el objetivo y la hipótesis de cada estudio. Los modelos de estudio pueden involucrar animales completos o solo células, tejidos, órganos, genes u otros agentes particulares que tengan la capacidad de reproducir procesos patológicos (Figura 1) (Domínguez et al., 2023).

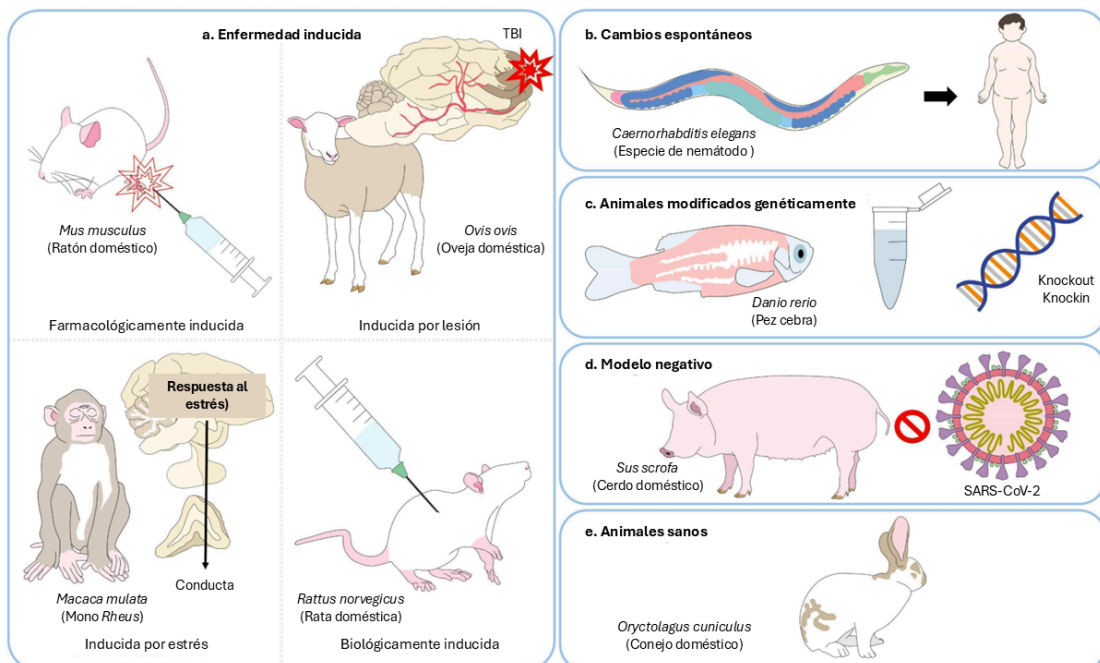


Figura 1. Clasificación de distintos modelos de animales.

Los animales empleados en la ciencia pueden dividirse en cinco grandes tipos. **a.** Los principales son modelos en los que se induce a presentar una patología similar al ser humano mediante la administración de fármacos u otros agentes biológicos, infligiendo una lesión o sometiendo a estrés u otras condiciones ambientales. Por otro lado, existen los modelos basados en cambios espontáneos. **b.** Animales en los que el curso normal de su vida los predispone a desarrollar una enfermedad específica. **c.** Animales de prueba modificados genéticamente de inactivación (Knockout) o introducción (Knockin) con genes o proteínas. **d.** Los modelos negativos emplean individuos que no son susceptibles a ciertas enfermedades, pero sirven para evaluar la susceptibilidad a una patología. **e.** Animales sanos. TBI, lesión cerebral traumática.

Nota: Adaptado de Domínguez et al., 2023.

Las ratas y ratones son los principales roedores empleados en la biomedicina, su uso en la investigación conlleva una cadena de aspectos sociales, culturales, económicos y legales que la ética rige completamente para el cuidado y bienestar de estos animales en el laboratorio (Domínguez et al., 2023). A finales de la década de los cincuenta, los ingleses William Russell y Rex Burch publicaron su libro “The Principles of Humane Experimental Technique”, como una guía práctica de ética para mejorar el trato de los animales de laboratorios. Los dos biólogos describieron la propuesta de las 3Rs (reemplazo, reducción y refinamiento) con el objetivo de disminuir el dolor, sufrimiento y angustia de los animales utilizados en la investigación (Cancino & Zapata, 2023).

Los roedores, en concreto las ratas (*Rattus norvegicus*), son una de las primeras especies de laboratorio de modelo de mamíferos, junto con el ratón (*Mus musculus*). El uso ha aumentado desde el siglo anterior, aunque las estimaciones sobre la cifra anual del número de roedores utilizados en investigación varían según el informe. En 2021, Carbone publicó un artículo en la revista Scientific Reports que señala que la cantidad se aproxima a los 111 millones de especímenes, cifra que cuadruplica estimaciones anteriores que consideraban solo 25 millones de modelos, concluyendo que representan el 96% de todas las especies empleadas en las ciencias biomédicas (Carbone, 2021). En México, la estimación anual del uso de ratas en investigación se sitúa alrededor de 277,000 de modelos, siendo uno de los más empleados para los estudios clínicos (Rojas, 2023).

Las principales cepas de *Rattus norvegicus* son la Lond Evans, Sprague-Dawley y Wistar, consideradas como modelos idóneos por sus requerimientos de alojamiento y manejo relativamente sencillos. Además, la fisiología de las cepas permite el

estudio de una gran cantidad de enfermedades, el refinamiento de procesos quirúrgicos y pruebas de fármacos, incluyendo vacunas (Domínguez et al., 2023). El registro más antiguo que se tiene sobre la cría de ratas con fines científicos se remonta al año 1877 en Alemania. Aunque Francia e Inglaterra fueron pioneros al utilizar esta especie de forma esporádica en estudios de fisiología (Del Pilar, 2021). El estudio del funcionamiento de las glándulas adrenales fue el motivo de la primera introducción de la rata blanca de laboratorio a inicios del siglo XIX. Con el paso del tiempo, la finalidad se enfocó en utilizar estos modelos para otros sistemas, como el sistema endócrino, o comprender la complejidad de patologías específicas, como en el caso de las enfermedades hipertensivas utilizando la cepa de ratas Wistar Kyoto (Rojas, 2023).

Por otro lado, el ratón es otro de los modelos utilizados en la ciencia para estudiar la fisiología humana o ciertas patologías, en concreto la especie *Mus Musculus* o ratón común es la más frecuente. Su gran utilidad se debe a que, como mamíferos, comparten características biológicas con los seres humanos, además de contener una similitud del 80% a nivel genético (Domínguez et al., 2023). A diferencia de la *Rattus norvegicus*, el modelo del ratón se emplea más en el estudio para pruebas de diagnóstico e intervención. Avances en el conocimiento exhaustivo del genoma y su amplia variabilidad, la anatomía y la fisiología, así como la aparición de patologías espontáneas y la susceptibilidad a agentes químicos y microbiológicos, han permitido el desarrollo de modelos murinos que permiten replicar enfermedades similares a las observadas en la población humana, desde su progresión hasta un estado de mayor gravedad (Carbone et al., 2021). Además, se han convertido en piezas claves para el desarrollo de nuevos fármacos, protocolos de anestesia, técnicas quirúrgicas y vacunas (Domínguez et al., 2023), incluyendo para el virus del coronavirus SARS-CoV-2 (Berengeno et al., 2021).

El avance científico ha progresado tanto que recientemente se logró el desarrollo de ratones transgénicos utilizando herramientas como CRISPR-Cas de edición genética, a los cuales se les integra de manera exitosa un transgén (Montoliu, 2021), con la finalidad de emplearse en enfermedades como alzheimer, DM2, esclerosis lateral amiotrófica y, en estos últimos años, COVID-19 (Martí & Tapiz, 2019; López et al., 2018; Berengeno et al., 2021).

Para el correcto diseño experimental sobre el estudio de la obesidad utilizando modelos animales, se deben considerar los beneficios y limitaciones del modelo para la elección adecuada, así como los componentes y distribución calórica (Bastías et al., 2020). Se decidió emplear a ratones C57BL/6 como un modelo más idóneo para el estudio, ya que presentan una mayor susceptibilidad genética a los cambios dietéticos, lo que permite observar cambios metabólicos significativos en cortos períodos de tiempo, por ejemplo al exponerse a una dieta HFD durante 4 o 6 semanas (Siersbæk et al., 2020). En cambio, las cepas de ratas Sprague-Dawley y Wistar tienen una respuesta variable en el aumento de peso, con cambios similares al utilizar una dieta HFD de 45 o 60% de energía procedentes de lípidos, y suelen requerir períodos más largos de intervención (Bastías et al., 2020). Además, numerosas dietas formuladas comercialmente, como la D12492 (60% kcal procedentes de grasa) y la D12451 (45% kcal en grasa), han sido específicamente diseñadas y validadas en ratones (De Moura et al., 2021). Y desde un enfoque práctico, los ratones presentan ventajas sustanciales sobre las ratas, como un menor costo de mantenimiento, espacio, consumo de alimentos y producción de residuos.

2.2. Concepto de Malnutrición

La malnutrición hace referencia a estados de carencia, exceso y desequilibrios en el aporte de calorías y/o nutrientes de un individuo (Herrero, 2024). Su origen es multifactorial y presenta tres condiciones fisiopatológicas: desnutrición crónica, desnutrición aguda y exceso de peso (Reyes et al., 2023). La malnutrición se trata de una alimentación que no es adecuada a las necesidades nutricionales, ya sea por la falta de nutrientes o por el exceso de los mismos, lo que genera un impacto negativo en la salud (Herrero, 2024). De manera crucial, ambos extremos de la malnutrición tienen un gran impacto adversos en diferentes niveles de la biología (Figura 2) (Wells et al., 2021). La Organización Mundial de la Salud (OMS) representa la malnutrición en tres tipos:

- Desnutrición: Representada por emaciación, retraso en el crecimiento e insuficiencia ponderal.
- Malnutrición: Por exceso o deficiencia de micronutrientes.

- Sobrepeso y obesidad: Incluyendo enfermedades como cardiopatías, diabetes mellitus y neoplasias (Herrero, 2024).

DESNUTRICIÓN	NORMAL	OBESIDAD
Suprimido	Crecimiento	Temporalmente acelerado
Acelerado	Envejecimiento	Acelerado
Reducido	Tejido adiposo	Aumentado
Masa y fuerza reducida	Músculo	Masa incrementada
Densidad ósea reducida	Hueso	Densidad ósea incrementada
Reducción del tamaño y contractibilidad	Corazón	Aumento del tamaño, alteración de la carga cardíaca
Resistencia reducida	Arterias	Mayor rigidez
Capacidad reducida	Pulmones	Capacidad reducida
Menor rendimiento cognitivo	Cerebro	Mayor riesgo de deterioro cognitivo
Esteatosis hepática y disbiosis	Tractor gastrointestinal e hígado	Esteatosis hepática y disbiosis
Atrofia glomerular y reducción de la TFG	Riñones	Glomerulopatía relacionada a obesidad
Hipogonadismo	Órganos reproductores	Hipogonadismo
Hipoactiva	Función inmune	Hiperactiva
Anemia, hipoagregabilidad	Reología sanguínea	Hiperagregabilidad viscosa

Figura 2. Impacto negativo en distintos niveles biológicos de la desnutrición y obesidad.

Ambas formas de malnutrición son capaces de afectar a la morfología y el funcionamiento de órganos y tejidos individuales, así como el crecimiento, envejecimiento y la composición y funcionamiento de la microbiota. TFG: Tasa de filtración glomerular.

Nota: Adaptado de Wells et al., 2021.

Hasta hace poco, la situación nutricional en el mundo era referida como la doble carga de la malnutrición (DCM). En 2019, The Lancet publicó una serie sobre la DCM donde la definió como la manifestación simultánea de la desnutrición y el sobrepeso y la obesidad, afectando a países de ingresos bajos y medios (Popkin et al., 2019). Sin embargo, la situación alimentaria no ha mejorado y se ha actualizado a un nuevo concepto denominado la triple carga de la malnutrición debido a que los problemas alimentarios han sido identificados en naciones con ingresos mayores. La triple carga de la malnutrición representa la coexistencia de tres de las formas de malnutrición mencionadas anteriormente. Por ejemplo, cuando un grupo poblacional infantil (5-12 años) presenta retraso en la talla, exceso de peso y deficiencia de vitamina D. En estas condiciones nutricionales, coexisten factores de riesgo como inseguridad alimentaria, estilo de vida sedentario, alimentación hipercalórica y ambientes obesogénicos. El problema ya representa un factor etiológico en la elevada prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles con múltiples

causas interconectadas en el mundo (Cuellar et al., 2023). Al relacionarse con aspectos económicos, sociales y políticos, está claro que tratar la situación como un problema aislado resulta ineficiente.

2.3. Obesidad y Contexto Nacional

El aumento excesivo de la grasa corporal favorece el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas, neurodegenerativas y neoplásicas (Mandarim et al., 2021; Diéguez et al., 2022). La prevalencia ha incrementado a nivel mundial en las últimas tres décadas, afectando a 2 de cada 3 adultos (Shamah et al., 2024). En México, la obesidad ha generado un impacto en el incremento de la mortalidad y es una de las enfermedades crónicas no transmisibles con mayor prevalencia en la nación (Diéguez et al., 2022).

Según el informe de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) Continua 2023, al comparar por sexo, las mujeres presentaron una prevalencia de obesidad 13.2% mayor que los hombres (41.4% y 36.1%, respectivamente). Sin embargo, la prevalencia de sobrepeso en hombres (40.1%) fue de 13.7% mayor que en mujeres (34.6%). Las comorbilidades asociadas contribuyen a un gran porcentaje del índice de mortalidad, discapacidad, incluso de muerte prematura en la población. Las cifras han convertido a la obesidad y el sobrepeso como enfermedades con dimensiones epidémicas en las últimas décadas. La población mexicana precisa un abordaje estructural social y culturalmente hablando, enfocado en el entorno y estilo de vida (Shamah et al., 2024).

Identificar la etiología de la obesidad es complicado, puesto que se considera de naturaleza multifactorial. Aún así, se continúa trabajando en enfoques amplios e íntegros para establecer los factores de riesgo que influyen al desarrollo de dicha condición. Además, se ha observado que la genética es un determinante clave, las complicaciones metabólicas se relacionan con alteraciones en los genes de expresión neuronal vinculados a la regulación hambre-saciedad (Diéguez et al., 2022). Aquí se resalta el papel de la hormona leptina, esta es una hormona polipeptídica sintetizada principalmente por los adipocitos, células del tejido adiposo, que es regulada por la ingesta de alimentos y las respuestas adaptativas del cuerpo para el correcto control del balance energético. En la obesidad se presenta un aumento de leptina, puesto que una de sus principales funciones es reducir la

ingesta dietética, generando la sensación de saciedad. Sin embargo, en personas con obesidad, el transporte de la leptina es más bajo y se produce un mecanismo de resistencia a la misma (Diéguez et al., 2022; Quintanar & Salinas, 2022).

Con el reciente aumento en la prevalencia de obesidad, la investigación ha avanzado hasta desarrollar nuevos términos que permitan clasificar a la población de una manera más precisa. Uno de ellos es el término de obesidad metabólicamente sana (MHO, por sus siglas en inglés) que ha evolucionado con el fin de buscar criterios más objetivos y clínicamente relevantes. Tradicionalmente, la MHO se definía como la presencia de obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ en adultos) en ausencia de alteraciones metabólicas significativas, la falta de uniformidad en los criterios ha dificultado la comparación entre estudios y la estratificación precisa del riesgo. Recientemente, se han propuesto definiciones basadas en la evidencia epidemiológica y en la predicción de mortalidad cardiovascular y total. Una definición empíricamente derivada y validada en cohortes internacionales considera como metabólicamente sano a la persona con obesidad que cumple todos los siguientes criterios: presión arterial sistólica $<130 \text{ mmHg}$, no uso de medicación antihipertensiva, índice cintura-cadera $<0,95$ en mujeres y $<1,03$ en hombres, y ausencia de diabetes diagnosticada (Zembic et al., 2021; Seo et al., 2022).

A diferencia de la MHO, también hay personas clasificadas como obesas que tienen una obesidad metabólicamente poco saludable (MUO) que implica un riesgo excesivo de resultados cardiometabólicos y enfermedades cerebrovasculares adversas. Sin embargo, el debate sigue siendo persistente sobre si las personas con MHO están libres de efectos adversos en comparación con los individuos de peso normal metabólicamente sanos (MHNW, por sus siglas en inglés). Se debate si alguna forma de obesidad puede ser considerada como saludable o si el genotipo MHO es una etapa en la transición hacia el desarrollo de MUO a lo largo del tiempo. La controversia puede relacionarse con la forma en que se define la MHO, pues hasta la fecha no existe un estándar universalmente aceptado y se han utilizado más de 30 definiciones distintas para poner en práctica los fenotipos en los distintos estudios (April & Rodríguez, 2021; Iacobini et al., 2019). Varios estudios han categorizado la MHO como el fenotipo intermedio entre los fenotipos MHNW y MUO (Kim & Jung, 2021).

Como se mencionó anteriormente, la obesidad visceral es un factor de diagnóstico para el SM. El SM constituye una entidad clínica novedosa definida como el conjunto de desregulaciones metabólicas e inflamatorias, caracterizadas por un descontrol glucémico, resistencia a la insulina (RI), dislipidemia aterogénica, adiposidad central e hipertensión arterial. La patogenia conlleva diversas entidades genéticas, epigenéticas y ambientales que caen bajo el eje principal de la RI y la inflamación crónica de bajo grado (Ramos, 2022; Fahed et al., 2022). Las alteraciones se suelen manifestar de forma simultánea o secuencial como trastornos sistémicos, como DM2, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades cardiovasculares, etc. (Ramos, 2022). Para enfatizar el papel central de la adiposidad en la fisiopatología del SM, se ha propuesto el término de enfermedad crónica basada en la adiposidad (ABCD, por su sigla en inglés), de esta manera, se reconoce a la obesidad como una enfermedad asociada a las modificaciones en el estilo de vida y tratamientos costosos en forma de medicamentos, tecnologías médicas e incluso cirugía bariátrica (Mechanick, Hurley & Garvey, 2017; Arrieta & Pedro, 2020).

El desarrollo de hígado graso es una de las principales comorbilidades del SM. Aquí debemos realizar un enfoque cauteloso para definir términos. Originalmente conocida como "Nonalcoholic fatty liver disease" (por su traducción, enfermedad del hígado graso no alcohólico [NAFLD]), la terminología se ha actualizado a enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (del inglés Metabolic-associated fatty liver disease [MAFLD]), y en estos últimos años, a enfermedad esteatósica hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés). NAFLD es definida como una acumulación de grasa en los hepatocitos sin un consumo considerable de alcohol y sin causas secundarias evidentes, como hepatitis o medicamentos lipogénicos. En cambio, MAFLD se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática acompañada de uno o más criterios, como sobrepeso, obesidad, DM2, o al menos 2 factores de riesgo metabólicos, como dislipidemia o hipertensión. Precisamente el cambio de la terminología refleja la consideración de la esteatosis hepática como componente principal del SM, siendo un diagnóstico de inclusión y no uno de exclusión. Por su parte, MASLD requiere la presencia de esteatosis hepática y por lo menos, un criterio cardiometabólico. La principal modificación respecto a MAFLD es la reducción en los criterios cardiometabólicos necesarios para el diagnóstico,

favoreciendo una identificación temprana de los pacientes y reemplazando el término grasa por esteatósico. Los pacientes con NAFLD se distinguen de aquellos con MAFLD por padecer una condición más general sin trastornos metabólicos, mientras que MAFLD requiere la presencia de esteatosis con estos factores, sin considerar otras causas secundarias de esteatosis (Priego et al., 2025).

El fenotipo de la adiposidad, derivado de las anomalías en la masa grasa, así como la distribución y función de los adipocitos, resulta en la ABCD con complicaciones clínicamente relevantes basadas en la adiposidad. Se produce un estado de enfermedad crónica cuando la gravedad es anormal y representa una carga sintomática persistente durante más de 3 meses (Mechanick, Hurley & Garvey, 2017).

Con esto, los impactos en la salud se relacionan tanto con la cantidad como con la distribución y desregularización del tejido adiposo (Figura 3), dichos factores contribuyen a la inflamación vascular, el aumento de peso y el riesgo de cardiopatías, creando un estado complejo producto de un entorno obesogénico. El diagnóstico debe girar en torno al tejido adiposo y el riesgo que su disfuncionalidad implica. El análisis por imagen, la pletismografía, ciertas mediciones antropométricas (perímetro de abdomen, cintura, cadera, índice de masa corporal [IMC]) y valorar la función secretora (por bioquímica) favorecen un diagnóstico cualificado para el paciente (Arrieta & Pedro., 2021; García et al., 2023). El tratamiento médico nutricional consiste en intervenciones estructuradas sobre el estilo de vida, farmacoterapia y/o procedimientos bariátricos (ya sean quirúrgicos o no quirúrgicos) (Mechanick, Hurley & Garvey, 2017).

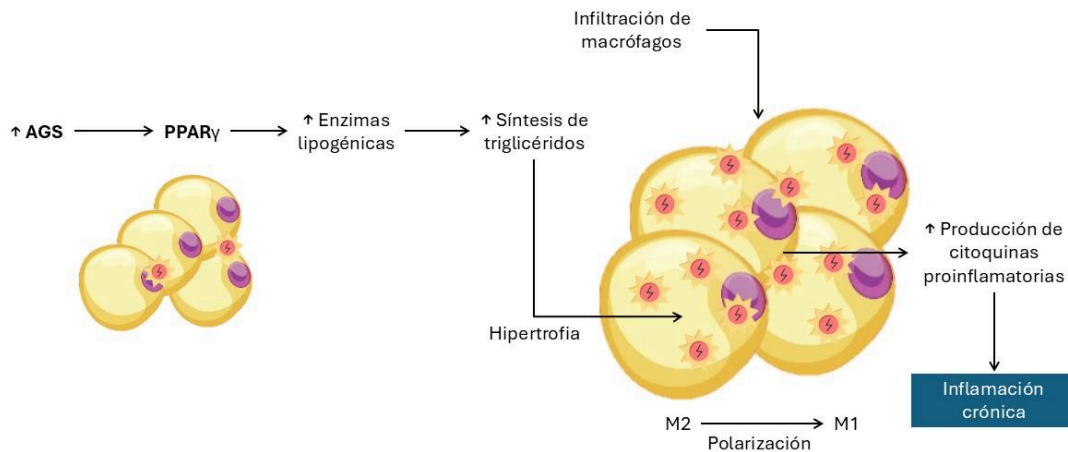


Figura 3. Desregulación del tejido adiposo en ABCD.

El cambio en el patrón alimentario, usualmente caracterizado por el aumento en la ingesta de carbohidratos simples y AGS, generan una serie de alteraciones celulares en el adipocito. El consumo crónico de AGS se asocia con una alteración en el sistema inmune que desencadena el desarrollo de la inflamación, por ejemplo, el exceso de AGS incrementa los PPAR γ en el adipocito, que están involucrados en la expresión de enzimas lipogénicas que favorecen la síntesis de triglicéridos. Aunque el adipocito es un tejido endócrino metabólicamente activo con diversas funciones, si la resolución de la inflamación aguda no se revuelve correctamente, se formará una inflamación crónica de bajo estado. La hipertrofia del adipocito derivada del balance energético positivo, causará una infiltración de macrófagos y polarización de los mismos, cambiando de M2 (antiinflamatorios) a M1 (proinflamatorios), favoreciendo la expresión y producción de citoquinas proinflamatorias. Este entorno promueve que los efectos sean a nivel sistémico, induciendo una mayor inflamación metabólica crónica en todo el organismo. AGS, ácidos grasos saturados; PPAR γ , receptores activados por proliferadores de peroxisomas-gamma; M2, macrófagos tipo 2; M1, macrófagos tipo 1.

Nota: Adaptado de Martínez et al. 2022; Mechanick, Hurley & Garvey, 2017.

2.4. Modelos Murinos en Obesidad

Los modelos biológicos se utilizan habitualmente en el estudio del SM de manera experimental. Una gran parte de estos trabajos se desarrollan en roedores, ratones y ratas principalmente, debido a su similitud biológica con el humano y al gran conocimiento que de estas especies se tiene a nivel genético, molecular y enzimático (Pérez et al., 2021). En el estudio de la obesidad, a lo largo de los años se han desarrollado diferentes modelos murinos con el objetivo de identificar y comprender los mecanismos que se encuentran implicados sobre la homeostasis energética, así como para el desarrollo de distintos tratamientos en dicha patología. Existen diferentes cepas específicas para su estudio, entre ellos los modelos de obesidad genética (Tabla 1) (De Castro, 2016).

Tabla 1: Cepas genéticas de roedores para el estudio de la obesidad

Referencias	Modelo de estudio	Características y aplicaciones
Riquelme (2023)	Ratón C57BL/6, genético y dietético	Alta susceptibilidad a la obesidad inducida por HFD ^a ; Estudios de obesidad inducida por dieta, metabolismo y RI ^b .
De Castro (2016)	Ratón ob/ob, genético	Deficiencia de leptina (mutación en el gen <i>Lepc</i>), obesidad severa, hiperfagia, hiperglucemia; Estudios sobre leptina, regulación del apetito, DM2 ^d .
Martí & Tapiz (2019)	Ratón db/db, genético	Mutación en <i>Lepr^e</i> obesidad severa, RI, hiperglucemia; Estudios sobre la RI y DM2.
Campos et al. (2012)	Rata Zucker (fa/fa), genético	Sobreexpresión de la proteína agouti, obesidad, hiperglucemia y RI; Regulación del metabolismo y obesidad monogénica.
Martí & Tapiz (2019)	Ratón KK-Ay, genético	Obesidad espontánea, hiperglucemia, RI, hipertrofia adiposa; Estudios sobre SM ^f y obesidad.
Fernández (2024)	Ratón NSY ^g , genético	Desarrollan obesidad y DM2 con envejecimiento; Estudios de obesidad relacionada con la edad.
Jiawei & Hashim (2025)	Ratón DIO ^h , dietético	Inducen obesidad mediante HFD, similar a la obesidad humana; Modelo para obesidad inducida por factores ambientales.
Martí & Tapiz (2019)	Ratón OLETF ⁱ , genético	Desarrollan obesidad, hiperfagia y DM2 debido a una mutación en el receptor CCK-1 ^j ; Estudios sobre el control del apetito y DM2.
Jiawei & Hashim (2025)	Ratón UCP1-KO ^k , transgénico	Falta de UCP1, lo que provoca alteraciones en la termogénesis y predisposición a la obesidad; Estudios sobre la termogénesis y metabolismo energético
Youn et al. (2022)	Ratón Tub ^l , genético	Mutación en el gen <i>Tub</i> , desarrolla obesidad progresiva, RI y disfunción neurosensorial; Estudios sobre la señalización de insulina y leptina.
De Castro (2016)	Ratón NZO ^m , genético	Susceptibles a obesidad espontánea, DM2 y dislipidemia; Estudios sobre obesidad poligénica y SM.
Sridhar et al. (2024)	Ratón MC4R-KO ⁿ , transgénico	Mutación en el receptor MC4R, hiperfagia y obesidad severa; Estudios sobre la regulación del apetito y la neurobiología de la obesidad.
Gayaki et al. (2024)	Ratón SHROB ^ñ , genético	Obesidad, hipertensión y RI; Estudios sobre hipertensión asociada a la obesidad.
De Castro (2016)	Ratón Wistar Fatty	Similar al modelo Zucker, pero con mayor predisposición a la obesidad y RI; Estudios para la investigación de la obesidad y DM2.

Nota: Ob: Obeso; db: Diabético; KK Ay: Kou Kondo amarillo y obeso; High Fat Diet^a; Resistencia a la insulina^b; Leptina^c; Diabetes mellitus tipo 2^d; Receptor de leptina^e; Síndrome metabólico^f; Nagoya Shibata Yasuda^g; Obesidad inducida por dieta^h; Otuska Long Evans Tokushima obesaⁱ; Colecistoquinina-1^j; Proteína desacoplante del tejido adiposo pardo- Knockout^k; Tubby^l; Obeso de Nueva Zelanda^m; Knockout del receptor de melanocortina subtipo 4ⁿ; MC4R: Receptor de melanocortina subtipo 4; Obeso espontáneamente hipertenso^ñ.

Los modelos de obesidad genética hacen referencia a las diferentes mutaciones genéticas que se han encontrado en distintos ratones como una de las principales causas para la aparición de la obesidad. Uno de los más estudiados es la mutación *agouti*, esta da lugar a un roedor caracterizado por obesidad y un pelaje de color amarillo. A nivel metabólico, el gen *agouti* codifica la proteína señalizadora agouti (ASP), la cual inhibe a la hormona estimulante del melanocito (MSH), dicho proceso genera que la producción del pigmento negro denominado eumelanina se vea afectado y favorece la estimulación sobre la feomelanina amarilla, dando paso a la aparición del pelaje amarillo característico. Aunado a esto, la ASP funge un papel antagonista en los receptores de melanocortina subtipo 4 (MC4-R), los cuales influyen de manera crucial en la regulación del peso corporal. Debido a estas alteraciones, los ratones con la mutación *agouti* son más propensos a desarrollar obesidad, DM2, RI, mayor susceptibilidad a tumores, entre otras características (De Castro, 2016).

Otros de los modelos murinos más estudiados son el *ob/ob* y *db/db*. En el caso del ratón *ob/ob*, existe una alteración sobre el gen encargado de codificar a la leptina (gen *ob*), este suceso da pie a una modificación sobre la secuencia genética, generando como consecuencia que las células reciban una señal con el objetivo de producir de manera incompleta a la leptina. Por ende, la función de esta hormona en el organismo se ve afectada, resultando en la aparición de diferentes condiciones, como la RI, hiperfagia, obesidad a temprana edad, hiperglucemias, hipoactividad, niveles elevados de corticosterona, entre otras. Debido a estas alteraciones, el modelo *ob/ob* es de suma importancia como parte de los estudios con un enfoque sobre la interacción entre leptina e insulina que desempeñan un papel sumamente importante en el organismo (De Castro, 2016).

A diferencia del anterior, los roedores *db/db*, presentan una deficiencia sobre el receptor de la leptina (*Ob-Rb*), siendo esta la razón de su obesidad. Esta deficiencia es ocasionada por una mutación puntual sobre el ADN, que afecta directamente al gen codificante de la isoforma larga del receptor de leptina. La importancia de este receptor radica en su papel clave para que la leptina ejerza sus funciones de manera adecuada, una de ellas es la regulación del apetito y el metabolismo a través de vías de señalización al cerebro. Algunas de las alteraciones metabólicas que presentan

estos roedores son hiperinsulinemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, alteraciones hormonales, entre otros padecimientos (De Castro, 2016).

Otro de los modelos mayormente utilizados y conocidos como parte de los estudios de obesidad genética son los Zucker *fa/fa*, también conocidos como *Lepr^{fa}*. En este modelo, las ratas presentan una mutación recesiva sobre el gen que codifica el receptor de la leptina, generando RI que trae como consecuencia el desarrollo de obesidad, hiperfagia, hiperglucemias, hipertrofia e hiperplasia adipocitaria, hipertrigliceridemia, hepatomegalia, cardiomegalia, entre otros padecimientos que condicionan la vida del roedor (De Castro, 2016).

También se han desarrollado modelos como el ratón Tubby, el cual debido a una mutación sobre el gen *Tubby* se desarrolla una degeneración retiniana. El gen *Tubby* está implicado en la regulación del peso corporal a nivel hipotalámico en los ratones, siendo uno de los pilares sobre un equilibrio energético y la homeostasis. Por otra parte, existen los ratones *KK* (Kuo Kondo), siendo este un modelo poligénico empleado en la investigación de la obesidad genética y DM2, provenientes de una selección endogámica. Las principales alteraciones metabólicas en estos roedores son la hiperfagia, hiperinsulinemia y RI. El ratón de *Nueva Zelanda* (The New Zealand Obese mouse [NZO]) es otro modelo de obesidad genética, este constituye un tipo poligénico al igual que el anterior, su obtención se dió mediante endogamia durante varias generaciones con ratones que presentaban el pelaje característico de los *agouti*. Las principales alteraciones metabólicas que presentan los ratones NZO son hiperfagia, hiperinsulinemia, hiperglucemia, intolerancia a la insulina y a medida que envejecen, empeora su capacidad de regular los niveles de glucosa en sangre y se presenta un incremento de la RI (De Castro, 2016).

Sin embargo, no solamente existen los modelos de obesidad genética como parte de la investigación de la obesidad, también existen los modelos inductores de obesidad por dieta (Diet induced obesity [DIO]). Entre los más comunes se encuentran la administración de una dieta rica en azúcar y una dieta HFD, las cuales pueden ser hipercalóricas estandarizadas y/o pueden no seguir ningún patrón alimenticio. Una de las principales características sobre este tipo de dietas utilizadas es que el aporte energético proveniente de las grasas puede abarcar del 45 al 60% del total de la dieta. Las cepas C57BL/6 de ratones son comúnmente utilizadas para estos fines.

Aquellos modelos que optan por alimentos de comida comercial y snacks no saludables, reciben el nombre de dieta de cafetería (CAF), por su similitud a la elección de alimentos de supermercado como el humano (De Castro, 2016).

El índice de Lee, junto con el índice de adiposidad, es una medida antropométrica útil en estudios con roedores para estimar la obesidad de manera no invasiva (Suárez et al., 2015). El índice permite evaluar el grado de adiposidad o acumulación de grasa en estos modelos, se correlaciona positivamente con el peso corporal final, la grasa total y los valores de leptina (Macêdo et al., 2021). Fue propuesto por Lee en 1929 y se calcula con la raíz cúbica del peso corporal (en gramos) dividido entre la longitud nasoanal (en centímetros), un valor igual o menor a 0.300 se considera normal; mayor que 0.300, se clasifica como obesidad. (Suárez et al., 2015; Hariri & Thibault, 2010). Lo que permite agrupar a los modelos en diferentes categorías de adiposidad, como normal, sobrepeso y obesidad (moderada, severa y/o crónica) (Tabla 2).

Tabla 2: Índice de Lee en ratones según dieta y duración

Condición	Modelo	Índice de adiposidad
Normopeso (control)	Dieta estándar con 10% de grasa durante 12 semanas	2-4%, valores típicos en ratones jóvenes y adultos sanos
Obesidad inducida (moderada)	Dieta HFD con 30-45% de grasa durante 6 semanas	5-8%, aumento leve sin alteraciones metabólicas severas
Obesidad inducida (severa)	Dieta HFD con 45-60% durante 12 semanas	9-15%, asociado a resistencia a la insulina y esteatosis hepática
Obesidad crónica	Dieta HFD con 60% de grasa prolongada mayor a 16 semanas	> 15%, puede alcanzar un 20-25% de índice en modelos extremos

Nota: Adaptado de Leopoldo et al., 2016.

2.5. Dietas Hipercalóricas

Las dietas hipercalóricas ricas en carbohidratos simples y grasas saturadas, se consumen regularmente en países occidentales. Algunos estudios se han enfocado en visualizar los efectos perjudiciales en la salud, como el de Rodríguez et al. (2024), donde se menciona que el consumo de dietas hipercalóricas elevadas en fructosa y grasa saturada incrementa la cantidad de tejido adiposo, un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónico metabólicas. Las mitocondrias son organelos celulares que tienen como función producir energía en formato de

adenosina trifosfato (ATP) para las necesidades nutricionales, como la síntesis y almacenamiento de ácidos grasos en los adipocitos. El problema sucede cuando el consumo de dietas hipercalóricas es de manera frecuente y excesiva, ya que causa disfunción en las mitocondrias, comprometiendo la producción de ATP y activando vías metabólicas que tienen como consecuencia la aparición de enfermedades cardiovasculares, hepatopatías, diabetes, entre otras (Rodríguez et al., 2024).

El consumo crónico de una dieta hipercalórica que excede constantemente el gasto energético total y sobrepasa la capacidad del organismo de almacenar energía, en forma de triglicéridos, produce un desequilibrio metabólico que deriva en disfunción celular y tisular. Esto permite la acumulación y expansión excesiva del tejido adiposo, favoreciendo un estado de inflamación crónica de bajo grado y RI, lo que deteriora la salud y culmina en sobrepeso y/o obesidad (Fonseca et al., 2020).

El tejido adiposo representa un papel fundamental dentro del organismo, según De Castro (2016), este es un órgano endocrino inmunológicamente activo que se encuentra compuesto por diversos tipos y/o grupos celulares, como los adipocitos, fibroblastos, células endoteliales y una amplia variedad de células inmunitarias; algunas células inmunes innatas como los macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos. De igual forma, presenta subtipos de Linfocitos B y T, al igual que células *Natural Killer* (NK). Estas últimas desempeñan un papel crucial sobre la regulación de la inflamación del tejido adiposo en la obesidad. En resumen, durante la aparición y la formulación de la obesidad en las personas, se presentan diversos cambios sobre el funcionamiento adecuado de las células inmunitarias, lo cual favorece la RI mediante la producción de mediadores proinflamatorios (De Castro, 2016).

2.5.1. Modelo de Dieta Alta en Grasas

El modelo de dietas HFD son un enfoque dietético utilizado en modelos murinos para inducir obesidad y alteraciones metabólicas, se caracterizan por aumentar considerablemente la cantidad de grasa dietética, oscilando entre 40 y 60% del aporte energético total, reduciendo la proporción de carbohidratos y moderando la ingesta de proteínas totales. Las dietas HFD permiten el estudio de diversas áreas de la salud por su impacto potencial en el metabolismo, la fisiología y las enfermedades relacionadas con el estilo de vida actual de la población (Zhuang et al., 2022).

Centrándonos en el metabolismo, se ha comprobado que una dieta HFD es un modelo eficaz para el estudio del mismo en condiciones patológicas, puesto que representa uno de los principales factores de riesgo para la patogenia de enfermedades crónico degenerativas, como dislipidemias o diabetes. Así mismo, el aumento del estrés oxidativo secundario por un deficiente consumo de antioxidantes, junto con distintos grados de inflamación y trastornos sobre la microbiota, favorecen el desarrollo de enfermedades como MASLD, hipertensión, diferentes tipos de cáncer y en gran parte, SM (Lyu et al., 2022). Lo que representa un problema de salud mundial que conlleva grandes consecuencias sociales y económicas (Zhuang et al., 2022).

Uno de los fenómenos más estudiados con este modelo es la alteración en la permeabilidad de la barrera intestinal de los roedores, ya que ciertos componentes de la dieta, como el tipo de carbohidrato y/o la cantidad de grasa, influyen directamente en la integridad y función de la misma. La dieta HFD se propone como una estrategia eficaz para conseguir alteraciones en la fisiología (e incluso en la anatomía) de los modelos murinos, permitiendo que las condiciones identificadas en pacientes con sobrepeso/obesidad sean reproducibles en los animales. Las características fenotípicas de cada cepa del ratón resultan efectivas para esto, por ejemplo su tasa de crecimiento o la predisposición a desarrollar obesidad y alteraciones en el metabolismo de la glucosa (Rohr et al., 2020).

Existen diversas variables en la formulación de las dietas HFD, lo que ha generado un amplio campo de investigación respecto a sus efectos sobre la salud. Uno de los factores clave es la composición lipídica de la dieta, la cual puede incluir diferentes proporciones de ácidos grasos (AG) saturados, monoinsaturados, poliinsaturados y trans (Rohr et al., 2020).

Los AG se pueden clasificar en base a su longitud como: ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ácidos grasos de cadena media (AGCM) y ácidos grasos de cadena larga (AGCL). La principal fuente de los AGCC no procede de los alimentos, sino de la fermentación de las fibras dietéticas por las bacterias colonizadoras de la microbiota. Los AGCM se suelen encontrar en alimentos como los lácteos y en aceite de palma o coco. Los AGCL se subdividen en ácidos grasos saturados (AGS), que se encuentran principalmente en productos lácteos enteros y carne rojas, y en

ácidos grasos insaturados, que predominan en frutos secos, semillas y aceites vegetales. Estos mismos tienen una clasificación en base a la cantidad de dobles enlaces que su cadena contiene, por ejemplo, tenemos los ácidos grasos monoinsaturados (un enlace doble) y que su principal fuente dietética es el aceite de oliva, y los ácidos grasos poliinsaturados (con dos o más enlaces dobles), que se consumen como ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) procedentes de alimentos del mar, como pescados y mariscos. Por último, las grasas trans son un tipo de ácido graso insaturado creado por la industria alimentaria, es el tipo de grasa que más se ha correlacionado con efectos negativos en la salud (Saleh et al., 2024).

El tipo de grasa se ha identificado como un factor relevante para conseguir efectos específicos sobre el metabolismo y la salud cardiovascular. Las dietas WD, aquellas que son elevadas en grasas saturadas y azúcares simples, se asocian con un mayor riesgo de enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas, la obesidad. Por otro lado, la dieta mediterránea, un estilo de alimentación con un alto consumo de ácidos grasos insaturados, ha demostrado efectos protectores sobre la salud metabólica debido a sus propiedades antiinflamatorias. Esto es un ejemplo del papel que la composición lipídica puede tener. En el contexto de los modelos, este tipo de variaciones en los componentes de la dieta son los responsables de inducir ciertas alteraciones, como generar una disrupción de la barrera intestinal, que conlleva a una inflamación sistémica, o directamente alterar el perfil lipídico (Rohr et al., 2020).

Un estilo de vida con una alimentación que tiene características similares a la dieta HFD induce de forma directa al aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y estrés oxidativo, influenciado por proceso catabólico de la β -oxidación de los AG procedentes de la dieta. Existe una correlación positiva entre la obesidad y la RI con un aumento en las reservas de triglicéridos y AG libres en el tejido músculo esquelético, afectando la síntesis de insulina considerablemente y repercutiendo en la función del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) presente en adipocitos, músculo y corazón, causando una elevación de la glucosa sanguínea, contribuyendo al desarrollo de DM2 (Termkwancharoen et al., 2022).

En un estudio en la Universidad de Pekín en Beijing, evaluaron las condiciones y la duración apropiada para establecer un modelo de obesidad inducida por un estilo de

dieta alta en grasas y RI. El modelo se probó en 45 ratas Sprague-Dawley de 5 semanas de edad con alimento ordinario para el crecimiento. La dieta HFD tenía una relación grasa energía del 45% y un total de 4.7 kcal por gramo de peso. Después de 12 semanas de alimentación, se determinó por histología que, en comparación con las ratas de control, el volumen y el tamaño de adipocitos en las ratas del modelo dieta HFD era significativamente mayor ($p < 0.05$), además se observó infiltración de macrófagos en el hígado en el 90% de las ratas. El 60% de los hepatocitos tenían esteatosis mixta de vesículas grandes y pequeñas y el 50% de las ratas tenían una pequeña cantidad de infiltración de linfocitos mononucleares y necrosis de hepatocitos punteada. Además, la intolerancia a la glucosa fue mayor a las 8-12 semanas. Los resultados del ensayo de liberación de insulina al final de las 12 semanas evidenciaron que la concentración de insulina en cada punto aumentó significativamente (Zhang et al., 2020).

Al consumir una dieta HFD de manera crónica, propicia que el tejido adiposo se expanda, ocasionando un exceso de ROS, comprometiendo la función de las mitocondrias y por consecuencia, elevando los niveles de marcadores inflamatorios como TNF- α , NF- κ B y citoquinas proinflamatorias. Paralelamente, los receptores esenciales en la regulación metabólica (como lo son los PPAR) se ven afectados, favoreciendo la adipogénesis. Estos mecanismos alterados explican cómo el consumo prolongado de una HFD favorece el envejecimiento prematuro y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos a causa del daño tisular ocasionado en tejidos por el estrés oxidativo. Adicionalmente, un exceso sobre los niveles de AG libres afecta directamente al sistema nervioso central, lo que acelera la pérdida de funciones cognitivas (Izquierdo, 2021).

2.5.2. Modelo de Dieta Occidental

El dieta WD es un término de uso común que carece de una definición precisa. De manera global, se describe como una tendencia a consumir alimentos en exceso y frecuentemente, lo que genera un estado postprandial prolongado. Hace alrededor de 250 años, sucedió la revolución industrial y uno de los principales cambios en la humanidad fue que la accesibilidad y disponibilidad de alimentos aumentó, esto causó que la ingesta calórica se mantuviera por encima del gasto energético, un evento único en nuestra historia. La dieta WD es uno de los resultados de la época

moderna combinado con la ingesta crónica de alimentos y relacionada con un estilo de vida con ciertas características, por ejemplo, inactividad física, tabaquismo, exposición al sol deficiente, disminución en la calidad del sueño, aumento del estrés crónico y mayor contaminación ambiental (Malesza et al., 2021).

El interés que la comunidad científica ha mostrado a la dieta WD se debe a la asociación de su consumo con un incremento en la patogenia de enfermedades crónico-degenerativas. El modelo de alimentación tipo occidental se caracteriza por una ingesta predominante de AGS, cereales refinados, azúcares procesados (en especial fructosa) y carnes rojas, componentes que, al consumirse regularmente, no solo tienen como consecuencia una ganancia de peso y la acumulación de tejido adiposo, sino que además altera el metabolismo y eleva el riesgo del desarrollo de enfermedades como trastornos autoinmunes, osteoporosis, DM2, distintos tipos de cáncer y obesidad (Izquierdo, 2021; Malesza et al., 2021; Clemente et al., 2023). El impacto que la dieta WD ha generado en la sociedad actual trasciende lo individual y se identifica como un problema de salud pública debido a la alta prevalencia y la vinculación con patrones alimentarios ricos en sal, productos ultraprocesados, alcohol y grasas no saludables (Malesza et al., 2021).

Un estado postprandial constante, una de las principales características de la dieta WD, promueve distintas patologías relacionadas con problemas somáticos y mentales causados por trastornos metabólicos, los de mayor importancia son la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la sobreestimulación del sistema nervioso simpático, la inflamación sistémica de bajo grado, la sobreactivación del sistema renina-angiotensina, la disbiosis, la endotoxemia, el aumento de la producción de ROS y el estrés oxidativo (Figura 4) (Malesza et al., 2021). La endotoxemia metabólica inducida por la dieta es un factor determinante en el desarrollo de enfermedades crónico degenerativas. El epitelio intestinal es una barrera eficaz que impide la absorción de lipopolisacáridos (LPS), los cambios estructurales en el epitelio en respuesta a las alteraciones de la dieta permiten que los LPS ingresen al torrente sanguíneo, lo que resulta en un aumento en los valores plasmáticos de LPS (denominado como endotoxemia metabólica), activando el receptor tipo Toll-4 (TLR4), conduciendo a la producción de numerosas citocinas proinflamatorias y una inflamación sistémica de bajo grado (Mohammed & Thiernemann, 2021).

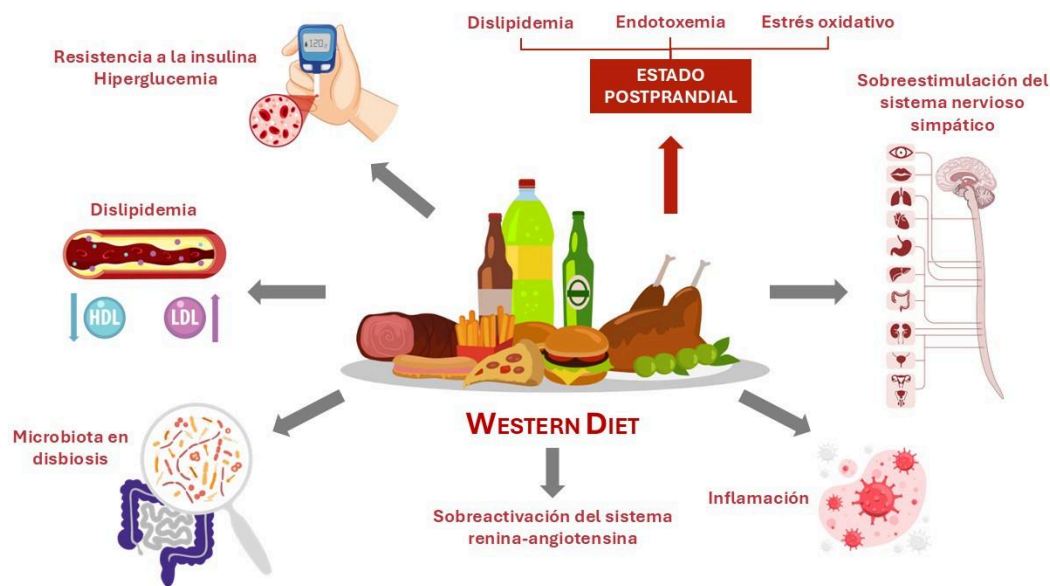


Figura 4. Patologías asociadas a la dieta occidental.

Además del componente metabólico asociado a la WD (hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipidemia, sobreestimulación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina, y estrés oxidativo), las consecuencias del consumo excesivo de grasas generan una microbiota en disbiosis que conlleva a disfunción de la barrera intestinal, aumento de la permeabilidad intestinal y fuga de metabolitos bacterianos tóxicos a la circulación sanguínea. Estos pueden contribuir en gran medida al desarrollo de inflamación sistémica de bajo grado.

Nota: Adaptado de Malesza et al., 2021.

Como se mencionó anteriormente, en la dieta WD se observa una reducción notable en la ingesta de frutas y vegetales, siendo más notorio el consumo excesivo de carnes rojas y procesadas, mismas que se han vinculado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal (Malesza et al., 2021; Clemente et al., 2023). Asimismo, la gran presencia de azúcares añadidos en forma de jarabe de maíz alto en fructosa presente en diversos productos comerciales, como los refrescos, contribuye al incremento del riesgo de obesidad y otras enfermedades metabólicas (Clemente et al., 2023).

La dieta WD no solo tiene un impacto negativo directo sobre la microbiota intestinal, sino que también provoca alteraciones significativas en el sistema inmunológico, comprometiendo la integridad intestinal y favoreciendo la inflamación crónica, tanto local como sistémica. Por otro lado, es importante destacar que el consumo frecuente de grasas saturadas y trans, predominantes en productos de origen animal y alimentos procesados, agravan el riesgo del desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En consecuencia, la adopción que esta dieta ha alcanzado en los

últimos años se encuentra estrechamente relacionada con la prevalencia de problemas de salud en la población mundial (García et al., 2021).

Los modelos murinos que incorporan una dieta WD mimetizan la etiología de la MASLD, al incorporar grasas saturadas junto con colesterol y glucosa o fructosa, se simula el estilo de vida de comida rápida. Al simular el estado de la gran mayoría de los pacientes con MASLD, convierte al modelo como un candidato perfecto para comprender y estudiar el impacto metabólico y los factores implicados en la progresión de la enfermedad. Además, estos modelos de dietas favorecen el desarrollo de obesidad, RI y SM. Sin embargo, los tiempos de administración son mayores, además de favorecer el desarrollo de tumores hepáticas conforme se progresa el daño al hígado, aunque aún no se tiene un consenso sobre los tiempos de administración para generar dichas condiciones. No obstante, algunos autores mencionan que la incorporación de colesterol, como en las dietas WD, la convierten más en una dieta aterogénica, aunque no se debe obviar el hecho de que, al ser dietas similares a la ingesta regular de occidente, han permitido el descubrimiento de mecanismos importantes para el desarrollo de MASLD y las alteraciones metabólicas asociadas (Taberner, 2021).

3. ANTECEDENTES

3.1. Dieta Alta en Grasas

El estudio realizado por Esmeralda et al. (2022) demostró las alteraciones a celulares y moleculares sobre el tejido músculo esquelético en ratones, tanto machos como hembras, tras el consumo prolongado de una HFD durante un periodo de 20 semanas. La HFD empleada en el estudio se formuló con un 60% de calorías provenientes de manteca y aceite de soja, como consecuencia del consumo prolongado de este modelo de alimentación los sujetos presentaron atrofia muscular significativa, evidenciado no solo por la pérdida de masa muscular, sino también una reducción de células satélite y mionúcleos (elementos fundamentales para la reparación del tejido muscular). Los hallazgos sugieren que la obesidad inducida por HFD produce cambios musculares característicos de la sarcopenia asociada al envejecimiento natural (Esmeralda et al., 2022).

Se ha comprobado la asociación directa entre la acumulación adiposa excesiva y la muerte cardíaca, traducido en arritmias y una elevada incidencia de muerte por disfunción cardíaca. En un estudio desarrollado en 2019, se emplearon dos grupos de modelos murinos, uno de ellos recibió una alimentación alta en grasas, mientras que el otro una dieta control durante un período de 13 semanas, en ambos modelos se evaluó la función cardíaca eléctrica, estructural y mecánica, junto con la tolerancia a la glucosa y la función hepática en los ratones del grupo con dieta HFD aumentaron estadísticamente su peso en una ganancia extra del 17 al 32%. Respecto a los parámetros metabólicos, la glucosa resultó similar en ayuno de 6 horas, sin embargo, el aumento de la RI en el grupo dieta HFD fue mayor. Los parámetros cardíacos resultados alterados para el grupo de tratamiento, observados en el aumento de la masa del ventrículo izquierdo, grosor diastólico, deterioro de la función diastólica del ventrículo izquierdo en comparación con el grupo control. Los autores concluyen que una dieta HFD es capaz de generar disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y un aumento en la susceptibilidad a arritmias, junto con intolerancia a la glucosa y acumulación de grasa en los hepatocitos (L'Abbate et al., 2019).

Por otro lado, Arnke et al. (2023) demostraron que la exposición temprana a una dieta HFD en modelos de ratones de 4 semanas de edad deteriora la cicatrización

de heridas cutáneas, con una disminución en la calidad del tejido de granulación y una regulación deficiente de citocinas inflamatorias, favoreciendo el alza de interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). En su estudio, emplearon modelos C57BL/6 y los dividieron en dos grupos, el control recibió una dieta regular alimentados durante 9 semanas con 4.5% de las calorías totales provenientes de grasas, mientras que el grupo experimental fue alimentado con una dieta HFD con 45% kcal de grasas. Los resultados evidenciaron que una dieta HFD temprana induce un fenotipo obeso en el roedor y retrasa la cicatrización, el grupo control mostró un cierre agudo de la herida desde el día 1, con un 89% de reducción del tamaño de la herida, mientras que el grupo con dieta HFD mostró un tamaño medio relativa de la herida con un aumento de hasta casi el 125% del área de la herida original. Al valorar el tejido de granulación en las áreas lesionadas, las diferencias fueron significativas desde el día 1, donde el grupo control mostró un espesor de tejido de 48.45% mayor que el grupo HFD, en este grupo, los roedores mostraron tejidos significativamente reducidos aún después del séptimo día. Además, los mediadores inflamatorios (TNF- α e IL-6) en el grupo con dieta HFD se mostraron concentraciones el doble de veces más altas en ratones obesos en comparación con el control. La conclusión de los autores es que la exposición temprana a modelos jóvenes a una dieta HFD conduce a un deterioro de los mecanismos de cicatrización de heridas cutáneas (Arnke et al., 2023).

Por otra parte, en el estudio elaborado por Hunsche et al. (2016) se utilizaron ratones adultos obesos que fueron alimentados con una dieta HFD durante su adolescencia con el objetivo de analizar las células peritoneales e identificar si la aparición de la obesidad en etapas tempranas de la vida puede generar efectos negativos sobre el sistema inmune y el metabolismo de los mismos. Los resultados demostraron que en los leucocitos peritoneales se encontraban disminuidas las alteradas las funciones de la fagocitosis de macrófagos, la quimiotaxis de linfocitos y macrófagos, la actividad de células NK, al igual que la proliferación de linfocitos, siendo esto un indicador de un sistema inmune deficiente en los ratones alimentados con una dieta HFD en comparación con los del grupo control. Por otro lado, se evidenció una menor producción de citoquinas por parte de los leucocitos en comparación con los ratones pertenecientes al grupo control, dejando en evidencia que su mecanismo de respuesta para contrarrestar amenazas o infecciones es

insuficiente. En conclusión, queda demostrado que una dieta HFD durante la adolescencia influye en forma negativa sobre el sistema inmunológico de los ratones y aumenta el estrés oxidativo en la adultez, causando mayor daño celular y predisponiendo a la aparición de enfermedades crónicas (Hunsche et al., 2016).

Los estudios a los que hemos hecho mención hacen clara la relación entre la ingesta de una dieta HFD y la salud deteriorada del individuo. Pero el estudio de Saleh et al. (2024) demostró que no se debe concluir que solo la cantidad de calorías ingeridas por día es relevante, sino la calidad del tipo de grasa. Aunque su muestra fueron ratas con un peso normal, examinaron el impacto de 5 tipos de dietas HFD sobre el estado metabólico y la integridad del hígado durante 9 semanas de intervención, demostrando que la longitud de la cadena y el grado de saturación son factores cruciales. Las dietas que contienen una gran cantidad de ácidos grasos saturados de cadena larga suponen un riesgo para el estado metabólico, el hígado y la salud aórtica. Por el contrario, las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados tienen un efecto beneficioso, en gran medida por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, que se refleja en una mejora de la sensibilidad a la insulina (Saleh et al., 2024).

3.2. Dieta Occidental

En un estudio desarrollado por Castellanos (2020), se comparó el efecto de dos mezclas de ácidos grasos en la acumulación de lípidos en hepatocitos de ratones alimentados con una dieta regular y una dieta WD. Los ratones del grupo dieta WD presentaron hepatomegalia, junto con una coloración pálida del órgano. El daño hepático reflejado por enzimas AST resultó mayor en este grupo de animales en comparación con el grupo con dieta regular. Al corroborar con la medición de contenido de lípidos en los hepatocitos, el grupo con dieta WD mostró mayor acumulación de vesículas lípidos y una cuantificación mayor de triglicéridos y colesterol, siendo significativamente mayor que el control. Por último, el autor concluye que la dieta WD induce insuficiencia hepática y sobrecarga de lípidos en los hepatocitos de los modelos (Castellanos, 2020).

Otro reciente estudio valoró el efecto de la dapagliflozina en la aterosclerosis diabética y caracterización de un modelo murino de esteatohepatitis, se empleó la dieta WD en los modelos para la inducción de la patología. En dicho estudio, se

refuta que en ratones Apoe^{-/-} (modelo deficiente de apolipoproteína E) alimentados con una dieta enriquecida en grasas (41%) y en carbohidratos (43%), el tratamiento con empagliflozina (inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2) causó un descenso en el tamaño de las placas de ateroma. Los autores sugieren una causa-efecto en la mejora de la RI y la reducción de la aterosclerosis, siendo estas variables principales durante la utilización de esta dieta. No obstante, la empagliflozina también produjo un descenso en la hiperglucemia, una reducción en el porcentaje de grasa corporal y una disminución de la esteatosis hepática, factores que favorecen los mecanismos inflamatorios y que se ven incrementados por valores elevados de glucosa en plasma (Taberner, 2021).

Algunos estudios han demostrado que el consumo frecuente de la WD promueve un ambiente intestinal proinflamatorio (caracterizado por el predominio de Proteobacteria como E.Coli y disminución de bacterias beneficiosas). En contraste, la dieta mediterránea contrarresta estas alteraciones brindando un efecto cardioprotector y metabólico mediante la modulación microbiana. Sin embargo, este desequilibrio microbiano aumenta significativamente la permeabilidad intestinal y la susceptibilidad a patógenos (Agus et al., 2016; Martínez et al., 2014). La figura 5 sintetiza claramente la interacción entre la nutrición, la microbiota intestinal, la obesidad y la inflamación (Chero et al., 2024). Por último, estudios como el de Low et al. (2021) sugieren que las alteraciones microbianas causadas por la WD podrían revertirse a través de una intervención dietética adecuada (Low et al., 2021).

La integridad de la barrera intestinal es vital para la absorción de nutrientes y protección contra antígenos. Cuando la permeabilidad resulta alterada por una disbiosis, se ocasiona un incremento en la inflamación de bajo grado por endotoxemia, reduciendo la diversidad microbiana y alterando la barrera de la mucosa, contribuyendo a la obesidad. Los LPS pueden desempeñar un papel crucial en la respuesta inflamatoria intestinal y la salud metabólica. De esta manera, se evidencia la interconexión entre la microbiota intestinal con el estado de salud del individuo, alterando su absorción de nutrientes (Figura 5) (Chero et al., 2024).

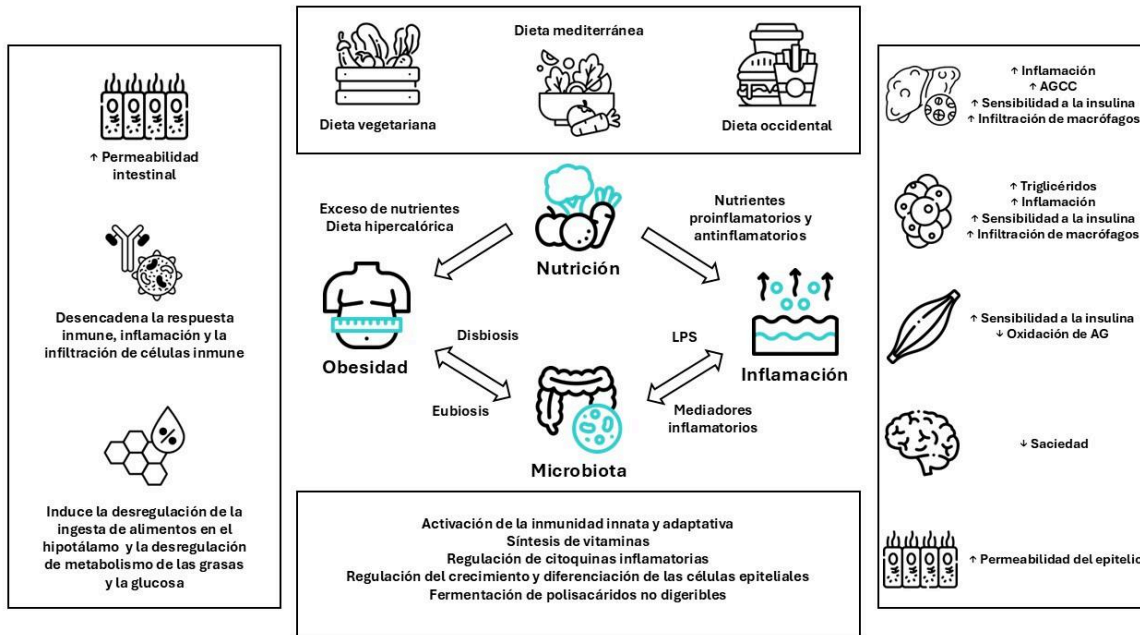


Figura 5. Relación entre microbiota intestinal, nutrición, obesidad e inflamación.

La microbiota es capaz de generar un impacto en los pacientes que presentan obesidad, influenciando no solo el metabolismo de los nutrientes procedentes de la dieta basal, sino también los procesos inflamatorios asociados. Se ha demostrado que ciertos componentes dietéticos específicos, como los tipos de fibra dietética, pueden influir en los perfiles de la microbiota, mismos que se correlacionan con un estado inflamatorio crónico que afecta distintos tejidos como el hígado, el cerebro, el epitelio intestinal, las fibras musculares y el tejido adiposo.

Nota: Adaptado de Chero et al., 2024.

Así mismo, se ha evidenciado que en las personas con un exceso de peso existen modificaciones en la composición microbiana, disminuyendo considerablemente las cantidades de bifidobacterias y lactobacilos, mientras que se incrementan otros gérmenes, fundamentalmente bacterias gram negativas, que tienen en sus membranas LPS con la capacidad de estimular aún más la inflamación. Estas bacterias también tienen la capacidad de hacer más rentable la energía procedente de los alimentos, es decir, optimizan la producción de energía aún con la misma ingesta calórica diaria, promoviendo el aumento de peso corporal (López et al., 2021).

Tanto los ratones criados de forma convencional como los ratones libres de gérmenes han permitido obtener una mayor información entre las interacciones del huésped y la diversidad microbiana. Dada las funciones dispares entre los segmentos del tracto gastrointestinal, los microorganismos pueden adaptarse a las

condiciones cambiantes del huésped, pero los cambios en la dieta, como la exposición repetitiva a sustratos con alto contenido de sacarosa y grasa típicos de una dieta WD, pueden afectar a la microbiota en los diferentes segmentos del tracto intestinal. Retomando el estudio de Low et al. (2021), en este se empleó un grupo de tratamiento de ratones de laboratorios criados convencionalmente que fueron sometidos a dos períodos de dieta WD interrumpidos por un período de dieta estándar de la misma duración. Posteriormente al valorar el peso y la longitud del tracto gastrointestinal, los cambios en la dieta sobre la microbiota fecal, las diferencias de la microbiota en función de la dieta a lo largo del tracto alimentario, los cambios en la composición taxonómica y su perfil metagenómico de los ratones alimentados con dieta estándar y dieta WD, se concluye que la dieta WD afecta fuerte y rápidamente la composición de la microbiota, al igual que las vías metabólicas a lo largo de la luz del tracto alimentario de una manera dependiente de la dieta y de manera específica para cada segmento (Low et al., 2021).

Los efectos adversos significativos sobre la salud intestinal de una dieta WD han sido tema de investigación en los años recientes, en especial en comparación con otras dietas, como la dieta mediterránea o las dietas basadas en plantas. La literatura destaca que la dieta WD promueve la disbiosis intestinal, un desequilibrio en la composición del microbioma intestinal, que a su vez puede aumentar la inflamación sistémica y el riesgo de enfermedades no transmisibles, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las deficiencias cognitivas o metabólicas. La generación de AGCC producidos a partir de la fermentación de la fibra dietética, tiene una gran variedad de efectos, por ejemplo, la mejora y el mantenimiento integral de la función de barrera intestinal, la regulación de la expresión génica, la apoptosis, la quimiotaxis, la activación de la gluconeogénesis y, posiblemente, la regulación del apetito (Randeni & Bordiga, 2024; Soldán et al., 2024). Las dietas basadas en plantas y mediterráneas conducen a un aumento en los niveles de AGCC y, al mismo tiempo, reducen la producción de N-óxido de trimetilamina (TMAO), un metabolito relacionado con efectos perjudiciales para la salud, como un incremento en la captación de colesterol por macrófagos, un mecanismo clave en la patogénesis de la aterosclerosis. En contraste, la dieta occidental promueve un aumento de los niveles de TMAO y una reducción de la producción de AGCC (Soldán et al., 2024).

Recientemente, Demaria et al. (2023) elaboraron un estudio con ratones C57BL/6J donde valoraron el efecto entre el consumo constante y ocasional de una dieta alta en grasas y azúcares (High Fat High Sugar, [HFHS]) durante 12 semanas. Emplearon dos grupos experimentales, con la principal diferencia de que el grupo con ingesta continua recibió la dieta todos los días y el segundo grupo con ingesta ocasional recibió el mismo tipo de alimentación una vez por semana y el resto del tiempo los mantuvieron con una dieta regular. Al analizar variables como el peso corporal, la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT), colesterol, daño hepático, y marcadores de RI, sus resultados demostraron que ambos grupos presentaron signos de RI evidenciado por un deterioro significativo en los valores séricos de la glucosa y la tolerancia de la misma, destacando que el daño era similar sin importar si el consumo era regular o ocasional. Además, los roedores de ambos grupos presentaron esteatosis hepática, por lo tanto, se refleja el impacto negativo que una dieta WD puede ocasionar. En conclusión, el estudio permite visualizar que los efectos adversos de patrones de alimentación típicos de una dieta WD pueden manifestarse aún con consumos ocasionales, mostrando la persistencia de los efectos en el metabolismo (Demaria et al., 2023).

La investigación de Reutzel et al. (2022) abordó de manera sistemática cómo diferentes regímenes alimentarios afectan la función mitocondrial cerebral. Se emplearon tres modelos dietéticos con distintos tiempos de intervención: 1) dieta control vs dieta baja en antioxidantes (durante 6 meses en hembras), 2) dieta estándar vs WD (7 semanas en machos C57Bl/6) y 3) HFD en comparación con una dieta control (20-27 semanas en machos C57Bl/6J). Los hallazgos destacan que en el primer grupo, una deficiencia de micronutrientes (vitamina C y E) afecta de manera moderada parámetros cognitivos en edad avanzada; mientras que en el segundo grupo, la HFD altera la producción de ATP y la expresión de genes protectores. Por último, el tercer grupo donde se empleó una WD mostró efectos limitados. Esto sugiere que los diversos mecanismos por los cuales se ve afectada la función cerebral se encuentran estrechamente ligados a los componentes nutricionales de los modelos de alimentación (Reutzel et al., 2022)

3.3. Uso de Modelos Murinos con Dieta Occidental para el Estudio de Compuestos Bioactivos

Los modelos murinos también han permitido identificar los múltiples mecanismos patológicos implicados en el desarrollo de enfermedades y que estos pueden ser modificados por compuestos bioactivos de los alimentos, cambiando el estado de salud desde la prevención hasta la progresión de la condición (Corzo et al., 2020). Los compuestos bioactivos representan distintas sustancias químicas, consideradas metabolitos secundarios, que proceden en pequeñas cantidades de alimentos de origen vegetal y ricos en lípidos con la capacidad de aportar un beneficio a la salud más allá del valor nutricional del alimento, además de mantener una gran actividad biológica que influye en varias vías metabólicas (Gámez, 2020).

Sin embargo, los mecanismos de acción siguen sin estar completamente definidos, puesto que la bioeficiencia, es decir, la capacidad para llegar a los órganos y tejidos para ejercer su actividad biológica, es un factor crítico dependiente de su biodisponibilidad oral (Dima et al., 2024). Además, los efectos atribuidos de estos compuestos son resultados de las múltiples interacciones entre los distintos componentes de los animales y la propia variabilidad interindividual (Gámez, 2020; Iglesias & Neilson, 2021).

Por otro lado, los alimentos funcionales son aquellos que se caracterizan por tener efectos benéficos específicos en la salud, una propiedad atribuida a los distintos compuestos bioactivos presentes en el alimento, como probióticos, antioxidantes, ácidos grasos, fitoesteroles, entre otros; o porque han sido modificados para eliminar los compuestos que pueden generar daño, como alérgenos. Su primera documentación se remonta a la década de los 80 en Japón como un nuevo concepto de alimentos desarrollados con el fin de mejorar la salud y disminuir el riesgo de la aparición de enfermedades en la población mayor, esto debido al aumento de la esperanza de vida de la población japonesa. De esta manera, aparecieron los FOSHU (Food with Specific Health Uses, por sus siglas en inglés) (Meléndez et al., 2020).

Las nuevas tendencias nutricionales y la necesidad de satisfacer los requerimientos sanitarios han promovido el concepto de nutracéuticos, los cuales, además de su valor nutricional global, presentan propiedades para el mantenimiento de la salud. El

término acuñado a partir de “nutrición” y “farmacéutico” en 1989 por el Dr. Stephen DeFelice, define el concepto como una parte de un alimento que proporciona beneficios médicos o para salud, incluida la prevención y/o el tratamiento de enfermedades (Corzo et al., 2020). Actualmente se definen de forma más completa como sustancias bioactivas presentes en alimentos o fuentes de base botánica que pueden administrarse en forma de suplementos dietéticos o alimentos funcionales, capaces de proporcionar efectos beneficiosos en el tratamiento y prevención de enfermedades (Tabla 2) (AlAli et al., 2021). Suelen clasificarse en función de su naturaleza química o mecanismo de acción, pueden incluirse derivados isoprenoides, compuestos fenólicos, lípidos, aminoácidos, fibra y moléculas de carbohidratos con acción antioxidante, antiinflamatoria, antimicrobiana y antineoplásica (Caponio et al., 2022).

Tabla 3: Compuestos activos y sus posibles efectos sobre la salud

Ejemplos	Compuesto activo	Posibles efectos relacionados
Alimentos funcionales		
Tomates	Lycopeno	Actividades cancerígenas (pulmón y próstata), reducción de la presión arterial
Salmón	Omega 3	Menor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabéticas
Soja	Saponinas	Antioxidante, desintoxicación de enzimas, estimula la respuesta inmune, metabolismo hormonal
Leche fermentada y lácteos	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium spp</i>	Prevenir infecciones gastrointestinales, reducir los valores de colesterol
Algas marinas	Fucoidan	Actividad antioxidante, anticancerígena, anticoagulante
Brócoli	sulforafano, glucosinolatos	Disminuye el riesgo de varios tipos de cáncer, antioxidante
Zanahoria	β -caroteno	Reducir el riesgo de cáncer, mejorar el sistema inmunológico
Áleo	Aloínas	Cicatrización de heridas, antiulceroso, antiinflamatorio, inmunoestimulante, actividad antimicrobiana, estimulación hematopoyética
Cúrcuma	Curcumina	Antiinflamatorio, anticancerígeno
Vitaminas y minerales		
Ácido fólico		Prevenir defectos en los tubos neurales, formación de glóbulos rojos
Vitamina A		Antioxidante, crecimiento, tratar algunas enfermedades de la piel
Calcio		Salud de huesos, músculos, dientes, nervios, prevenir la osteoporosis
Hierro		Transportar oxígeno, producir energía

Vitamina D		Salud ósea y dental, ayuda en la absorción de calcio, salud musculoesquelética
Probióticos y prebióticos		
<i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Bifidobacterium spp.</i>, <i>Streptococos</i>, <i>Enterococos</i>		Salud intestinal, reemplaza las bacterias que causan diarrea, anticancerígeno
Fructooligosacáridos		Mejorar el crecimiento de probióticos, mejora del crecimiento de bifidobacterias
Inulina		Mejorar el sistema inmunológico, la absorción de minerales, proteger los huesos
Alimentos fortificados		
Jugo de naranja con calcio	Calcio, ácido ascórbico	Mejora del control glucémico, sensibilidad a la insulina
Pan fortificado con antocianinas	Antocianina	Reducir la tasa de digestión
Recombinantes		
Kiwi dorado	Ácido ascórbico, carotenoides	Mejora del sistema inmunológico
Nota: Adaptado de AlAli et al., 2021.		

Entre los principales compuestos bioactivos que se estudian en la literatura científica se incluyen los prebióticos y probióticos, ambas sustancias con la capacidad de cambiar la composición de la microbiota intestinal. Los prebióticos son fibras dietéticas que el huésped no puede digerir, como oligosacáridos o polisacáridos, pero que son fermentadas por bacterias intestinales beneficiosas, estimulando su crecimiento. Los probióticos son bacterias vivas que al administrarse en cantidades adecuadas, proporcionan beneficios para la salud del huésped (Gutiérrez, 2024; Guerrero et al., 2024).

La dieta WD puede alterar la composición del microbioma intestinal de roedores, esto fue comprobado por Li et al. (2021) al estudiar los efectos de probióticos, prebióticos y proteínas en el microbiota de ratones machos C57BL/6J. Dividieron sus modelos en cinco grupos de tratamiento: Dieta occidental total (TWD), suplementada con prebióticos (PRE), probióticos (PRO) y suplementada con proteínas bioactivas (TF) individualmente y en combinación (COM) durante cuatro semanas. Se centraron en valorar los efectos en la composición de la microbiota, midiendo las concentraciones de AGCC en el intestino y la inflamación intestinal. Al final, observaron un aumento de *Ruminococcus gnavus* en el grupo con prebióticos y de *Bifidobacterium longum* en el grupo con probióticos. Curiosamente, los grupos no

mostraron diferencias en la fermentación intestinal, en la concentración de AGCC intestinal ni en la inflamación al usar como medida a la calprotectina fecal, una proteína producida por los neutrófilos presentes en el epitelio del intestino, no resultó alterada. Los autores concluyeron que el efecto de una dieta WD ocasiona un cambio directo en la diversidad del microbioma intestinal y la suplementación con estos compuestos no resulta suficiente para disminuir el impacto (Li et al., 2024).

Generar un impacto en la microbiota es complicado por la diversidad de factores que intervienen, aunque la suplementación con prebióticos es una de las más estudiadas, también varía en su solubilidad y viscosidad, lo que puede afectar de manera diferencial a la función e impacto en la microbiota del huésped. Justamente fue esto lo que evaluó Howard et al. (2024), utilizaron distintas fibras dietéticas como pectina, β -glucano, dextrina de trigo y almidón resistente en ratones alimentados con una dieta alta en grasa y azúcar para valorar los cambios en la homeostasis metabólica y en la microbiota. Al emplear a la celulosa como control debido al poco impacto en estas variables, se obtuvieron que los cinco grupos con fibras dietéticas modificaron significativamente su microbiota fecal, siendo el grupo con β -glucano el que presentó resultados más relevantes, pues en este grupo de roedores la adiposidad se mostró más reducida, junto con una disminución en el aumento de peso y la intolerancia a la glucosa, cambios que en los otros grupos no fueron significativos (Howard et al., 2024).

La investigación de Kundi et al. (2021) reveló como las fibras del salvado de avena y centeno atenúan los efectos metabólicos de la WD; aumento de peso, inflamación hepática, entre otras. En su estudio se alimentaron durante 17 semanas a ratones machos de la cepa C57BL/6N con una dieta WD isocalórica suplementada con dichos cereales. Se observó que los mecanismos implicados para la producción de AGCC propiciaron la aparición de efectos beneficiosos como la secreción de GLP-1, leptina, la estimulación del sistema nervioso simpático y cambios específicos en la composición de la microbiota; regulando metabolitos como los ácidos biliares y el triptófano. Los resultados explican el proceso por el cual ciertas fibras lidian con la obesidad inducida por estilos de vida poco saludables, además ilustran el potencial para modificar metabólicamente el intestino (Kundi et al., 2021).

Además de los prebióticos y probióticos, los antioxidantes surgen como uno de los principales grupos bioactivos de interés. Los modelos murinos alimentados con una dieta occidental son herramientas valiosas para estudiar el papel de los antioxidantes en diversas condiciones de salud, particularmente en el contexto del estrés oxidativo y las disfunciones metabólicas y cognitivas asociadas con el envejecimiento y el consumo de dietas ricas en grasas y azúcares. Mencionando el estudio de Giona et al. (2024) que destaca como el ácido rosmarínico, un polifenol con propiedades antioxidantes, es capaz de prevenir el deterioro cognitivo y la RI inducidos por una dieta occidental en ratones envejecidos. Utilizando ratones Charles River C57Bl/6N de 21 meses de edad (63 machos y 68 hembras) se agruparon en dos grupos que recibieron 500 mg/kg de ácidos rosmarínico disuelto o una solución control en botellas para beber ad libitum durante 42 días. Después de 15 días de tratamiento, cada grupo se subdividió para recibir una dieta WD y control durante los siguientes 27 días. Se evaluó la homeostasis de la glucosa y los lípidos en sangre, mientras que se diseccionó el hipocampo para el análisis transcriptómico del ARN. En general, el consumo de la dieta WD en ratones envejecidos precipitó el proceso de envejecimiento, pero el ácido rosmarínico previno poderosamente el deterioro cognitivo al mejorar las habilidades cognitivas con efectos más fuertes en las hembras. Concluyendo que los antioxidantes pueden modular vías moleculares específicas en el cerebro, mejorando la plasticidad cerebral y metabólica durante el envejecimiento, y resalta la importancia de considerar el sexo en la respuesta a los antioxidantes (Giona et al., 2024).

Uno de los principales enfoques de la investigación en nutraceuticos es su potencial para prevenir enfermedades relacionadas con el envejecimiento y mejorar la salud metabólica, al modular el estrés oxidativo y la inflamación (Dama et al., 2024). Según Yi et al. (2023), los polifenoles procedentes de la nuez de areca pueden tener un efecto beneficioso en la dislipidemia inducida por una dieta WD, esto posterior a estudiar su posible efecto en ratones machos C57BL/6n de 5 semanas de edad. Los ratones se asignaron aleatoriamente en 5 grupos (4 por cada grupo) que fueron alimentados con dieta normal (ND) y dieta occidental (WD) suplementada con 0.5% de extracto de nuez de areca (ANE), polifenoles de nuez de areca (ANP) y arecolina (ARE) durante 12 semanas. La principal división de los grupos es para determinar qué componentes contribuyen a las biofunciones de la nuez de areca, debido a que

está clasificada como un carcinógeno de clase I por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (por sus siglas en inglés, IARC), ya que los alcaloides desempeñan un papel crucial en las enfermedades orales. Los resultados mostraron que los polifenoles redujeron significativamente el peso corporal, el peso del hígado, la grasa epididimal y los lípidos totales del hígado. Además, mejoraron los niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (no-HDL) en suero. Mientras que los extractos de nuez de areca inhibieron el potencial de mejora de la dislipidemia inducida por dieta WD de los polifenoles (Yi et al., 2023).

Otro estudio desarrollado por Nilsson et al. (2023) valoró los efectos de un suplemento multi ingrediente (ácido alfa-lipoico, coenzima Q10 y vitamina E) con extractos de plantas (té verde, café verde, forskolina y remolacha) combinados con agentes potenciadores de la fertilidad específicos (denominado Fertility Enhancer; FE) en ratones C57BL/6J alimentados con una dieta WD. Los ratones machos y hembras de 5 meses de edad se alimentaron con una dieta baja en grasas (LFD) o una dieta WD durante seis semanas, seguidas de seis semanas de LF, WD o WD combinado con FE. La suplementación fue capaz de mitigar eficazmente el aumento de peso corporal, la expansión del tejido adiposo blanco, la disglucemia y la etapa 1-2 de MAFLD en los ratones alimentados con dieta WD. Por otro lado, el FE también mejoró el éxito reproductivo en la obesidad al atenuar la inflamación ovárica y la atresia (Nilsson et al., 2023).

El estudio elaborado por Zeng et al. (2021) investigó los efectos ocasionados por el consumo de una dieta WD suplementada con calcio y vitamina D (CaD). Para ello, se emplearon ratones machos de C57BL/6 de 4 semanas de edad, divididos en tres grupos dietéticos durante 36 semanas: 1) grupo control con dieta equilibrada (AIN), 2) grupo con WD, 3) grupo con WD suplementada con CaD (WD/CaD). Los resultados mostraron que el grupo WD y WD/CaD presentaron un aumento de 0.2 veces en niveles plasmáticos de leptina, TNF- α y el peso ponderal en comparación con el grupo control. No obstante, el grupo WD/CaD reportó un incremento mayor (0.8 veces) en los niveles plasmáticos de IL-6, infiltración de células inflamatorias y la expresión de proteína β -catenina/Ki67 (implicada en la señalización oncogénica). Aunado a lo anterior, es importante destacar el cambio sobre la composición de la microbiota intestinal; en el grupo WD la abundancia de proteobacterias (cepas asociadas con la disbiosis) se incrementó cuatro veces en comparación con los

grupos AIN y WD/CaD. En conclusión, esto sugiere que a pesar de que la suplementación con CaD no previno en su totalidad los efectos inflamatorios y metabólicos ocasionados por el consumo recurrente de una WD, si demostró ser capaz en modular de manera positiva la microbiota intestinal; reduciendo la inflamación colónica, regulando la señalización dependiente de β -catenina y normalizando los niveles de ácidos biliares secundarios (Zeng et al., 2021).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La investigación sobre la malnutrición en modelos murinos ha proporcionado información valiosa sobre los mecanismos fisiológicos y metabólicos subyacentes a esta condición. Los estudios han desarrollado diversos modelos para simular la malnutrición en ratones, cada uno con enfoques y objetivos diferentes. Por ello, es evidente la falta de modelos murinos estandarizados para evaluar variables macroscópicas en malnutrición.

Cada vez está más claro que en la obesidad pueden producirse alteraciones significativas en diversos órganos y tejidos, contribuyendo a una amplia gama de complicaciones de salud, aumentando el riesgo de enfermedades crónicas y complicaciones metabólicas, lo que subraya la importancia de la gestión del peso y la intervención temprana para mitigar estos riesgos.

Los modelos murinos estandarizados para evaluar las variables macroscópicas en la malnutrición, incluyendo deficiencias dietéticas y disfunciones metabólicas, representan herramientas valiosas para comprender los mecanismos fisiopatológicos y explorar estrategias terapéuticas potenciales.

Las investigaciones actuales se centran en parámetros bioquímicos y celulares, proporcionando información relevante para mitigar los riesgos que una malnutrición ejerce en múltiples sistemas orgánicos. En los estudios sobre modelos murinos, como los realizados por Chu et al., Lefebvre et al., y Wu et al., las variables macroscópicas más relevantes para evaluar incluyen el peso corporal, la composición corporal, y la distribución de la grasa. Estos parámetros son cruciales para entender cómo una dieta HFD afecta la fisiología y el metabolismo de los ratones. El estudio de Chu et al. (2024) destaca la importancia de medir el peso corporal y la acumulación de grasa blanca como indicadores directos de la respuesta a una dieta HFD. Además, se evalúan la tolerancia a la glucosa y los lípidos en sangre, que son esenciales para identificar disfunciones metabólicas asociadas con el consumo de grasas (Chu et al., 2024).

Por otro lado, Lefebvre et al. (2020) subrayan la relevancia de evaluar la ganancia de masa grasa y la intolerancia a la glucosa, así como la función de la barrera intestinal y la microbiota intestinal, que pueden diferir según el sexo de los ratones.

Estos factores son importantes para comprender las complicaciones metabólicas y la inflamación colónica inducidas por una dieta HFD (Lefebvre et al., 2020).

Finalmente, Wu et al. (2023), utilizan técnicas de imagen para medir la distribución de la grasa abdominal, lo que permite predecir el riesgo de dislipidemia, hiperglucemia y síndrome metabólico. La grasa abdominal, especialmente la grasa visceral, es un predictor clave de estos trastornos metabólicos (Wu et al., 2023). En resumen, las variables macroscópicas en modelos con una alta ingesta de grasas incluyen el peso corporal, la composición y distribución de la grasa, la tolerancia a la glucosa, y las alteraciones metabólicas. Estas mediciones proporcionan una visión integral de los efectos de una dieta HFD en la salud metabólica de los ratones.

En el contexto de modelos murinos para evaluar la malnutrición, algunos modelos pueden considerarse inadecuados debido a la falta de replicación de características críticas de la malnutrición humana o por la introducción de factores de confusión. Según la literatura médica, los modelos que inducen malnutrición mediante dietas deficientes en proteínas o micronutrientes a menudo no logran replicar la disfunción entérica ambiental (EED), que es una característica común de la malnutrición en humanos (Salameh et al., 2019). Esto limita su utilidad para estudiar los mecanismos patológicos completos de la malnutrición y su impacto en el metabolismo.

Por lo tanto, para evaluar adecuadamente la malnutrición en modelos murinos, es crucial utilizar enfoques que no solo induzcan la pérdida de peso o el retraso en el crecimiento, sino que también reproduzcan las características clínicas y patológicas de la malnutrición humana, incluyendo la EED y otros factores asociados. La similitud entre una dieta HFD en ratones y una dieta regular en humanos con obesidad radica principalmente en los efectos tanto metabólicos y fisiológicos que ambas dietas inducen. En modelos murinos, una dieta HFD provoca un aumento significativo en el peso corporal y la masa grasa, así como alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la insulina, lo que refleja el estado metabólico observado en humanos con obesidad (Suriano et al., 2023; Jahan et al., 2024).

Además, tanto en ratones como en humanos, el consumo excesivo de grasas está asociado con cambios en la composición de la microbiota intestinal, lo cual puede contribuir a la inflamación metabólica y a la progresión de trastornos relacionados con la obesidad, como la RI y el desarrollo de DM2 (Suriano et al., 2023). En ambos

casos, una dieta HFD puede alterar la homeostasis energética, elevando el punto de ajuste del peso corporal, lo que dificulta la pérdida de peso y perpetúa el estado de obesidad (Fang et al., 2023). Los modelos murinos que valoran una alimentación con una dieta HFD o dieta WD comparten similitudes con la alimentación de humanos que presentan sobrepeso y obesidad, por ejemplo aumento de peso, alteraciones metabólicas, cambios en la microbiota intestinal y complicaciones hepáticas, lo que hace que los modelos murinos sean relevantes para el estudio de la obesidad humana.

5. JUSTIFICACIÓN

La implementación de un modelo murino permitirá evaluar con mayor precisión los efectos macroscópicos de la malnutrición. Estos modelos basados en la creación de dietas específicas que imitan las condiciones excedentes observadas en humanos permiten estudiar los cambios fisiológicos y patológicos que ocurren debido a la malnutrición. Al igual que el modelo que nosotros valoramos, el estudio de Joly et al. (2024) se centra en la inducción de disfunciones metabólicas sin obesidad. Se utiliza una dieta que refleja la ingesta nutricional occidental, combinada con restricción proteica, para inducir disfunciones metabólicas en ratones juveniles. La dieta contiene un 35% de grasa y un 8% de proteína, lo que resulta en alteraciones metabólicas como hiperglucemia, RI y esteatosis hepática, sin un aumento significativo de peso. Este enfoque es útil para estudiar las disfunciones metabólicas en niños delgados, proporcionando un modelo preclínico para investigar los mecanismos subyacentes (Joly et al., 2024).

Aunque el modelo de dieta HFD de Joly et al. (2024) no se centra directamente en la malnutrición tradicional, proporciona una perspectiva sobre cómo las dietas ricas en grasas y bajas en proteínas pueden inducir disfunciones metabólicas sin obesidad, lo que puede ser relevante para entender ciertos aspectos de la malnutrición. Es importante destacar que no todos los modelos similares inducen obesidad de manera uniforme. Algunos estudios han demostrado que ciertos ratones pueden ser resistentes a la obesidad inducida por la dieta, mostrando un fenotipo distinto asociado con un metabolismo lipídico mejorado (Milhem et al., 2024). Además, la combinación de una dieta HFD con otros componentes, como fructosa, puede exacerbar los síntomas del síndrome metabólico, proporcionando un modelo más representativo de la dieta occidental. En contraste, los modelos de malnutrición que se centran en restricciones dietéticas tienden a inducir efectos fisiológicos diferentes, como la pérdida de peso y la desnutrición, lo que resalta la importancia de seleccionar el modelo adecuado. La elección debe basarse en los aspectos de la obesidad o la malnutrición que se desean investigar. Los modelos C57BL/6J alimentados con dieta HFD desarrollan obesidad, hiperglucemia e hiperlipidemia, junto con alteraciones en el comportamiento del roedor. Por ello, resultan útiles para investigar la inflamación sistémica y los cambios sobre la microbiota intestinal, que son signos característicos de la obesidad (Navarro et al., 2024; Aggarwal et al.,

2024). Las intervenciones dietéticas y la modulación de la microbiota en modelos murinos con malnutrición son áreas clave para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento basadas en evidencia sólida. Las estrategias dietéticas buscan contrarrestar los efectos negativos de una alimentación con algunas similitudes.

Los modelos con dieta HFD dan la pauta para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento basados en evidencia experimental. Las intervenciones dietéticas y la modulación de la microbiota son áreas clave. Al reproducir condiciones de desnutrición o sobrealimentación de manera controlada, facilita el estudio de alteraciones metabólicas, inflamatorias y microbiológicas en un organismo similar al humano. Además, ofrecen una plataforma experimental para evaluar la efectividad de intervenciones dietéticas, como la suplementación con nutrientes esenciales, el uso de compuestos bioactivos y la modulación intestinal, con el objetivo de prevenir o revertir los efectos adversos de la malnutrición. Al proporcionar datos precisos sobre cambios en la composición corporal y el metabolismo energético, los modelos murinos contribuyen a la formulación de estrategias que pueden ser aplicadas en poblaciones humanas vulnerables, optimizando así el diseño de tratamientos nutricionales efectivos y personalizados.

El estudio de modelos con malnutrición, especialmente aquellos expuestos a este estilo de dietas, abre múltiples líneas de investigación en el campo de la nutrición y la biomedicina. Futuras investigaciones pueden centrarse en la identificación de biomarcadores tempranos de enfermedades metabólicas, como la obesidad, la RI y la inflamación crónica, permitiendo el desarrollo de estrategias de prevención más eficaces (Crujeiras, 2023). Además, el impacto de diferentes patrones dietéticos y compuestos bioactivos en la composición de la microbiota intestinal y su relación con el metabolismo resulta en un foco de atención para el diseño de terapias nutricionales personalizadas. También es posible explorar nuevas intervenciones farmacológicas y nutracéuticas dirigidas a modular vías metabólicas alteradas por la malnutrición, evaluando su eficacia en la prevención y tratamiento de enfermedades. Asimismo, el estudio del eje intestino-cerebro en estos modelos podría proporcionar información valiosa sobre la relación entre la dieta y trastornos neurometabólicos (Bustos & Hanna, 2022). En conjunto, estas investigaciones contribuirán al desarrollo de enfoques integrales para combatir los efectos negativos de la malnutrición por exceso de peso.

6. HIPÓTESIS

La dieta alta en grasas (HFD formulada en laboratorio), comparada con dietas comerciales (WD formulada y HFD comercial), induce alteraciones significativas en variables murinométricas (peso corporal y longitud nasoanal, nariz cola e intestinal) y metabólicas (glucosa sérica, colesterol total sanguíneo y respuesta a la prueba de tolerancia a la glucosa) en ratones C57BL6.

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo General

Evaluar el impacto de las tres dietas (HFD formulada, WD formulada y HFD comercial) en parámetros metabólicos de ratones C57BL/6, mediante la medición de glucosa sanguínea, la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) y los valores de colesterol total.

7.2. Objetivos Específicos

Formular y desarrollar, a nivel de laboratorio, una dieta alta en grasas (HFD) y una dieta tipo occidental (WD) para su implementación en un modelo murino.

Validar una formulación de inducción de obesidad mediante una dieta energéticamente densa elaborada en laboratorio a través del análisis de eficacia en la inducción de obesidad

Comparar los efectos de las dietas formuladas (HFD y WD) con una dieta HFD comercial, para inducir obesidad en ratones C57BL/6, a través del análisis de variables murinométricas como peso corporal, talla y longitud naso-anal, y variables metabólicas como la medición de glucosa sanguínea, la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) y los valores de colesterol total.

8. METODOLOGÍA

8.1. Diseño de Estudio y Universo de Trabajo

El estudio realizado fue un diseño experimental prospectivo y longitudinal que tuvo como objetivo desarrollar un modelo murino para el estudio del SM mediante tres grupos experimentales (LH, LW y CH) y sus grupos controles respectivos (C-LH, C-LW y C-CH) con el fin de evaluar variables macroscópicas relacionadas con esta condición. Las variables independientes consideradas fueron los tipos de dieta, mientras que las dependientes fueron las variables macroscópicas y metabólicas.

La estabulación de los modelos empleados en la reacción de esta tesis tuvo lugar en el bioterio de la Facultad de Medicina Mexicali (FMM) de la Universidad Autónoma de Baja California (UABC) bajo la dirección del Dr. Edgar Torres Maravilla, la Dra. Diana Reyes Pavón y el Dr. Carlos Olvera Sandoval. El manejo de ratones y los procedimientos fueron realizados de acuerdo a los principios fundamentales indicados por la NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Los protocolos de manejo de animales de experimentación fueron aprobados por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales (CICUAL) Facultad de Ciencias de la Salud, Valle de las Palmas, UABC (F-CICUAL-05) (ver Anexo 1).

8.2. Modelo de Estudio

Se utilizaron 40 ratones machos de la cepa C57BL/6, adquiridos del laboratorio Círculo ADN, Ciudad de México, México. Los animales fueron sometidos a un periodo de aclimatación de una semana. Para garantizar un estado de salud óptimo previo al estudio, se implementó un protocolo de desparasitación utilizando Pirantel-Febantel en suspensión oral, un antiparasitario formulado para cachorros y adquirido en una farmacia veterinaria. El fármaco se administró a través del consumo de agua en tres dosis, calculadas de acuerdo al peso corporal de cada ratón, siguiendo las indicaciones del fabricante.

Los ratones fueron alojados en condiciones ambientales controladas, con temperatura, ruido y ciclos luz/oscuridad regulados. Estos factores son fundamentales para minimizar el estrés y garantizar la estabilidad fisiológica de los sujetos experimentales, ya que pueden influir directamente en los resultados. Para

mantener condiciones higiénicas adecuadas y prevenir la contaminación, las jaulas se cambiaron semanalmente. Este proceso incluyó la limpieza de las jaulas con agua, jabón y desinfectante. Posteriormente, se colocó una nueva capa de aserrín como lecho para los roedores.

Tras el periodo de aclimatación, los ratones se distribuyeron en tres grupos de tratamiento y sus respectivos grupos de control (Tabla 4). Los grupos control fueron alimentados ad libitum con pellets de una fórmula estandarizada, mientras que los grupos de tratamiento recibieron una alimentación específica formulada o adquirida de forma comercial para inducir obesidad, también ad libitum. Todos los grupos mantuvieron sus respectivas dietas durante un periodo de seis a ocho semanas, conforme al protocolo experimental.

Tabla 4: Descripción de los grupos del estudio en ratones

Grupo	Dieta	Características	Contenido de grasa	Muestra
Grupos de control				
C-LH	Estándar	Comercial	10% de kcal totales	7
C-LW	Estándar	Comercial	10% de kcal totales	4
C-CH	Estándar	Comercial	3% de kcal totales	7
Grupos de tratamiento				
LH	HFD	Formulada en laboratorio	45% de kcal totales	7
LW	WD	Formulada en laboratorio	45% de kcal totales	4
CH	HFD	Comercial	45% de kcal totales	7

Nota: LH, grupo con dieta HFD formulada en laboratorio; C-LH, grupo control con dieta estándar; LW, grupo con dieta WD formulada en laboratorio; C-LW, grupo control con dieta estándar; CH, grupo con dieta HFD comercial; C-CH, grupo control con dieta estándar; HFD, dieta alta en grasa; WD, dieta estilo occidental.

La dieta estándar utilizada para los grupos C-LH y C-LW consistió en un alimento con forma de pequeños pellets (Nutricubos, Purina®), adquirido de manera comercial. Estos pellets, formulados para ratas, ratones y hámsters, contienen harina de pescado, subproductos de cereales, alfalfa deshidratada, cereales molidos y oleaginosas, además de vitaminas y minerales esenciales (A, D, B1, B2, B12, cloruro de colina, niacina, pantotenato de calcio, entre otros). Para el grupo C-CH, se utilizó la dieta comercial sin sacarosa identificada como D12450K, proveniente del laboratorio Research Diets Inc, Nueva Jersey, Estados Unidos. Esta es una dieta para roedores con 10% de kcal procedentes de las grasas y su principal fuente de carbohidratos es el almidón de maíz. De esta manera, es posible realizar la

comparación de una dieta comercial adquirida con un porcentaje de grasa de 45% (considerada una HFD) con una dieta adquirida con un porcentaje dentro del rango de alimentación adecuada para roedores (entre un 3-10%).

Tabla 5: Análisis de garantía según etiquetado frontal del alimento comercial Nutricubos®

Nutrimento	Porcentaje	Nutrimento	Porcentaje
Humedad	12.0% máx.	Proteína	23.0% mín.
Grasa	3.0% mín.	Fibra	6.0% máx.
Cenizas	7.0% máx.	E.L.N.	49.0% P. Dif.
Calcio	1.0% mín.	Fósforo	0.6% mín.

Nota: Máx: máximo; mín: mínimo; E.L.N.: extracto libre de nitrógeno; P. Dif: por diferencia.

8.3. Diseño Experimental en Ratones para el Grupo CH

Por otro lado, la dieta empleada en el primer grupo experimental (grupo de tratamiento con dieta HFD comercial [CH]) fue adquirida de manera comercial bajo el nombre de D12451 del laboratorio Research Diets Inc. Este alimento está formulado específicamente para ratas y ratones, y su composición nutricional incluye caseína, sacarosa, maltodextrina, almidón de maíz, fibra celulósica, manteca de cerdo, aceite de soya, así como vitaminas y minerales esenciales. La dieta aporta aproximadamente 4.73 kcal/g con una distribución calórica del 45% de grasas, 41% de carbohidratos y 24% de proteínas. Sin embargo, en términos de peso, la dieta contiene alrededor de un 24% de grasa. Dicha formulación se encuentra diseñada para inducir obesidad en modelos murinos, facilitando el estudio de enfermedades metabólicas.

8.4. Diseño Experimental en Ratones para el Grupo LH

En contraste, la dieta administrada al segundo grupo experimental (Grupo de tratamiento con dieta HFD formulada en laboratorio [LH]) consistió en los mismos pellets consumidos por los grupos C-LH y C-LW de los modelos. Sin embargo, esta fue modificada de manera controlada en el laboratorio a través de la adición de manteca vegetal (INCA®), agua potable y caseinato de calcio (Nestlé Casec®) para aumentar el aporte de energía, lípidos y proteínas, respectivamente. El objetivo de esta modificación sobre la composición del alimento fue que se asemejara a una dieta hiperenergética e hiperlipídica, siendo similar a los patrones alimenticios que

se encuentran asociados con el desarrollo del sobrepeso y/u obesidad, así como de enfermedades metabólicas. Los efectos inducidos por el consumo habitual de la HFD de laboratorio permitió identificar y evaluar los efectos contraproducentes a nivel fisiológico y metabólico en los modelos murinos.

8.5. Diseño Experimental en Ratones para el Grupo LW

Por último, el tercer grupo correspondió al modelo de dieta alta en grasas tipo Western (grupo de tratamiento con dieta WD formulada en laboratorio [LW]). Se empleó el mismo alimento que en el grupo anterior, pero la composición de la dieta fue modificada de manera controlada en el laboratorio para ser semejante a una dieta frecuente en países occidentales. En este caso, se incorporaron fécula de maíz (Maizena®), aceite de maíz (First street®) y azúcar (Aurrera®) con el objetivo de incrementar el aporte energético, lipídico y de carbohidratos. La finalidad de este modelo fue replicar los patrones de alimentación característicos de la dieta occidental, las cuales se encuentran asociadas a un consumo elevado de grasas saturadas y azúcares refinados. Asimismo, este modelo nos permitió evaluar los efectos ocasionados por el consumo prolongado de una dieta altamente procesada e hipercalórica sobre el metabolismo y la fisiología de los sujetos de estudio, permitiendo la comparación directa con los dos modelos anteriores de dieta HFD que formaron parte del protocolo. Por ejemplo, este modelo favorece la comprensión sobre los mecanismos que se encuentran implicados en el desarrollo de la obesidad, RI, SM, entre otras condiciones perjudiciales para la salud.

8.6. Determinación de los Parámetros Generales del Estudio

8.6.1. Determinación de Glucemia Basal y Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa

Una vez concluidas las 8 semanas de duración del protocolo, los animales fueron sacrificados, se recolectaron y pesaron sueros y tejidos. Previo al sacrificio, se realizó la OGTT en ambos grupos. Los roedores fueron sometidos a un ayuno de 5 horas, en la que se preparó una solución de glucosa y se administraron 200 µl sobre cada ratón por vía orogástrica. Posteriormente, se recolectaron muestras de sangre de la vena caudal a los 0, 15, 30, 60 y 120 minutos posteriores a la administración y se calculó su área bajo la curva (AUC) para cada grupo. La glucemia se midió

utilizando un glucómetro, y se llevó a cabo un análisis estadístico comparativo entre los resultados.

8.6.2. Determinación de Variables Macroscópicas

Una vez los roedores fueron sacrificados, se recolectaron muestras de tejidos (hígado, bazo, intestino y piel) y se registró el peso corporal y el peso de la piel con el objetivo de evaluar el impacto del consumo de los diferentes tipos de dietas sobre el organismo de los ratones.

8.6.3. Determinación de Medidas de Longitudes

Complementariamente, se midió la longitud naso-anal para determinar el crecimiento lineal y desarrollo general de los animales. Esta medición permitió asegurar que las diferencias observadas entre el peso corporal y la composición grasa entre los grupos control y los grupos experimentales alimentados con una dieta alta en grasas (LH y LW) no se debieran únicamente a variaciones en el tamaño corporal. Por último, se evaluó la longitud intestinal para identificar los efectos ocasionados por las dietas altas en grasas sobre la morfología del tracto gastrointestinal. Esta evaluación permitió destacar el impacto de dichas dietas sobre la aparición de hipertrofia o atrofia intestinal, alterando la absorción de nutrientes y contribuyendo al desarrollo de cambios metabólicos negativos.

8.7. Análisis Estadístico

Los resultados obtenidos fueron analizados y representados gráficamente utilizando el software GraphPad Prism (versión 10). Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de P fue menor a 0.05. Para la comparación de los dos grupos de ratones en los tres modelos, se empleó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para el análisis de la OGTT se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías, seguido de la prueba Tukey como análisis post hoc para identificar diferencias significativas entre los grupos en los distintos tiempos evaluados. Además, se calculó el AUC de la glucosa de la curva de tolerancias con la prueba Welch para evaluar de manera integral la respuesta glucémica de los roedores.

9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El protocolo con animales se realizó de acuerdo a los principios fundamentales indicados por la NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Y los criterios aprobados por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales (CICUAL) Facultad de Ciencias de la Salud, Valle de las Palmas, UABC; recibiendo el siguiente número de aprobación del protocolo: F-CICUAL-05.

10. RESULTADOS

10.1. Formulación de las Dietas

La estandarización de la dieta con base a la bibliografía está en la Tabla 6. Haciendo mención a los ingredientes para la elaboración, se empleó grasa comestible de origen vegetal (INCA®), caseinato de calcio en polvo (Nestlé Casec®), azúcar refinada (Aurrera®), aceite vegetal comestible de maíz (First Street®) y agua potable. Después de realizar el cálculo dietosintético, los valores para la dieta del grupo CH de los lípidos suponen el 45% de las calorías totales, las proteínas un 10% y los hidratos un 35%, con una densidad energética de 4.69 kcal/g. En el caso de la dieta para el grupo LH, los lípidos alcanzan un 59% de las calorías totales, mientras que proteínas y HCO componen el 25% y el 16% respectivamente, la densidad fue de 4.61 kcal/g. Por último, para el grupo LW, la dieta proporciona un total de lípidos del 54% de las calorías, proteína de 12% y HCO de 34% de kcal, resultando en una densidad energética de 3.49 kcal/g (Tabla 6).

Tabla 6: Parámetros nutricionales de grupos de control y de tratamiento

Nutrientes	Grupos de roedores					
	C-LH	LH	C-LW	LW	C-CH	CH
HCO (%)	49	25	49	34	70	35
Proteína (%)	23	16	23	12	20	10
Grasa (%)	3	59	3	54	10	45
Densidad energética (kcal/g)	3.15	4.61	3.15	3.49	3.82	4.69

Nota: HCO, hidratos de carbono; C-LH, control de grupo con dieta HFD formulada en laboratorio; LH, grupo con dieta HFD formulada en laboratorio; C-LW, control de grupo con dieta WD formulada en laboratorio; LW, grupo con dieta WD formulada en laboratorio; C-CH, control de grupo con dieta HFD comercial; CH, grupo con dieta HFD comercial.

10.2. Alteración del Peso Corporal y de Órganos

Con el objetivo de conocer los efectos ocasionados por el consumo de una dieta HFD y WD, los ratones de la cepa C57BL/6J fueron alimentados con tres tipos de dietas diferentes (HFD y WD formulada, y HFD comercial). Tras haber concluido las 8 semanas de duración del protocolo, diferentes parámetros murinométricos y metabólicos fueron evaluados en comparación con un grupo alimentado con una dieta estándar. La Figura 6 muestra la variación del peso en porcentaje respecto al

peso inicial bajo de los roedores bajo tres modelos de alimentación comparados con sus respectivos grupos control. En la Figura 6A, el grupo control (C-LH) presentó una alta dispersión de datos en la variación de peso, con valores que oscilaron entre -5% y 18%, reflejando un rango de amplitud total de 23%. Además, la desviación estándar fue considerablemente elevada en relación con la media, indicando una alta variabilidad individual entre sujetos del grupo. La media del grupo C-LH fue de 6.32, siendo más baja que la media del grupo LH de 16.25, con una dispersión de datos moderadas y valores individuales que oscilan entre el 10% y el 25%, reflejando un rango de amplitud total menor de 15%. A pesar de que el grupo LH muestra un aumento promedio de peso visiblemente mayor que el grupo C-LH, el análisis estadístico indica que la diferencia no es significativa ($p=0.0787$). La media del grupo LH resultó ser 2.27 veces menor a la del grupo C-LH.

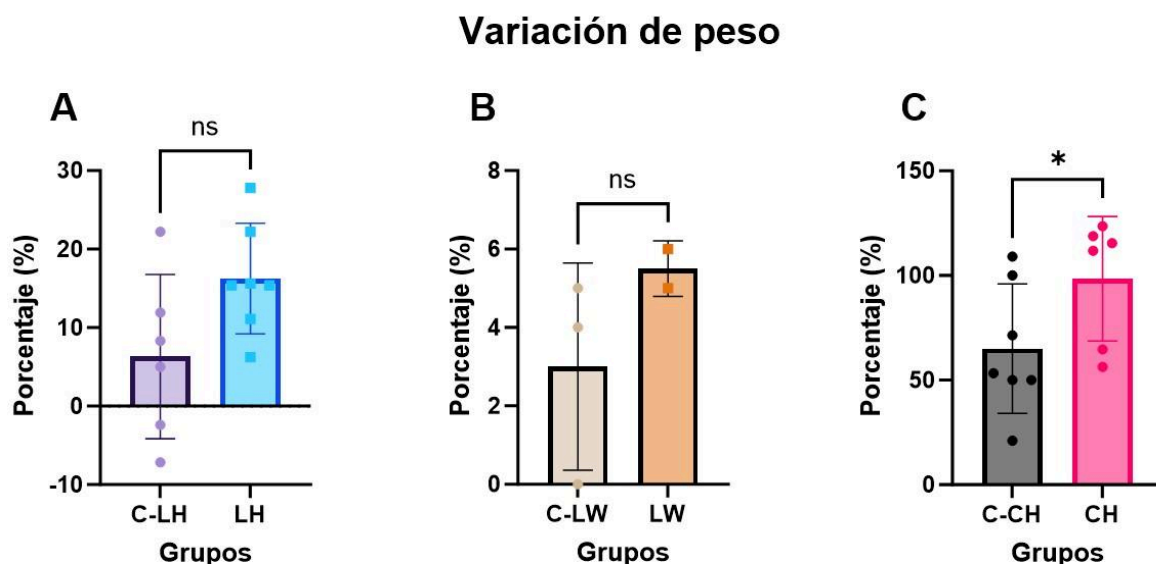


Figura 6. Variación de peso corporal expresada en porcentajes respecto al peso inicial de los roedores.

(A). Porcentaje de variación de peso del grupo con dieta HFD formulada. **(B).** Porcentaje de variación de peso del grupo con dieta WD formulada. **(C).** Porcentaje de variación de peso de grupo con dieta HFD comercial. Para los gráficos de barra, se aplicó la prueba no pareada de datos no paramétricos Mann-Whitney. Los resultados se expresan con la media \pm DE, $n = 4-7$. * $p < 0.05$; ns, no significancia ($p > 0.05$). LH, grupo con dieta HFD formulada en laboratorio; C-LH, grupo control con dieta estándar; LW, grupo con dieta WD formulada en laboratorio; C-LW, grupo control con dieta estándar; CH, grupo con dieta HFD comercial; C-CH, grupo control con dieta estándar; HFD, dieta alta en grasa; WD, dieta estilo occidental.

En la Figura 6B, el grupo C-LW presentó una media de peso del 3%; su dispersión se observa alta, con un punto cercano a 0% y otro al 6%. La media del aumento de

peso para el grupo LW fue de alrededor del 6%, con una dispersión muy baja, mostrando una menor variabilidad entre los animales. El grupo LW mostró una mayor ganancia media comparada con el grupo control (3% de ganancia de peso). Sin embargo, la diferencia no resulta significativa ($p=0.3000$). En la Figura 6C, se observa un aumento significativo en la variación de peso del grupo CH respecto al grupo C-CH ($p<0.05$). El grupo CH presentó una media cercana al 100%, con un rango amplio de alrededor de 70 puntos porcentuales y una desviación estándar considerable (30%), lo cual evidencia alta dispersión. Sin embargo, al calcular el coeficiente de variación, ambos grupos mostraron valores similares (30-33%), indicando que la variabilidad relativa en relación con la media fue comparable entre ambos grupos.

El efecto sobre el peso del hígado para los tres grupos experimentales se visualiza en la Figura 7. Los datos representan una distribución del peso hepático en gramos. La Figura 7A compara el peso del órgano de los roedores alimentados con la dieta HFD formulada. La mediana y la dispersión de los datos son comparables entre ambos grupos. El análisis no paramétrico Mann-Whitney demostró que no hay diferencia significativa ($p>0.05$), con lo que podemos concluir que la dieta no afectó significativamente el peso hepático respecto al grupo C-CH. El grupo C-LW mostró ratones con una tendencia de peso hepática menor en comparación con los del grupo LW, con una tendencia de peso mayor ($p=0.1143$). Por último, en la Figura 7C se observa que la dieta HFD comercial no presenta un efecto significativo sobre el peso hepático en los roedores del grupo CH en comparación con el control con dieta estándar ($p=0.7104$). En conclusión, ningún modelo de alimentación empleado (LH, LW y CH) causó un cambio significativo en el peso del hígado.

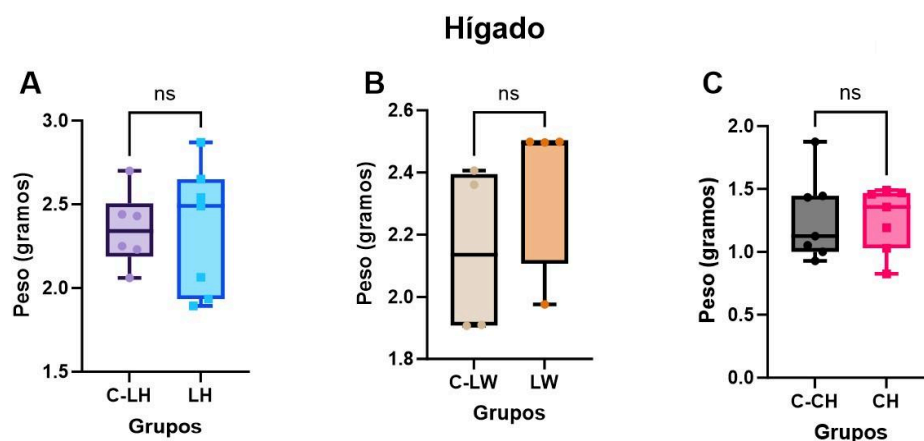


Figura 7. Peso del hígado en gramos de los roedores al finalizar el estudio.

(A). Peso del hígado de los roedores del grupo con dieta HFD formulada. (B). Peso del hígado de los roedores del grupo con dieta WD formulada. (C). Peso del hígado de los roedores del grupo con dieta HFD comercial. Para los gráficos de caja, se aplicó la prueba no pareada de datos no paramétricos Mann-Whitney. Los resultados se expresan con la mediana, Q_1 y Q_3 , $n = 4-7$. ns, no significancia ($p > 0.05$). LH, grupo con dieta HFD formulada en laboratorio; C-LH, grupo control con dieta estándar; LW, grupo con dieta WD formulada en laboratorio; C-LW, grupo control con dieta estándar; CH, grupo con dieta HFD comercial; C-CH, grupo control con dieta estándar; HFD, dieta alta en grasa; WD, dieta estilo occidental.

En la Figura 8, se observa el peso de la piel en gramos en los distintos grupos de dieta (LH, LW y CH) y control. En la Figura 8A, el grupo LH muestra una mayor dispersión sobre el peso de la piel a comparación con el grupo control. La mediana del grupo LH (ME=6.888 g) parece estar ligeramente por encima de la del grupo C-LH (ME=6.298 g), mientras que el rango intercuartil (IQR) en el grupo con LH es más amplio, lo que indica mayor variabilidad en el peso de la piel. La HFD no afecta significativamente el peso de la piel ($p=0.1375$) como lo demuestran los estadísticos. En la Figura 8B, el grupo LW muestra una mayor dispersión en el peso de la piel en comparación con C-LW. La mediana del peso de la piel del grupo LW y el grupo C-LW se mantuvieron con valores similares, 2.498 y 2.136 gramos, respectivamente. Por último, en la Figura 8C se observa un peso similar en ambos grupos. La tendencia central parece también ser similar, con una mediana cercana entre los grupos (ME=1.357 g para LW y ME=1.26 g para C-LW). El IQR del grupo CH es mayor, sugiriendo una mayor dispersión de los datos. La dieta HFD no generó un efecto significativo sobre el peso de la piel ($p=0.7104$).

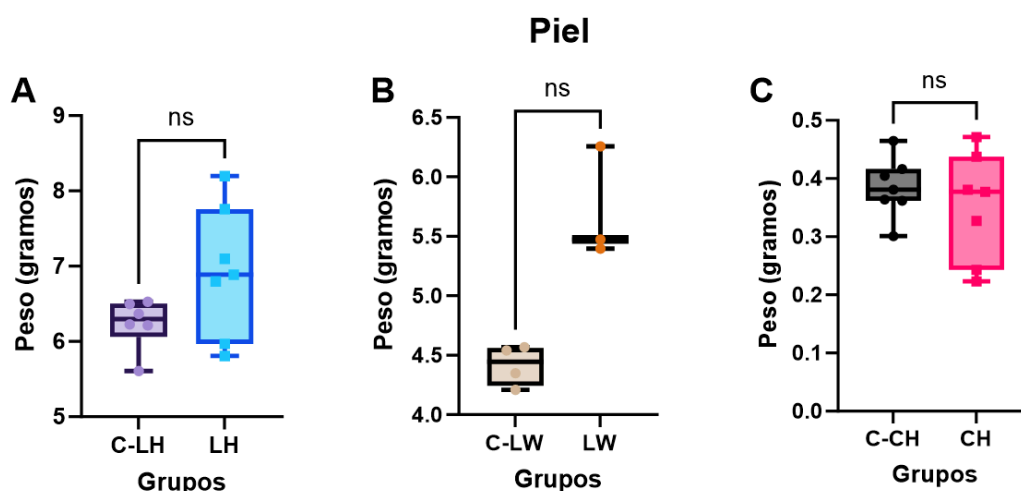


Figura 8. Peso de la piel en gramos de los roedores al finalizar el estudio.

(A). Peso de la piel del grupo con dieta HFD formulada. (B). Peso de la piel del grupo con dieta WD formulada. (C). Peso de la piel del grupo con dieta HFD comercial. Para los gráficos de caja, se aplicó la prueba no pareada de datos no paramétricos Mann-Whitney. Los resultados se expresan con la mediana, Q_1 y Q_3 , $n = 4-7$. ns, no significancia ($p > 0.05$). LH, grupo con dieta HFD formulada en laboratorio; C-LH, grupo control con dieta estándar; LW, grupo con dieta WD formulada en laboratorio; C-LW, grupo control con dieta estándar; CH, grupo con dieta HFD comercial; C-CH, grupo control con dieta estándar; HFD, dieta alta en grasa; WD, dieta estilo occidental.

10.3. Cambios en la Longitud Naso-anal

La Figura 9 permite visualizar la longitud naso-anal de los grupos LH y CH con sus respectivos controles. La Figura 9A muestra la longitud en centímetros de los roedores de cada grupo. Es notorio una mediana y una dispersión de los datos distinta. Aunque el análisis estadístico no muestra significancia entre los grupos, los datos del grupo C-LH parecen estar más homogéneos, con una mediana de 11.00 cm. Mientras que en el grupo LH, la mediana es de 10.20 cm, con valores más dispersos entre sí y un valor de P de 0.4219 entre los grupos. Por otro lado, la longitud de los grupos C-CH y CH fueron similares con 8.5 y 8.4, respectivamente ($p=0.3139$)(Figura 9B). Es notorio que los valores del grupo C-CH se muestran mayormente dispersos en comparación con el grupo CH (Figura 9). Ninguna de las dietas implementadas (ambas con dieta HFD) generaron un cambio significativo en la longitud nasoanal ($p=0.4219$, $p=0.3193$, respectivamente).

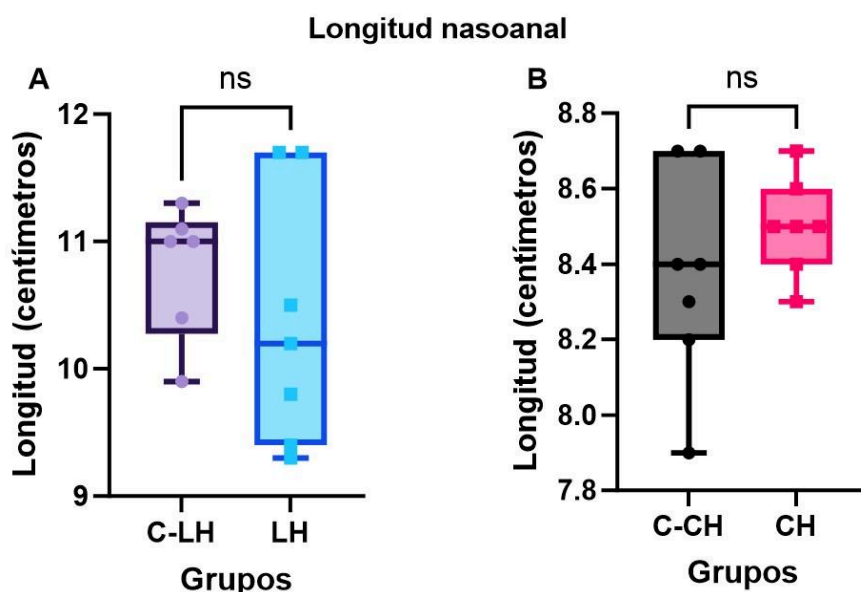


Figura 9. Longitud nasoanal en centímetros de los roedores de los grupos con dieta HFD (formulada y comercial).

(A). Longitud nasal del grupo con dieta HFD formulada. (B). Longitud nasoanal del grupo con dieta WD formulada. Para los gráficos de caja, se aplicó la prueba no pareada de datos no paramétricos Mann-Whitney. Los resultados se expresan con la mediana, Q_1 y Q_3 , $n = 6-7$. ns, no significancia ($p > 0.05$). LH, grupo con dieta HFD formulada en laboratorio; C-LH, grupo control con dieta estándar; CH, grupo con dieta HFD comercial; C-CH, grupo control con dieta estándar; HFD, dieta alta en grasa.

10.4. Índice de Adiposidad

La Figura 10 presenta el índice de Lee de los grupos con dieta HFD (LH y CH) con sus respectivos controles. La Figura 10A muestra el índice de adiposidad de los roedores del grupo con HFD formulada. El análisis estadístico no proporcionó significancia con los resultados ($p = 0.1375$), la dispersión de los datos del grupo C-CH no amplía y su mediana es de 0.3218, mientras que la dispersión de datos es mayor en el grupo LH, con una mediana de 0.3400. En la Figura 10B, el índice de adiposidad en los roedores de los grupos C-CH y CH representa significancia ($p = 0.0110$). Es evidente que la dispersión del grupo C-CH es menor, con una mediana de 0.3434, en comparación con el grupo CH con una mayor dispersión de datos y una mediana de 0.3659.

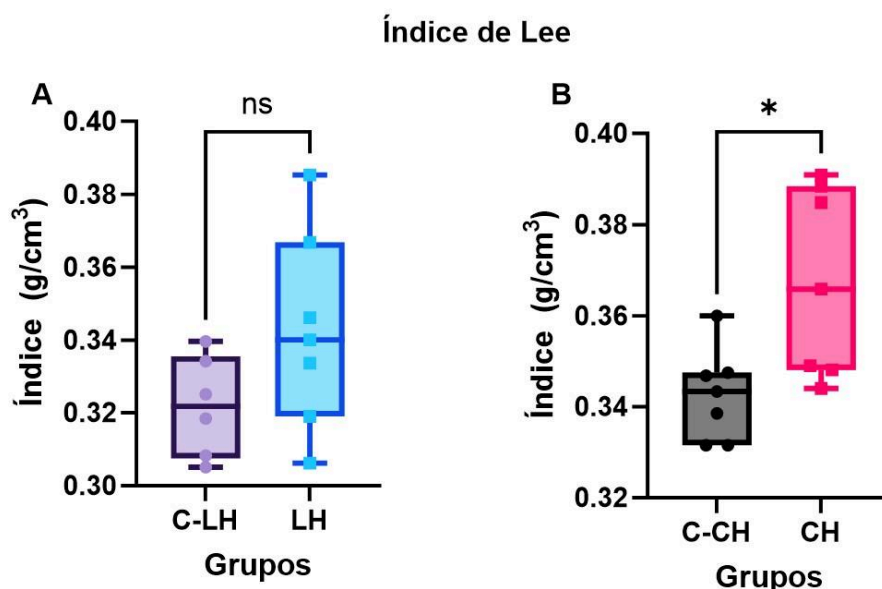


Figura 10. Índice de Lee de los roedores de los grupos LH y CH.

(A). Índice de Lee del grupo LH. (B). Índice de Lee del grupo CH. Para los gráficos de caja, se

aplicó la prueba no pareada de datos no paramétricos Mann-Whitney. Los resultados se expresan con la mediana, Q_1 y Q_3 , $n = 4-7$. * $p < 0.05$; ns, no significancia ($p > 0.05$). LH, grupo con dieta HFD formulada en laboratorio; C-LH, grupo control con dieta estándar. CH, grupo con dieta HFD comercial; C-CH, grupo control con dieta estándar.

10.5. Efectos de una Dieta HFD Comercial en Peso Corporal, Talla y Colesterol

Con la finalidad de evaluar los efectos sistémicos de la dieta HFD comercial, se analizaron tres parámetros fisiológicos en los grupos CH y C-CH: el peso del bazo (Figura 11A), la concentración sérica de colesterol total (Figura 11B) y la longitud intestinal (Figura 11C). En la Figura 11A, los roedores del grupo C-CH mantuvieron un peso del bazo inferior que en el grupo CH (ME=0.1635 y ME=0.1578 g, respectivamente). Sin embargo, la diferencia no resultó significativa ($p=0.8310$). La dispersión de los datos en el grupo CH fue mayor, lo que sugiere una variabilidad individual más alta bajo esta dieta, aunque sin un patrón consistente que indique un efecto directo de la intervención sobre este órgano linfoide. En la Figura 11B, ambos grupos presentaron concentraciones medianas similares, con una ligera tendencia hacia valores más altos en el grupo CH. No obstante, esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p=0.1055$). Por último, la Figura 11C presenta los datos de la longitud intestinal de los animales en centímetros, con una mediana de 30.50 y 32.20 cm para el grupo C-CH y CH, respectivamente. Aunque el grupo CH mostró una mediana ligeramente mayor respecto al grupo C-CH, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.4557$).

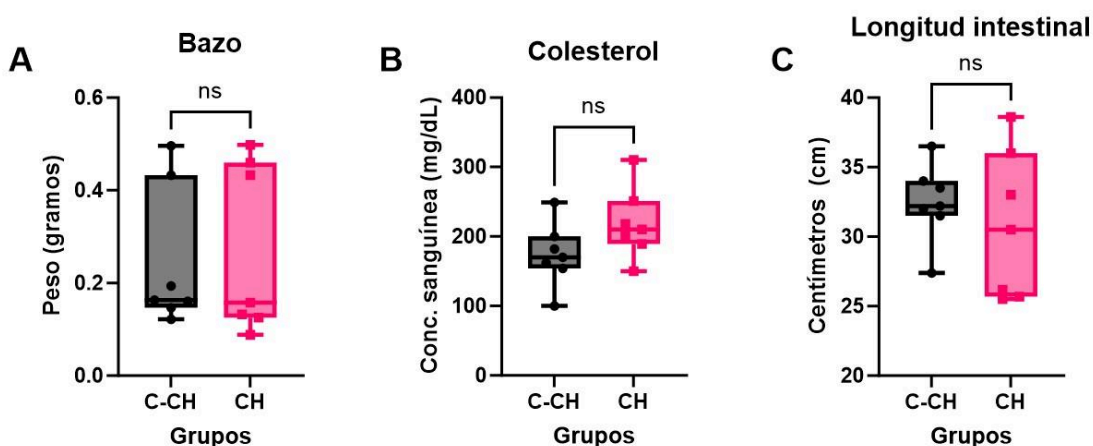


Figura 11. Impacto de la dieta HFD comercial en tres parámetros fisiológicos sistémicos distintos.

(A). Peso del bazo en gramos. (B). Concentración sérica de colesterol total. (C). Longitud intestinal

en centímetros. Los resultados se expresan con la mediana, Q_1 y Q_3 , $n = 6-7$. ns, no significancia. Para los gráficos de caja, se aplicó la prueba no pareada de datos no paramétricos Mann-Whitney. CH, grupo con dieta HFD comercial; C-CH, grupo control con dieta estándar.

10.6. Respuesta de la Tolerancia Oral a la Glucosa

Transcurridas las 8 semanas del protocolo de estudio, se realizó la OGTT. En la Figura 12A se puede evidenciar el efecto de los tres grupos experimentales en la tolerancia de la glucosa durante 120 minutos de los roedores. Se observa que el grupo LH presenta valores en sangre más altos en comparación con su control al inicio (~130 mg/dL y ~90 mg/dL, respectivamente), sin diferencia significativa ($p=0.3512$). Hay una tendencia marcada durante los primeros 30 minutos posteriores a la administración del suero de glucosa con significancia estadística (~145 mg/dL para el C-LH y ~185 mg/dL para el LH) ($p=0.0443$). A los 120 minutos, el grupo LH sigue manteniendo una glucosa más elevada (~110 mg/dL) en comparación con el control (~95 mg/dL), lo que sugiere una leve alteración en la tolerancia a la glucosa, aunque sin significancia ($p=0.6159$). El área bajo la curva del grupo LH (18950 min•mg/dL) muestra un aumento significativo ($p<0.01$) en comparación con el grupo C-LH (14859 min•mg/dL). No parece haber una diferencia notable en la respuesta a la carga de glucosa entre el grupo C-LW y el grupo LW, como se observa en el AUC (Figura 12B). Sin embargo, el grupo C-LW mantuvo una mediana de curva más elevada (ME=934 min•mg/dL) que el grupo WD (ME=800 min•mg/dL), en especial a los 60 minutos ($p=0.9548$).

La OGTT de la Figura 12C del grupo CH presenta picos de glucosa en sangre significativamente más elevados al inicio (0 minutos) que el grupo C-CH ($p=0.0030$). La diferencia es muy notable en todos los puntos de tiempo, especialmente a los 30 minutos, donde la glucosa del grupo CH presenta concentraciones mucho más elevadas que el grupo C-CH, con una diferencia significativa considerable ($p<0.0001$). Así mismo, la AUC muestra una significancia elevada ($p<0.0001$), lo que sugiere un impacto fuerte de la dieta comercial alta en grasas sobre la tolerancia a la glucosa. En resumen, se observa un deterioro significativo en la tolerancia a la glucosa en el grupo LH en comparación con el C-LH ($p=0.013$). Por otro lado, no se presentan diferencias significativas en la tolerancia para el grupo LW ($p>0.05$). Por último, el mayor deterioro de la tolerancia a la glucosa lo presentó el grupo CH en comparación con su control ($p<0.0001$), concluyendo que una dieta HFD comercial

genera un impacto negativo mayor sobre la tolerancia a la glucosa, seguido de una dieta HFD formulada en laboratorio.

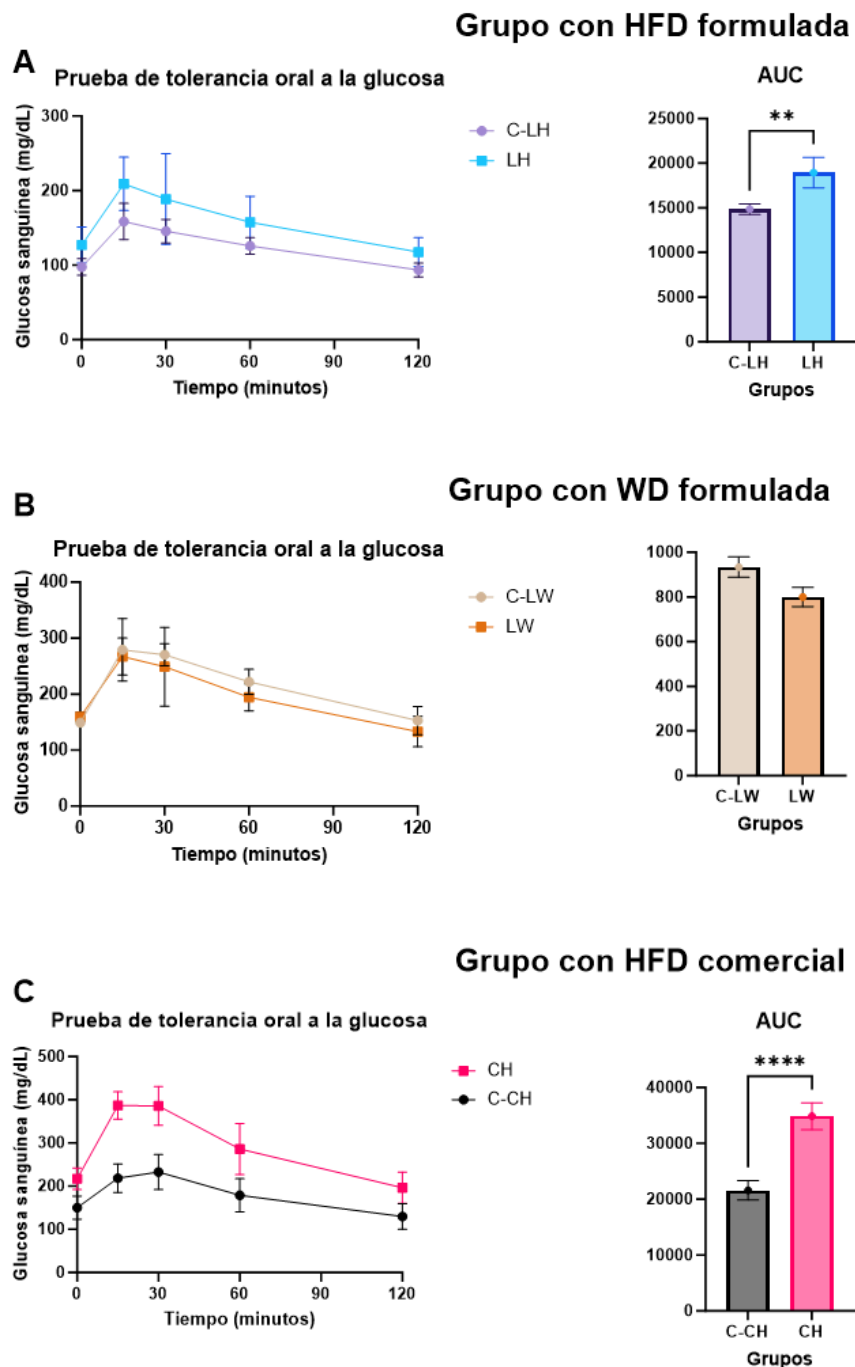


Figura 12. Impacto de los tipos de dietas en el metabolismo de la glucosa.

(A). OGTT del grupo con dieta HFD formulada. **(B).** OGTT del grupo con dieta WD formulada. **(C).** OGTT del grupo con dieta HFD comercial. Los paneles se emparejaron con el AUC de cada grupo. Para las curvas de tolerancia, se aplicó la prueba de ANOVA dos vías seguidas de la prueba de Tukey. Para los gráficos de AUC, se aplicó la prueba de datos no pareados Welch. Los resultados se expresan con la media \pm DE, $n = 4-7$. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$. OGTT, prueba de tolerancia oral a la glucosa, LH, grupo con dieta HFD formulada en laboratorio; C-LH,

grupo control con dieta estándar; LW, grupo con dieta WD formulada en laboratorio; C-LW, grupo control con dieta estándar; CH, grupo con dieta HFD comercial; C-CH, grupo control con dieta estándar; HFD, dieta alta en grasa; WD, dieta estilo occidental.

Con el objetivo de evaluar el metabolismo de la glucosa en los roedores, se realizó una Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (OGTT) al inicio del proyecto y al final del mismo en los grupos C-LW y LW (Figura 13) (véase Anexo 2).

Al inicio del experimento ambos grupos mostraron valores basales de glucosa similares (~150–160 mg/dL) ($p=0.8996$). Posterior a la administración oral de glucosa, se evidenció un incremento en las concentraciones séricas alcanzando un pico a los 15 minutos, con valores cercanos a 270 mg/dL en C-LW y ligeramente superiores en el grupo LW (~285 mg/dL) ($p=0.9914$). A los 30 minutos, sucede una baja paulatina y sostenida, con valores cercanos a 200 para ambos grupos, pero con el grupo LW manteniendo valores superiores (~210 mg/dL) ($p=0.9825$). Continuaron bajando los valores durante los minutos 60 y 90 ($p=0.8315$), hasta alcanzar valores cercanos a los basales al final de la prueba de (~160 mg/dL) ($p>0.9999$) (Figura 13A). Según el análisis estadístico, ningún punto del tiempo presentó diferencias significativas. El área bajo la curva (Figura 13B) no mostró diferencias significativas ($p>0.05$). Ambos grupos presentaron un deterioro notable en su respuesta glucémica frente al estímulo de la glucosa. Los valores basales de glucosa fueron más elevados en comparación con la prueba inicial (~180 mg/dL en C-LW y ~200 mg/dL en LW).

En la Figura 13C, el pico máximo se alcanzó nuevamente a los 15 minutos, con valores que superan los 290 mg/dL en ambos grupos ($p=0.9999$). La curva de descenso en este caso fue más prolongada y menos eficiente que la observada inicialmente, indicando un compromiso en la capacidad de regulación glucémica. El grupo C-LW se mantuvo por encima de los valores que el grupo LW presentó durante los 120 minutos. Aunque no lo suficiente para presentar significancia (0 minutos, $p>0.9999$; 15 minutos, $p=0.9999$; 30 minutos, $p=0.9905$; 60 minutos, $p=0.9548$; 120 minutos, $p=0.9945$). En cuanto a su AUC (Figura 13D), se observó un aumento global en comparación con la evaluación inicial, lo que sugiere una disminución en la tolerancia a la glucosa en ambos grupos. De manera inesperada, el grupo C-LW presentó un valor de AUC ligeramente superior al grupo LW, a pesar de la dieta hipercalórica de este último ($p>0.05$).

10.7. Efectos en Variables Metabólicas, Ponderales y Longitudinales

Se midió la concentración sérica de colesterol total al finalizar el protocolo en ambos grupos de intervención. Los resultados se muestran en la Figura 14 (véase Anexo 3). En ella se visualiza que no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.5963$) en las concentración de colesterol total en ambos grupos. El grupo C-LH mostró una mediana de aproximadamente 160 mg/dL, mientras que el grupo LW presentó un valor ligeramente inferior (150 mg/dL), pero sin significancia ($p>0.05$).

Se midió la longitud corporal total desde la punta de la nariz hasta la base de la cola de los roedores al finalizar el protocolo experimental. La Figura 15 (véase Anexo 4) presenta los resultados para ambos grupos. El análisis comparativo entre el grupo C-LH y LH mostró una ausencia de diferencias significativas ($p=0.4219$), lo que indica que la dieta HFD formulada no alteró de manera significativa la longitud corporal total de los animales. Los dos grupos presentaron longitudes dentro de rangos fisiológicos normales, observándose valores cercanos entre sí (21 para el grupo C-LH y 18 cm para el grupo LH). A pesar de que la dispersión de datos es mayor en el grupo LH, esta variabilidad no fue suficiente para reflejar un cambio significativo en el crecimiento longitudinal.

En la Figura 16 (véase Anexo 5) se grafican los resultados de valores de glucosa sérica en estado preprandial después de las 8 semanas del protocolo experimental de los grupos con HFD formulada. Esta valoración permite identificar posibles alteraciones en el control glucémico basal, antes de la ingesta alimentaria. Se presentan los valores de glucosa preprandial expresados en mg/dL para ambos grupos experimentales. El análisis estadístico de datos no pareados no mostró diferencias significativas entre los grupos ($p=0.7028$). La dispersión de los datos fue considerable, lo que sugiere una gran variabilidad, particularmente en el grupo LH (ME=160 mg/dL) en comparación con su control (ME=140 mg/dL). A pesar de la notable tendencia, las concentraciones promedio de glucosa preprandial no alcanzaron un umbral de significancia estadística ($p=0.7028$).

Se evaluó el efecto de la dieta HFD formulada sobre el peso corporal realizando un seguimiento semanal del mismo durante un período de 10 semanas. La Figura 17 (véase Anexo 6) muestra la evolución del peso promedio por grupo (C-LH vs. LH), así como el análisis del AUC y el peso corporal final. Ambos grupos experimentaron

un incremento progresivo en el peso corporal a lo largo del estudio, con valores iniciales similares (~38–40 g). Desde la cuarta semana, se puede notar una ligera tendencia hacia mayor peso corporal en el grupo LH en comparación con el grupo C-LH (alrededor de 3 g de peso). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa en las comparaciones semanales individuales ($p=0.9762$). Es importante mencionar que en la tercera semana se registró una caída atípica del peso promedio en el grupo LH ($p=0.9936$). Finalmente, el análisis del peso corporal al término de la semana 10 no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.3450$), aunque la mediana de peso fue ligeramente superior en el grupo LH (44 g) en comparación con el grupo C-LH (41 g), la cifra no fue significativa. Para evaluar de forma acumulativa las diferencias en el patrón de crecimiento, se calculó el AUC de cada grupo. Contrario a lo que cabría esperar, el análisis mostró una AUC significativa entre los grupos ($p=0.0412$).

11. DISCUSIÓN

11.1. Peso Corporal y Adiposidad

En este estudio, se evaluó el impacto de tres dietas altas en grasas (HFD formulada, WD formulada y HFD comercial) sobre parámetros metabólicos y morfométricos en ratones C57BL/6, con el objetivo de inducir obesidad en modelos murinos y valorar los efectos de la malnutrición para posteriormente utilizados en el estudio del SM.

A pesar de las diferencias en el origen y composición de las dietas en este estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las variables: colesterol, peso de órganos (piel, hígado, bazo), longitud intestinal, longitud nariz-cola y longitud nasoanal. Estos resultados sugieren que, bajo las condiciones planteadas, la variación de peso genera cambios significativos en los grupos alimentados con una dieta HFD comercial. En promedio, los roedores que fueron alimentados con una dieta estándar mantuvieron un mayor peso corporal a lo largo de las semanas, a pesar de que el grupo LH consumía una dieta con mayor densidad calórica. Es importante mencionar que en la tercera semana se registró una caída atípica del peso promedio en el grupo LH, posiblemente atribuida a la variabilidad interindividual o a una adaptación inicial a la dieta. Finalmente, el análisis del peso corporal al término de la semana 10 no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos LH y C-LH, aunque la mediana de peso fue ligeramente superior en el grupo LH en comparación con el grupo C-LH, la cifra no fue significativa. Nuestros hallazgos concuerdan con los estudios que reportan una mayor eficacia de las dietas comerciales o de la dieta hipercalóricas en la inducción de obesidad y trastornos metabólicos en modelos murinos, por ejemplo un estudio encontró que los ratones alimentados con una dieta HFD durante 18 semanas mostraron una variación en el aumento de peso con el grupo de ratones con dieta HFD, ganando significativamente más peso que los alimentados con una dieta estándar. Sin embargo, ambos grupos experimentaron una alteración en la tolerancia a la glucosa (medida en la semana 10 y 18), lo que indica que el consumo prolongado de grasas puede afectar negativamente la homeostasis de la glucosa, incluso sin un aumento significativo de peso (Chu et al., 2024).

Lefebvre et al. (2024) reportaron anteriormente que una dieta HFD en ratones (C57BL/6J) machos y hembras mostraron un aumento en el peso corporal y masa

grasa, así como intolerancia a la glucosa según la OGTT en comparación con los ratones alimentados con una dieta estándar. Aunque concluyeron que las respuestas metabólicas de insulina, leptina, resistina, adiponectina, IL-6 y TNF- α fueron dependientes del sexo, con los machos mostrando una tendencia a la inflamación adiposa y la alteración de la homeostasis que los ratones hembra, mientras que las hembras presentaron una mayor permeabilidad intestinal (disminución de todos los AGCC y expresión alterada de marcadores inflamatorios colónicos) (Lefebvre et al., 2024).

El índice de adiposidad mostró diferencias significativas para el grupo con dieta HFD comercial, mientras que para los otros dos grupos, no presentó significancia. El índice de Lee es una herramienta similar al IMC empleado para la obesidad humana. Se han encontrado correlaciones entre el índice de Lee y el contenido de grasa corporal en ratones. Sin embargo, autores como Mandarim et al. (2021) y Bastías et al. (2020) hacen énfasis en que no es un criterio apropiado para la obtención precisa de la cantidad de grasa total, se necesita estandarizar y validar los criterios para clasificar el grado de obesidad en modelos animales experimentales (Mandarim et al., 2020; Bastías et al., 2020).

El estudio desarrollado por Nguyen et al. (2023) demostró que los modelos C57BL/6J que reciben una dieta HFD desarrollan síndrome metabólico, que incluye obesidad (peso corporal acumulado mayor a 16.23 g durante 12 semanas), aumento de colesterol plasmático, elevación del péptido C y glucosa sérica en ayunas. Tras analizar los resultados de la prueba de glucosa en sangre y la OGTT, estos ilustraron etapas progresivas desde el síndrome metabólico hasta la prediabetes (Nguyen et al., 2023). En conclusión, los modelos de alimentación (LH, WD y CH) no generaron un cambio significativo sobre el peso final de los roedores.

Estos resultados, en conjunto, parecen indicar que la dieta HFD formulada durante el período de estudio no promovió un incremento significativo de peso corporal al grupo control, tanto en la evolución semanal como en el peso final. El hallazgo de una AUC significativamente mayor en el grupo C-LH puede relacionarse con una mejor eficiencia en la ganancia de peso en estos roedores.

11.2. Cepas de Roedores y Obesidad

En cepas murinas convencionales, se utilizan los modelos animales de obesidad con dietas DIO para el estudio de SM (Siersbæk et al., 2020). De Moura et al. (2021) demostró que distintas cepas, como C57BL/6, C57BL/6J, AKR/J y A/J, podrían ser relevantes para esta clase de estudios, sin embargo, la falta de estandarización en los protocolos perjudica la comparación directa entre resultados. Los marcadores clave (aumento de peso, grasa corporal y parámetros metabólicos) se ven afectados y es por ello que es esencial incluir en los protocolos de investigación siempre un grupo control no obeso para validar los hallazgos (De Moura et al., 2021).

Por ejemplo, la cepa C57BL/6 suele aumentar de peso al exponerse a una dieta HFD, mientras que la cepa 129SvEv es resistente a un estilo DIO, posiblemente por la varianza genética. Las múltiples subcepas de C57BL/6 están disponibles de manera comercial y muchas de ellas se utilizan en el campo de la investigación sobre la fisiopatología de la obesidad. Se ha comparado el genoma completo entre las subcepas C57BL/6, C57BL/6J y C57BL/6N para identificar los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que probablemente alteren la fisiología del roedor. Las subcepas de ratones más empleadas en estudios con una DIO son C57BL/6J y C57BL/6N. Los primeros contienen una mutación en el gen de la nucleótido transhidrogenasa (Nnt) de nicotinamida, ganan más peso corporal y su tolerancia a la glucosa es peor en comparación con los ratones C57BL/6N en una HFD (Siersbæk et al., 2020).

Por otro lado, no se mencionan comparaciones específicas entre la cepa CD-1 y la C57BL/6N. Es importante considerar que las diferencias genéticas entre las cepas pueden influir significativamente en su respuesta. La cepa CD-1 es conocida por su variabilidad genética y se utiliza frecuentemente en estudios de toxicología y farmacología, pero no se ha destacado en la literatura revisada por tener características específicas en la obesidad inducida por la dieta (Wang et al., 2019).

Appiakannan et al. (2020) informaron que la dieta HFD conduce a un aumento moderado de peso en ratones adultos jóvenes de la cepa BALB/cJ. Esta cepa parece ser resistente a la obesidad y a la alteración en la homeostasis de la glucosa en respuesta a la dieta HFD. Después de valorar los efectos de la dieta en la cepa C57BL/6J y BALB/cJ, se observó que la cepa C57BL/6J tuvo una menor tolerancia

de la glucosa en las cepa C57BL/6J y un incremento en la ingesta alimentaria durante el día, fenómeno no observado en BALB/cJ. El estudio reveló tres aspectos cruciales: primero, la cantidad de alimento consumido (C57BL/6J mostró hiperfagia diurna mientras que BALB/cJ mantuvieron una ingesta estable); segundo, el momento de la alimentación (el consumo diurno de C57BL/6J afectó su ciclo circadiano); y tercero, la respuesta hormonal (solamente C57BL/6J presentaron niveles elevados de corticosterona). En resumen, la combinación de estos factores explica porqué la cepa C57BL/6J desarrolla obesidad y alteraciones metabólicas, en contraste con la cepa BALB/cJ a pesar de consumir la misma dieta (Appiakannan et al., 2020).

El estudio de Li et al. (2020) valora el efecto de una HFD con distintas elecciones de cepas de ratón (Kunming, ICR, C57BL/6 y BALB/c) con el objetivo de comparar parámetros metabólicos, inflamatorios y morfológicos, para identificar el modelo más adecuado para estudios en obesidad inducida por dieta. Se utilizaron 14 ratones por cepa y tras finalizar el estudio (10 semanas) quedó demostrado que las cepas Kunming e ICR resultaron ser más sensibles a una acumulación de peso y grasa hepática. A pesar de que los modelos C57BL/6 y BALB/c no mostraron cambios significativos sobre el peso y el consumo de la dieta HFD, sí presentaron alteraciones metabólicas (RI y dislipidemias). En conclusión, la cepa ICR es la más adecuada para estudios de obesidad inducida por dieta debido a su respuesta metabólica reproducible y docilidad. Resaltando que el peso corporal no es un criterio universal capaz de definir a la obesidad en ratones, ya que se requieren múltiples y mejores biomarcadores, como hígado graso y perfil lipídico “ratio CT/HDL-C” (Li et al., 2020). En nuestro estudio, las dietas formuladas no mostraron cambios en el aumento y la variación de peso, mientras que la dieta CH mostró cambios significativos entre los roedores. La elección de la cepa de ratón C57BL/6 se debe a la gran disponibilidad y replicabilidad que existe en el ámbito científico, siendo una de las más empleadas como modelo de estudio de la obesidad.

Aunado a lo anterior, es fundamental considerar también la inclusión e interpretación de los resultados en modelos de ratas, incluso cuando el estudio se base principalmente en ratones. Las ratas poseen características fisiológicas más cercanas al ser humano en áreas como el metabolismo hepático, la respuesta farmacológica y la regulación cardiovascular, convirtiendo a las ratas en modelos

ideales para estudios de farmacología, fisiopatología y toxicología. Integrar la perspectiva de estudios previos y paralelos en ratas enriquece la interpretación científica, mejorando la extrapolación a la fisiología humana, concluyendo que la combinación estratégica de entre ambos modelos contribuye de manera significativa al desarrollo de tratamientos eficaces y seguros en el ámbito de la medicina traslacional (Domínguez et al., 2023 & Carbone et al., 2021).

Es importante considerar que existen otros factores como la composición de la dieta, la duración de la intervención y la edad inicial del roedor que pueden tener un efecto mayor a la respuesta de la dieta (Siersbæk et al., 2020).

11.3. Consideraciones Nutricionales de las Dietas

Actualmente, existe una amplia variedad de dietas comerciales altas en grasas disponibles comercialmente que han demostrado su capacidad para inducir obesidad en estudios controlados en pequeños roedores. La empresa Research Diets, ofrece una serie de tres dietas denominadas como DIO. Si comparamos sus formulaciones con una dieta estándar para roedores con un valor de 10% de energía procedentes de las grasas, las dietas comerciales de la empresa se consideran muy altas en grasa para roedores, puesto que los valores de grasa dietética son de 10%, 45% y 60% de calorías procedentes de la grasa. Sin embargo, la dieta promedio de la población estadounidense contiene alrededor del 40% de calorías totales procedentes de grasa, por lo que una dieta humana considerada como tolerable podría contener entre 50% y 60% de energía procedentes de lípidos. Las dietas que se elaboraron en este estudio contenían alrededor del 55% de kcal provenientes de lípidos para la dieta HFD formulada, mientras que la dieta HFD comercial tenía un 45%. El porcentaje de calorías procedentes de la grasa dietética son similares a las reportadas por Research Diets (Speakman, 2019).

Para la elección del alimento comercial, se seleccionó la dieta de 45% de energía procedente de grasas por Research Diets, excluyendo aquellas con 10% y 60% de calorías totales para los fines de nuestro estudio. Considerando los modelos empleados por diversos estudios, por ejemplo el modelo desarrollado por Fang et al. (2019) en ratones machos C57BL/6J de 4 a 5 semanas divididos en tres grupos: LFD (10% kcal de grasa), HFD (45% kcal de grasas) y HSB (45% kcal grasa más butirato de sodio), el objetivo era evaluar si los AGCC (como el butirato de sodio) era

capaz de afectar en el padecimiento de la obesidad. El grupo que mayor impacto tuvo en la ganancia de peso corporal, ingesta de nutrientes, masa grasa subcutánea, esteatosis hepática y niveles séricos de IL-6 y TNF- α y en la integridad de la barrera intestinal fue su grupo con dieta HFD. La fórmula de alimentación para el grupo con dieta HFD fue la misma que en este estudio (Fang et al., 2024).

En nuestros resultados, el grupo que presentó diferencias significativas en el aumento del peso en comparación con su control, fue el grupo alimentado con la dieta HFD comercial con un contenido de 45% de grasa dietética. Mientras que para los grupos de LH y LW, sus resultados mostraron una tendencia a la ganancia de peso respecto al control.

La dieta WD contenía un porcentaje de lípidos de 54%, valores similares a los reportados a la dieta comercial de Research Diets. Existen otras variaciones de dietas experimentales que han sido evaluadas en modelos murinos, una de ellas es la dieta CAF que simulan la ingesta de alimentos típicos de una dieta WD, con gran palatabilidad y energéticamente densos. Se ofrecen a los animales una variedad de alimentos procesados, como salchichas, galletas y pasteles, que son similares a los alimentos “chatarra” ingeridos por los humanos (Lalanza & Snoeren, 2021). En el estudio de Bonfim et al. (2021) comparan la efectividad de las dietas WD y CAF como protocolos inductores de obesidad, evidenciando que la dieta CAF resulta ser más efectiva después de un período de 16 semanas en el aumento de IMC y el índice de Lee. Tanto la dieta WD como la dieta CAF aumenta la peroxidación lipídica y disminuye la capacidad antioxidante en hígado, riñón y cerebro. Además, la expresión de proteína IL-6 en tejido adiposo, el desarrollo de esteatosis hepática y neuronas isquémicas fueron evidentes en ambos grupos, pero solo la nefritis intersticial fue observada en el grupo alimentado con la dieta CAF (Bonfim et al., 2021).

Lang et al. (2019) concluye que el efecto de la dieta CAF desarrolla obesidad visceral, hiperglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa y RI, y un aumento pronunciado en la disfunción vascular respecto a la dieta HFD (45% de kcal procedentes de lípidos) en murinos. La dieta CAF aún presenta limitaciones en la estandarización disponible, caso opuesto en el caso de una dieta HFD comercial, puesto que la composición de los snacks y la cantidad de energía consumida puede

variar sustancialmente. Es por ello que una dieta HFD se sugiere como método estándar en la investigación de la obesidad y no una dieta CAF (Lang et al., 2019).

11.4. Contenido Lipídico

La composición específica de las grasas influye directamente en los efectos metabólicos de los roedores. La selección de fuentes lipídicas para la formulación de dietas HFD y WD presentan un aspecto fundamental. Las fuentes comúnmente empleadas incluyen manteca de cerdo y/o vegetal, ricas en AGS, y aceites vegetales (como el cártamo y el maíz). Estas se han utilizado procurando que la densidad energética sea superior a las dietas control utilizadas en estudios con roedores para convertirlas en obesogénicas (Wali et al., 2020).

Además del porcentaje de grasa, el grado de saturación es otro factor relevante en la formulación de dietas HFD y WD. Existe evidencia que propone que la longitud de la cadena de los AG es un condicionante importante de su efecto (Salah et al., 2024). En nuestro estudio, el tipo de grasa predominante en las dietas fueron AGS procedentes de la manteca vegetal para las dietas LH y LW.

Si hablamos de la grasa dietética utilizada en estudios similares al nuestro, las fuentes de grasa más utilizadas en la formulación de dietas son la manteca de cerdo y/o vegetal, que contienen AGS en elevadas cantidades con 35-45% y 25-50%, respectivamente. Además los aceites vegetales (como maíz y cártamo) se han utilizado en la elaboración de dietas experimentales, procurando que la densidad energética sea superior a las dietas control utilizadas en los estudios con roedores para hacerlas obesogénicas (Wali et al., 2020). Sin embargo, la manteca vegetal contiene más cantidades de poliinsaturados que la manteca animal, además de no contener colesterol. Para nuestro estudio, la fuente principal fue el sebo comestible, proveniente de grasa de ganado vacuno. Lang et al. (2019) reportó porcentajes de grasa similares a la dieta de este estudio, con el 45% de energía provenientes de manteca de cerdo, 20% de proteínas y 35% de carbohidratos, mientras que la dieta control mantenía nutrientes idénticos a la dieta HFD con 13% de grasa, 20 de proteína y 67% de carbohidratos (Lang et al., 2019).

La cantidad, el tipo de grasas y su origen alimentario son factores clave a considerar para interpretar adecuadamente los resultados. La literatura científica señala que

variaciones en el tipo de lípidos dietéticos, especialmente aquellos ricos en grasas saturadas como la manteca o el aceite de coco, suelen estar asociadas con procesos inflamatorios, estrés oxidativo y resistencia a la insulina. Esto se debe a la activación de vías metabólicas específicas en adipocitos y hepatocitos (Djohan et al., 2022). En nuestro estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los parámetros analizados entre los tres tipos de dietas evaluadas. Una posible explicación es la naturaleza de los lípidos utilizados: las principales fuentes de grasa en las dietas HFD y WD fueron el sebo bovino, grasas parcialmente hidrogenadas y el antioxidante terbutilhidroquinona, mientras que el aceite de maíz comestible estuvo presente en menor proporción.

11.5. Peso de Órganos

En este estudio, evaluamos el peso de la piel como posible variable del aumento del tejido subcutáneo por el efecto de las dietas. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas. El aumento de tejido adiposo subcutáneo está relacionado con la desregularización de la insulina y los procesos de síntesis y degradación de lípidos. Este incremento ocasiona un entorno inflamatorio crónico. Demaria et al. (2023) y Avtanski et al. (2019) informaron que el metabolismo lipídico y la sensibilidad a la insulina se ven deteriorados de manera progresiva en modelos murinos con dietas del 10% al 60% de energía proveniente de los lípidos. Esto resalta la importancia del papel que desempeña el tejido adiposo como un órgano endocrino activo y proinflamatorio en estudios de obesidad inducida por dieta, ya que mediante la secreción de TNF- α e IL-6, este tejido activa diversas vías que comprometen de manera directa la señalización de la insulina (Demaria et al., 2023).

La dieta HFD se asocia con un aumento de la actividad de la vía del complejo 1 del blanco del mecanismo de rapamicina (mTORC1), en especial en el tejido adiposo. En el estudio de Paschoal et al. (2017), se investigó el efecto de la inhibición farmacológica de mTORC1 en el desarrollo de la inflamación en tejido adiposo en ratones C57BL/6J con una dieta HFD (60% de calorías de la grasa), después de 30 días, la rapamicina no afectó el aumento de peso y la adiposidad, pero sí exacerbó la intolerancia a la glucosa y la inflamación en los roedores, aumentando la presencia de macrófagos M1, linfocitos T citotóxicos y moléculas proinflamatorias, como TNF- α , IL-6 y MCP-1 (Paschoal et al., 2017).

La vía mTORC1 desempeña un papel crucial en la regulación del metabolismo y la función celular, y su desregulación se ha asociado con la obesidad en modelos de ratones. La inhibición específica de mTORC1 en células epiteliales intestinales en ratones reduce la ganancia de peso inducida por dietas HFD, principalmente debido a una disminución en la ingesta de alimentos. Esto indica que la señalización de mTORC1 en el intestino es esencial para la ganancia de peso en la obesidad inducida por la dieta (Onufer et al., 2018). Para los grupos LH y CH, se evaluaron las longitudes nasooanales de los modelos murinos, sin cambios significativos. La vía mTORC1 se activa después de la alimentación para promover el crecimiento y almacenamiento de energía en tejidos como el hígado y el músculo, pero se inhibe durante el ayuno, conservando los recursos limitados (Saxton & Sabatini, 2017). A nivel molecular, la mTORC1 estimula el crecimiento celular al promover la síntesis de S-adenosilmetionina (SAM) y la modificación de ARN mensajero (m6A), lo que incrementa la traducción de proteínas y el crecimiento anabólico (Villa et al., 2021). La desregulación de mTORC1, como en la obesidad inducida por dieta, altera estos procesos y puede contribuir a la expansión tisular y la disfunción metabólica (He et al., 2025; Ben & Manning., 2017).

En este estudio, no encontramos diferencias significativas en el peso del hígado y el bazo como variables analíticas para identificar una ganancia de peso a raíz del consumo de los modelos experimentales (LH y LW). Pese a que la dispersión de los datos del peso del bazo en el grupo CH fue mayor, sugiriendo una variabilidad individual más alta bajo esta dieta, no es un patrón consistente que indique un efecto directo de la intervención sobre este órgano linfoide. Esto contrasta con lo reportado en la literatura donde se reporta el desarrollo de hepatomegalia o alteraciones en el bazo inducidas por dietas altas en grasas o azúcares. Lo que sugiere que en la temporalidad de nuestro diseño de estudio, al menos en término de peso de hígado y bazo, las dietas HFD y WD no generaron un cambio morfométrico evidente. Es necesario un análisis más exhaustivo del tejido hepático, pues el peso por sí solo no es capaz de detectar la presencia de fibrosis, inflamación o esteatosis en el hígado, esplenomegalia u otros cambios en la morfología del bazo.

11.7. Longitud Nasoanal, Intestinal y Nariz-cola

Ninguna de las variables morfométricas (longitud nasoanal, intestinal y nariz-cola) analizadas en nuestro estudio presentó diferencias entre grupos con significancia estadística. La valoración de estos parámetros es fundamental para la caracterización precisa del fenotipo obesogénico y sus implicaciones fisiopatológicas.

La medición de la longitud nasoanal es esencial para el cálculo del índice de Lee en roedores, proporcionando una estimación de la adiposidad relativa que el peso corporal por sí solo no es capaz. En el estudio de Wang et al. (2021), alimentaron ratones C57BL/6J con una dieta HFD (60% de energía procedentes de las grasas) durante 20 semanas y observaron un aumento en la relación grasa corporal/peso total del grupo con dieta HFD en comparación con el control. Además, reportaron una disminución en la longitud del intestino delgado, aunque no se especificó un cambio directo en la longitud nasoanal (Wang et al., 2021).

Esto concuerda con la conclusión del estudio de Xie et al. (2020) sobre que la dieta HFD es capaz de inducir alteraciones morfológicas en el intestino. En dicho estudio se valoró el efecto de una dieta HFD con un 60% de contenido lipídico para determinar el efecto en la morfología intestinal. Después de 14 semanas de alimentación, el grupo que recibió la dieta HFD mostró una disminución en la longitud de las vellosidades del intestino delgado, así como la longitud total desde el píloro hasta la unión ileocecal, y la profundidad de las criptas del colon en comparación con el grupo con una dieta regular. Sin embargo, el análisis de citometría de flujo no reveló que la función de la barrera del intestino delgado estuviera afectada por la dieta HFD (Xie et al., 2020). En nuestro estudio, la medición total de la longitud del intestino no reveló alteraciones en la morfología de los roedores de los tres grupos. Se necesita incluir el análisis de más parámetros para concluir si una dieta HFD es capaz de generar un efecto a nivel intestinal, como la medición de la longitud de las vellosidades del epitelio o la profundidad de las criptas del colon.

Así mismo, Beyaz et al. (2016) informaron que la longitud intestinal de los ratones alimentados con una dieta HFD con 60% de kcal de grasa durante un período entre 36 y 56 semanas, eran más cortos y las vellosidades se mostraron reducidas,

mientras que la profundidad de la cripta era mayores (Beyaz et al., 2016). Los resultados inconsistentes pueden deberse a las diferencias en los modelos animales, en especial en el plazo de alimentación y el contenido de grasa. Los estudios que mantienen un tiempo de intervención mayor a las 12 semanas con una dieta HFD evidencian que la longitud de las vellosidades, la longitud total y la profundidad de las criptas disminuyen en comparación con roedores que lleven una dieta estándar (Xie et al., 2020).

Además de las alteraciones morfológicas anteriormente mencionadas, ya se ha documentado recientemente por Miranda et al. (2024) que los roedores que se exponen a una dieta HFD con 50% de grasa dietética sufren tienen una estructura intestinal desordenada y dañada con inflamación de bajo grado. Realizaron un estudio temporal para valorar el efecto de una dieta HFD durante 10 y 16 semanas, concluyendo que en comparación con los controles de 10 y 16 semanas, los roedores con dieta HFD mostraron una permeabilidad menor de la barrera intestinal, una menor secreción de la capa de moco de la mucosa y un deterioro de las microvellosidades. Sin embargo, estos efectos fueron dependientes del tiempo, ya que en comparación con los roedores con dieta HFD durante 10 semanas, el grupo de 16 semanas presentaron una mayor masa corporal, un menor número de células caliciformes y disminución en la expresión de Mucin-2, que reflejan indirectamente la integridad del epitelio intestinal (Miranda et al., 2024).

Aunque menos común, la longitud nariz-cola se ha utilizado en estudios de obesidad, la medición desde la nariz hasta la cola es relevante para investigaciones que evalúan el crecimiento y desarrollo general de animales. Aunque la dieta no puede alterar significativamente esta longitud en roedores adultos, en etapas tempranas de desarrollo, como la lactancia, puede influir en el crecimiento somático y en la composición corporal de la descendencia. Utilizar esta medida junto con otros índices proporciona una evaluación integral de los efectos de la dieta en el desarrollo y la salud metabólica en los roedores (da Silva et al., 2021).

11.6. Parámetros Metabólicos

En nuestro estudio, la mayoría de las variables metabólicas evaluadas (colesterol, glucosa y RI) no mostraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, observamos un deterioro significativo en la tolerancia a la glucosa

(OGTT) por parte de los grupos HFD-LB en comparación con su control y el grupo CH fue quien presentó el mayor deterioro. Cabe destacar que el grupo LW no mostró diferencias significativas en ninguno de los parámetros analizados.

El estudio de Echeverría et al. (2019) demostró que la implementación de una dieta HFD (60% de grasas) durante 12 semanas en la cepa C57BL/6J indujo esteatosis hepática, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. La suplementación con EPA y HT (hidroxitirosol) en forma individual o en conjunto, atenuó los efectos negativos ocasionados por el consumo de la dieta, mejorando la señalización de AMPK-PGC-1 α (Proteína quinasa activada por AMP- Coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas), juntas favorecen a que las células se adapten de una mejor manera al estrés energético, aumentando la eficiencia del metabolismo y aumenta los niveles de ATP hepático (Echeverría et al., 2019).

En el estudio elaborado por Gu et al. (2019) se examinó como el genotipo APOE (Apolipoproteína E) y el tipo de sexo afectan la respuesta metabólica y conductuales frente al consumo de una dieta HFD. Para ello se utilizaron ratones con genotipo APOE3 y APOE4 de ambos sexos, los cuales fueron alimentados con una dieta HFD durante 12 semanas, se evaluaron múltiples parámetros metabólicos como la acumulación de grasa visceral, tolerancia a la glucosa y aspectos conductuales (ansiedad y memoria). Los resultados mostraron que los ratones machos con el genotipo APOE4 fueron los más afectados, desarrollando una acumulación mayor de grasa y una alteración en la tolerancia a la glucosa, esto sugiere una susceptibilidad mayor hacia los efectos negativos de la dieta hiperlipídica. En contraste, las hembras mostraron una respuesta menor alterada a la dieta, indicando que tanto el sexo como el genotipo APOE modulan la vulnerabilidad a las alteraciones inducidas por dietas altas en grasas, destacando una mayor sensibilidad por parte de los machos.

Respecto a la dieta WD, se ha documentado por Zheng et al. (2022) que en los ratones de una cepa genéticamente diversa (UM-HET3) se analizaron los efectos ocasionados por el consumo tras 12 semanas de la dieta WD. Los resultados demostraron que los ratones alimentados con este tipo de dieta presentaron una mayor tendencia a una acumulación de masa corporal y adiposidad visceral. Específicamente, los machos mostraron una mayor disfunción metabólica,

evidenciada por las pruebas de tolerancia oral a la glucosa y mayor resistencia a la insulina, en contraste con las hembras, quienes no presentaron cambios significativos. Sin embargo, las hembras presentaron mayor acumulación de grasa visceral en comparación con los machos. A pesar de las diferencias metabólicas, ambos sexos experimentaron disfunción arterial, incluyendo un aumento en la presión arterial sistólica, rigidez aórtica y una disminución en la dilatación dependiente del endotelio, asociado a un incremento en el contenido de colágeno aórtico. En conclusión, los hallazgos sugieren que, aunque las hembras pueden mantener una función metabólica normal a pesar de la obesidad inducida por la dieta, no se encuentran protegidas contra las alteraciones vasculares, resaltando la importancia de considerar las diferencias de sexo y diversidad genética de las cepas en ratones como parte de las investigaciones de las enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

11.6.1. Colesterol

En este estudio encontramos que el colesterol sérico de los ratones alimentados con dieta WD no tuvieron cambios significativos respecto al control. Mientras tanto, observamos una tendencia al aumento de colesterol sérico en los grupos CH. Elkins et al. (2025) demostró que incluso una sobrealimentación a corto plazo (1 semana) con una WD puede reprogramar rápidamente la señalización inflamatoria. Este estilo de dieta es capaz de aumentar los valores circulantes de colesterol, triglicéridos, insulina y leptina y puede inducir una inflamación similar a la observada en la obesidad crónica en un corto período de tiempo (Elkins et al., 2025). A pesar de la tendencia visual, en las condiciones evaluadas, una WD no produjo un efecto robusto para alterar los valores de colesterol en los animales. Podría deberse al tiempo de exposición, la composición específica, una posible alteración metabólica de los sujetos o por los pocos datos disponibles para analizar.

11.6.2. Glucosa y Resistencia a la Insulina

En un experimento control que realizó Zheng et al., (2024) demostraron que el nivel basal de glucosa en sangre para ratones C57BL/6 sin ayunar era de aproximadamente 140 mg/dL, después de un ayuno de 6 horas durante el día, el valor promedio baja hasta 115 mg/dL, y en un ayuno nocturno, los valores pueden bajar hasta 70 mg/dL (Zheng et al., 2024). En nuestros resultados, la OGTT reveló

que los grupos LH y CH mostraron alteraciones metabólicas en los modelos. Se ha descrito que las dietas con un mayor contenido de azúcares simples (como la fructosa) y grasas saturadas, características de la dieta WD, tienden a inducir con mayor rapidez una RI. Esto es principalmente debido a que la fructosa estimula potentemente la lipogénesis de novo (DNL) en los hepatocitos, favoreciendo la obesidad visceral. Por lo tanto, la adición de azúcares simples exacerba el fenotipo de obesidad y RI. Los ratones que consumen una dieta WD muestran signos de fibrosis de bajo grado y una menor tolerancia a la glucosa. La dieta HFD pura no deriva en una MASLD en roedores y requiere incluir ingredientes que proporcionen un exceso de colesterol y fructosa a una dieta HFD para el abombamiento de los hepatocitos (muerte celular del parénquima hepático) y la fibrosis (Wali et al., 2020). En comparación con nuestro estudio, el principal contenido de azúcar fue procedente de la sacarosa para los tres tipos de dieta, lo que coincide con la alteración en la tolerancia de la glucosa de los modelos.

Aunque se sigue debatiendo, algunos estudios observan una mayor intolerancia a la glucosa por parte de los C57BL/6J en comparación con los C57BL/6N, mientras otros observaron una respuesta igual a una DIO. Para evaluar de forma acumulativa las diferencias en el patrón de crecimiento, se calculó el AUC de cada grupo. Contrario a lo que cabría esperar, el análisis mostró una AUC significativa entre los tres grupos de tratamiento (LH, LW y CH). La AUC es una herramienta más robusta que el análisis de los puntos individuales de la curva, ya que resume toda la respuesta glucémica en un solo valor, considerando todas las mediciones temporales, permitiendo detectar diferencias globales en la tolerancia. aplicar pruebas estadísticas más rigurosas y específicas para comparar dos grupos. Los tres grupos mostraron datos acumulativos en sus AUC que indican una mayor intolerancia a la glucosa. El estudio de He et al. (2020) informó que los roedores C57BL/6J desarrollan intolerancia a la glucosa desde la tercera semana de alimentación con una dieta HFD, evidenciada por valores elevados de glucosa en ayunas y un aumento en el AUC en pruebas de tolerancia a la glucosa intraperitoneal en comparación con su control (He et al., 2020). Por otro lado, Avtanski et al. (2019) emplearon un modelo murino de dieta DIO durante 9 semanas, proporcionando un 60% de energía procedente de la grasa para valorar los parámetros de inflamación y la resistencia a la insulina, concluyendo que los ratones

del grupo con dieta HFD presentaban concentraciones plasmáticas más altas de citocinas proinflamatorias y una sensibilidad a la insulina deteriorada (según el índice QUICKI, HUMA-IR y HOMA-%S (Avtanski et al., 2019).

En resumen, se observa un deterioro significativo en la tolerancia a la glucosa en el grupo LH en comparación con el C-LH. Por otro lado, no se presentan diferencias significativas en la tolerancia para el grupo WD. Por último, el mayor deterioro de la tolerancia a la glucosa lo presentó el grupo CH en comparación con su control, concluyendo que una HFD comercial genera impacto negativo mayor sobre la tolerancia a la glucosa, seguido del grupo LH.

11.7. Tiempo de Intervención

El factor tiempo es un determinante relevante cuando hablamos de estudios en modelos. En este estudio los experimentos tuvieron una duración de 8 semanas. Así mismo, Syarif et al. (2024) buscaron analizar la influencia de la HFD en la incidencia de obesidad y factores inflamatorios en el cuadro histopatológico de la hiperplasia prostática benigna. Emplearon 24 ratas macho Wistar (*Rattus norvegicus*), divididas en dos grupos: con alimentación estándar y con suplementación con HFD (compuesta por 17,5% de proteínas, 42% de lípidos y 21.4% de carbohidratos) durante 8 semanas. Los resultados fueron que de las doce ratas del grupo con dieta HFD, ocho de ellas se volvieron obesas, confirmado por el valor de índice de Lee (Syarif et al., 2024). En el caso del estudio desarrollado por Zheng et al. buscaron inducir obesidad en ratones machos C57BL/6J para analizar el efecto de la proteína 4 similar a la angiogenina (ANGPTL4), durante 12 semanas los modelos recibieron una alimentación HFD con 60% de grasa. Posterior al análisis del peso (tanto del ratón como del hígado) y el tejido adiposo epididimario y perirrenal, se confirmó la caracterización de la obesidad inducida por la HFD al comparar con su grupo control (Zheng et al., 2021).

Otro estudio se enfocó en investigar el efecto de la intervención de una HFD de 9 semanas sobre los parámetros de inflamación y resistencia a la insulina en roedores machos C57BL/6J, en este caso, se empleó una fórmula con el 60% de calorías procedente de grasa (Avtanski et al., 2019). En un estudio reciente, se buscó valorar el efecto de la fórmula herbal china Lingguizhugan (LGZG) en ratones obesos inducidos por una HFD de 45% de calorías totales procedentes de las grasas

durante 10 semanas, concluyendo que el grupo con la dieta HFD presentaron un aumento del peso del 20% en comparación con el grupo control, confirmando el modelo exitoso de obesidad (Huang et al., 2024).

El estudio de McNeilly et al. (2016) demostró que una HFD (45% de grasa) durante 3-4 semanas induce cambios metabólicos favoreciendo el desarrollo de DM2 en roedores, como el aumento de peso corporal y la resistencia periférica a la insulina y leptina plasmática. El objetivo principal era evaluar alteraciones conductuales tras retornar a una dieta estándar (7.4% de contenido de grasa dietética). Aunque el aspecto conductual no es de relevancia para nuestros objetivos, hay que destacar que incluso durante períodos cortos (menores a 4 semanas) con una dieta HFD pueden generarse disrupciones metabólicas y un aumento considerable de peso (McNeilly et al., 2016). Sus resultados resultan congruentes con los del grupo con dieta CH de nuestro estudio, aunque los grupos que recibieron una dieta HFD y WD formuladas no obtuvieron cambios estadísticamente significativos.

11.8. Limitaciones

En este estudio logramos identificar alteraciones en la tolerancia oral a la glucosa y tendencias en las ganancias de peso, sin encontrar diferencias significativas en otras variables del síndrome metabólico, esto puede explicarse por distintos factores. En primer lugar, nosotros nos enfocamos en los macronutrientes de la dieta, pero el tipo de grasa seleccionada para la conformación de la dieta sería otro parámetro a analizar; además es importante considerar los micronutrientes y otros nutrientes con funciones bioactivas como antioxidantes y otras moléculas contenidas en el alimento. Para ser precisos, la mayor parte del tiempo en las investigaciones con dietas caracterizadas como la HFD o WD, estas no poseen una formulación única o universal, siendo esto, uno de los principales motivos por el cual es complejo llevar a cabo una comparación entre los estudios debido a una variación divergente entre los resultados de protocolos en donde los objetivos fueron similares. Aunado a esto, las dietas comerciales suelen no declarar de manera detallada la composición exacta del alimento, por lo que compromete en gran escala una reproducibilidad en los resultados.

En segundo lugar, la duración corta del experimento, que fue insuficiente para el desarrollo de todas las manifestaciones características del SM, considerando que

estudios previos indican que los cambios metabólicos más pronunciados pueden observarse tras periodos superiores a las 12 semanas. En general, existe evidencia que respalda que los modelos de alimentación como la HFD o WD que poseen la capacidad de inducir obesidad, RI y alteraciones lipídicas de manera progresiva, pueden llegar a presentar estos signos sobre el organismo en tan solo una semana (como el estrés oxidativo o la inflamación del tejido hepático), mientras que la aparición de la RI y/o hiperglucemias suelen aparecer alrededor de 8 y 16 semanas. Es por ello que, una exposición corta de tiempo puede llegar a subestimar los efectos ocasionados por el modelo de alimentación implementado en el fenotipo ya que se encuentra aún en desarrollo, siendo este uno de los principales motivos por el cual los resultados del protocolo no presentaron una significancia como se tenía previsto (He et al., 2020). Una propuesta es valorar los efectos en distintas fechas. Asimismo, no se evaluaron otros parámetros importantes en el estudio del SM, como los valores de insulina, triglicéridos, leptina, o marcadores de inflamación sistémica (como LPS). Tampoco se realizaron análisis histológicos del tejido adiposo o hepático, los cuales podrían haber revelado diferencias a nivel celular no evidenciadas por los parámetros macroscópicos que se enfocaron en nuestra investigación.

En tercer lugar, uno de los principales desafíos en el desarrollo de modelos murinos de obesidad es el alto costo asociado a las dietas comerciales disponibles específicas para la inducción de dicha condición. Estas dietas, aunque estandarizadas y eficaces, resultan poco accesibles para muchos proyectos de investigación con recursos limitados. Recientemente, se ha incrementado el uso de modelos alternativos, como la dieta CAF, la cual reproduce con mayor fidelidad los hábitos alimentarios contemporáneos del ser humano. Esta estrategia no solo permite una mayor aproximación a las condiciones metabólicas reales observadas en humanos, sino que también representa una alternativa más económica y flexible. La posibilidad de formular este tipo de dietas directamente en el laboratorio constituye un avance significativo, ya que mejora la viabilidad de utilizar modelos animales en estudios de obesidad, democratizando el acceso a investigaciones experimentales en este campo.

Pese a estas limitaciones, este trabajo proporciona evidencia valiosa para la caracterización de modelos experimentales de obesidad y destaca la necesidad de

estandarizar la composición de las dietas utilizadas en estudios preclínicos. Para futuras investigaciones, se recomienda prolongar el tiempo de exposición a las dietas, ampliar la gama de parámetros bioquímicos y moleculares evaluados, y explorar la interacción entre dieta, microbiota intestinal y genética murina.

12. CONCLUSIONES

En conclusión, se evaluaron dos dietas (HFD y WD) a nivel laboratorio con características similares a la dieta HFD comercial. Los resultados de este protocolo indicaron que, bajo las condiciones controladas de 8 semanas de intervención, modelos de alimentación en la cepa C57BL/6, fueron buenos para la inducción en la alteración de la prueba de tolerancia a la glucosa y variación de peso. Sin embargo, no se observaron cambios notables en la mayoría de las variables analizadas (peso corporal, colesterol, peso de órganos y medidas morfométricas) entre los grupos alimentados con una HFD (formulada o comercial) o WD formulada. Las limitaciones principales del estudio fueron la duración de 8 semanas, el número de variables analizadas y el costo de las dietas de inducción de obesidad pueden afectar la validez y aplicabilidad de los hallazgos, afectando la extrapolación a escenarios reales. En futuros estudios, se propone aumentar la medición de variables en puntos intermedios, considerar no solamente los macronutrientes de la dieta modificada sino los micronutrientes y probar distintos tiempos de inducción, por ejemplo 10, 12 o 16 semanas. Estos resultados servirán para la estandarización de un modelo murino con una dieta alta en grasas asequible y reproducible.

14. RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD

El presente estudio se desarrolló con los recursos propios de los directores de tesis. Los resultados de la dieta HFD comercial fueron financiados con fondos del proyecto de jóvenes investigadores de Diana Reyes Pavon (France 2030 Program ANR-11-IDEX-0003). Los profesores investigadores fueron responsables de cubrir la adquisición de insumos esenciales, incluyendo el material para el manejo y mantenimiento de los modelos, los alimentos específicos para su alimentación, los insumos médicos requeridos durante el estudio, así como cualquier otro material necesario para el desarrollo y la conclusión del proyecto. Adicionalmente, se contó con acceso a todo el equipamiento necesario de la Estancia Temporal de Experimentación Animal y del Laboratorio de Biología Molecular de la Facultad de Medicina Mexicali, lo que garantizó un entorno adecuado para la ejecución del proyecto.

Finalmente, el estudio se llevó a cabo dentro del tiempo estimado, cumpliendo con los estándares éticos y normativos para el trabajo con modelos murinos, lo que permitió garantizar la validez y replicabilidad de los resultados.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aggarwal, H., Gautam, J., Kumari, D., Gupta, S. K., Bajpai, S., Chaturvedi, K., Kumar, Y., & Dikshit, M. (2024). Comparative profiling of gut microbiota and metabolome in diet-induced obese and insulin-resistant C57BL/6J mice. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*, 1871(2), 119643. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2023.119643>
- Agus, A., Denizot, J., Thévenot, J., Martinez-Medina, M., Massier, S., Sauvanet, P., Bernalier-Donadille, A., Denis, S., Hofman, P., Bonnet, R., Billard, E., & Barnich, N. (2016). Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive *E. coli* infection and intestinal inflammation. *Scientific reports*, 6, 19032. <https://doi.org/10.1038/srep19032>
- AlAli, M., Alqubaisy, M., Aljaafari, M. N., AlAli, A. O., Baqais, L., Molouki, A., Abushelaibi, A., Lai, K. S., & Lim, S. E. (2021). Nutraceuticals: Transformation of Conventional Foods into Health Promoters/Disease Preventers and Safety Considerations. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(9), 2540. <https://doi.org/10.3390/molecules26092540>
- Appiakannan, H. S., Rasimowicz, M. L., Harrison, C. B., & Weber, E. T. (2020). Differential effects of high-fat diet on glucose tolerance, food intake, and glucocorticoid regulation in male C57BL/6J and BALB/cJ mice. *Physiology & behavior*, 215, 112773. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112773>
- April-Sanders, A. K., & Rodriguez, C. J. (2021). Metabolically Healthy Obesity Redefined. *JAMA network open*, 4(5), e218860. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8860>
- Arnke, K., Pfister, P., Reid, G., Vasella, M., Ruhl, T., Seitz, A.-K., Lindenblatt, N., Cinelli, P., & Kim, B.-S. (2023). Impact of a High-Fat Diet at a Young Age on Wound Healing in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17299. <https://doi.org/10.3390/ijms242417299>
- Arrieta, F., & Pedro-Botet, J. (2021). Recognizing obesity as a disease: A true challenge. *Revista clinica española*, 221(9), 544–546. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.08.005>

- Avtanski, D., Pavlov, V. A., Tracey, K. J., & Poretsky, L. (2019). Characterization of inflammation and insulin resistance in high-fat diet-induced male C57BL/6J mouse model of obesity, 2(4), 252-258. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ame2.12084>
- Bastías-Pérez, M., Serra, D., & Herrero, L. (2020). Dietary options for rodents in the study of obesity. *Nutrients*, 12(11), 3234. <https://doi.org/10.3390/nu12113234>
- Ben-Sahra, I., & Manning, B. D. (2017). mTORC1 signaling and the metabolic control of cell growth. *Current opinion in cell biology*, 45, 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.02.012>
- Berengeno, A. L., Matiller, V., Díaz, P. U., Rebelindo, E., Rodríguez, F. M., Amweg, A. N., Silvestrini, P., Cattaneo, M. L., Peralta, M. B., Durante, L. I., Notaro, U. S., Cainelli, S., Taborda, P., Stalder, V., Etchevers, L., Rey, F., Salvetti, N. R. & Ortega, H. H. (2021). Generación de una colonia de ratones transgénicos homocigotas K18-hACE2 para la evaluación de candidatos vacunales y terapéuticos contra el SARS-CoV-2. *FAVE - Sección Ciencias Veterinarias*, 20, 31-39. <http://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/213709>
- Bonfim, T. H. F. D., Tavares, R. L., de Vasconcelos, M. H. A., Gouveia, M., Nunes, P. C., Soares, N. L., Alves, R. C., de Carvalho, J. L. P., Alves, A. F., Pereira, R. A., Cardoso, G. A., Silva, A. S., & Aquino, J. S. (2021). Potentially obesogenic diets alter metabolic and neurobehavioural parameters in Wistar rats: a comparison between two dietary models. *Journal of affective disorders*, 279, 451–461. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.034>
- Bustos-Fernández, L. M., & Hanna-Jairala, I. (2022). Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 42(2), 106-116. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292022000200106&script=sci_arttext&tlng=en
- Campos, A. L. E., Orozco, M. C. F., Cabrera, M. M., & Ramos, J. P. (2012). Evaluación del efecto de niacina en un modelo de obesidad con síndrome metabólico en ratas Zucker-Zucker (fa/fa) longevas. *Revista Mexicana de*

Ciencias Farmacéuticas, 43(4), 47-54.
<https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22n2/revision3.pdf>

Cancino-Rodezno, Á., & Zapata Clavería, M. A. (2023). Reemplazar ideas, reducir equívocos y refinar argumentos: una reinterpretación de las 3R de la experimentación animal. *Revista Colombiana de Bioética*, 18(1).
<http://www.scielo.org.co/pdf/rcb/v18n1/2590-9452-rcb-18-01-e04.pdf>

Caponio, G. R., Lippolis, T., Tutino, V., Gigante, I., De Nunzio, V., Milella, R. A., Gasparro, M., & Notarnicola, M. (2022). Nutraceuticals: Focus on Anti-Inflammatory, Anti-Cancer, Antioxidant Properties in Gastrointestinal Tract. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(7), 1274.
<https://doi.org/10.3390/antiox11071274>

Carbone, C., Ayala, M. Á., & Cagliada, M. D. P. L. (2021). *Ciencia y Bienestar de los Animales de Laboratorio. Libros de Cátedra.*

Carbone, L. (2021). Estimating mouse and rat use in American laboratories by extrapolation from Animal Welfare Act-regulated species. *Scientific reports*, 11(1), 493. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79961-0>

Castellanos Tapia, L. (2020). La mezcla de ácidos grasos de tipo mediterráneo induce protección celular en hepatocitos con sobrecarga de lípidos en un modelo murino de esteatosis inducido con una dieta tipo western. [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma Metropolitana.

Chero-Sandoval, L., Cuevas-Sierra, A., de Luis, D., & Martínez, J. A. (2024). Microbiota intestinal en pacientes con obesidad: relación con la nutrición y la inflamación. *Nutrición Clínica en Medicina*, 15(1), 1-23. DOI: 10.7400/NCM.2024.18.1.5129

Chu, D. T., Vu, T. Q., Bui, N. L., Thi, H. V., Vu, T. D., Hoang, D. A., Van, T. T., & Truong, D. T. (2024). Variation in body weight, glucose/insulin tolerances, blood lipids and liver enzymes in mice in response to a high-fat-diet from lard. *Biochemical and biophysical research communications*, 733, 150430.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150430>

- Clemente-Suárez, V. J., Beltrán-Velasco, A. I., Redondo-Flórez, L., Martín-Rodríguez, A., & Tornero-Aguilera, J. F. (2023). Global impacts of western diet and its effects on metabolism and health: A narrative review. *Nutrients*, 15(12), 2749. <https://doi.org/10.3390/nu15122749>
- Corzo, L., Fernández-Novoa, L., Carrera, I., Martínez, O., Rodríguez, S., Alejo, R., & Cacabelos, R. (2020). Nutrition, Health, and Disease: Role of Selected Marine and Vegetal Nutraceuticals. *Nutrients*, 12(3), 747. <https://doi.org/10.3390/nu12030747>
- Crujeiras, A. B. (2023). Papel de la epigenética en la nutrición y medicina de precisión para el tratamiento y prevención de la obesidad. *Nutrición Clínica en Medicina* [Internet], 17(3), 167-82. <https://nutricionclinicaenmedicina.com/wp-content/uploads/2023/11/1-papel-de-apigenetica.pdf>
- Cuellar Fernández, Y., Medina Moreno, L. M., & Savino Lloreda, P. (2023). Consideraciones de la doble y triple carga nutricional para un abordaje integral. *Medicina*, 45(2), 247–255. <https://doi.org/10.56050/01205498.2235>
- da Silva, J. E., da Luz Neto, L. M., de Seixas Maia, L. M. S., & Amancio-dos-Santos, A. (2021). Effects of high-fat diet intake during perinatal period on reflex-ontogeny and intestinal morphometry of rat offspring. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición (ALAN)*, 71(2), 138-148. http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_alan/article/view/22986
- Dama, A., Shpati, K., Daliu, P., Dumur, S., Gorica, E., & Santini, A. (2024). Targeting Metabolic Diseases: The Role of Nutraceuticals in Modulating Oxidative Stress and Inflammation. *Nutrients*, 16(4), 507. <https://doi.org/10.3390/nu16040507>
- De Castro de Frutos, N. M. D. (2016). La obesidad, un estado de envejecimiento prematuro: estudio conductual, inmunitario y de estrés oxidativo en modelos murinos. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid.
- De Moura E Dias, M., Dos Reis, S. A., da Conceição, L. L., Sedyama, C. M. N. O., Pereira, S. S., de Oliveira, L. L., Gouveia Peluzio, M. D. C., Martinez, J. A., & Milagro, F. I. (2021). Diet-induced obesity in animal models: points to consider

and influence on metabolic markers. *Diabetology & metabolic syndrome*, 13(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00647-2>

Del Pilar Cagliada, M. (2021). La rata como animal de experimentación en C. Carbone, M. A. Ayala & M. Del Pilar Cagliada (Ed.), *Ciencia y bienestar de los animales de laboratorio* (1 ed., pp. 142-157). Editorial de la UNLP.

Demaria, T. M., Crepaldi, L. D., Costa-Bartuli, E., Branco, J. R., Zancan, P., & Sola-Penna, M. (2023). Once a week consumption of Western diet over twelve weeks promotes sustained insulin resistance and non-alcoholic fat liver disease in C57BL/6 J mice. *Scientific Reports*, 13(1), 3058. <https://www.nature.com/articles/s41598-023-30254-2>

Diéguez-Campa, C. E., Ledón-Pretellini, J. C., de los Santos-Coyotl, J. A., Angel-Chávez, L. I., Flores-Apodaca, I. A., & Pérez-Neri, I. (2022). La leptina y su papel en la neuroendocrinología de la obesidad. *Archivos de Neurociencias*, 27(3), 28-36. <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2022/ane223e.pdf>

Dima, C., Assadpour, E., Nechifor, A., Dima, S., Li, Y., & Jafari, S. M. (2024). Oral bioavailability of bioactive compounds; modulating factors, in vitro analysis methods, and enhancing strategies. *Critical reviews in food science and nutrition*, 64(24), 8501–8539. <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2199861>

Djohan, Y. F., Raynaud, F., Lambert, K., Cristol, J. P., Coudray, C., Feillet-Coudray, C., Virsolvy, A., & Badia, E. (2022). Impact of Highly Saturated versus Unsaturated Fat Intake on Carbohydrate Metabolism and Vascular Reactivity in Rat. *Biochemistry research international*, 2022, 8753356. <https://doi.org/10.1155/2022/8753356>

Domínguez-Oliva, A., Hernández-Ávalos, I., Martínez-Burnes, J., Olmos-Hernández, A., Verduzco-Mendoza, A. & Mota-Rojas, D. (2023). The Importance of Animal Models in Biomedical Research: Current Insights and Applications. *Animals*, 13(7), 1223. <https://www.mdpi.com/2076-2615/13/7/1223>

Echeverría, F., Valenzuela, R., Bustamante, A., Álvarez, D., Ortiz, M., Espinosa, A., ... & Videla, L. A. (2019). High-fat diet induces mouse liver steatosis with a

concomitant decline in energy metabolism: attenuation by eicosapentaenoic acid (EPA) or hydroxytyrosol (HT) supplementation and the additive effects upon EPA and HT co-administration. *Food & Function*, 10(9), 6170-6183. DOI: 10.1155/2018/5109503

Elkins, M., Horrelt, M., Woods, B., Lawton, S., Ohsumi, T. K., Fleischman, A., Taudte, V., & Chou, J. (2025). Overfeeding and overweight rapidly reprogram inflammatory signaling. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 271, 110428. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2025.110428>

Esmeralda, E. B., Al Jailani, M. A., Ibrahim, M. F., Kumar, C. A. & Allouh, M. Z. (2022). Cellular and Molecular Variations in Male and Female Murine Skeletal Muscle after Long-Term Feeding with a High-Fat Diet, 23(17), 9547. <https://doi.org/10.3390/ijms23179547>

Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, M., Allam, S., Bou Zerdan, M., Bouferraa, Y., & Assi, H. I. (2022). Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>

Fang, L. Z., Lily Vidal, J. A., Hawlader, O., & Hirasawa, M. (2023). High-fat diet-induced elevation of body weight set point in male mice. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 31(4), 1000–1010. <https://doi.org/10.1002/oby.23650>

Fang, W., Xue, H., Chen, X., Chen, K., & Ling, W. (2019). Supplementation with sodium butyrate modulates the composition of the gut microbiota and ameliorates high-fat diet-induced obesity in mice. *The Journal of nutrition*, 149(5), 747-754. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622166095>

Fernández Fernández, M. (2024). Estudio y análisis de la diabetes mellitus en modelos animales. [Tesis de grado]. Universidad de León. <https://hdl.handle.net/10612/24151>

Fernández, Y. C., Moreno, L. M. M., & Lloreda, P. S. (2023). Consideraciones de la doble y triple carga nutricional para un abordaje integral. *Medicina*, 45(2),

247-255.

<https://www.revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/2235/2930>

Fonseca, C. S. M., Basford, J. E., Kuhel, D. G., Konaniah, E. S., Cash, J. G., Lima, V. L. M., & Hui, D. Y. (2020). Distinct Influence of Hypercaloric Diets Predominant with Fat or Fat and Sucrose on Adipose Tissue and Liver Inflammation in Mice. *Molecules* (Basel, Switzerland), 25(19), 4369. <https://doi.org/10.3390/molecules25194369>

Gámez-Villazana, J. (2020). Avances en la determinación de compuestos bioactivos en alimentos. *Revista Agrollania de Ciencia y Tecnología*, 19, 7-17. https://www.researchgate.net/publication/358738872_AVANCES_EN_LA_DETERMINACION_DE_COMPUESTOS_BIOACTIVOS_EN_ALIMENTOS

García, C., Rosas-Cortez, N., & Sánchez, M. P. (2023). Atención nutricional no centrada en el peso: una propuesta de abordaje terapéutico en cirugía bariátrica. *Bariátrica & Metabólica Ibero-Americana*, 13.1.4, 3844-3854. DOI: <https://www.doi.org/10.53435/funj.00927>

García-Montero, C., Fraile-Martínez, O., Gómez-Lahoz, A. M., Pekarek, L., Castellanos, A. J., Noguerales-Fraguas, F., Coca, S., Guijarro, L. G., García-Honduvilla, N., Asúnsolo, A., Sanchez-Trujillo, L., Lahera, G., Bujan, J., Monserrat, J., Álvarez-Mon, M., Álvarez-Mon, M. A., & Ortega, M. A. (2021). Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients*, 13(2), 699. <https://doi.org/10.3390/nu13020699>

Gayaki, C. G., Vishnudas Lokhande, D. R., & Barde, L. N. (2024). Review on: Obesity. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 13(24), 635-647. https://wjpr.s3.ap-south-1.amazonaws.com/article_issue/cfcfddd126d43e40c8716914337b5968.pdf

Giona, L., Musillo, C., De Cristofaro, G., Ristow, M., Zarse, K., Siems, K., Tait, S., Cirulli, F., & Berry, A. (2024). Western diet-induced cognitive and metabolic dysfunctions in aged mice are prevented by rosmarinic acid in a

sex-dependent fashion. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland), 43(10), 2236–2248. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.08.012>

Gu, Y., Liu, C., Zheng, N., Jia, W., Zhang, W., & Li, H. (2019). Metabolic and gut microbial characterization of obesity-prone mice under a high-fat diet. *Journal of proteome research*, 18(4), 1703-1714.

Guerrero, M. D. L. Á. G., Torres, E. Q., & Núñez, A. M. N. (2024). Uso de prebióticos y probióticos en el tratamiento de la obesidad: un estudio de revisión. *FACSALUD-UNEMI*, 8(15), 16-29. <https://ojs.unemi.edu.ec/index.php/facsalud-unemi/article/view/2028/1904>

Gutiérrez Lozada, A. E. (2024). Microbiota intestinal en la obesidad: revisión bibliográfica. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS*, 6(3), 190-205. <https://www.editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/1088/1494>

Hariri, N., & Thibault, L. (2010). High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition research reviews*, 23(2), 270-299. <https://doi.org/10.1017/S0954422410000168>

He, L., Cho, S., & Blenis, J. (2025). mTORC1, the maestro of cell metabolism and growth. *Genes & development*, 39(1-2), 109–131. <https://doi.org/10.1101/gad.352084.124>

He, M. Q., Wang, J. Y., Wang, Y., Sui, J., Zhang, M., Ding, X., Zhao, Y., Chen, Z. Y., Ren, X. X., & Shi, B. Y. (2020). High-fat diet-induced adipose tissue expansion occurs prior to insulin resistance in C57BL/6J mice. *Chronic diseases and translational medicine*, 6(3), 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.06.003>

Herrero, N. P. (2024). Malnutrición: sobrepeso y obesidad. Efectividad y seguridad de semaglutida. *NPunto*, 7(76), 4-41. <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/66aa07d68aa1bart1.pdf>

Howard, E. J., Meyer, R. K., Weninger, S. N., Martinez, T., Wachsmuth, H. R., Pignitter, M., Auñon-Lopez, A., Kangath, A., Duszka, K., Gu, H., Schiro, G.,

- Laubtiz, D., & Duca, F. A. (2024). Impact of Plant-Based Dietary Fibers on Metabolic Homeostasis in High-Fat Diet Mice via Alterations in the Gut Microbiota and Metabolites. *The Journal of nutrition*, 154(7), 2014–2028. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2024.05.003>
- Huang, W., Wang, J., Xiao, Z., Lin, J., Tan, Z., & Sun, G. (2024). Lingguizhugan decoction alleviates obesity in rats on a high-fat diet through the regulation of lipid metabolism and intestinal microbiota, 15, 1462173. <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2024.1462173/full>
- Hunsche, C., Hernandez, O., & De la Fuente, M. (2016). Impaired Immune Response in Old Mice Suffering from Obesity and Premature Immunosenescence in Adulthood. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 71(8), 983–991. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv082>
- Iacobini, C., Pugliese, G., Blasetti Fantauzzi, C., Federici, M., & Menini, S. (2019). Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism: clinical and experimental*, 92, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.009>
- Iglesias-Carres, L., & Neilson, A. P. (2021). Utilizing preclinical models of genetic diversity to improve translation of phytochemical activities from rodents to humans and inform personalized nutrition. *Food & function*, 12(22), 11077–11105. <https://doi.org/10.1039/d1fo02782d>
- Izquierdo Cadenas, V. (2021). Modificaciones en la herencia epigenética inducidas por la dieta grasa revertidas por el resveratrol en el modelo murino SAMP8. [Tesis doctoral]. Universidad de Barcelona.
- Jahan, M. S., Haque, M. I., Gautam, M., & Bhuiyan, M. E. R. (2024). Comparative analysis of high-fat diets: Effects of mutton, beef, and vegetable fats on body weight, biochemical profiles, and liver histology in mice. *Heliyon*, 10(20), e39349. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39349>
- Jiawei, Z. & Hashim, N. A. B. A. (2025). Diet-Induced Obesity and the epigenome/microbiome's role in endocannabinoid-mediated inflammation

regulation. *Prestieesci Research Review*, 2(1), 32-45.
<https://prestieesci.com/journal/index.php/prr/article/view/159/166>

Joly, A., Thoumas, J. L., Lambert, A., Caillon, E., Leulier, F., & De Vadder, F. (2024). Protein restriction associated with high fat induces metabolic dysregulation without obesity in juvenile mice. *Nutrition & metabolism*, 21(1), 100.
<https://doi.org/10.1186/s12986-024-00879-9>

Kim, H. S., & Jung, C. H. (2021). Obesidad metabólicamente saludable: ¿es realmente una condición benigna?. *Revista de obesidad y síndrome metabólico*, 30(1), 1–3. <https://doi.org/10.7570/jomes21011>

Konda, P. Y., Poondla, V., Jaiswal, K. K., Dasari, S., Uyyala, R., Surtineni, V. P., Egi, J. Y., Masilamani, A. J. A., Bestha, L., Konanki, S., Muthulingam, M., Lingamgunta, L. K., Aloor, B. P., Tirumalaraju, S., Sade, A., Kamsala, V. R., Nagaraja, S., Ramakrishnan, R., & Natesan, V. (2020). Pathophysiology of high fat diet induced obesity: Impact of probiotic banana juice on obesity associated complications and hepatosteatosis. *Scientific Reports*, 10, 16894.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-73670-4>

Kundi, Z. M., Lee, J. C., Pihlajamäki, J., Chan, C. B., Leung, K. S., So, S. S. Y., Nordlund, E., Kolehmainen, M., & El-Nezami, H. (2021). Dietary Fiber from Oat and Rye Brans Ameliorate Western Diet-Induced Body Weight Gain and Hepatic Inflammation by the Modulation of Short-Chain Fatty Acids, Bile Acids, and Tryptophan Metabolism. *Molecular nutrition & food research*, 65(1), e1900580. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900580>

L'Abbate, S., Di Lascio, N., Nicolini, G., Forini, F., Faita, F., & Kusmic, C. (2020). Murine model of left ventricular diastolic dysfunction and electro-mechanical uncoupling following high-fat diet. *International journal of obesity*, 44(6), 1428–1439. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0500-3>

Lalanza, J. F., & Snoeren, E. M. S. (2021). The cafeteria diet: A standardized protocol and its effects on behavior. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 122, 92–119. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.003>

- Lang, P., Hasselwander, S., Li, H., & Xia, N. (2019). Effects of different diets used in diet-induced obesity models on insulin resistance and vascular dysfunction in C57BL/6 mice. *Scientific reports*, 9(1), 19556. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55987-x>
- Lefebvre, C., Tiffay, A., Breemeersch, C. E., Dreux, V., Bôle-Feysot, C., Guérin, C., Breton, J., Maximin, E., Monnoye, M., Déchelotte, P., Douard, V., Goichon, A., & Coëffier, M. (2024). Sex-dependent effects of a high fat diet on metabolic disorders, intestinal barrier function and gut microbiota in mouse. *Scientific reports*, 14(1), 19835. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70931-4>
- Leopoldo, A. S., Lima-Leopoldo, A. P., Nascimento, A. F., Luvizotto, R. A., Sugizaki, M. M., Campos, D. H., da Silva, D. C., Padovani, C. R., & Cicogna, A. C. (2016). Classification of different degrees of adiposity in sedentary rats. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 49(4), e5028. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20155028>
- Li, J., Wu, H., Liu, Y., & Yang, L. (2020). High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. *Experimental animals*, 69(3), 326-335.
- Li, Y., Hintze, K. J., & Ward, R. E. (2021). Effect of supplemental prebiotics, probiotics and bioactive proteins on the microbiome composition and fecal calprotectin in C57BL6/j mice. *Biochimie*, 185, 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.02.010>
- López Gamboa, Y., Gamboa Pellicier, Y., & Rodríguez Cantillo, Y. (2021). Microbiota intestinal y obesidad . *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 5(6), 11033-11043. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v5i6.1152
- López-Badillo, C., Mendoza, D., & Huerta López, J. G. (2018). La historia del eosinófilo, su papel fisiopatológico y manifestaciones clínicas de la eosinofilia. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 27(3), 79-93. <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2018/al183c.pdf>

- Low, A., Soh, M., Miyake, S., Aw, V. Z. J., Feng, J., Wong, A., & Seedorf, H. (2021). Longitudinal Changes in Diet Cause Repeatable and Largely Reversible Shifts in Gut Microbial Communities of Laboratory Mice and Are Observed across Segments of the Entire Intestinal Tract. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5981. <https://doi.org/10.3390/ijms22115981>
- Lyu, Q., Chen, L., Lin, S., Cao, H. & Teng, H. (2022). A designed self-microemulsion delivery system for dihydromyricetin and its dietary intervention effect on high-fat-diet fed mice. *Food Chemistry*, 390(1), 132954. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132954>
- Macêdo, A. P. A., Cordeiro, G. S., Santos, L. S., Santo, D. A. E., Perez, G. S., Couto, R. D., Machado, M. E. P. C., & Medeiros, J. M. B. (2021). Murinometric measurements and retroperitoneal adipose tissue in young rats exposed to the high-fat diet: Is there correlation?. *Brazilian journal of biology = Revista brasleira de biologia*, 81(2), 246–250. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.221405>
- Malesza, I. J., Malesza, M., Walkowiak, J., Mussin, N., Walkowiak, D., Aringazina, R., Bartkowiak-Wieczorek, J., & Mądry, E. (2021). High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells*, 10(11), 3164. <https://doi.org/10.3390/cells10113164>
- Mandarim-de-Lacerda, C. A., del Sol, M., Vásquez, B., & Aguila, M. B. (2021). Mice as an Animal Model for the Study of Adipose Tissue and Obesity. *International Journal of Morphology*, 39(6), 1521-1528. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022021000601521>
- Martí, A. & Tapiz, C. (2019). Modelos murinos para el estudio de la diabetes tipo 2: una revisión sistemática. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*, 9, 165-178. https://www.researchgate.net/publication/337066207_Modelos_murinos_para_el_estudio_de_la_diabetes_tipo_2_una_revision_sistematica
- Martínez Leo, E. E., Rojas Herrera, R. A., & Segura Campos, M. R. (2022). Biopeptides with Neuroprotective Effect in the Treatment of Neuroinflammation

Induced by Adiposity-based Chronic Disease. *Food Reviews International*, 38(5), 1017-1032. <https://doi.org/10.1080/87559129.2020.1762639>

Martinez-Medina, M., Denizot, J., Dreux, N., Robin, F., Billard, E., Bonnet, R., Darfeuille-Michaud, A., & Barnich, N. (2014). Western diet induces dysbiosis with increased *E coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*, 63(1), 116–124. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304119>

Mazzoli, A., Crescenzo, R., Cigliano, L., Spagnuolo, M. S., Cancelliere, R., Gatto, C., & Iossa, S. (2019). Early Hepatic Oxidative Stress and Mitochondrial Changes Following Western Diet in Middle Aged Rats. *Nutrients*, 11(11), 2670. <https://doi.org/10.3390/nu11112670>

McNeilly, A. D., Gao, A., Hill, A. Y., Gomersall, T., Balfour, D. J. K., Sutherland, C., & Stewart, C. A. (2016). The effect of dietary intervention on the metabolic and behavioural impairments generated by short term high fat feeding in the rat. *Physiology & behavior*, 167, 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.08.035>

Mechanick, J. I., Hurley, D. L., & Garvey, W. T. (2017). Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocrine Practice*, 23(3), 372-378. <https://doi.org/10.4158/EP161688.PS>

Meléndez-Sosa, M. F., García-Barrales, A. M., & Ventura-García, N. A. (2020). Perspectivas e impacto en la salud del consumo de los alimentos funcionales y nutracéuticos en México. *RD-ICUAP*, 6(1), 114-136. <http://www.apps.buap.mx/ojs3/index.php/rdicuap/article/view/1745>

Milhem, F., Skates, E., Wilson, M., & Komarnytsky, S. (2024). Obesity-Resistant Mice on a High-Fat Diet Display a Distinct Phenotype Linked to Enhanced Lipid Metabolism. *Nutrients*, 16(1), 171. <https://doi.org/10.3390/nu16010171>

Miranda, C. S., Santana-Oliveira, D. A., Vasques-Monteiro, I. L., Dantas-Miranda, N. S., Glauser, J. S. O., Silva-Veiga, F. M., & Souza-Mello, V. (2024). Time-dependent impact of a high-fat diet on the intestinal barrier of male mice.

World journal of methodology, 14(1), 89723.
<https://doi.org/10.5662/wjm.v14.i1.89723>

Mohammad, S., & Thiemermann, C. (2021). Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions. *Frontiers in immunology*, 11, 594150.
<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.594150/full>

Montoliu, L. (2021). La modificación del código genético. *Revista de Investigación e Innovación Educativa Tarbiya*, 49(4), 55-72.
<https://revistas.uam.es/tarbiya/article/view/15176/14635>

Navarro, M. D. C., Gálvez, I., Hinchado, M. D., Otero, E., Torres-Piles, S., Francisco-Morcillo, J., de La Fuente, M., Martín-Cordero, L., & Ortega, E. (2024). Immunoneuroendocrine, Stress, Metabolic, and Behavioural Responses in High-Fat Diet-Induced Obesity. *Nutrients*, 16(14), 2209.
<https://doi.org/10.3390/nu16142209>

Nilsson, M. I., May, L., Roik, L. J., Fuda, M. R., Luo, A., Hettinga, B. P., Bujak, A. L., & Tarnopolsky, M. A. (2023). A Multi-Ingredient Supplement Protects against Obesity and Infertility in Western Diet-Fed Mice. *Nutrients*, 15(3), 611.
<https://doi.org/10.3390/nu15030611>

Onufer, E. J., Tay, S., Barron, L. K., Courtney, C. M., Warner, B. W., & Guo, J. (2018). Intestinal epithelial cell-specific Raptor is essential for high fat diet-induced weight gain in mice. *Biochemical and biophysical research communications*, 505(4), 1174–1179. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.10.040>

Paschoal, V. A., Amano, M. T., Belchior, T., Magdalon, J., Chimin, P., Andrade, M. L., Ortiz-Silva, M., Castro, É., Yamashita, A. S., Rosa Neto, J. C., Câmara, N. O., & Festuccia, W. T. (2017). mTORC1 inhibition with rapamycin exacerbates adipose tissue inflammation in obese mice and dissociates macrophage phenotype from function. *Immunobiology*, 222(2), 261–271.
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.09.014>

- Pérez Ramos, N., Triana de la Paz, I., Sánchez Freire, P., Yanes Milián, B., Milián Ramírez, O., & Álvarez Luna, Y. (2021). Afectaciones hepáticas según morfometría en ratas con síndrome metabólico. *Acta Médica del Centro*, 15(4), 580-590. <http://scielo.sld.cu/pdf/amdc/v15n4/2709-7927-amdc-15-04-580.pdf>
- Popkin, B. M., Corvalan, C., & Grummer-Strawn, L. M. (2020). Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *Lancet* (London, England), 395(10217), 65–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32497-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32497-3)
- Priego-Parra, B. A., Bernal-Reyes, R., Icaza-Chávez, M. E., Martínez-Vázquez, S. E., & Remes-Troche, J. M. (2025). Transicionando de NAFLD a MAFLD ya MASLD en la población mexicana. *Revista de Gastroenterología de México*, 90(1), 153-156. DOI: 10.1016/j.rgmx.2024.09.006
- Quintanar, J. L., & Salinas, E. (2022). Papel dual de la leptina en la obesidad. *Lux Médica*, 17(50). <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/article/view/3664/3085>
- Quintanilla, D. A. C., Sandoval, N. R., & Vega, A. S. (2023). Síndrome metabólico: generalidades y abordaje temprano para evitar riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica Sinergia*, 8(2), 6. <https://doi.org/10.31434/rms.v8i2.960>
- Ramos, M. C. F. (2022). Síndrome metabólico: revisión de la literatura. *Medicina & Laboratorio*, 26(1), 47-62. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8741857>
- Randeni, N., Bordiga, M., & Xu, B. (2024). A Comprehensive Review of the Triangular Relationship among Diet-Gut Microbiota-Inflammation. *International journal of molecular sciences*, 25(17), 9366. <https://doi.org/10.3390/ijms25179366>
- Reutzel, M., Grewal, R., Esselun, C., Petry, S. F., Linn, T., Brandt, A., Bergheim, I., & Eckert, G. P. (2022). Effects of different standard and special diets on

cognition and brain mitochondrial function in mice. *Nutritional neuroscience*, 25(9), 1823–1835. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1906392>

Reyes-Tomalá, J. J., Sornoza-García, M. G., Vargas-Pin, R. X. & Castro-Jalca, J. E. (2023). Sobrepeso y obesidad como factores de riesgo en la malnutrición en población de 5 a 20 años. *Revista Multidisciplinaria Arbitrada de Investigación Científica*, 7(3), 4261-4284. <https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/671/2660>

Riquelme Sanhueza, C. V. (2023). Efecto de la obesidad inducida por una dieta alta en grasa sobre el grado de fosforilación de la proteína tau en ratones C57BL/6 adultos-jóvenes [Tesis de grado]. Universidad de Chile. <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/196652>

Rodríguez Ramírez, K. T. (2024). Respuesta neurodegenerativa y neuroinflamatoria en la retina de ratones por inflamación sistémica, daño axonal o envejecimiento. [Tesis doctoral]. Universidad de Murcia. <http://hdl.handle.net/10201/149426>

Rodríguez-Alba, J. A., Zamarripa-Sánchez, K. D., Pérez-Ramírez, Y., Pérez-Pimentel, I., Carbajal-Ramírez, S. M., Pérez-Vázquez, V., & Ramírez-Emiliano, J. (2024). Efecto de las dietas hipercalóricas y la curcumina sobre el contenido mitocondrial en hígado de ratones C57BL/6. *JÓVENES EN LA CIENCIA*, 28. <https://doi.org/10.15174/jc.2024.4271>

Rohr, M. W., Narasimhulu, C. A., Rudeski-Rohr, T. A. & Parthasarathy, S. (2020). Negative Effects of a High-Fat Diet on Intestinal Permeability: A Review. *Advances in Nutrition*, 11(1), 77-91. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz061>

Rojas, D. M. (2023). Roedores de laboratorio y su rol fundamental dentro del campo de la ciencia. BM Editores. <https://bmeditores.mx/secciones-especiales/roedores-de-laboratorio-y-su-rol-fundamental-dentro-del-campo-de-la-ciencia/>

Salameh, E., Morel, F. B., Zeilani, M., Déchelotte, P., & Marion-Letellier, R. (2019). Animal Models of Undernutrition and Enteropathy as Tools for Assessment of

Nutritional Intervention. *Nutrients*, 11(9), 2233.
<https://doi.org/10.3390/nu11092233>

Saleh, N. E. H., Ibrahim, M. Y., Saad, A. H., Abdel-Hakeem, E. A., Saleh, R. K., & Habeeb, W. N. (2024). The impact of consuming different types of high-caloric fat diet on the metabolic status, liver, and aortic integrity in rats. *Scientific Reports*, 14(1), 18602. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68299-6>

Saxton, R. A., & Sabatini, D. M. (2017). mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*, 168(6), 960–976. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>

Seo, D. H., Cho, Y., Seo, S., Ahn, S. H., Hong, S., Ha, K. H., Shim, J. S., Kim, H. C., Kim, D. J., & Kim, S. H. (2022). Association between Metabolically Healthy Obesity and Subclinical Atherosclerosis in the Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) Cohort. *Journal of clinical medicine*, 11(9), 2440. <https://doi.org/10.3390/jcm11092440>

Shamah-Levy, T., Lazcano-Ponce, E. C., Cuevas-Nasu, L., Romero-Martínez, M., Gaona-Pineda, E. B., Gómez-Acosta, L. M., Mendoza-Alvarado, L. R., Méndez-Gómez-Humarán, I. (2024). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua 2023. Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2023/doctos/informes/ensanut_23_112024.pdf

Siersbæk, M. T., Ditzel, N., Hejbøl, E. K., Præstholm, S. M., Markussen, L. K., Avolio, F., Li, L., Lehtonen, L., Hansen, A. K., Schrøder, H. D., Krych, L., Mandrup, S., Langhorn, L., Bollen, P., & Grøntved, L. (2020). Diferencias entre las subcepas C57BL/6J en respuesta a la intervención con una dieta alta en grasas. *Scientific Reports*, 10, 14052. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70765-w>

Soldán, M., Argalášová, L., Hadvinová, L., Galileo, B., & Babjaková, J. (2024). The Effect of Dietary Types on Gut Microbiota Composition and Development of Non-Communicable Diseases: A Narrative Review. *Nutrients*, 16(18), 3134. <https://doi.org/10.3390/nu16183134>

- Speakman, J. R. (2019). Use of high-fat diets to study rodent obesity as a model of human obesity. *International Journal of Obesity*, 43, 1491-1492. <https://www.nature.com/articles/s41366-019-0363-7>
- Sridhar, A., DeSantiago, J., Arif, M., Owais, A., Barney, M., Chen, H., Baskaran, A., Hong, L., McCauley, M. & Darbar, D. (2024). Genetic Mouse Models of Obesity may provide mechanistic insights into atrial myopathy and atrial fibrillation: Insights from Mc4r-KO Mice. *Circulation*, 150(Suppl_1), A4146109-A4146109. https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.150.suppl_1.4146109
- Suárez Román, G., Perera Calderín, A., Clapés Hernández, S., Fernández Romero, T., & Egaña Morales, E. (2013). Estandarización de un modelo para inducir obesidad en ratas. *Medisur*, 11(5), 569-573. <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v11n5/ms14511.pdf>
- Suriano, F., Vieira-Silva, S., Falony, G., de Wouters d'Oplinter, A., Paone, P., Delzenne, N. M., Everard, A., Raes, J., Van Hul, M., & Cani, P. D. (2023). Fat and not sugar as the determining factor for gut microbiota changes, obesity, and related metabolic disorders in mice. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 324(1), E85–E96. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00141.2022>
- Syarif, Rasyid, H., Aman, M., Lawrence, G. S., Bukhari, A., Patellongi, I., ... Putra, M. Z. D. A. (2024). Los efectos de una dieta alta en grasas sobre la incidencia de obesidad y los niveles de proteína-1 quimioatrayente de monocitos en los cambios histológicos en ratas Wistar de próstata. *Investigación e informes en urología*, 16, 57–63. <https://doi.org/10.2147/RRU.S437322>
- Taberner Cortés, A. M. (2021). Efecto de la dapagliflozina en la aterosclerosis diabética y caracterización de un modelo murino de EHNA inducido por dieta. [Tesis doctoral]. Universidad de Valencia.
- Termkwanchaen, C., Malakul, W., Phetrungnapha, A., & Tunsophon, S. (2022). Naringin ameliorates skeletal muscle atrophy and improves insulin resistance

in high-fat-diet-induced insulin resistance in obese rats. *Nutrients*, 14(19), 4120. DOI: 10.3390/nu14194120

Tran, H. Q., Bretin, A., Adeshirlarijaney, A., San Yeoh, B., Vijay-Kumar, M., Zou, J., ... & Gewirtz, A. T. (2020). "Western diet"-induced adipose inflammation requires a complex gut microbiota. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 9(2), 313-333.

Vargas-Pin, R. X., Castro-Jalca, J. E., Reyes-Tomalá, J. J., & Sornoza-García, M. G. (2023). Sobre peso y obesidad como factores de riesgo en la malnutrición en población de 5 a 20 años. *MQRInvestigar*, 7(3), 4261-4284. <https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.3.2023.4261-4284>

Villa, E., Sahu, U., O'Hara, B. P., Ali, E. S., Helmin, K. A., Asara, J. M., Gao, P., Singer, B. D., & Ben-Sahra, I. (2021). mTORC1 stimulates cell growth through SAM synthesis and m6A mRNA-dependent control of protein synthesis. *Molecular cell*, 81(10), 2076–2093.e9. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.03.009>

Von Dentz, K. E., Silva, B. S., Queiroz, E. A., Bomfim, G. F., Nascimento, A. F., Sugizaki, M. M., & Luvizotto, R. A. (2021). Hibiscus sabdariffa ethanolic extract modulates adipokine levels, decreases visceral fat and improves glycemic profile in high-fat/sugar diet-induced obese rats. *Nutrition & Food Science*, 51(2), 222-233. <https://www.emerald.com/insight/content/doi/10.1108/nfs-03-2020-0092/full/html>

Wali, J. A., Jarzebska, N., Raubenheimer, D., Simpson, S. J., Rodionov, R. N., & O'Sullivan, J. F. (2020). Cardio-Metabolic Effects of High-Fat Diets and Their Underlying Mechanisms—A Narrative Review. *Nutrients*, 12(5), 1505. <https://doi.org/10.3390/nu12051505>

Wang, J., Cheng, R., Luo, Y., Zhou, Q., Jiang, F., Shen, X., Wu, X., & He, F. (2021). Wei sheng yan jiu = Journal of hygiene research, 50(1), 93–99. <https://doi.org/10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2021.01.016>

- Wang, S., Chen, L., Wang, Q., He, Z., Chen, S., Zhang, H., Li, H., Guo, P., Li, Q., Zhang, R., Xing, X., Zeng, X., Lin, W., Xiao, Y., Dong, G., Ma, L., Gurram, N., Zhang, A., Chen, W., & Li, D. (2019). Strain differences between CD-1 and C57BL/6 mice in expression of metabolic enzymes and DNA methylation modifications of the primary hepatocytes. *Toxicology*, 412, 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.11.011>
- Wells, J. C., Marphatia, A. A., Amable, G., Siervo, M., Friis, H., Miranda, J. J., Haisma, H. H. & Raubenheimer, D. (2021). The future of human malnutrition: rebalancing agency for better nutritional health. *Globalization and health*, 17, 1-25. <https://doi.org/10.1186/s12992-021-00767-4>
- World Health Organization. (2024). World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>
- Wu, H. X., Lin, X., Cheng, C. L., Jiang, H. L., Iqbal, J., Liu, J., & Zhou, H. D. (2023). Fat distribution measurements by chemical shift-encoded transition region extraction predict the risk of hyperglycaemia, dyslipidaemia and metabolic syndrome in mice. *NMR in biomedicine*, 36(10), e4985. <https://doi.org/10.1002/nbm.4985>
- Xie, Y., Ding, F., Di, W., Lv, Y., Xia, F., Sheng, Y., Yu, J., & Ding, G. (2020). Impact of a high-fat diet on intestinal stem cells and epithelial barrier function in middle-aged female mice. *Molecular medicine reports*, 21(3), 1133–1144. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10932>
- Yi, S., Chen, K., Sakao, K., Ikenaga, M., Wang, Y., & Hou, D. X. (2023). Assessment of Areca Nut Bioactivities in Western Diet-Induced Mice NAFLD Model. *Nutrients*, 15(10), 2403. <https://doi.org/10.3390/nu15102403>
- Youn, S. Y., Min, H., Jeong, S. R., Lee, J., Moon, S. J., Bok, J., & Kim, C. H. (2022). Microtubule-associated protein 1 A and tubby act independently in regulating the localization of stereocilin to the tips of inner ear hair cell stereocilia. *Molecular brain*, 15(1), 80. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13041-022-00966-z>

- Zembic, A., Eckel, N., Stefan, N., Baudry, J., & Schulze, M. B. (2021). An Empirically Derived Definition of Metabolically Healthy Obesity Based on Risk of Cardiovascular and Total Mortality. *JAMA network open*, 4(5), e218505. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8505>
- Zeng, H., Safratowich, B. D., Liu, Z., Bukowski, M. R., & Ishaq, S. L. (2021). Adequacy of calcium and vitamin D reduces inflammation, β -catenin signaling, and dysbiotic *Parasutterella* bacteria in the colon of C57BL/6 mice fed a western-style diet. *The Journal of nutritional biochemistry*, 92, 108613. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108613>
- Zheng, S. L., Wang, X. L., Wang, P., Chen, J., & Miao, C. Y. (2024). Considerations in assessing blood glucose in mice: coping with interferences of intraperitoneal injection, noise, fasting, housing and blood sampling. *Bulletin of the National Research Centre*, 48(1), 136. <https://doi.org/10.1186/s42269-024-01287-y>
- Zheng, Z., Lyu, W., Ren, Y., Li, X., Zhao, S., Yang, H., & Xiao, Y. (2021). *Allobaculum* Involves in the Modulation of Intestinal ANGPTL4 Expression in Mice Treated by High-Fat Diet. *Fronteras de la Nutrición*, 8, 690138. <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2021.690138/full>
- Zhuang, H., Yao, X., Li, H., Li, Q., Yang, C., Wang, C., Xu, D., Xiao, Y., Gao, Y., Gao, J., Bi, M., Liu, R., Teng, G. & Liu, L. (2022). Long-term high-fat diet consumption by mice throughout adulthood induces neurobehavioral alterations and hippocampal neuronal remodeling accompanied by augmented microglial lipid accumulation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 100, 155-171. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.11.018>
- Zhuang, X. Y., Guo, C. C., Yu, Y. X., Xie, L., Chang, C. Q. (2020). Establishment of high-fat diet-induced obesity and insulin resistance model in rats. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences*, 52(3), 557–563. <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.024>

16. ANEXOS

Anexo 1



COMITÉ INTERNO PARA EL CUIDADO Y USO DE ANIMALES DE LABORATORIO FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Tijuana, Baja California a 26 de mayo del 2025

Asunto: Dictamen F-CICUAL-05

DR. EDGAR TORRES MARAVILLA

PRESENTE

Por medio de este conducto se le informa que el protocolo titulado ***Evaluación de compuestos bioactivos vegetales para modular las variables fisiológicas de obesidad inducida por dieta alta en grasas***, presentado por usted para ser evaluado por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) con número de registro F-CICUAL-05, ha sido revisada por los miembros del CICUAL el día 26 de mayo del presente año y ha sido dictaminada como **APROBADO** ya que se apega a los lineamientos establecidos por la NOM-062-ZOO-1999. Este dictamen tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de dictamen y queda sujeta a cambios debido a actualizaciones en la normativa oficial.

Aprovechamos este medio para realizar las siguientes observaciones sobre su protocolo.

1. Le solicitamos cuidar el volumen total administrado por vía oral durante las administraciones de los compuestos bioactivos. Estas administraciones no deben ser mayor a 10 ml/kg.
2. Le recomendamos cambiar el método de recolección de sangre ya que la técnica mencionada en el protocolo no permite la obtención de muestras del mismo sitio de punción lo que implicaría seis punciones en cada ratón. Recomendamos el método de corte 1-2 mm de la punta de la cola, ya que esta técnica permite remover la costra para volver a obtener muestras consecutivas de sangre suficientes para el glucómetro digital.
3. Debido a que los compuestos bioactivos se administrarán por medio de canulación con sonda orogástrica, el protocolo se clasifica como C en lugar de B.

Sin más por el momento, nos despedimos enviándole un cordial saludo.

Anexo 2

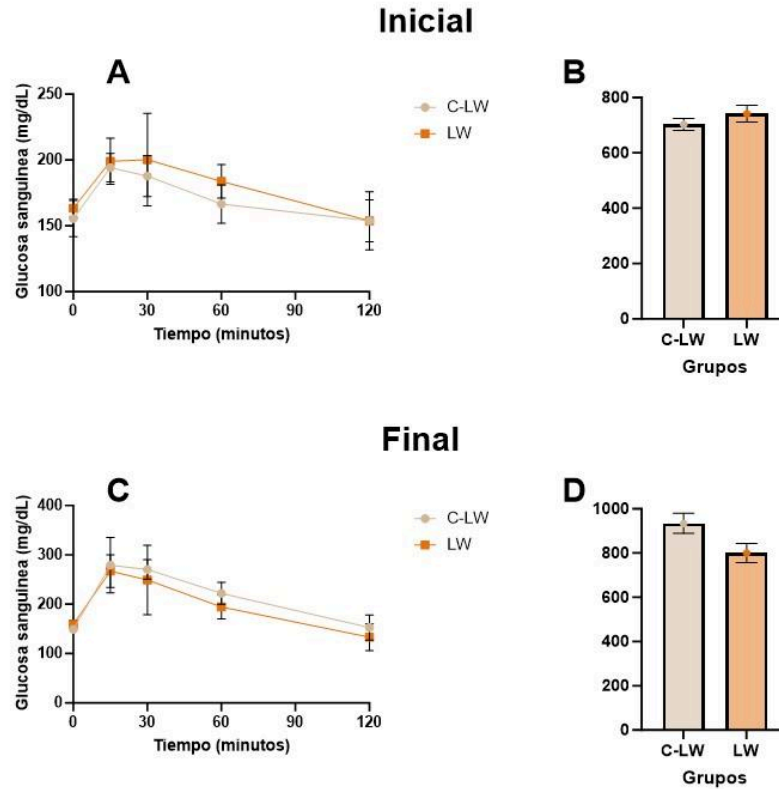


Figura 13. Valoración de tolerancia de la glucosa durante 120 minutos del grupo alimentado con WD formulada al inicio y al final del estudio.

(A). OGTT inicial. (B). AUC inicial. (C). OGTT final. (D). AUC final. Los paneles se emparejaron con el AUC de cada grupo. Para las curvas de tolerancia, se aplicó una prueba de ANOVA dos vías seguida de la prueba posterior de Tukey. Para los otros paneles que reportaron AUC, no se realizó ningún análisis estadístico. Los resultados se expresan con la media \pm DE, $n = 4$. OGTT, prueba de tolerancia oral a la glucosa; AUC, área bajo la curva; LW, grupo con dieta WD formulada en laboratorio; C-LW, grupo con dieta estándar.

Anexo 3

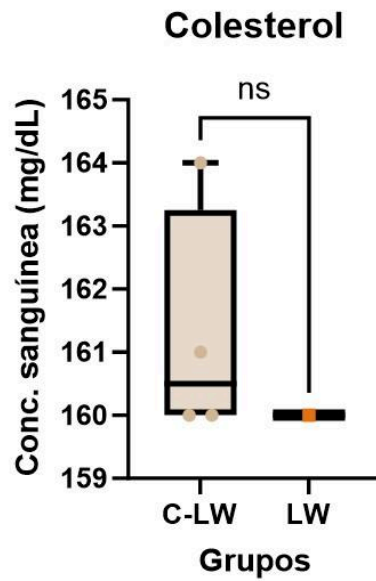


Figura 14. Concentración sanguínea de colesterol total de los roedores con dieta WD formulada en laboratorio.

Para los gráficos de caja, se aplicó la prueba no pareada de datos no paramétricos Mann-Whitney. Los resultados se expresan con la mediana, Q_1 y Q_3 , $n = 4$. ns, no significancia. WD, dieta estilo occidental; LW, grupo con dieta WD formulada en laboratorio; C-LW, grupo control con dieta estándar.

Anexo 4

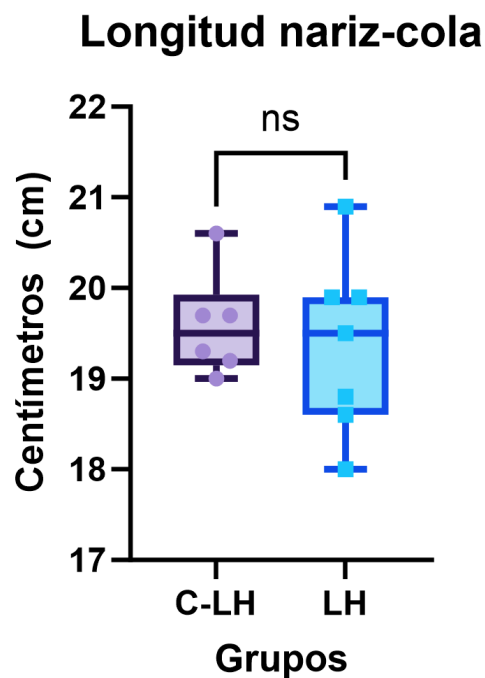


Figura 15. Longitud desde la nariz hasta la cola en centímetros de los roedores con dieta HFD formulada.

Para los gráficos de caja, se aplicó la prueba no pareada de datos no paramétricos Mann-Whitney. Los resultados se expresan con la mediana, Q_1 y Q_3 , $n = 6-7$. ns, no significancia. LH, grupo con dieta HFD formulada en laboratorio; C-LH, grupo control con dieta estándar; HFD, dieta alta en grasa.

Anexo 5

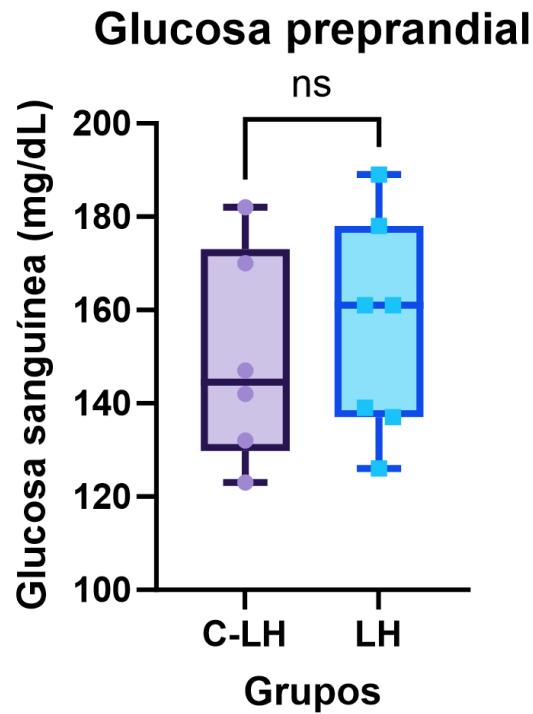


Figura 16. Concentración sérica de glucosa preprandial de los roedores con dieta HFD formulada.

Para los gráficos de caja, se aplicó la prueba no pareada de datos no paramétricos Mann-Whitney. Los resultados se expresan con la mediana, Q_1 y Q_3 , $n = 6-7$. ns, no significancia. LH, grupo con dieta HFD formulada en laboratorio; C-LH, grupo control con dieta estándar; HFD, dieta alta en grasa.

Anexo 6

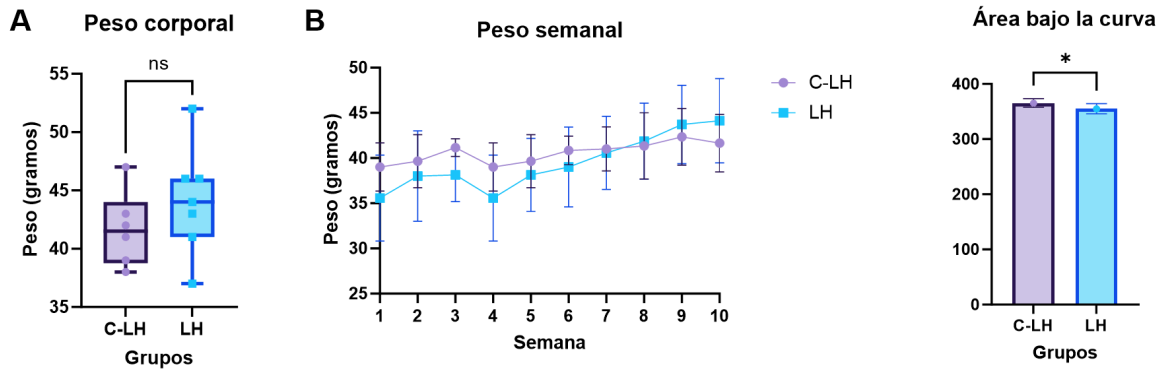


Figura 17. Valoración del peso corporal final y semanal de los roedores con dieta HFD formulada.

Panel A. Peso corporal total al finalizar estudio. **Panel B.** Seguimiento de peso semanal y AUC. El panel de la curva de tiempo se emparejó con su AUC. Para los gráficos de caja, se aplicó la prueba no pareada de datos no paramétricos Mann-Whitney. Los resultados se expresan con la mediana, Q_1 y Q_3 . Para la curva de tiempo, se empleó la prueba de ANOVA dos vías seguida de la prueba de Tukey. Para los gráficos de barras del AUC, se aplicó la prueba de datos no pareados Welch, los resultados se expresan con la media \pm DE, $n = 6-7$. * $p < 0.05$; ns, sin significancia; OGTT, prueba de tolerancia oral a la glucosa; LH, grupo con dieta HFD formulada en laboratorio; C-LH, grupo control con dieta estándar; HFD, dieta alta en grasa.