

UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA

LA MOLINA

ESCUELA DE POSGRADO

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN



**“COMPOSICIÓN CORPORAL DE RATAS HOLTZMAN
ALIMENTADAS CON DIETAS ALTAS EN FRUCTOSA Y
SUPLEMENTADAS CON ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO”**

Presentada por:

DIANA VANESSA SANTISTEBAN SOTO

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO

MAGISTER SCIENTIAE EN NUTRICIÓN

Lima – Perú

2021

**UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA
LA MOLINA**

**ESCUELA DE POSGRADO
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN**

**“COMPOSICIÓN CORPORAL DE RATAS HOLTZMAN
ALIMENTADAS CON DIETAS ALTAS EN FRUCTOSA Y
SUPLEMENTADAS CON ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO”**

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

Presentada por:

DIANA VANESSA SANTISTEBAN SOTO

Sustentada y aprobada ante el siguiente jurado:

Dra. Haydee Cárdenas de Jurado

PRESIDENTE

Ph. D. Carlos Vílchez Perales

ASESOR

Dra. Maria Elena Villanueva Espinoza

MIEMBRO

Ph. D. Nataly Bernuy Osorio

MIEMBRO

DEDICATORIA

Al creador del cielo y de la tierra, Padre todopoderoso, gracias por tu amor incondicional, por cada mensaje detrás de cada batalla, por llenar mi vida de luz, agradezco la vida maravillosa que me has dado y con toda mi humildad te dedico este trabajo.

A mi adorada familia, por todo el soporte y amor que me demuestran en cada etapa de mi vida. A mi madre, Yolanda Soto, por ser mi inspiración y fortaleza, por todo el esfuerzo que ha realizado para que mis hermanos y yo tengamos una buena vida y educación, infinitas gracias. A mi querida tía, María Condori, por su cariño, apoyo incondicional, preocupación y motivación a lo largo de esta etapa. Adicionalmente, de manera muy especial a mi hermana Pamela, mi sobrina Almendra, mi hermano Victor y mi cuñado Gianmarco por acompañarme en esta aventura y llenarme de alegría y ternura. Les dedico este logro con todo mi amor y agradecimiento.

AGRADECIMIENTOS

- Al Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (CONCYTEC) que mediante su programa de becas lanzado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT) me permitió ampliar mi formación profesional al grado de magíster.
- A mi madre Yolanda Soto, a quien agradezco infinitamente por ser mi guía, por su afecto y respaldo incondicional. A mi tía, Maria Condori, por su cariño y por velar por mí siempre. A mi tía, Antonia Soto, de la cual tengo los mejores recuerdos, una mujer intachable, devota y amorosa. Las admiro demasiado, gracias Dios por bendecirme con tres madres.
- A mi tío Raúl Soto, a quien siempre admirare por alentarme a seguir estudiando. Gracias por tu apoyo, tu cariño, y por ser un padre para mí, que Dios te tenga en su gloria. Estaré agradecida por siempre.
- A mis hermanos Pamela Santisteban y Victor Gutiérrez, gracias por ser mis primeros amigos, por las reyertas, el júbilo y la alianza, por estar siempre.
- Al Dr. Carlos Vílchez Perales, por su apoyo incondicional y conocimientos brindados. Gracias por el apoyo académico y moral a lo largo de estos años de estudio.
- A los miembros del jurado de la presente tesis, Dra. Maria Elena Villanueva, Dra. Haydee Cárdenas De Jurado y Dra. Nataly Bernuy, por sus enseñanzas y facilidades brindadas para llevar a cabo tanto el examen de grado como la sustentación de tesis.
- A la Sra. Amelia Chingay, por todo su apoyo y amistad durante el periodo de estudios y la realización de la tesis.
- A Miluska Cisneros, por su apoyo en lo profesional y académico, pero sobre todo por su amistad, audios y miles de anécdotas compartidas.
- A Sheyla Gutiérrez, Noemi Garcia y Jhoani Segovia, por su apoyo, palabras de aliento y compañía durante las actividades realizadas en la etapa experimental de este proyecto.
- Al Sr. Mauro por su apoyo, consejos y ejemplo de perseverancia durante la realización de la tesis.
- A mi siempre querida *alma mater* UNALM.

ÍNDICE GENERAL

	Página
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	3
2.1. COMPOSICIÓN CORPORAL	3
2.2. ENFERMEDADES CARDIO-METABÓLICAS	3
2.2.1. Obesidad y Síndrome Metabólico	3
2.2.2. Importancia Epidemiológica en el Perú	5
2.2.3. Distribución de grasa y enfermedades cardio-metabólicas	5
2.3. EL TEJIDO ADIPOSO	7
2.3.1. Generalidades	7
2.3.2. Lipogénesis y Adipogénesis.....	8
2.3.3. Distribución de la grasa corporal en humanos	9
2.3.4. Distribución de la grasa corporal en roedores	10
2.4. ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO (CLA)	11
2.4.1. Generalidades	11
2.4.2. Beneficios en la salud	12
2.4.3. Efectos del CLA sobre la grasa corporal.....	12
2.4.4. Mecanismo de acción de los isómeros CLA.....	13
2.5. FRUCTOSA	17
2.5.1. Generalidades	17
2.5.2. Consumo de fructosa y enfermedades metabólicas	18
2.5.3. Digestión y absorción de la fructosa	19
2.5.4. Metabolismo de la fructosa.....	20
2.5.5. Regulación del metabolismo de la fructosa	21
2.5.6. Efecto de la fructosa sobre el metabolismo lipídico.....	22
2.5.7. Efecto de la fructosa sobre la adipogénesis	24
2.5.8. Efecto de la fructosa sobre la termogénesis.....	25

2.5.9.	Efecto de la fructosa en la regulación transcripcional	26
2.5.10.	Efecto de la fructosa sobre la saciedad	27
III.	MATERIALES Y MÉTODOS	30
3.1.	LUGAR DE EJECUCIÓN Y DURACIÓN	30
3.2.	INSTALACIONES Y EQUIPOS	30
3.3.	ANIMALES EXPERIMENTALES	31
3.4.	PROTOCOLO DE ALIMENTACIÓN Y SUPLEMENTACIÓN	31
3.5.	ANESTESIA Y EUTANASIA	33
3.6.	MEDICIONES	34
3.6.1.	Peso vivo y ganancia de peso	34
3.6.2.	Consumo de alimento y Conversión Alimentaria	34
3.6.3.	Parámetros biométricos e índices corporales	35
3.6.4.	Deposición de grasa corporal y peso de órganos	37
3.6.5.	Bioquímica Sanguínea	38
3.7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	39
IV.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
4.1.	PESO CORPORAL Y GANANCIA DE PESO	40
4.2.	CONSUMO DE ALIMENTO	45
4.3.	CONVERSIÓN ALIMENTARIA, EFICIENCIA DE CONVERSIÓN DE ALIMENTO Y EFICIENCIA CALÓRICA	47
4.4.	PARÁMETROS BIOMÉTRICOS E ÍNDICES CORPORALES	50
4.5.	DEPOSICIÓN DE GRASA CORPORAL Y PESO DE ÓRGANOS	53
4.6.	BIOQUÍMICA SANGUÍNEA	60
4.6.1.	Triglicéridos	60
4.6.2.	HDL-c	63
4.6.3.	VLDL-c	64
4.6.4.	Glucosa	65
V.	CONCLUSIONES	67
VI.	RECOMENDACIONES	68
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
VIII.	ANEXOS	104

ÍNDICE DE CUADROS

1. Composición y valor nutricional del alimento comercial o dieta estándar (DE).....	32
2. Composición y valor nutricional de la dieta alta en fructosa (DF).....	32
3. Parámetros biométricos y perfil bioquímico de ratas <i>Holtzman</i> obtenidos antes de la fase experimental.	41
4. Peso corporal, ganancia de peso y consumo de alimento de ratas <i>Holtzman</i> obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.	42
5. Conversión alimentaria, eficiencia de conversión de alimento y eficiencia calórica (g/kcal) de ratas <i>Holtzman</i> obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.....	48
6. Parámetros biométricos e índices corporales de ratas <i>Holtzman</i> obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental	51
7. Deposición de grasa corporal de ratas <i>Holtzman</i> obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.....	54
8. Perfil lipídico y nivel de glucosa en sangre de ratas <i>Holtzman</i> obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.....	61

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Modelo para los efectos de t10, c12- ácido linoleico conjugado (CLA) en adipocitos y preadipocitos.....	16
2. Metabolismo de la fructosa.....	21
3. Medición de la Longitud Naso-Anal (LNA)	35
4. Diagrama de distribución de los depósitos de grasa en la rata.....	37
5. Peso corporal promedio por semana durante el período experimental.....	42
6. Peso corporal promedio por semana en función al tipo de dieta (arriba) y de la suplementación (debajo).....	44
7. Consumo de alimento promedio acumulado por semana en función al tipo de dieta (arriba) y de la suplementación (debajo).	46
8. Conversión alimentaria y eficiencia de conversión de alimento obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.....	49
9. Grasa Subcutánea (%) de ratas <i>Holtzman</i> luego de nueve semanas de suplementación con CLA.....	55
10. Grasa Visceral (%) de ratas <i>Holtzman</i> luego de nueve semanas en una Dieta estándar (DE) o Dieta alta en fructosa (DF).....	57
11. Grasa Total (%) de ratas <i>Holtzman</i> luego de nueve semanas en función al tipo de dieta (arriba) o la suplementación con CLA (debajo).....	57
12. Variación de HDL-c (mg/dl) y Triglicéridos (mg/dl) en sangre de ratas <i>Holtzman</i> luego de nueve semanas en una Dieta estándar (DE) o Dieta alta en fructosa (DF).....	63

ÍNDICE DE ANEXOS

I. Análisis Proximal de la Dieta alta en fructosa (DF).....	105
II. Kit comercial empleado para la obtención del perfil lipídico y glucosa.....	106
III. Registro referido al peso inicial, peso final y ganancia de peso.....	108
IV. Registro referido a la Longitud naso-anal, Índice de Lee, Índice de Masa Corporal y Área de superficie antes de la fase experimental.....	109
V. Registro referido al perímetro de cuello, perímetro torácico y perímetro abdominal antes de la fase experimental.....	110
VI. Registro referido al perfil lipídico y el nivel de glucosa en sangre antes de la fase experimental.....	111
VII. Registro referido al peso corporal obtenido durante la fase experimental.....	112
VIII. Peso promedio por semana obtenido durante la fase experimental.....	113
IX. Registro referido al Consumo de alimento, Conversión alimentaria, Eficiencia de conversión de alimento y Eficiencia calórica obtenidos luego de la fase experimental.....	114
X. Registro referido al Consumo de alimento promedio por semana (en kcal) obtenido durante la fase experimental.	115
XI. Consumo de alimento promedio por semana (en kcal) obtenido durante la fase experimental.....	116
XII. Registro referido a la variación de la LNA, Índice de Lee, IMC y Área de superficie obtenidos luego de la fase experimental.....	117
XIII. Registro referido a la variación del perímetro de cuello, perímetro torácico y perímetro abdominal obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.....	118
XIV. Registro referido a la Deposición de grasa corporal y peso de órganos obtenidos luego de la fase experimental.	119
XV. Peso de órganos obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.....	120
XVI. Registro referido al perfil lipídico y el nivel de glucosa en sangre obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.....	121

ABREVIATURAS:

- 1 β -HSD: Enzimas intracelulares que modulan la acción glucocorticoide
- ATP: Trifosfato de adenosina
- AL: Ácido linoleico
- ChREBP: Proteína de unión al elemento sensible a los carbohidratos
- CLA: Ácido Linoleico Conjugado
- DHAP: Fosfato de dihidroxiacetona
- DNL: Lipogénesis *de novo*
- FAS: Ácido Graso Sintasa
- GAP: Gliceraldehído-3-fosfato
- HDL: Lipoproteína de alta densidad (por sus siglas en inglés)
- HFCS: Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa
- LDL: Lipoproteína de baja densidad (por sus siglas en inglés)
- LPS: Lipoproteína Lipasa
- PPAR α : Receptor activado por el proliferador de peroxisoma alfa
- PPAR β/δ : Receptor activado por el proliferador de peroxisoma beta o delta
- PPAR γ : Receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma
- SAT: Tejido Adiposo Subcutáneo (por sus siglas en inglés)
- SREBP: Proteína de unión al elemento regulador de esteroides
- TG: Triglicéridos
- VAT: Tejido Adiposo Visceral (por sus siglas en inglés)
- VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad (por sus siglas en inglés)
- WAT: Tejido Adiposo Blanco (por sus siglas en inglés)

RESUMEN

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto del ácido linoleico conjugado (CLA) sobre la composición corporal de ratas *Holtzman* que consumen una dieta alta en fructosa, se midieron los parámetros biométricos e índices corporales, deposición de grasa y bioquímica sanguínea. Se plantea que el CLA puede disminuir la acumulación de grasa visceral en ratas *Holtzman* que consumen una dieta alta en fructosa. Durante nueve semanas, 24 ratas machos fueron asignadas a cuatro tratamientos (T1: Dieta estándar (DE) + 0.2 mL de AL; T2: DE + 0.2 mL de CLA; T3: Dieta alta en fructosa (DF) + 0.2 mL de AL; T4: DF + 0.2 mL de CLA). Los datos obtenidos fueron sometidos a un análisis de varianza bajo un arreglo factorial 2 x 2 y para la comparación de medias se utilizó la prueba de Tukey usando el programa R Studio. Los resultados mostraron interacción entre los factores solo para las variables conversión alimentaria, eficiencia de conversión de alimento y variación en el perímetro del cuello. El CLA en combinación con la DE disminuyó la eficiencia de conversión de alimento y aumentó la conversión alimentaria, mientras que el perímetro del cuello fue mayor en DF sin CLA. Al evaluar los factores individualmente, el CLA disminuyó ($p < 0.05$) el peso vivo, la ganancia de peso vivo, consumo de alimento, área de superficie, grasa inguinal y grasa total. La dieta alta en fructosa aumentó ($p < 0.05$) el peso vivo, la ganancia de peso vivo, consumo de alimento, área de superficie, variación del perímetro abdominal, grasa epididimal, retroperitoneal, visceral y grasa total, y disminuyó el HDL-c. En conclusión, la suplementación de CLA no generó diferencias significativas en la acumulación de grasa visceral en ratas *Holtzman* que consumen una dieta alta en fructosa.

Palabras claves: Ácido linoleico conjugado (CLA), fructosa, composición corporal, deposición de grasa.

ABSTRACT

The effect of conjugated linoleic acid (CLA) on the body composition of *Holtzman* rats consuming a high fructose diet was evaluated, biometric parameters and body indices, fat deposition and blood biochemistry were measured. It is proposed that CLA may decrease visceral fat accumulation in *Holtzman* rats consuming a high fructose diet. For nine weeks, 24 male rats were assigned to four treatments. (T1: Standard diet (DE) + 0.2 mL of LA; T2: DE + 0.2 mL of CLA; T3: High fructose diet (DF) + 0.2 mL of LA; T4: DF + 0.2 mL CLA). The data obtained were subjected to an analysis of variance under a 2 x 2 factorial arrangement and for the comparison of means, the Tukey test was used using the R Studio program. The results showed interaction between the factors only for the variables feed conversion, feed conversion efficiency and variation in the neck circumference. CLA in combination with DE decreased feed conversion efficiency and increased feed conversion, while neck circumference was greater in DF without CLA. When evaluating the factors individually, CLA decreased ($p < 0.05$) body weight, body weight gain, feed intake, surface area, inguinal fat and total fat. The high fructose diet increased ($p < 0.05$) body weight, body weight gain, feed intake, surface area, abdominal circumference variation, epididymal, retroperitoneal, visceral and total fat, and decreased HDL-c. In conclusion, CLA supplementation did not generate significant differences in visceral fat accumulation in *Holtzman* rats consuming a high fructose diet.

Keywords: Conjugated linoleic acid (CLA), fructose, body composition, fat deposition.

I. INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha definido como la acumulación excesiva o anormal de grasa (Singhal 2014). A pesar del efecto general de la adiposidad, las consecuencias metabólicas están más fuertemente asociadas con la distribución de la grasa corporal, siendo el aumento de la grasa visceral más perjudicial que la grasa corporal total (Hilton et al. 2019, Lim y Meigs 2013). En un estudio de Cárdenas et al. (2009), la obesidad abdominal, medida indirecta de la grasa visceral, afectó al 65,6% de la población. Esto es preocupante, debido a que la obesidad abdominal se ha sugerido como el factor desencadenante del Síndrome Metabólico (SM), que es un conjunto de anormalidades metabólicas consideradas como factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares (Lizarzaburu 2013).

En los últimos años se ha incrementado el consumo de alimentos procesados que contienen endulzantes calóricos, destacándose el consumo de fructosa. Este monosacárido a pesar de tener una estructura similar a la glucosa tiene un metabolismo bastante diferente (Esquivel-Solís y Gómez-Salas 2007, Goran et al. 2014). La fructosa evita los pasos regulados en el ciclo de la glucólisis y un aumento en la cantidad de fructosa puede dar lugar a expansiones grandes y rápidas en las reservas de hexosa y triosa-fosfato, proporcionando un mayor sustrato para todas las vías metabólicas (Hannou et al. 2018). Por ello, se le ha vinculado con el desarrollo de enfermedades como la obesidad, el SM y cambios en la composición corporal, principalmente el aumento de la grasa visceral.

Debido a estas consecuencias negativas para la salud se han fabricado muchos suplementos para disminuir la adiposidad. Entre estos, se encuentra el ácido linoleico conjugado (CLA) que es un grupo de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), isómeros geométricos y posicionales del ácido linoleico. Las propiedades del CLA relacionadas con la salud incluyen tener efectos antiobesidad, anticancerígenos, antidiabéticos, antiinflamatorios, y antiaterogénicos, que han sido ampliamente confirmadas, tanto *in vivo* como *in vitro*. Investigaciones recientes refieren que el consumo de CLA reduce la grasa total y visceral, y

puede mejorar diversas variables metabólicas en animales y humanos (Yang et al. 2015). Sin embargo, no existe información respecto a si el efecto de este suplemento es independiente a la composición de la dieta o si los efectos son manifiestos con las dietas altas en fructosa. En este experimento se plantea que la suplementación con CLA evita el aumento de grasa visceral en ratas Holtzman que consumen una dieta alta en fructosa.

Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la suplementación de CLA sobre los cambios en los parámetros biométricos, índices corporales, deposición de grasa y bioquímica sanguínea en ratas *Holtzman* que consumen una dieta alta en fructosa.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. COMPOSICIÓN CORPORAL

La composición corporal que se enfoca en las relaciones cuantitativas entre los componentes del cuerpo apareció en la medicina en los tiempos modernos y hoy en día es una rama importante de la biología humana (Wang et al. 1992). Los componentes de la composición corporal cambian significativamente durante una vida en el proceso de crecimiento, envejecimiento, embarazo o enfermedad. Además, la composición corporal depende básicamente de dos actividades, nutrición y actividad física. Ambas pueden cambiar significativamente la composición corporal, principalmente en condiciones tan extremas como la desnutrición, la sobrealimentación, la inmovilización y el entrenamiento físico extenuante prolongado. Dado que la composición corporal puede influir de forma independiente en la salud, se ha convertido en un tema de interés para varios especialistas, que se ocupan de una variedad de afecciones médicas, incluidas el síndrome metabólico o enfermedades degenerativas. Los estudios sobre la composición corporal parecen ser particularmente importantes para la predicción, la prevención y el tratamiento de la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, siendo este último el factor principal que aumenta la morbilidad y la mortalidad en las sociedades modernas (Lee et al. 2012, Alemán-Mateo 2014, Di Cesare et al. 2016, Duda et al. 2018).

2.2. ENFERMEDADES CARDIO-METABÓLICAS

2.2.1. Obesidad y Síndrome Metabólico

La obesidad se ha definido como la acumulación excesiva o anormal de grasa como consecuencia de un balance energético positivo (Singhal 2014), medida por un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor a 30 kg/m^2 en adultos según los puntos de corte aplicados por la Organización Mundial de la Salud (Hankey 2017). El síndrome metabólico (SM) se considera como un conjunto de anormalidades metabólicas que son factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares (Lizarzaburu 2013). El SM es

una condición clínica que aparece con amplias variaciones fenotípicas en personas con una predisposición determinada genéticamente y condicionada por estilos de vida no saludables tales como ingestión alta de carbohidratos y grasa, tabaquismo y sedentarismo que condicionan sobrepeso y obesidad (Alberti et al. 2005).

El síndrome metabólico ha sido definido por el *Adult Treatment Panel III* (ATP III 2001) como una situación de riesgo basada en la presencia de tres o más de los siguientes criterios: obesidad abdominal (circunferencia de cintura >102 cm en varones y >88 cm en mujeres), triglicéridos altos (≥ 150 mg/dl), colesterol HDL bajo (<40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres), presión arterial elevada ($\geq 130/85$ mmHg) e hiperglicemia en ayunas (≥ 110 mg/dl). En el año 2009, tanto la Federación Internacional de Diabetes (IDF) como la Asociación Estadounidense del Corazón/ Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (AHA/NHLBI) unificaron criterios, considerando al perímetro abdominal, elevación de triglicéridos, HDL bajo, glicemia elevada en ayunas y elevación de la presión arterial como los componentes del síndrome y definiendo el diagnóstico con tres de los cinco componentes (Alberti et al. 2009). La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) ha establecido los cortes diagnósticos para el perímetro abdominal y lo considera como el componente principal de diagnóstico.

El perímetro abdominal es un parámetro importante ya que es un indicador de la obesidad abdominal (Lyon et al. 2003, Lizarzaburu 2013), el cual sería el factor de riesgo más importante que conllevaría al desencadenamiento de las demás anormalidades en el síndrome (Lyon et al. 2003, Miranda et al. 2005, Cárdenas et al. 2009). La obesidad abdominal implica el aumento y acúmulo de grasa a nivel visceral (depósito de tejido graso principalmente en hígado, músculo y páncreas). Esta grasa visceral implica la formación en el tejido graso de sustancias químicas llamadas adipoquinas, que favorecen estados proinflamatorios y protrombóticos que a su vez van a conducir o contribuir al desarrollo de insulinoresistencia, hiperinsulinemia, alteración en la fibrinólisis y disfunción endotelial (Lyon et al. 2003).

2.2.2. Importancia Epidemiológica en el Perú

En Perú se ha publicado una prevalencia del SM de 16,8% en la población adulta, este valor es mayor en la región de la costa (20-22%) (Pajuelo y Sánchez 2007). En las provincias se han reportado valores de 28,3% en Lambayeque (Soto et al. 2005); 18,8% en Arequipa (Medina-Lezama et al. 2007) y 14,9% en Lima Metropolitana (Seclén et al. 2006).

En una publicación de la Revista Española de Salud Pública, donde se utiliza los criterios de IDF, se presentó una prevalencia del SM de 25,8% en mayores de 20 años en el Perú. La obesidad abdominal fue el componente más frecuente, afectando al 65,6% de la población y al 80,0% de las mujeres (Cárdenas et al. 2009). Se han empleado diversos criterios de diagnóstico en los estudios mencionados; sin embargo, el valor promedio para la prevalencia del SM en el Perú se estima entre 15 y 20% (Lizarzaburu 2013).

Otros países también reportan cifras similares al Perú, en Estados Unidos y México la prevalencia del SM es alrededor de 25% de su población adulta (Aguilar-Salinas et al. 2004, Garber et al. 2008, Won et al. 2013). Las cifras varían de acuerdo al criterio de diagnóstico del SM, por ejemplo otros estudios reportan valores según ATP III de 22,3% en España; 31,9% en México y 11,5% en Perú, y según IDF 27,7% en España, 54,4% en México y 26,0% en Perú (Lorenzo et al. 2006).

2.2.3. Distribución de grasa y enfermedades cardio-metabólicas

A pesar del efecto general de la adiposidad, la evidencia creciente sugiere que las consecuencias metabólicas relacionadas con la adiposidad están más fuertemente asociadas con la distribución de la grasa corporal que con la masa absoluta del tejido adiposo (Lim y Meigs 2013, Hilton et al. 2019). Independientemente del IMC y el porcentaje de grasa corporal, predice con mayor exactitud el riesgo de enfermedades y complicaciones relacionadas con la obesidad (Grundy et al. 2008). Otros estudios han reportado que la relación cintura-cadera fue mejor predictor de riesgo de infarto de miocardio que el IMC (Yusuf et al. 2005) y, que puede estratificar aún más el riesgo de disfunción metabólica relacionada con la obesidad (Manolopoulos et al. 2010).

Se pueden distinguir tres principales depósitos de grasa anatómicos humanos: intraabdominal (visceral), subcutáneo de la parte superior del cuerpo (abdominal) y subcutáneo de la parte inferior del cuerpo (gluteofemoral) (Chusyd et al. 2016); sin embargo, estos tejidos adiposos son estructural y funcionalmente distintos (Hilton et al. 2019).

El aumento de la grasa visceral es más perjudicial que la mayor grasa corporal total. La obesidad androide, caracterizada por la acumulación de grasa visceral, está relacionada a un mayor riesgo de desarrollo de anomalías cardio-metabólicas como resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2 (Koster et al. 2010, Bastien et al. 2014) y accidente cerebrovascular (Dale et al. 2017). Los marcadores inflamatorios, como la interleucina 6 (IL6) y el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) y otras adipocinas como la resistina y la adiponectina están asociados con alteraciones metabólicas y con la adiposidad abdominal, particularmente con el tejido adiposo visceral (Hung et al. 2008, You et al. 2008), mientras que algunas pruebas sugieren que la grasa subcutánea del muslo está relacionada con perfiles inflamatorios más favorables (Wajchenberg 2000, Beasley et al. 2009).

La distribución de grasa varía significativamente entre personas obesas con y sin alteraciones metabólicas, aunque el peso de la grasa sea similar. Una distribución de grasa más favorable es caracterizada por una menor grasa visceral y una mayor grasa subcutánea del muslo, resultando en un fenotipo de obesidad metabólicamente saludable (Koster et al. 2010). Esto también ha sido reportado por Cabral et al. (2019) quienes manifiestan que una mayor cantidad de grasa depositada en el tronco se asocia con niveles inflamatorios de bajo grado, mientras que no se observa ningún efecto significativo para la grasa periférica. De hecho, las personas con obesidad ginoidea, caracterizadas por grasa subcutánea en la región gluteofemoral, tienen un riesgo mínimo de desarrollar disfunción metabólica (Manolopoulos et al. 2010, Koster et al. 2010) a diferencia de las personas con una mayor adiposidad de la parte superior del cuerpo (Chusyd et al. 2016).

2.3. EL TEJIDO ADIPOSO

2.3.1. Generalidades

El tejido adiposo es un órgano endocrino reconocido constituido por diferentes tipos de adipocitos, el blanco, pardo (o marrón), beige, rosa y la célula estrellada hepática (Sánchez et al. 2016). Además de almacenar y movilizar triglicéridos, retinoides y colesterol (Wajchenberg 2000); producen sustancias bioactivas denominadas adipocinas que intervienen en las funciones de otros órganos y tejidos, regulan la secreción de hormonas, participan en procesos como la regulación térmica, la homeostasis de carbohidratos y lípidos (Sánchez et al. 2016), y pueden modular la inflamación (Gaggini et al. 2015). Adipocinas o adipocitocinas son los términos para referirse a las proteínas secretadas por el tejido adiposo. Entre ellas destacan la proteína estimuladora de acilación (ASP), FNT- α , IL6, la resistina, la leptina y la adiponectina, con influencia sobre la sensibilidad a la insulina (Sanchez-Muñoz et al. 2005).

Los adipocitos blancos almacenan el exceso de energía en forma de triglicéridos, mientras que los adipocitos marrones y los adipocitos beige disipan energía produciendo calor a través de la termogénesis adaptativa (Sidossis y Kajimura 2015, Lee et al. 2016). En los adipocitos marrón y beige, las mitocondrias contienen proteína desacoplante 1 (UCP1), que se encuentra en la membrana interna mitocondrial, desacopla la oxidación y fosforilación de la cadena respiratoria y consume energía al generar calor (Feldmann et al. 2009, Bonet et al. 2017). La biogénesis de adipocitos beige en WAT se induce fuertemente en respuesta a algunas condiciones ambientales y señales externas, incluida la aclimatación crónica al frío, el ejercicio, el tratamiento a largo plazo con agonistas de PPAR γ o agonistas del receptor β 3-adrenérgico, caquexia por cáncer y lesión tisular. Este fenómeno a menudo se denomina "pardeamiento" o "browning" de la grasa blanca (Ikeda et al. 2018). Recientemente, se conoce que Tbx-1 es un marcador de adipocitos beige metabólicamente activos y, un factor de transcripción que modula la expresión de genes que regulan el metabolismo de los adipocitos (de Jong et al. 2015, Yeganeh et al. 2017).

Se han utilizado varios métodos para evaluar la adiposidad total y regional, principalmente mediante mediciones antropométricas indirectas, como el IMC, la circunferencia de la

cintura o cadera y el grosor de los pliegues cutáneos. Éstos son simples, rápidos y económicos, aunque sujetos a una gran variabilidad y reproducibilidad (Cabral et al. 2019).

2.3.2. Lipogénesis y Adipogénesis

Los organismos almacenan energía para su uso posterior durante los momentos de escasez de nutrientes. El exceso de energía se almacena como triacilglicerol en gotas de lípidos durante la lipogénesis (Ducharme y Bickel 2008). Con el aumento de la adiposidad, la expansión del tejido adiposo blanco (WAT) se produce a través de la hipertrofia de los adipocitos o mediante el reclutamiento y diferenciación *de novo* (adipogénesis) de los progenitores adiposos (AP) (Bays 2011, Buffolo et al. 2019).

La lipogénesis o síntesis de ácidos grasos *de novo* (DNL) es la vía metabólica que convierte el exceso de carbohidratos en ácidos grasos que luego se esterifican en triacilgliceroles para el almacenamiento de energía. En el cuerpo humano, esta vía es principalmente activa en el hígado y el tejido adiposo (Ameer et al. 2014). El flujo de carbonos de la glucosa a los ácidos grasos, que está modulada por la vía lipogénica, incluye una serie coordinada de reacciones enzimáticas. El primer paso de esta serie de reacciones es la conversión de citrato a acetil-CoA por la ATP-citrato liasa. La acetil-CoA resultante se carboxila a malonil-CoA por acetil-CoA carboxilasa. El ácido graso sintasa (FAS) es la enzima limitante de la velocidad clave que produce la conversión de malonil-CoA en palmitato. Después de una serie de reacciones, el palmitato se convierte en ácidos grasos complejos. El producto principal es el palmitato, pero también se generan estearato y ácidos grasos más cortos (Ameer et al. 2014).

La adipogénesis es un proceso complejo por el cual las células madre mesenquimales multipotenciales se comprometen en células precursoras de adipocitos, hasta la diferenciación terminal en adipocitos maduros en la cual, los preadipocitos adquieren la maquinaria para la síntesis y el transporte de lípidos, la acción de la insulina y la secreción de proteínas específicas de adipocitos (Otto y Lane 2005, de Ferranti y Mozaffarian 2008, Heinonen et al. 2014, Zaiou et al. 2018). El compromiso es un proceso en el cual las células madre pluripotentes, que están potencialmente diferenciadas en mioblastos y osteoblastos, responden a las señales y experimentan la determinación en preadipocitos (Lefterova y Lazar 2009).

Se ha demostrado que una variedad de factores reguladores moleculares, incluidos las hormonas circulantes, los factores de transcripción, los factores de crecimiento y los procesos que implican vías de señalización, regulan la adipogénesis (Fève 2005). La diferenciación terminal es un programa mediado por una cascada de múltiples factores de transcripción. En general, se acepta que el receptor activado por proliferador de peroxisoma gamma (PPAR γ) y la proteína de unión a la secuencia CAAT (CEBPA), dos reguladores críticos de la adipogénesis (Cristancho y Lazar 2011, Siersbæk et al. 2012), desencadenan las expresiones de genes adipogénicos específicos, como la FAS, la proteína de unión a ácidos grasos 4, la proteína de unión a elementos reguladores de esterol (SREBP), la lipasa sensible a las hormonas y el transportador de glucosa 4 (GLUT4) (Chen et al. 2014, Amber-Vitos et al. 2016).

Durante la fase inicial de expansión del tejido adiposo blanco, predomina el crecimiento hipertrófico, lo que sugiere la existencia de un mecanismo que regula negativamente la adipogénesis (Buffolo et al. 2019). Los estudios de adipogénesis en grasa visceral y subcutánea han arrojado resultados contradictorios, en la mayoría de los estudios in vitro se muestra un aumento de la adipogénesis en cultivos de progenitores adiposos subcutáneos pero no viscerales (Joe et al. 2009, Macotella et al. 2012, Grandl et al. 2016), mientras que los estudios in vivo informaron una mayor adipogénesis en la grasa visceral pero no en la subcutánea, especialmente en respuesta a la obesidad alimentaria (Wang et al. 2013, Kim et al. 2014, Jeffery et al. 2015).

2.3.3. Distribución de la grasa corporal en humanos

El tejido adiposo se puede dividir en regiones centrales y periféricas (Cabral et al. 2019). El tejido adiposo central incluye grasa subcutánea en las regiones torácica y abdominal, así como grasa en las regiones intratorácica e intraabdominal, mientras que el tejido adiposo periférico incluye depósitos subcutáneos en las extremidades superiores e inferiores (Booth et al. 2014, Goossens 2017). Otros autores lo clasifican en tres depósitos principales, intraabdominal o tejido adiposo visceral (VAT), subcutáneo de la parte superior del cuerpo o abdominal y subcutáneo de la parte inferior del cuerpo (Tchkonina et al. 2013). El VAT se refiere que rodea los órganos internos (Bjørndal et al. 2011) y se puede dividir en omental, mesentérico, retroperitoneal, gonadal y pericárdico. El tejido adiposo subcutáneo (SAT) de

la parte superior del cuerpo se puede clasificar según si está situado superficial o profundo a la fascia superficial. Así, el tejido adiposo debajo de la fascia es el compartimiento del tejido adiposo subcutáneo profundo, mientras que el tejido adiposo ubicado superficialmente a esta fascia es el compartimiento del tejido adiposo subcutáneo superficial (Smith et al. 2001). Aunque el SAT se distribuye por todo el cuerpo humano, los depósitos principales se encuentran en el abdomen, los glúteos y los muslos (Gesta et al. 2007). Los glúteos y los muslos conforman el SAT de la parte inferior del cuerpo y se denominan depósito gluteofemoral (Bjørndal et al. 2011, Tchkonja et al. 2013).

Se sabe que hay una mayor actividad metabólica en la grasa central en comparación con la grasa periférica. Se ha sugerido que estos depósitos difieren inherentemente en procesos que involucran lipólisis/lipogénesis, expresión de receptores de adipocitos y en la secreción de adipocinas, enzimas, moléculas inmunes hormonales, proteínas y otros factores (Pinnick et al. 2014, Guglielmi y Sbraccia 2018, Cabral et al. 2019).

Es conocido que el exceso de cortisol también puede inducir la acumulación de grasa en la parte central del abdomen, la cara, la región dorso cervical y las paredes arteriales (Beauregard et al. 2002, Wang et al. 2010, Cai et al. 2011, Gathercole et al. 2011, Lee et al. 2011). El consumo excesivo de fructosa añadida puede aumentar la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD-1), que activa al cortisol intracelular y estimula preferentemente el almacenamiento de grasa visceral (DiNicolantonio et al. 2018). El aumento de 11 β -HSD-1 probablemente se produce para ayudar a sofocar la inflamación, pero al mismo tiempo promueve el almacenamiento de grasa en los órganos (Tomlinson et al. 2001, Cooper et al. 2001, Chapman et al. 2006, Gilmour et al. 2006, Stegk et al. 2009). El aumento de 11 β -HSD-1 es responsable del aumento local de la concentración de cortisol en los tejidos y la vena porta, que a su vez es responsable de la hiperglucemia, resistencia a la insulina y exacerbación de la obesidad visceral (Cancello y Clément 2006, Walker y Andrew 2006, Wamil y Seckl 2007, London y Castonguay 2009, Stimson et al. 2009).

2.3.4. Distribución de la grasa corporal en roedores

El tejido adiposo en los roedores es un órgano de múltiples depósitos, pero a diferencia de los humanos, que tienen dos depósitos subcutáneos principales ubicados en la región

abdominal y gluteofemoral, los roedores tienen dos almohadillas subcutáneas principales ubicadas en la parte anterior y posterior (Chusyd et al. 2016). La almohadilla anterior se encuentra entre las escápulas, descendiendo desde el cuello hasta las axilas (Fantuzzi y Braunschweig 2014), mientras que la almohadilla posterior, o grasa inguinal, se extiende desde la región dorsolumbar a la región glútea. La almohadilla de grasa inguinal es comparable en términos de ubicación al gran depósito subcutáneo gluteofemoral en humanos. Además, el SAT de roedores está separado del tejido adiposo dérmico por una capa de músculo liso, mientras que, en humanos, el SAT es continuo con el tejido adiposo dérmico (Fantuzzi y Braunschweig 2014).

Los roedores albergan almohadillas de grasa visceral en la región perigonadal, conocida como epidídima en los machos y periovaria en las hembras, así como almohadillas de grasa retroperitoneales ubicadas en los riñones y la almohadilla de grasa mesentérica ubicada junto al tracto intestinal. Las almohadillas de grasa perigonadal suelen ser las almohadillas de grasa más grandes y de más fácil acceso y, por estas y otras razones, son las más utilizadas en la literatura (Chusyd et al. 2016). Sin embargo, los humanos no albergan un depósito de grasa análogo a estas almohadillas de grasa. Otro depósito, el omental, está claramente definido y desarrollado en humanos, pero no en roedores (Bjørndal et al. 2011). Por lo tanto, aunque el tejido adiposo es un órgano de depósito múltiple tanto en humanos como en roedores, existen diferencias anatómicas que deben tenerse en cuenta. La deposición de tejido adiposo de roedores es notablemente diferente a la de los humanos, y los adipocitos en estos depósitos muestran heterogeneidad metabólica y son intrínsecamente diferentes dentro de una especie (Chusyd et al. 2016).

2.4. ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO (CLA)

2.4.1. Generalidades

El ácido linoleico conjugado (CLA) es un grupo de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) isómeros geométricos y posicionales del ácido linoleico (LA, C18: 2 n-6), con un doble enlace conjugado en diferentes disposiciones (Yang et al. 2015, Shen et al. 2018, Roura-Guiberna et al. 2019). El CLA se deriva de la biohidrogenación de las bacterias del rumen, por lo que se encuentra en alimentos como la carne de res, la leche y los productos lácteos

(Kim, J et al. 2016) o por isomerización enzimática de LA (Pariza et al. 2001, Reynolds y Roche 2010, Vyas et al. 2012).

Los dos enlaces dobles pueden estar en configuración cis o trans en diferentes posiciones a lo largo de la cadena de dieciocho carbonos, resultando en veintiocho posibles isómeros de CLA, siendo los predominantes el cis-9, trans-11-CLA (c9, t11-CLA), que representa hasta el 90% del CLA total en alimentos; y el trans-10, cis-12-CLA (t10, c12-CLA), presente en una cantidad menor (Banni 2002, Bhattacharya et al. 2006). Los cuales son los isómeros activos más comunes y asociados con la salud (Yang et al. 2015).

2.4.2. Beneficios en la salud

El primer beneficio bioactivo descrito del CLA, un componente contra el cáncer de la carne molida de res, se informó en 1987; desde entonces, el CLA ha atraído un gran interés como ingrediente alimentario y suplemento dietético con amplias funciones biológicas (Kim, J et al. 2016). Sus efectos relacionados con la salud incluyen anticancerígenos, antidiabéticos, antiinflamatorios, antiobesidad y antiaterogénicos, que han sido ampliamente confirmados tanto in vivo como in vitro (Park et al. 1997, 2010; Belury 2002; Tricon et al. 2004; Jaudszus et al. 2005; Valeille et al. 2006; Bergamo et al. 2014; Kim, J et al. 2014; Yang et al. 2015; Kim, J et al. 2016).

La mayoría de las investigaciones sobre los efectos en la salud del CLA se han realizado con isómeros mixtos de CLA, que consisten típicamente en una mezcla de cantidades iguales de los isómeros c9, t11-CLA y t10, c12-CLA, con un número de otros isómeros menores en la mezcla (Kelley et al. 2007).

2.4.3. Efectos del CLA sobre la grasa corporal

Se ha demostrado que la suplementación con t10, c12-CLA da como resultado una reducción de la grasa corporal en varios modelos animales, incluidos ratones y también en humanos, mientras que c9, t11-CLA no ha demostrado un efecto positivo sobre el peso corporal magro (Park et al. 1997, 1999; West et al. 1998; Wang y Jones 2004).

Los ratones parecen ser más sensibles a la suplementación con CLA, con una reducción de la grasa corporal entre 40 y 80% obtenida luego de una alimentación con CLA al 0.5% con dietas altas en grasa o bajas en grasa (West et al. 1998, 2000). En estudios clínicos, se informó que la suplementación dietética con CLA reduce la grasa corporal en personas sanas (Smedman y Vessby 2001, Thom et al. 2001) o con sobrepeso y obesidad (Blankson et al. 2000, Gaullier et al. 2004).

2.4.4. Mecanismo de acción de los isómeros CLA

Se han sugerido múltiples mecanismos de acción del CLA sobre el peso corporal y la regulación de la grasa corporal a partir de estudios en animales y humanos: estos incluyen cambios en el gasto energético, la β -oxidación de ácidos grasos y el metabolismo de lípidos/adipocitos (Pariza 2004, Park 2009, Park y Pariza 2007).

En cultivos de tejidos o estudios en animales, se ha demostrado que el CLA: (1) inhibe la lipoproteína lipasa (LPS) en los adipocitos; (2) inhibe las esteroil-CoA desaturasas; (3) potencia la apoptosis de preadipocitos y adipocitos; (4) modula la lipólisis de los adipocitos; (5) inhibe la diferenciación de adipocitos mediante mecanismos dependientes de PPAR γ , y del factor nuclear κ B (NF κ B); y (6) modula el factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) u otras citocinas/adipocinas (Chen y Park 2019).

a) Efecto en el metabolismo energético

El menor almacenamiento de energía con CLA es explicado por un aumento en el gasto de energía, consumo de oxígeno (Rahman et al. 2001, Nagao et al. 2003) y mayores pérdidas de energía en la excreta (Terpstra et al. 2002). Además, varios estudios clínicos informaron que la suplementación con CLA aumentó la tasa metabólica en reposo (RMR) (Kamphuis et al. 2003, Close et al. 2007, Nazare et al. 2007, Watras et al. 2007); sin embargo, otros no observaron una influencia del CLA en la RMR, incluso cuando se observó una reducción del peso corporal o deposición de grasa (Zambell et al. 2000, Pinkoski et al. 2006, Lambert et al. 2007, Steck et al. 2007).

La suplementación con CLA aumenta el gasto de energía corporal (Ohnuki et al. 2001, Peters et al. 2001, Baraldi et al. 2016). Se ha demostrado que induce el ARNm de las UCP, proteínas de la membrana interna mitocondrial capaces de disipar el gradiente de protones, promoviendo un desacoplamiento leve y acelerando el uso de sustratos energéticos (Rossignoli et al. 2018). La sobreexpresión de UCP inducida por CLA se ha comprobado en una variedad de tejidos, como el hígado (Tsuboyama-Kasaoka et al. 2000, Wang y Jones 2004, Choi et al. 2007, Pereira et al. 2012), músculos (Takahashi et al. 2002, Choi et al. 2007) y adipocitos (Takahashi et al. 2002, Ribot et al. 2007). Además, también se ha reportado una mayor actividad de UCP (respiración desacoplada y baja producción de ROS), y un aumento en las proteínas relacionadas con la fisión mitocondrial en el hígado (Rossignoli et al. 2018).

En el hígado, la suplementación con CLA indujo mejoras en la maquinaria de fisión, lo que indica un cambio hacia la fisión (Rossignoli et al. 2018). En estas condiciones, muchos orgánulos pequeños representan un área de superficie alta que podría aumentar la accesibilidad del sustrato metabólico a las proteínas transportadoras, mejorando la ingesta mitocondrial y la oxidación de sustratos energéticos (Lionetti et al. 2014). La suplementación con CLA mejora la función mitocondrial, potencialmente mediada por los mecanismos dependientes de AMPK (quinasa activada por AMP), PGC1 α (coactivador del receptor gamma 1 α activado por el proliferador de peroxisomas) y PPAR β/δ en el músculo y los miotubos C2C12 del ratón (Kim, J et al. 2016).

El t10-c12 CLA es el isómero responsable de la pérdida de peso, independiente de la ingesta de alimento, principalmente por la pérdida de grasa y un mayor número de células con localización del factor de transcripción de adipocitos beige Tbx-1 (Yeganeh et al. 2017), esto sugiere que CLA afecta la expresión de genes asociados con el metabolismo de los adipocitos. Además, de acuerdo con informes anteriores el t10-c12 CLA estimula el pardeamiento en WAT (Shen et al. 2015).

b) Efecto en la lipólisis y β -oxidación

La evidencia observada en estudios *in vivo* e *in vitro*, sugirió que los efectos podrían atribuirse al aumento de la lipólisis en el adipocito (Park et al. 1999; Kim, J et al. 2016). De

esta manera el t10, c12-CLA podría afectar el almacenamiento de TG (Den Hartigh et al. 2013). Como parte de los mecanismos bioquímicos del CLA que conducen a la reducción de la grasa corporal, los modelos animales sugirieron un aumento de la β -oxidación de ácidos grasos en los adipocitos y músculo esquelético (Rahman et al. 2001, Nagao et al. 2003, Park y Pariza 2007), por la mayor actividad y expresión de la carnitina-palmitoil transferasa I (CPT I) (Park et al. 1997, 1999; Peters et al. 2001; Bouthegourd et al. 2002; Ribot et al. 2007). La suplementación con CLA por 6 meses resulta en un aumento de la oxidación de grasas durante el sueño, junto con un porcentaje reducido de energía obtenida de las proteínas durante el mismo período de tiempo (Close et al. 2007).

El efecto contra la obesidad del CLA también podría deberse a una activación de los PPARs. Se ha demostrado que CLA es un potente ligando y activador de PPAR α (Moya-Camarena et al. 1999). El CLA puede inducir genes lipolíticos regulados por PPAR α , incluyendo CPT I, acil-CoA oxidasa y proteínas desacoplantes en el tejido hepático, muscular y adiposo marrón, donde ocurre la β -oxidación de los ácidos grasos (Rahman et al. 2001, Inoue et al. 2006, Wang et al. 2006). Sin embargo, el CLA en la dieta induce estos genes lipolíticos incluso en ratones PPAR α nulos (Peters et al. 2001), por lo que también podrían existir algunos mecanismos mediadores distintos de PPAR α , como el PPAR β/δ (Khan y Vanden 2003, Moya-Camarena et al. 1999).

c) Efecto en la lipogénesis

El efecto más común asociado con la ingesta de CLA, especialmente de su isómero trans-10, cis-12, es la prevención de la acumulación de peso de grasa corporal en animales y humanos (Park et al. 1997, Park 2009). El CLA reduce la disponibilidad de ácidos grasos no esterificados (NEFA), un sustrato importante para la síntesis de TG en el hígado, al aumentar su oxidación y probablemente al reducir su flujo del plasma, disminuyendo la acumulación de grasa (Romero-Sarmiento et al. 2012). En adición, el t10, c12-CLA inhibe la transcripción de las enzimas involucradas en la síntesis de ácidos grasos, como la FAS (Yang et al. 2015) (**Figura 1**), la desaturación de ácidos grasos y la síntesis de TG (Pariza 2004, Ma et al. 2014), es decir, inhibición de la actividad de la LPS (Park et al. 1999, Pariza et al. 2001) e inhibición de la esteroil-CoA desaturasa (SCD), importante para la síntesis de TG (Choi et al. 2000, Reardon et al. 2012).

Otras investigaciones descubrieron la regulación negativa (inactivación por fosforilación) por t10, c12-CLA de PPAR γ y algunos genes diana PPAR γ , tales como ACBP (proteína de unión a acil-CoA), aP2 (proteína de unión a ácido graso adiposo/macrófago), perilipina A (un regulador clave del almacenamiento e hidrólisis de TG en el adipocito), lipoproteína lipasa liberable de heparina (HR-LPL) y GLUT4 (disminuye la captación y oxidación de glucosa estimulada por la insulina) (Yang et al. 2015) (**Figura 1**).

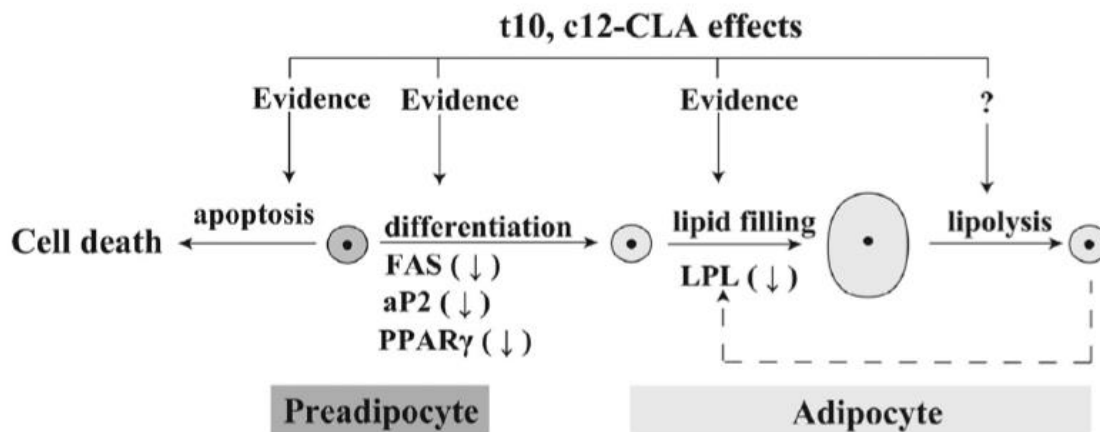


Figura 1. Modelo para los efectos de t10, c12- ácido linoleico conjugado (CLA) en adipocitos y preadipocitos.

Fuente: Yang et al. (2015).

d) Efecto en la adipogénesis

El CLA ejerce sus efectos principalmente mediante la supresión de la adipogénesis y lipogénesis (Kennedy et al. 2010) al reducir los niveles de transcripción de genes que codifican proteínas involucradas en la importación de glucosa y ácidos grasos en WAT (Takahashi et al. 2002). Respecto a los mecanismos sobre la adipogénesis, se sugiere que el CLA reduzca la acumulación de lípidos mediada por la detención de la diferenciación / desarrollo de preadipocitos (Brown y McIntosh 2003; Wahle et al. 2004; Nagao y Yanagita 2008; Kim, J et al. 2016) o modificar la diferenciación de adipocitos (Onakpoya et al. 2012) y aumentar la apoptosis (Egras et al. 2011; Kim, J et al. 2016). La suplementación con t10, c12-CLA está relacionada con la inducción de apoptosis en cultivos preadipocitos (Evans et al. 2000, Martínez et al. 2010) y tejido adiposo marrón y blanco, debido al FNT- α y la proteína de desacoplamiento 2 (UCP2) (West et al. 2000). En otro estudio, el CLA en la

dieta indujo apoptosis en tejidos adiposos de ratón, concomitante con la regulación negativa de factores de transcripción adipogénicos como el receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR γ) (Tsuboyama-Kasaoka et al. 2000). Un polimorfismo de PPAR γ 2 puede desempeñar un papel importante en los efectos del CLA sobre el peso corporal y los niveles de insulina en sujetos de mediana edad, lo que respalda la posible participación de PPAR γ en la actividad del CLA (Rubin et al. 2012).

2.5. FRUCTOSA

2.5.1. Generalidades

La fructosa es una cetohexosa y el anillo de cinco miembros que se forma se llama anillo de furanosa (Aryangat 2015). Tiene una fórmula química similar a la de la glucosa (C₆H₁₂O₆) pero se diferencian en su estructura molecular, la fructosa tiene un grupo ceto en el carbono 2, mientras que la glucosa tiene un grupo aldehído en el carbono 1 (Bettelheim et al. 2015). Al igual que la mayoría de los monosacáridos, la fructosa es un azúcar reductor y, dado que es altamente levorrotatorio, se le designa con el nombre de levulosa. Su poder edulcorante en relación a la sacarosa es 1.8 y su valor energético es el mismo que el de la glucosa, 4 kcal/g (Badui 2006).

La fructosa natural es una D-(-)- fructosa (Claramunt et al. 2013) y su principal fuente es la sacarosa o azúcar de mesa, que es un disacárido compuesto por una molécula de D-glucosa cuyo carbono aldehídico se une al cetónico de D-fructosa, estableciendo un enlace glucosídico b(1,2), y se obtiene de la caña de azúcar o remolacha (Esquivel-Solís y Gómez-Salas, 2007). Cuando se hidroliza la sacarosa, se produce glucosa y fructosa en cantidades equimoleculares (Badui 2006). La fructosa también se encuentra de forma natural en abundancia en la fruta y la miel, y en menor cantidad en vegetales tuberosos como cebollas y papas (Johnson y Conforti 2003). Forma parte de algunos polisacáridos, principalmente de la inulina, que se encuentra en plantas como el maguey, el ajo y la alcachofa, entre otras (Badui 2006).

2.5.2. Consumo de fructosa y enfermedades metabólicas

La principal fuente de fructosa es la sacarosa o azúcar de mesa que proviene en general de la caña de azúcar o de la remolacha azucarera. Otras fuentes son la miel y las frutas, principalmente las frutas desecadas. En el jugo de manzana, por ejemplo, el 65% de la energía proviene de la fructosa, mientras que en el jugo de naranja y en la miel está presente aproximadamente un 40% (Esquivel-Solís y Gómez-Salas 2007). Las fuentes naturales por sí solas contribuyen entre el 40 y el 60% de la ingesta total de fructosa de un individuo (Johnson y Conforti 2003).

Actualmente, otras fuentes dietéticas de fructosa, la sacarosa y el jarabe de maíz de alta fructosa, se consumen en exceso como edulcorantes tanto en los países desarrollados como en desarrollo (Maarman et al. 2016). La principal fuente de fructosa a nivel de la industria de alimentos es el jarabe de maíz alto en fructosa (JMAF), que se adiciona a gran cantidad de productos como gaseosas y otras bebidas azucaradas, horneados, cereales de desayuno, postres, repostería, helados o golosinas (Esquivel-Solís y Gómez-Salas 2007). En este marco se destaca que el consumo de 1,5 litros de gaseosa puede aportar entre 88 y 129 g de fructosa (Zago et al. 2017).

La fructosa de la dieta es casi totalmente absorbida y metabolizada rápidamente por el hígado, lo que es muy diferente al metabolismo de la glucosa. Esto provoca efectos perjudiciales, como obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia, hiperuricemia, hipertensión, diabetes, progresión del síndrome metabólico, enfermedad del hígado graso no alcohólico, entre otros (Tappy y Le 2010, Bursac et al. 2014, Balakumar et al. 2016, Zago et al. 2017).

La dieta alta en fructosa asociada con la obesidad se caracteriza por la hipertrofia de los adipocitos y la inflamación crónica de bajo grado (Gambaro et al. 2018). La fructosa también estimula la DNL y causa inflamación y estrés oxidativo en el hígado (Tappy y Le 2010). En roedores, es un modelo ampliamente utilizado para el desarrollo de la obesidad y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (Kleinert et al. 2018, Jahn et al. 2019).

2.5.3. Digestión y absorción de la fructosa

La fructosa dietética se ingiere como monosacárido simple y también como parte del disacárido, sacarosa. La sacarosa es hidrolizada por la sacarasa (EC 3.2.1.10) en el borde del cepillo intestinal para producir una molécula de glucosa y una de fructosa (Keim et al. 2015).

El proceso de absorción de fructosa no se comprende por completo, pero se sugiere que ocurre por difusión facilitada, a través de una proteína transportadora de hexosas SLC2A5, también conocida como GLUT5, en un proceso no dependiente de sodio (Benyon 1998, Bray et al. 2004, Fornaguera y Gómez 2004). Este transportador tiene una alta afinidad por la fructosa ($K_m = 6 \text{ mM}$), se expresa en gran medida en la membrana luminal de los enterocitos (Sibley 2004), y también, en las membranas de los adipocitos, los riñones, los músculos y las células cerebrales (Douard y Ferraris 2008, Patel et al. 2015).

Se sabe que la fructosa ingresa a la circulación portal desde los enterocitos utilizando el transportador basolateral, GLUT2, que también transporta glucosa y galactosa. La expresión de GLUT5 aumenta en el tejido adiposo blanco e intestino horas después de la exposición a una dieta enriquecida con fructosa (Patel et al. 2015, Ferraris et al. 2018), lo que indica que el transportador está regulado por señales lumbales, específicamente de fructosa (Keim et al. 2015). El transportador de glucosa GLUT2 (SLC2A2) tiene menor afinidad por la fructosa ($K_m = 11 \text{ mM}$) que GLUT5 (Manolescu et al. 2007). GLUT2 es un contribuyente menor al transporte de fructosa intestinal (Wood y Trayhurn 2003), mientras que probablemente es un contribuyente importante a la captación de fructosa hepática, ya que GLUT5 no se expresa de forma robusta en el hígado (Wood y Trayhurn 2003, Karim 2012). SLC2A8, también conocido como GLUT8, también puede contribuir al transporte de fructosa hepatocelular (DeBosch et al. 2014).

La fructosa se absorbe más lentamente en el tracto intestinal que la glucosa, sacarosa o maltosa, y se metaboliza principalmente en el hígado, donde se convierte en glucosa y glucógeno (Wolfsdorf y Garvey 2015) o se almacena como fosfolípidos, triacilgliceroles y ácidos grasos (Narayanan y Jesudoss 2016).

2.5.4. Metabolismo de la fructosa

La primera enzima en el metabolismo de la fructosa es la fructoquinasa (también conocida como cetohecoquinasa, KHK), que existe como dos isoformas, A y C (Ishimoto et al. 2012). La fructosa es un sustrato pobre para la glucoquinasa hepática. En cambio, la fructoquinasa fosforila rápidamente la fructosa para generar fructosa-1-fosfato (F1P). La alta actividad e insensibilidad de KHK al estado energético celular explica la capacidad del hígado para extraer fructosa de manera eficiente (Hannou et al. 2018). La fructoquinasa C se expresa principalmente en hígado, intestino y riñón y tiene una alta afinidad por la fructosa, lo que resulta en un metabolismo rápido y un marcado agotamiento de ATP. En contraste, la fructoquinasa A se distribuye ampliamente, tiene baja afinidad por la fructosa y tiene efectos menos dramáticos sobre los niveles de ATP (Ishimoto et al. 2012).

La F1P se convierte en gliceraldehído y fosfato de dihidroxiacetona (DHAP) en una reacción reversible catalizada por la aldolasa B. Luego, el gliceraldehído es fosforilado por la triosa quinasa y el gliceraldehído-3-fosfato (GAP) resultante puede servir como un sustrato glucolítico o condensarse con DHAP en fructosa-1,6-bisfosfato (FBP) a través de la acción de la aldolasa B para ingresar a la vía gluconeogénica (Feinman y Fine 2013). DHAP y GAP son metabolitos glucolíticos/gluconeogénicos (Hannou et al. 2018). El gliceraldehído-3-fosfato (GAP) puede continuar en la síntesis de ácidos grasos a través de acetil-CoA o puede formar glicerol-3-fosfato, que se utiliza para sintetizar el esqueleto de glicerol en la síntesis de triglicéridos (Havel 2005) (**Figura 2**). En el hígado, el acetil-CoA proporciona carbonos para la síntesis de ácidos grasos, triglicéridos y colesterol (Esquivel-Solís y Gómez-Salas 2007, Goran et al. 2014). La sobreproducción de ácidos grasos libres luego se libera o se almacena en el hígado (DiNicolantonio et al. 2018).

Si bien la eficiencia y la rapidez con la que el hígado puede extraer y fosforilar la fructosa ingerida son probablemente importantes por su papel en la integración del metabolismo nutricional y del combustible sistémico, este metabolismo robusto también puede tener consecuencias perjudiciales. Por ejemplo, la fructosa conduce a un incremento de purinas y generación de ácido úrico: La fructoquinasa utiliza el ATP como donador del grupo fosfato, y al no existir un punto de control metabólico se presenta mayor gasto de ATP y las concentraciones del fosfato intracelular disminuyen; esto genera la activación de la AMP

desaminasa, lo que conduce al catabolismo de AMP a ácido úrico (Van Den Berghe et al. 1977, Lanaspá et al. 2011). La depleción de fosfato intracelular y ATP producen inhibición alostérica de las enzimas de degradación del AMP, lo que conduce a incrementar las concentraciones de inosina y favorecer la formación de ácido úrico con depleción de la poza de nucleótidos de adenina, estimulando la síntesis de nucleótidos de purina como una reacción de retroalimentación (Mayes 1993, Pérez et al. 2007).

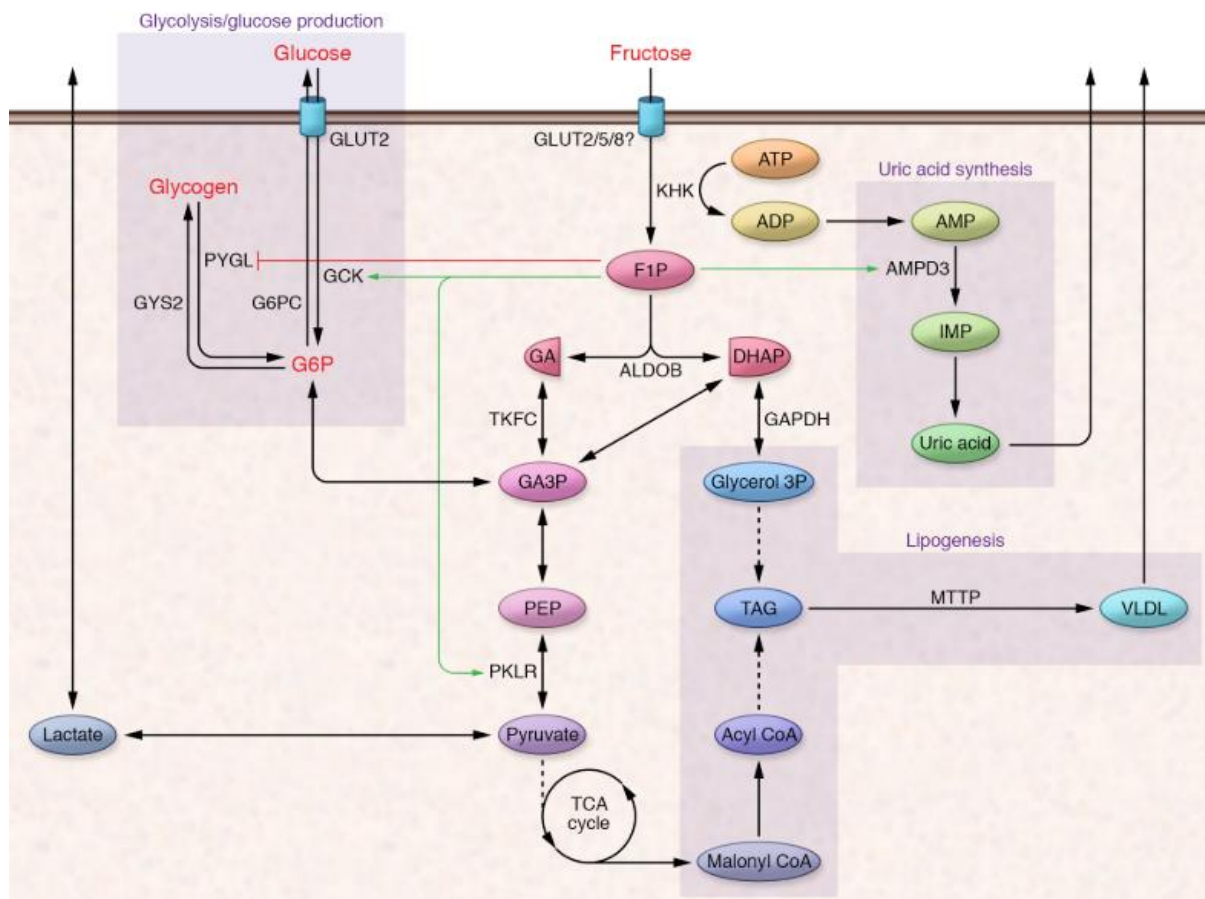


Figura 2. Metabolismo de la fructosa.

Fuente: Hannou et al. (2018).

2.5.5. Regulación del metabolismo de la fructosa

Si bien la glucosa y la fructosa tienen estructuras similares, su metabolismo es bastante diferente (Stanhope 2012). A diferencia de la glucosa, la fructosa se metaboliza sin requerir la secreción de insulina y sin aumentar la glucosa en plasma (Esquivel-Solís y Gómez-Salas 2007, Goran et al. 2014). El estado metabólico celular y el estado energético regulan

estrechamente el paso de la fosfofructoquinasa (PFK) en la glucólisis, lo que limita el flujo glucolítico hepático (Boscá y Corredor 1984). De particular interés, a diferencia de la glucosa, la fructosa evita los pasos regulados en el metabolismo, incluido el paso principal de la fosfofructoquinasa (PFK), ingresando como F1P (Mayes 1993) al ser fosforilada por la fructoquinasa, que no es inhibida por el ATP (Samuel 2011).

Además, se sabe que la fructosa regula al alza la isoforma C de la fructoquinasa (KHK-C) que es muy activa y está presente en el hígado (Ishimoto et al. 2012). El exceso de fructosa puede ser metabolizado a una velocidad muy alta en el hígado por KHK-C y puede conducir a la formación de acetil-CoA (DiNicolantonio et al. 2018). Por lo tanto, incluso cuando el ATP en el hígado es alto, la fructoquinasa metabolizará la fructosa para formar F1P que luego se escinde en DHAP y gliceraldehído por la enzima aldolasa B (Havel 2005). Como una de las tres isoformas de aldolasa (A, B y C), la aldolasa B, la isoenzima hepática de la fructosa-1,6-aldolasa (EC 4.1.2.13), también cataliza la escisión específica y reversible de la FBP. Esta enzima es igualmente activa con FBP y F1P, mientras que la aldolasa A y la aldolasa C, las otras dos isoenzimas de vertebrados, son más activas con FBP que con F1P (Esposito et al. 2002). La aldolasa B limita en parte la velocidad del metabolismo de la fructosa en el hígado, como lo demuestran los grandes aumentos en los niveles de F1P en el hígado después de la administración de grandes cargas de fructosa (Kim, M et al. 2016; Bu et al. 2018).

Escriba el texto aquí

Por lo tanto, como la fructólisis hepática no está restringida, las cargas de fructosa pueden dar lugar a expansiones grandes y rápidas en las reservas de hexosa y triosa-fosfato, lo que puede proporcionar un mayor sustrato para todas las vías metabólicas del carbono central, incluida la glucólisis, la glucogénesis, la gluconeogénesis, la lipogénesis y la fosforilación oxidativa (Hannou et al. 2018).

2.5.6. Efecto de la fructosa sobre el metabolismo lipídico

El consumo excesivo de fructosa puede tener efectos significativos sobre el metabolismo de los lípidos, contribuyendo a un aumento de los niveles de triglicéridos circulantes en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (Hannou et al. 2018). Debido a las diferencias en el metabolismo hepático de la glucosa y la fructosa, hay disponible una

fracción mayor de fructosa derivada de la dieta que los metabolitos de la glucosa para su conversión en grasa en el hígado a través de DNL en animales y humanos (Parks et al. 2008, Samuel 2011, Ishimoto et al. 2012, Crescenzo et al. 2013, Feinman y Fine 2013, Goran et al. 2014).

La activación del programa lipogénico se observa inmediatamente después de una sola carga de fructosa y contribuye al aumento de la secreción de triglicéridos de las VLDL (Sobrecases et al. 2010, Hudgins et al. 2011). Por lo tanto, la fructosa contribuye a la producción de triglicéridos hepáticos proporcionando sustrato para la síntesis de ácidos grasos y TG, y activando sistemas de señalización para mejorar la producción de lípidos (Hannou et al. 2018).

Por otro lado, la piruvato deshidrogenasa (PDH) cataliza la descarboxilación oxidativa del piruvato para formar acetil-CoA, sustrato para la síntesis de ácidos grasos. La regulación de PDH es dependiente de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK), y la fructosa puede inducir su activación a través del aumento de acetil-CoA, generando un continuo de aporte para la síntesis de ácidos grasos (Park et al. 1992). Además, el malonil-CoA generado a través de DNL limita la oxidación de los ácidos grasos al inhibir la CPT1, la enzima necesaria para la translocación de los ácidos grasos en las mitocondrias. La inhibición de CPT1 aumenta aún más la disponibilidad de ácidos grasos para la producción de triglicéridos. Los triglicéridos pueden incorporarse a VLDL y secretarse desde el hígado (Hannou et al. 2018).

En varios estudios se reporta que los niveles séricos de TC, TG y LDL-c aumentan y el nivel de HDL-c disminuye en ratas obesas (Jarukamjorn et al. 2016, Nimrouzi et al. 2020). La disminución de la concentración de HDL-c en ratas alimentadas con fructosa puede atribuirse a la disminución de las actividades de lipoproteína lipasa (LPS) y lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) en el plasma y en el hígado. LCAT, la enzima que cataliza la esterificación del colesterol con ácidos grasos, junto con LPS es responsable de la síntesis de HDL-c y desempeña un papel importante en el transporte y metabolismo del colesterol y los triglicéridos. La actividad disminuida de LCAT indica deterioro en la síntesis de HDL-c, así como en el metabolismo de triglicéridos en ratas alimentadas con fructosa. El efecto de la alimentación con fructosa sobre LCAT y LPS produce cambios en los componentes

lipídicos, principalmente en las concentraciones de triglicéridos, HDL-c y VLDL-c (Nandhini et al. 2002).

En general, la hiperlipidemia por el consumo de fructosa se explica a nivel molecular debido a la conjunción de dos procesos que son independientes de la señalización de insulina y que responden rápidamente a los cambios metabólicos: la menor oxidación de ácidos grasos y la mayor producción de enzimas lipogénicas (Pérez et al. 2007). También están involucrados factores de transcripción que regulan la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico, esto se detalla más adelante.

2.5.7. Efecto de la fructosa sobre la adipogénesis

Los estudios indican que la ingestión crónica de fructosa favorece la acumulación de tejido adiposo blanco a través de la activación de la adipogénesis (Hernández-Díazcouder et al. 2019). La relación entre fructosa y tejido adiposo es enfatizada por la expresión de GLUT5 en este tejido; activación de los componentes del sistema renina-angiotensina (RAS); disminución de la expresión de marcadores de termogénesis en el tejido adiposo pardo y aumento cuantitativo y funcional de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Hernández-Díazcouder et al. 2019). Después de una dieta alta en fructosa, se observa un aumento en la expresión de GLUT5 (principal portador de fructosa al interior de la célula) en el tejido adiposo blanco e intestino (Keim et al. 2015, Patel et al. 2015, Ferraris et al. 2018). La sobreexpresión de GLUT5 o su caída, aumentó y disminuyó, respectivamente, la diferenciación de los adipocitos (Du y Heaney 2012). Otro estudio mostró que la hipoxia asociada con la progresión de los adipocitos induce un aumento de la expresión de GLUT5, lo que sugiere mecanismos locales a través de GLUT5 en el tejido adiposo blanco que permiten su expansión (Wood et al. 2007).

Una dieta alta en fructosa aumenta el peso de tejido adiposo blanco y aumenta la expresión de algunos de los componentes del RAS (enzima convertidora de angiotensina (ACE), receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1) y angiotensina II (AngII)) y disminuye otros componentes (Enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y Receptor Mas (MASR)) en el tejido adiposo blanco de animales y humanos con obesidad (Giacchetti et al. 2000, Giani et al. 2009, Rabie et al. 2015, Chou et al. 2017, Seong et al. 2019). Se demostró en cultivo

celular de preadipocitos que el receptor AT2 está involucrado en la diferenciación de fases tempranas, contribuyendo al aumento de la expresión de PPAR γ , y la acumulación temprana de TG en el adipocito. Sin embargo, en el mismo estudio se puso de manifiesto que cuando los adipocitos maduros se tratan con un agonista de AT2R, se restaura su tamaño y se mejora la sensibilidad a la insulina (Shum et al. 2013). Además, la inhibición de la renina puede mejorar el síndrome metabólico, reducir los niveles de AngII y el estrés oxidativo en el tejido adiposo visceral de ratones alimentados con fructosa, lo que indica que la AngII en el tejido adiposo puede desarrollar un papel crucial en la patogénesis del síndrome metabólico en modelos murinos alimentados con dietas altas en fructosa (Chou et al. 2017). La inyección intracerebroventricular de angiotensina-(1-7) también atenúa los componentes del síndrome metabólico en ratas alimentadas con fructosa (Giani et al. 2009). En conjunto, estos hallazgos indican un papel clave de la fructosa en la modulación de los marcadores RAS en varios tejidos y que los bloqueadores de AngII / AT1R, así como los activadores del receptor de angiotensina-(1-7), pueden revertir, al menos en parte, los efectos nocivos de una dieta alta en fructosa.

2.5.8. Efecto de la fructosa sobre la termogénesis

La termogénesis también está modulada por el alto consumo de fructosa en el tejido adiposo marrón. Los ratones alimentados con una dieta alta en fructosa presentan un menor gasto energético y expresión de UCP1 en el tejido adiposo marrón (You et al. 2018). El consumo de fructosa en el corto plazo disminuye la ratio tejido adiposo marrón y visceral blanco en ratones, a pesar de no disminuir el peso aislado del tejido adiposo marrón, se observa un aumento de la deposición intracelular de lípidos por área de tejido (Machado et al. 2019). El incremento del peso del tejido adiposo marrón se justifica por el aumento de las gotitas de lípidos intracelulares, tras una disminución de la expresión de UCP1 y la activación de marcadores de adipogénesis, como PPAR γ (Qiang et al. 2012, Raiko et al. 2015, Dobner et al. 2017, Machado et al. 2019).

El consumo de fructosa también está asociado con la producción y liberación de ROS. Yamada et al. (2019) evidenciaron que la gran ingestión materna de fructosa induce la reducción del consumo de oxígeno (O₂), vía desregulación mitocondrial, y aumento del estrés oxidativo en la descendencia, en parte vía mecanismos epigenéticos que involucran a

la proteína desacoplante 5 (UCP5) y el factor de transcripción mitocondrial (TFAM) en el hipocampo de la descendencia. En otro estudio, las ratas resistentes a la insulina alimentadas con fructosa presentaban inhibición de la catalasa en el hígado y el corazón, aumentando su susceptibilidad al daño por estrés oxidativo (Cavarape et al. 2001). Farina et al. (2013) demostraron que los animales alimentados con una dieta alta en fructosa presentaron un aumento importante en la expresión de ROS, especialmente en la actividad de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa en el tejido adiposo, que fue revertida por la administración de antioxidantes. El aumento de ROS en el tejido adiposo en quienes se alimentaron con una dieta alta en fructosa es alarmante, ya que, además de la participación de ROS en importantes mecanismos disfuncionales en este tejido, existe fuerte evidencia de que pueden acelerar la adipogénesis, aumentando la acumulación de lípidos y la expresión de genes adipogénicos en el tejido adiposo blanco (Imhoff y Hansen 2010). Por tanto, predispone al estado obesogénico evidenciado en ratones alimentados con una dieta alta en fructosa. Los efectos inhibidores de las ROS inducen una disminución de la diferenciación de los adipocitos in vitro, lo que sugiere que el metabolismo oxidativo mitocondrial ejerce un papel esencial en la diferenciación de los adipocitos en el tejido adiposo blanco (Han et al. 2017, Lee et al. 2017).

2.5.9. Efecto de la fructosa en la regulación transcripcional

Además de proporcionar sustrato para la lipogénesis, el consumo crónico de fructosa aumenta la regulación transcripcional de DNL activando factores de transcripción claves, incluida la proteína de unión a elementos reguladores de colesterol 1c (SREBP1c) y ChREBP (Herman y Samuel 2016).

SREBP-1c promueve la síntesis de lípidos en el hígado y su expresión está regulada a nivel transcripcional y postraduccional por hormonas y nutrientes, como el consumo crónico de fructosa (Raghow et al. 2008). La insulina es un importante activador hormonal de la SREBP1c hepática (Li et al. 2010, Peterson et al. 2011). Aunque la alimentación aguda con fructosa no estimula directamente la secreción de insulina, la ingestión crónica de fructosa resulta en hiperinsulinemia y aumenta la expresión y activación hepática de SREBP1c (Koo et al. 2009, Haas et al. 2012, Pai et al. 2019). La fructosa también puede activar SREBP1c independientemente de la insulina, ya que SREBP1c responde a la alimentación con alto

contenido de fructosa en ratones con inactivación del receptor de insulina específico del hígado (Haas et al. 2012).

ChREBP acopla los metabolitos de los carbohidratos a la síntesis de lípidos al inducir las enzimas necesarias para el DNL (Uyeda y Repa 2006). ChREBP también puede suprimir la oxidación de ácidos grasos regulando a la baja enzimas como CPT1, en parte antagonizando el receptor PPAR α , un regulador transcripcional clave del programa de genes de oxidación de ácidos grasos (Boergesen et al. 2011, Benhamed et al. 2012). La observación de que los ratones deficientes en ChREBP son intolerantes a las dietas que contienen fructosa pero no a las dietas que contienen dextrosa sugiere un papel específico para ChREBP en la regulación del metabolismo de la fructosa (Iizuka et al. 2004, Kim et al. 2016). Además, la actividad de ChREBP fue marcadamente mayor en ratas alimentadas con alto contenido de fructosa en comparación con dietas isocalóricas con alto contenido de glucosa (Koo et al. 2009). Algunos autores demostraron que la ingestión de fructosa, pero no de glucosa, induce de forma aguda y robusta la expresión hepática de la potente isoforma ChREBP- β junto con sus dianas lipogénicas, fructolíticas y glucolíticas (Herman et al. 2012, Kim et al. 2016).

La eliminación de ChREBP en ratas alimentadas con fructosa reduce los niveles de triglicéridos circulantes, confirmando el papel de ChREBP en la dislipidemia mediada por fructosa (Erion et al. 2013). ChREBP regula de forma potente la DNL, y la DNL inducida por fructosa y se correlaciona fuertemente con la hipertrigliceridemia inducida por fructosa (Taskinen et al. 2017). Además, es posible que la alimentación con alto contenido de fructosa pueda aumentar las VLDL circulantes al mejorar la producción y secreción de VLDL y al reducir el aclaramiento de VLDL (Hannou et al. 2018).

2.5.10. Efecto de la fructosa sobre la saciedad

El consumo excesivo de fructosa se asocia consistentemente con un aumento de la adiposidad, que puede atribuirse al aumento de la ingesta calórica, así como a los efectos sobre el equilibrio energético y la distribución de nutrientes que son independientes de la ingesta calórica (Hannou et al. 2018). La fructosa se encuentra entre los azúcares más dulces, y la dulzura generalmente mejora la palatabilidad de los alimentos. Es probable que esto contribuya a la adición de azúcares que contienen fructosa como la sacarosa y el HFCS al

suministro de alimentos. La palatabilidad mejorada puede aumentar el consumo de alimentos y, por lo tanto, fomentar la sobrealimentación (Davis 1973). Además, la fructosa y la sacarosa pueden mejorar la palatabilidad e inducir conductas similares a la adicción, como atracones y dependencia, en parte estimulando las vías dopaminérgicas (Spangler et al. 2004, Wideman et al. 2005, Avena 2007, Tellez et al. 2016).

Adicionalmente, la fructosa y la glucosa tienen diferentes efectos sobre las hormonas involucradas en la regulación de la conducta alimentaria. A diferencia de la glucosa, la fructosa no estimula la secreción de insulina, una hormona que aumenta la señalización de saciedad central y reduce la conducta de alimentación hedónica (Woods et al. 1996, Figlewicz y Benoit 2009, Mebel et al. 2012, Labouèbe et al. 2013). La incapacidad de la fructosa para estimular directamente la secreción de insulina se debe probablemente al bajo nivel de expresión del transportador de fructosa GLUT5 en las células beta pancreáticas (Curry 1989).

La fructosa en comparación con el consumo de glucosa también da como resultado una disminución de los niveles circulantes de leptina, una hormona que sirve como una señal clave para que el cerebro disminuya el apetito y aumente el gasto energético (Havel 2005, Figlewicz y Benoit 2009, Teff et al. 2009). Una hipótesis planteada para explicar la asociación entre el consumo elevado de fructosa y la obesidad implica un fondo de resistencia a la leptina. La leptina es una hormona producida principalmente en el tejido adiposo blanco y participa en los mecanismos de saciedad (Lelis et al. 2020). Ratas sometidas a un consumo prolongado de una dieta alta en fructosa presentaban resistencia central y periférica a la leptina, lo que contribuía a la obesidad y la resistencia a la insulina (Shapiro et al. 2008). Esto puede estar asociado a varios mecanismos, como la disminución de la fosforilación del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) mediada por Janus Kinase (JAK) (que disminuye la respuesta anorexigénica asociada a leptina), a la señalización alterada del receptor de leptina, a deficiencias en el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica o fallo en el desencadenamiento posterior de la cascada citoplasmática implicada en la transcripción y traducción de marcadores regulados por la leptina (El-Haschimi et al. 2000, Scarpace y Zhang 2007, Shapiro et al. 2008).

Algunos estudios indican que la fructosa en relación con la ingestión de glucosa produce efectos diferenciales sobre las hormonas intestinales implicadas en la señalización de la saciedad, incluida una menor reducción de la hormona estimulante del hambre, la grelina (Teff et al. 2009), y un menor aumento de la hormona supresora del apetito, polipéptido similar al glucagón 1 (Kong et al. 1999, Lindqvist et al. 2008, Page et al. 2013). Por otro lado, además de la capacidad de la fructosa para modular periféricamente la liberación de hormonas de la saciedad, afecta a varios reguladores de la saciedad en el hipotálamo. La expresión de ARNm del péptido YY (PYY), el neuropéptido Y (NPY) y la pro-opiomelanocortina (POMC) se redujeron significativamente después del consumo de fructosa. Por otro lado, la expresión de ARNm del cannabinoide 1 (CB1) aumentó significativamente en respuesta a la fructosa (Lindqvist et al. 2008). Estos informes sugieren una importante regulación de la saciedad por el consumo de fructosa, que puede favorecer un desequilibrio en el consumo dietético que conduce a la obesidad (Lelis et al. 2020).

Los estudios en modelos animales han demostrado que la glucosa y la fructosa tienen efectos opuestos sobre la señalización de saciedad dentro del hipotálamo. El metabolismo de la glucosa en el hipotálamo da como resultado un aumento en los niveles de ATP y malonil coenzima A (CoA), una señal importante de saciedad, mientras que la fructosa administrada centralmente da como resultado una reducción de los niveles de ATP y malonil CoA y un aumento en la ingesta de alimentos (Seung et al. 2008). En seres humanos, la ingestión de fructosa versus glucosa tiene efectos diferenciales sobre el flujo sanguíneo hipotalámico y la reactividad de la corteza cerebral identificados por resonancia magnética funcional. Lo que sugiere que la fructosa y la glucosa tienen efectos distintos sobre la función cerebral que pueden afectar la conducta alimentaria (Luo et al. 2015, Page et al. 2013, Wölnerhanssen et al. 2015). Los avances en la tecnología de neuroimagen han facilitado la traducción de estos importantes hallazgos en animales en estudios en humanos (Page y Melrose 2016).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. LUGAR DE EJECUCIÓN Y DURACIÓN

El experimento de la presente investigación se llevó a cabo en las instalaciones del Laboratorio de Evaluación Biológica de Alimentos (LEBA), del Departamento Académico de Nutrición de la Facultad de Zootecnia de la Universidad Nacional Agraria La Molina (UNALM). La etapa experimental tuvo una duración de 10 semanas distribuidas de la siguiente manera:

- **Fase de adaptación:** Se recibieron a los animales experimentales y se mantuvieron en un periodo de adaptación por una semana, donde se les suministró una dieta estándar y agua *ad libitum*.
- **Fase experimental:** Administración de los tratamientos a los animales experimentales y agua *ad libitum*. Esta fase tuvo una duración de nueve semanas.

3.2. INSTALACIONES Y EQUIPOS

Se utilizaron jaulas individuales, cada una con un comedero y bebedero, además de una bandeja individual para el retiro diario de las excretas. Las jaulas estuvieron situadas en condiciones ambientales controladas de temperatura (22-25°C) y humedad relativa (40 a 50%) monitoreadas con un termohigrómetro. Se instalaron ventiladores y extractores para la renovación del aire y se utilizaron un deshumidificador y un calefactor para mantener las condiciones mencionadas. Hubo un control manual de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad durante todo el periodo de evaluación. Se limpió el ambiente diariamente y se realizaron limpiezas generales dos veces por semana. Los registros de peso de los animales y del alimento, fueron obtenidos empleando una balanza electrónica de alta precisión (marca JBC®); y el peso de órganos y tejidos, con una balanza analítica de alta precisión (marca JBC®).

En la elaboración del preparado de la dieta experimental se empleó una mezcladora eléctrica HOBART® de dieciocho litros de capacidad.

3.3. ANIMALES EXPERIMENTALES

La etapa experimental se desarrolló siguiendo las recomendaciones de la Guía para el uso y cuidado de los animales de laboratorio (Institute for Laboratory Animal Research 2009). Se emplearon 24 ratas albinas macho de la raza *Holtzman* de 60 días de edad con un peso promedio de 153 gramos, procedente del LEBA, distribuidas al azar en cuatro (4) tratamientos considerando seis (6) repeticiones por tratamiento, obteniendo 24 unidades experimentales (jaulas), con una rata cada una.

3.4. PROTOCOLO DE ALIMENTACIÓN Y SUPLEMENTACIÓN

La duración del ensayo biológico fue de 10 semanas y consistió en proveer a los animales de una dieta estándar (DE) o una dieta alta en fructosa (DF) y agua de mesa envasada *ad libitum*. Se administraron 0.2 mL de CLA (50% cis-9, trans-11; 50% de trans-10, cis-12) o ácido linoleico (AL) (control). Para las dosis de los tratamientos utilizados en la investigación se utilizó la metodología propuesta por Nazari et al. (2016), quienes reportaron un beneficio tras el uso de una dosis de 0.5 ml CLA/kg de peso. Además, cada dosis de aceite administrada correspondió a aproximadamente el 1% de la ingesta diaria dietética.

Se utilizó el Ácido Linoleico Conjugado (CLA) marca SUNDOWN® NATURALS en cápsulas, con un contenido de 1500 mg de aceite de cártamo con 78-84% de CLA (50% cis-9, trans-11; 50% de trans-10, cis-12); y aceite de maíz comercial marca FLORIDA (60% de ácido linoleico, AL) como control.

La dieta alta en fructosa (DF) fue preparada en el LEBA teniendo como base alimenticia al alimento comercial o dieta estándar (DE) para ratas fabricado por el Programa de Investigación y Proyección Social en Alimentos de la Universidad Nacional Agraria La Molina. La composición química y valor nutricional de éste fueron reportados en su etiquetado y se muestran en el **Cuadro 1**. Para obtener la dieta con un mínimo de 10% de fructosa, se mezcló de manera homogénea el alimento comercial (65% w/w) y miel (35%

w/w), se prepararon 2 kg de la dieta cada tres días y la mezcla obtenida fue colocada en un recipiente y almacenada en refrigeración. El alimento comercial para ratas fue proporcionado en sacos cada dos semanas almacenándose en un ambiente ventilado a temperatura ambiente. La cantidad de fructosa de la dieta se calculó considerando que el consumo mínimo de alimento por rata es de 20 g, entonces el consumo de cada animal fue de 2 g de fructosa como mínimo por día. La composición química y valor nutricional de la Dieta alta en fructosa (DF) se muestra en el **Cuadro 2**.

Cuadro 1. Composición y valor nutricional del alimento comercial o dieta estándar (DE).

Componente	Contenido
Energía Metabolizable, Kcal/kg	2900
Proteína Digestible mín., %	17.00
Grasa máx., %	6.00
Fibra máx., %	4.00
Humedad máx., %	14.00
Lisina Digestible mín., %	0.92
Met +Cis Digestible mín., %	0.98
Fósforo Disponible mín., %	0.37
Calcio mín., %	0.63

Fuente: Programa de Investigación y Proyección Social en Alimentos-UNALM; compuesto por harina de maíz, torta de soya 48, harina integral extruida de soya, subproductos de trigo, aceite de palma, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, cloruro de colina 60%, cloruro de sodio, aminoácidos sintéticos, premezcla Vit-Min., antioxidantes y antifúngicos.

Cuadro 2. Composición y valor nutricional de la dieta alta en fructosa (DF).

Componente	Contenido
Energía Metabolizable, Kcal/kg	3017
Humedad, %	18.02
Proteína Total, %	11.65
Grasa total, %	1.62
Fibra Cruda, %	2.32
Ceniza, %	6.26
Extracto Libre de Nitrógeno, %	60.13

Fuente: Laboratorio de Evaluación Nutricional de Alimentos (LENA).

Tratamientos:

Después del período de adaptación (una semana) con la dieta estándar, los animales experimentales recibieron los siguientes tratamientos:

T1: Dieta estándar + 0.2 mL de Ácido linoleico

T2: Dieta estándar + 0.2 mL de CLA

T3: Dieta alta en fructosa + 0.2 mL de Ácido linoleico

T4: Dieta alta en fructosa + 0.2 mL de CLA

3.5. ANESTESIA Y EUTANASIA

Estos procedimientos se establecieron según las directrices de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria (AVMA 2013). Se definieron intervenciones que controlasen el posible dolor y sufrimiento generado durante cada procedimiento. De esta manera, la manipulación y sujeción de los animales se realizaron siguiendo las recomendaciones propuestas por Mourelle et al. (2013) y Maurer et al. (2008).

Al inicio y final de la fase experimental se estableció un protocolo para colectar las muestras de sangre y datos biométricos, además de brindar seguridad al experimentador y evitar daño o sufrimiento a los animales. El protocolo consistió en someter a un ayuno de 12 horas, realizar una revisión clínica y pesaje de los animales. Luego, se procedió a anestesiarse a los animales con Xilacina al 2% (Dormi-Xyl® 2) y Ketamina al 10% (Halatal® KT), los cuales fueron aplicados en una sola toma por vía intraperitoneal a razón de 5 mg/kg P.V. y 60 mg/kg P.V., respectivamente (Stewart 2017). Pasado el tiempo de acción de 30 a 45 minutos (Sarradell et al. 2010), se realizaron las medidas biométricas y por último, la colección de las muestras de sangre aplicando el método de “wrapping” (Hau y Schapiro 2002) que permitía dejar expuesta la zona de la cola para la extracción.

El sacrificio de los animales al finalizar la fase experimental (décima semana) se llevó a cabo aplicando una inyección por vía intracardiaca con pentobarbital sódico (60mg/kg) a cada animal previamente anestesiado (Carbone 2014). Luego de confirmar la muerte de cada animal por la ausencia del latido cardíaco, se procedió a extraer los órganos y depósitos de grasa subcutánea y visceral de diferentes regiones corporales. Para la necropsia de las ratas se emplearon equipos de disección, hojas de bisturí, tijeras, guantes y bolsas descartables.

Las instalaciones contaron con espacios independientes para la estadía, manipulación de los animales y las mediciones necesarias para el correcto desarrollo de la investigación.

3.6. MEDICIONES

3.6.1. Peso vivo y ganancia de peso

Se evaluó el peso corporal de los animales al finalizar la fase de adaptación y una vez por semana durante el experimento, obteniéndose 10 valores por unidad experimental. El procedimiento consistió en colocar al animal en un frasco liviano (previamente tarado en la balanza) con el objetivo de evaluar el peso en gramos (g) evitando que el animal se mueva constantemente y asegurando que la balanza mantenga una posición fija. La ganancia de peso se obtuvo calculando la diferencia entre el peso al finalizar el experimento y el peso inicial.

3.6.2. Consumo de alimento y Conversión Alimentaria

a) Consumo de alimento

El consumo de alimento, expresado en gramos, se calculó de manera indirecta mediante la diferencia entre el alimento suministrado diariamente y el residuo del mismo durante toda la fase experimental; para ello se pesaron diariamente los residuos de cada comedero. El consumo en términos energéticos (kcal) se calculó multiplicando el total del alimento en gramos por el equivalente calórico de cada dieta experimental (**Cuadros 1 y 2**). El consumo energético promedio por semana se calculó dividiendo el total de la ingesta calórica de la semana entre el número de días, obteniéndose nueve valores por unidad experimental correspondiente a cada semana.

b) Conversión alimentaria, eficiencia de conversión de alimento y eficiencia calórica

La conversión alimentaria se determinó como la cantidad de alimento consumido (g) dividida entre el aumento de peso corporal (g) y la eficiencia de conversión de alimento,

como la inversa de este valor (Olguin et al. 2015). Por último, la eficiencia calórica se midió como aumento de peso entre el consumo de energía, g/kcal (Yu et al. 2019).

3.6.3. Parámetros biométricos e índices corporales

a) Longitud Naso-Anal (LNA)

Esta variable fue evaluada al inicio y final de la etapa experimental con la finalidad de determinar el crecimiento del animal y su relación con el peso y con otras variables de índole somatométrica. Se evaluó a cada animal anestesiado sobre una mesa en decúbito ventral (ver **Figura 3**) utilizando un vernier profesional de aluminio, tomando la longitud representada desde el hocico hasta el ano, siendo expresado en centímetros (Cossio et al. 2010). El crecimiento del animal se determinó mediante la diferencia entre la Longitud Naso-Anal final e inicial.

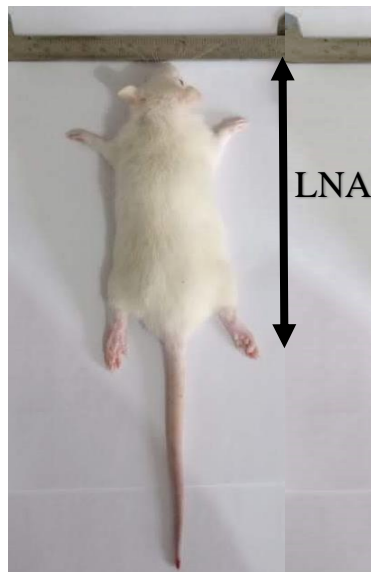


Figura 3. Medición de la Longitud Naso-Anal (LNA).

b) Índice de Lee

Este índice se determinó al inicio y final de la etapa experimental y se calculó de la siguiente manera:

$$\text{Índice de Lee} = \frac{\sqrt[3]{\text{Peso corporal (g)}}}{\text{LNA (cm)}}$$

El valor obtenido es utilizado en investigaciones como un predictor de obesidad, un valor igual o menor a 0.300 fue considerado como normal, mientras que un valor mayor a 0.300 fue considerado como obeso (Bernardis y Patterson 1968, Lobato et al. 2012).

c) Índice de Masa Corporal

El peso corporal y la longitud naso-anal se usaron para determinar el índice de masa corporal (IMC) expresado en g/cm^2 (Diniz et al. 2008, Muhammad et al. 2019). El cálculo de este índice fue de la siguiente manera:

$$IMC = \frac{Peso\ corporal\ (g)}{LNA^2(cm^2)}$$

Novelli et al. (2007) demostró la efectividad de trabajar con esta variable ya que el IMC estuvo asociado con el perfil de dislipidemias y estrés oxidativo, además de predecir las consecuencias negativas de la obesidad en ratas.

d) Área de superficie

Este índice se determinó al inicio y final de la etapa experimental y se calculó según lo reportado por Diniz et al. (2008) de la siguiente manera:

$$\text{Área de superficie} = \text{Peso corporal (g)}^{0.7}$$

e) Perímetro de cuello, torácico y abdominal

Para la toma de estas mediciones, el animal anestesiado se ubicó en una mesa en posición decúbito dorsal con las patas ligeramente separadas del cuerpo y se utilizó una cinta métrica marca SECA. El perímetro de cuello fue obtenido bordeando el mismo la altura inmediatamente anterior a la pata delantera del animal (Tay 2018). El perímetro torácico se midió a inmediatamente detrás de la pata delantera del animal y el perímetro abdominal, en la parte media del abdomen (Angélico et al. 2012). Todas las mediciones se expresaron en centímetros y se reportaron los incrementos calculados como la diferencia entre el valor final y el inicial.

3.6.4. Deposición de grasa corporal y peso de órganos

a) Deposición de grasa corporal

Posterior a la aplicación del protocolo anestésico y la eutanasia se realizó una incisión longitudinal en la parte anterior del cuerpo del animal, para extraer la adiposidad localizada en las zonas inguinal, epididimal, retroperitoneal y perirrenal (Lehnig et al. 2019) (ver **Figura 4**). La grasa interescapular se obtuvo de la parte posterior al cuello. Estos depósitos fueron identificados según el diagrama de distribución de los depósitos de grasa identificados por Chusyd et al. (2016). En la presente investigación la grasa subcutánea (GS) está constituida por la grasa inguinal e interescapular y, la grasa visceral (GV), por la grasa epididimal, retroperitoneal y perirrenal; y la grasa total (GT), por la suma total de los depósitos mencionados. Se pesaron los depósitos y se expresaron en gramos en relación al peso final.

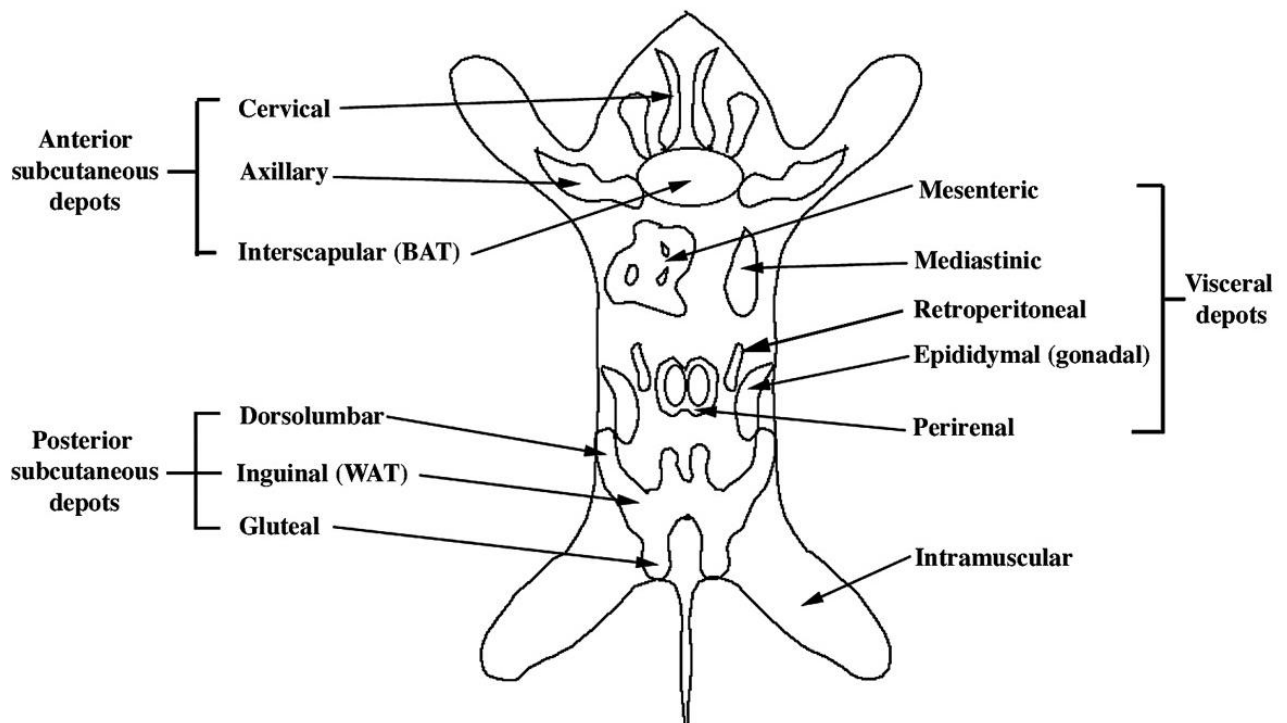


Figura 4. Diagrama de distribución de los depósitos de grasa en la rata.

Fuente: Lehnig et al. (2019).

b) Peso relativo del hígado y riñones

Se pesaron el hígado y los riñones y se expresaron en función del peso corporal según Olguin et al. (2015). Este indicador se considera un indicador más preciso en comparación con el peso absoluto de los órganos de acuerdo a Ijioma et al. (2018), debido a que permite eliminar el sesgo producido por las diferencias en el peso corporal de los animales. El peso relativo del hígado y los riñones se determinó a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Peso relativo de } \acute{o}\text{rganos} = \left(\frac{\text{Peso absoluto del } \acute{o}\text{rgano (g)}}{\text{Peso corporal total (g)}} \right) \times 100$$

3.6.5. Bioquímica Sanguínea

Se obtuvieron las muestras de sangre realizando un pequeño corte en el extremo de la cola de los animales mientras se encontraban anestesiados al inicio y final de la fase experimental, según el protocolo descrito anteriormente (Parasuraman et al. 2010).

a) Nivel de Glucosa en sangre

Se determinó la concentración sanguínea de glucosa, empleando el equipo On Call® Advanced Blood Glucose Monitoring System marca ACON y el kit de diagnóstico On Call® Advanced Blood Glucose Test Strips (N° Cat. G134-101) según Bagul et al. (2012), el cual sigue la metodología de la catalización selectiva de la oxidación de glucosa. Los valores se expresaron en miligramos por decilitro (mg/dl). La información de este kit comercial se presenta en el **Anexo II**.

b) Perfil lipídico en sangre

Se determinó la concentración sanguínea de triglicéridos (TG) y lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) empleando el equipo Mission® Cholesterol Monitoring System marca ACON y el kit de diagnóstico Test Devices - 3-1 Lipid Panel (N° Cat. C131-2041), el cual sigue la metodología de reflectometría (Ma et al. 2016). Los valores se expresaron en miligramos por decilitro (mg/dl). La información relacionada a este kit comercial se presenta

en el **Anexo II**. El colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se calculó como TG entre 5 (Diniz et al. 2008). Se reportó el incremento de Triglicéridos (mg/dl) como la diferencia entre el valor final y el inicial; y, la disminución de HDL-c (mg/dl) como la diferencia entre el valor inicial y el final.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó un diseño completamente al azar (DCA) con arreglo factorial 2x2. Los factores fueron el tipo de dieta con dos niveles (Dieta estándar y Dieta alta en fructosa) y el nivel de inclusión de CLA también con dos niveles (0% y 1%). Teniéndose 4 tratamientos con 6 repeticiones en cada uno, utilizándose 24 ratas como unidades experimentales.

Los datos obtenidos fueron procesados mediante el análisis de varianza de dos vías usando el programa R-3.6.2 y R Studio Desktop 1.3.959 para Windows (64 bit). Se utilizó la prueba de Tukey, con el objetivo de determinar si la media de las diferencias entre dos muestras pareadas es diferente de 0. Previamente se realizó la validación de supuestos, es decir la Prueba de Normalidad con el Método de Shapiro y la Prueba de Homogeneidad de Varianzas con el Test de Bartlett. El Modelo Aditivo Lineal fue el siguiente:

$$Y_{ijk} = \mu + A_i + B_j + (AB)_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

Donde:

Y_{ijk} = Valor estadístico de cada observación en cada unidad experimental.

μ = Efecto de la media general del experimento.

A_i = Efecto del factor A (Tipo de dieta).

B_j = Efecto del factor B (Nivel de inclusión de CLA).

$(AB)_{ij}$ = Efecto de la interacción de los tratamientos (en el i-ésimo nivel de A, con el j-ésimo nivel B).

ε_{ijk} = Efecto aleatorio o error en la obtención de Y_{ijk}

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos al iniciar el experimento, luego de la semana de adaptación, se muestran en el **Cuadro 3** y en los **Anexos III, IV, V y VI**, cada valor corresponde al promedio de seis unidades experimentales de cada tratamiento. En el **Cuadro 3** se observa que los parámetros biométricos (peso corporal, longitud naso-anal, área de superficie, perímetros, Índice de Masa Corporal, Índice de Lee) y los análisis bioquímicos (concentración sanguínea de triglicéridos, HDL-c, VLDL-c y glucosa) de los diferentes grupos de animales (1, 2, 3 y 4) fueron similares ($P>0.05$). Estos resultados eran esperados debido a que se utilizaron ratas de la misma raza y edad, se mantuvieron en condiciones homogéneas y controladas (acostumbramiento) hasta el inicio de la fase experimental.

Los datos obtenidos al finalizar las nueve semanas de la fase experimental se muestran los **Cuadros 4-8** y en el **Anexo III y Anexos VII al XV**. En el **Cuadro 4** se muestran las variables relacionadas a la variación final del peso corporal y el consumo de alimento. En los **Anexos VII, VIII, X y XI** se presentan estas variables en función del tiempo, y en las **Figuras 5, 6 y 7** se muestran el peso corporal por tratamiento, en función al tipo de tipo de dieta o suplementación, y el consumo promedio por semana obtenidos durante el período experimental, respectivamente.

4.1. PESO CORPORAL Y GANANCIA DE PESO

Los resultados del peso corporal final y la ganancia de peso obtenidos se detallan en el **Cuadro 4**, en la **Figura 5** y en los **Anexos III, VII y VIII**, respectivamente. No hubo interacción significativa ($P>0.05$) entre los factores tipo de dieta e inclusión de CLA para las variables mencionadas. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas ($P<0.05$) en los efectos principales, tipo de dieta e inclusión de CLA.

Cuadro 3. Parámetros biométricos y perfil bioquímico de ratas *Holtzman* obtenidos al finalizar el período de adaptación (una semana).

Variables	Tratamiento ¹				Probabilidad
	1	2	3	4	
Peso corporal, Inicial (g)	154.83 ²	153.67	154.17	150.50	0.949
Parámetros biométricos					
Longitud Naso-Anal, cm	17.05	17.58	17.82	17.57	0.524
Índice de Lee	0.315	0.298	0.302	0.303	1.246
Índice de Masa Corporal (g/cm ²)	0.53	0.50	0.49	0.49	0.441
Área de superficie (g ^{0.7})	34.08	33.91	33.99	33.42	0.949
Perímetro de cuello, cm	9.35	8.67	8.82	9.27	0.094
Perímetro torácico, cm	11.75	11.90	11.50	11.73	0.842
Perímetro abdominal, cm	13.52	13.15	13.15	13.13	0.814
Perfil Bioquímico					
Triglicéridos (mg/dl)	22.67	23.00	22.50	27.17	0.528
HDL-c (mg/dl)	45.50	53.83	64.33	58.83	0.098
VLDL-c (mg/dl)	4.53	4.60	4.50	5.43	0.528
Glucosa (mg/dl)	85.33	75.00	68.83	78.50	0.544

¹ Tratamientos: 1, Dieta estándar (DE) + 0% CLA; 2, DE + 1% CLA; 3, Dieta alta en fructosa (DF) + 0% CLA; 4, DF + 1% CLA.

² Valores promedio de seis animales por tratamiento.

Cuadro 4. Peso corporal, ganancia de peso y consumo de alimento de ratas *Holtzman* obtenidos al finalizar la fase experimental (nueve semanas).

Tratamiento	Dieta	CLA	Peso corporal final (g)	Ganancia de peso (g)	Consumo de Alimento (g)	Consumo de Alimento (kcal)	
1	DE	0%	335.17	180.33	1219.83	3537.52	
2	DE	1%	295.67	142.00	1069.50	3101.55	
3	DF	0%	344.00	189.83	1291.00	3894.95	
4	DF	1%	329.50	179.00	1202.17	3626.94	
Efecto de la Dieta			DE	315.42 ^b	161.17 ^b	1144.67 ^b	3319.53 ^b
			DF	336.75 ^a	184.42 ^a	1246.58 ^a	3760.94 ^a
Efecto del nivel de CLA			0%	339.58 ^a	185.08 ^a	1255.42 ^a	3716.23 ^a
			1%	312.58 ^b	160.50 ^b	1135.83 ^b	3364.24 ^b
Probabilidad							
Dieta (D)			0.017	0.003	0.011	0.001	
Nivel de CLA			0.004	0.002	0.004	0.004	
D*CLA			0.143	0.057	0.408	0.445	

^{ab}: Letras distintas como superíndices dentro de una columna indican diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$). T1: Dieta estándar (DE) + 0% CLA; T2: DE + 1% CLA; T3: Dieta alta en fructosa (DF) + 0% CLA; T4: DF + 1% CLA.

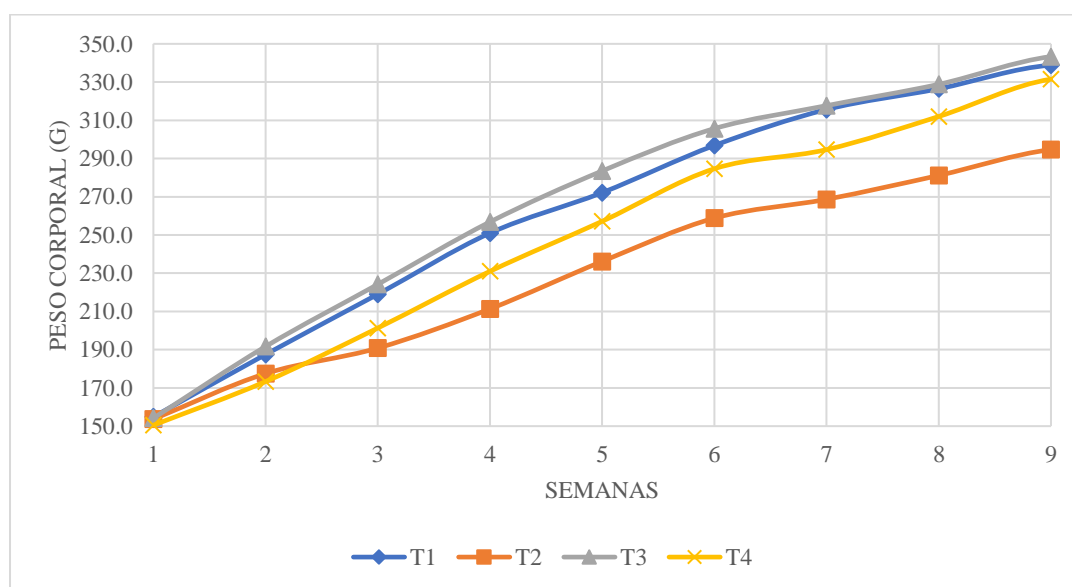


Figura 5. Peso corporal promedio por semana durante el período experimental. T1: Dieta estándar (DE) + 0% CLA; T2: DE + 1% CLA; T3: Dieta alta en fructosa (DF) + 0% CLA; T4: DF + 1% CLA.

El peso corporal y la ganancia de peso fueron significativamente menores ($P < 0.05$) en los roedores que consumieron CLA, situación también observada por Aydın et al. (2018) quienes administraron CLA a ratas durante 30 días. Además, el mismo efecto del CLA fue reportado en ratas obesas (Zhou et al. 2008), ratas con esteatosis hepática (Romero-Sarmiento et al. 2012) y ratas que consumieron sacarosa (Diniz et al. 2008). Estos resultados son consistentes con otros estudios que evaluaron el efecto reductor del CLA sobre el peso corporal, para el cual se han sugerido múltiples mecanismos de acción a partir de estudios en animales y humanos (Pariza 2004, Park 2009, Park y Pariza 2007). El CLA, incluso, puede inducir o suprimir genes relacionados al metabolismo lipídico al ser ligando de ciertos factores de transcripción (Moya-Camarena et al. 1999, Tsuboyama-Kasaoka et al. 2000, Khan y Vanden 2003, Rubin et al. 2012, Yang et al. 2015).

El peso corporal y la ganancia de peso fueron significativamente mayores ($P < 0.05$) en la dieta alta en fructosa. Estos resultados coinciden con el aumento significativo en el peso corporal en estudios con ratones (Gambaro et al. 2020) y ratas (Pai et al. 2019). Las dietas altas en fructosa o grasa se utilizan normalmente como modelo para inducir el incremento de peso corporal en roedores (Nimrouzi et al. 2020, Yu et al. 2019) caracterizado por un aumento de la adiposidad (Tappy et al. 2010).

Otros autores no han encontrado diferencias significativas en el peso corporal con la ingestión de CLA (Pereira et al. 2012, Baraldi et al. 2016, Rossignoli et al. 2018) o fructosa (Kopf et al. 2014, Olguin et al. 2015, Hanousková et al. 2019, Muhammad et al. 2019). Es importante mencionar las diferencias entre estos estudios, como concentración de fructosa (10, 20, 23, 26.5%), tiempo de experimentación (20-90 días), cepa de rata o ratón, entre otros. Kostogryz y Pisulewski (2010) evaluaron ratas *Wistar* y no encontraron diferencias significativas en el peso corporal con la suplementación con CLA (1.0%) o consumo de fructosa (63.2%). Sin embargo, no estudiaron los cambios en la composición corporal de las ratas y el tiempo de ensayo (21 días) fue menor comparado con el presente estudio (nueve semanas).

Los resultados del peso corporal promedio por semana se detallan en la **Figura 5** y los registros en los **Anexos VII y VIII**. No hubo interacción entre los factores en ninguna secuencia en el tiempo. Sin embargo, analizando los efectos principales, el peso corporal

mostró diferencias significativas respecto a la inclusión de CLA desde la segunda semana y respecto al tipo de dieta, desde la octava semana (**Figura 6**). Es decir, el efecto de la dieta (alta en fructosa) sobre el peso corporal se observa más tardíamente (octava semana) en comparación con el efecto del CLA (segunda semana).

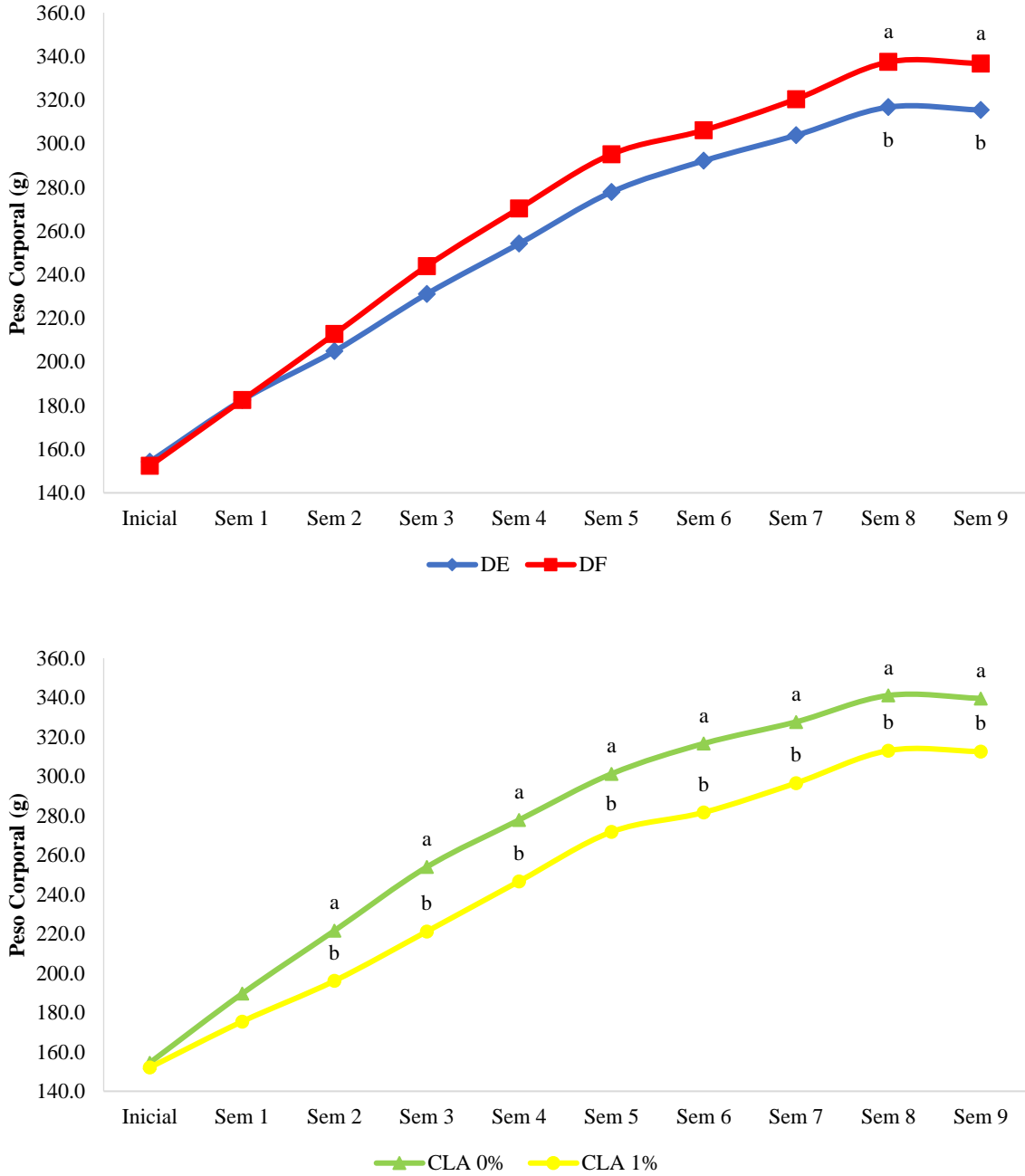


Figura 6. Peso corporal promedio por semana en función al tipo de dieta (arriba) y de la suplementación (debajo).

ab: Letras distintas como superíndices indican diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$). DE: Dieta estándar, DF: Dieta alta en fructosa, CLA: Ácido linoleico conjugado.

Zhang et al. (2020) evaluaron la respuesta al consumo de fructosa en cepas de ratones endogámicos genéticamente divergentes, C57BL/6J (B6), DBA/2J (DBA) y FVB/NJ (FVB) ya que tienen diferencias genéticas más amplias y demuestran características fisiológicas y patológicas distintas. Respecto a la ganancia de peso corporal y el consumo de fructosa, Zhang et al. (2020) reportaron diferencias significativas desde la semana 8 en los ratones DBA (igual que en este estudio), Gambaro et al. (2018) desde la semana 5 en ratones suizos, y Sud et al. (2017), desde la semana 3 en ratones machos (C57BL y 6J), observándose que en aquellos estudios que usaron una concentración de fructosa más alta, el efecto en el peso corporal fue en menor tiempo. En el presente estudio fue en la octava semana, posiblemente porque el contenido de fructosa no es extremadamente elevado como otros estudios (10%).

4.2. CONSUMO DE ALIMENTO

Los resultados del consumo de alimento total (en gramos y kilocalorías) se detallan en el **Cuadro 4** y en el **Anexo IX**, respectivamente. No hubo interacción significativa ($P > 0.05$) entre los factores para la variable en mención. Al analizar los efectos principales, se encontraron diferencias ($P < 0.05$) para los dos factores. El consumo de alimento fue significativamente menor con la inclusión de CLA, mientras que, aumentó en la dieta alta en fructosa ($P < 0.05$).

Los resultados del consumo de alimento en función del tiempo (promedio semanal) se detallan en la **Figura 7** y en los **Anexos X y XI**. No hubo interacción significativa ($P > 0.05$) entre los factores para la variable consumo de alimento en ninguna de las nueve semanas. Sin embargo, al analizar los efectos principales, se encontraron diferencias ($P < 0.05$) para los dos factores, tipo de dieta e inclusión de CLA, a partir de la segunda semana. Es decir, el consumo de alimentos fue mayor con la dieta alta en fructosa, y fue menor con la inclusión de CLA, ambos significativamente diferentes desde la segunda semana hasta la última semana (novena).

Diniz et al. (2008) reportaron que la ingesta total de energía no cambió significativamente según la suplementación con CLA y el tipo de dieta (con y sin sacarosa). Al contrario, en la presente investigación tanto el consumo de alimento y el peso corporal fueron menores ($P < 0.05$) con la inclusión de CLA, se podría concluir que el menor peso corporal es

consecuente con el menor consumo de calorías. Sin embargo, Yeganeh et al. (2017) reportaron que la ingesta diaria promedio de ratones obesos alimentados con CLA t10-c12 se mantuvo constante pero su peso corporal fue menor, principalmente por la pérdida de grasa y un mayor número de células con localización del factor de transcripción de adipocitos beige Tbx-1, deduciendo que el CLA afecta la expresión de genes asociados con el metabolismo de los adipocitos.

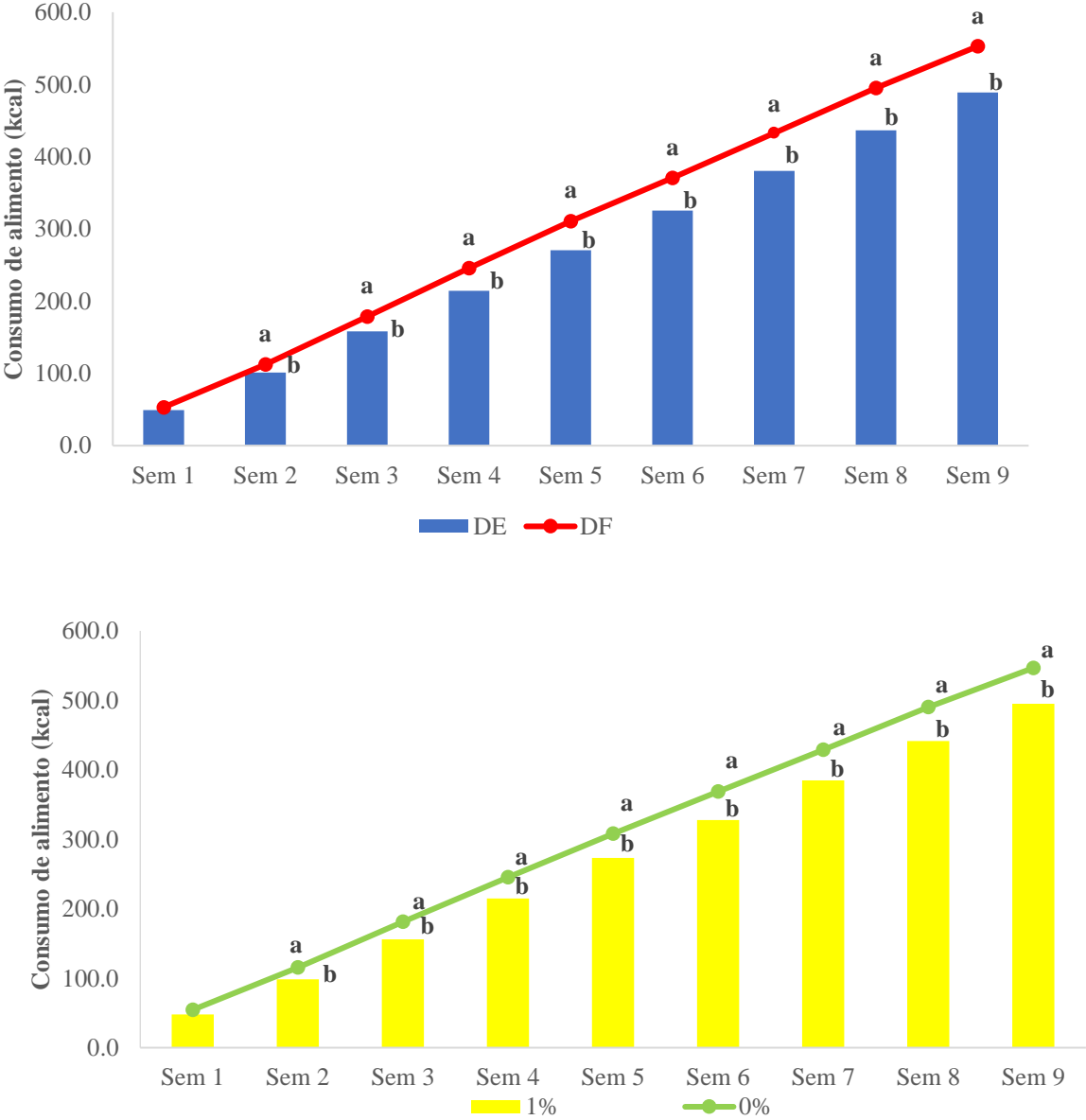


Figura 7. Consumo de alimento promedio por semana en función al tipo de dieta (arriba) y de la suplementación ^{CLA} (abajo).

^{ab}: Letras distintas como superíndices indican diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$). DE: Dieta estándar, DF: Dieta alta en fructosa, CLA: Ácido linoleico conjugado.

Las ratas alimentadas con la dieta alta en fructosa presentaron un valor significativo ($P < 0.05$) mayor para el consumo de alimentos, tanto en cantidad como en calorías, respecto a la dieta estándar. Esto concuerda con lo reportado por Pai et al. (2019), Gambaro et al. (2020) y Yu et al. (2019), quienes encontraron un aumento significativo en la ingesta diaria promedio de calorías por rata que consumieron dietas altas en fructosa. Yu et al. (2019) reportaron que la ingesta calórica fue mayor en las ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y alta en fructosa que en las ratas alimentadas con una dieta normal, incluso si las ratas de todos los grupos tenían acceso libre a alimentos y agua, al igual que en el presente experimento.

Según Lelis et al. (2020) el aumento del consumo de fructosa disminuye la saciedad, favoreciendo un balance energético positivo. Mientras que la glucosa aumenta la señalización de saciedad y reduce la ingesta de alimentos (Page y Melrose 2016). En comparación con la glucosa, la ingestión de fructosa produce menores aumentos en los niveles circulantes de insulina, leptina y polipéptido similar al glucagón 1, hormonas que aumentan la saciedad (Havel 2005, Figlewicz y Benoit 2009, Teff et al. 2009, Mebel et al. 2012, Labouèbe et al. 2013, Lelis et al. 2020) y es menos potente para suprimir la hormona orexigénica grelina (Teff et al. 2004, 2009).

El mayor consumo de alimentos en la dieta alta en fructosa, también podría explicarse por otros mecanismos. Así, se mencionan que el consumo prolongado de fructosa produce resistencia central y periférica a la leptina (Shapiro et al. 2008), afecta la señalización (Seung et al. 2008) y a varios reguladores de la saciedad en el hipotálamo (Lindqvist et al. 2008). La fructosa y la glucosa posiblemente tengan efectos distintos sobre la función cerebral que pueden afectar la conducta alimentaria (Page et al. 2013, Luo et al. 2015, Wölnerhanssen et al. 2015).

4.3. CONVERSIÓN ALIMENTARIA, EFICIENCIA DE CONVERSIÓN DE ALIMENTO Y EFICIENCIA CALÓRICA

Los resultados de conversión alimentaria, eficiencia de conversión de alimento y eficiencia calórica (g/kcal), se detallan en el **Cuadro 5** y en el **Anexo IX**, respectivamente. Hubo interacción significativa ($P < 0.05$) entre los factores tipo de dieta e inclusión de CLA para las variables en mención. Es decir, la conversión alimentaria, eficiencia de conversión de

alimento y eficiencia calórica no son iguales cuando se suministra CLA en dos tipos de dieta, estándar y alta en fructosa.

Cuadro 5. Conversión alimentaria, eficiencia de conversión de alimento y eficiencia calórica (g/kcal) obtenidos al finalizar la fase experimental (nueve semanas).

Tratamiento	Dieta	CLA	Conversión alimentaria	Eficiencia de conversión de alimento	Eficiencia calórica (g/kcal)
1	DE	0%	6.79 ^b	0.148 ^a	0.051 ^a
2	DE	1%	7.53 ^a	0.133 ^b	0.046 ^b
3	DF	0%	6.85 ^b	0.146 ^a	0.048 ^a
4	DF	1%	6.71 ^b	0.149 ^a	0.050 ^a
Efecto de la Dieta		DE	7.16	0.141	0.048
		DF	6.78	0.148	0.049
Efecto del nivel de CLA		0%	6.82	0.147	0.050
		1%	7.12	0.141	0.048
Probabilidad					
Dieta (D)			0.025	0.039	0.590
Nivel de CLA			0.070	0.078	0.087
D*CLA			0.011	0.013	0.009

^{ab}: Letras distintas como superíndices dentro de una columna indican diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$). T1: Dieta estándar (DE) + 0% CLA; T2: DE + 1% CLA; T3: Dieta alta en fructosa (DF) + 0% CLA; T4: DF + 1% CLA.

La eficiencia de conversión de alimento y la eficiencia calórica (g/kcal) presentaron un menor valor ($P < 0.05$) para la combinación dieta estándar e inclusión de CLA (Tratamiento 2), es decir, el aumento de peso corporal es menor por cada gramo o kcal de la dieta estándar cuando se suministra CLA. En el caso de la conversión alimentaria, se requiere más alimento para lograr el mismo incremento de peso en el Tratamiento 2 en comparación a los otros tratamientos (**Figura 8**).

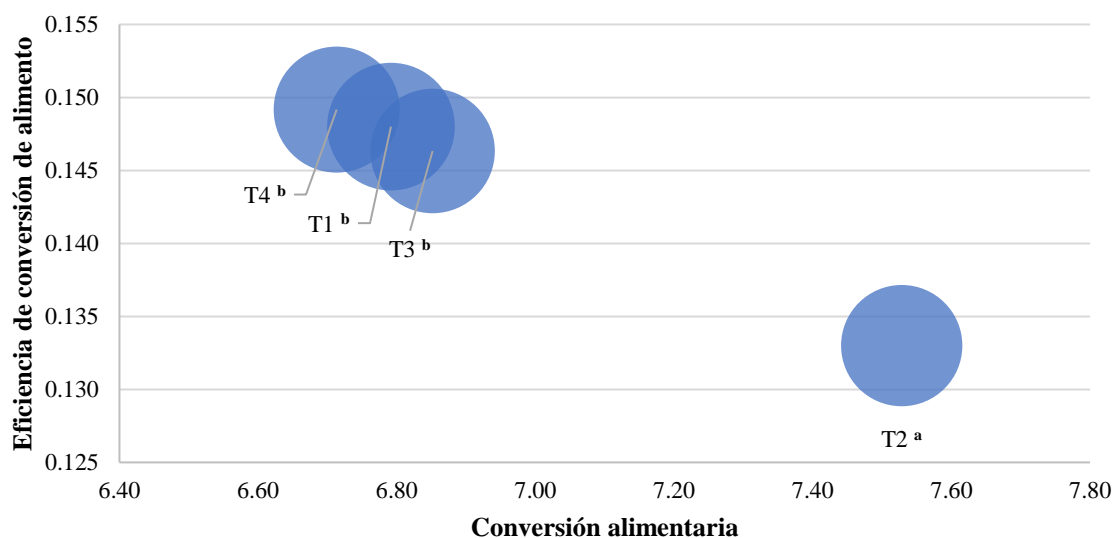


Figura 8. Conversión alimentaria y eficiencia de conversión de alimento obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.

ab: Letras distintas como superíndices indican diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$). T1: Dieta estándar (DE) + 0% CLA; T2: DE + 1% CLA; T3: Dieta alta en fructosa (DF) + 0% CLA; T4: DF + 1% CLA.

Esto es consecuente con la menor ganancia de peso corporal en el grupo suplementado con CLA, no solo es debido a que consumieron menos calorías sino a la menor eficiencia en la conversión del alimento debido al CLA. El menor almacenamiento de energía con CLA puede ser explicado por un aumento en el gasto de energía corporal (Ohnuki et al. 2001, Peters et al. 2001, Baraldi et al. 2016), en el consumo de oxígeno (Rahman et al. 2001, Nagao et al. 2003), mayores pérdidas de energía en la excreta (Terpstra et al. 2002) y el aumento de la tasa metabólica en reposo (RMR) (Kamphuis et al. 2003, Close et al. 2007, Nazare et al. 2007, Watras et al. 2007).

Por otro lado, este efecto del CLA no se observa con la dieta alta en fructosa, ya que los Tratamientos 3 y 4 presentan mayores valores de conversión. Otros autores también han reportado una mayor eficiencia calórica (Yu et al. 2019) o eficiencia de conversión de alimento (Olguin et al. 2015) con dietas altas en fructosa. Al respecto, Yu et al. (2019) mencionan que la alimentación con una dieta alta en grasas y alta en fructosa no solo aumenta la ingesta de energía, sino que también disminuye el gasto energético o mejora la eficiencia metabólica en las ratas.

4.4. PARÁMETROS BIOMÉTRICOS E ÍNDICES CORPORALES

Los resultados referidos a los parámetros biométricos (longitud naso-anal, perímetro abdominal, torácico y del cuello) e índices corporales (índice de Lee e IMC) obtenidos se detallan en el **Cuadro 6** y en los **Anexos XII y XIII**, respectivamente.

No hubo interacción significativa ($P>0.05$) entre los factores ni en los efectos principales en las variables variación de longitud naso-anal (cm), perímetro torácico (cm), Índice de Lee e IMC. Respecto al CLA, Diniz et al. (2008) reportaron que no hay diferencias significativas en el IMC cuando se administra CLA en ratas Wistar, incluso si se incluye sacarosa, pero cuando no se incluye CLA hay un aumento significativo. Muhammad et al. (2019) tampoco observaron diferencias significativas en el IMC de ratas luego de 10 semanas de intervención con fructosa al 20%. Solo se reportaron diferencias en el IMC en estudios más prolongados, en ratas que consumieron 30% fructosa por 16 semanas (Pai et al. 2019). Es decir, las diferencias en el IMC de estos estudios pueden deberse al mayor tiempo de experimentación y cantidad de fructosa.

Para las variables variación del perímetro abdominal y área de superficie, no hubo interacción significativa ($P>0.05$) entre los factores; sin embargo, al evaluar los efectos principales se encontraron diferencias significativas. Respecto al área de superficie, se encontraron diferencias significativas para los efectos principales en los dos factores. Con la dieta estándar y la inclusión de CLA se obtuvieron menores valores ($P<0.05$). Diniz et al. (2008) también reportaron un menor aumento de área de superficie en ratas suplementadas con CLA. Los resultados del área de superficie del presente estudio son congruentes con el comportamiento del peso corporal, esto es comprensible ya que el área de superficie está en función de esta variable.

En el caso de la variación del perímetro abdominal se encontró un efecto significativo para el factor tipo de dieta, encontrándose mayores valores en la dieta alta en fructosa. El perímetro abdominal es un indicador indirecto de la grasa visceral (Lyon et al. 2003, Lizarzaburu 2013) y como se detallará más adelante, en el presente experimento también se encontró un aumento significativo en la grasa visceral con la dieta alta en fructosa. Entonces, el mayor perímetro abdominal es congruente con la mayor grasa visceral encontrada.

Cuadro 6. Parámetros biométricos e índices corporales de ratas *Holtzman* obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.

Tratamiento	Dieta	CLA	Δ Longitud Naso-Anal (cm)	Índice de Lee	Índice de Masa Corporal (g/cm ²)	Área de superficie (g ^{0.7})	Δ Perímetro de cuello (cm)	Δ Perímetro torácico (cm)	Δ Perímetro abdominal (cm)
1	DE	0%	5.17	0.313	0.68	58.57	0.62 ^b	3.25	3.77
2	DE	1%	3.45	0.319	0.67	53.62	0.98 ^b	2.60	2.87
3	DF	0%	4.40	0.315	0.70	59.63	1.45 ^a	3.68	4.25
4	DF	1%	4.57	0.312	0.67	57.85	0.62 ^b	3.17	4.13
Efecto de la Dieta		DE	4.31	0.316	0.67	56.09 ^b	0.80	2.93	3.32 ^b
		DF	4.48	0.314	0.68	58.74 ^a	1.03	3.43	4.19 ^a
Efecto del nivel de CLA		0%	4.78	0.314	0.69	59.10 ^a	1.03	3.47	4.01
		1%	4.01	0.315	0.67	55.74 ^b	0.80	2.88	3.50
Probabilidad									
Dieta (D)			0.727	0.431	0.425	0.017	0.349	0.123	0.028
Nivel de CLA			0.133	0.553	0.185	0.003	0.349	0.075	0.185
D*CLA			0.071	0.066	0.605	0.133	0.023	0.832	0.302

^{ab}: Letras distintas como superíndices dentro de una columna indican diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$). T1: Dieta estándar (DE) + 0% CLA; T2: DE + 1% CLA; T3: Dieta alta en fructosa (DF) + 0% CLA; T4: DF + 1% CLA.

Al respecto, Crescenzo et al. (2014) y Gambaro et al. (2018) encontraron un aumento significativo en la cantidad y el volumen de adipocitos en el tejido adiposo visceral en ratas alimentadas con una dieta alta en fructosa. Esto explicaría un mayor perímetro abdominal con la dieta alta en fructosa. Por otro lado, Diniz et al. (2008) encontraron que las ratas que consumieron una dieta al 30% de sacarosa (una de las fuentes principales de fructosa en las dietas actuales) aumentaron significativamente la circunferencia abdominal, mientras que el CLA redujo este valor.

DiNicolantonio et al. (2018) mencionan que cuando la fructosa se metaboliza en los adipocitos subcutáneos, esto produce un aumento del cortisol intracelular para disminuir la inflamación, y el mayor flujo de ácidos grasos fuera de los adipocitos subcutáneos que pueden almacenarse en el tejido graso visceral. Es decir, la inflamación inducida por fructosa y la activación del cortisol causan adiposidad visceral. Esto podría explicar el incremento del perímetro abdominal en la DF. Por otro lado, es conocido que el exceso de cortisol también puede inducir la acumulación de grasa en la parte central del abdomen y la región dorso cervical (Beauregard et al. 2002, Wang et al. 2010, Cai et al. 2011, Gathercole et al. 2011, Lee et al. 2011), es decir a nivel del cuello.

Precisamente, hubo interacción significativa ($P < 0.05$) entre los factores tipo de dieta e inclusión de CLA para la variable variación del perímetro del cuello, se encontró un mayor aumento en el perímetro del cuello en la dieta alta en fructosa sin CLA. Como se observa en la **Figura 4**, en la parte posterior al cuello se encuentra la grasa interescapular que es un depósito de tejido adiposo marrón. Algunos autores mencionan que la fructosa disminuye la expresión de marcadores de termogénesis en el tejido adiposo marrón (Hernández-Díazcouder et al. 2019, Lelis et al. 2020). Adicionalmente, Machado et al. (2019) observaron un incremento del peso del tejido adiposo marrón, que se justifica por el aumento de las gotitas de lípidos intracelulares, tras un menor gasto energético y expresión de UCP1 (You et al. 2018), y la activación de marcadores de adipogénesis, como PPAR γ (Dobner et al. 2017, Machado et al. 2019, Qiang et al. 2012, Raiko et al. 2015).

Se sabe que el CLA podría aumentar la lipólisis y termogénesis y disminuir la adipogénesis debido a que puede inducir la expresión de genes lipolíticos (Rahman et al. 2001, Inoue et al. 2006, Wang et al. 2006), UCP en adipocitos (Takahashi et al. 2002, Ribot et al. 2007,

Rossignoli et al. 2018) y la apoptosis en el tejido adiposo marrón (Evans et al. 2000, West et al. 2000, Martinez et al. 2010). Entonces, el consumo prolongado de fructosa y la no adición de CLA podría explicar el mayor perímetro de cuello en el Tratamiento 3. En la presente investigación, el CLA parece contrarrestar el aumento de adiposidad en la zona del cuello causada por la fructosa, lo que se observa en el Tratamiento 4, que estadísticamente es comparable con los Tratamientos 1 y 2, que no difieren entre sí.

4.5. DEPOSICIÓN DE GRASA CORPORAL Y PESO DE ÓRGANOS

Los resultados referidos a la deposición de grasa corporal (grasa epididimal, retroperitoneal, perirrenal, inguinal, interescapular, visceral, subcutánea y total) y peso de órganos (hígado y riñones) obtenidos al finalizar el periodo de suministro de los tratamientos se detallan en el **Cuadro 7** y en los **Anexos XIV y XV**, respectivamente. No hubo interacción significativa ($P>0.05$) entre los factores tipo de dieta e inclusión de CLA para ninguna de las variables mencionadas.

Al evaluar los efectos principales, se encontraron diferencias significativas ($p<0.05$) con el factor inclusión de CLA para las variables grasa inguinal (%) y grasa total (%), los valores fueron menores cuando se suplementó con CLA. Estos resultados se asemejan a los obtenidos por otros autores quienes reportaron una disminución en la grasa total en tratamientos con CLA en ratas (Zhou et al. 2008; Pereira et al. 2012; Yeganeh et al. 2017; Baraldi et al. 2016; Kim, Y et al. 2016; Aydın et al. 2018; Rossignoli et al. 2018). Los cambios en el tejido adiposo con la ingestión de CLA se describieron en estudios previos (Peters et al. 2001, Rahman et al. 2001, Bouthegourd et al. 2002, Khan y Vanden 2003, Nagao et al. 2003, Inoue et al. 2006, Wang et al. 2006, Ribot et al. 2007, Pereira et al. 2012, Kim et al. 2016).

Cuadro 7. Deposición de grasa corporal de ratas *Holtzman* obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.

Tratamiento	Dieta	CLA	Grasa Epididimal (%)	Grasa Retroperitoneal (%)	Grasa Perirrenal (%)	Grasa Inguinal (%)	Grasa Inter-escapular (%)	Grasa Visceral (%)	Grasa Subcutánea (%)	Grasa Total (%)
1	DE	0%	0.98	1.07	0.27	1.61	0.21	2.27	1.77	4.04
2	DE	1%	0.88	0.90	0.23	1.40	0.20	2.23	1.77	4.00
3	DF	0%	1.25	1.19	0.33	1.67	0.22	2.64	1.80	4.44
4	DF	1%	1.02	1.11	0.28	1.39	0.21	2.41	1.60	4.00
Efecto de la Dieta		DE	0.93 ^b	0.99 ^b	0.25	1.50	0.20	2.25 ^b	1.77	4.02 ^b
		DF	1.13 ^a	1.15 ^a	0.31	1.53	0.21	2.52 ^a	1.70	4.22 ^a
Efecto del nivel de CLA		0%	1.11	1.13	0.30	1.64 ^a	0.21	2.45	1.78	4.24 ^a
		1%	0.95	1.01	0.26	1.39 ^b	0.21	2.32	1.68	4.00 ^b
Probabilidad										
Dieta (D)			0.034	0.013	0.110	0.497	0.099	0.001	0.219	0.047
Nivel de CLA			0.080	0.051	0.202	0.001	0.363	0.061	0.099	0.023
D*CLA			0.487	0.437	0.841	0.378	0.694	0.191	0.084	0.052

^{ab}: Letras distintas como superíndices dentro de una columna indican diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$). T1: Dieta estándar (DE) + 0% CLA; T2: DE + 1% CLA; T3: Dieta alta en fructosa (DF) + 0% CLA; T4: DF + 1% CLA.

Se encontraron valores de grasa inguinal significativamente menores en los ratones alimentados con CLA (**Figura 9**), similar a lo reportado por Yeganeh et al. (2017). La grasa inguinal (subcutánea) es más susceptible al desarrollo de adipocitos beige (pardeamiento) que la grasa visceral (Cohen et al. 2013, Rosenwald y Wolfrum 2014). Yeganeh et al. (2017) encontraron que Tbx-1, un marcador de los adipocitos beige metabólicamente activos, estaba presente solo en los adipocitos de ratones obesos y delgados alimentados con t10-c12 CLA, concluyendo que el CLA t10-c12 aumenta el pardeamiento en el tejido adiposo inguinal. Dado que los adipocitos beige son capaces de expresar UCP1 (Feldmann et al. 2009, Bonet et al. 2017), entonces el CLA podría influir en la termogénesis a nivel celular induciendo un mayor pardeamiento del WAT, acelerando el uso de sustratos energéticos. La mayor actividad metabólica podría explicar la pérdida de grasa en el depósito inguinal y a nivel general debido al CLA.

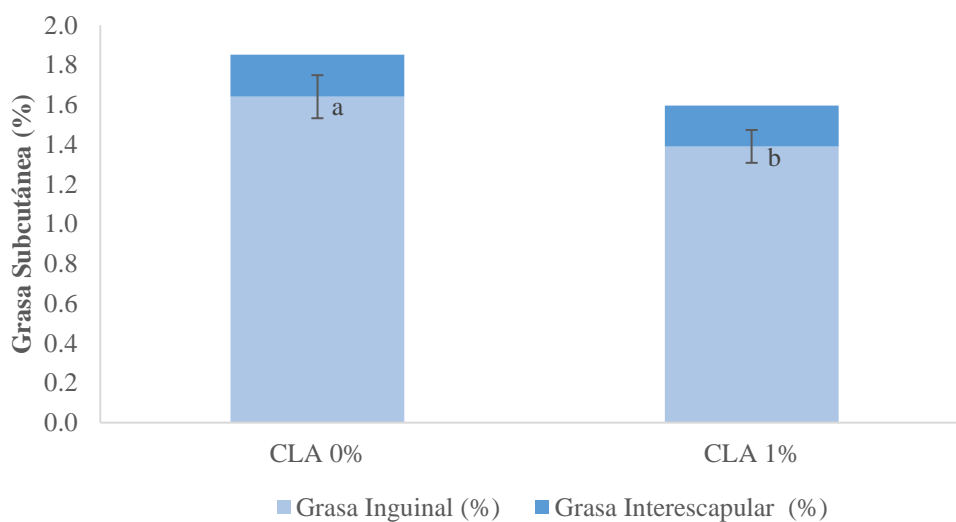


Figura 9. Grasa Subcutánea (%) de ratas *Holtzman* luego de nueve semanas de suplementación con CLA.

^{ab}: Letras distintas como superíndices entre columnas indican diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$). DE: Dieta estándar, DF: Dieta alta en fructosa, CLA: Ácido linoleico conjugado.

Romero-Sarmiento et al. (2012) reportaron la reducción en el tejido adiposo en ratas Wistar con esteatosis tratadas con CLA, específicamente la reducción significativa en los depósitos internos viscerales (mesentérico, epididimario y pericárdico) ($p < 0.05$) mientras que Yeganeh et al. (2017) publicaron valores menores de grasa visceral en grupos ratones obesos y magros alimentados con CLA t10-c12. Es decir, se observan efectos en la grasa visceral,

en la presente investigación solo se visualizaron los efectos significativos del CLA en la grasa inguinal (subcutánea) y total, pero los valores promedios fueron menores en todos los casos. Romero-Sarmiento et al. (2012) encontraron que la grasa visceral del grupo que consumía CLA y fructosa fue similar al grupo control, esto es similar al presente estudio. Por otro lado, cabe destacar las varias diferencias entre los estudios mencionados, como la cepa o edad rata o ratón, enfermedades inducidas previamente, otras condiciones experimentales, y especialmente la cantidad y tipo de isómero de CLA.

Se ha demostrado que la suplementación con t10, c12-CLA (en lugar de 9c, 11t-CLA), da como resultado una reducción de la grasa corporal en varios modelos animales, incluidos ratones y también en humanos (Park et al. 1997, 1999; West et al. 1998; Nagao et al. 2003; Wang y Jones 2004; Wang et al. 2006; Yeganeh et al. 2017). Muchos estudios, incluido el presente, utilizan mezclas racémicas de CLA por lo que se está proporcionando menor cantidad del isómero con estas propiedades. Asimismo, la mayoría de estudios evalúa solo la grasa visceral (no la subcutánea).

Al evaluar los efectos principales, también se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) con el factor tipo de dieta para las variables grasa epididimal (%), grasa retroperitoneal (%), grasa visceral (%) y grasa total (%). Encontrándose mayores valores con la dieta alta en fructosa (**Figura 10 y 11**). Igualmente, varios autores reportaron un aumento significativo en el porcentaje de grasa total de ratas o ratones que consumieron fructosa (8-30% de la dieta) en un periodo de 12-16 semanas (Gambaro et al. 2018, Pai et al. 2019, Nimrouzi et al. 2020, Zhang et al. 2020).

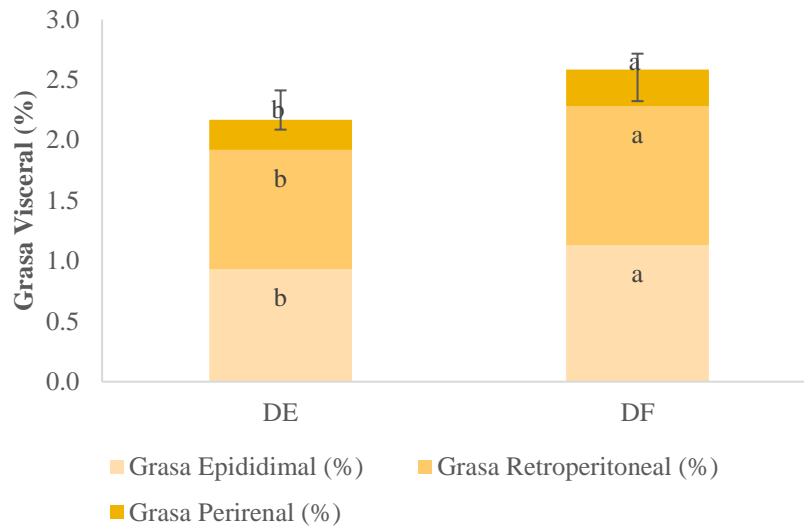


Figura 10. Grasa Visceral (%) de ratas Holtzman luego de nueve semanas en una Dieta estándar (DE) o Dieta alta en fructosa (DF).

ab: Letras distintas como superíndices entre columnas indican diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$).

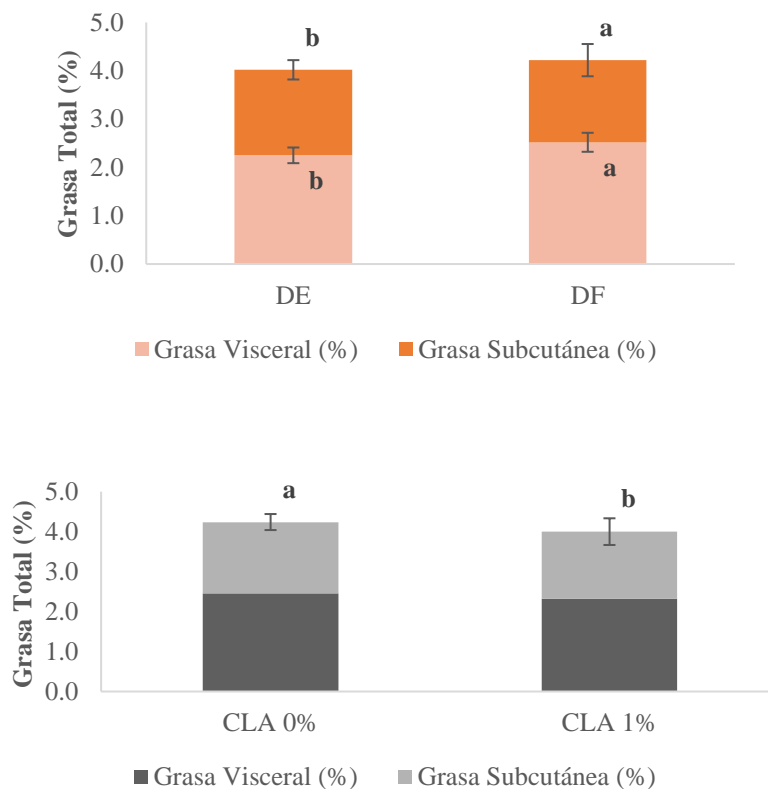


Figura 11. Grasa Total (%) de ratas *Holtzman* luego de nueve semanas en función al tipo de dieta (arriba) o la suplementación con CLA (debajo).

ab: Letras distintas como superíndices entre columnas indican diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$). DE: Dieta estándar, DF: Dieta alta en fructosa, CLA: Ácido linoleico conjugado.

El aumento de adiposidad por la fructosa se puede explicar por varios mecanismos. En primer lugar, debido a las diferencias en el metabolismo hepático de la glucosa y la fructosa detalladas previamente (Esquivel-Solís y Gómez-Salas 2007, Stanhope et al. 2009, Parks et al. 2008, Stanhope 2012, Crescenzo et al. 2013, Goran et al. 2014). De particular interés, la fructosa evita los pasos regulados en el metabolismo, incluido el paso principal de la fosfofructoquinasa (PFK) (Samuel 2011). Además, la fructoquinasa tiene una alta afinidad por la fructosa lo que resulta en un metabolismo rápido y agotamiento de ATP (Ishimoto et al. 2012, Hannou et al. 2018). En segundo lugar, el acetil-CoA en el hígado proporciona carbonos para la síntesis de ácidos grasos, triglicéridos y colesterol (Havel 2005, Esquivel-Solís y Gómez-Salas 2007, Feinman y Fine 2013, Goran et al. 2014, DiNicolantonio et al. 2018). Por último, la ingestión de fructosa, pero no de glucosa, activa el factor clave de transcripción metabólica ChREBP en el hígado de los ratones y esto se asocia con una mayor expresión de enzimas involucradas en la lipogénesis (Kim et al. 2016).

En el presente estudio se encontraron diferencias significativas en los depósitos viscerales epididimal y retroperitoneal, así como en la grasa visceral total. Se ha demostrado que las dietas ricas en fructosa facilitan el depósito de grasa visceral (Crescenzo et al. 2014). Yu et al. (2019) y Nimrouzi et al. (2020) reportaron que el tejido adiposo visceral en ratas aumentó significativamente con una dieta alta en fructosa y grasa ($p < 0.05$). Gambaro et al. (2018) encontraron que la expansión del depósito visceral en ratones alimentados con fructosa estuvo acompañada por un aumento en el tamaño de adipocitos, lo que indica que esta expansión es principalmente hipertrófica. Esto es congruente con la fase inicial de expansión del WAT, mencionado por Buffolo et al. (2019), en la cual predomina el crecimiento hipertrófico sugiriendo un mecanismo que regula negativamente la adipogénesis. Sin embargo, algunos estudios *in vivo* informan una mayor adipogénesis en la grasa visceral especialmente en respuesta a la obesidad alimentaria (Wang et al. 2013; Kim, S et al. 2014; Jeffery et al. 2015).

Escriba el texto aquí

Gambaro et al. (2018) también reportan que el período de ingesta de fructosa más largo indujo efectos metabólicos más perjudiciales, el depósito visceral epididimario mostró el aumento más evidente después de 6 semanas, debido probablemente a que este depósito visceral es metabólicamente más activo que el tejido adiposo subcutáneo y alberga más células inmunes (Nosalski y Guzik 2017). La obesidad inducida por fructosa está asociada

particularmente con el tejido adiposo visceral. Existe un aumento de los marcadores inflamatorios, disminución de los marcadores antiinflamatorios, niveles bajos de adiponectina y aumento de leptina en el tejido adiposo epidídimo de ratones alimentados con fructosa (Hung et al. 2008, You et al. 2008, Gambaro et al. 2018).

En general, en el presente experimento se observaron efectos independientes del consumo de CLA y fructosa sobre algunos depósitos de grasa. Aunque el tejido adiposo es un órgano de depósito múltiple tanto en humanos como en roedores, existen diferencias anatómicas y diferente deposición de tejido adiposo a considerar. Por ejemplo, se observó el efecto reductor significativo del CLA sobre la grasa visceral inguinal, esta almohadilla es comparable en términos de ubicación al depósito subcutáneo gluteofemoral en humanos (Fantuzzi y Braunschweig 2014, Chusyd et al. 2016). Por otro lado, la dieta alta en fructosa resultó con un efecto significativo sobre el incremento de la grasa visceral (epididimal y retroperitoneal); sin embargo, los humanos no albergan un depósito de grasa análogo al depósito epidídimo de los roedores (Chusyd et al. 2016).

Los resultados del peso relativo del hígado (T1: 3.60%, T2: 3.59%, T3: 3.49%, T4: 3.65%) y riñones (T1: 0.62%, T2: 0.64%, T3: 0.63%, T4: 0.63%) obtenidos al finalizar el periodo experimental se detallan en el **Anexo X**. No hubo interacción significativa ($P>0.05$) entre los factores tipo de dieta y nivel de inclusión de CLA, ni en los efectos principales, para ninguna de las variables. Es decir, no hay diferencias significativas en los valores del peso del hígado y riñón respecto al consumo de fructosa o CLA. Esto se concuerda con lo informado por otros autores, la ingesta de fructosa no afecta significativamente el peso absoluto o relativo del hígado ($P>0.05$) de ratas o ratones (Hanousková et al. 2019, Muhammad et al. 2019), ni el peso del riñón de ratas que consumieron fructosa o CLA (Tan et al. 2019).

Otros autores han reportado el aumento del peso del hígado tanto con CLA o fructosa (Pereira et al. 2012; Olguin et al. 2015; Baraldi et al. 2016; Kim, Y et al. 2016). Mientras que otros mencionan que el tamaño hígado no se modifica con la ingesta de CLA y fructosa, pero aumenta significativamente en ratas alimentadas solo con fructosa (Kostogryns y Pisulewski 2010, Rossignoli et al. 2018, Tan et al. 2019). Baraldi et al. (2016) mencionan que los efectos hipertróficos inducidos por CLA en el hígado podrían estar relacionados con

una mejor síntesis y almacenamiento de lípidos, en este estudio no se observaron mayores cambios en las nueve semanas de experimentación. Las múltiples diferencias entre estos estudios, principalmente tiempo de experimentación y concentración de compuestos activos, pueden explicar estas disparidades.

4.6. BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

Los resultados referidos a los análisis bioquímicos (triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y glucosa en sangre) obtenidos al finalizar el periodo de suministro de los tratamientos se detallan en el **Cuadro 8** y en el **Anexo XVI**, respectivamente.

No hubo interacción significativa ($P > 0.05$) entre los factores tipo de dieta e inclusión de CLA para ninguna de las variables mencionadas anteriormente. Al evaluar los efectos principales, no se encontraron diferencias significativas ($P > 0.05$) entre las variables mencionadas en ninguno de los dos factores, excepto para la variación de HDL-c (mg/dl) con el factor tipo de dieta.

4.6.1. Triglicéridos

No se encontró interacción significativa ($P > 0.05$) entre los factores tipo de dieta e inclusión de CLA ni efectos individuales para la variable nivel sanguíneo de triglicéridos (TG). Es decir, no hay diferencias significativas en el nivel de triglicéridos en sangre según el tipo de dieta estándar o alta en fructosa cuando se administra CLA.

De forma similar, Baraldi et al. (2016) y Ohnuki et al. (2001) mencionan que los triglicéridos en sangre fueron similares entre los ratones suplementados con CLA. Mientras que también se ha reportado la reducción (Zhou et al. 2008; Pereira et al. 2012; Romero-Sarmiento et al. 2012; Kim, Y et al. 2016) y el aumento (Aydın et al. 2018) de los niveles de TG con CLA.

Cuadro 8. Perfil lipídico y nivel de glucosa en sangre de ratas *Holtzman* obtenidos al finalizar la fase experimental (nueve semanas).

Tratamiento	Dieta	CLA	Glucosa (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	HDL-c (mg/dl)	VLDL-c (mg/dl)	Δ HDL-c (mg/dl)	Δ Triglicéridos (mg/dl)
1	DE	0%	74.17	76.00	28.67	15.20	16.83	53.33
2	DE	1%	73.67	79.67	27.50	15.93	26.33	56.67
3	DF	0%	73.83	87.17	25.67	17.43	38.67	64.67
4	DF	1%	77.50	85.17	24.83	17.03	34.00	58.00
Efecto de la Dieta		DE	73.92	77.83	28.08	15.57	21.58 ^b	55.00
		DF	75.67	86.17	25.25	17.23	36.33 ^a	61.33
Efecto del nivel de CLA		0%	74.00	81.58	27.17	16.32	27.75	59.00
		1%	75.58	82.42	26.17	16.48	30.17	57.33
Probabilidad								
Dieta (D)			0.621	0.174	0.247	0.174	0.029	0.383
Nivel de CLA			0.654	0.889	0.678	0.889	0.704	0.817
D*CLA			0.557	0.637	0.945	0.637	0.272	0.489

^{ab}: Letras distintas como superíndices dentro de una columna indican diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$). T1: Dieta estándar (DE) + 0% CLA; T2: DE + 1% CLA; T3: Dieta alta en fructosa (DF) + 0% CLA; T4: DF + 1% CLA.

Los resultados inconsistentes del CLA en el perfil lipídico pueden ser el resultado de diferencias en la composición de isómeros o dosis de ácido linoleico conjugado, duración de la alimentación, especies de animales experimentales, como su edad fisiológica y genotipo (Plourde et al. 2008).

Aunque no hay diferencias significativas ($P=0.174$), se observaron niveles sanguíneos de TG más altos con la dieta alta en fructosa. Al comparar los valores iniciales y finales, se observa que los triglicéridos en sangre presentaron un incremento transcurridas nueve semanas (ΔTG). A pesar de que tampoco hay diferencias significativas, hay un mayor aumento para la dieta alta en fructosa (**Figura 12**). Hanousková et al. (2019) encontraron que el nivel de TG en ratones no se afectó estadísticamente con una dieta con fructosa al 23% pero lo fue con una al 60%, la cantidad de fructosa podría explicar estas diferencias, la dieta usada solo fue al 10%. Otros investigadores encontraron un aumento en los niveles plasmáticos de TG ($P<0.01$) en ratas o ratones cuando usaron dietas con fructosa (10-60%) en pruebas desde 20 días hasta 16 semanas (Kopf et al. 2014; Sud et al. 2017; Gambaro et al. 2018, 2020; Muhammad et al. 2019; Pai et al. 2019; Zhang et al. 2020). Esto demuestra que la concentración, tiempo de estudio y especie son fundamentales en estos estudios y los resultados pueden variar debido a estas diferencias.

La hipertriacilglicerolemia derivada del frecuente consumo de fructosa se considera uno de los efectos más perjudiciales y de más temprana aparición (Olguin et al. 2015). Se han sugerido numerosos mecanismos para explicar este fenómeno, como una mayor lipogénesis hepática, sobreproducción de VLDL y un deterioro de su catabolismo periférico (Busserolles et al. 2002, Elliott et al. 2002). El consumo excesivo de fructosa puede contribuir a un aumento de los niveles de TG circulantes en forma de VLDL (Hannou et al. 2018). Además, Pai et al. (2019) encontraron que la alimentación con fructosa aumenta la expresión génica de SREBP-1c, que regula la transcripción de genes lipogénicos, promoviendo así la biosíntesis de ácidos grasos y TG. Por otro lado, la eliminación de ChREBP en ratas alimentadas con fructosa reduce los niveles de triglicéridos circulantes, confirmando el papel de ChREBP en la dislipidemia mediada por fructosa (Erion et al. 2013).

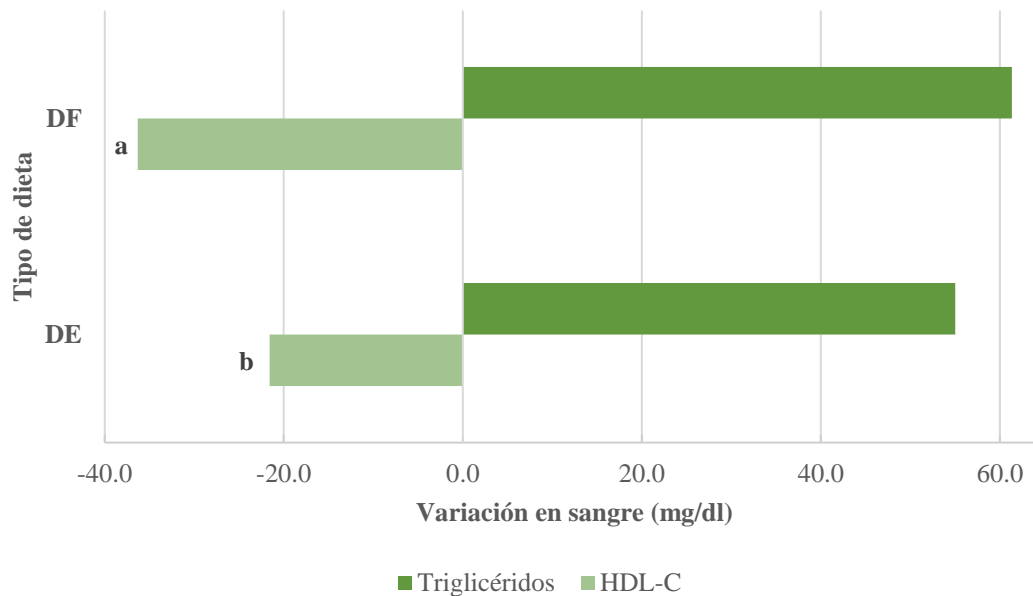


Figura 12. Variación de HDL-c y Triglicéridos (mg/dl) en sangre de ratas *Holtzman* luego de nueve semanas en una Dieta estándar (DE) o Dieta alta en fructosa (DF).

^{ab}: Letras distintas como superíndices entre columnas indican diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$).

4.6.2. HDL-c

No hubo interacción significativa ($P > 0.05$) entre los factores tipo de dieta e inclusión de CLA, ni en los efectos principales ($P > 0.05$) para la variable nivel sanguíneo de HDL-c. Según algunos autores la administración de suplementos de CLA no afecta significativamente los niveles de colesterol HDL (Pereira et al. 2012, Baraldi et al. 2016, Aydın et al. 2018). Kostogryns y Pisulewski (2010) tampoco encontraron efectos significativos en el colesterol HDL en ratas alimentadas con fructosa o CLA.

Sin embargo, se observan menores valores promedio de HDL-c con la dieta alta en fructosa. Y, al analizar la variación de HDL-c en sangre (Δ HDL-c) se observa una disminución significativa transcurridas nueve semanas con la dieta alta en fructosa (**Figura 12**). Del mismo modo, Pai et al. (2019) y Nimrouzi et al. (2020) también reportan una disminución significativa en el HDL-c de ratas que consumieron fructosa y dieta alta en fructosa y grasa, respectivamente. Zhang et al. (2020) reportan que ratones B6 alimentados con fructosa tuvieron niveles aumentados de HDL-c, mientras que los valores no cambiaron en ratones DBA y FVB, mencionando que la fructosa induce vías reguladoras de genes que son

específicas del tejido y que dependen de la composición genética, lo que puede ser la base de la variabilidad interindividual en las respuestas cardiometabólicas al alto consumo de fructosa. Nandhini et al. (2002) atribuyen la reducción de HDL-c con dietas ricas en fructosa a una reducción en las actividades de la lipoproteína lipasa (LPS) y la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) en el plasma y en el hígado.

4.6.3. VLDL-c

Respecto a los niveles de VLDL-c no se encontró interacción significativa ($P>0.05$) entre los factores tipo de dieta e inclusión de CLA, ni en los efectos principales ($P>0.05$). Respecto al CLA, esto coincide con lo reportado por Baraldi et al. (2016) y Pereira et al. (2012), que la administración de CLA no afecta significativamente los niveles de colesterol no HDL. Sin embargo, Aydın et al. (2018) reportan que el CLA puede causar dislipidemia porque aumenta los niveles de TG, LDL y VLDL. Esto no se observa en este estudio, ya que no hay diferencias significativas en el nivel de VLDL-c en sangre según el tipo de dieta estándar o alta en fructosa cuando se administra CLA.

Respecto a la fructosa, Pai et al. (2019) reportaron un incremento significativo en el colesterol total, LDL-c y VLDL-c de ratas que consumieron fructosa (30%) por 16 semanas. De igual forma, Nimrouzi et al. (2020) mostraron que el LDL-c aumentó significativamente con una dieta alta en fructosa y grasa ($p<0.05$). En este trabajo, al igual que con TG en sangre, se observaron valores promedio más altos de VLDL-c con la dieta alta en fructosa (diferencias no significativas). Probablemente la presencia de fructosa estimularía la síntesis hepática de Apo B, posibilitando la formación de VLDL, responsables de la liberación de TG a plasma (Olguin et al. 2015). El aumento de los niveles de LDL en ratas obesas puede deberse a la reducción del número de receptores de LDL (Dong et al. 2015). Las dietas altas en fructosa y grasa inducen la producción de ROS que reaccionan con las lipoproteínas y disminuyen su captación celular de la sangre (Manna y Jain 2015).

Como se mencionó, la parte genética influye en el metabolismo de lípidos y la fructosa. Zhang et al. (2020) también reportaron niveles aumentados de colesterol LDL en ratones B6 alimentados con fructosa, mientras que ratones FVB, los redujeron; y en ratones DBA, no presentaron cambios. Probablemente la especie de rata utilizada en este experimento no sea

susceptible a alteraciones del metabolismo lipídico con el consumo de fructosa en las condiciones utilizadas.

En un estudio con estas dos variables, se encontraron efectos significativos en el aumento de LDL + VLDL-c en suero en ratas alimentadas con fructosa, mientras que la dieta CLA + fructosa disminuyó el nivel de LDL + VLDL-c en suero en comparación con la fructosa (Kostogryns y Pisulewski 2010). Se han propuesto varios mecanismos para explicar los efectos de los isómeros de CLA en los perfiles de lípidos plasmáticos (Kostogryns y Pisulewski 2010). Se postula que el CLA puede reducir el número de partículas de LDL mediante la inhibición de la síntesis hepática de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (Yotosumoto et al. 1999). El CLA también puede aumentar la actividad del receptor de LDL y, por lo tanto, aumentar la tasa de eliminación de LDL en la circulación sanguínea (Grundy y Denke 1990).

4.6.4. Glucosa

Respecto a los niveles glucémicos no se encontró interacción significativa ($P > 0.05$) entre los factores tipo de dieta e inclusión de CLA, ni diferencias en los efectos principales ($P > 0.05$). Sin embargo, se identificó una tendencia al incremento de esta variable con el consumo de la dieta alta en fructosa.

Respecto al CLA, al igual que en el presente experimento, otros autores no observaron diferencias en la glucosa en sangre con la administración de CLA en ratones (Ohnuki et al. 2001; Kim, Y et al. 2016). Mismo efecto en ratas con esteatosis hepática inducida por sacarosa (Romero-Sarmiento et al. 2012). Sin embargo, en el presente trabajo se observó un aumento no significativo de los valores de glucosa con la administración de CLA. Yeganeh et al. (2017) encontraron niveles de glucosa en sangre más altos en ratones obesos y magros alimentados con CLA t10-c12. Estos resultados pueden deberse a diferencias en la metodología, como en la dosis, administración (única, diaria o intermitente) y tiempo de tratamiento con CLA, además de la edad o sexo de los animales, generalmente son utilizados ratas machos, pero también ratas hembras o ratones de distintas cepas y se les induce o no a ciertas patologías (diabetes, obesidad, esteatosis hepática) con dieta o medicamentos. La sustancia utilizada como control de los tratamientos respecto al CLA también varía, se usa

agua o aceites (aceite de oliva, girasol, maíz, pescado, DHA o EPA). Existe también el efecto diferenciado del CLA según el tipo de isómero.

Respecto al factor tipo de dieta, otros autores no han observado cambios en los valores de glucosa ($P > 0.05$) después de 10-12 semanas de dieta con fructosa al 8-26.5% en ratas o ratones (Olguin et al. 2015; Gambaro et al. 2018, 2020; Hanousková et al. 2019; Muhammad et al. 2019; Zhang et al. 2020), similar a lo reportado en este trabajo experimental. Sin embargo, Pai et al. (2019) reportaron un aumento significativo en la glucosa sérica de ratas que consumieron 30% fructosa por 16 semanas. Este efecto también se ha observado con dietas alta en fructosa y grasa por 14 semanas (Yu et al. 2019, Nimrouzi et al. 2020). Por último, Sud et al. (2017) sugieren el desarrollo de intolerancia a la glucosa con el consumo de fructosa.

Se observa que en los trabajos de mayor duración se encuentran diferencias estadísticas, lo que coincide con el efecto perjudicial del consumo de fructosa a largo plazo (Gambaro et al. 2018). La administración de fructosa contribuye a la producción de glucosa *de novo* al proporcionar sustrato que ingresa a las reservas de carbono glucolítico/gluconeogénico (Bu et al. 2018). Se sabe que la fructosa no estimula directamente la secreción de insulina de las células β pancreáticas (Adams et al. 2008). Sin embargo, la alimentación con alto contenido de fructosa induce fácilmente hiperinsulinemia en modelos animales (Beck-Nielsen et al. 1980, Blakely et al. 1981). La hiperinsulinemia inducida por fructosa, a menudo considerada un sustituto de la resistencia a la insulina, puede ser el resultado de la resistencia a la insulina en alguna combinación de hígado, músculo o tejido adiposo (Hannou et al. 2018).

En experimentos combinados, el CLA parece ser benéfico en el metabolismo de la glucosa. Tan et al. (2019) mostraron que el CLA disminuyó significativamente la concentración de glucosa, y restauró el aumento de la insulina en el suero inducido por la fructosa al 10% durante 6 semanas. Zhou et al. (2008) también reportaron que el tratamiento con CLA disminuyó los niveles de glucosa de ratas alimentadas con una dieta alta en grasa. Un posible mecanismo es la absorción más lenta de glucosa con la administración de CLA (Baraldi et al. 2016).

V. CONCLUSIONES

Bajo las condiciones en las que se llevó a cabo el presente estudio se concluye:

- Los tratamientos dietarios no tuvieron efectos significativos sobre peso corporal, ganancia de peso, consumo de alimento, índices corporales, área de superficie, variación del perímetro torácico, perímetro abdominal, deposición de grasa corporal, peso del hígado, riñones y en los parámetros bioquímicos sanguíneos.
- Existe interacción significativa entre el tipo de dieta alta en fructosa y la suplementación de CLA para las variables conversión alimentaria, eficiencia de conversión de alimento, eficiencia calórica y variación en el perímetro del cuello.
- La suplementación de CLA disminuyó significativamente el peso vivo, ganancia de peso, consumo de alimento, área de superficie, grasa inguinal y grasa total.
- La dieta alta en fructosa aumentó significativamente el peso vivo, ganancia de peso, consumo de alimento, área de superficie, variación del perímetro abdominal, grasa epididimal, grasa retroperitoneal, grasa visceral, grasa total y disminuyó el HDL-c.
- La suplementación con CLA no tuvo influencia significativa sobre la grasa visceral en ratas *Holtzman* que consumen una dieta alta en fructosa.

VI. RECOMENDACIONES

En base a los resultados obtenidos y conclusiones establecidas se recomienda:

- Realizar estudios que involucren una mayor dosis de fructosa en la dieta y un mayor tiempo de experimentación.
- Evaluar el efecto de la fructosa sobre la saciedad realizando análisis de leptina, grelina u otros reguladores de la saciedad en el hipotálamo.
- Evaluar la expresión génica de UCP y PPAR α en la grasa inguinal.
- Realizar estudios de expresión de factores de transcripción adipogénicos como PPAR γ , SREBP y ChREBP en la grasa visceral para evaluar posibles cambios inducidos por la fructosa.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams, S. H., Stanhope, K. L., Grant, R. W., Cummings, B. P., Havel, P. J. 2008. Metabolic and Endocrine Profiles in Response to Systemic Infusion of Fructose and Glucose in Rhesus Macaques. *Endocrinology* 149(6): 3002–3008.

Aguilar-Salinas, C. A., Rojas, R., Gómez-Pérez, F. J., Franco, A., Olaiz, G., Rull, J. A., Sepúlveda, J. 2004. El síndrome metabólico: un concepto en evolución. In *Gaceta Médica de México* 140(2): 41-48.

Ahmed, H., M. Metwally, F., Rashad, H., M. Zaazaa, A., M. Ezzat, S., M. Salama, M. 2014. Moringa oleifera offers a Multi-Mechanistic Approach for Management of Obesity in Rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*.

Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P. T., Loria, C. M., Smith, S. C. 2009. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International. *Circulation* 120(16): 1640–1645.

Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P., Shaw, J. 2005. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet (London, England)* 366(9491):1059–1062.

Alemán-Mateo, H., Ruiz Valenzuela, R. E. 2014. Skeletal Muscle Mass Indices in Healthy Young Mexican Adults Aged 20–40 Years: Implications for Diagnoses of Sarcopenia in the Elderly Population. *The Scientific World Journal* 2014:1–5.

Ameer, F., Scandiuzzi, L., Hasnain, S., Kalbacher, H., Zaidi, N. 2014. De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 63(7), 895–902.

American Veterinary Medical Association (AVMA). 2013. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition.

Angélico, L. R. N., Deminice, R., Leme, I. D. A., Lataro, R. C., Jordão, A. A. 2012. Bioelectrical impedance analysis and anthropometry for the determination of body composition in rats: Effects of high-fat and high-sucrose diets. *Revista de Nutricao* 25(3):331–339.

Aryangat, A. 2021. *The MCAT Chemistry Book*. Nova Press. 480p.

Avena, N. M. 2007. Examining the Addictive-Like Properties of Binge Eating Using an Animal Model of Sugar Dependence. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 15(5): 481–491.

Aydın, B., Atlı Şekeroğlu, Z., Şekeroğlu, V. 2018. Effects of whey protein and conjugated linoleic acid on acrolein-induced cardiac oxidative stress, mitochondrial dysfunction and dyslipidemia in rats. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 107: 901–907.

Badui, S. 2006. *Química de los alimentos*. Cuarta edición. Pearson Educación. México. 736p.

Bagul, P. K., Middela, H., Matapally, S., Padiya, R., Bastia, T., Madhusudana, K., Reddy, B. R., Chakravarty, S., Banerjee, S. K. 2012. Attenuation of insulin resistance, metabolic syndrome and hepatic oxidative stress by resveratrol in fructose-fed rats. *Pharmacological Research* 66(3): 260–268.

Balakumar, M., Raji, L., Prabhu, D., Sathishkumar, C., Prabu, P., Mohan, V., Balasubramanyam, M. 2016. High-fructose diet is as detrimental as high-fat diet in the induction of insulin resistance and diabetes mediated by hepatic/pancreatic endoplasmic reticulum (ER) stress. *Molecular and Cellular Biochemistry* 423(1–2): 93–104.

Banni, S. 2002. Conjugated linoleic acid metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 13(3):261–266.

Baraldi, F. G., Vicentini, T. M., Teodoro, B. G., Dalalio, F. M., Dechandt, C. R. P., Prado, I. M. R., Curti, C., Cardoso, F. C., Uyemura, S. A., Alberici, L. C. 2016. The combination of conjugated linoleic acid (CLA) and extra virgin olive oil increases mitochondrial and body metabolism and prevents CLA-associated insulin resistance and liver hypertrophy in C57Bl/6 mice. *Journal of Nutritional Biochemistry* 28: 147–154.

- Bastien, M., Poirier, P., Lemieux, I., Després, J. P. 2014. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 56(4):369–381.
- Bays, H. E. 2011. Adiposopathy: Is “sick fat” a cardiovascular disease? *Journal of the American College of Cardiology* 57(25): 2461–2473.
- Beasley, L. E., Koster, A., Newman, A. B., Javaid, M. K., Ferrucci, L., Kritchevsky, S. B., Kuller, L. H., Pahor, M., Schaap, L. A., Visser, M., Rubin, S. M., Goodpaster, B. H., Harris, T. B. 2009. Inflammation and race and gender differences in computerized tomography-measured adipose depots. *Obesity* 17(5):1062–1069.
- Beauregard, C., Dickstein, G., Lacroix, A. 2002. Classic and recent etiologies of Cushing’s syndrome: Diagnosis and therapy. In *Treatments in Endocrinology* (Vol. 1, Issue 2, pp. 79–94).
- Beck-Nielsen, H., Pedersen, O., Lindskov, H. O. 1980. Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 33(2):273–278.
- Belury, M. A. 2002. Dietary conjugated linoleic acid in health: Physiological effects and mechanisms of action. In *Annual Review of Nutrition* (Vol. 22, pp. 505–531). Annual Reviews 4139 El Camino Way, P.O. Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA.
- Benhamed, F., Denechaud, P. D., Lemoine, M., Robichon, C., Moldes, M., Bertrand-Michel, J., Ratziu, V., Serfaty, L., Housset, C., Capeau, J., Girard, J., Guillou, H., Postic, C. 2012. The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans. *Journal of Clinical Investigation* 122(6):2176–2194.
- Bergamo, P., Luongo, D., Miyamoto, J., Cocca, E., Kishino, S., Ogawa, J., Tanabe, S., Rossi, M. 2014. Immunomodulatory activity of a gut microbial metabolite of dietary linoleic acid, 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, associated with improved antioxidant/detoxifying defences. *Journal of Functional Foods* 11(C):192–202.
- Bernardis, L. L., Patterson, B. D. 1968. Correlation between “Lee index” and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *The Journal of Endocrinology* 40(4):527–528.

Bettelheim, F. A., Brown, W. H., Campbell, M. K., Farrell, S. O., Torres, O. 2015. Introduction to General, Organic and Biochemistry (11th ed.). Cengage Learning.

Bhattacharya, A., Banu, J., Rahman, M., Causey, J., Fernandes, G. 2006. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. In *Journal of Nutritional Biochemistry* (Vol. 17, Issue 12, pp. 789–810).

Bjørndal, B., Burri, L., Staalesen, V., Skorve, J., Berge, R. K. 2011. Different adipose depots: Their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *Journal of Obesity*, 2011.

Blakely, S. R., Hallfrisch, J., Reiser, S., Prather, E. S. 1981. Long-term effects of moderate fructose feeding on glucose tolerance parameters in rats. *Journal of Nutrition* 111(2):307–314.

Blankson, H., Stakkestad, J. A., Fagertun, H., Thom, E., Wadstein, J., Gudmundsen, O. 2000. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *Journal of Nutrition* 130(12):2943–2948.

Boergesen, M., La Cour Poulsen, L., Schmidt, S. F., Frigerio, F., Maechler, P., Mandrup, S. 2011. ChREBP mediates glucose repression of peroxisome proliferator-activated receptor α expression in pancreatic β -cells. *Journal of Biological Chemistry* 286(15):13214–13225.

Bonet, L., Mercader, J., Palou, A. 2017. A nutritional perspective on UCP1-dependent thermogenesis. *Biochimie* 134: 99–117.

Booth, A., Magnuson, A., Foster, M. 2014. Detrimental and protective fat: Body fat distribution and its relation to metabolic disease. In *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* (Vol. 17, Issue 1, pp. 13–27).

Boscá, L., Corredor, C. 1984. Is phosphofructokinase the rate-limiting step of glycolysis? *Trends in Biochemical Sciences* 9(9):372–373.

Bouthegourd, J. C., Even, P. C., Gripois, D., Tiffon, B., Blouquit, M. F., Roseau, S., Lutton, C., Tomé, D., Martin, J. C. 2002. A CLA mixture prevents body triglyceride accumulation without affecting energy expenditure in Syrian hamsters. *Journal of Nutrition* 132(9):2682–2689.

Brown, J. M., McIntosh, M. K. 2003. Conjugated linoleic acid in humans: Regulation of adiposity and insulin sensitivity. *Journal of Nutrition* 133(10):3041–3046.

Bu, P., Chen, K. Y., Xiang, K., Johnson, C., Crown, S. B., Rakhilin, N., Ai, Y., Wang, L., Xi, R., Astapova, I., Han, Y., Li, J., Barth, B. B., Lu, M., Gao, Z., Mines, R., Zhang, L., Herman, M., Hsu, D., Shen, X. 2018. Aldolase B-Mediated Fructose Metabolism Drives Metabolic Reprogramming of Colon Cancer Liver Metastasis. *Cell Metabolism* 27(6):1249-1262.

Buffolo, M., Pires, K. M., Ferhat, M., Ilkun, O., Makaju, A., Achenbach, A., Bowman, F., Atkinson, D. L., Holland, W. L., Amri, E. Z., Chaurasia, B., Franklin, S., Boudina, S. 2019. Identification of a Paracrine Signaling Mechanism Linking CD34^{high} Progenitors to the Regulation of Visceral Fat Expansion and Remodeling. *Cell Reports* 29(2):270-282.

Bursać, B. N., Vasiljević, A. D., Nestorović, N. M., Veličković, N. A., Vojnović Milutinović, D. D., Matić, G. M., Djordjevic, A. D. 2014. High-fructose diet leads to visceral adiposity and hypothalamic leptin resistance in male rats - do glucocorticoids play a role? *Journal of Nutritional Biochemistry* 25(4):446–455.

Busserolles, J., Gueux, E., Rock, E., Mazur, A., Rayssiguier, Y. 2002. Substituting honey for refined carbohydrates protects rats from hypertriglyceridemic and prooxidative effects of fructose. *Journal of Nutrition* 132(11):3379–3382.

Cabral, M., Bangdiwala, S. I., Severo, M., Guimarães, J. T., Nogueira, L., Ramos, E. 2019. Central and peripheral body fat distribution: Different associations with low-grade inflammation in young adults? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 29(9):931–938.

Cai, Y., Song, Z., Wang, X., Jiao, H., Lin, H. 2011. Dexamethasone-induced hepatic lipogenesis is insulin dependent in chickens (*Gallus gallus domesticus*). *Stress* 14(3):273–281.

Canello, R., Clément, K. 2006. Review article: Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG: An International Journal of Obstetrics Gynaecology* 113(10):1141–1147.

Carbone, L. 2014. Euthanasia and Laboratory Animal Welfare. In *Laboratory Animal Welfare* (pp. 157–169). Elsevier.

Cárdenas, H., Sánchez, J., Roldán Arbieto, L., Mendoza Tasayco, F. 2009. Prevalencia del síndrome metabólico en personas a partir de 20 años de edad: Perú, 2005. *Revista Española de Salud Pública* 83(2):257–265.

Cavarape, A., Feletto, F., Mercuri, F., Quagliaro, L., Damante, G., Ceriello, A. 2001. High-fructose diet decreases catalase mRNA levels in rat tissues. *Journal of Endocrinological Investigation* 24(11):838–845.

Chapman, K. E., Coutinho, A., Gray, M., Gilmour, J. S., Savill, J. S., Seckl, J. R. 2006. Local Amplification of Glucocorticoids by 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and Its Role in the Inflammatory Response. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1088(1):265–273.

Chen, C., Xiang, H., Peng, Y. lin, Peng, J., Jiang, S. wen. 2014. Mature miR-183, negatively regulated by transcription factor GATA3, promotes 3T3-L1 adipogenesis through inhibition of the canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway by targeting LRP6. *Cellular Signalling* 26(6):1155–1165.

Chen, P. B., Park, Y. 2019. Conjugated Linoleic Acid in Human Health: Effects on Weight Control. In *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity* (pp. 355–382). Elsevier.

Choi, J. S., Koh, I. U., Jung, M. H., Song, J. 2007. Effects of three different conjugated linoleic acid preparations on insulin signalling, fat oxidation and mitochondrial function in rats fed a high-fat diet. *British Journal of Nutrition* 98(2):264–275.

Choi, Youngjin, Kim, Y. C., Han, Y. B., Park, Y., Pariza, M. W., Ntambi, J. M. 2000. The trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression in 3T3-L1 Adipocytes. *Journal of Nutrition* 130(8):1920–1924.

Chou, C.-L., Lin, H., Chen, J.-S., Fang, T.-C. 2017. Renin inhibition improves metabolic syndrome, and reduces angiotensin II levels and oxidative stress in visceral fat tissues in fructose-fed rats. *PLOS ONE* 12(7):e0180712.

Chusyd, D. E., Wang, D., Huffman, D. M., Nagy, T. R. 2016. Relationships between Rodent White Adipose Fat Pads and Human White Adipose Fat Depots. *Frontiers in Nutrition* 3:1–12.

Claramunt, R. M., Cornago Ramírez, P., Esteban Santos, S., Farrán Morales, A., Pérez Torralba, M., Sanz Del Castillo, D. 2013. Principales Compuestos Químicos. UNED.

Close, R. N., Schoeller, D. A., Watras, A. C., Nora, E. H. 2007. Conjugated linoleic acid supplementation alters the 6-mo change in fat oxidation during sleep. *American Journal of Clinical Nutrition* 86(3):797–804.

Cohen, S. P., Galvagno, S. M., Plunkett, A., Harris, D., Kurihara, C., Turabi, A., Rehrig, S., Buckenmaier, C. C., Chelly, J. E. 2013. A Multicenter, Randomized, Controlled Study Evaluating Preventive Etanercept on Postoperative Pain After Inguinal Hernia Repair. *Anesthesia Analgesia* 116(2):455–462.

Cooper, M. S., Bujalska, I., Rabbitt, E., Walker, E. A., Bland, R., Sheppard, M. C., Hewison, M., Stewart, P. M. 2001. Modulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: An autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. *Journal of Bone and Mineral Research* 16(6):1037–1044.

Cossio Bolanos, M. A., Gómez Campos, R., De Arruda, M., Hochmuller Fogaca, R. 2010. Valores de confiabilidad de indicadores somáticos en ratas machos wistar Reliability values of somatic indicators in male wistar rats. *EPIDEMIOLOGÍA E INVESTIGACIÓN BÁSICA* 11(4):296–302.

Crescenzo, R., Bianco, F., Coppola, P., Mazzoli, A., Valiante, S., Liverini, G., Iossa, S. 2014. Adipose tissue remodeling in rats exhibiting fructose-induced obesity. *European Journal of Nutrition* 53(2):413–419.

Crescenzo, R., Bianco, F., Falcone, I., Coppola, P., Liverini, G., Iossa, S. 2013. Increased hepatic de novo lipogenesis and mitochondrial efficiency in a model of obesity induced by diets rich in fructose. *European Journal of Nutrition* 52(2):537–545.

Cristancho, A. G., Lazar, M. A. 2011. Forming functional fat: A growing understanding of adipocyte differentiation. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 12, Issue 11, pp. 722–734). Nature Publishing Group.

Curry, D. L. 1989. Effects of mannose and fructose on the synthesis and secretion of insulin. *Pancreas* 4(1): 2–9.

Dale, C. E., Fatemifar, G., Palmer, T. M., White, J., Prieto-Merino, D., Zabaneh, D., Engmann, J. E. L., Shah, T., Wong, A., Warren, H. R., Mclachlan, S., Trompet, S.,

Moldovan, M., Morris, R. W., Sofat, R., Kumari, M., Hyppönen, E., Jefferis, B. J., Gaunt, T. R., Casas, J. P. 2017. The Netherlands 13 South Australian Health and Medical Research Institute. *Circulation* 135(24):2373–2388.

Davis, J. D. 1973. The effectiveness of some sugars in stimulating licking behavior in the rat. *Physiology and Behavior* 11(1):39–45.

de Ferranti, S., Mozaffarian, D. 2008. The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. *Clinical Chemistry* 54(6):945–955.

de Jong, J. M. A., Larsson, O., Cannon, B., Nedergaard, J. 2015. A stringent validation of mouse adipose tissue identity markers. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 308(12):E1085–E1105.

DeBosch, B. J., Chen, Z., Saben, J. L., Finck, B. N., Moley, K. H. 2014. Glucose transporter 8 (GLUT8) mediates fructose-induced de Novo lipogenesis and macrosteatosis. *Journal of Biological Chemistry* 289(16):10989–10998.

Den Hartigh, L. J., Han, C. Y., Wang, S., Omer, M., Chait, A. 2013. 10E,12Z-conjugated linoleic acid impairs adipocyte triglyceride storage by enhancing fatty acid oxidation, lipolysis, and mitochondrial reactive oxygen species. *Journal of Lipid Research* 54(11):2964–2978.

Di Cesare, M., Bentham, J., Stevens, G. A., Zhou, B., Danaei, G., Lu, Y., Bixby, H., Cowan, M. J., Riley, L. M., Hajifathalian, K., Fortunato, L., Taddei, C., Bennett, J. E., Ikeda, N., Khang, Y. H., Kyobutungi, C., Laxmaiah, A., Li, Y., Lin, H. H., Cisneros, J. Z. 2016. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet* 387(10026):1377–1396.

DiNicolantonio, J. J., Mehta, V., Onkaramurthy, N., O’Keefe, J. H. 2018. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. *Progress in Cardiovascular Diseases* 61(1):3–9.

Diniz, Y. S., Santos, P. P., Assalin, H. B., Souza, G. A., Rocha, K. K. H. R., Ebaid, G. M. X., Seiva, F. R. F., Amauchi, J. F., Novelli Filho, J. L. V. B., Novelli, E. L. B. 2008. Conjugated linoleic acid and cardiac health: Oxidative stress and energetic metabolism in standard and sucrose-rich diets. *European Journal of Pharmacology* 579(1–3):318–325.

- Dobner, J., Ress, C., Rufinatscha, K., Salzmann, K., Salvenmoser, W., Folie, S., Wieser, V., Moser, P., Weiss, G., Goebel, G., Tilg, H., Kaser, S. 2017. Fat-enriched rather than high-fructose diets promote whitening of adipose tissue in a sex-dependent manner. *Journal of Nutritional Biochemistry* 49:22–29.
- Dong, B., Singh, A. B., Azhar, S., Seidah, N. G., Liu, J. 2015. High-fructose feeding promotes accelerated degradation of hepatic LDL receptor and hypercholesterolemia in hamsters via elevated circulating PCSK9 levels. *Atherosclerosis* 239(2):364–374.
- Douard, V., Ferraris, R. P. 2008. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. In *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* (Vol. 295, Issue 2, pp. 227–237). American Physiological Society.
- Du, L., Heaney, A. P. 2012. Regulation of Adipose Differentiation by Fructose and GluT5. *Molecular Endocrinology* 26(10):1773–1782.
- Ducharme, N. A., Bickel, P. E. 2008. Minireview: Lipid Droplets in Lipogenesis and Lipolysis. *Endocrinology* 149(3):942–949.
- Duda, K., Majerczak, J., Nieckarz, Z., Heymsfield, S. B., Zoladz, J. A. 2018. Human Body Composition and Muscle Mass. In *Muscle and Exercise Physiology*. Elsevier Inc.
- Egras, A. M., Hamilton, W. R., Lenz, T. L., Monaghan, M. S. 2011. An evidence-based review of fat modifying supplemental weight loss products. *Journal of Obesity*, 2011.
- El-Haschimi, K., Pierroz, D. D., Hileman, S. M., Bjørnbæk, C., Flier, J. S. 2000. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *Journal of Clinical Investigation* 105(12):1827–1832.
- Elliott, S. S., Keim, N. L., Stern, J. S., Teff, K., Havel, P. J. 2002. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition* 76(5):911–922.
- Erion, D. M., Popov, V., Hsiao, J. J., Vatner, D., Mitchell, K., Yonemitsu, S., Nagai, Y., Kahn, M., Gillum, M. P., Dong, J., Murray, S. F., Manchem, V. P., Bhanot, S., Cline, G. W., Shulman, G. I., Samuel, V. T. 2013. The Role of the Carbohydrate Response Element-Binding Protein in Male Fructose-Fed Rats. *Endocrinology* 154(1):36–44.

- Esposito, G., Vitagliano, L., Santamaria, R., Viola, A., Zagari, A., Salvatore, F. 2002. Structural and functional analysis of aldolase B mutants related to hereditary fructose intolerance. *FEBS Letters* 531(2):152–156.
- Esquivel-Solís, V., Gómez-Salas, G. 2007. Implicaciones metabólicas del consumo excesivo de fructosa. *Acta Méd. Costarric.* 49(4):198–202.
- Evans, M., Geigerman, C., Cook, J., Curtis, L., Kuebler, B., McIntosh, M. 2000. Conjugated linoleic acid suppresses triglyceride accumulation and induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes. *Lipids* 35(8):899–910.
- Fantuzzi, G., Braunschweig, C. 2014. Adipose tissue and adipokines in health and disease: Second edition. In *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease: Second Edition*. Humana Press Inc.
- Fariña, J. P., García, M. E., Alzamendi, A., Giovambattista, A., Marra, C. A., Spinedi, E., Gagliardino, J. J. 2013. Antioxidant treatment prevents the development of fructose-induced abdominal adipose tissue dysfunction. *Clinical Science* 125(2):87–97.
- Feinman, R. D., Fine, E. J. 2013. Fructose in perspective. *Nutrition and Metabolism* 10(1):45.
- Feldmann, H. M., Golozoubova, V., Cannon, B., Nedergaard, J. 2009. UCP1 Ablation Induces Obesity and Abolishes Diet-Induced Thermogenesis in Mice Exempt from Thermal Stress by Living at Thermoneutrality. *Cell Metabolism* 9(2): 203–209.
- Fernandez, M. L., West, K. L. 2005. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *Journal of Nutrition* 135(9):2075–2078.
- Ferraris, R. P., Choe, J., Patel, C. R. 2018. Intestinal Absorption of Fructose. *Annual Review of Nutrition* 38(1):41–67.
- Fève, B. 2005. Adipogenesis: Cellular and molecular aspects. In *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 19, Issue 4, pp. 483–499). Bailliere Tindall Ltd.
- Figlewicz Lattemann, D. P., Benoit, S. C. 2009. Insulin, leptin, and food reward: Update 2008. In *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* (Vol. 296, Issue 1, p. R9). American Physiological Society.

Frühbeck, G., Fernández-Quintana, B., Paniagua, M., Hernández-Pardos, A. W., Valentí, V., Moncada, R., Catalán, V., Becerril, S., Gómez-Ambrosi, J., Portincasa, P., Silva, C., Salvador, J., Rodríguez, A. 2020. FNDC4, a novel adipokine that reduces lipogenesis and promotes fat browning in human visceral adipocytes. *Metabolism: Clinical and Experimental* 108:154261.

Gaggini, M., Saponaro, C., Gastaldelli, A. 2015. Not all fats are created equal: Adipose vs. ectopic fat, implication in cardiometabolic diseases. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 22(1):7–18.

Gambaro, S. E., Zubiría, M. G., Giordano, A. P., Portales, A. E., Alzamendi, A., Rumbo, M., Giovambattista, A. 2020. “Spexin improves adipose tissue inflammation and macrophage recruitment in obese mice.” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1865(7):158700.

Gambaro, S. E., Zubiría, M. G., Portales, A. E., Rey, M. A., Rumbo, M., Giovambattista, A. 2018. M1 macrophage subtypes activation and adipocyte dysfunction worsen during prolonged consumption of a fructose-rich diet. In *Journal of Nutritional Biochemistry* (Vol. 61). Elsevier Inc.

Garber, A. J., Handelsman, Y., Einhorn, D., Bergman, D. A., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V., Garvey, W. T., Gavin, J. R., Grunberger, G., Horton, E. S., Jellinger, P. S., Jones, K. L., Lebovitz, H., Levy, P., McGuire, D. K., Moghissi, E. S., Nesto, R. W. 2008. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia - When do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocrine Practice* 14(7):933–946.

Gathercole, L. L., Morgan, S. A., Bujalska, I. J., Hauton, D., Stewart, P. M., Tomlinson, J. W. 2011. Regulation of Lipogenesis by Glucocorticoids and Insulin in Human Adipose Tissue. *PLoS ONE* 6(10):e26223.

Gaullier, J. M., Halse, J., Høy, K., Kristiansen, K., Fagertun, H., Vik, H., Gudmundsen, O. 2004. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 79(6):1118–1125.

Gesta, S., Tseng, Y. H., Kahn, C. R. 2007. Developmental Origin of Fat: Tracking Obesity to Its Source. In *Cell* (Vol. 131, Issue 2, pp. 242–256). Cell Press.

- Giacchetti, G., Sechi, L. A., Griffin, C. A., Don, B. R., Mantero, F., Schambelan, M. 2000. The tissue renin-angiotensin system in rats with fructose- induced hypertension: overexpression of type 1 angiotensin II receptor in adipose tissue. *Journal of Hypertension* 18(6).
- Giani, J. F., Mayer, M. A., Muñoz, M. C., Silberman, E. A., Höcht, C., Taira, C. A., Gironacci, M. M., Turyn, D., Dominici, F. P. 2009. Chronic infusion of angiotensin-(1-7) improves insulin resistance and hypertension induced by a high-fructose diet in rats. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 296(2):262–271.
- Gilmour, J. S., Coutinho, A. E., Cailhier, J.-F., Man, T. Y., Clay, M., Thomas, G., Harris, H. J., Mullins, J. J., Seckl, J. R., Savill, J. S., Chapman, K. E. 2006. Local Amplification of Glucocorticoids by 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Promotes Macrophage Phagocytosis of Apoptotic Leukocytes. *The Journal of Immunology* 176(12):7605–7611.
- Goossens, G. H. 2017. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obesity Facts* 10(3):207–215.
- Goran, M. I., Tappy, L., Lê, K. A. 2014. Dietary sugars and health. In *Dietary Sugars and Health*. CRC Press.
- Grundy, S M, Denke, M. A. 1990. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *Journal of Lipid Research* 31(7):1149–1172.
- Grundy, Scott M., Adams-Huet, B., Vega, G. L. 2008. Variable contributions of fat content and distribution to metabolic syndrome risk factors. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 6(4):281–288.
- Guglielmi, V., Sbraccia, P. 2018. Obesity phenotypes: Depot-differences in adipose tissue and their clinical implications. In *Eating and Weight Disorders* (Vol. 23, Issue 1, pp. 3–14). Springer International Publishing.
- Haas, J. T., Miao, J., Chanda, D., Wang, Y., Zhao, E., Haas, M. E., Hirschey, M., Vaitheesvaran, B., Farese, R. V., Kurland, I. J., Graham, M., Crooke, R., Foufelle, F., Biddinger, S. B. 2012. Hepatic insulin signaling is required for obesity-dependent expression of SREBP-1c mRNA but not for feeding-dependent expression. *Cell Metabolism* 15(6):873–884.

- Han, J., Choi, H. Y., Dayem, A. A., Kim, K., Yang, G., Won, J., Do, S. H., Kim, J.-H., Jeong, K.-S., Cho, S.-G. 2017. Regulation of Adipogenesis Through Differential Modulation of ROS and Kinase Signaling Pathways by 3,4'-Dihydroxyflavone Treatment. *Journal of Cellular Biochemistry* 118(5):1065–1077.
- Hankey, C. 2017. Advanced nutrition and dietetics in obesity. In *Advanced Nutrition and Dietetics in Obesity*.
- Hannou, S. A., Haslam, D. E., McKeown, N. M., Herman, M. A. 2018. Fructose metabolism and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation* 128(2):545–555.
- Hanousková, B., Neprašová, B., Skálová, L., Maletínská, L., Zemanová, K., Ambrož, M., Matoušková, P. 2019. High-fructose drinks affect microRNAs expression differently in lean and obese mice. *Journal of Nutritional Biochemistry* 68:42–50.
- Hau, J., Schapiro, S. J. 2002. *Handbook of Laboratory Animal Science: Essential Principles and Practices, Volume I (Issue v. 1)*. CRC Press.
- Havel, P. J. 2005. Dietary Fructose: Implications for Dysregulation of Energy Homeostasis and Lipid/Carbohydrate Metabolism. *Nutrition Reviews* 63(5):133–157.
- Heinonen, S., Saarinen, L., Naukkarinen, J., Rodríguez, A., Frühbeck, G., Hakkarainen, A., Lundbom, J., Lundbom, N., Vuolteenaho, K., Moilanen, E., Arner, P., Hautaniemi, S., Suomalainen, A., Kaprio, J., Rissanen, A., Pietiläinen, K. H. 2014. Adipocyte morphology and implications for metabolic derangements in acquired obesity. *International Journal of Obesity* 38(11):1423–1431.
- Herman, M. A., Peroni, O. D., Villoria, J., Schön, M. R., Abumrad, N. A., Blüher, M., Klein, S., Kahn, B. B. 2012. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature* 484(7394):333–338.
- Herman, M. A., Samuel, V. T. 2016. The Sweet Path to Metabolic Demise: Fructose and Lipid Synthesis. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 27(10):719–730.
- Hernández-Díazcouder, A., Romero-Nava, R., Carbó, R., Sánchez-Lozada, L. G., Sánchez-Muñoz, F. 2019. High Fructose Intake and Adipogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), 2787.

Hilton, C., Neville, M. J., Wittemans, L. B. L., Todorcevic, M., Pinnick, K. E., Pulit, S. L., Luan, J., Kulyté, A., Dahlman, I., Wareham, N. J., Lotta, L. A., Arner, P., Lindgren, C. M., Langenberg, C., Karpe, F. 2019. MicroRNA-196a links human body fat distribution to adipose tissue extracellular matrix composition. *EBioMedicine* 44:467–475.

Hudgins, L. C., Parker, T. S., Levine, D. M., Hellerstein, M. K. 2011. A Dual Sugar Challenge Test for Lipogenic Sensitivity to Dietary Fructose. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 96(3):861–868.

Hung, J., McQuillan, B. M., Thompson, P. L., Beilby, J. P. 2008. Circulating adiponectin levels associate with inflammatory markers, insulin resistance and metabolic syndrome independent of obesity. *International Journal of Obesity* 32(5):772–779.

Iizuka, K., Bruick, R. K., Liang, G., Horton, J. D., Uyeda, K. 2004. Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(19):7281–7286.

Ijioma, S., Osim, E., Nwankwo, A., Nwosu, O., Umezurike, C., Nwawuba, N. 2018. Relative Organ Weights and Histological Changes in Wistar Rats Treated with a South East Nigerian Polyherbal Formulation (Ajumbise). *International Journal of Biochemistry Research Review* 21(3):1–10.

Ikeda, K., Maretich, P., Kajimura, S. 2018. The Common and Distinct Features of Brown and Beige Adipocytes. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* 29(3):191–200.

Imhoff, B. R., Hansen, J. M. 2010. Extracellular redox environments regulate adipocyte differentiation. *Differentiation* 80(1):31–39.

Inoue, N., Nagao, K., Wang, Y. M., Noguchi, H., Shirouchi, B., Yanagita, T. 2006. Dietary conjugated linoleic acid lowered tumor necrosis factor- α content and altered expression of genes related to lipid metabolism and insulin sensitivity in the skeletal muscle of Zucker rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 54(20):7935–7939.

Institute for Laboratory Animal Research (ILAR) of the National Academy of Sciences. 2009. *GUIDE FOR THE CARE AND USE OF LABORATORY ANIMALS*. Eighth Edition. National Academic Press.

Ishimoto, T., Lanaspa, M. A., Le, M. P. T., Garcia, G. E., Diggle, C. P., MacLean, P. S., Jackman, M. R., Asipu, A., Roncal-Jimenez, C. A., Kosugia, T., Rivarda, C. J., Maruyamad, S., Rodriguez-Iturbe, B., Sánchez-Lozada, L. G., Bonthron, D. T., Sauting, Y. Y., Johnson, R. J. 2012. Opposing effects of fructokinase C and A isoforms on fructose-induced metabolic syndrome in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109(11):4320–4325.

Jahn, D., Kircher, S., Hermanns, H. M., Geier, A. 2019. Animal models of NAFLD from a hepatologist's point of view. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* (Vol. 1865, Issue 5, pp. 943–953). Elsevier B.V.

Jarukamjorn, K., Jearapong, N., Pimson, C., Chatuphonprasert, W. 2016. A High-Fat, High-Fructose Diet Induces Antioxidant Imbalance and Increases the Risk and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Scientifica*, 2016.

Jaudszus, A., Foerster, M., Kroegel, C., Wolf, I., Jahreis, G. 2005. Cis-9,Trans-11-CLA exerts anti-inflammatory effects in human bronchial epithelial cells and eosinophils: Comparison to Trans-10,Cis-12-CLA and to linoleic acid. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1737(2–3):111–118.

Jeffery, E., Church, C. D., Holtrup, B., Colman, L., Rodeheffer, M. S. 2015. Rapid depot-specific activation of adipocyte precursor cells at the onset of obesity. *Nature Cell Biology* 17(4):376–385.

Johnson, J. M., Conforti, F. D. 2003. FRUCTOSE. In *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* (pp. 2748–2752). Elsevier.

Kamphuis, M. M. J. W., Lejeune, M. P. G. M., Saris, W. H. M., Westerterp-Plantenga, M. S. 2003. The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. *International Journal of Obesity* 27(7):840–847.

Karim, S. 2012. Hepatic expression and cellular distribution of the glucose transporter family. *World Journal of Gastroenterology* 18(46):6771.

Keim, N. L., Stanhope, K. L., Havel, P. J. 2015. Fructose and High-Fructose Corn Syrup. In *Encyclopedia of Food and Health* (pp. 119–124). Elsevier Inc.

Kelley, N. S., Hubbard, N. E., Erickson, K. L. 2007. Conjugated linoleic acid isomers and cancer. In *Journal of Nutrition* (Vol. 137, Issue 12, pp. 2599–2607). American Society for Nutrition.

Kennedy, A., Martinez, K., Schmidt, S., Mandrup, S., LaPoint, K., McIntosh, M. 2010. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. In *Journal of Nutritional Biochemistry* (Vol. 21, Issue 3, pp. 171–179). Elsevier.

Khan, S. A., Vanden Heuvel, J. P. 2003. Reviews: Current topics role of nuclear receptors in the regulation of gene expression by dietary fatty acids (review). In *Journal of Nutritional Biochemistry* (Vol. 14, Issue 10, pp. 554–567). Elsevier Inc.

Khitan, Z., Kim, D. H. 2013. Fructose: A key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2013.

Kim, J. H., Kim, Y., Kim, Y. J., Park, Y. 2016. Conjugated Linoleic Acid: Potential Health Benefits as a Functional Food Ingredient. In *Annual Review of Food Science and Technology* (Vol. 7, pp. 221–244). Annual Reviews Inc.

Kim, J., Park, Y., Park, Y. 2014. Trans-10,cis-12 CLA promotes osteoblastogenesis via SMAD mediated mechanism in bone marrow mesenchymal stem cells. *Journal of Functional Foods* 8(1):367–376.

Kim, M.-S., Krawczyk, S. A., Doridot, L., Fowler, A. J., Wang, J. X., Trauger, S. A., Noh, H.-L., Kang, H. J., Meissen, J. K., Blatnik, M., Kim, J. K., Lai, M., Herman, M. A. 2016. ChREBP regulates fructose-induced glucose production independently of insulin signaling. *Journal of Clinical Investigation* 126(11):4372–4386.

Kim, S. M., Lun, M., Wang, M., Senyo, S. E., Guillermier, C., Patwari, P., Steinhauser, M. L. 2014. Loss of white adipose hyperplastic potential is associated with enhanced susceptibility to insulin resistance. *Cell Metabolism* 20(6):1049–1058.

Kim, Y., Kim, D., Park, Y. 2016. Conjugated linoleic acid (CLA) promotes endurance capacity via peroxisome proliferator-activated receptor δ -mediated mechanism in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry* 38:125–133.

Kleinert, M., Clemmensen, C., Hofmann, S. M., Moore, M. C., Renner, S., Woods, S. C., Huypens, P., Beckers, J., De Angelis, M. H., Schürmann, A., Bakhti, M., Klingenspor, M., Heiman, M., Cherrington, A. D., Ristow, M., Lickert, H., Wolf, E., Havel, P. J., Müller, T.

- D., Tschöp, M. H. 2018. Animal models of obesity and diabetes mellitus. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 14, Issue 3, pp. 140–162). Nature Publishing Group.
- Kong, M. F., Chapman, I., Goble, E., Wishart, J., Wittert, G., Morris, H., Horowitz, M. 1999. Effects of oral fructose and glucose on plasma GLP-1 and appetite in normal subjects. *Peptides* 20(5):545–551.
- Koo, H. Y., Miyashita, M., Simon Cho, B. H., Nakamura, M. T. 2009. Replacing dietary glucose with fructose increases ChREBP activity and SREBP-1 protein in rat liver nucleus. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 390(2):285–289.
- Kopf, T., Schaefer, H. L., Troetzmueller, M., Koefeler, H., Broenstrup, M., Konovalova, T., Schmitz, G. 2014. Influence of fenofibrate treatment on triacylglycerides, diacylglycerides and fatty acids in fructose fed rats. *PLoS ONE* 9(9).
- Koster, A., Stenholm, S., Alley, D. E., Kim, L. J., Simonsick, E. M., Kanaya, A. M., Visser, M., Houston, D. K., Nicklas, B. J., Tylavsky, F. A., Satterfield, S., Goodpaster, B. H., Ferrucci, L., Harris, T. B. 2010. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity* 18(12):2354–2361.
- Kostogryz, R. B., Pisulewski, P. M. 2010. Effect of conjugated linoleic acid (CLA) on lipid profile and liver histology in laboratory rats fed high-fructose diet. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 30(3):245–250.
- Labouèbe, G., Liu, S., Dias, C., Zou, H., Wong, J. C. Y., Karunakaran, S., Clee, S. M., Phillips, A. G., Boutrel, B., Borgland, S. L. 2013. Insulin induces long-term depression of ventral tegmental area dopamine neurons via endocannabinoids. *Nature Neuroscience* 16(3):300–308.
- Lambert, E. V., Goedecke, J. H., Bluett, K., Heggie, K., Claassen, A., Rae, D. E., West, S., Dugas, J., Dugas, L., Meltzer, S., Charlton, K., Mohede, I. 2007. Conjugated linoleic acid versus high-oleic acid sunflower oil: Effects on energy metabolism, glucose tolerance, blood lipids, appetite and body composition in regularly exercising individuals. *British Journal of Nutrition* 97(5):1001–1011.
- Lanaspa, M. A., Tapia, E., Soto, V., Sautin, Y., Sánchez-Lozada, L. G. 2011. Uric Acid and Fructose: Potential Biological Mechanisms. *Seminars in Nephrology* 31(5):426–432.

- Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., Katzmarzyk, P. T., Alkandari, J. R., Andersen, L. B., Bauman, A. E., Brownson, R. C., Bull, F. C., Craig, C. L., Ekelund, U., Goenka, S., Guthold, R., Hallal, P. C., Haskell, W. L., Heath, G. W., Inoue, S., Wells, J. C. 2012. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet* 380(9838):219–229.
- Lee, M. J., Gong, D. W., Burkey, B. F., Fried, S. K. 2011. Pathways regulated by glucocorticoids in omental and subcutaneous human adipose tissues: A microarray study. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 300(3):E571–E580.
- Lee, P., Bova, R., Schofield, L., Bryant, W., Dieckmann, W., Slattery, A., Govendir, M. A., Emmett, L., Greenfield, J. R. 2016. Brown Adipose Tissue Exhibits a Glucose-Responsive Thermogenic Biorhythm in Humans. *Cell Metabolism* 23(4):602–609.
- Lee, Y.-J., Seo, M.-J., Lee, O.-H., Kim, K.-J., Lee, B.-Y. 2017. Hesperetin inhibits lipid accumulation and ROS production during adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Journal of Food Biochemistry* 41(3):e12348.
- Lefterova, M. I., Lazar, M. A. 2009. New developments in adipogenesis. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 20, Issue 3, pp. 107–114). Elsevier Current Trends.
- Lehnig, A. C., Dewal, R. S., Baer, L. A., Kitching, K. M., Munoz, V. R., Arts, P. J., Sindeldecker, D. A., May, F. J., Lauritzen, H. P. M. M., Goodyear, L. J., Stanford, K. I. 2019. Exercise Training Induces Depot-Specific Adaptations to White and Brown Adipose Tissue. *IScience* 11:425–439.
- Lelis, D. de F., Andrade, J. M. O., Almenara, C. C. P., Broseguini-Filho, G. B., Mill, J. G., Baldo, M. P. 2020. High fructose intake and the route towards cardiometabolic diseases. *Life Sciences* 259:118235.
- Li, S., Brown, M. S., Goldstein, J. L. 2010. Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(8):3441–3446.
- Lim, S., Meigs, J. B. 2013. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *International Journal of Cardiology* 169(3):166–176.

- Lindqvist, A., Baelemans, A., Erlanson-Albertsson, C. 2008. Effects of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals. *Regulatory Peptides* 150(1–3):26–32.
- Lionetti, L., Mollica, M. P., Donizzetti, I., Gifuni, G., Sica, R., Pignalosa, A., Cavaliere, G., Gaita, M., De Filippo, C., Zorzano, A., Putti, R. 2014. High-Lard and High-Fish-Oil Diets Differ in Their Effects on Function and Dynamic Behaviour of Rat Hepatic Mitochondria. *PLoS ONE* 9(3):e92753.
- Lizarzaburu, J. C. 2013. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *Anales de La Facultad de Medicina* 74(4):315–320.
- Lobato, N. S., Filgueira, F. P., Hagihara, G. N., Akamine, E. H., Pariz, J. R., Tostes, R. C., Carvalho, M. H. C., Fortes, Z. B. 2012. Improvement of metabolic parameters and vascular function by metformin in obese non-diabetic rats. *Life Sciences* 90(5–6):228–235.
- London, E., Castonguay, T. W. 2009. Diet and the role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 on obesity. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 20(7):485–493.
- Lorenzo, C., Serrano-Ríos, M., Martínez-Larrad, M. T., González-Sánchez, J. L., Seclén, S., Villena, A., Gonzalez-Villalpando, C., Williams, K., Haffner, S. M. 2006. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 29(3):685–691.
- Luo, S., Monterosso, J. R., Sarpelleh, K., Page, K. A. 2015. Differential effects of fructose versus glucose on brain and appetitive responses to food cues and decisions for food rewards. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112(20):6509–6514.
- Lyon, C. J., Law, R. E., Hsueh, W. A. 2003. Minireview: Adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 144(6):2195–2200.
- Ma, L., Lengi, A. J., McGilliard, M. L., Bauman, D. E., Corl, B. A. 2014. Short communication: Effect of trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on activation of lipogenic transcription factors in bovine mammary epithelial cells. *Journal of Dairy Science* 97(8):5001–5006.

- Ma, S., Ge, Y., Gai, X., Xue, M., Li, N., Kang, J., Wan, J., Zhang, J. 2016. Transgenic n-3 PUFAs enrichment leads to weight loss via modulating neuropeptides in hypothalamus. *Neuroscience Letters* 611:28–32.
- Maarman, G. J., Mendham, A. E., Madlala, H. P., Ojuka, E. O. 2016. Excessive consumption of fructose-containing sugars: An emerging threat for developing nations? *Journal of African Association of Physiological Sciences* 4(2):71–80.
- Machado, T. Q., Pereira-Silva, D. C., Gonçalves, L. F., Fernandes-Santos, C. 2019. Brown Adipose Tissue Remodeling Precedes Cardiometabolic Abnormalities Independent of Overweight in Fructose-Feed Mice. In *bioRxiv* (p. 615674). *bioRxiv*.
- Manna, P., Jain, S. K. 2015. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. In *Metabolic Syndrome and Related Disorders* (Vol. 13, Issue 10, pp. 423–444). Mary Ann Liebert Inc.
- Manolescu, A. R., Witkowska, K., Kinnaird, A., Cessford, T., Cheeseman, C. 2007. Facilitated hexose transporters: New perspectives on form and function. In *Physiology* (Vol. 22, Issue 4, pp. 234–240). American Physiological Society.
- Manolopoulos, K. N., Karpe, F., Frayn, K. N. 2010. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *International Journal of Obesity* 34(6):949–959.
- Martinez, K., Kennedy, A., West, T., Milatovic, D., Aschner, M., McIntosh, M. 2010. Trans-10,cis-12-conjugated linoleic acid instigates inflammation in human adipocytes compared with preadipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 285(23):17701–17712.
- Maurer, B. M., Döring, D., Scheipl, F., Küchenhoff, H., Erhard, M. H. 2008. Effects of a gentling programme on the behaviour of laboratory rats towards humans. *Applied Animal Behaviour Science* 114(3–4):554–571.
- Mayes, P. A. 1993. Intermediary metabolism of fructose. In *American Journal of Clinical Nutrition* (Vol. 58, Issue 5 SUPPL., pp. 754S-765S). Oxford Academic.
- Mebel, D. M., Wong, J. C. Y., Dong, Y. J., Borgland, S. L. 2012. Insulin in the ventral tegmental area reduces hedonic feeding and suppresses dopamine concentration via increased reuptake. *European Journal of Neuroscience* 36(3):2336–2346.

- Medina-Lezama, J., Zea-Diaz, H., Morey-Vargas, O. L., Bolaños-Salazar, J. F., Muñoz-Atahualpa, E., Postigo-MacDowall, M., Corrales-Medina, F., Valdivia-Ascuña, Z., Cuba-Bustinza, C., Paredes-Díaz, S., Villalobos-Tapia, P., Chirinos-Pacheco, J., Goldberg, R. B., Chirinos, J. A. 2007. Prevalence of the metabolic syndrome in Peruvian Andean hispanics: The PREVENCIÓN study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 78(2):270–281.
- Miranda, P. J., DeFronzo, R. A., Califf, R. M., Guyton, J. R. 2005. Metabolic syndrome: Evaluation of pathological and therapeutic outcomes. *American Heart Journal* 149(1):20–32.
- Mourelle, C., Herrero, E., Ricca, M. 2013. Recomendaciones para manipulación y sujeción de ratas y ratones de laboratorio. *Spei Domus* 9(19):39–47.
- Moya-Camarena, S. Y., Heuvel, J. P. Vanden, Blanchard, S. G., Leesnitzer, L. A., Belury, M. A. 1999. Conjugated linoleic acid is a potent naturally occurring ligand and activator of PPAR α . *Journal of Lipid Research* 40(8):1426–1433.
- Moya-Camarena, S. Y., Vanden Heuvel, J. P., Belury, M. A. 1999. Conjugated linoleic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor α and β subtypes but does not induce hepatic peroxisome proliferation in Sprague-Dawley rats. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1436(3):331–342.
- Muhammad, N., Ibrahim, K. G., Ndhkala, A. R., Erlwanger, K. H. 2019. *Moringa oleifera* Lam. prevents the development of high fructose diet-induced fatty liver. *South African Journal of Botany*.
- Nagao, K., Wang, Y. M., Inoue, N., Han, S. Y., Buang, Y., Noda, T., Kouda, N., Okamatsu, H., Yanagita, T. 2003. The 10trans, 12cis isomer of conjugated linoleic acid promotes energy metabolism in OLETF rats. *Nutrition* 19(7–8):652–656.
- Nagao, K., Yanagita, T. 2008. Bioactive lipids in metabolic syndrome. In *Progress in Lipid Research* (Vol. 47, Issue 2, pp. 127–146).
- Nandhini, A. T., Balakrishnan, S. D., Anuradha, C. V. 2002. Taurine improves lipid profile in rats fed a high fructose-diet. *Nutrition Research* 22(3): 343–354.
- Narayanan, J. M., Jesudoss, V. A. S. 2016. Hepatoprotective potential of zingerone against nonalcoholic fatty liver disease in rats fed with fructose-enriched diet. *General Physiology and Biophysics* 35(02):185–194.

Nazare, J.-A., Perrière, A. B. de la, Bonnet, F., Desage, M., Peyrat, J., Maitrepierre, C., Louche-Pelissier, C., Bruzeau, J., Goudable, J., Lassel, T., Vidal, H., Laville, M. 2007. Daily intake of conjugated linoleic acid-enriched yoghurts: effects on energy metabolism and adipose tissue gene expression in healthy subjects. *British Journal of Nutrition* 97(2):273–280.

Nazari, M., Karandish, M., Jalali, M.-T., Saberi, A.-H. 2016. Weight Management Effects of a Mixture of Conjugated Linoleic Acid and L-Carnitine in Diet Induced Obese Rats. *British Journal of Medicine and Medical Research* 12(1):1–8.

Nimrouzi, M., Abolghasemi, J., Sharifi, M. H., Nasiri, K., Akbari, A. 2020. Thyme oxymel by improving of inflammation, oxidative stress, dyslipidemia and homeostasis of some trace elements ameliorates obesity induced by high-fructose/fat diet in male rat. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 126:110079.

Nosalski, R., Guzik, T. J. 2017. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 174, Issue 20, pp. 3496–3513). John Wiley and Sons Inc.

Novelli, E. L. B., Diniz, Y. S., Galhardi, C. M., Ebaid, G. M. X., Rodrigues, H. G., Mani, F., Fernandes, A. A. H., Cicogna, A. C., Novelli Filho, J. L. V. B. 2007. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals* 41(1):111–119.

Ohnuki, K., Haramizu, S., Oki, K., Ishihara, K., Fushiki, T. 2001. A single oral administration of conjugated linoleic acid enhanced energy metabolism in mice. *Lipids* 36(6):583–587.

Ohnuki, Koichiro, Haramizu, S., Ishihara, K., Fushiki, T. 2001. Increased energy metabolism and suppressed body fat accumulation in mice by a low concentration of conjugated linoleic acid. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 65(10):2200–2204.

Olguin B., M. C., Posadas R., M. D., Revelant Z., G. C., Labourdette P., V., Marinozzi T., D. O., Venezia N., M. R., Zingale V., M. I. 2015. Efectos del consumo elevado de fructosa y sacarosa sobre parámetros metabólicos en ratas obesas y diabéticas. *Revista Chilena de Nutricion* 42(2):151–156.

Onakpoya, I. J., Posadzki, P. P., Watson, L. K., Davies, L. A., Ernst, E. 2012. The efficacy of long-term conjugated linoleic acid (CLA) supplementation on body composition in

overweight and obese individuals: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *European Journal of Nutrition* 51(2):127–134.

Otto, T. C., Lane, M. D. 2005. Adipose development: From stem cell to adipocyte. In *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* (Vol. 40, Issue 4, pp. 229–242). Taylor Francis.

Page, K. A., Chan, O., Arora, J., Belfort-DeAguiar, R., Dzuira, J., Roehmholdt, B., Cline, G. W., Naik, S., Sinha, R., Constable, R. T., Sherwin, R. S. 2013. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 309(1):63–70.

Page, K. A., Melrose, A. J. 2016. Brain, hormone and appetite responses to glucose versus fructose. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 9:111–117.

Pai, S. A., Munshi, R. P., Panchal, F. H., Gaur, I.-S., Mestry, S. N., Gursahani, M. S., Juvekar, A. R. 2019. Plumbagin reduces obesity and nonalcoholic fatty liver disease induced by fructose in rats through regulation of lipid metabolism, inflammation and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 111:686–694.

Pajuelo, J., Sánchez, J. 2007. El síndrome metabólico en adultos, en el Perú. *Anales de La Facultad de Medicina* 68(1):38–46.

Parasuraman, S., Raveendran, R., Kesavan, R. 2010. Blood sample collection in small laboratory animals. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 1(2):87–93.

Pariza, M. W. 2004. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. *The American Journal of Clinical Nutrition* 79(6 Suppl):1132–1136.

Pariza, M. W., Park, Y., Cook, M. E. 2001. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. In *Progress in Lipid Research* (Vol. 40, Issue 4, pp. 283–298). Pergamon.

Park, O. J., Cesar, D., Faix, D., Wu, K., Shackleton, C. H. L., Hellerstein, M. K. 1992. Mechanisms of fructose-induced hypertriglyceridaemia in the rat. Activation of hepatic pyruvate dehydrogenase through inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase. *Biochemical Journal* 282(3): 753–757.

Park, Y. 2009. Conjugated linoleic acid (CLA): Good or bad trans-fat? In *Journal of Food Composition and Analysis* (Vol. 22, Issue SUPPL., p. S4). Academic Press Inc.

- Park, Y., Albright, K. J., Liu, W., Storkson, J. M., Cook, M. E., Pariza, M. W. 1997. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids* 32(8):853–858.
- Park, Y., Albright, K. J., Storkson, J. M., Liu, W., Pariza, M. W. 2010. Effects of dietary conjugated linoleic acid (CLA) on spontaneously hypertensive rats. *Journal of Functional Foods* 2(1):54–59.
- Park, Y., Pariza, M. W. 2007. Mechanisms of body fat modulation by conjugated linoleic acid (CLA). *Food Research International* 40(3):311–323.
- Park, Y., Storkson, J. M., Albright, K. J., Liu, W., Pariza, M. W. 1999. Evidence that the trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids* 34(3):235–241.
- Parks, E. J., Skokan, L. E., Timlin, M. T., Dingfelder, C. S. 2008. Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *Journal of Nutrition* 138(6):1039–1046.
- Patel, C., Douard, V., Yu, S., Gao, N., Ferraris, R. P. 2015. Transport, metabolism, and endosomal trafficking-dependent regulation of intestinal fructose absorption. *The FASEB Journal* 29(9):4046–4058.
- Patel, C., Douard, V., Yu, S., Tharabenjasin, P., Gao, N., Ferraris, R. P. 2015. Fructose-induced increases in expression of intestinal fructolytic and gluconeogenic genes are regulated by GLUT5 and KHK. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 309(5):R499–R509.
- Pereira, A. F., Sá, L. L., Reis, F. H. Z., Cardoso, F. C., Alberici, R. M., Prado, I. M. R., Eberlin, M. N., Uyemura, S. A., Curti, C., Alberici, L. C. 2012. Administration of a murine diet supplemented with conjugated linoleic acid increases the expression and activity of hepatic uncoupling proteins. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 44(5):587–596.
- Pérez, E., Serralde Zúñiga, A., Meléndez Mier, G. 2007. Efectos benéficos y deletéreos del consumo de fructosa. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 15(2): 67–74.
- Peters, J. M., Park, Y., Gonzalez, F. J., Pariza, M. W. 2001. Influence of conjugated linoleic acid on body composition and target gene expression in peroxisome proliferator-activated receptor α -null mice. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1533(3):233–242.

Peterson, T. R., Sengupta, S. S., Harris, T. E., Carmack, A. E., Kang, S. A., Balderas, E., Guertin, D. A., Madden, K. L., Carpenter, A. E., Finck, B. N., Sabatini, D. M. 2011. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell* 146(3):408–420.

Pinkoski, C., Chilibeck, P. D., Candow, D. G., Esliger, D., Ewaschuk, J. B., Facci, M., Farthing, J. P., Zello, G. A. 2006. The Effects of Conjugated Linoleic Acid Supplementation during Resistance Training. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 38(2):339–348.

Pinnick, K. E., Nicholson, G., Manolopoulos, K. N., McQuaid, S. E., Valet, P., Frayn, K. N., Denton, N., Min, J. L., Zondervan, K. T., Fleckner, J., McCarthy, M. I., Holmes, C. C., Karpe, F. 2014. Distinct developmental profile of lower-body adipose tissue defines resistance against obesity-associated metabolic complications. *Diabetes* 63(11):3785–3797.

Plourde, M., Jew, S., Cunnane, S. C., Jones, P. J. 2008. Conjugated linoleic acids: why the discrepancy between animal and human studies? *Nutrition Reviews* 66(7):415–421.

Qiang, L., Wang, L., Kon, N., Zhao, W., Lee, S., Zhang, Y., Rosenbaum, M., Zhao, Y., Gu, W., Farmer, S. R., Accili, D. 2012. Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Pparg. *Cell* 150(3):620–632.

Rabie, E. M., Heeba, G. H., Abouzied, M. M., Khalifa, M. M. A. 2015. Comparative effects of Aliskiren and Telmisartan in high fructose diet-induced metabolic syndrome in rats. *European Journal of Pharmacology* 760:145–153.

Raghow, R., Yellaturu, C., Deng, X., Park, E. A., Elam, M. B. 2008. SREBPs: the crossroads of physiological and pathological lipid homeostasis. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 19, Issue 2, pp. 65–73). Elsevier.

Rahman, S. M., Wang, Y. M., Yotsumoto, H., Cha, J. Y., Han, S. Y., Inoue, S., Yanagita, T. 2001. Effects of conjugated linoleic acid on serum leptin concentration, body-fat accumulation, and β -oxidation of fatty acid in OLETF rats. *Nutrition* 17(5):385–390.

Raiko, J., Holstila, M., Virtanen, K. A., Orava, J., Saunavaara, V., Niemi, T., Laine, J., Taittonen, M., Borra, R. J. H., Nuutila, P., Parola, R. 2015. Brown adipose tissue triglyceride content is associated with decreased insulin sensitivity, independently of age and obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17(5):516–519.

- Reardon, M., Gobern, S., Martinez, K., Shen, W., Reid, T., McIntosh, M. 2012. Oleic acid attenuates trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid-mediated inflammatory gene expression in human adipocytes. *Lipids* 47(11):1043–1051.
- Reynolds, C. M., Roche, H. M. 2010. Conjugated linoleic acid and inflammatory cell signalling. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 82(4–6):199–204.
- Ribot, J., Portillo, M. P., Picó, C., Macarulla, M. T., Palou, A. 2007. Effects of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid on the expression of uncoupling proteins in hamsters fed an atherogenic diet. *British Journal of Nutrition* 97(6):1074–1082.
- Romero-Sarmiento, Y., Soto-Rodríguez, I., Arzaba-Villalba, A., García, H. S., Alexander-Aguilera, A. 2012. Effects of conjugated linoleic acid on oxidative stress in rats with sucrose-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Functional Foods* 4:219–225.
- Rosenwald, M., Wolfrum, C. 2014. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte* 3(1):4–9.
- Rossignoli, C. P., Dechandt, C. R. P., Souza, A. O., Sampaio, I. H., Vicentini, T. M., Teodoro, B. G., Neto, M. P. C., Ferrari, G. D., Couto-Lima, C. A., Alberici, L. C. 2018. Effects of intermittent dietary supplementation with conjugated linoleic acid and fish oil (EPA/DHA) on body metabolism and mitochondrial energetics in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry* 60:16–23.
- Roura-Guiberna, A., Hernandez-Aranda, J., Ramirez-Flores, C. J., Mondragon-Flores, R., Garibay-Nieto, N., Queipo-Garcia, G., Laresgoiti-Servitje, E., Soh, J. W., Olivares-Reyes, J. A. 2019. Isomers of conjugated linoleic acid induce insulin resistance through a mechanism involving activation of protein kinase C ϵ in liver cells. *Cellular Signalling* 53:281–293.
- Rubin, D., Herrmann, J., Much, D., Pfeuffer, M., Laue, C., Winkler, P., Helwig, U., Bell, D., Auinger, A., Darabaneanu, S., Ruether, A., Schrezenmeir, J. 2012. Influence of different CLA isomers on insulin resistance and adipocytokines in pre-diabetic, middle-aged men with PPARc2 Pro12Ala polymorphism. *Genes and Nutrition* 7(4):499–509.
- Samuel, V. T. 2011. Fructose induced lipogenesis: From sugar to fat to insulin resistance. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 22, Issue 2, pp. 60–65). Elsevier Current Trends.

- Sanchez-Muñoz, F., Garcia-Macedo, R., Alarcon-Aguilar, F., Cruz, M. 2005. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gaceta Medica de México* 141(6):505–512.
- Sánchez, J. C., Romero, R., Muñoz, L. V., Rivera, R. A. 2016. El órgano adiposo, un arcoiris de regulación metabólica y endocrina. *Revista Cubana de Endocrinología* 27(1):105–119.
- Scarpace, P. J., Zhang, Y. 2007. Elevated leptin: Consequence or cause of obesity? *Frontiers in Bioscience* 12(9): 3531–3544.
- Seclén, S., Villena, A., Martínez Larrad, M. T., Gamarra, D., Herrera, B., Fernandez Pérez, C., González Sánchez, J. L., Serrano Ríos, M., dell Valle, V., Medina, N., Santos, R., Pérez Barba, M. 2006. Prevalence of the metabolic syndrome in the mestizo population of Peru. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 4(1):1–6.
- Seong, H. Y., Cho, H. M., Kim, M., Kim, I. 2019. Maternal high-fructose intake induces multigenerational activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 74(3):518–525.
- Seung, H. C., Wolfgang, M., Tokutake, Y., Chohnan, S., Lane, M. D. 2008. Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105(44):16871–16875.
- Shapiro, A., Mu, W., Roncal, C., Cheng, K. Y., Johnson, R. J., Scarpace, P. J. 2008. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 295(5):1370–1375.
- Shen, P., Kershaw, J. C., Yue, Y., Wang, O., Kim, K. H., McClements, D. J., Park, Y. 2018. Effects of conjugated linoleic acid (CLA) on fat accumulation, activity, and proteomics analysis in *Caenorhabditis elegans*. *Food Chemistry* 249:193–201.
- Shen, W., Baldwin, J., Collins, B., Hixson, L., Lee, K. T., Herberg, T., Starnes, J., Cooney, P., Chuang, C. C., Hopkins, R., Reid, T., Gupta, S., McIntosh, M. 2015. Low level of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid decreases adiposity and increases browning independent of inflammatory signaling in overweight Sv129 mice. *Journal of Nutritional Biochemistry* 26(6):616–625.

Shum, M., Pinard, S., Guimond, M.-O., Labbé, S. M., Roberge, C., Baillargeon, J.-P., Langlois, M.-F., Alterman, M., Wallinder, C., Hallberg, A., Carpentier, A. C., Gallo-Payet, N. 2013. Angiotensin II type 2 receptor promotes adipocyte differentiation and restores adipocyte size in high-fat/high-fructose diet-induced insulin resistance in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 304(2):E197–E210.

Shungin, D., Winkler, T., Croteau-Chonka, D. C., Ferreira, T., Locke, A. E., Mägi, R., Strawbridge, R. J., Pers, T. H., Fischer, K., Justice, A. E., Workalemahu, T., Wu, J. M. W., Buchkovich, M. L., Heard-Costa, N. L., Roman, T. S., Drong, A. W., Song, C., Gustafsson, S., Day, F. R., Boyd, H. A. 2015. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature* 518(7538):187–196.

Sibley, E. 2004. Carbohydrate Digestion and Absorption. In *Encyclopedia of Gastroenterology* (pp. 275–278). Elsevier.

Sidossis, L., Kajimura, S. 2015. Brown and beige fat in humans: Thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. In *Journal of Clinical Investigation* 125(2):478-486.

Siersbæk, R., Nielsen, R., Mandrup, S. 2012. Transcriptional networks and chromatin remodeling controlling adipogenesis. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 23, Issue 2, pp. 56–64). Elsevier Current Trends.

Singhal, A. 2014. The global epidemic of noncommunicable disease: The role of early-life factors. *Nestle Nutrition Institute Workshop Series* 78:123–132.

Smedman, A., Vessby, B. 2001. Conjugated linoleic acid supplementation in humans - Metabolic effects. *Lipids* 36(8): 773–781.

Smith, S. R., Lovejoy, J. C., Greenway, F., Ryan, D., De Jonge, L., De La Bretonne, J., Volafova, J., Bray, G. A. 2001. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental* 50(4):425–435.

Sobrecases, H., Lê, K. A., Bortolotti, M., Schneiter, P., Ith, M., Kreis, R., Boesch, C., Tappy, L. 2010. Effects of short-term overfeeding with fructose, fat and fructose plus fat on plasma and hepatic lipids in healthy men. *Diabetes and Metabolism* 36(3):244–246.

Soto, V., Vergara W, E., Neciosup P, E. 2005. Prevalencia y factores de riesgo de síndrome metabólico en población adulta del Departamento de Lambayeque, Perú - 2004. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 22(4): 254–261.

Spangler, R., Wittkowski, K. M., Goddard, N. L., Avena, N. M., Hoebel, B. G., Leibowitz, S. F. 2004. Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain. *Molecular Brain Research* 124(2):134–142.

Stanhope, K. L. 2012. Role of Fructose-Containing Sugars in the Epidemics of Obesity and Metabolic Syndrome. *Annual Review of Medicine* 63(1):329–343.

Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Keim, N. L., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Graham, J. L., Hatcher, B., Cox, C. L., Dyachenko, A., Zhang, W., McGahan, J. P., Seibert, A., Krauss, R. M., Chiu, S., Schaefer, E. J., Ai, M., Otokozawa, S., Nakajima, K., Nakano, T., ... Havel, P. J. 2009. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *Journal of Clinical Investigation* 119(5):1322–1334.

Steck, S. E., Chalecki, A. M., Miller, P., Conway, J., Austin, G. L., Hardin, J. W., Albright, C. D., Thuillier, P. 2007. Conjugated linoleic acid supplementation for twelve weeks increases lean body mass in obese humans. *Journal of Nutrition* 137(5):1188–1193.

Stegk, J. P., Ebert, B., Martin, H. J., Maser, E. 2009. Expression profiles of human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases type 1 and type 2 in inflammatory bowel diseases. *Molecular and Cellular Endocrinology* 301(1–2):104–108.

Stewart, K. L. 2017. Common Technical Procedures in Rodents. In *Principles of Animal Research for Graduate and Undergraduate Students* (pp. 177–198).

Stimson, R. H., Andersson, J., Andrew, R., Redhead, D. N., Karpe, F., Hayes, P. C., Olsson, T., Walker, B. R. 2009. Cortisol release from adipose tissue by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in humans. *Diabetes* 58(1):46–53.

Sud, N., Zhang, H., Pan, K., Cheng, X., Cui, J., Su, Q. 2017. Aberrant expression of microRNA induced by high-fructose diet: implications in the pathogenesis of hyperlipidemia and hepatic insulin resistance. *Journal of Nutritional Biochemistry* 43:125–131.

Takahashi, M., Tsuboyama-Kasaoka, N., Nakatani, T., Ishii, M., Tsutsumi, S., Aburatani, H., Ezaki, O. 2002. Fish oil feeding alters liver gene expressions to defend against PPAR α

activation and ROS production. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 282(2):G338–G348.

Tan, J., Wan, L., Chen, X., Li, X., Hao, X., Li, X., Li, J., Ding, H. 2019. Conjugated Linoleic Acid Ameliorates High Fructose-Induced Hyperuricemia and Renal Inflammation in Rats via NLRP3 Inflammasome and TLR4 Signaling Pathway. *Molecular Nutrition & Food Research* 63(12):1801402.

Tappy, L., Le, K. A. 2010. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. In *Physiological Reviews* (Vol. 90, Issue 1, pp. 23–46).

Tappy, L., Lê, K. A., Tran, C., Paquot, N. 2010. Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. In *Nutrition* (Vol. 26, Issues 11–12, pp. 1044–1049). Elsevier.

Taskinen, M.-R., Söderlund, S., Bogl, L. H., Hakkarainen, A., Matikainen, N., Pietiläinen, K. H., Räsänen, S., Lundbom, N., Björnson, E., Eliasson, B., Mancina, R. M., Romeo, S., Alméras, N., Pepa, G. D., Vetrani, C., Prinster, A., Annuzzi, G., Rivellese, A., Després, J.-P., Borén, J. 2017. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *Journal of Internal Medicine* 282(2):187–201.

Tay, J.L. 2017. Ácidos grasos omega-3 y fibrato sobre el peso, biometría, análisis bioquímicos, deposición de grasa y expresión génica en ratas obesas. Tesis de Maestría. Lima, Universidad Nacional Agraria La Molina. 106 p.

Tchkonina, T., Thomou, T., Zhu, Y., Karagiannides, I., Pothoulakis, C., Jensen, M. D., Kirkland, J. L. 2013. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. In *Cell Metabolism* (Vol. 17, Issue 5, pp. 644–656). Elsevier.

Teff, K. L., Elliott, S. S., Tschöp, M., Kieffer, T. J., Rader, D., Heiman, M., Townsend, R. R., Keim, N. L., D'Alessio, D., Havel, P. J. 2004. Dietary Fructose Reduces Circulating Insulin and Leptin, Attenuates Postprandial Suppression of Ghrelin, and Increases Triglycerides in Women. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 89(6):2963–2972.

Teff, K. L., Grudziak, J., Townsend, R. R., Dunn, T. N., Grant, R. W., Adams, S. H., Keim, N. L., Cummings, B. P., Stanhope, K. L., Havel, P. J. 2009. Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and

women: Influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94(5):1562–1569.

Tellez, L. A., Han, W., Zhang, X., Ferreira, T. L., Perez, I. O., Shammah-Lagnado, S. J., Van Den Pol, A. N., De Araujo, I. E. 2016. Separate circuitries encode the hedonic and nutritional values of sugar. *Nature Neuroscience* 19(3):465–470.

Terpstra, A. H. M., Beynen, A. C., Everts, H., Kocsis, S., Katan, M. B., Zock, P. L. 2002. The Decrease in Body Fat in Mice Fed Conjugated Linoleic Acid Is Due to Increases in Energy Expenditure and Energy Loss in the Excreta. *The Journal of Nutrition* 132(5):940–945.

Thom, E., Wadstein, J., Gudmundsen, O. 2001. Conjugated linoleic acid reduces body fat in healthy exercising humans. *Journal of International Medical Research* 29(5):392–396.

Tomlinson, J. W., Moore, J., Cooper, M. S., Bujalska, I., Shahmanesh, M., Burt, C., Strain, A., Hewison, M., Stewart, P. M. 2001. Regulation of expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue: Tissue-specific induction by cytokines. *Endocrinology* 142(5):1982–1989.

Tricon, S., Burdge, G. C., Kew, S., Banerjee, T., Russell, J. J., Grimble, R. F., Williams, C. M., Calder, P. C., Yaqoob, P. 2004. Effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on immune cell function in healthy humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 80(6):1626–1633.

Tsuboyama-Kasaoka, N., Takahashi, M., Tanemura, K., Kim, H. J., Tange, T., Okuyama, H., Kasai, M., Ikemoto, S., Ezaki, O. 2000. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes* 49(9):1534–1542.

Uyeda, K., Repa, J. J. 2006. Carbohydrate response element binding protein, ChREBP, a transcription factor coupling hepatic glucose utilization and lipid synthesis. In *Cell Metabolism* (Vol. 4, Issue 2, pp. 107–110). Cell Press.

Vaille, K., Férézou, J., Parquet, M., Amsler, G., Gripois, D., Annie Quignard-Boulangé, Y., Martin, J. C. 2006. The natural concentration of the conjugated linoleic acid, cis-9,trans-11, in milk fat has antiatherogenic effects in hyperlipidemic hamsters. *Journal of Nutrition* 136(5):1305–1310.

Van Den Berghe, G., Bronfman, M., Vanneste, R., Hers, H. G. 1977. The mechanism of adenosine triphosphate depletion in the liver after a load of fructose. A kinetic study of liver adenylate deaminase. *Biochemical Journal* 162(3):601–609.

Vyas, D., Kadegowda, A. K. G., Erdman, R. A. 2012. Dietary conjugated linoleic acid and hepatic steatosis: Species-specific effects on liver and adipose lipid metabolism and gene expression. In *Journal of Nutrition and Metabolism* (Vol. 2012). J Nutr Metab.

Wagner, R., Machicao, F., Fritsche, A., Stefan, N., Häring, H. U., Staiger, H. 2013. The genetic influence on body fat distribution. In *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* (Vol. 10, Issues 1–2, pp. e5–e13). Elsevier.

Wahle, K. W. J., Heys, S. D., Rotondo, D. 2004. Conjugated linoleic acids: Are they beneficial or detrimental to health? In *Progress in Lipid Research* (Vol. 43, Issue 6, pp. 553–587). Pergamon.

Wajchenberg, B. L. 2000. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews* 21(6):697–738.

Walker, B. R., Andrew, R. 2006. Tissue Production of Cortisol by 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and Metabolic Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1083(1):165–184.

Wamil, M., Seckl, J. R. 2007. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a promising therapeutic target. In *Drug Discovery Today* (Vol. 12, Issues 13–14, pp. 504–520). Elsevier Current Trends.

Wang, Q. A., Tao, C., Gupta, R. K., Scherer, P. E. 2013. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nature Medicine* 19(10):1338–1344.

Wang, X., Lin, H., Song, Z., Jiao, H. 2010. Dexamethasone facilitates lipid accumulation and mild feed restriction improves fatty acids oxidation in skeletal muscle of broiler chicks (*Gallus gallus domesticus*). *Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology* 151(4):447–454.

Wang, Y. M., Nagao, K., Inoue, N., Ujino, Y., Shimada, Y., Nagao, T., Iwata, T., Kamegai, T., Yamauchi-Sato, Y., Yanagita, T. 2006. Isomer-specific anti-obese and hypolipidemic

properties of conjugated linoleic acid in obese OLETF rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 70(2):355–362.

Wang, Y. W., Jones, P. J. H. 2004. Conjugated linoleic acid and obesity control: Efficacy and mechanisms. In *International Journal of Obesity* (Vol. 28, Issue 8, pp. 941–955). Nature Publishing Group.

Wang, Z. M., Pierson, R. N., Heymsfield, S. B. 1992. The five-level model: A new approach to organizing body-composition research. *American Journal of Clinical Nutrition* 56(1):19–28.

Watras, A. C., Buchholz, A. C., Close, R. N., Zhang, Z., Schoeller, D. A. 2007. The role of conjugated linoleic acid in reducing body fat and preventing holiday weight gain. *International Journal of Obesity* 31(3):481–487.

West, D. B., Blohm, F. Y., Truett, A. A., DeLany, J. P. 2000. Conjugated linoleic acid persistently increases total energy expenditure in AKR/J mice without increasing uncoupling protein gene expression. *Journal of Nutrition* 130(10):2471–2477.

West, D. B., Delany, J. P., Camet, P. M., Blohm, F., Truett, A. A., Scimeca, J. 1998. Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 275(3 44-3):667–672.

Wideman, C. H., Nadzam, G. R., Murphy, H. M. 2005. Implications of an animal model of sugar addiction, withdrawal and relapse for human health. *Nutritional Neuroscience* 8(5–6):269–276.

Wolfsdorf, J. I., Garvey, K. C. 2015. Management of Diabetes in Children. In *Endocrinology: Adult and Pediatric* (Vols. 1–2, pp. 854-882.e6). Elsevier Inc.

Wölnerhanssen, B. K., Meyer-Gerspach, A. C., Schmidt, A., Zimak, N., Peterli, R., Beglinger, C., Borgwardt, S. 2015. Dissociable Behavioral, Physiological and Neural Effects of Acute Glucose and Fructose Ingestion: A Pilot Study. *PLOS ONE* 10(6):e0130280.

Won, K. B., Chang, H. J., Kim, H. C., Jeon, K., Lee, H., Shin, S., Cho, I. J., Park, S. H., Lee, S. H., Jang, Y. 2013. Differential impact of metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis according to the presence of diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 12(1):41.

Wood, I. S., Wang, B., Lorente-Cebrián, S., Trayhurn, P. 2007. Hypoxia increases expression of selective facilitative glucose transporters (GLUT) and 2-deoxy-d-glucose uptake in human adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 361(2):468–473.

Wood, I. Stuart, Trayhurn, P. 2003. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *British Journal of Nutrition* 89(1):3–9.

Woods, S. C., Chavez, M., Park, C. R., Riedy, C., Kaiyala, K., Richardson, R. D., Figlewicz, D. P., Schwartz, M. W., Daniel, P., Seeley, R. J. 1996. The evaluation of insulin as a metabolic signal influencing behavior via the brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 20(1):139–144.

Yamada, H., Munetsuna, E., Yamazaki, M., Mizuno, G., Sadamoto, N., Ando, Y., Fujii, R., Shiogama, K., Ishikawa, H., Suzuki, K., Shimono, Y., Ohashi, K., Hashimoto, S. 2019. Maternal fructose-induced oxidative stress occurs via Tfam and Ucp5 epigenetic regulation in offspring hippocampi. *The FASEB Journal* 33(10):11431–11442.

Yang, B., Chen, H., Stanton, C., Ross, R. P., Zhang, H., Chen, Y. Q., Chen, W. 2015. Review of the roles of conjugated linoleic acid in health and disease. *Journal of Functional Foods* 15:314–325.

Yeganeh, A., Zahradka, P., Taylor, C. G. 2017. Trans -10, cis -12 conjugated linoleic acid (t 10- c 12 CLA) treatment and caloric restriction differentially affect adipocyte cell turnover in obese and lean mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 49:123–132.

You, T., Nicklas, B. J., Ding, J., Penninx, B. W. J. H., Goodpaster, B. H., Bauer, D. C., Tylavsky, F. A., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B. 2008. The metabolic syndrome is associated with circulating adipokines in older adults across a wide range of adiposity. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 63(4):414–419.

You, Y., Han, X., Guo, J., Guo, Y., Yin, M., Liu, G., Huang, W., Zhan, J. 2018. Cyanidin-3-glucoside attenuates high-fat and high-fructose diet-induced obesity by promoting the thermogenic capacity of brown adipose tissue. *Journal of Functional Foods* 41:62–71.

- Yu, M., Huang, H., Dong, S., Sha, H., Wei, W., Liu, C. 2019. High mobility group box-1 mediates hippocampal inflammation and contributes to cognitive deficits in high-fat high-fructose diet-induced obese rats. *Brain, Behavior, and Immunity* 82:167–177.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M. G., Commerford, P., Lang, C. C., Rumboldt, Z., Onen, C. L., Lisheng, L., Tanomsup, S., Wangai, P., Razak, F., Sharma, A. M., Anand, S. S. 2005. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet* 366(9497):1640–1649.
- Zago, L., Zugasti, B., Zuleta, Á., Presner, N., Lobbe, V., & De La Plaza, M. 2017. Análisis crítico del consumo de fructosa Parte 1. La fructosa en la alimentación. Aspectos metabólicos. *Actualización En Nutrición*, 18(1), 26–36.
- Zaiou, M., El Amri, H., Bakillah, A. 2018. The clinical potential of adipogenesis and obesity-related microRNAs. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 28(2):91–111.
- Zambell, K. L., Keim, N. L., Van Loan, M. D., Gale, B., Benito, P., Kelley, D. S., Nelson, G. J. 2000. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: Effects on body composition and energy expenditure. *Lipids* 35(7):777–782.
- Zhang, G., Byun, H. R., Ying, Z., Blencowe, M., Zhao, Y., Hong, J., Shu, L., Chella Krishnan, K., Gomez-Pinilla, F., Yang, X. 2020. Differential metabolic and multi-tissue transcriptomic responses to fructose consumption among genetically diverse mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1866(1):165569.
- Zhou, X. R., Sun, C. H., Liu, J. R., Zhao, D. 2008. Dietary conjugated linoleic acid increases PPAR γ gene expression in adipose tissue of obese rat, and improves insulin resistance. *Growth Hormone and IGF Research* 18(5):361–368.

VIII. ANEXOS

Anexo I. Análisis Proximal de la Dieta alta en fructosa (DF). INFORME DE ENSAYO N.º 1-02349/18.



UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA
FACULTAD DE ZOOTECNIA - DEPARTAMENTO ACADEMICO DE NUTRICION
LABORATORIO DE EVALUACION NUTRICIONAL DE ALIMENTOS

“Año de la Universalización de la Salud”

INFORME DE ENSAYO LENA N° 0132/2020

CLIENTE : DIANA SANTISTEBAN
 NOMBRE DEL PRODUCTO : Alimento para rata
 (Denominación responsabilidad del cliente)
 MUESTRA : PROPORCIONADA POR EL CLIENTE
 FECHA DE RECEPCIÓN : 24-01-2020
 FECHA DE ANÁLISIS : Del 24/01/20 al 31/01/20
 PRESENTACION : Muestra en bolsa plástica
 IDENTIFICACION : AQ20-0132

RESULTADOS DE ANALISIS QUIMICO

CÓDIGO	AQ20-0132
MUESTRA	ALIMENTO PARA RATA
Peso inicial (gramos)	170
Peso final (gramos)	150
a.- HUMEDAD, %	18.02
b.- PROTEINA TOTAL (N x 6.25), %	11.65
c.- GRASA, %	1.62
d.- FIBRA CRUDA, %	2.32
e.- CENIZA, %	6.26
f.- ELN ¹ , %	60.13

ELN¹ = EXTRACTO LIBRE DE NITRÓGENO

Métodos utilizados:

- a.- Humedad: AOAC (2005), 950.46
- b.- Proteína total: AOAC (2005), 984.13
- c.- Grasa: AOAC (2005), 2003.05
- d.- Fibra cruda: AOAC (2005), 962.09
- e.- Ceniza: AOAC (2005), 942.05

Atentamente,


 Dr. Carlos Gómez Bravo
 Jefe del Laboratorio de Evaluación
 Nutricional de Alimentos



La Molina, 31 de Enero del 2020

Anexo II. Kit comercial empleado para la obtención del perfil lipídico y glucosa.

a) Mission® Cholesterol Monitoring System

Especificaciones técnicas

- Principio de detección: Fotometría de reflectancia
- Tiempo hasta los resultados: 45 segundos-2 minutos
- Memoria con fecha / hora: 200 resultados
- Tipo de prueba: Cuantitativa
- Pruebas: CHOL, HDL, TRIG
- Pruebas calculadas: LDL, relación CHOL / HDL, Evaluación del riesgo cardíaco
- Tipo de muestra: sangre total, suero o plasma capilar o venoso
- Volumen de la muestra:
3-1 Dispositivo de panel de lípidos: 35 µL
CHOL Dispositivo de prueba individual: 10 µL
- Unidades de medida: mg / dL o mmol / L
- Rango de medida:
CHOL: 100-500 mg / dL (2,59-12,93 mmol / L)
HDL: 15-100 mg / dL (0.39-2.59 mmol / L)
TRIG: 45-650 mg / dL (0.51-7.34 mmol / L)
- Condiciones de funcionamiento: 15-40°C (59-104°F) <90% RH
- Condiciones de almacenamiento:
Medidor: 0-50 ° C (32-122 ° F) <90% RH, Tira: 2-30 ° C (36-86 ° F)
- Vida útil de las tiras: 18 meses
- Interfaz de PC para transferencia de datos: Puerto Mini USB
- Calibración: Código Chip
- Idiomas en pantalla: abreviaturas en inglés
- Fuente de alimentación: 4 AAA o adaptador de CA (Mini USB, 5 V CC, 50 mA)
- Duración de la batería: = 1,000 pruebas
- Apagado automático: 5 minutos
- Dimensiones del medidor: 137 × 79 × 26 mm (5,4 ”x 3,1” x 1.0 ”)
- Dimensiones de la pantalla: 50 × 50 mm (2.0” x 2.0 ”)
- Peso sin pilas: 145 g (5.11 oz)



Adaptado de: <https://www.aconlabs.com/>

b) On Call® Advanced Blood Glucose Monitoring System

Especificaciones técnicas

- Enzima: glucosa oxidasa
- Rango de medición: 10-600 mg / dL
- Calibración de resultado: equivalente a plasma
- Tamaño mínimo de la muestra: 0,8 µL
- Tiempo de prueba: 5 segundos
- Duración de la batería: 1,000 pruebas
- Memoria: hasta 500 registros con fecha y hora
- Apagado automático: 2 minutos después de la última acción o 5 segundos después de retirar la tira
- Tamaño del medidor: 89,6 x 58 x 21,7 mm
- Tamaño de pantalla: 37 mm x 33,5 mm
- Temperatura de funcionamiento: 41-113 °F (5-45°C)
- Humedad relativa de funcionamiento: 10-90% (sin condensación)
- Rango de hematocrito: 15-70%
- Sitio alternativo: prueba de la yema del dedo, el antebrazo o la palma



Adaptado de: <https://www.aconlabs.com/>

Anexo III. Registro referido al peso inicial, peso final y ganancia de peso.

Grupo	Repetición	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	Ganancia de Peso (g)
1	1	172.00	327.00	155.00
	2	173.00	346.00	173.00
	3	140.00	333.00	193.00
	4	140.00	327.00	187.00
	5	148.00	342.00	194.00
	6	156.00	336.00	180.00
	Promedio	154.83	335.17	180.33
2	1	158.00	308.00	150.00
	2	175.00	330.00	155.00
	3	146.00	284.00	138.00
	4	148.00	299.00	151.00
	5	137.00	257.00	120.00
	6	158.00	296.00	138.00
	Promedio	153.67	295.67	142.00
3	1	168.00	324.00	156.00
	2	149.00	370.00	221.00
	3	158.00	333.00	175.00
	4	137.00	353.00	216.00
	5	171.00	366.00	195.00
	6	142.00	318.00	176.00
	Promedio	154.17	344.00	189.83
4	1	141.00	316.00	175.00
	2	174.00	366.00	192.00
	3	157.00	346.00	189.00
	4	140.00	315.00	175.00
	5	148.00	321.00	173.00
	6	143.00	313.00	170.00
	Promedio	150.50	329.50	179.00

Anexo IV. Registro referido a la Longitud naso-anal, Índice de Lee, Índice de Masa Corporal y Área de superficie antes de la fase experimental.

Grupo	Repetición	Longitud Naso-Anal (cm)	Índice de Lee	Índice de Masa Corporal (g/cm²)	Área de superficie (g^{0.7})
1	1	17.50	0.318	0.56	36.72
	2	18.30	0.304	0.52	36.87
	3	16.30	0.319	0.53	31.79
	4	17.10	0.304	0.48	31.79
	5	17.40	0.304	0.49	33.05
	6	15.70	0.343	0.63	34.29
	Promedio	17.05	0.315	0.53	34.08
2	1	18.20	0.297	0.48	34.60
	2	17.60	0.318	0.56	37.16
	3	17.50	0.301	0.48	32.74
	4	16.90	0.270	0.52	33.05
	5	18.50	0.279	0.40	31.31
	6	16.80	0.322	0.56	34.60
	Promedio	17.58	0.298	0.50	33.91
3	1	18.60	0.297	0.49	36.12
	2	19.60	0.270	0.39	33.21
	3	17.70	0.305	0.50	34.60
	4	17.00	0.303	0.47	31.31
	5	17.90	0.310	0.53	36.57
	6	16.10	0.324	0.55	32.11
	Promedio	17.82	0.302	0.49	33.98
4	1	18.60	0.280	0.41	31.95
	2	18.20	0.307	0.53	37.02
	3	17.40	0.310	0.52	34.45
	4	16.90	0.307	0.49	31.79
	5	17.20	0.308	0.50	33.05
	6	17.10	0.306	0.49	32.27
	Promedio	17.57	0.303	0.49	33.42

Anexo V. Registro referido al perímetro de cuello, perímetro torácico y perímetro abdominal antes de la fase experimental.

Grupo	Repetición	Perímetro de cuello (cm)	Perímetro torácico (cm)	Perímetro abdominal (cm)
1	1	9.1	11.2	13.4
	2	9.8	11.5	14.5
	3	9.2	11.0	13.0
	4	8.8	11.8	13.4
	5	9.7	12.5	13.3
	6	9.5	12.5	13.5
	Promedio	9.35	11.75	13.52
2	1	7.8	10.9	11.0
	2	9.0	12.2	14.0
	3	8.7	11.8	13.0
	4	8.5	12.6	13.5
	5	9.5	11.6	12.9
	6	8.5	12.3	14.5
	Promedio	8.67	11.90	13.15
3	1	7.9	9.2	12.7
	2	8.5	12.0	13.8
	3	9.3	12.0	14.0
	4	8.9	12.1	12.3
	5	9.5	12.5	13.8
	6	8.8	11.2	12.3
	Promedio	8.82	11.50	13.15
4	1	8.2	11.5	13.3
	2	9.3	12.1	13.5
	3	9.5	12.2	13.8
	4	9.6	11.3	12.4
	5	9.7	11.9	12.8
	6	9.3	11.4	13.0
	Promedio	9.27	11.73	13.13

Anexo VI. Registro referido al perfil lipídico y el nivel de glucosa en sangre antes de la fase experimental.

Grupo	Repetición	Triglicéridos (mg/dl)	HDL-c (mg/dl)	VLDL-c (mg/dl)	Glucosa (mg/dl)
1	1	25.0	48.0	5.0	103.0
	2	31.0	45.0	6.2	78.0
	3	15.0	45.0	3.0	65.0
	4	15.0	45.0	3.0	95.0
	5	18.0	45.0	3.6	76.0
	6	32.0	45.0	6.4	95.0
	Promedio	22.67	45.50	4.53	85.33
2	1	19.0	76.0	3.8	51.0
	2	28.0	55.0	5.6	89.0
	3	22.0	45.0	4.4	36.0
	4	24.0	45.0	4.8	128.0
	5	23.0	45.0	4.6	82.0
	6	22.0	57.0	4.4	64.0
	Promedio	23.00	53.83	4.60	75.00
3	1	20.0	67.0	4.0	73.0
	2	36.0	47.0	7.2	66.0
	3	17.0	75.0	3.4	82.0
	4	27.0	59.0	5.4	60.0
	5	15.0	50.0	3.0	76.0
	6	20.0	88.0	4.0	56.0
	Promedio	22.50	64.33	4.50	68.83
4	1	36.0	45.0	7.2	105.0
	2	20.0	45.0	4.0	73.0
	3	25.0	80.0	5.0	71.0
	4	26.0	68.0	5.2	81.0
	5	28.0	70.0	5.6	68.0
	6	28.0	45.0	5.6	73.0
	Promedio	27.17	58.83	5.43	78.50

Anexo VII. Registro referido al peso corporal obtenido durante la fase experimental.

Grupo	Repetición	Peso (g)									
		Inicial	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
1	1	172.00	199.00	230.00	238.00	261.00	291.00	308.00	315.00	326.00	327.00
	2	173.00	201.00	239.00	271.00	292.00	315.00	331.00	340.00	349.00	346.00
	3	140.00	181.00	210.00	252.00	256.00	287.00	311.00	319.00	338.00	333.00
	4	140.00	183.00	214.00	245.00	265.00	289.00	304.00	319.00	334.00	327.00
	5	148.00	170.00	199.00	241.00	274.00	295.00	322.00	338.00	344.00	342.00
	6	156.00	191.00	222.00	259.00	285.00	304.00	318.00	328.00	342.00	336.00
	Promedio	154.83	187.50	219.00	251.00	272.17	296.83	315.67	326.50	338.83	335.17
2	1	158.00	181.00	214.00	237.00	253.00	278.00	294.00	305.00	315.00	308.00
	2	175.00	205.00	196.00	206.00	251.00	287.00	308.00	319.00	331.00	330.00
	3	146.00	184.00	187.00	209.00	229.00	237.00	247.00	259.00	277.00	284.00
	4	148.00	177.00	192.00	216.00	241.00	265.00	271.00	282.00	294.00	299.00
	5	137.00	149.00	149.00	161.00	178.00	203.00	214.00	233.00	256.00	257.00
	6	158.00	169.00	207.00	239.00	265.00	283.00	278.00	289.00	295.00	296.00
	Promedio	153.67	177.50	190.83	211.33	236.17	258.83	268.67	281.17	294.67	295.67
3	1	168.00	198.00	228.00	252.00	274.00	292.00	305.00	309.00	326.00	324.00
	2	149.00	204.00	241.00	276.00	299.00	319.00	343.00	356.00	363.00	370.00
	3	158.00	175.00	199.00	242.00	274.00	298.00	301.00	314.00	331.00	333.00
	4	137.00	184.00	222.00	258.00	293.00	320.00	332.00	340.00	360.00	353.00
	5	171.00	213.00	250.00	280.00	301.00	322.00	332.00	349.00	364.00	366.00
	6	142.00	176.00	205.00	233.00	260.00	283.00	293.00	305.00	316.00	318.00
	Promedio	154.17	191.67	224.17	256.83	283.50	305.67	317.67	328.83	343.33	344.00
4	1	141.00	155.00	172.00	198.00	223.00	257.00	255.00	281.00	318.00	316.00
	2	174.00	203.00	224.00	263.00	294.00	323.00	328.00	350.00	373.00	366.00
	3	157.00	203.00	234.00	263.00	284.00	306.00	319.00	335.00	348.00	346.00
	4	140.00	161.00	192.00	223.00	248.00	270.00	278.00	300.00	317.00	315.00
	5	148.00	158.00	191.00	230.00	256.00	282.00	297.00	307.00	318.00	321.00
	6	143.00	160.00	195.00	209.00	238.00	270.00	291.00	299.00	315.00	313.00
	Promedio	150.50	173.33	201.33	231.00	257.17	284.67	294.67	312.00	331.50	329.50

Anexo VIII. Peso promedio por semana obtenido durante la fase experimental.

Tratamiento	Dieta	CLA	Peso (g)									
			Inicial	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7	Sem 8	Sem 9
T1	DE	0%	154.83	187.50	219.00	251.00	272.17	296.83	315.67	326.50	338.83	335.17
T2	DE	1%	153.67	177.50	190.83	211.33	236.17	258.83	268.67	281.17	294.67	295.67
T3	DF	0%	154.17	191.67	224.17	256.83	283.50	305.67	317.67	328.83	343.33	344.00
T4	DF	1%	150.50	173.33	201.33	231.00	257.17	284.67	294.67	312.00	331.50	329.50
Efecto de la Dieta		DE	154.25	182.50	204.92	231.17	254.17	277.83	292.17	303.83	316.75 ^b	315.42 ^b
		DF	152.33	182.50	212.75	243.92	270.33	295.17	306.17	320.42	337.42 ^a	336.75 ^a
Efecto del nivel de CLA		0%	154.50	189.58	221.58 ^a	253.92 ^a	277.83 ^a	301.25 ^a	316.67 ^a	327.67 ^a	341.08 ^a	339.58 ^a
		1%	152.08	175.42	196.08 ^b	221.17 ^b	246.67 ^b	271.75 ^b	281.67 ^b	296.58 ^b	313.08 ^b	312.58 ^b
Probabilidad												
Dieta (D)			0.737	1.000	0.357	0.182	0.105	0.079	0.175	0.101	0.027	0.017
Nivel de CLA			0.672	0.064	0.006	0.002	0.004	0.005	0.002	0.004	0.004	0.004
D*CLA			0.826	0.571	0.751	0.462	0.617	0.374	0.242	0.155	0.077	0.143

^{ab}: Letras distintas como superíndices dentro de una columna indican diferencias significativas ($p < 0.05$). T1: Dieta estándar (DE) + 0% CLA; T2: DE + 1% CLA; T3: Dieta alta en fructosa (DF) + 0% CLA; T4: DF + 1% CLA.

Anexo IX. Registro referido al Consumo de alimento, Conversión alimentaria, Eficiencia de conversión de alimento y Eficiencia calórica obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.

Grupo	Repetición	Consumo de Alimento (g)	Consumo de Alimento (kcal)	Conversión alimentaria	Eficiencia de conversión de alimento	Eficiencia calórica (g/kcal)
1	1	1118.0	3242.2	7.21	0.139	0.048
	2	1264.0	3665.6	7.31	0.137	0.047
	3	1224.0	3549.6	6.34	0.158	0.054
	4	1239.0	3593.1	6.63	0.151	0.052
	5	1229.0	3564.1	6.34	0.158	0.054
	6	1245.0	3610.5	6.92	0.145	0.050
	Promedio	1219.83	3537.52	6.79	0.148	0.051
2	1	1175.0	3407.5	7.83	0.128	0.044
	2	1180.0	3422.0	7.61	0.131	0.045
	3	991.0	2873.9	7.18	0.139	0.048
	4	1087.0	3152.3	7.20	0.139	0.048
	5	891.0	2583.9	7.43	0.135	0.046
	6	1093.0	3169.7	7.92	0.126	0.044
	Promedio	1069.50	3101.55	7.53	0.133	0.046
3	1	1175.0	3545.0	7.53	0.133	0.044
	2	1397.0	4214.7	6.32	0.158	0.052
	3	1255.0	3786.3	7.17	0.139	0.046
	4	1372.0	4139.3	6.35	0.157	0.052
	5	1335.0	4027.7	6.85	0.146	0.048
	6	1212.0	3656.6	6.89	0.145	0.048
	Promedio	1291.00	3894.95	6.85	0.147	0.049
4	1	1124.0	3391.1	6.42	0.156	0.052
	2	1349.0	4069.9	7.03	0.142	0.047
	3	1268.0	3825.6	6.71	0.149	0.049
	4	1147.0	3460.5	6.55	0.153	0.051
	5	1115.0	3364.0	6.45	0.155	0.051
	6	1210.0	3650.6	7.12	0.140	0.047
	Promedio	1202.17	3626.94	6.71	0.149	0.049

Anexo X. Registro referido al Consumo de alimento promedio por semana (en kcal) obtenidos durante la fase experimental.

Grupo	Repetición	Consumo de alimento (kcal)								
		Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
1	1	51.4	104.8	150.8	203.8	261.0	316.5	366.6	423.4	478.5
	2	47.6	109.0	173.6	237.0	300.4	362.9	425.1	483.9	539.0
	3	55.5	115.6	181.9	234.5	290.0	347.2	403.5	468.6	522.2
	4	50.5	103.6	166.1	224.1	282.5	344.3	409.7	473.1	528.2
	5	47.6	101.9	168.2	228.3	289.2	350.1	411.4	469.4	524.5
	6	57.2	119.7	187.7	250.2	309.5	364.6	420.1	477.7	530.6
	Promedio	51.65	109.10	171.38	229.65	288.76	347.59	406.07	466.00	520.50
2	1	43.5	99.4	154.1	209.6	268.5	331.0	390.3	447.8	501.5
	2	46.8	87.0	141.3	206.7	271.4	331.0	392.7	451.2	503.4
	3	53.0	92.0	141.7	191.4	236.6	280.9	324.8	374.9	425.7
	4	47.2	96.1	151.6	206.7	261.8	315.3	364.6	413.9	466.1
	5	38.1	73.3	111.4	150.4	193.1	237.4	283.4	333.1	381.7
	6	53.9	112.3	171.9	229.9	284.6	325.2	373.7	419.7	466.1
	Promedio	47.09	93.35	145.35	199.13	252.65	303.46	354.90	406.76	457.39
3	1	55.6	116.8	179.7	240.5	301.3	356.9	409.9	467.2	520.8
	2	71.5	140.9	211.2	279.3	345.2	415.5	485.3	555.1	620.0
	3	33.2	100.4	174.1	243.5	314.2	377.1	434.0	497.8	557.4
	4	64.2	128.9	206.0	286.2	363.3	423.2	484.4	547.4	609.2
	5	64.2	128.4	198.3	269.4	334.0	399.5	467.2	532.7	593.8
	6	55.6	112.9	179.3	245.7	307.3	365.9	425.8	486.2	535.2
	Promedio	57.39	121.40	191.44	260.76	327.56	389.70	451.11	514.40	572.73
4	1	42.7	86.2	139.6	197.4	263.3	310.8	375.0	440.9	499.7
	2	56.9	119.8	189.6	262.5	330.1	390.1	463.8	534.9	595.2
	3	61.6	123.7	194.8	262.5	324.1	385.3	444.8	506.9	562.7
	4	43.1	93.5	155.6	216.4	276.7	332.3	391.3	452.1	512.5
	5	40.5	95.3	156.0	222.0	282.3	338.8	393.9	444.8	492.3
	6	47.8	103.9	161.6	224.6	288.3	354.3	418.5	478.0	536.1
	Promedio	48.77	103.73	166.22	230.87	294.16	351.91	414.55	476.26	533.08

Anexo XI. Consumo de alimento promedio por semana (en kcal) obtenida durante la fase experimental.

Tratamiento	Dieta	CLA	Consumo de alimento (kcal)								
			Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7	Sem 8	Sem 9
T1	DE	0%	51.65	109.10	171.38	229.65	288.76	347.58	406.07	466.00	520.50
T2	DE	1%	47.09	93.35	145.35	199.10	252.60	303.50	354.90	406.80	457.40
T3	DF	0%	57.40	121.40	191.44	260.76	327.56	389.70	451.11	514.40	572.73
T4	DF	1%	48.77	103.73	166.22	230.87	294.16	351.91	414.55	476.26	533.08
Efecto de la Dieta		DE	49.37	101.22 ^b	158.36 ^b	214.38 ^b	270.68 ^b	325.54 ^b	380.49 ^b	436.40 ^b	488.95 ^b
		DF	53.09	112.56 ^a	178.83 ^a	245.82 ^a	310.86 ^a	370.80 ^a	432.83 ^a	495.33 ^a	552.90 ^a
Efecto del nivel de CLA		0%	54.52	115.25 ^a	181.40 ^a	245.21 ^a	308.16 ^a	368.64 ^a	428.59 ^a	490.20 ^a	546.61 ^a
		1%	47.93	98.54 ^b	155.79 ^b	214.99 ^b	273.38 ^b	327.71 ^b	384.73 ^b	441.53 ^b	495.24 ^b
Probabilidad											
Dieta (D)			0.307	0.042	0.011	0.003	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
Nivel de CLA			0.078	0.004	0.002	0.004	0.004	0.003	0.004	0.004	0.004
D*CLA			0.573	0.855	0.956	0.973	0.899	0.793	0.599	0.484	0.463

^{ab}: Letras distintas como superíndices dentro de una columna indican diferencias significativas ($p < 0.05$).
T1: Dieta estándar (DE) + 0% CLA; T2: DE + 1% CLA; T3: Dieta alta en fructosa (DF) + 0% CLA; T4: DF + 1% CLA.

Anexo XII. Registro referido a la variación de la Longitud Naso-Anal, Índice de Lee, Índice de Masa Corporal y Área de superficie obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.

Grupo	Repetición	ΔLongitud Naso-Anal (cm)	Índice de Lee	Índice de Masa Corporal (g/cm²)	Área de superficie (g^{0.7})
1	1	4.20	0.317	0.69	57.57
	2	4.20	0.312	0.68	59.89
	3	5.70	0.315	0.69	58.31
	4	4.40	0.320	0.71	57.57
	5	5.50	0.305	0.65	59.40
	6	7.00	0.306	0.65	58.67
	Promedio	5.17	0.313	0.68	58.57
2	1	2.60	0.325	0.71	55.21
	2	4.30	0.316	0.69	57.94
	3	3.30	0.316	0.66	52.16
	4	5.40	0.300	0.60	54.07
	5	1.00	0.326	0.68	48.64
	6	4.10	0.319	0.68	53.69
	Promedio	3.45	0.317	0.67	53.62
3	1	3.00	0.318	0.69	57.20
	2	3.40	0.312	0.70	62.77
	3	3.80	0.322	0.72	58.31
	4	4.80	0.324	0.74	60.74
	5	5.20	0.310	0.69	62.29
	6	6.20	0.306	0.64	56.45
	Promedio	4.40	0.315	0.70	59.63
4	1	2.80	0.318	0.69	56.21
	2	4.60	0.314	0.70	62.29
	3	4.90	0.315	0.70	59.89
	4	5.10	0.309	0.65	56.08
	5	4.70	0.313	0.67	56.83
	6	5.30	0.303	0.62	55.83
	Promedio	4.57	0.312	0.67	57.85

Anexo XIII. Registro referido a la variación del perímetro de cuello, perímetro torácico y perímetro abdominal obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.

Grupo	Repetición	Δ Perímetro de cuello (cm)	Δ Perímetro torácico (cm)	Δ Perímetro abdominal (cm)
1	1	0.90	3.90	4.40
	2	0.20	4.30	3.00
	3	0.80	4.00	3.80
	4	1.20	3.10	3.40
	5	0.30	2.30	4.50
	6	0.30	1.90	3.50
	Promedio	0.62	3.25	3.77
2	1	2.00	3.70	4.90
	2	0.80	2.20	2.40
	3	1.30	1.80	1.00
	4	1.50	2.80	3.30
	5	-0.50	2.40	3.10
	6	0.80	2.70	2.50
	Promedio	0.98	2.60	2.87
3	1	2.30	5.00	4.30
	2	2.00	4.00	3.70
	3	0.70	3.50	3.20
	4	1.40	2.90	5.50
	5	1.00	2.50	4.10
	6	1.30	4.20	4.70
	Promedio	1.45	3.68	4.25
4	1	1.20	3.40	4.20
	2	0.80	3.40	4.50
	3	0.50	3.30	4.70
	4	0.10	3.20	3.60
	5	0.30	3.10	5.00
	6	0.80	2.60	2.80
	Promedio	0.62	3.17	4.13

Anexo XIV. Registro referido a la Deposición de grasa corporal y peso de órganos obtenidos luego de la fase experimental.

Grupo	Repetición	Grasa Epididimal (%)	Grasa Retroperitoneal (%)	Grasa Perirrenal (%)	Grasa Inguinal (%)	Grasa Inter-escapular (%)	Grasa Visceral (%)	Grasa Subcutánea (%)	Grasa Total (%)	Peso relativo del hígado (%)	Peso relativo de riñones (%)
1	1	0.78	1.21	0.26	1.50	0.20	2.25	1.71	3.96	3.24	0.54
	2	0.97	0.98	0.32	1.64	0.21	2.15	1.75	3.90	3.78	0.68
	3	1.01	1.16	0.29	1.76	0.19	2.42	1.92	4.33	3.37	0.55
	4	0.85	1.05	0.24	1.47	0.22	2.14	1.69	3.83	3.63	0.65
	5	1.08	1.11	0.21	1.57	0.21	2.30	1.70	3.99	3.80	0.64
	6	1.19	0.93	0.29	1.70	0.20	2.35	1.84	4.20	3.76	0.66
	Promedio	0.98	1.07	0.27	1.61	0.20	2.27	1.77	4.04	3.60	0.62
2	1	1.16	0.82	0.23	1.35	0.17	2.35	1.62	3.96	3.82	0.71
	2	1.09	0.87	0.25	1.32	0.21	2.18	1.51	3.69	3.41	0.68
	3	0.53	0.99	0.11	1.52	0.22	1.87	2.00	3.87	2.92	1.00
	4	0.96	1.05	0.18	1.43	0.22	2.40	1.80	4.20	3.90	0.68
	5	0.68	0.94	0.29	1.29	0.19	2.43	1.88	4.31	3.51	0.54
	6	0.85	0.74	0.33	1.46	0.20	2.12	1.83	3.95	4.00	0.59
	Promedio	0.88	0.90	0.23	1.39	0.20	2.23	1.77	4.00	3.59	0.70
3	1	1.17	1.23	0.39	1.74	0.24	2.82	2.00	4.82	3.49	0.63
	2	1.20	1.04	0.52	1.61	0.21	2.45	1.60	4.05	3.34	0.60
	3	0.96	1.30	0.27	1.53	0.21	2.49	1.71	4.19	3.75	0.59
	4	1.36	1.17	0.20	1.62	0.22	2.53	1.70	4.23	3.38	0.71
	5	1.78	1.12	0.28	1.72	0.21	2.84	1.72	4.56	3.55	0.59
	6	1.01	1.28	0.32	1.80	0.22	2.69	2.07	4.76	3.42	0.64
	Promedio	1.25	1.19	0.33	1.67	0.22	2.64	1.80	4.44	3.49	0.63
4	1	1.21	0.91	0.34	1.30	0.20	2.54	1.56	4.09	3.78	0.62
	2	0.81	1.36	0.22	1.52	0.21	2.18	1.58	3.76	3.27	0.56
	3	0.91	1.27	0.26	1.40	0.22	2.31	1.53	3.84	3.39	0.59
	4	0.98	1.22	0.30	1.37	0.19	2.59	1.62	4.21	3.65	0.59
	5	1.14	0.77	0.38	1.43	0.24	2.33	1.71	4.04	3.93	0.65
	6	1.06	1.15	0.18	1.30	0.20	2.50	1.57	4.07	3.88	0.64
	Promedio	1.02	1.11	0.28	1.39	0.21	2.41	1.59	4.00	3.65	0.61

Anexo XV. Peso de órganos obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.

Tratamiento	Dieta	CLA	Peso relativo del hígado (%)	Peso relativo de los riñones (%)
1	DE	0%	3.60	0.62
2	DE	1%	3.59	0.64
3	DF	0%	3.49	0.63
4	DF	1%	3.65	0.63
Efecto de la Dieta		DE	3.60	0.63
		DF	3.57	0.63
Efecto del nivel de CLA		0%	3.54	0.62
		1%	3.62	0.63
Probabilidad				
Dieta (D)			0.823	0.971
Nivel de CLA			0.495	0.646
D*CLA			0.477	0.760

^{ab}: Letras distintas como superíndices dentro de una columna indican diferencias significativas ($p < 0.05$).
T1: Dieta estándar (DE) + 0% CLA; T2: DE + 1% CLA; T3: Dieta alta en fructosa (DF) + 0% CLA; T4: DF + 1% CLA.

Anexo XVI. Registro referido al perfil lipídico y el nivel de glucosa en sangre obtenidos luego de nueve semanas de fase experimental.

Grupo	Repetición	Triglicéridos (mg/dl)	HDL-c (mg/dl)	VLDL-c (mg/dl)	Glucosa (mg/dl)	Δ HDL-c (mg/dl)	Δ TG (mg/dl)
1	1	83.0	43.0	16.6	68.0	5.0	58.0
	2	73.0	19.0	14.6	69.0	26.0	42.0
	3	84.0	27.0	16.8	73.0	18.0	69.0
	4	79.0	29.0	15.8	75.0	16.0	64.0
	5	73.0	24.0	14.6	85.0	21.0	55.0
	6	64.0	30.0	12.8	75.0	15.0	32.0
	Promedio	76.00	28.67	15.20	74.17	16.83	53.33
2	1	66.0	23.0	13.2	81.0	53.0	47.0
	2	94.0	24.0	18.8	80.0	31.0	66.0
	3	97.0	25.0	19.4	55.0	20.0	75.0
	4	68.0	27.0	13.6	70.0	18.0	44.0
	5	79.0	35.0	15.8	78.0	10.0	56.0
	6	74.0	31.0	14.8	78.0	26.0	52.0
	Promedio	79.67	27.50	15.93	73.67	26.33	56.67
3	1	86.0	16.0	17.2	76.0	51.0	66.0
	2	67.0	28.0	13.4	87.0	19.0	31.0
	3	78.0	23.0	15.6	78.0	52.0	61.0
	4	109.0	26.0	21.8	69.0	33.0	82.0
	5	101.0	34.0	20.2	80.0	16.0	86.0
	6	82.0	27.0	16.4	53.0	61.0	62.0
	Promedio	87.17	25.67	17.43	73.83	38.67	64.67
4	1	66.0	31.0	13.2	79.0	14.0	30.0
	2	81.0	26.0	16.2	76.0	19.0	61.0
	3	119.0	24.0	23.8	77.0	56.0	94.0
	4	93.0	25.0	18.6	75.0	43.0	67.0
	5	83.0	20.0	16.6	73.0	50.0	55.0
	6	69.0	23.0	13.8	85.0	22.0	41.0
	Promedio	85.17	24.83	17.03	77.50	34.00	58.00