

UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA

LA MOLINA

ESCUELA DE POSGRADO

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN



**“INFLUENCIA DE LA SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA 3
Y TÉ VERDE SOBRE EL DETERIORO COGNITIVO EN
RATAS INDUCIDAS A OBESIDAD”**

Presentada por:

PAOLA FINETTI CASANOVA

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO

MAGISTER SCIENTIAE EN NUTRICIÓN

Lima – Perú

2023

Tesis MNUT Finetti

INFORME DE ORIGINALIDAD

Dra Nataly Bernuy Osorio

7%

INDICE DE SIMILITUD

7%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

2%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorioinstitucional.buap.mx Fuente de Internet	2%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
3	repositorio.utn.edu.ec Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad ICESI Trabajo del estudiante	1%
5	repositorio.unc.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	style.shockvisual.net Fuente de Internet	1%
7	Submitted to urjc Trabajo del estudiante	1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 19 words

Excluir bibliografía

Activo

**UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA
LA MOLINA**

**ESCUELA DE POSGRADO
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN**

**“INFLUENCIA DE LA SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA 3 Y
TÉ VERDE SOBRE EL DETERIORO COGNITIVO EN RATAS
INDUCIDAS A OBESIDAD”**

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

Presentada por:

PAOLA FINETTI CASANOVA

Sustentada y aprobada ante el siguiente jurado:

Ph.D. Víctor Guevara Carrasco
PRESIDENTE

Ph.D. Nataly Bernuy Osorio
ASESOR

Ph.D. Carlos Vilchez Perales
MIEMBRO

Mg. Sc. Victor Hidalgo Lozano
MIEMBRO

DEDICATORIA

A Dios por guiarme en el camino de la luz.

A mis hermanas que me motivan a ser mejor

A mi madre y a mi padre que me apoyan en todo momento

AGRADECIMIENTOS

- A Fondecyt y al Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (CONCYTEC)
- Al Departamento Académico de Nutrición, Facultad de Zootecnia de la Universidad Nacional Agraria La Molina.
- A mi Asesora Nataly Bernuy por su apoyo y orientación durante la realización de la tesis.
- A la Profesora Gretty Villena por permitirme realizar mis ensayos inmunológicos y bioquímicos en el Laboratorio de Micología y Biotecnología “Marcel Gutiérrez Correa”.
- Al Laboratorio de Evaluación Nutricional de Alimentos (LENA) de la Facultad de Zootecnia por el apoyo.
- A mí misma por nunca rendirme, por creer en mí y ser perseverante.
- A Dios por regalarme, cada día que despierto, una oportunidad más de vivir.

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA.....	3
2.1. OBESIDAD	3
2.2 COGNICIÓN	4
2.2.1 La percepción	4
2.2.2 El aprendizaje.....	4
2.2.3 Toma de decisión	5
2.2.4 Habilidades Lingüísticas	5
2.3 EL SISTEMA NERVIOSO Y REGIONES DEL CEREBRO RESPONSABLES DE LA COGNICIÓN	6
2.3.1 El hipotálamo	7
2.3.2 El hipocampo.....	7
2.4 TIPOS DE MEMORIA.....	8
2.4.1 Memoria de Corto Plazo	8
2.4.2 Memoria de trabajo	8
2.4.3 Memoria de Largo plazo	9
2.5 EFECTOS DE LA OBESIDAD SOBRE LA DEFICIENCIA COGNITIVA.....	10
2.5.1 Efecto en humanos	10
2.5.2 Efectos en modelo de roedores.....	10
2.6 EFECTO DE LA DIETA EN LA DEFICIENCIA COGNITIVA.....	11
2.6.1 La inflamación sistémica en la obesidad y la alteración de la permeabilidad de la BHE.....	11
2.6.2 Inflamación en el hipotálamo	12
2.6.3 Inflamación en el hipocampo	13
2.7 PRUEBA DE RECONOCIMIENTO DE OBJETO NOVEDOSO	13
2.7.1 Descripción de la prueba de reconocimiento del objeto novedoso	13
2.7.2 Nociones básicas para realizar la prueba el ensayo NOR	14
2.7.3 Procesos neuronales y estructuras cerebrales involucradas en la prueba NOR	16
2.8 USO DE SUPLEMENTOS DIETÉTICOS SOBRE LA COGNICIÓN.....	17
2.8.1 Té (<i>Camelia sinensis</i>).....	18
2.8.2 Ácidos grasos poliinsaturados omega-3	20
III. MATERIALES Y MÉTODOS	24

3.1 LUGAR DE EJECUCIÓN	24
3.2 MATERIALES	24
3.2.1 Material de acero	24
3.2.2 Material de plástico	24
3.2.3 Otros materiales.....	24
3.2.4 Equipos.....	25
3.2.5 Material Biológico.....	25
3.2.6 Suplementos	26
3.3 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	26
3.3.1 Fase I: Inducción a la obesidad	26
3.3.2 Fase II: Aplicación de tratamientos.....	28
3.3.3. Análisis químicos del té verde	31
3.3.5. Índice de Lee	34
3.3.6. Análisis Inmunológico de la citocina proinflamatoria Factor de Necrosis Tumoral alpha (TNF- α).....	34
3.3.7. Pruebas Comportamentales	34
3.3.8. Bienestar animal.....	39
3.3.9Análisis Estadístico.....	40
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
4.1 PARTE I: INDUCCIÓN A LA OBESIDAD	41
4.1.1 Variación del peso corporal.....	42
4.2 PARTE II: SUMINISTRACIÓN DE SUPLEMENTOS.....	42
4.2.1 Variación del peso corporal.....	42
4.2.2 Consumo de alimento.....	44
4.2.3 Índice de Lee	45
4.2.4 Perfil Bioquímico	48
4.2.5. Análisis inmunológico del Factor de Necrosis Tumoral α	52
4.3 RESULTADO DE LAS PRUEBAS COMPORTAMENTALES	54
4.3.1 Prueba de campo abierto	54
4.3.2 Prueba de Reconocimiento de objeto novedoso.....	60
4.4 MAPA DE CORRELACIÓN GLOBAL DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS, ANTROPOMÉTRICOS, INMUNOLÓGICO Y COMPORTAMENTALES	68
V. CONCLUSIONES	72
VI. RECOMENDACIONES	73

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
VIII. ANEXOS	91

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Composición nutricional y contribución calórica de las dietas suministradas a los animales de experimentación.....	27
Cuadro 2. Contenido fenólico total del extracto acuoso de té verde procedente de la Convención, Cusco.....	31
Cuadro 3. Ensayo antioxidante <i>in vitro</i> : actividad de eliminación de radicales ABTS ⁺	32
Cuadro 4. Periodo de inducción a la obesidad de ratas Holtzman mediante una dieta alta en grasa.....	42
Cuadro 5. Variables somatométricas del periodo de suplementación con omega 3 y té verde en ratas obesas	47
Cuadro 6. Prueba de glucosa en sangre y Perfil lipídico de ratas obesas suplementadas con té verde y omega 3	51
Cuadro 7. Cuantificación de la citocina pro-inflamatoria TNF-alpha de ratas obesas suplementadas con té verde y omega 3	54
Cuadro 8. Resultados de la prueba de campo abierto de ratas obesas suplementadas con té verde y omega 3.....	59
Cuadro 9. Resultados de la prueba de la identificación del objeto novedoso de la memoria de corto plazo de ratas obesas suplementadas con té verde y omega 3.....	62
Cuadro 10. Resultados de la prueba de la identificación del objeto novedoso de la memoria de largo plazo de ratas obesas suplementadas con té verde y omega 3.....	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Efecto de la obesidad inducida por la dieta sobre el sistema nervioso central.	12
Figura 2. Descripción general de los vínculos entre los alimentos y una función cerebral saludable a través de compuestos y/o nutrientes vegetales.	18
Figura 3. Grupos funcionales importantes para la actividad antioxidante de monómeros, dímeros y polímeros de las catequinas	20
Figura 4. Clasificación de los ácidos grasos insaturados.....	21
Figura 5. Mecanismos claves en la salud cerebral asociados a la neurona, células gliales, el suministro de sangre y la barrera hematoencefálica.	23
Figura 6. Jeringas con los suplementos suministrados	29
Figura 7. Administración oral voluntaria del suplemento té verde en ratas obesas inducidas mediante dietas altas en grasa.	30
Figura 8. Caja “NOR” para la Prueba de Reconocimiento de Objeto Novedoso.	35
Figura 9. Prueba de Campo abierto	36
Figura 10. Distribución de los objetos de exploración dentro de la arena “NOR”.....	38
Figura 11. Mapa de correlación global de variables bioquímicas, antropométricas, inmunológicas y comportamentales visualizadas mediante un mapa de calor.....	70

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Curva estándar de ácido gálico para la determinación de compuestos fenólicos del té verde.....	91
Anexo 2. Curva estándar de Trolox para la determinación de la actividad antioxidante del té verde.....	91
Anexo 3. Curva estándar del factor de necrosis tumoral alpha para la determinación del marcador proinflamatorio en las ratas obesas.....	92
Anexo 4. Composición de suplemento nutricional omega 3 de la marca MAXXOMEGA	92
Anexo 5. Comparación del peso final del grupo control e inducido a la obesidad al final del periodo de inducción a la obesidad (Fase I).....	93
Anexo 6. Comparación del incremento de peso al término del periodo de inducción a la obesidad (Fase I).....	93
Anexo 7. Comparación los parámetros biométricos e índice corporal y glucosa al término del periodo de inducción a la obesidad (Fase I).....	93
Anexo 8. Peso final de los tratamientos durante la Fase II.....	94
Anexo 9. Comparación de la ganancia de peso al término de la Fase II.....	94
Anexo 10. Consumo de alimento durante la fase II.....	95
Anexo 11. Comparación de la LNA al término de la fase II.....	96
Anexo 12. Comparación del Índice de lee de los 5 tratamientos al termino de la fase de suplementación.	97
Anexo 13. Comparación de los niveles de glucosa en sangre de los 5 tratamientos al final de suplementación.	97
Anexo 14. Comparación de los niveles de HDL de los 5 tratamientos al final de la fase de suplementación.....	98
Anexo 15. Comparación del nivel de triglicéridos de los 5 tratamientos al final de la fase II.....	99
Anexo 16. Comparación de los niveles de TNF-alpha (pg/ml) de los 5 tratamientos al final de la fase II.....	99
Anexo 17. Comparación del tiempo de exploración del objeto nuevo (b) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo	100
Anexo 18. Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo	101
Anexo 19. Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo	101
Anexo 20. Comparación del índice de discriminación absoluto (d1) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo	102
Anexo 21. Comparación del índice de discriminación relativo (d2) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo	104
Anexo 22. Comparación del índice de preferencia (d3) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo.....	105

Anexo 23. Comparación del tiempo de exploración del objeto nuevo (b) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo	106
Anexo 24. Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo	107
Anexo 25. Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo.....	107
Anexo 26. Comparación del índice de discriminación absoluto (d1) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo	110
Anexo 27. Comparación del índice de discriminación relativo (d2) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo	111
Anexo 28. Comparación del índice de preferencia (d3) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo.....	111
Anexo 29. Comparación del tiempo de congelación de los 5 tratamientos en la prueba de campo abierto.....	112
Anexo 30. Comparación del tiempo de latencia de los 5 tratamientos en la prueba de campo abierto	112
Anexo 31. Comparación de la actividad locomotora de los 5 tratamientos en la prueba de campo abierto.....	113
Anexo 32. Coeficiente de correlación de pearson del mapa de correlación global de parámetros bioquímico, antropométrico, inmunológico y comportamentales.	114
Anexo 33. P valor del coeficiente de correlación de pearson del mapa de correlación global de parámetros bioquímico, antropométrico, inmunológico y comportamentales.....	116

RESUMEN

La obesidad producida por un excesivo consumo de grasas en la dieta es un factor de riesgo de deterioro cognitivo, demencia e inclusive enfermedades degenerativas. El objetivo de la tesis fue evaluar el efecto de la administración de té verde (450 mg/kg peso, 38.9 mg EAG/g de té verde) y omega 3 (400 mg/kg peso, 120 mg de EPA y 80 mg DHA) en el deterioro cognitivo de ratas inducidas a obesidad mediante una dieta alta en grasas. El experimento se dividió en dos etapas, en la primera, se indujo a obesidad a 20 ratas con una dieta obesogénica (DO) durante 8 semanas; en la segunda etapa de administración de suplementos, se distribuyeron aleatoriamente los animales a cada tratamiento: TI, DE; TII, DO; TIII, DO+T; TIV; DO+O-3; TV, DO+T+O-3; continuando su alimentación obesogénica y recibiendo sus suplementos respectivamente durante 30 días. Al término del experimento se evaluó peso corporal, índice de Lee, consumo de alimentos, parámetros sanguíneos (niveles de triglicéridos, c-HDL y glucosa en sangre), citocina proinflamatoria TNF- α y el deterioro cognitivo, la memoria de corto y largo plazo. No se tuvo diferencias estadísticas ($p > 0.05$) para el peso final, índice de Lee, c-HDL y glucosa entre los grupos que recibieron los suplementos y los grupo control; sin embargo, se observó menor nivel de triglicéridos en aquellos animales que recibieron té verde, omega 3 y ambos, en comparación al grupo control DO. Los animales que recibieron DO+T+O-3, mostraron un mayor tiempo de exploración sobre el objeto nuevo y altos valores en los índices de discriminación, observándose un mejor desempeño en la memoria de corto plazo en comparación al grupo DO. En cuanto a la memoria de largo plazo, se observó un serio deterioro de esta, en las ratas que recibieron DO, ya que su capacidad de discriminar entre el objeto novedoso y familiar resulto casi nula; por otro lado, el tratamiento DO+T+O-3 junto con DO+T mostraron los mayores tiempos de exploración del objeto novedoso y mejor performance en la memoria de largo plazo.

Palabras claves: Té verde, omega 3, memoria de corto plazo, memoria de largo plazo

ABSTRACT

Obesity arising from excessive dietary fat intake is a risk factor for cognitive decline, dementia including neurodegenerative diseases. The objective of the thesis was to evaluate the effect of the administration of green tea (450 mg/kg weight, 38.9 mg EAG/g green tea) and omega 3 (400 mg/kg weight, 120 mg EPA and 80 mg DHA) on the cognitive impairment of obese rats induced by a high-fat diet. The experiment was divided into two stages: in the first, obesity was induced in 20 rats with an obesogenic diet (OD) for 8 weeks; in the second stage of supplementation, the animals were randomly assigned to each treatment: TI, DE; TII, DO; TIII, DO+T; TIV; DO+O-3; TV, DO+T+O-3; continuing their obesogenic diet and receiving their supplements respectively for 30 days. At the end of the experiment, body weight, Lee index, food consumption, blood parameters (levels of triglycerides, HDL-c and blood glucose), proinflammatory cytokine TNF- α and cognitive impairment, short- and long-term memory were evaluated. . There were no statistical differences ($p>0.05$) for final weight, Lee index, HDL-c and glucose between the groups that received the supplements and the control group; however, a lower level of triglycerides was observed in those animals that received green tea, omega 3 and both, compared to the DO control group. The animals that received DO+T+O-3, showed a longer exploration time on the new object and high values in the discrimination indices, observing a better performance in short-term memory compared to the DO group. As for long-term memory, a serious deterioration was observed in the rats that received OD, since their ability to discriminate between the novel and the familiar object was almost null; On the other hand, the DO+T+O-3 treatment together with DO+T showed the longest exploration times of the novel object and the best performance in long-term memory.

Keywords: Green tea, omega 3, short-term memory, long-term memory

I. INTRODUCCIÓN

La dieta actual de la población peruana y mundial está compuesta principalmente por alimentos y bebidas altos en grasas y carbohidratos (Yakoob *et al.* 2016), cuya ingesta excesiva está estrechamente relacionada con el incremento de peso corporal, obesidad, algunas formas de cáncer, así como enfermedades metabólicas y cardiovasculares (Abott *et al.* 2019). De estas patologías señaladas, la obesidad ha generado 2.8 millones de muertes prematuras anualmente a nivel mundial (OMS 2013); valor que se ha ido incrementando en los últimos años siendo necesaria la búsqueda de acciones para reducir su incidencia.

La obesidad es un factor de riesgo para una amplia gama de enfermedades, incluida la resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias y enfermedades cardiovasculares; además de este tipo de problemas de salud, las personas obesas experimentan una disminución progresiva de sus facultades cognitivas (Shen y Ji 2015). Esta enfermedad desencadena una inflamación crónica a través de múltiples vías de señalización, donde el tejido adiposo acumulado produce y secreta factores inflamatorios como TNF- α , que pueden atravesar la BHE produciendo inflamación y lesiones en el cerebro, disminuyendo de esta manera, la regeneración nerviosa en el hipotálamo y el hipocampo (Liu *et al.* 2019), produciéndose efectos perjudiciales en las formas de cognición dependientes de estas áreas del cerebro (Attuquayefio *et al.* 2017).

Por otro lado, se ha demostrado que la nutrición es un importante factor de riesgo modificable que contribuyen a aumentar el deterioro cognitivo no patológico de la población (Dauncey 2013). Por ello, las investigaciones sugieren intervenciones nutricionales tempranas, como estrategia para reducir estos déficits (Poddar *et al.* 2019).

El uso de suplementos nutricionales y el consumo de productos nutracéuticos, pueden mejorar el deterioro cognitivo, al corregir las alteraciones bioquímicas en múltiples niveles del cerebro (Poddar *et al.* 2019). Entre los principales nutracéuticos con

capacidad neuroprotectora se encuentran: la cúrcuma, resveratrol, epigallocatequina-3-galato (EGCG), coenzima Q10 y omega 3 ya que sus mecanismos incluyen capacidad antioxidante, antiinflamatorio, homeostasis mitocondrial, regulación de la autofagia y promoción de la neurogénesis (Virtanen *et al.* 2013). La evidencia científica sugiere que individuos que consumen suplementos con vitaminas y antioxidantes poseen mejora de la capacidad de retención de nueva información y mejora en la función ejecutiva del cerebro, considerando la planificación y flexibilidad mental (Abott *et al.* 2019).

Dentro de los suplementos ampliamente usados en el mercado, se encuentra el omega 3, del cual se ha evidenciado que su consumo es vital para el desarrollo del cerebro y la plasticidad neuronal, incluso la deficiencia de este en el organismo ha sido asociado con problemas de aprendizaje (Abdelhamid *et al.* 2018). Por otro lado, dentro de los principales productos nutracéuticos tenemos el té verde que es consumido por más de dos tercios de la población mundial (Yan *et al.* 2020), este contiene polifenoles que actúan como antioxidantes, antiinflamatorios y quelantes de metales; incluso se ha demostrado que algunos de estos pueden cruzar la BHE (Halliwell 2006). Al haber evidencia favorable de la suplementación de omega 3 y de té verde, por separado, sobre el daño cognitivo; resulta interesante evaluar si el consumo de ambos en dosis conocidas podrían potenciar su capacidad y generar un mejor desempeño cognitivo.

Por lo expuesto, el objetivo del presente estudio es evaluar el efecto de la administración de té verde (450 mg/kg peso, 38.9 mg EAG/g) y omega 3 (400 mg/kg peso, 120 mg de EPA y 80 mg DHA) en el deterioro cognitivo de ratas inducidas a obesidad mediante una dieta alta en grasas.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. OBESIDAD

Actualmente, la población tiene un patrón dietético poco saludable que incluye comidas altas en grasas saturadas y azúcares (Dauncey 2013), donde la ingesta excesiva de este tipo de dieta es fuertemente asociada con algunas formas de cáncer, enfermedades metabólicas y cardiovasculares, incremento de peso corporal y la obesidad (Abott *et al.* 2019).

La prevalencia de la obesidad se ha incrementado, durante las últimas décadas, tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo (Safabakhsh *et al.* 2019), dado que, alrededor de 2 mil millones de adultos tienen sobrepeso u obesidad en todo el mundo (Halberstadt *et al.* 2016).

La obesidad se define como el exceso de grasa corporal o tejido adiposo resultante de la ingesta excesiva de nutrientes y/o la disminución del gasto energético (Abdelaziz *et al.* 2011). Incluso se ha informado que en el 95 por ciento de los casos de obesidad, la causa subyacente es nutricional, exógena o primaria, mientras que sólo el 5 por ciento de los casos se debe a causas endógenas, monoérgica o secundaria (Shen y Ji 2015).

La obesidad es considerada un factor de riesgo para una amplia gama de enfermedades, incluida la resistencia a la insulina (IR), diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias y enfermedades cardiovasculares. Incluso, se ha asociado con síndromes conductuales presentando un mayor riesgo de desarrollar trastornos neuropsiquiátricos como la depresión y la demencia (Martins *et al.* 2019).

El deterioro cognitivo puede ser consecuencia de alteraciones en el metabolismo de las personas obesas, es decir, resultado de haberse vuelto resistentes a la insulina, hiper e hipoglucemias asociadas a la diabetes, aterogénesis del endotelio vascular,

hiperlipidemias, hipertensión o debido a un efecto directo provocado por la inflamación de bajo grado crónico durante el desarrollo de esta enfermedad (Spyridaki *et al.* 2016).

2.2 COGNICIÓN

La función cognitiva se refiere a los procesos mentales involucrados en la adquisición de conocimientos, la manipulación de la información y el razonamiento. Las funciones cognitivas incluyen los dominios de la percepción, el aprendizaje, la atención, la toma de decisiones, las habilidades lingüísticas y la memoria (Kiely 2014); además de ello existen los denominados factores cognitivos, que afectan el desempeño y aprendizaje de la persona. Estos factores sirven para modular el desempeño de modo que pueda mejorar o disminuir, e involucran funciones cognitivas como la atención, la memoria y el razonamiento (Danili y Reid 2006).

2.2.1 La percepción

El sistema nervioso abarca una de las funciones más fundamentales del desarrollo humano, la percepción. La función de esta es organizar, identificar e interpretar la información sensorial de los órganos de los sentidos, con el fin de representar y comprender el entorno (Kiely 2014). Para los humanos, como muchos otros animales, el entorno sensorial puede ser muy dinámico y cambiar rápidamente en el tiempo. Por lo tanto, para poder tener una interacción exitosa con objetos y agentes en el entorno requiere que el sistema de percepción represente con precisión el entorno sensorial a medida que se desarrolla en tiempo real (King y Wyart 2021).

2.2.2 El aprendizaje

El aprendizaje es el proceso mediante el cual los individuos acumulan conocimiento y desarrollan un comportamiento hábil. A lo largo de nuestras vidas y hasta el final de esta nos encontramos en constante aprendizaje adquiriendo nuevas habilidades que

pueden ir desde movimientos corpóreos, adaptarnos a nuestro entorno u obtener recursos.

En el estudio de Hennig *et al.* (2012), buscaron esclarecer los procesos por los cuales se adquiriría un nuevo conocimiento. A través del empleo de redes neuronales, sugieren que los cambios en la actividad neuronal durante el aprendizaje pueden entenderse como el resultado natural de una función objetivo, una regla de aprendizaje y una arquitectura de red. Presentan tres observaciones claves sobre el aprendizaje a través de la actividad de la población neural: (1) la inflexibilidad de la variabilidad neuronal a lo largo del aprendizaje, (2) el uso de múltiples procesos de aprendizaje incluso durante tareas simples y (3) la presencia de grandes cambios de actividad no específicos de la tarea.

2.2.3 Toma de decisión

Los primeros estudios de lesiones y de neuroimagen en adultos señalaron que la corteza prefrontal ventromedial y las estructuras relacionadas tienen un papel clave en la toma de decisiones. Estudios más recientes han fraccionado los procesos de toma de decisiones en sus diversos componentes, incluida la representación del valor, la selección de respuestas (incluida la elección intertemporal y el control cognitivo), el aprendizaje asociativo y los aspectos afectivos y sociales (Blakemore & Robbins 2012).

2.2.4 Habilidades Lingüísticas

El lenguaje es un instrumento usado por el ser humano para comunicarse y pensar. Está representado en múltiples áreas del cerebro. El lenguaje es un sistema funcional que depende del trabajo integrado de todo un grupo de zonas corticales y subcorticales, cada una de las cuales aporta su propia contribución al resultado final. Los componentes principales se encuentran en el hemisferio izquierdo del cerebro (Lavados y Slachevsk 2013) y las regiones involucradas en el discurso y el lenguaje son: la corteza visual, la corteza auditiva, el área de Wernicke, el área de Broca (Hagoort y Poeppel 2013).

2.3 EL SISTEMA NERVIOSO Y REGIONES DEL CEREBRO RESPONSABLES DE LA COGNICIÓN

El sistema nervioso (SN) está formado por todas las células nerviosas del cuerpo y es a través de éste que se controlan los mecanismos internos y la comunicación con el mundo exterior. Se divide en dos, el sistema nervioso central (SNC) que incluye los nervios del cerebro y la médula espinal, contenidos dentro del cráneo y el canal vertebral de la columna respectivamente. Y el sistema nervioso periférico (SNP), que se compone de los nervios restantes que atraviesan todo el cuerpo (Scarabino 2006). Se estima un número de 95 a 100 billones de neuronas por individuo en todo el SN y unas 5 a 8 mil millones de neuronas en las regiones del hipocampo, los ganglios basales y el tálamo (Williams y Herrup 1998). Cada neurona tiene un cuerpo celular y varias extensiones, donde las extensiones más cortas, llamadas dendritas, actúan recibiendo señales de otras a través de los axones.

El cerebro humano se divide en dos hemisferios, debajo se encuentra el tallo cerebral y detrás se encuentra el cerebelo. La capa más externa del cerebro es la corteza cerebral, que consta de cuatro lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital (Scarabino 2006). A su vez, cada una de estas regiones está involucrada en las funciones complejas que dan origen al comportamiento y a los procesos que lo forman.

Debido a sus funciones la corteza cerebral está muy agrandada en los cerebros humanos, y se considera la sede del pensamiento complejo. Por su parte los lóbulos cerebrales están encargados de diversas funciones, donde el procesamiento visual tiene lugar en el lóbulo occipital, cerca de la parte posterior del cráneo; el lóbulo temporal procesa el sonido y el lenguaje, e incluye el hipocampo y la amígdala, que desempeñan papeles en la memoria y la emoción, respectivamente; mientras que, el lóbulo parietal integra la entrada de diferentes sentidos y es importante para la orientación espacial y la navegación (Scarabino 2006).

Por su parte el tronco encefálico se conecta a la médula espinal y consiste en el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo. Las funciones principales del tronco encefálico incluyen: transmisión de información entre el cerebro y el cuerpo; suministrando algunos de los nervios craneales a la cara y la cabeza; y realizar funciones críticas en el control del corazón, la respiración y la conciencia (Stiles y Jernigan 2010; Lewis 2016).

Entre el cerebro y el tronco encefálico se encuentran el tálamo y el hipotálamo, donde el tálamo transmite señales sensoriales y motoras a la corteza y participa en la regulación de la conciencia, el sueño y el estado de alerta. Mientras que, el hipotálamo conecta el sistema nervioso con el sistema endocrino, donde se producen las hormonas, a través de la glándula pituitaria. Asimismo, el cerebelo se encuentra debajo del cerebro y tiene funciones importantes en el control motor, este desempeña un papel en la coordinación y el equilibrio, y también puede tener algunas funciones cognitivas (Vnek y Rothblat 1996; Lewis 2016).

2.3.1 El hipotálamo

El hipotálamo es el centro nervioso que regula la actividad visceral y la actividad endocrina, que se encuentra en la superficie ventral del cerebro y debajo del tálamo. La BHE del hipotálamo puede detectar los cambios dinámicos en los eventos neuroendocrinos y regularla permeabilidad a través de complejos de unión. Por ello, las lesiones en la BHE pueden afectar directamente la función normal del hipotálamo (Da Fonseca *et al.* 2014). El hipotálamo detecta la saciedad y controla la ingesta de alimentos y por ende el equilibrio energético, además afecta indirectamente la función cognitiva (Miller y Spencer 2014). Por otro lado, el núcleo ventrolateral hipotalámico y el área preóptica pueden producir anomalías conductuales y mentales (reducción de la acción, orientación, obstáculos, mal humor, alucinaciones, etc.), que afectan directamente la función cognitiva (Berkseth *et al.* 2013)

2.3.2 El hipocampo

El hipocampo es una parte importante del sistema límbico, se divide en dorsal (asociado con el aprendizaje y la memoria) y ventral, involucrado en la regulación de las emociones y la respuesta al estrés (Miller y Spencer 2014). Por lo tanto, se considera que el hipocampo tiene la relación más cercana con la disfunción cognitiva. Diversos estudios también han encontrado que la BHE del hipocampo es susceptible al daño y una dieta energéticamente puede conducir a la disfunción del hipocampo (Tucsek *et al.* 2013).

2.4 TIPOS DE MEMORIA

Existen diversas clasificaciones en cuanto a la memoria, sin embargo, la mayoría de autores coincide en un criterio básico de categorización, que establece una división en tres tipos de memoria: de largo plazo, corto plazo y memoria de trabajo; este modelo de memoria funciona como una secuencia de etapas, más que como un proceso unitario lo que lleva a un almacenamiento permanente de información en la memoria a largo plazo (Atkinson y Shiffrin 1968; Baddeley y Warrington 1970; Aben *et al.* 2012).

2.4.1 Memoria de Corto Plazo

La memoria a corto plazo, se refiere a un sistema cognitivo que se utiliza para mantener eventos sensoriales, movimientos e información cognitiva, como dígitos, palabras, nombres u otros elementos durante un breve período de tiempo (Mollet 2008). Presenta tres aspectos claves, los cuales son: “Capacidad limitada” solo se pueden almacenar aproximadamente siete elementos a la vez, “duración limitada” el almacenamiento es muy frágil y la información se puede perder con la distracción o el paso del tiempo y “la codificación” principalmente acústica, incluso la traducción de información visual en sonidos (Jonides *et al.* 2008).

Investigadores como Atkinson y Shiffrin (1968) establecen que la información que ingresa a la memoria de corto plazo proviene directamente de la memoria de largo plazo y sólo indirectamente del registro sensorial; en otras palabras, la colocación de un elemento en la memoria de corto plazo se da con la activación de la memoria de largo plazo (Estes y William 2014). Los hallazgos neurobiológicos relacionan a la memoria de largo plazo con la corteza prefrontal (CPF), en particular con la parte dorsolateral (dlCPF). Pacientes con lesiones aisladas en el dlCPF muestran deterioro en las tareas que requieren un mantenimiento activo de la información; así también, estudios de imágenes han relacionado el período de demora de las tareas de memoria con la actividad en la CPF (Ranganath 2006).

2.4.2 Memoria de trabajo

La memoria de trabajo no es completamente distinta de la memoria a corto plazo. Es un término que fue empleado para referirse a la memoria que se utiliza para planificar y llevar a cabo el comportamiento. Generalmente se ve como la combinación de múltiples componentes trabajando juntos. Algunos autores incluyen en ese paquete la gran contribución de la memoria a largo plazo, la cual reduciría la carga de memoria operativa, al organizar y agrupar información al mismo tiempo que se realiza la actividad (Miller 1956). Este tipo de memoria es importante, ya que se correlacionan con las aptitudes intelectuales, especialmente la inteligencia fluida. Tanto el almacenamiento como el procesamiento deben participar simultáneamente para evaluar la capacidad de la memoria de trabajo de una manera relacionada con la aptitud cognitiva (Aben *et al.* 2012).

2.4.3 Memoria de Largo plazo

La memoria a largo plazo es un vasto almacén de conocimiento y un registro de eventos, teóricamente, la capacidad de la memoria a largo plazo podría ser ilimitada, la principal limitación para el recuerdo es la accesibilidad, en lugar de la disponibilidad. La recolección de información a corto plazo se traduce en memoria a largo plazo en el hipocampo, el cual toma recuerdos simultáneos de diferentes regiones sensoriales del cerebro y los conecta en un sólo episodio de memoria. Es por ello, que el hipocampo es necesario para codificar nueva información o para mantener la información adquirida recientemente en la memoria hasta que el proceso de consolidación haya finalizado (McCarthy *et al.* 2001).

Sin embargo, a medida que avanza la consolidación de la memoria, su contribución funcional disminuye y se generan interacciones con otras regiones cerebrales, a saber, áreas corticales que incluyen las cortezas frontales, cingulada anterior y temporal, llegando estas a ser capaces de mediar la recuperación de información previamente aprendida. De acuerdo con este modelo, el proceso de consolidación se lograría mediante una interacción transitoria entre el hipocampo y la neocorteza para establecer representaciones permanentes de la memoria cortical (Teyler y DiScenna 1986).

2.5 EFECTOS DE LA OBESIDAD SOBRE LA DEFICIENCIA COGNITIVA

2.5.1 Efecto en humanos

Existen numerosos estudios que demuestran los diferentes efectos que traen consigo la obesidad a la función cognitiva de los diversos pacientes analizados, estos estudios utilizaron el índice de masa corporal (IMC) para determinar el grado de obesidad; Por ejemplo Taki *et al.* (2008) demostraron un impacto negativo en el sistema nervioso central a través de imágenes de resonancia magnética a pacientes obesos. Por otro lado, Beydoun *et al.* (2008) demostraron la existencia de una correlación positiva entre el IMC elevado y la demencia. Inclusive, Bhat *et al.* (2017) reportaron a través de su investigación que una intervención dietética mejora el rendimiento cognitivo de sus pacientes. Por otro lado, un meta-análisis de 41 estudios mostró una asociación significativa entre el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y la obesidad (Eskelinen *et al.* 2008). Finalmente, también se ha demostrado la presencia de trastornos del estado de ánimo como ansiedad, depresión y miedo en personas obesas (O'Brien *et al.* 2017).

2.5.2 Efectos en modelo de roedores

Para estudiar la obesidad y sus complicaciones en la salud, se han desarrollado varios modelos y estos han establecido la base neurobiológica de los cambios emocionales y cognitivos relacionados con esta enfermedad (O'Brien *et al.* 2017). Los modelos de animales obesos más utilizados son los inducidos por la dieta, siendo la dieta alta en grasas la más utilizada, donde la etapa predominante del animal empleado para el inicio de los ensayos fueron la infancia y adolescencia (Boitard *et al.* 2014).

De acuerdo con los hallazgos clínicos, se descubrió que la obesidad inducida por la dieta en ratones estuvo asociada con múltiples anormalidades cognitivas, incluyendo el aprendizaje y el deterioro de la memoria, junto con ansiedad, depresión y otros trastornos cognitivos (Sah *et al.* 2017). Algunos estudios sugieren que el deterioro cognitivo causado por la dieta podría revertirse y rehabilitarse mediante intervenciones dietéticas (Woodie y Blythe, 2017).

2.6 EFECTO DE LA DIETA EN LA DEFICIENCIA COGNITIVA

Existen varios mecanismos por los cuales las dietas altas en azúcar o en grasas pueden afectar las funciones cognitivas dependientes del hipocampo (Liu *et al.* 2019).

Uno de esos mecanismos es la neuroinflamación, la cual puede iniciar con alteraciones inducidas por la dieta acompañadas por una mayor expresión de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1 β , el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y proteínas como la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), un marcador de activación de las células gliales (Liu *et al.* 2019).

Un segundo mecanismo son las reducciones en la neuroplasticidad (Morita –Takemura y Wanaka *et al.* 2019), se ha observado que estos cambios son inducidos por exposiciones alimentarias de corto plazo (Liu *et al.* 2019), detectándose que los factores afectados han sido la expresión del ARNm y la proteína sinapsina-1, así como el ARNm y la proteína del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) (Molteni *et al.* 2004).

Mecanismos adicionales incluyen señalización de insulina alterada dentro del hipocampo (Spinelli *et al.* 2020), interrupciones en la BHE (Liu *et al.* 2019), y disbiosis en la microbiota intestinal que surge de la reducción de la diversidad bacteriana (Beilharz *et al.* 2016).

2.6.1 La inflamación sistémica en la obesidad y la alteración de la permeabilidad de la BHE

La obesidad se caracteriza por una inflamación crónica de bajo grado, donde se sufre de una infiltración progresiva de las células inmunes en los tejidos adiposos (Xu *et al.* 2003). Los macrófagos juegan un papel clave en la inflamación crónica, disfunción metabólica y resistencia sistémica a la insulina (Xu *et al.* 2003), además una exposición prolongada a una dieta alta en grasas, provoca mayores niveles de citocinas proinflamatorias e inflamatorias, estos factores anormales causan una irrupción en la BHE (Tucsek *et al.* 2014). Existen diferentes factores inflamatorios que pueden aumentar la permeabilidad de las células endoteliales provocando el aumento del

diámetro de los vasos sanguíneos, aumentando la penetrabilidad de BHE y la disfunción del transporte (Figura 1) (Liu *et al.* 2019).

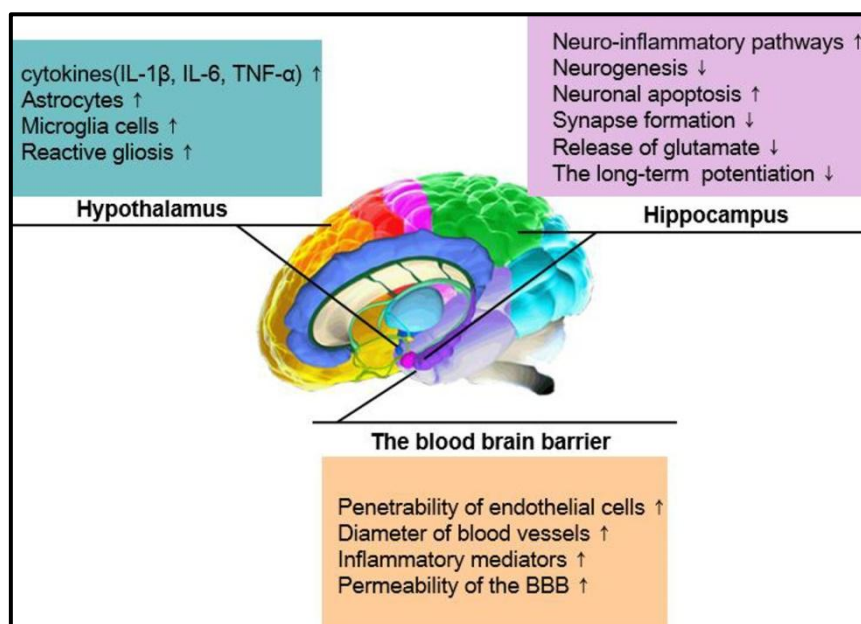


Figura 1: Efecto de la obesidad inducida por la dieta sobre el sistema nervioso central

Fuente: Liu *et al.* (2019)

2.6.2 Inflamación en el hipotálamo

Hace más de una década, los investigadores sugirieron una respuesta inflamatoria en el hipotálamo de animales obesos. En estudios recientes, la correlación entre la inflamación hipotalámica y la obesidad inducida por una dieta alta en grasas se puede observar a través de las imágenes por resonancia magnética (IRM) del cerebro en modelos animales obesos y también en humanos (Kreutzer *et al.* 2017). Histológicamente, la proliferación de células gliales es una característica de la inflamación hipotalámica (Miller y Spencer 2014), incluida la infiltración de células de microglia y la proliferación de astrocitos, que es evidente por el aumento de la densidad de las células gliales (Figura 1) (Miller y Spencer 2014).

La inflamación del hipotálamo y la proliferación de células gliales están relacionadas con la inflamación sistémica de bajo grado causada por la obesidad (Williams y Elmquist 2012); asimismo la inflamación del hipotálamo está mediada por la interacción entre las neuronas y las células no neuronales (microglia y astrocitos)

(Berkseth *et al.* 2014). La vía de señalización implicada en la inflamación hipotalámica, incluye el receptor tipo toll, I κ B quinasa- β / factor nuclear- κ B, c-Jun quinasa N-terminal (JNK), supresor de la señalización de citocinas 3 y pro-citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-10) (Miller y Spencer 2014).

2.6.3 Inflamación en el hipocampo

La influencia de la inflamación en el hipocampo inducida por la obesidad es uno de los temas de investigación recientes en este campo. La inflamación mediada por la obesidad en el hipocampo se caracteriza por un aumento de los factores inflamatorios (IL-1 β , IL-6, TNF- α), que desencadena una serie de procesos inflamatorios (Li *et al.* 2018). El factor inflamatorio IL-1 β inhibe la mejora sináptica dependiente o no dependiente de aspartato, la potenciación a largo plazo y la liberación de glutamato en el hipocampo. Los investigadores también encontraron que el TNF- α se sobreexpresa en el hipocampo de los individuos obesos y altera la neurogénesis en adultos al inhibir la división celular de los progenitores del hipocampo, lo que resulta en déficits de memoria y aprendizaje (Boitard *et al.* 2014).

2.7 PRUEBA DE RECONOCIMIENTO DE OBJETO NOVEDOSO

2.7.1 Descripción de la prueba de reconocimiento del objeto novedoso

En los humanos, a menudo se accede a la memoria a través del lenguaje hablado o escrito, mientras que en los animales, se debe acceder a las funciones cognitivas a través de diferentes tipos de comportamientos en muchos modelos específicos y experimentales de memoria y aprendizaje. La prueba de reconocimiento de objeto novedoso (conocido por sus siglas en inglés como “NOR”), evalúa la capacidad de los roedores para reconocer un objeto nuevo en el medio ambiente a través de diferencias en el tiempo de exploración entre el objeto nuevo y familiar. Su aplicación permite estudiar diversas áreas de la cognición, como la memoria y el aprendizaje, la preferencia por la novedad, la influencia de diferentes regiones del cerebro en el proceso de reconocimiento, e incluso el estudio de diferentes fármacos y sus efectos (Antuanes y Biala 2011).

La tarea NOR es muy útil para estudiar la memoria a corto plazo, medio y largo plazo; mediante la manipulación del intervalo de retención, es decir, la cantidad de tiempo que los animales deben retener la memoria de los objetos de muestra presentados durante la fase de familiarización. Además, los resultados del paradigma NOR están influenciados por las lesiones corticales y del hipocampo (Buckmaster *et al.* 2004). Es ampliamente aceptado que tanto en el cerebro del mono como en la rata, la corteza perirrinal desempeña un papel importante en la memoria de reconocimiento de objetos (Aggleton *et al.* 1985), es decir, la capacidad de evaluar un elemento encontrado anteriormente como familiar dependiendo de la integridad de lóbulo temporal medial (Hammond *et al.* 2004). Esta estructura cerebral juega un papel importante en la formación de la memoria de reconocimiento, y cuando existe algún daño, el desempeño en las tareas de memoria de reconocimiento se ve afectada (Albasser *et al.* 2009). Los estudios con primates y roedores han demostrado que para la memoria de reconocimiento de objetos visuales, las regiones parahipocampal del lóbulo temporal (es decir, las cortezas perirrinal, entorrinal e inferior temporal) son muy importantes (Hammond *et al.* 2004).

2.7.2 Nociones básicas para realizar la prueba el ensayo NOR

En este tipo de prueba no hay refuerzos positivos o negativos, se evalúa la preferencia natural por los objetos nuevos que son mostrados a los roedores. El procedimiento de la prueba consta de tres fases: habituación, familiarización y fase de prueba.

En la fase de habituación, a cada animal se le permite explorar libremente el campo abierto en ausencia de objetos. Se retira el animal de la arena y se coloca en su jaula. Durante la fase de familiarización, se coloca un solo animal en la arena de campo abierto que contiene dos objetos de muestra idénticos (A + A), por unos pocos minutos. Para evitar la coerción para explorar los objetos, se liberan roedores contra el centro de la pared opuesta, de espaldas a los objetos. El contexto experimental no es drásticamente diferente durante la fase de familiarización y prueba. Después de un intervalo de retención, durante la fase de prueba, el animal regresa al campo abierto con dos objetos, uno es idéntico a la muestra y el otro es nuevo (A + B) (Ennaceur y Delacour 1988; Hammond *et al.* 2004; Tagliabata *et al.* 2009; Broadbent *et al.* 2010)

Durante la fase de familiarización y de prueba, los objetos se ubican en las esquinas opuestas y simétricas de la arena y la ubicación del objeto nuevo versus el familiar se equilibra (Hammond *et al.* 2004). Las ratas normales pasan más tiempo explorando el nuevo objeto durante los primeros minutos de la fase de prueba, y cuando se observa este sesgo, el animal puede recordar el objeto de la muestra. Sin embargo, si el animal repite exposiciones breves al objeto de la muestra durante un período de unos pocos días, puede discriminar la muestra de un objeto nuevo después de retrasos de varias semanas (Mumby *et al.* 2005) Los puntajes de preferencia de objetos nuevos más fuertes tienden a ocurrir temprano en la fase de prueba; mientras que el nuevo objeto sigue siendo relativamente nuevo, ya que con el tiempo, el nuevo objeto se hizo familiar (Broadbent *et al.* 2010). A pesar de que los animales pasaron más tiempo explorando el nuevo objeto, el rendimiento del reconocimiento varía de acuerdo con el retraso entre la fase de familiarización y prueba, así como el tiempo de exploración de la muestra durante la fase de familiarización (Ennaceur y Delacour 1988). El instrumento empleado por Ennaceur y Delacour (1988) fue una caja abierta de madera de 65 × 45 × 65 cm.

Tipo de objetos: Los objetos que se han utilizado en la prueba NOR varían ampliamente en formas, tamaños, texturas, materiales, colores y apariencia. Desde la familiarización hasta la fase de prueba, las características del objeto cambian cuando se presenta un objeto nuevo que de alguna manera es diferente del familiar. Por ejemplo, en el estudio de Nanfaro *et al.* (2010), durante la fase de familiarización, el animal contactó con dos pirámides truncadas de color rosa (objeto familiar) mientras que en la fase de prueba con un candelabro gris opaco (objeto nuevo y desconocido) y una pirámide truncada de color rosa. Por lo tanto, los objetos nuevos y familiares tenían diferentes colores, formas y tamaños que permitieron reconocerlos como novedad.

Posición del objeto: Los objetos generalmente se colocan en el extremo del aparato experimental. Sin embargo, la distancia entre objetos u objetos y la esquina del aparato es diferente dependiendo de las condiciones de trabajo experimentales. Es importante intercambiar la posición de los objetos (familiares y novedosos) para cada animal experimental para evitar el uso de pistas espaciales confusas potenciales (Nanfaro *et al.* 2010). En la fase de prueba, el nuevo objeto debe colocarse en 50 por ciento de ensayos en el lado derecho y 50 por ciento en el lado izquierdo del campo abierto (Goulart *et al.* 2010).

Limpieza: Es importante tener en cuenta que después de cada sesión del NOR, la arena y los objetos deben limpiarse para garantizar que el comportamiento de los animales no se guíe por señales de olor, donde la solución de limpieza varía de acuerdo al investigador. Algunos investigadores sugieren el uso de una solución de etanol al 10 por ciento, 70–75 por ciento o al 95 por ciento (Antuanes y Biala 2012), no obstante, debe tenerse en cuenta que en el estudio de Ennaceur y Delacour (1988), durante todo el experimento no se realizó ninguna limpieza de la arena para saturarla con estímulos olfativos.

Condiciones de luz y sonido: La mayor parte de la prueba NOR se realizó en una habitación con aislamiento acústico y bajo ciertas condiciones de luz. Ennaceur y Delacour (1988) usaron una habitación con un ruido blanco de 70 dB por encima del umbral humano. En la parte superior de la sala, se fijó una bombilla que proporcionaba una iluminación constante de aproximadamente 40 lux a nivel del aparato de prueba. Sin embargo, diferentes investigadores como Clarke *et al.* (2010), Nanfaro *et al.* (2010), entre otros han modificado la intensidad de la luz.

Análisis de resultados e índices: Hay dos medidas de comportamiento de discriminación según Ennaceur y Delacour (1988). La primera medida ($d1$) para la fase de habituación es la diferencia en el tiempo de exploración para objetos nuevos versus familiares, es decir, el tiempo de exploración dedicado al objeto nuevo (TN) menos el tiempo dedicado al objeto familiar (TF), $d1 = (TN - TF)$. La segunda medida, Índice de discriminación (DI), permite la discriminación entre los objetos nuevos y familiares, es decir, utiliza la diferencia en el tiempo de exploración para objetos familiares, pero luego divide este valor por la cantidad total de exploración de los objetos nuevos y familiares [$d1 = (TN - TF) / (TN + TF)$]. Este resultado puede variar entre +1 y -1, donde un puntaje positivo indica más tiempo pasado con el objeto nuevo, un puntaje negativo indica más tiempo pasado con el objeto familiar y un puntaje cero indica una preferencia nula.

2.7.3 Procesos neuronales y estructuras cerebrales involucradas en la prueba NOR

En el lóbulo temporal medial, existen un conjunto de estructuras, especialmente el hipocampo y las áreas corticales adyacentes que incluyen la corteza entorrinal, perirrinal

y parahippocampal, están involucradas en la función normal de la memoria (Baxter 2010). Durante la prueba NOR, la memoria se consolida y las características espaciales o contextuales de los objetos podrían reubicarse en diferentes partes del cerebro (Nanfaró *et al.* 2010).

El hipocampo y la corteza perirrinal juegan diferentes roles en esta prueba. La corteza perirrinal codifica el reconocimiento de objetos rápidamente, sin embargo no es capaz de retener la información codificada, mientras que el hipocampo está involucrado en la memorización de objetos al codificar información sobre la experiencia del objeto (Hammond *et al.* 2004). El hipocampo recibe entradas de la corteza perirrinal, que es el sitio de varias entradas de información como estímulo visual, olfativo y somatosensorial (Broadbent *et al.* 2010).

El hipocampo es importante para la memoria de reconocimiento de objetos, y si hay lesiones en esta estructura, ocurrirá un deterioro moderado y confiable de la memoria anterógrada (Broadbent *et al.* 2010). Aunque este no puede desempeñar un papel directo en la discriminación de las diferentes características de cada objeto, es fundamental como detector de novedades debido a su papel en la comparación de la información almacenada previamente con los nuevos aspectos entrantes de una situación particular (Clarke *et al.* 2010).

La corteza perirrinal desempeña un papel no crítico en la codificación de la información que subyace al rendimiento preciso de discriminación de objetos, pero cuando hay lesiones en esta región, su papel podría ser crítico. En el estudio de Albasser *et al.* (2009), los autores mostraron que el daño en esta región del cerebro se correlacionó significativamente con el reconocimiento de objetos, ya que un mayor daño se asoció con un peor reconocimiento. Es posible que las lesiones en la corteza perirrinal contribuyan a algunos aspectos de la amnesia retrógrada después de grandes lesiones en el lóbulo temporal (Mumby *et al.* 2005).

2.8 USO DE SUPLEMENTOS DIETÉTICOS SOBRE LA COGNICIÓN

Los suplementos nutricionales han demostrado ser prometedores para mejorar la función cognitiva y la salud mental (Parletta *et al.* 2013). Existen una gran cantidad de informes que han demostrado que los nutraceuticos como los polifenoles, las vitaminas,

los antioxidantes sintéticos y naturales, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) (figura 2) tienen efectos beneficiosos sobre el deterioro del aprendizaje y la memoria en modelos animales o humanos con déficits cognitivos y demencia (Poddar *et al.* 2019).

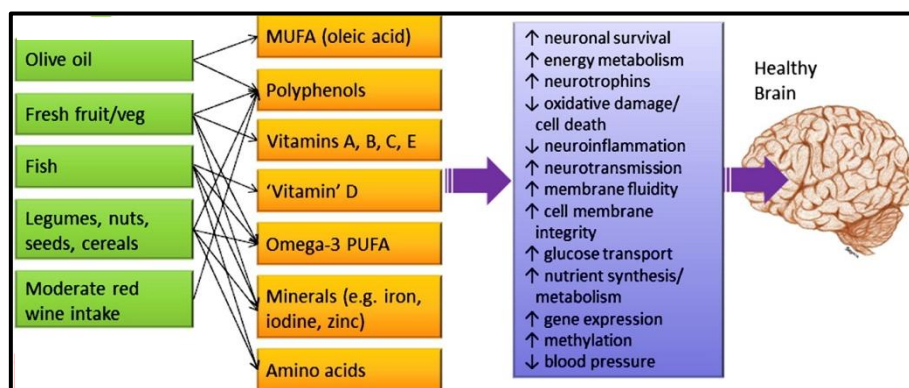


Figura 2: Descripción general de los vínculos entre los alimentos y una función cerebral saludable a través de compuestos y/o nutrientes vegetales

Fuente: Parletta *et al.* (2013)

Se ha demostrado que la ingesta dietética de nueces, que son fuentes ricas en ácidos linoléico (ω -3) y α -linolénico (ω -6), así como flavonoides, previene el deterioro cognitivo en ratas ancianas en estudios experimentales o sujetos humanos de edad avanzada de un estudio intervencionista (Willis *et al.* 2008; Carey *et al.* 2012; Rajaram *et al.* 2017).

2.8.1 Té (*Camelia sinensis*)

La planta del té (*Camelia sinensis*) se considera como una de las 3 bebidas más importantes del mundo, junto con el café y el cacao. Según los registros históricos, la China ha cultivado y utilizado árboles de té durante más de 3.000 años (Yan *et al.* 2020). En general, el té se puede dividir en 3 tipos en función del nivel de fermentación: té verde, té oolong y té negro (Chan *et al.* 2011).

En Perú la industria del té se remonta a 1895 cuando el Dr. Benjamín De La Torre, senador de Cusco, propuso plantaciones de té como una alternativa económica ante la disminución de los precios del café, la chinchona, la coca y los cultivos de caña, dándose lugar a la primera cosecha de té en 1915 en la hacienda Huyro en Cusco. Sin embargo, existieron en Perú muchas altas y bajas en la producción de este recurso.

Posteriormente, a inicios del año 2020 la empresa RUNAQ cuya producción proviene del valle de La Concepción en Cusco, logra obtener la primera certificación orgánica de té verde en nuestro país.

La producción de té verde se logra a través de la exposición de las hojas a temperaturas de 70°C durante unos minutos, para desactivar la actividad de la enzima polifenol oxidasa contenida en las hojas, con el fin de no perder los polifenoles de esta (Anandh y Liu 2008).

Según la investigación de mercado, el consumo de té en nuestro país asciende a 35.8 tazas por cada habitante; dicha cifra ubica a Perú en la quinta posición de mayor consumo de té en Latinoamérica, detrás de Chile (427.7 tazas por persona al año), Argentina (94.8 tazas), Uruguay (80.3 tazas) y Bolivia (75.2 tazas).

Polifenoles del té

Los compuestos polifenólicos contenidos en el té verde incluyen principalmente flavonoides, flavanoles, ácidos fenólicos y similares. Siendo las catequinas, los flavonoides de mayor interés que poseen una estructura básica de α -fenil-benzopirano que conforman aproximadamente entre el 18 - 36 por ciento del peso seco de las hojas de té (Khan y Mukhtar 2007).

Las catequinas del té verde se pueden dividir en 4 tipos: epigallocatequina-3-galato (EGCG), epicatequina-3-galato (ECG), epigallocatequina (EGC) y epicatequina (EC) (Yan *et al.* 2020). Las catequinas y las teaflavinas del té tienen valores de E° (potencial estándar de reducción de un electrón) comparables a los del α -tocoferol (vitamina E), pero más altos que los del ascorbato (vitamina C), que es un donante de hidrógeno superior (antioxidante) a los polifenoles del té. Una E° más baja indica que se requiere menos energía para la donación de hidrógeno o electrones y es un factor para determinar la actividad antioxidante (Frei & Higdon 2003). En la figura 3, se muestran los grupos funcionales más importantes de las catequinas que proveen a la molécula actividad antioxidante.

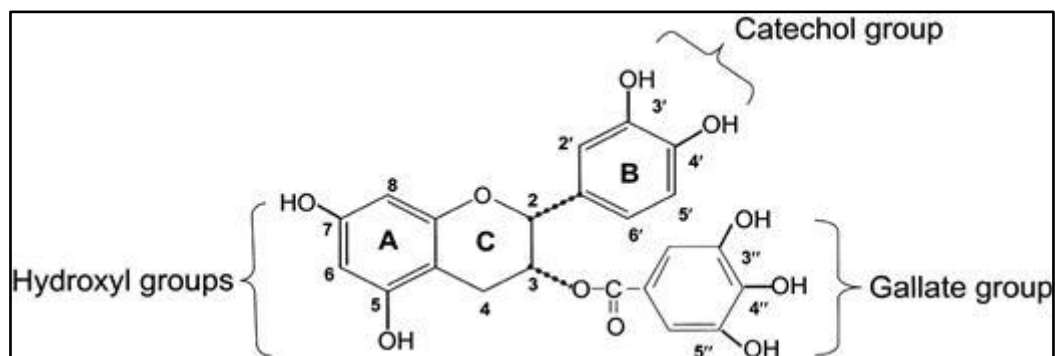


Figura 3: Grupos funcionales importantes para la actividad antioxidante de monómeros, dímeros (teaflavinas) y polímeros (tearubinas) de catequinas: molécula graficada: galato de epicatequina

Fuente: Yan *et al.* (2020)

A nivel celular: EGCG parece ser la sustancia más biológicamente activa en los polifenoles (Lorenz 2013) y es importante destacar que varios de estos pueden atravesar la BHE (Halliwell *et al.* 2006). Estos efectos se relacionan con la neuroprotección, donde parece que la evidencia más fuerte sugiere que las principales propiedades beneficiosas de EGCG se deben a sus capacidades antioxidantes, antiinflamatorias y quelantes de metales (Joseph *et al.* 2013).

2.8.2 Ácidos grasos poliinsaturados omega-3

Los ácidos grasos son los compuestos orgánicos que están en alta proporción en el cerebro. Se clasifican en ocho categorías ácidos grasos, glicerolípidos, glicerofosfolípidos, esfingolípidos, sacarolípidos, policétidos, isoprenoles y esteroides. (Fahy *et al.* 2008). La composición altamente diversa de los lípidos en el cerebro está asociada con la evolución de capacidades cognitivas superiores en primates (Bozek *et al.* 2015).

Los ácidos grasos (AG) se dividen en dos grandes grupos según sus características estructurales (figura 4): ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos insaturados (AGI). Estos últimos, dependiendo del grado de insaturación que poseen, se pueden clasificar como ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y AGPI (Fahy *et al.* 2008)

Dependiendo de la posición del doble enlace, contabilizando desde el carbono extremo al grupo funcional carboxílico, los AGMI y los AGPI pueden clasificarse en tres series

principales: ácidos grasos omega-9 (primer doble enlace en el carbono 9), ácidos grasos omega-6 (primer doble enlace en el carbono 6) y ácidos grasos omega-3 (primer doble enlace en el carbono 3), estos dos últimos son esenciales, ya que nuestro cuerpo no lo puede sintetizar.

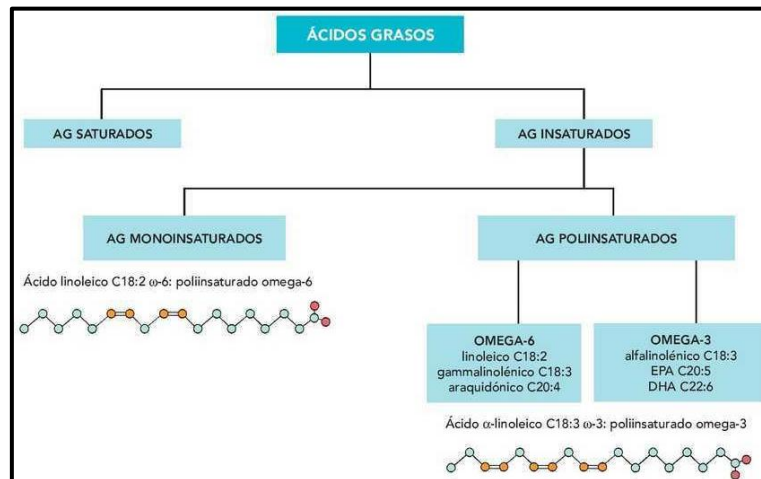


Figura 4: Clasificación de los ácidos grasos saturados e insaturados

Fuente: Fahy *et al.* (2008)

La función cerebral depende críticamente de una ingesta adecuada de AGPI, ya que estos componentes estructurales clave del cerebro y del sistema nervioso central y pueden ayudar a mantener la integridad de la membrana y función neuronal. (Sinclair *et al.* 2007). Los AGPI que están presentes en el cuerpo humano se pueden clasificar en dos grupos, los omega-3 y omega-6, que derivan de dos ácidos grasos esenciales, el ácido α -linolénico (ALA, 18: 3 ω -3) y ácido linoleico (LA, 18: 2 ω -6), este último promueve la actividad proinflamatoria en el cuerpo y se estima que la dieta occidental actual provee una ingesta desequilibrada de 15-20:1 con respecto al omega 3, demostrándose efectos perjudiciales importantes (Simopoulos *et al.* 2002).

Efectos de los ácidos grasos omega 3 en la función cerebral

Los AGPI están involucrados en el mantenimiento de la estructura y función normal de la membrana, y juegan papeles críticos en el desarrollo del cerebro y la neurotransmisión. Estos están involucrados en la función cerebral a través de diversos mecanismos, incluida la activación de receptores y vías de señalización celular, así como la modulación del sistema endocannabinoide (Bazinet y Layé 2014). Además, el ácido araquidónico (AA), ácido docosahexaenoico (DHA) y sus metabolitos actúan como segundos mensajeros intracelulares y modulan varios procesos cerebrales como la transcripción génica, la neurotransmisión y la neuroinflamación. En los roedores, el DHA puede afectar la plasticidad cerebral y la cognición al aumentar los niveles del hipocampo del factor neurotrófico derivado del cerebro y a través de efectos metabólicos como la estimulación de la utilización de glucosa y la función mitocondrial, así como la reducción del estrés oxidativo (Flachs *et al.* 2005) Además, las dietas ricas en AGPI omega-3 pueden ayudar a regular los genes que participan en el mantenimiento de la función sináptica y la plasticidad en los roedores y mejorar el funcionamiento cognitivo en los humanos (Wu *et al.* 2004).

Parletta *et al.* (2013) han identificado seis mecanismos claves en los que intervienen los omega 3 en la salud cerebral (Figura 5), Además sostienen que: los AGPI de cadena larga (sobretudo DHA y AA) tienen efecto en el crecimiento de las neuritas (d2; Parletta *et al.* 2013), fluidez de membrana (d3; Nealon *et al.* 2008) la neurotransmisión (d4; Brena 2002), eicosanoides y BHE (d5; Calder 2007), supervivencia neuronal (d6; Parletta *et al.* 2013) y la neurodegeneración (d7; Ledesma *et al.* 2012).

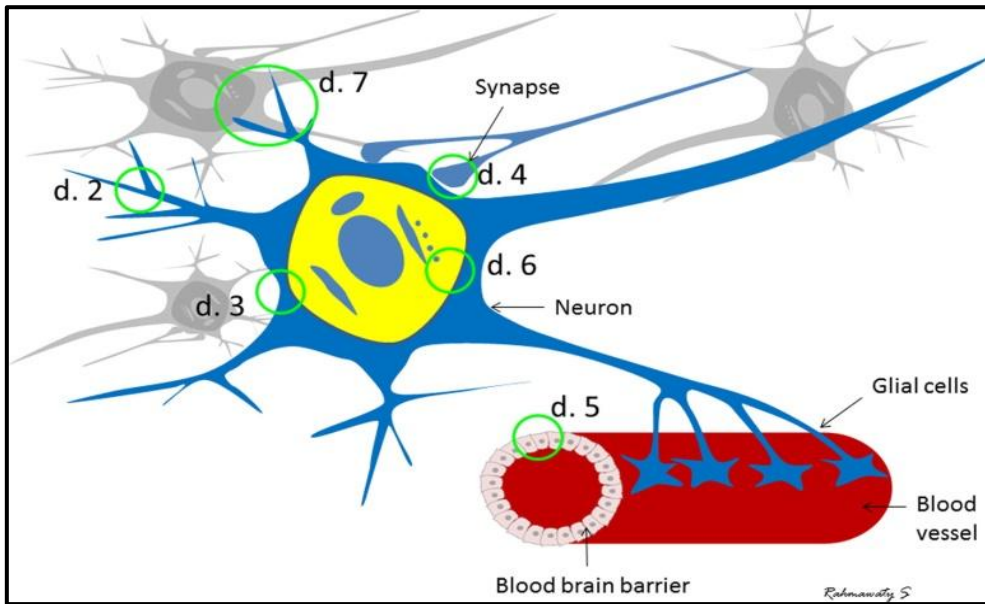


Figura 5: Mecanismos claves en la salud cerebral asociados a la neurona, células gliales, el suministro de sangre y la BHE

Fuente: Ledesma *et al.* (2012)

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 LUGAR DE EJECUCIÓN

El experimento con animales se realizó en el Bioterio perteneciente al Departamento de Nutrición de la Facultad de Zootecnia y, los análisis inmunológicos y bioquímicos se realizaron en el Laboratorio de Micología y Biotecnología de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Agraria La Molina.

3.2 MATERIALES

3.2.1 Material de acero

- Jaulas individuales (24 cm×20 cm×19cm)
- Racks para colocar las jaulas
- Kit de disección
- Jeringa N°18

3.2.2 Material de plástico

- Jarras de 500 ml y 1L
- Balde de plástico
- Vasos de 100 ml y 200 ml
- Jeringa de 1 ml

3.2.3 Otros materiales

- Puntas de micropipetas de 20-200 µl, 100-1000 µl

- Tubos Corning de 50 ml
- Micropipetas de 20-200 μ l, 100-1000 μ l
- Microtubos de 2 ml
- Gorro
- Gradilla
- Algodón
- Guantes de látex
- Bolsas de plástico
- Papel periódico
- Comederos de vidrio
- Bebederos de vidrio
- Tapones de caucho
- Papel filtro
- Lejía

3.2.4 Equipos

- Centrifuga marca Kert Lab modelo 0412-1
- Test NOR
- Lector de microplacas marca EPOCH 2
- Refrigeradora marca LG
- Sistema de monitoreo de colesterol marca MISSION[®] CHOLESTEROL MONITORING SYSTEM
- Sistema de monitoreo de la glucosa marca ON CALL[®] ADVANCED BLOOD GLUCOSE MONITORING SYSTEM
- Balanza electrónica de dos decimales modelo 2204
- Batidora semi industrial 5kg de capacidad marca Henkel, Modelo QJB15F

3.2.5 Material Biológico

25 ratas macho adultos sanos de la raza Holtzman provenientes del Bioterio, con un peso aproximado de 250 \pm 10 g. Los animales fueron sometidos a un período de

adaptación de 7 días en condiciones ambientales estándar, temperatura controlada (22 ± 2 °C) y un ciclo de luz/oscuridad de 12 h.

3.2.6 Suplementos

- Hojas de té verde obtenidas del Valle de la Convención Cuzco.
- Cápsulas de Omega 3 de la marca MAXXOMEGA 3 (Anexo 1).

3.3 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

El presente experimento fue dividido en 2 fases: de inducción de obesidad mediante una dieta alta en grasa y la fase evaluación de suplementos donde se provee los suplementos de omega 3 y té verde.

3.3.1 Fase I: Inducción a la Obesidad

En esta fase, todos los animales de experimentación recibieron la misma cantidad de alimento y agua *ad libitum* durante 60 días, siendo alimentados exclusivamente con una dieta obesogénica (DO) (Cuadro 1) que consistió en 83.4% de alimento estándar para ratas del Programa de Investigación y Proyección Social en Alimentos de la UNALM y 16.6% de Manteca Vegetal Tropical. Al finalizar este periodo de inducción todos los animales fueron evaluados mediante somatometría para determinar si cumplían los lineamientos del Índice de Lee para ser considerados animales obesos (Novelli *et al.* 2007), correspondiente a la relación entre el peso corporal y longitud naso-anal.

Cuadro 1. Composición nutricional y contribución calórica de las dietas suministradas a los animales de experimentación

Composición de la dieta (Porcentaje)	Dieta Estándar (DE)		Dieta Obesogénica (DO)	
	Proporción	Contribución calórica	Proporción	Contribución calórica
Proteína total	18.28	22.55	15.53	18.37
Extracto Etéreo	2.89	3.56	18.53	21.92
Extracto Libre de Nitrógeno	59.90	73.89	50.47	59.71
Fibra Cruda	2.22		1.70	
Cenizas	4.78		4.03	
Humedad	11.93		9.74	
Energía Metabolizable (Kcal/g)		3.39		4.31

Fuente: Programa de Investigación y Proyección Social en Alimentos-UNALM

3.3.2 Fase II: Evaluación de Suplementos

Los animales obesos fueron distribuidos aleatoriamente a uno de los cinco tratamientos. La administración oral de los suplementos, té verde y omega 3, que recibieron los animales fue de manera voluntaria, con el fin de evitar lesiones esofágicas, así como malestar asociado a la inmovilización en relación con el procedimiento de alimentación por sonda (Atcha *et al.* 2010).

Los tratamientos planteados en esta investigación corresponden a:

- Tratamiento I^(*): Dieta Estándar (DE)
- Tratamiento II^(*): Dieta Obesogénica (DO)
- Tratamiento III^(**): Dieta Obesogénica + Extracto acuoso de Té verde (450 mg/kg peso) (DO + T)
- Tratamiento IV^(**): Dieta Obesogénica + Omega 3 (400 mg/kg peso) (DO + ω 3)
- Tratamiento V^(**): Dieta Obesogénica + Extracto acuoso de Té verde (450 mg/kg peso) y omega 3 (400 mg/kg peso) (DO + T + ω 3)

^(*)Los animales no recibieron extracto de té verde ni omega 3, a cambio se les administró agua destilada a través de la jeringa.

^(**) Se determinó el peso promedio de todos los animales al término de la fase de inducción. La dosis aplicada fue tomada en base a los estudios realizados en modelos de ratas obesas, que utilizaron dosis de 450 mg/kg/ml/día para el té verde (Schmidt *et al.* 2021) y 400 mg/día en el caso del omega 3 (Brainard *et al.* 2020).

a. Preparación de suplementos

a.1. Extracto de hojas de té verde

El suplemento fue elaborado el mismo día de su administración y se realizó de la siguiente manera:

- Se pesó 4 gramos de hojas de té verde y se diluyó en 20 mL de agua hervida a 70°C durante 3 minutos. Luego se filtró el té y se procedió a añadir sacarosa al 10 por ciento.

- La solución final se dosificó de acuerdo al peso del animal para que cada uno de estos reciba 450 mg/kg de peso
- Finalmente, el té verde se succionó con la jeringa de 1ml de capacidad de acuerdo a la dosis requerida (Figura 6a)

a.2. Omega 3

El suplemento omega 3 empleado fue de la marca MAXXOMEGA 3, en presentación de cápsulas blandas de 1000 mg, cada una de estas contiene 200 mg DHA y 300 mg EPA. El procedimiento se logró a través de la succión del omega 3 con una aguja N°18 (Figura 6b).

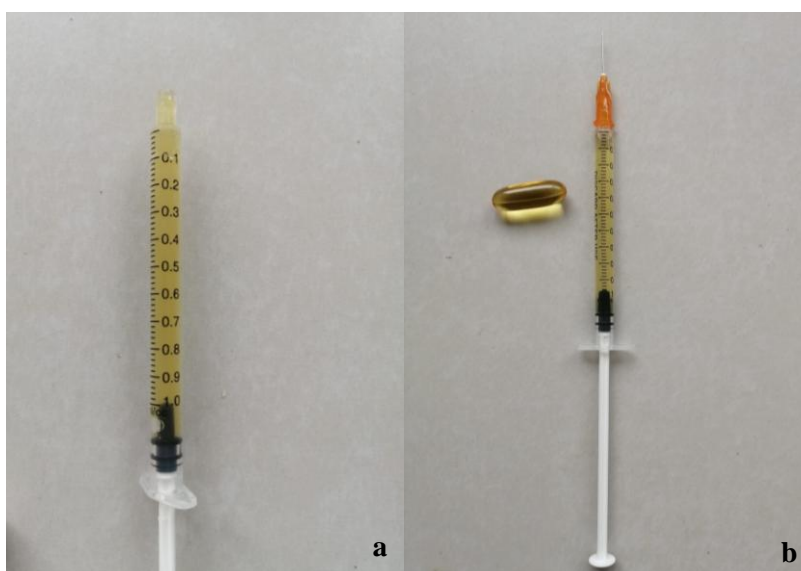


Figura 6: Jeringas con los suplementos suministrados. (a) Jeringa con té verde y (b) Jeringa con omega 3

b. Protocolo de administración de suplementos

b.1. Extracto de hojas de té verde

El protocolo de administración oral voluntaria del té verde se realizó empleando una jeringa, dicha técnica de dosificación involucró inicialmente un período de entrenamiento de 3 días, durante el cual las ratas aprendieron a beber una solución vehículo (sacarosa al 10 por ciento) de una jeringa desde el borde de la jaula (Figura 7); al cuarto día las ratas se acercaban voluntariamente al borde de sus jaulas con el

fin de recibir sus respectivos tratamientos. El tiempo de administración del suplemento fue de 30 días.



Figura 7: Administración oral voluntaria del suplemento té verde en ratas obesas inducidas mediante dietas altas en grasa

b.2. Omega 3

El aceite de omega 3 contenido en la jeringa fue añadido a la ración de alimento de forma diaria alimento. Las dosis suministradas a las ratas fue de 400 mg/kg peso, cada dosis de esta contenía 80 mg DHA y 120 mg EPA, siendo el tiempo de administración del suplemento de 30 días. Para ello, se requirió un período de acostumbramiento del consumo del alimento mezclado con el aceite de omega 3 por tres días.

3.3.3. Análisis químicos del té verde

a. Estimación del contenido fenólico total

El contenido fenólico en el extracto acuoso de las hojas de té verde se estimó utilizando el reactivo Folin-Ciocalteu. La reacción constó de 1 ml del reactivo Folin al 10%, 2 ml de Na_2CO_3 (7,5 por ciento) y 0.5 ml de muestra, se incubó en oscuridad por 90 minutos. Se empleó una curva estándar de ácido gálico (Anexo 2) elaborada a partir de una solución stock de 1 mg/ml. La absorbancia de la mezcla final se cuantificó a 765 nm. El valor obtenido en la investigación para polifenoles totales de las hojas de té verde fue de 38.9 mg/g de ácido gálico, equivalente a un 4 por ciento del peso total de la hoja (Cuadro 2). Con el contenido de polifenoles totales obtenidos de la dosis de ingesta diaria, los animales experimentales que fueron suministradas con las dietas DO + T y DO+T+ ω 3, recibieron un equivalente diario de 17.5 mg EAG/kg de peso.

En este estudio, se encontró que las muestras de té verde contenían un mayor contenido fenólico en comparación al reportado por Rodrigo (2019), quien obtuvo 964 μmol EAG/g; superando la muestra en 6 veces su concentración. Sin embargo, Cantuta (2020) obtuvo dos veces mayor concentración de estos metabolitos (72.84 mg Eq AG/g) en hojas de té verde de la misma región del Perú que se empleó en esta investigación.

Cuadro 2. Contenido fenólico total del extracto acuoso de té verde procedente de la Convención, Cusco

Contenido de fenoles totales	Expresado en Ácido Gálico
Expresado en mg/ml	7.8
Expresado en mg EAG /g	38.9
Expresado en μmol EAG/g	6617.7
Composición fenólica en la muestra total de té verde (porcentaje)	4.0%

b. Ensayo antioxidante *in vitro* mediante ABTS⁺

La actividad de eliminación de radicales ABTS⁺ del té verde se estimó utilizando un método previamente informado por Liu *et al.* (2016) y empleando un microensayo de Tomasina *et al.* (2012). Se añadió volúmenes iguales de 2,6 mmol/L de solución de persulfato de potasio y 7,4 mmol/L de solución ABTS⁺ a un matraz, y la mezcla resultante se mantuvo en la oscuridad durante 24 h temperatura ambiente. La solución ABTS⁺ se diluyó con agua desionizada a una absorbancia de 0.70 ± 0.02 a 734 nm. Se realizó una curva estándar con Trolox 2 mM (Anexo 3). Cada solución de muestra de 0.01 ml constó de diferentes concentraciones (0.0-0.5 mg/ml) y se le agregó 0.190 ml de solución ABTS⁺. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 30 minutos y la absorbancia se midió a 734 nm. La actividad antioxidante resultó en 17.35 TEAC mg/g de té verde (Cuadro 3). La dosis diaria que recibieron los animales experimentales que fueron suministradas con las dietas DO + y DO+T+O-3 tuvieron un equivalente diario de 7.8 TEAC mg/kg de peso.

Además, la actividad antioxidante ABTS⁺ del té verde fueron superiores a lo reportado por Rodrigo (2019) resultando 1.3 veces mayor (13.40 TEAC mg/g). Es importante señalar que, las muestras trabajadas fueron extraídas del mismo Valle de La Concepción de la región de Cuzco del Perú; sin embargo, factores como la estación, el clima y la edad de las hojas pueden influir en la composición química de los tés (Graham 1992).

Cuadro 3. Ensayo antioxidante *in vitro*: actividad de eliminación de radicales ABTS⁺

	Actividad antioxidante (mg/ml)	Actividad antioxidante del té verde (TEAC mg/g)
Expresado en equivalentes Trolox	3.47	17.35

3.3.4. Análisis biológicos de ratas obesas suplementadas con té verde y omega 3

a. Análisis bioquímico

a.1. Perfil Lipídico

Luego de 12 semanas de experimentación, los animales fueron sometidos a ayuno durante 12-14 h, y sedadas para extraer sangre mediante punción cardiaca (apartado 3.3.8) y así determinar los niveles séricos de TG y HDL-C empleando el kit comercial Test Devices 3-1 Lipid Panel y el equipo Mission® Cholesterol Monitoring System, los cuales se basan en el método de reflectometría. Asimismo, se consideró los siguientes valores referenciales normales para ratas machos de 20 semanas de edad (Ihedioha *et al.* 2011):

HDL: 56.91 ± 2.93 mg/dL (39.02–72.20 mg/dL)

Triglicéridos: 60.43 ± 4.53 mg/dL (32.94–70.79 mg/dL)

a.2. Prueba de glucosa en sangre

Los niveles de glucosa en sangre de todas las ratas se evaluaron al finalizar la administración de los tratamientos; para ello, los animales fueron sometidos a ayuno durante 12-14 h antes de la prueba de glucosa en sangre. El nivel de glucosa se evaluó empleando un glucómetro marca On Call® Advanced Blood Glucose Monitoring System, mediante el uso de tiras reactivas descartables y extrayendo la sangre con una punzada en la cola. Los resultados obtenidos fueron comparados con los valores referenciales normales para ratas machos de 15 - 22 semanas de edad (Goñi *et al.* 2011):

Glucosa: 48.4 – 91.2mg/dL

3.3.5. Índice de Lee

Índice que se valorizo al finalizar ambas fases, la inducción de obesidad y el periodo de administración de los tratamientos. Se midió la longitud del animal y se controló el peso, según indica el método del índice de Lee (Novelli *et al.* 2007), el cual es un parámetro somatométrico predictor de obesidad. Además, se ha establecido que este índice de obesidad es el mejor predictor de grasa intra-abdominal en ratas y, por lo tanto, de obesidad central, incluso se ha demostrado que se correlaciona con la masa grasa. La fórmula correspondiente para su determinación es:

$$\text{Índice de Lee:} = \frac{3\sqrt{\text{peso corporal (g)}}}{\text{longitud nasal-anal (cm)}} \times 1000$$

Donde, un valor mayor a 300 considera una rata con obesidad y un valor menor o igual a 300 considera una rata de peso normal.

3.3.6. Análisis Inmunológico de la citocina proinflamatoria Factor de Necrosis Tumoral alpha (TNF- α)

La sangre extraída, según el apartado 3.3.8, fue empleada para determinar los niveles séricos de TNF- α . La sangre extraída y recolectada en tubos con EDTA se colocaron en una centrifuga a 4000 rpm por 10 minutos con el fin de separar el suero de los glóbulos rojos. Para la determinación de este marcador se requirió 100 uL de este suero, empleándose un kit comercial inmunológico de ELISA de TNF- α (Abcam, Cambridge, MA, EE. UU). El análisis se realizó al finalizar las pruebas de memoria (Sah *et al.* 2017).

3.3.7. Pruebas Comportamentales

Antes de realizar las pruebas de comportamiento se requirió acostumbrar a los animales al aparato “NOR”, dicho aparato consiste en una caja de madera abierta de medidas 65 x 45 x 45 cm (Figura 8). Cada uno de los animales experimentales fue introducido a la caja vacía por minutos durante 5 días seguidos previos a las pruebas de campo abierto y de memoria de corto y largo plazo.



Figura 8: Caja “NOR” para la Prueba de Reconocimiento de Objeto Novedoso. (a) Vista frontal de la caja. (b) Vista interior de la caja

a. Prueba de campo abierto

En la base de la caja NOR se colocó una cartulina blanca dividida por cuadrículas formando 30 cuadrados (Figura 9). Posterior al acostumbramiento antes mencionado, se inició la prueba que consistió en un día donde se procedía a retirar el animal de su jaula y se colocaba en el centro de la caja; donde se cronometró el tiempo que el animal pasó en el centro de la caja, el tiempo que demora en dejar el centro de la caja y finalmente el número de líneas cruzadas durante los tres minutos que duró la prueba. Las variables analizadas fueron las siguientes:

- Actividad Locomotora: Número de líneas cruzadas durante tres minutos.
- Inmovilización o congelamiento: Tiempo que el animal pasa en el centro de la caja.
- Latencia: Tiempo que el animal demora en dejar el centro de la caja.



Figura 9: Prueba de campo abierto

b. Prueba de reconocimiento de objeto Novedoso

Esta prueba fue realizada siguiendo lo establecido originalmente por los investigadores Ennaceur y Delacour (1988). Los objetos por discriminar fueron idénticos elaborados a base plástico (Figura 10 a), fueron adheridos a la base con silicona; de tal manera que, no podían ser desplazados por las ratas. Los ensayos se llevaron a cabo en una sala del bioterio que no tuviese ruido, libre de estímulos externos y a luz constante. Según estos investigadores, el comportamiento exploratorio se da cuando el animal dirige la nariz a una distancia < 2 cm del objeto y/o lo toca con la nariz.

Las pruebas se llevaron a cabo de la siguiente manera:

b.1.Prueba de memoria de corto plazo

- Dentro de la caja se colocaron dos objetos idénticos (A1 y A2) en esquinas opuestas (Figura 10 b).

- Se introduce el animal en la caja de espaldas a los objetos y se deja al animal explorar los mismos, se cronometra el tiempo que pasa en cada uno de estos objetos durante tres minutos.
- Finalizado el tiempo de exploración se retira la rata y se coloca en su jaula durante cinco minutos.
- Durante el tiempo que la rata se encuentra en la jaula se procede a cambiar uno de los objetos dejando uno familiar (A1 y B) (Figura 10 c) y se limpia la caja con etanol al 70 por ciento.
- Pasado los cinco minutos, se retira al animal de su jaula y se coloca dentro de la caja nuevamente para que explore el nuevo objeto y el objeto familiar, cronometrándose el tiempo que pasa en cada uno de estos.
- La prueba finaliza luego de los tres minutos de exploración.

b.2. Prueba de memoria de largo plazo

- Dentro de la caja se colocó un nuevo objeto y se mantuvo uno familiar (A1 y C) (Figura 10 d).
- Luego de transcurridas las 48 horas del test de reconocimiento de los objetos idénticos (A1 y A2) se procede a introducir al animal en la caja, de espaldas a los objetos, por 3 minutos.
- Se cuantificó el tiempo que el animal paso explorando el objeto familiar y el objeto novedoso (A1 y C).
- Terminado el tiempo de exploración se retiró al animal y se colocó dentro de su jaula.
- Finalmente, se limpió la caja con etanol al 70 por ciento para el siguiente ensayo.

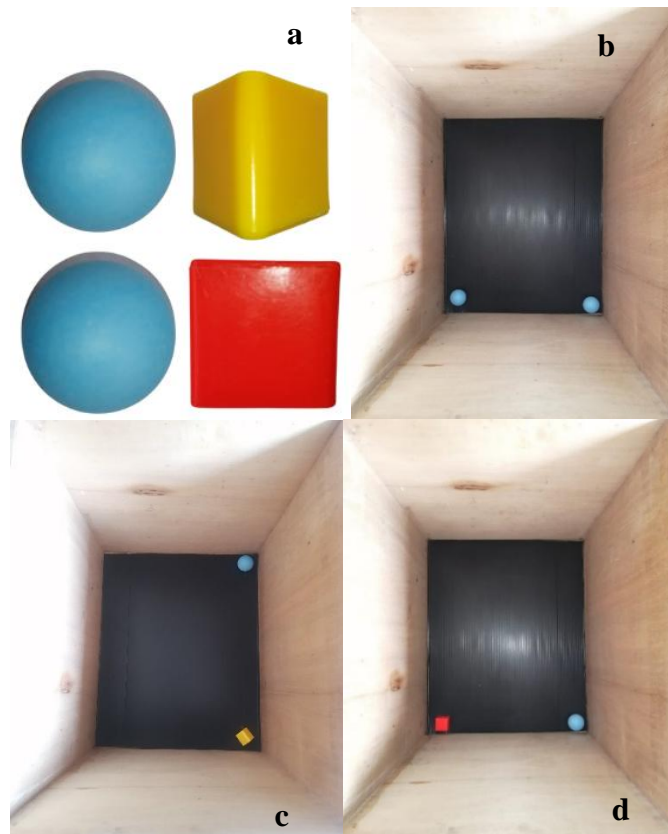


Figura 10: Distribución de los objetos de exploración dentro de la arena “NOR”. (a) objetos de reconocimiento. (b) Posición de los objetos familiares. (c) Posición del objeto novedoso y familiar en el test de memoria de corto plazo. (d) Posición del objeto novedoso y familiar en el test de memoria de largo plazo

Se utilizaron los siguientes criterios para analizar el efecto de los suplementos en la memoria de corto y largo plazo, mediante el empleo de las siguientes variables para el análisis de datos:

1. Tiempo de exploración total del objeto nuevo (b) y el objeto familiar (a')

$$e2 = (a' + b)$$

2. Índice de habituación o de discriminación absoluto ($d1$): Determina el nivel general de exploración. Se calcula como el tiempo de exploración del objeto nuevo menos el tiempo de exploración del objeto familiar. Este es una medida de conducta discriminatoria según Ennaceur y Delacour (1988):

$$d1 = (b - a')$$

3. Índice de discriminación relativo (d2): Tiempo de exploración del objeto nuevo menos el tiempo dedicado a explorar el objeto familiar dividido por el tiempo total de exploración. Este resultado puede variar entre +1 y -1, donde una puntuación positiva indica más tiempo pasado con el objeto nuevo, una puntuación negativa indica más tiempo pasado con el objeto familiar y una puntuación cero indica una preferencia nula (Aggleton *et al.* 2010):

$$d2 = \left(\frac{d1}{e2}\right)$$

4. Índice de preferencia (d3): Tiempo dedicado a explorar el objeto nuevo dividido por el tiempo total. Se multiplica por 100 y se utiliza como valor porcentual. Esta es una proporción de la cantidad de tiempo dedicado a explorar cualquiera de los dos objetos en la fase de prueba (a' o b). Por lo tanto, este índice se interpreta de la siguiente manera: por encima del 50 por ciento indica preferencia por el objeto nuevo, por debajo del 50 por ciento indica preferencia por el objeto familiar (Hammond *et al.* 2004):

$$d3 = \left(\frac{b}{e2}\right) \times 100$$

Para evaluar la memoria de largo plazo la variable b se cambió por la variable “ c ”, ya que esta representa el tiempo que el animal explora el nuevo objeto como lo hace con el objeto “ b ” en el test de memoria de corto plazo.

3.3.8. Bienestar animal

Todos los animales utilizados en la investigación fueron anestesiados por un médico veterinario utilizando ketamina y xilazina (ip. 75 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente); Ya inmovilizados y no sintiendo ningún tipo de dolor, se procedió a realizar una punción directa al corazón con una jeringa para extraer cinco ml de sangre. Es necesario señalar que, todos los animales fueron tratados y mantenidos en

condiciones adecuadas garantizando su bienestar durante el desarrollo del experimento.

3.3.9 Análisis Estadístico

Los resultados obtenidos en la segunda fase, de la aplicación de los tratamientos, se realizó bajo un Diseño Completamente al Azar, con un total de tres tratamientos y cinco repeticiones, para la comparación de medias se utilizó la prueba de Tukey mediante el programa estadístico MINITAB versión 17. El nivel de significancia para las diferencias entre tratamientos fue de 0.05 en todos los casos.

Asimismo, para analizar la influencia de todas las variables trabajadas en la segunda fase de suplementación de tratamientos, los datos fueron analizados utilizando la prueba de correlación de Pearson de dos colas y obteniendo un mapa de calor de la correlación de las variables, empleando el programa GraphPad Prism 9.

El Modelo Aditivo Lineal de los datos de la segunda fase fue el siguiente:

$$Y_{ij} = \mu + \tau_i + \varepsilon_{ij}$$

Y_{ij} = La j-ésima observación del i-ésimo tratamiento.

μ = Media poblacional a partir de los datos del experimento.

τ_i = Efecto del i-ésimo tratamiento a estimar a partir de los datos del experimento

ε_{ij} = Efecto aleatorio de la variación

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 PARTE I: INDUCCIÓN A LA OBESIDAD

4.1.1 Variación del peso corporal

Se emplearon 25 ratas machos de la cepa Holtzman, los cuales tuvieron un peso corporal promedio de 251.92 ± 9.39 , los animales fueron distribuidos al azar en cinco tratamientos donde 5 de estos recibieron la dieta estándar y 20 recibieron una dieta alta en grasas (DO); durante 8 semanas que duró la fase de inducción a obesidad; y al finalizar el periodo 20 animales lograron la condición obesogénica (389.6 ± 17.37 g), existiendo diferencias significativas (Anexo 4) al ser comparadas a aquellas que recibieron la dieta estándar (DE, 313.5 ± 1.14 g). La ganancia de peso fue significativamente superior (Anexo 5) en el grupo DO que DE, 137.2 ± 11.25 g y 66.33 ± 7.4 g, respectivamente; finalmente se, se registró la longitud naso-anal de los animales para determinar el índice de Lee, obteniendo diferencias significativas (Anexo 3) a favor del grupo alimentado con DO (Cuadro 4).

Estos resultados de ganancia de peso mediante una dieta alta en grasa son similares a los reportados por El-Shehawi *et al.* (2021), los cuales emplearon una dieta alta en grasa (15 por ciento) y normal (4.9 por ciento), obteniendo un aumento significativo en la ganancia de peso de las ratas que recibieron la dieta obesogénica respecto al grupo control, 390 g y 330 g respectivamente durante un periodo de inducción de ocho semanas. Del mismo modo, en el estudio de Esmail *et al.* (2021), los animales fueron inducidos a obesidad durante 6 semanas mediante una dieta alta en grasa (10 por ciento de su composición), logrando estos investigadores un aumento de peso significativo con respecto a las ratas con dieta estándar, siendo estos valores 250 g y 200 g, respectivamente.

El índice de Lee al ser un predictor de obesidad, viene siendo empleado en diversos estudios como el de Caroline *et al.* (2021), quienes demostraron el efecto obesogénico que tiene el consumo de una dieta alta en grasa (25 por ciento de su composición) durante cuatro semanas y obtuvieron un índice mayor de 310 significativamente superior al grupo control (dieta estándar 5 por ciento grasa) con un índice menor a 300. En la etapa de inducción a la obesidad se obtuvo un índice de 332.04 ± 6.08 del grupo que recibieron DO (18.53 por ciento de su composición) siendo significativamente superior (Cuadro 4, Anexo 3) al grupo DE (2.89 por ciento de su composición, 284.92 ± 8.83), demostrándose de esta manera el estado obesogénico de las ratas alimentadas con DO.

Cuadro 4. Período de inducción a la obesidad de ratas Holtzman mediante una dieta alta en grasa.

Variable	Control no obeso (DE)	Animales inducidos a obesidad (DO)
Peso Final (g)	$313.5^b \pm 1.14$	$389.6^a \pm 17.37$
Ganancia de peso (g)	$66.33^b \pm 7.4$	$137.2^a \pm 11.25$
Longitud Naso-Anal (cm)	$21^a \pm 0.58$	$22.05^a \pm 0.85$
Índice de Lee	$284.92^b \pm 8.83$	$332.04^a \pm 6.08$

Se aplicó la prueba de T-student.

^{a,b}: Letras distintas como superíndices dentro de una misma fila indican diferencias significativas ($P < 0.05$). Los valores que se muestran representan el promedio \pm SD.

4.2 FASE II: EVALUACIÓN DE SUPLEMENTOS

4.2.1 Variación del peso corporal

Se suministró los suplementos nutracéuticos por cuatro semanas a 15 de las 20 ratas que recibieron la DO, según los tratamientos descritos en apartados anteriores. Al finalizar la etapa de suplementación, los pesos finales de los animales variaban de manera significativa (Anexo 4) entre los tratamientos (Cuadro 5); sin embargo, todos ganaron peso, obteniéndose un menor peso en las ratas que recibieron la DE $348.2 \text{ g} \pm$

13.7, seguido del grupo que recibió la DO 423 g \pm 24 y finalmente los tres tratamientos que recibieron los suplementos DO + T, DO + O-3 y DO + T + ω 3 que alcanzaron el mismo peso final. Asimismo, el grupo control que recibió la dieta DE se encontraba dentro de la clasificación de obesidad.

Los resultados obtenidos en esta investigación son similares al reportado por Cantuta (2020), la cual suplemento catequinas del té verde (400 mg té verde /kg de peso del animal) a ratas obesas, sin lograr pérdida de peso corporal o disminución de la ingesta de energía de la dieta usada alta en grasa (15.07 por ciento). Asimismo, Chen *et al.* (2009), no obtuvieron una reducción estadísticamente significativa del peso corporal de ratas alimentadas con una dieta alta en grasa y suministrándoles té verde (2 g de té verde por litro) y Epigallocatequina-3-galato (EGCG, 1 mg/kg por día), obteniendo un aumento del peso corporal del 4 por ciento al 5 por ciento del grupo EGCG en comparación con los animales de control. Inclusive, en el estudio de Shen *et al.* (2015), concluyeron que los efectos de la suplementación de polifenoles del té verde en una concentración de 0.5 por ciento en agua no tenían un efecto positivo en la composición corporal ni en los marcadores séricos en ratas obesas alimentadas con una dieta alta en grasas (23.6 p/p), sólo el tipo de dieta inducía a una pérdida de peso y a una mejora en los marcadores bioquímicos.

No obstante, en estudios como el que realizaron Suzuki *et al.* (2012), con dietas altas en grasas (40 por ciento de energía proveniente de la grasa) y dietas normales (10 por ciento de energía proveniente de la grasa) en animales suplementando por tres semanas con extracto de té verde (30 por ciento de catequina), con dos dosis diferentes (1 y 3 por ciento de té verde), observaron una pérdida de peso independientemente de la dieta obtenida con la suplementación de té verde al 3 por ciento, exponiendo que el efecto puede deberse a la menor síntesis de ácidos biliares disminuyendo la expresión de ARNm de Cyp7a1. En el estudio de Bajerska *et al.* (2011), sólo la administración del extracto acuoso del té verde al 2,0 por ciento disminuyó significativamente ($p < 0,05$) la ganancia de peso corporal (5,6 por ciento) y previno la acumulación de grasa visceral (17,8 por ciento) en ratas alimentadas con un dieta alta en grasas (51.5 por ciento energía proveniente de la grasa). Por ende, se puede indicar que de haber suministrado una concentración más alta de té verde se

hubiera logrado obtener una pérdida de peso por parte de los animales alimentados con una dieta alta en grasas.

Por otro lado, el estudio de Liu *et al.* (2021) demostraron que la adición de omega 3 (aceite de pescado al 5 por ciento) tiene efectos protectores contra la obesidad en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas (15 por ciento de manteca), sin embargo la administración de este no ocasionaba una disminución en la ganancia de peso entre los grupos que fueron suministrados con una dieta estándar o alta en grasa. De similar manera, Le Mieux *et al.* (2015) reportaron que el consumo de omega-3 no interfirió con el peso corporal total de ratones alimentados con una dieta alta en grasa; sin embargo, encontraron una reducción en el tamaño de los adipocitos y adipogénesis después de la suplementación con omega 3. Por ello, se puede indicar que el omega-3 ejerce un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos metabólicos en el estado obesogénico.

4.2.2 Consumo de alimento

El consumo de alimento durante la etapa de suplementación no fue estadísticamente diferente (Anexo 6) entre los grupos que recibieron la DO+T, DO+ ω 3 y DO+T+ ω 3. Sin embargo, al compararlos con el grupo que recibió la DE se tuvo diferencias significativas, siendo este consumo menor que el de los antes mencionados. Además, existieron diferencias en el consumo de alimento entre los grupos DO y DO+T, siendo este último significativamente mayor. Los resultados mostrados en el cuadro 5, coinciden con diferentes estudios que evaluaron el efecto del té verde en el consumo de alimento, en el cual Chen *et al.* (2009), no obtuvieron diferencias significativas en la ingesta de alimentos entre los tratamientos que recibieron 2 g de té verde/L y el grupo control durante las 27 semanas que duró la suplementación en el experimento. A pesar de que, el experimento de Bajerska *et al.* (2011) tuvieron una reducción de la composición corporal por consumo de té verde al 2 por ciento no obtuvieron diferencias significativas en la ingesta diaria de alimentos entre los grupos, siendo el promedio de esta de 14.5 g/d.

Por otro lado, estudios realizados por Liu *et al.* (2021) quienes administraron aceite de pescado cinco por ciento en una dieta obesogénica (15 por ciento de energía proveniente de la grasa) obtuvieron diferencias significativas siendo menor el consumo diario de alimento en el grupo suplementado con omega 3 (21.5 g/d) en comparación al grupo que recibió la dieta obesogénica (26.1 g/d), siendo el consumo de estos últimos significativamente mayor, demostrando con su experimento que la suplementación por ocho semanas con aceite de pescado al cinco por ciento tiene efectos en la reducción del consumo de alimento.

Por ende, se puede reportar que la relación entre la suministración de té verde y consumo de alimento por parte de los animales obesos presentan resultados ambivalentes, y estos deben de revisarse más a profundidad para determinar la concentración que ocasiona una disminución del consumo de alimento; Por otro lado debe de indagarse a profundidad el tiempo de suplementación de omega 3 que ocasiona una reducción del consumo de alimento, para obtener efectos protectores contra la obesidad.

4.2.3 Índice de Lee

Durante la etapa de suplementación todos los tratamientos, incluyendo el tratamiento DE, que recibió 2.89 por ciento de grasa, mantuvieron la condición de obesidad inducida por el consumo de una dieta obesogénica y una dieta estándar respectivamente. El índice de Lee del grupo DE que adquirió la condición obesogénica fue de 323.68 ± 5.3 . Además los tratamientos que recibieron los suplementos no mostraron diferencias significativas (Anexo 8) en la media del valor del índice de Lee. Estos resultados demuestran que una suplementación de cuatro semanas de té verde y omega 3 en ratas obesas alimentadas con una dieta alta en grasas no produce una reducción de este índice.

Similares resultados fueron reportados por Adeyemi *et al.* (2020), quienes a pesar de suministrar omega 3 (200 mg/kg) a ratas que recibían una dieta obesogénica (40 por ciento de la dieta manteca de cerdo) y ratas que no recibieron el suplemento, no reportaron diferencias significativas con respecto al predictor somatrométrico de obesidad siendo 0.36 en ambos casos; sin embargo, el grupo control que no recibió la

dieta obesogénico tuvo un menor índice estadísticamente significativo de 0.27. A pesar de ello, los resultados obtenidos en esta investigación no son inesperados, ya que Adeyemi *et al.* (2020) y Cantuta (2020), no obtuvieron una reducción del índice de lee de las ratas obesas que fueron suministradas con 400 mg/Kg de té verde durante 30 días.

Cuadro 5. Variables somatométricas del periodo de suplementación con omega 3 y té verde en ratas obesas

Edad adulta (20 semanas)	DE	DO	DO + T	DO + ω3	DO+T+ ω3
Peso Inicial (g)	313.5 ^c ± 1.14	388.8 ^a ± 12.76	410.4 ^a ± 7.95	387.0 ^a ± 10.39	404 ^a ± 6.28
Peso Final (g)	348.2 ^c ± 13.70	423 ^b ± 24.80	467.4 ^a ± 10.00	452.8 ^{a,b} ± 27.3	463.2 ^a ± 7.22
Ganancia de peso (g)	31 ^c ± 7.38	35.6 ^b ± 15.00	57.8 ^a ± 14.90	71.8 ^a ± 6.80	59.2 ^a ± 9.18
Consumo de alimento (g)	15.61 ^c ± 0.32	16.93 ^b ± 1.17	19.18 ^a ± 0.83	17.56 ^{a,b} ± 1.19	18.25 ^{a,b} ± 1.20
Longitud Naso-Anal (cm)	21.36 ^a ± 0.43	22.56 ^a ± 0.95	22.74 ^a ± 0.89	22.68 ^a ± 0.69	22.92 ^a ± 0.98
Índice de Lee	323.68 ^b ± 5.30	334.37 ^a ± 12.30	341.81 ^a ± 6.80	341.51 ^a ± 4.60	337.98 ^a ± 80

Dieta estándar (DE), Dieta obesogénica (DO), Dieta obesogénica + té verde 450 mg/ kg peso (DO + T), Dieta obesogénica + omega 3 400 mg/ kg peso (DO + ω3), Dieta obesogénica + té verde 450 mg/ kg peso + omega 3 400 mg/ kg peso (DO+T+ ω3).

Los valores que se muestran representan el promedio ± SD. En todos los casos, se realizó la prueba ANOVA entre los tratamientos. Se aplicó la prueba de Tukey.

^{a,b,c}: Letras distintas, como superíndices dentro de una misma fila indican diferencias significativas (P<0.05).

4.2.4 Perfil Bioquímico

Al finalizar la etapa de suplementación se obtuvo que los niveles promedios de glucosa, triglicéridos y HDL-C alcanzaron diferencias significativas (Anexos 9, 10 y 11) entre los tratamientos (Cuadro 6). Los niveles de glucosa en sangre de todos los tratamientos se encontraban dentro de los valores normales establecidos para animales sanos de la misma edad (48.4-91.2 mg/dL, Goñi *et al.* 2011), los niveles de HDL-C de todos los tratamientos se encontraban en niveles inferiores a los establecidos (39.02-72.20 mg/dL) y los niveles de triglicéridos para los tratamientos DO y DO+T superaron los límites normales establecidos para animales de su edad y en el caso del resto de los grupos experimentales se encontraban dentro de los niveles normales (32.94-70.79 mg/dL, Ihedioha *et al.* 2013).

Los niveles de glucosa en sangre del grupo DO fueron significativamente superior al de DO +T y DO + ω 3 e igual al grupo DO+T+ ω 3. La administración de té verde (DO+T) y omega 3 (DO+ ω 3) en la dieta disminuyó significativamente los niveles de glucosa en sangre en comparación al grupo DO, estos resultados son similares a los reportados por Suzuki *et al.* (2012), quienes a través de una administración de 1 y 3 por ciento de té verde lograron disminuir los niveles de glucosa en sangre de manera significativa en los grupos experimentales que recibieron una dieta alta en grasa (40 por ciento de energía proveniente de la grasa) en comparación al grupo control (dieta estándar 10 por ciento de energía proveniente de la grasa). Asimismo, en el estudio de Hamdaoui *et al.* (2016), quienes indujeron a obesidad con una dieta alta en grasas (24 por ciento de energía proveniente de esta) y suministraron durante 10 semanas té verde (50 g/L, bebiendo diariamente en promedio 28 ml), reportaron una menor concentración de glucosa en sangre 75.67 mg/dL respecto al grupo experimental que recibió una dieta estándar (seis por ciento de la energía proveniente de la grasa) presentando valores promedio de 100.89 mg/dL. Estos investigadores demostraron que la reducción de glucosa circulante se debió a la modulación del transportador intestinal de glucosa, reduciéndose la relación SGLT-1//GLUT-2 en el intestino luminal en ratas alimentadas con una dieta alta en grasa, reduciéndose así la absorción de glucosa. Además en el estudio de El-Fayoumi *et al.* (2020) señalaron que la administración prolongada de omega 3, por más de 16 semanas, mejora la homeostasis de la glucosa en ratones alimentados con una dieta alta en grasa y fructosa

(25% de energía proveniente de estos compuestos) al modular la actividad de PPAR1 promoviendo el aumento de la secreción de insulina en las células b pancreáticas.

Los niveles de triglicéridos en sangre del grupo DO fue significativamente mayor a los grupos restantes, obteniéndose los valores más bajos en los grupos que recibieron omega 3 en la dieta (DO+ ω 3 y DO+T+ ω 3) y en el grupo DE; sin embargo, el grupo que recibió té verde presentó mayores valores que los que recibieron omega 3. Existen diferentes investigaciones como las de Suzuki *et al.* (2012) y Bajerska *et al.* (2011), quienes demostraron que diferentes concentraciones de catequinas del té verde a una dieta alta en grasa provoca el aumento de los niveles de colesterol total, incluidos los triglicéridos y HDL-C, debiéndose principalmente a la activación de genes que provocan el aumento de la producción total de colesterol en el cuerpo del animal. En esta investigación ocurrió lo mencionado con el tratamiento DO+T, el cual presentó niveles más altos de triglicéridos que los tratamientos que recibieron omega 3 (DO+ ω 3 y DO+T+ ω 3). El-Fayoumi *et al.* (2020), reportaron una reducción de la hipertrigliceridemia en sangre en animales que recibieron omega 3 en comparación del grupo obesogénico que no recibió el suplemento, señalando que puede deberse a niveles reducidos de a diacil glicerol hepáticos que pueden contribuir a reducir la producción de TG como se observa en esta investigación.

Además, se puede observar que el grupo DO presentó elevados niveles de triglicéridos en suero al igual que elevados niveles de glucosa en sangre, El-Fayoumi *et al.* (2020), señalan que el aumento de los ácidos grasos libres en el plasma da como resultado una utilización elevada de los lípidos por parte de los tejidos y, por lo tanto, una reducción del metabolismo de la glucosa.

Los niveles de c-HDL fueron estadísticamente iguales entre los tratamientos y los animales que recibieron la DO, sin embargo los animales que recibieron la DE mostraron los niveles más altos de esta lipoproteína 37.8 ± 1.3 mg/dL, este valor se encuentra dentro de los rangos normales (Ihedioha *et al.* 2011). Similares resultados obtuvieron Hamdaoui *et al.* (2016), donde el grupo que recibió té verde y el grupo que solo recibió la dieta obesogénica mostraron concentraciones de 39.77 mg/dL y 41.31 mg/ dL, respectivamente; los cuales no presentaron diferencias estadísticas significativas, a pesar que los investigadores mencionan que las catequinas del té verde regulan la expresión génica de enzimas lipogénicas y por ende explican la hipolipemia y disminución de los triglicéridos, no mencionan las razones posibles por

las cuales no existe una clara identificación de porque no existió un aumento o disminución de c-HDL. Por otro lado, Adeyemi *et al.* (2020) obtuvieron resultados similares con respecto al contenido de c-HDL y la administración de omega 3 (200 mg/kg) en ratas alimentadas con una dieta obesogénica obteniendo menores valores de este con respecto al grupo que recibió la dieta estándar sin recibir el suplemento 27 mg/dL y 31mg/dL respectivamente, esperándose que este suplemento favorezca el aumento del denominado “colesterol bueno”. Alegan que, aunque no hubo una diferencia significativa en el HDL-centre los grupos, los aumentos significativos en TC y LDL-c en el grupo obesogénico en comparación con el grupo control, y las elevaciones significativas en TG son indicadores de un metabolismo lipídico alterado.

Cuadro 6. Prueba de glucosa en sangre y perfil lipídico de ratas obesas suplementadas con té verde y omega 3.

Edad adulta (20 semanas)	DE	DO	DO + T	DO + ω3	DO+T+ ω3
Glucosa (mg/dL)	79.8 ^c ± 4.90	91.2 ^a ± 3.11	83.2 ^{b,c} ± 4.80	84 ^{b,c} ± 3.39	89.4 ^{a,b} ±3.78
Triglicéridos (mg/dL)	61.2 ^c ± 4.55	100.2 ^a ± 2.77	84.6 ^b ± 5.64	65.8 ^c ± 4.08	60.2 ^c ± 4.02
c-HDL (mg/dL)	37.8 ^a ± 1.30	18.2 ^b ± 2.83	18.8 ^b ± 4.80	19.4 ^b ± 4.39	16.2 ^b ± 0.83

Dieta estándar (DE), Dieta obesogénica (DO), Dieta obesogénica + té verde 450 mg/ kg peso (DO + T), Dieta obesogénica + omega 3 400 mg/ kg peso (DO + ω3), Dieta obesogénica + té verde 450 mg/ kg peso + omega 3 400 mg/ kg peso (DO+T+ ω3).

Los valores que se muestran representan el promedio ± SD. En todos los casos, se realizó la prueba ANOVA entre los tratamientos. Se aplicó la prueba de Tukey

^{a,b,c}: letras distintas, como superíndices dentro de una misma fila indican diferencias significativas (P<0.05)

4.2.5. Análisis inmunológico del Factor de Necrosis Tumoral alfa

En el presente estudio se examinó el efecto del té verde y el omega 3 sobre la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en suero como uno de los posibles mecanismos implicados en la disfunción cognitiva en la obesidad. El aumento de TNF- α se puede considerar como un criterio para la inducción de neuroinflamación. Además, es una citocina proinflamatoria y tiene un papel fundamental en el inicio y la estimulación de las respuestas inflamatorias (Molina *et al.* 2015).

El grupo experimental DO presentó una mayor expresión significativa (Anexo 13) de TNF- α 338.4 pg/ml, mientras que las ratas DE mostraron menor expresión de esta citocina 36.4pg/ml en comparación de las ratas que recibieron los tratamientos de DO+T, DO+ ω 3 y DO+T+ ω 3 (Cuadro 7). Podemos afirmar que, el omega 3 y el té verde redujeron los niveles circulantes de TNF- α y además de ello, una dieta estándar baja en grasa no eleva los niveles de esta citocina, siendo estos datos similares a los reportados por Molina *et al.* (2015), los cuales experimentaron con ratas que recibieron una dieta estándar (13 por ciento lípidos) y una dieta obesogénica (46 por ciento de lípidos) suplementando té verde (500 mg/kg) por cuatro semanas obteniendo una menor proporción de TNF- α por parte de los animales que fueron suministrados con el suplemento independientemente de la dieta suministrada. Estos investigadores atribuyen la reducción de los niveles de las citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL1 β , IL-6 y IL-2) debido a una menor expresión del ARNm del gen TLR4, el cual conduce a una inhibición de la vía de expresión de esta citocina. Por otro lado, Liu *et al.* (2021) reportaron niveles reducidos de TNF- α , en el grupo de ratas que recibieron una administración de omega 3 (cinco por ciento de aceite de pescado) en comparación al grupo que no lo recibió siendo estos valores 5 pg/ml y 20 pg/ml respectivamente. Estos investigadores asociaron la reducción de TNF- α a una disminución de la actividad de la vía inflamatoria NF- κ B en los animales suplementados con omega 3.

Con referencia al grupo experimental que sólo recibió la dieta obesogénica por 12 semanas sin recibir ningún tipo de suplemento podemos afirmar que se encontraban en un estado proinflamatorio, el cual se evidencia con un claro aumento de la

expresión de esta citocina en el suero de ratas de este grupo experimental. Este perfil inflamatorio también se refleja en el cerebro (Gergerlioglu *et al.* 2016).

Los astrocitos y la microglía son fuentes importantes de TNF- α e IL-6 durante condiciones patológicas (Urrutia *et al.* 2017). La activación de la microglia es una etapa clave en el desarrollo de la neuroinflamación, por lo que una disminución en el grado de su activación limita la producción de un gran número de citocinas proinflamatorias, dificulta la inflamación crónica y facilita la resolución de este proceso (Tyrtysnaia & Manzhulo, 2018).

Estudios realizados por De Andrade *et al.* (2017) en la corteza cerebral de ratas que recibieron una dieta alta en grasas, obtuvieron expresiones más elevadas de ARNm de las citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-6. Además, luego de la suplementación con omega 3 consiguieron frenar el aumento de la expresión de estos marcadores en la corteza cerebral.

La administración de omega 3 y té verde a los tratamientos DO+T, DO+ ω 3 y DO+T+ ω 3 resultó en una disminución de TNF-alpha en comparación de grupo experimental DO. Esto indica la capacidad que tiene el té verde y los AGPI omega 3 para suprimir la respuesta inflamatoria en las primeras etapas, cuando los microglíocitos activados comienzan a sintetizar citocinas proinflamatorias.

En general, se acepta que muchos de los efectos beneficiosos bien conocidos de los ácidos grasos omega 3 están relacionados parcialmente con las propiedades antiinflamatorias (Dupont *et al.* 2019). Se ha encontrado que, la suplementación con EPA y DHA (2,5 g/d) reduce los niveles altos de citocinas proinflamatorias IL-6, IL-1 β y TNF- α circulantes en adultos mayores (edad media: 60,6 años) después de cuatro semanas de uso y aún mayor después de ocho semanas (Tan *et al.* 2018).

Cuadro 7. Cuantificación de la citocina pro-inflamatoria TNF- α de ratas obesas suplementadas con té verde y omega 3 y la combinación de ambos

Edad adulta	DE	DO	DO + T	DO + ω3	DO+T+ ω3
TNF- α (pg/ml)	36.38 ^c ± 2.40	338.38 ^a ± 32.49	155.13 ^b ± 21.39	182.63 ^b ± 16.01	147.13 ^b ± 11.50

Dieta estándar (DE), Dieta obesogénica (DO), Dieta obesogénica + té verde 450 mg/ kg peso (DO + T), Dieta obesogénica + omega 3 400 mg/ kg peso (DO + ω 3), Dieta obesogénica + té verde 450 mg/ kg peso + omega 3 400 mg/ kg peso (DO+T+ ω 3).

Los valores que se muestran representan el promedio \pm SD. En todos los casos, se realizó la prueba ANOVA entre los tratamientos. Se aplicó la prueba de Tukey.

^{a,b,c}: Letras distintas, como superíndices dentro de una misma fila indican diferencias significativas (P<0.05)

4.3 RESULTADO DE LAS PRUEBAS COMPORTAMENTALES

Emplear un modelo animal para evaluar el comportamiento humano representa la expresión de complejos procesos cognitivos y/o emocionales que se deben de traducir de animales a humanos con mucho cuidado. Se han empleado a lo largo de la historia una gran variedad de especies para las pruebas de comportamiento; sin embargo, los roedores son los más utilizados, ya que son mamíferos, fáciles de alojar y criar (Belovicova *et al.* 2017). Las pruebas de comportamiento utilizadas en las diferentes investigaciones con roedores representan el resultado final del SNC y se centran en medir la motivación para realizar una acción seleccionada, siendo el miedo la motivación más común (Ennaceur y Chazot 2016).

4.3.1 Prueba de campo abierto

La prueba de campo abierto es ahora uno de los procedimientos más populares en psicología animal. El animal se coloca en el centro de un aparato (en este caso la caja “NOR”), donde se registran ciertos comportamientos que surgen de manera espontánea (Prut & Belzung 2003). El aumento del tiempo de permanencia en la parte central así como de la relación locomoción o la disminución de la latencia para entrar en la parte central son indicaciones de ansiólisis (Kopp *et al.* 1997). Según Seibenhener y Wooten (2015), es importante discernir la actividad locomotora de los sujetos de prueba antes

del análisis de los datos de esta prueba o en cualquier laberinto de comportamiento animal.

En esta investigación la actividad locomotora de los animales resultó estadísticamente diferente (Anexo 27) entre los tratamientos (Cuadro 8), presentando la mayor actividad locomotora en el tratamiento DO+T+ ω 3 con un valor de 62.4 ± 5.50 y menor actividad locomotora DE con un valor de 43.60 ± 1.95 , finalmente los tratamientos DO, DO+T y DO+ ω 3 presentaron el mismo valor promedio de número de actividad locomotora. En el estudio de Tyrtysnaia y Manzhulo (2018b), los cuales analizaron ratas con neuroinflamación y les suministraron omega 3, obtuvieron parámetros de actividad locomotora significativamente más altos que los del grupo experimental que no recibió los ácidos grasos.

Sin embargo, este resultado no es el esperado en esta etapa de la investigación comportamental, ya que se suele esperar que todos los animales presenten el mismo valor de la actividad locomotora, porque si esta se ve comprometida debido a los efectos del tratamiento, entonces se confunden las actividades de medición (evaluación de la memoria de corto y largo plazo) que dependen de la capacidad del sujeto para moverse (Seibenhener & Wooten 2015). Sin embargo, cabe señalar que algunos investigadores han interpretado la alta actividad o el aumento de la conducta exploratoria como un índice de baja emocionalidad (Denenberg 1969). Por ello, en esta investigación para discernir el efecto de la actividad locomotora en los análisis de memoria de corto y largo plazo evaluamos el coeficiente de correlación de pearson (Anexo 28), además se corroboró si el peso final podría estar influenciando la actividad locomotora obteniéndose que todas estas variables presentaron una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Anexo 29).

Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio de Arika *et al.* (2019), quienes indujeron a obesidad a ratas con una dieta alta en grasa (30 por ciento de energía proveniente de la manteca de cerdo) y una dieta estándar (dos por ciento de la energía proveniente de aceite de maíz), obteniendo que estos tratamientos presentaban una menor actividad locomotora respecto a los grupos que recibieron una dieta alta en grasa y extracto de *Gnidia glauca* (200 y 300 mg/kg), caracterizado por su alto contenido de compuestos fenólicos, similares al té verde (contenido de catequinas de 9.27 mg/kg), Estos investigadores atribuyen la reducción de la actividad locomotora en ratas obesas no tratadas y alimentadas con una dieta alta en grasas a diversos factores

como: la naturaleza con sobrepeso de los animales, fatiga muscular generalizada y/o mayor desesperación conductual. Además, la disminución de la actividad ambulatoria/locomotora podría ser el resultado del daño en el área motora primaria y/o la angustia de la carga de enfermedad asociada con el aumento de la adiposidad (Edagha *et al.* 2015).

La inactividad física en el estado obesogénico se asocia con disminuciones en la producción motora. Las exposiciones crónicas a una dieta obesogénica promueven el daño del cuerpo estriado, afectando la síntesis y liberación de dopamina y también el receptor del cuerpo estriado (Bouchard *et al.* 2015). La dopamina estriatal juega un papel clave en el control adecuado del movimiento y, por lo tanto, su deterioro contribuye a la inactividad física en la obesidad similar a los trastornos clásicos del movimiento como la enfermedad de Parkinson (Kravitz *et al.* 2016). Inclusive, las dietas ricas en grasas potencian un ataque oxidativo en las células residentes del cerebro, lo que resulta en la activación del sistema inhibitor motor colinérgico. La alteración de la actividad de la acetilcolinesterasa y el daño al músculo periférico debido a la necrosis de las fibras musculares esqueléticas aumenta la reducción de la actividad locomotora en modelos animales (Abubakar y Salka 2010). Los comportamientos locomotores y exploratorios motivados observados en las ratas tratadas con extracto podrían vincularse con la síntesis, liberación y restauración de la función del receptor de dopamina estriatal.

El grupo suministrado con té verde y omega 3, a pesar que no hayan presentado una reducción de su peso corporal, se podría inferir una disminución de la emotividad y por ende un aumento del comportamiento exploratorio, expresándose en un aumento de la actividad ambulatoria observado en las ratas tratadas con los suplementos. Además, la combinación de los suplementos podría haber resultado en un efecto positivo en la señalización dopaminérgica del cuerpo estriado a través de una mayor sensibilidad del receptor del cuerpo estriado y la síntesis de dopamina, mejorando así la actividad motora (Kravitz *et al.* 2016).

Por otro lado, el tiempo de latencia fue estadísticamente similar (Anexo 26) en todos los tratamientos como se puede observar en el Cuadro 8. Este tiempo que el animal pasa en el centro de cuadrado demuestra un grado de ansiedad, que es inversamente proporcional, mientras más tiempo pasa en el centro de la caja menor es el grado de ansiedad que presenta el animal (Edagha *et al.* 2015). En la investigación realizada por

Arika *et al.* (2019), obtuvieron que las ratas obesas que no recibieron ningún tipo de tratamiento mostraban una menor frecuencia de entrada a la zona central de del campo abierto en relación a las ratas tratadas con *Gnidia glauca* (con alta actividad antioxidante). Una alta frecuencia de movimientos hacia el centro de la arena en las pruebas de campo abierto refleja una reducción de la ansiedad, un aumento de la actividad locomotora y la exploración (Davies *et al.* 2013). Estos animales evitan áreas y prefieren moverse junto a las paredes, sin embargo cuando los niveles de ansiedad de estos son bajos, su comportamiento exploratorio aumenta y se mueve por toda la arena.

En pacientes con síndrome metabólico se ha revelado que el porcentaje total de grasa corporal se asocia con una mayor gravedad de la ansiedad y también con síntomas depresivos (es decir, la composición corporal de mayor masa magra reduce la incidencia de síntomas de ansiedad/depresión) (Guedes *et al.* 2013).

Vignes *et al.* (2006), han reportado que el galato de epigallocatequina puede inducir actividad ansiolítica resultado de una interacción con los receptores GABAA, debido a su mecanismo que actúa a nivel del sistema nervioso central. Además el omega 3, especialmente el DHA, como constituyente de una cantidad significativa de los ácidos grasos cerebrales totales, juega un papel clave en el crecimiento neuronal, en este sentido el estudio de Appleton *et al.* (2015) sugieren que la suplementación de omega 3 tiene pequeños beneficios antidepresivos.

De acuerdo con el presente estudio, se puede presumir que ni el té verde ni el omega 3 tuvieron efectos ansiolíticos en las ratas obesas tratadas con estos suplementos, ya que estos deberían de producir aumentos en los niveles cerebrales de monoaminas como la serotonina, la norepinefrina y la dopamina. Siendo, la serotonina y la norepinefrina neurotransmisores que juegan un papel clave en la regulación del estado de ánimo (Xu *et al.* 2007).

La inmovilización, definida como la ausencia de movimiento por parte del animal, es un parámetro ampliamente utilizado como indicativo de un estado de alto estrés. Este ocurre en respuesta a un cambio repentino en el entorno donde el animal generalmente permanece quieto con las patas delanteras levantadas mientras mira hacia arriba (Arika *et al.* 2019). En esta investigación se obtuvo que el tiempo de inmovilización que mostraron los animales fue estadísticamente iguales (Anexo 25) entre los grupos tratamientos DE, DO, DO+T (Cuadro 8). Siendo los tratamientos DO+ ω 3 y D+T+ ω 3

los que presentaron mayor tiempo de inmovilización; estos animales tuvieron en común que recibieron el suplemento omega 3 (400 mg/kg peso). Estos resultados no son los esperados ya que la administración de té verde y omega 3 deberían de promover un mayor estado de relajación en los animales que solo suministrando los suplementos por separado (Appleton *et al.* 2015, Vignes *et al.* 2006).

Por último, es necesaria la confirmación con marcadores fisiológicos de estrés y ansiedad para respaldar las observaciones de comportamiento en las ratas. Se presume que el tiempo de administración en esta investigación ha sido muy corto para poder observar un aumento en la producción de los diferentes compuestos que regulan el estado de ánimo (Xu *et al.* 2007). Por ello, se requiere profundizar la investigación en el efecto ansiolítico de los componentes fitoquímicos del té verde y los ácidos DHA y EPA del omega 3 *in vivo*.

Cuadro 8. Resultados de la prueba de campo abierto de ratas obesas suplementadas con té verde, omega 3 y una combinación de ambos

Edad adulta (20 semanas)	DE	DO	DO + T	DO + ω3	DO+T+ ω3
Inmovilización (s)	4.54 ^b ± 3.44	5.07 ^b ± 1.76	4.88 ^b ± 0.92	11.98 ^a ± 3.79	9.10 ^a ± 3.11
Latencia (s)	2.36 ^a ± 0.85	1.63 ^a ± 0.50	1.416 ^a ± 0.98	1.91 ^a ± 1.25	1.43 ^a ± 0.66
Actividad Locomotora (n° de cuadrados cruzados)	43.6 ^c ± 1.95	48.8 ^{b,c} ± 3.94	54 ^b ± 2.55	52 ^b ± 4.74	62.4 ^a ± 5.50

Dieta estándar (DE), Dieta obesogénica (DO), Dieta obesogénica + té verde 450 mg/ kg peso (DO + T), Dieta obesogénica + omega 3 400 mg/ kg peso (DO + ω3), Dieta obesogénica + té verde 450 mg/ kg peso + omega 3 400 mg/ kg peso (DO+T+ ω3).

El símbolo (s) representa el tiempo del comportamiento exploratorio expresado en segundos.

Los valores que se muestran representan el promedio ± SD. En todos los casos, se realizó la prueba ANOVA entre los tratamientos. Se aplicó la prueba de Tukey.

^{abc} letras distintas, como superíndices dentro de una misma fila indican diferencias significativas (P<0.05)

4.3.2 Prueba de Reconocimiento de objeto novedoso

La prueba de reconocimiento de objeto novedoso (NOR), o prueba de reconocimiento de objetos, es empleada como un medio relativamente rápido y eficiente para probar diferentes fases de aprendizaje y memoria en ratones y ratas. Es bastante simple y se puede completar en tres días: día de habituación, día de entrenamiento y día de prueba. (Lueptow 2017). En esta investigación, los animales tuvieron cinco días de habituación, en los cuales cada animal fue extraído de su jaula y fue colocado en el centro de la caja durante cinco minutos, esto con el fin de reducir la variabilidad de la ansiedad que puede generar un nuevo espacio y así mejorar la performance del animal en la prueba (ŞİK *et al.* 2003). El día del entrenamiento cada animal fue retirado de su jaula y fue expuesto a dos objetos similares durante tres minutos, 24 horas después, el día de la prueba, el animal fue expuesto al objeto familiar y novedoso por tres minutos, donde se cronometró el tiempo del comportamiento exploratorio del animal en cada uno de los objetos.

En esta investigación se ha empleado esta prueba para evaluar la memoria de corto y largo plazo a través de la modificación de los tiempos de retención, en este caso se acortó a cinco minutos para examinar la memoria a corto plazo y se alargó a 48 horas para investigar la memoria a largo plazo.

a. Memoria de corto plazo

En esta fase del experimento, se evaluó el efecto del tratamiento del té verde y omega 3 en el rendimiento cognitivo, específicamente en la memoria de corto plazo de las ratas obesas.

El tiempo de exploración total resultó estadísticamente diferente (Anexo 15) entre los grupos tratamientos, mostrando el menor comportamiento exploratorio el grupo DE y el mayor comportamiento exploratorio DO + T + ω 3 (Cuadro 9). Estos resultados demuestran que el tratamiento que recibió el omega 3 y el té verde tuvo una mayor tendencia exploratoria general en comparación con los demás tratamientos.

El índice de discriminación absoluto (d_1) o índice de habituación resultó mayor (Anexo 16) en el grupo tratamiento DO + T + ω_3 con 21.98 ± 3.15 segundos, indicando su mayor capacidad de discriminación que tuvo el grupo respecto a los demás tratamientos, luego le siguió el tratamiento DO + ω_3 con 16.49 ± 1.88 segundos finalmente DO y DO + T mostraron similar capacidad de discriminación de los objetos (Cuadro 9).

En el caso del índice de discriminación relativo (d_2), donde una puntuación positiva indica más tiempo pasado con el objeto nuevo, una puntuación negativa indica más tiempo pasado con el objeto familiar y una puntuación cero indica una preferencia nula (Aggleton *et al.* 2010). Se puede observar que DO + ω_3 y DO + T + ω_3 mostraron la mayor e igual puntuación de 0.89 ± 0.12 (Anexo17), donde el resto de tratamientos presentaron una menor puntuación. Además se puede evidenciar que todos los grupos pasaron mayor tiempo explorando el objeto novedoso con respecto al objeto familiar, sin embargo el tiempo de exploración difirió entre estos (Cuadro 9)

Finalmente el índice de preferencia (d_3) por el objeto novedoso fue mayor en los tratamientos DO + T+ ω_3 y DO + ω_3 , seguidos de DO, DO + T y DE (Cuadro 9). En todos los tratamientos los animales mostraron un porcentaje mayor del 50 por ciento, lo cual indica una mayor preferencia por el objeto novedoso (Hammond *et al.* 2004).

Cuadro 9. Resultados de la prueba de la identificación del objeto novedoso de la memoria de corto plazo de ratas obesas suplementadas con té verde y omega 3

Edad adulta (20 semanas)	DE	DO	DO + T	DO + ω3	DO+T+ ω3
Tiempo de exploración total (s)	7.79 ^c ± 2.74	16.02 ^b ± 1.77	15.98 ^b ± 1.81	18.5 ^b ± 1.99	24.7 ^a ± 1.11
Tiempo de exploración del objeto nuevo (b) (s)	5.66 ^d ± 1.99	13.03 ^c ± 1.73	13.06 ^c ± 2.42	17.90 ^b ± 1.98	23.35 ^a ± 1.89
Tiempo de exploración del objeto familiar (a) (s)	2.14 ^a ± 1.07	3.18 ^a ± 1.62	3.0 ^a ± 0.76	1.4 ^a ± 0.46	1.57 ^a ± 1.43
Índice de discriminación absoluto (d1)	3.13 ^d ± 1.68	9.85 ^c ± 2.85	10.06 ^c ± 3.14	16.49 ^b ± 1.88	21.98 ^a ± 3.15
Índice de discriminación relativo (d2)	0.42 ^b ± 0.21	0.54 ^b ± 0.10	0.62 ^b ± 0.13	0.89 ^a ± 0.06	0.89 ^a ± 0.12
Índice de preferencia (d3)	73.03 ^c ± 6.12	80.62 ^c ± 4.54	81.23 ^{b,c} ± 6.26	96.82 ^a ± 5.77	94.45 ^{a,b} ± 5.93

Dieta estándar (DE), Dieta obesogénica (DO), Dieta obesogénica + té verde 450 mg/ kg peso (DO + T), Dieta obesogénica + omega 3 400 mg/ kg peso (DO + ω3), Dieta obesogénica + té verde 450 mg/ kg peso + omega 3 400 mg/ kg peso (DO+T+ ω3).

El símbolo (s) representa el tiempo del comportamiento exploratorio expresado en segundos.

Los valores que se muestran representan el promedio ± SD. En todos los casos, se realizó la prueba ANOVA entre los tratamientos. Se aplicó la prueba de Tukey.

^{abcd} letras distintas, como superíndices dentro de una misma fila indican diferencias significativas (P<0.05)

b. Memoria de largo plazo

En esta fase experimental, se evaluó el efecto del tratamiento del té verde y omega 3 en el rendimiento cognitivo, en la memoria de largo plazo de las ratas obesas.

El tiempo de exploración total resultó estadísticamente similar (Anexo 20.1) entre los tratamientos DO, DO + ω 3 y DO + T + ω 3, observándose menor valor del tiempo de exploración del grupo DE seguido de DO+T (Cuadro 10). Estos resultados evidencian que el tratamiento DO + T + ω 3 y DO + ω 3 mostraron una mayor tendencia exploratoria general, sin embargo este valor fue estadísticamente igual al de DO, valor que no era de esperarse, pero cabe resaltar que el tiempo exploratorio total, contiene el tiempo de exploración del objeto familiar y novedoso, en el cual este último grupo no presentó diferencias significativas (Anexo 20.3). Por ende, la evidencia apunta a que el tiempo de exploración total, en la memoria de largo plazo, se vio influenciado de manera positiva en la administración del té verde y omega 3.

El índice de discriminación absoluto o índice de habituación fue estadísticamente mayor (Anexo 21) en los grupos que recibieron los suplementos tratamientos DO + T, DO + ω 3 y DO + T + ω 3, evidenciándose su mayor capacidad de discriminación que tuvieron los grupo tratamientos respecto a DO, donde este último grupo los animales experimentales no presentaron la capacidad de discriminar entre el objeto nuevo y familiar, evidenciándose un deterioro de la memoria de largo plazo (Cuadro 10).

En el caso del índice de discriminación relativo, donde una puntuación positiva indica más tiempo pasado con el objeto nuevo, una puntuación negativa indica más tiempo pasado con el objeto familiar y una puntuación cero indica una preferencia nula (Aggleton *et al.* 2010). Se puede observar que los grupos tratamientos junto a DE, obtuvieron una puntuación positiva, presentando el mismo valor (Anexo 22). Sin embargo en el caso de los animales que recibieron DO presentaron un valor de cero, el cual se interpreta que no tuvieron ninguna preferencia ni por el objeto nuevo ni por el familiar, siendo este valor un claro indicativo del deterioro de la memoria de largo plazo y evidenciándose el efecto neuroprotector que tuvieron las dosis de té verde y omega 3 que los animales tuvieron (Cuadro 10).

Finalmente el índice de preferencia por el objeto novedoso fue estadísticamente mayor (Anexo 23) en los tratamientos DO + T + ω3, DO + T y DE, siendo 64.14 ± 4.15 , 65.10 ± 5.82 y 64.56 ± 4.46 respectivamente, siendo el tratamiento DO el que mostró menor preferencia por el objeto novedoso (Cuadro 10). En general, todos los grupos los animales mostraron un porcentaje mayor del 50 por ciento, lo cual indica una mayor preferencia por el objeto novedoso (Hammond *et al.* 2004).

Cuadro 10. Resultados de la prueba de la identificación del objeto novedoso de la memoria de largo plazo de ratas obesas suplementadas con té verde, omega 3 y una combinación de ambos

Edad adulta (20 semanas)	DE	DO	DO + T	DO + ω3	DO+T+ ω3
Tiempo de exploración total (s)	15.82 ^c ± 3.05	30.49 ^a ± 3.11	25.22 ^b ± 1.6	29.06 ^a ± 13.18	33.22 ^a ± 2.68
Tiempo de exploración del objeto nuevo (c) (s)	10.19 ^d ± 1.85	16.48 ^c ± 3.40	23.97 ^a ± 2.39	17.8 ^c ± 1.25	21.65 ^a ± 1.56
Tiempo de exploración del objeto familiar (a)	5.63 ^c ± 1.31	15.61 ^a ± 1.86	13.04 ^{a,b} ± 2.01	11.26 ^b ± 2.45	11.99 ^b ± 3.86
Índice de discriminación absoluto (d1)	5.56 ^b ± 1.33	0.87 ^c ± 0.75	8.92 ^a ± 3.31	6.54 ^{a,b} ± 2.23	9.66 ^a ± 3.09
Índice de discriminación relativo (d2)	0.29 ^a ± 0.09	0.06 ^b ± 0.05	0.24 ^a ± 0.08	0.23 ^a ± 0.09	0.32 ^a ± 0.15
Índice de preferencia (d3)	64.56 ^a ± 4.46	53.74 ^b ± 4.81	65.10 ^a ± 5.82	61.55 ^{a,b} ± 4.50	64.14 ^a ± 4.15

Dieta estándar (DE), Dieta obesogénica (DO), Dieta obesogénica + té verde 450 mg/ kg peso (DO + T), Dieta obesogénica + omega 3 400 mg/ kg peso (DO + ω3), Dieta obesogénica + té verde 450 mg/ kg peso + omega 3 400 mg/ kg peso (DO+T+ ω3).

El símbolo (s) representa el tiempo del comportamiento exploratorio expresado en segundos.

Los valores representan la media ± SD. En todos los casos, se realizó la prueba ANOVA entre los tratamientos. Se aplicó la prueba de Tukey.

^{abcd} letras distintas, como superíndices dentro de una misma fila indican diferencias significativas (P<0.05)

En la investigación realizada por Takeda *et al.* (2011), quienes evaluaron el efecto de la administración de 0.3 por ciento de teanina (aminoácido presente en las hojas de té) en la memoria de reconocimiento de objetos, proponen que el aumento en la actividad exploratoria que obtuvieron por la administración de este aminoácido en la prueba de campo abierto parece estar asociado con el aumento de los niveles de BDNF, al igual que el factor de neurotrofina-3 en el hipocampo, facilitándose la neurogénesis en esta zona, promoviendo así la proliferación de las células progenitoras e induciendo su diferenciación en neuronas y/o aumentando la supervivencia de las neuronas recién generadas (Nakajo *et al.* 2008). Los resultados obtenidos concuerdan con los obtenidos en la evaluación de la memoria de corto y largo plazo con el tratamiento DO + T + ω 3 los cuales en las dos pruebas mostraron el mayor tiempo de exploración, además estos resultados se apoyan con los reportados por Reger *et al.* (2009), quienes sugieren que la integridad del hipocampo es responsable del reconocimiento de objetos a largo plazo y que el buen estado de la corteza perirrinal, la cual juega un papel importante en el procesamiento de la percepción y está involucrada en la memoria de reconocimiento de objetos durante intervalos de retención cortos en la memoria de reconocimiento de objetos a corto plazo (Hammond *et al.* 2004).

A pesar que no se cuantificó la biodisponibilidad del té verde en este estudio se sabe, por lo reportado en la literatura, que las catequinas del té son permeables al cerebro (Nakagawa y Miyazawa 1997). Sin embargo, la biodisponibilidad de las catequinas del té se considera pobre (Visioli, 2011) y los efectos de la suplementación en el rendimiento de la memoria pueden verse influenciados por factores como la edad del animal, la duración de la intervención, la dosis o concentración de este junto con la especie animal y la biodisponibilidad de los bioactivos (Haque *et al.* 2008). Flôres *et al.* (2014) probaron el efecto del té verde en la memoria de ratas adultas, donde no obtuvieron una mejora en el rendimiento de la prueba de reconocimientos de objetos, sin embargo encontraron altos niveles de glutatión reducido (GSH) y actividad de glutatión peroxidasa (GPx), ambos relacionados con las defensas antioxidantes, en la corteza prefrontal y el cuerpo estriado, respectivamente, además obtuvieron un aumento en TBARS, sugiriéndose una mayor peroxidación de lípidos en el cerebro. Haque *et al.* (2008) observaron beneficios de la ingesta de 5 g/L de té verde durante 26 semanas reduciéndose la expresión de ROS en el hipocampo de los animales que recibieron la administración de este nutraceutico. Además, la performance de los

animales con respecto al comportamiento exploratorio en la memoria de corto plazo ya que DO + T resultó igual que DO, asumiéndose que este último grupo puede presentar algún tipo de neuroinflamación. Los compuestos polifenólicos del té verde encargados de disminuir este estado, no tuvieron un efecto en esta zona probablemente debido al rendimiento de la tarea.

Por otro lado, se observó un mejor rendimiento de la memoria de corto plazo con el tratamiento DO + T + ω 3, respecto a los tiempos de exploración total y los índices de discriminación, observándose un efecto neuroprotector del omega 3 y presumiéndose un efecto sinérgico con el té verde.

Con respecto a la memoria de largo plazo, los tratamientos DO, DO + ω 3 y DO + T + ω 3 mostraron el mismo tiempo en el tiempo de exploración total, sin embargo presentaron diferencias significativas entre la exploración de los objetos familiares y novedosos (Anexo 21), datos que concuerdan con los obtenidos en el estudio De Andrade *et al.* (2017) los cuales indujeron a obesidad a ratas Wistar con una dieta alta en grasa por 16 semanas (45.1 por ciento proveniente de la grasa) y suplementando omega 3 (1 g/kg) por cuatro semanas, compararon el tiempo total de exploración durante la sesión de prueba sin encontrar diferencias entre los grupos (en la memoria de largo plazo). Sin embargo, al comparar el tiempo de exploración de los objetos familiares y nuevos durante la sesión de prueba, encontraron un efecto significativo del objeto (familiar versus nuevo). Esto significó que los animales reconocieron objetos familiares y novedosos gracias a la suplementación recibida.

Al igual que los resultados obtenidos en esta investigación, el análisis post-hoc de De Andrade *et al.* (2017) mostró que los animales alimentados con una dieta alta en grasas no mostraron diferencias en el tiempo de exploración entre objetos familiares y nuevos, lo que demuestra que la obesidad causa deterioro de la memoria a largo plazo, apoyándose en las investigaciones de Gergerlioglu *et al.* (2016) y Pathan *et al.* (2008) quienes observaron que cuatro o cinco semanas de una dieta rica en grasas produce déficits de memoria espacial en ratas jóvenes. Por ello este hallazgo demuestra que incluso durante un breve período de suplementación de 30 días realizados en esta investigación, el omega 3 y el té verde pueden ejercer una función antiinflamatoria.

Además, existe un marcador importante de la neuroinflamación y actividad cerebral, el cual es la proteína cerebral específica de las células de la astrogía (GFAP), encargada de apoyar la actividad de las neuronas y la regulación de la BHE, donde un mayor número de este marcador es un indicativo de activación astrocítica y neuroinflamación. Andrade *et al.* (2017) indujeron a obesidad a ratas con una dieta alta en grasas, en el caso del grupo experimental que recibió de suplementación omega 3, hallaron un menor número de células positivas para GFAP respecto al grupo que no recibió la suplementación, lo que indica que el omega 3 puede ejercer un papel protector en la corteza cerebral al disminuir el estado de activación de los astrocitos, sin embargo en el hipocampo no encontraron diferencias significativas de este marcador. Por ello es necesario realizar ensayos a profundidad y a nivel cerebral, ya que la activación astrocítica en respuesta a la obesidad, son importantes en factores a analizar en respuesta a la neuroinflamación en la condición obesogénica.

4.4 MAPA DE CORRELACIÓN GLOBAL DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS, ANTROPOMÉTRICOS, INMUNOLÓGICO Y COMPORTAMENTALES

El mapa calor (Figura 6) expresa la correlación de todas las variables trabajadas en la segunda etapa de la investigación (etapa de suplementación) y presuntamente están relacionadas e intervienen en los resultados de esta investigación. Las siguientes variables se correlacionaron de manera positiva: TNF- α con la concentración de glucosa ($p=0.002$), triglicéridos ($p=0.00045$) y el tiempo de exploración total en la memoria de largo plazo ($p=0.006$). TG con el tiempo de exploración familiar en la memoria de corto plazo ($p=0.007$). Además como era de esperarse, el peso final junto al consumo de alimento ($p=0.00001$), ganancia de peso ($p=0.00001$) y el índice de Lee ($p=0.0001$) presentaron una correlación positiva.

Por otro lado, las siguientes variables presentaron una correlación negativa: TNF-a con c-HDL ($p=0.001$), y los índices de discriminación d1, d2 y d3 de la memoria de largo plazo $p=0.040$, $p=0.0005$ y $p=0.002$ respectivamente. Triglicéridos con los índices de discriminación d1, d2 y d3 con $p=0.023$, $p=0.0001$ y $p=0.010$ respectivamente.

La inflamación crónica de bajo grado es un sello distintivo de la obesidad debido a la alta liberación de citocinas inflamatorias, como IL-6, IL-18, IL-1 β y TNF- α por parte

del tejido adiposo (Urrutia *et al.* 2017). Además, Tyrtysnaia y Manzhulo (2018b) han demostrado que las exposiciones crónicas a dietas ricas en energía influyen en la actividad de las células gliales que median el sistema inmunológico endógeno dentro del microambiente en el SNC. La activación de las células gliales conduce de manera determinante a la inflamación en el cerebro, produciéndose la activación de la microglía generando señales de estrés inflamatorio neurotóxico, como TNF- α , el cual se pudo cuantificar en el grupo control DO los cuales mostraron niveles superiores a los tratamientos que recibieron los suplementos de omega 3 y té verde, además a través del análisis de correlación múltiple, se pudo evidenciar la correlación positiva que mostró esta citocina con la concentración de glucosa y triglicéridos y la influencia que esta tuvo en la memoria de largo plazo, siendo el tratamiento DO, el que mostro un claro deterioro en la memoria de largo plazo, careciendo de la capacidad de discernir entre los objetos nuevos y familiares.

El peso final de los animales se correlacionó de manera positiva con el consumo de alimento, la ganancia de peso y el índice de Lee. A pesar de recibir té verde y omega 3 los tratamientos DO + T, DO + ω 3 y DO + T+ ω 3 no mostraron una reducción de peso, consumo de alimento ni del índice de Lee. Ello se debe a que a diferencia de las proteínas y carbohidratos, la grasa estimula la ingesta excesiva de energía debido a su alta palatabilidad y falta de poder saciante (Astrup *et al.* 1997). Se tiene que tener en cuenta que la reducción del aumento de peso y/o el consumo de alimentos en ratas y ratones puede deberse no solo a la mejora de la saciedad o los ajustes metabólicos, sino también a otros factores, como el estrés, la enfermedad, la sedación o la toxicidad inducida por fármaco (Vickers *et al.* 2011), en esta investigación se obtuvo que DO + ω 3 y DO + T+ ω 3 obtuvieron mayores niveles de inmovilización, indicador del nivel de estrés, el cual presento una correlación positiva con la ganancia de peso.

La adiposidad central facilitada también podría precipitar el daño oxidativo debido a un estado homeostático redox comprometido caracterizado por defensas antioxidantes atenuadas, lo que exacerba un daño neuropsiquiátrico (Akira *et al.* 2012). En esta investigación DO mostró fuertes niveles de correlación positiva con respecto al peso final, consumo de alimento y ganancia de peso con los índices de discriminación d1, d2 y d3 en la memoria de corto y largo plazo. Comparado estos resultados con los obtenido por el tratamiento DO + T + ω 3 en los cuales los índices de discriminación d1, d2 y d3 resultaron significativamente mayores, se puede corroborar un efecto terapéuticos

combinando por la suministración del omega 3 y té verde, ello podrían deberse a su capacidad para mitigar la inflamación y el estrés oxidativo mediante la regulación negativa de la actividad y la liberación de mediadores proinflamatorios y la restauración del estado homeostático redox a través de la activación de las defensas antioxidantes en el hipocampo de los animales, sin embargo se requieren más estudios para corroborar estas afirmaciones.

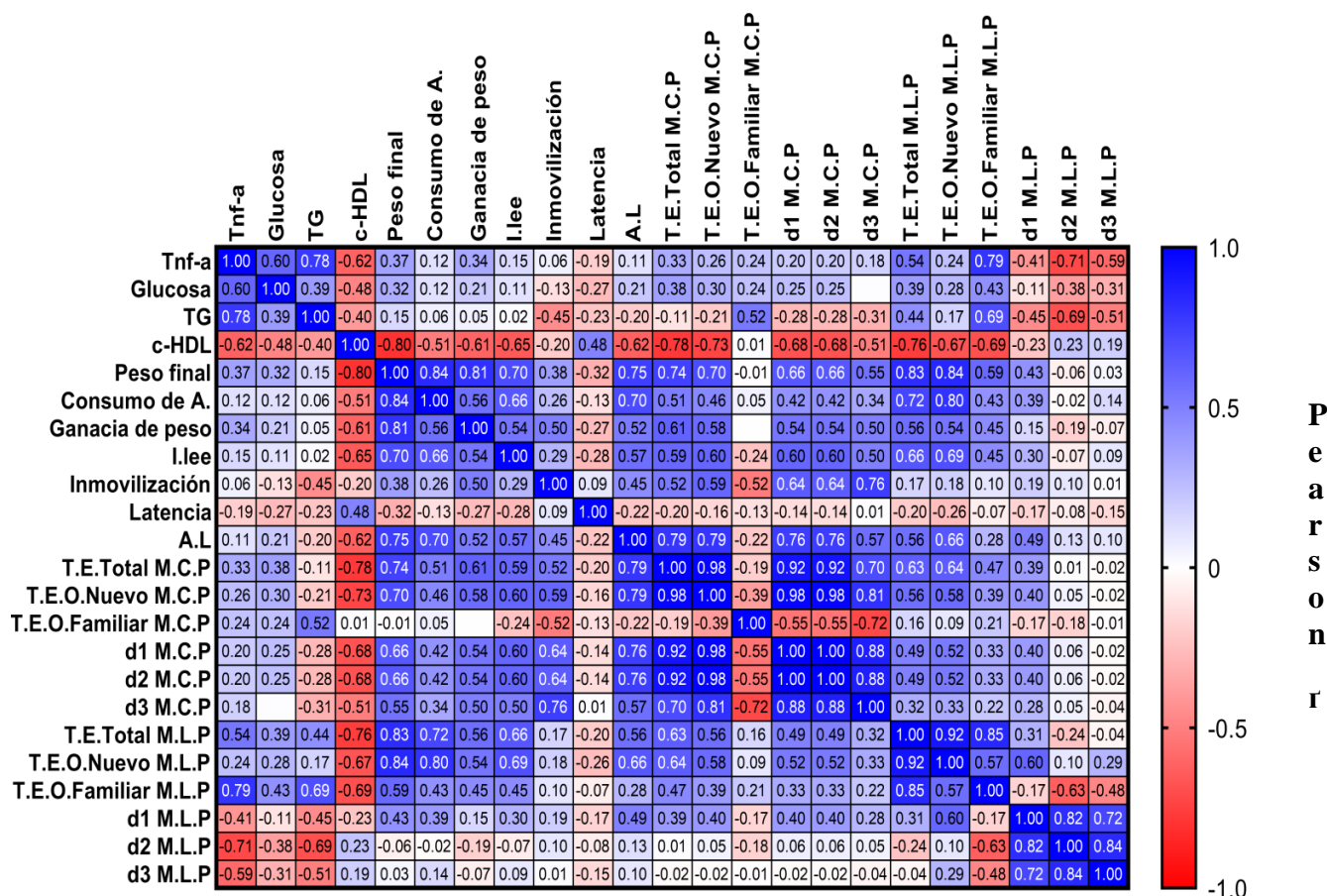


Figura 11: Mapa de correlación global de variables bioquímicas, antropométricas, inmunológicas y comportamentales visualizadas mediante un mapa de calor

Correlación por pares de todos los parámetros de la etapa de suplementación, lo que da como resultado una matriz de coeficientes de correlación donde cada variable se compara con todas las demás. Los cuadrados rojos representan variables con una correlación positiva entre sí. La correlación negativa entre las variables se indica en cuadrados azules. TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa, TG, triglicéridos, I. lee, Índice de lee, A.L, Actividad locomotora, Consumo de A, consumo de alimento, T.E. Total M.C.P, Tiempo de exploración total en la medición de la memoria de corto plazo, T.E.O

Nuevo M.C.P, Tiempo de exploración del objeto nuevo en la medición de la memoria de corto plazo, d1 M.C.P, Índice de discriminación absoluto de la memoria de corto plazo, d2 M.C.P, Índice de discriminación relativo en la memoria de corto plazo, d3 M.C.P Índice de preferencia en la memoria de corto plazo. M.L.P siglas correspondientes a la evaluación de los parámetros mencionados en la memoria de largo plazo.

V. CONCLUSIONES

1. La combinación de té verde 450 mg/kg y omega 3 400 mg/kg mejoró la memoria de corto plazo en comparación de los tratamientos que sólo recibieron té verde u omega 3, donde los animales presentaron un mayor índice de discriminación con 21.98 ± 3.15 segundos.
2. Los grupos que recibieron la combinación de té verde y omega, sólo té verde y sólo omega 3, mostraron una mejora en la memoria de largo plazo con un índice de discriminación de 9.66 ± 3.09 , 8.92 ± 3.31 , 6.54 ± 2.23 segundos respectivamente en comparación del grupo que sólo recibió la dieta obesogénica, los cuales no tuvieron la capacidad de identificar el objeto novedoso.
3. Los grupos que recibieron los suplementos té verde 450 mg/kg y omega 3 400 mg/Kg, presentaron menor expresión de la citocina proinflamatoria TNF- α respecto al grupo que recibió sólo la dieta obesogénica 338.38 ± 32.49 pg/ml.

VI. RECOMENDACIONES

1. Analizar la anatomía y morfología de las neuronas del hipocampo en animales que reciban una dieta obesogénica y los que reciban algún tipo de suplemento.
2. Evaluar marcadores del estado proinflamatorio como las interleucinas (1 β , IL-2, IL-6, IL-8 e IL-12) lipoxigenasa, ciclooxigenasa-2 (COX-2), la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP) y factores de crecimiento y proteínas del complemento.
3. Evaluar marcadores del estado antiinflamatorio del cerebro como BDNF y neurotrofina-3 a nivel del hipocampo y la corteza perirrinal.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbott, K. N., Arnott, C. K., Westbrook, R. F., & Tran, DMD. 2019. The effect of high fat, high sugar, and combined high fat-high sugar diets on spatial learning and memory in rodents: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 107, 399-421.

Abdelaziz, H. H., Atmane, H. A., Mechab, I., Boumia, L., Tounsi, A., & Abbas, ABE. 2011. Static Analysis of Functionally Graded Sandwich Plates Using an Efficient and Simple Refined Theory. *Chinese Journal of Aeronautics*, 24(4), 434-448.

Abdelhamid, A. S., Brown, T. J., Brainard, J. S., Biswas, P., Thorpe, G. C., Moore, H. J., Deane, K. H., AlAbdulghafoor, F. K., Summerbell, C. D., Worthington, H. V., Song, F., & Hooper, L. 2018. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Aben, B; Stapert, S; Blokland, A. 2012. About the Distinction between Working Memory and Short-Term Memory. *Frontiers in psychology* 3: 301.

Abubakar M. N. Salka,. 2010. "Neuromuscular behaviour of Wistar rats administered methanol extract of *Ximenia americana*," *Archives of Applied Science Research*, vol. 2, pp. 217–225.

Adeyemi, W. J., Olayaki, L. A., Abdussalam, T. A., Ige, S. F., Okesina, B. K., Abolarin, P. O., Usman, H., Tihamiyu, A. O., Seidu, M. O., & Opabode, A. O. 2020. Comparative evaluation of the pharmacological value of virgin coconut oil, omega 3 fatty acids, and orlistat in experimental study on obesity with normo/hyperlipidaemic diet. *PharmaNutrition*, 13, 100192.

Aggleton, JP. 1985. One-Trial Object Recognition by Rats. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B* 37(4b): 279–294.

Aggleton JP, Albasser MM, Aggleton DJ, Poirier GL, Pearce JM. 2010. Lesions of the rat perirhinal cortex spare the acquisition of a complex configural visual discrimination yet impair object recognition. *Behav Neurosci* 124:55–68

Albasser, MM; Davies, M; Futter, JE; Aggleton, JP. 2009. Magnitude of the object recognition deficit associated with perirhinal cortex damage in rats: Effects of varying the lesion extent and the duration of the sample period. *Behavioral Neuroscience* 123(1): 115–124.

Anandh Babu, P., & Liu, D. 2008. Green Tea Catechins and Cardiovascular Health: An Update. *Current Medicinal Chemistry*, 15(18), 1840-1850.

Antunes, M., & Biala, G. 2011. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive Processing*, 13(2), 93-110.

Appleton, K. M., Sallis, H. M., Perry, R., Ness, A. R., & Churchill, R. 2015. omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Arika, W. M., Kibiti, C. M., Njagi, J. M., & Ngugi, M. P. 2019. Effects of DCM Leaf Extract of *Gnidia glauca* (Fresen) on Locomotor Activity, Anxiety, and Exploration-Like Behaviors in High-Fat Diet-Induced Obese Rats. *Behavioural Neurology*, 2019, 1–14.

Astrup, A., Toubro, S., Raben, A., & Skov, A. R. 1997. The Role of Low-Fat Diets and Fat Substitutes in Body Weight Management. *Journal of the American Dietetic Association*, 97(7), S82-S87.

Atcha, Z., Rourke, C., Neo, A. H., Goh, C. W., Lim, J. S., Aw, C. C., Browne, E. R., & Pemberton, D. J. (2010). Alternative method of oral dosing for rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS*, 49(3), 335–343

Atkinson, RC; Shiffrin, RM. 1968. Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory* 2(C): 89–195.

Attuquayefio, T., Stevenson, R. J., Oaten, M. J., & Francis, H. M. 2017. A four-day Western-style dietary intervention causes reductions in hippocampal-dependent learning and memory and interoceptive sensitivity. *PLOS ONE*, 12(2), 0172645.

Azzout-Marniche, D., Chaumontet, C., Nadkarni, N. A., Piedcoq, J., Fromentin, G., Tomé, D., & Even, P. C. 2014. Food intake and energy expenditure are increased in high-fat-sensitive but not in high-carbohydrate-sensitive obesity-prone rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 307(3), R299-R309.

Baddeley, AD; Warrington, EK. 1970. Amnesia and the distinction between long- and short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 9(2): 176–189.

Bajerska, J., Wozniewicz, M., Jeszka, J., Drzymala-Czyz, S., & Walkowiak, J. (2011). Green tea aqueous extract reduces visceral fat and decreases protein availability in rats fed with a high-fat diet. *Nutrition Research*, 31(2), 157–164.

Bazinet, R. P., & Layé, S. 2014. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(12), 771-785.

Baxter MG. 2010 “I’ve seen it all before”: explaining age-related impairments in object recognition. Theoretical Comment on Burke et al. (2010). *Behaviour Neuroscience* 124:706–709

Bhat, Z. F., Morton, J. D., Mason, S., Bekhit, A. E.-D. A., & Bhat, H. F. 2017. Obesity and neurological disorders: Dietary perspective of a global menace. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(8), 1294-1310.

Blakemore, S. J., & Robbins, T. W. 2012. Decision-making in the adolescent brain. *Nature Neuroscience*, 15(9), 1184–1191.

Beilharz, J. E., Kaakoush, N. O., Maniam, J., & Morris, M. J. 2016. The effect of short-term exposure to energy-matched diets enriched in fat or sugar on memory, gut microbiota and markers of brain inflammation and plasticity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 57, 304-313.

Belovicova, K., Bogi, E., Csatlosova, K., & Dubovicky, M. 2017. Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdisciplinary Toxicology*, 10(1), 40–43.

Berkseth, K. E., Guyenet, S. J., Melhorn, S. J., Lee, D., Thaler, J. P., Schur, E. A., & Schwartz, M. W. 2014. Hypothalamic Gliosis Associated With High-Fat Diet Feeding Is Reversible in Mice: A Combined Immunohistochemical and Magnetic Resonance Imaging Study. *Endocrinology*, 155(8), 2858-2867.

Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., & Wang, Y. 2008. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 9(3), 204-218.

Boitard, C., Cavaroc, A., Sauvant, J., Aubert, A., Castanon, N., Layé, S., & Ferreira, G. 2014. Impairment of hippocampal-dependent memory induced by juvenile high-fat diet intake is associated with enhanced hippocampal inflammation in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, 40, 9-17.

Bouchard, C. Blair, S. N., Katzmarzyk, P. T. 2015. “Less Sitting, More Physical Activity, or Higher Fitness?” *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 90, no. 11, pp. 1533–1540.

Bozek, K., Wei, Y., Yan, Z., Liu, X., Xiong, J., Sugimoto, M., Tomita, M., Pääbo, S., Sherwood, C. C., Hof, P. R., Ely, J. J., Li, Y., Steinhauser, D., Willmitzer, L., Giavalisco, P., & Khaitovich, P. 2015. Organization and Evolution of Brain Lipidome Revealed by Large-Scale Analysis of Human, Chimpanzee, Macaque, and Mouse Tissues. *Neuroscience* 85(4), 695-702.

Brainard, J. S., Jimoh, O. F., Deane, K. H., Biswas, P., Donaldson, D., Maas, K., Abdelhamid, A. S., Hooper, L., Ajabnoor, S., Alabdulghafoor, F., Alkhudairy, L., Bridges, C., Hanson, S., Martin, N., O'Brien, A., Rees, K., Song, F., Thorpe, G., Wang, X., & Winstanley, L. 2020. Omega-3, Omega-6, and Polyunsaturated Fat for Cognition: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(10), 1439–1450.e21.

Brenna, J. T. 2002. Efficiency of conversion of α -linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5(2), 127-132.

Broadbent, NJ; Gaskin, S; Squire, LR; Clark, RE. 2010. Object recognition memory and the rodent hippocampus. *Learning & memory*. Cold Spring Harbor, N.Y. 17(1): 5–11

Buckmaster CA, Eichenbaum H, Amaral DG, Suzuki WA, Rapp PR. 2004. Entorhinal cortex lesions disrupt the relational organization of memory in monkeys. *Journal Neuroscience* 24:9811–9825

Calder, PC. 2007. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 77(5-6), 327-335.

Cantuta Cachi, RE, 2020. “Extracto del té verde (*Camellia sinensis*) en la termorregulación de ratas albinas obesas (Holtzman)”. Tesis Mg. Lima, Perú. UNALM, 108 p.

Carey, A. N., Poulouse, S. M., & Shukitt-Hale, B. 2012. The beneficial effects of tree nuts on the aging brain. *Nutrition and Aging*, 1(1), 55-67.

Chan, Eric W. C., Tie, P., Soh, E., & Law, Y. 2011. Antioxidant and antibacterial properties of green, black, and herbal teas of *Camellia sinensis*. *Pharmacognosy Research*, 3(4), 266.

Chen, N., Bezzina, R., Hinch, E., Lewandowski, P., Cameron – Smith, D., Mathai, M., Jois, M., Sinclair, A., Begg, D., Wark, J., Weisnger, H., Weisinger, R. 2009. Green tea, black tea, and epigallocatechin modify body composition, improve glucose tolerance, and differentially alter metabolic gene expression in rats fed a high-fat diet. *Nutrition Research*, 29(11): 784 – 793.

Chiu, H.-F., Venkatakrishnan, K., & Wang, C.-K. 2020. The role of nutraceuticals as a complementary therapy against various neurodegenerative diseases: A mini-review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*.

Clarke JR, Cammarota M, Gruart A, Izquierdo I, Delgado-García JM. 2010. Plastic modifications induced by object recognition. *PNAS* 107:2652–2657

Da Fonseca, A. C. C., Matias, D., Garcia, C., Amaral, R., Geraldo, L. H., Freitas, C., & Lima, F. R. S. 2014. The impact of microglial activation on blood-brain barrier in brain diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, d.

Danili, E. y Reid, N. 2006. Los factores cognitivos pueden afectar potencialmente el rendimiento de los alumnos en las pruebas. *Investigación y práctica de la educación química*, 7 , 64–83.

Davies, K G. Ekpenyong, C., Nwangwa, J., & B. Antai, A. 2013. Locomotor and Exploratory Behaviour in Mice with Treated Oral Artemether Suspension. *Research in Neuroscience*, 1(3), 17–24.

Dauncey, M. 2013. Genomic and Epigenomic Insights into Nutrition and Brain Disorders *Nutrients*, 5(3), 887-914.

de Andrade, A. M., Fernandes, M. D. C., de Fraga, L. S., Porawski, M., Giovenardi, M., & Guedes, R. P. 2017. Omega-3 fatty acids revert high-fat diet-induced neuroinflammation but not recognition memory impairment in rats. *Metabolic Brain Disease*, 32(6), 1871–1881.

Denenberg VH. Open-field behavior in the rat: what does it mean. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1969;159:852–859.

Dere, E., Huston, J. P., & De Souza Silva, M. A. 2005. Integrated memory for objects, places, and temporal order: Evidence for episodic-like memory in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 84(3), 214-221.

Djoussé, L. 2015. Reply: Green tea EGCG plus fish oil omega-3 dietary supplements rescue mitochondrial dysfunctions and are safe in a Down's syndrome child. *Clinical Nutrition*, 34(5), 1032.

Dupont, J. Dedeysne, L. Dalle, S. Koppo, K. Gielen. E. 2019. The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31 (6) pp. 825-836

Eckert, G. P., Lipka, U., & Muller, W. E. 2013. Omega-3 fatty acids in neurodegenerative diseases: Focus on mitochondria. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 88(1), 105-114.

Edagha, A., Davies, K. G., Ita, O, Aquaisua A. N. 2015. “Preliminary study: neurobehavioural effects of *Nauclea latifolia* and *Emilia sonchifolia* in mice infected with *Plasmodium berghei berghei*,” *British Journal of Medicine and Medical Research*, vol. 5, no. 7, pp. 914–923.

- El-Fayoumi, S. H., Mahmoud, A. A. A., Fahmy, A., & Ibrahim, I. A. A. E. H. 2020. Effect of omega-3 fatty acids on glucose homeostasis: role of free fatty acid receptor 1. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393(10), 1797–1808.
- El-Shehawi, A. M., Alkafafy, M., El-Shazly, S., Sayed, S., Farouk, S., Alotaibi, S., Madkour, D. A., Khalifa, H. K., & Ahmed, M. M. 2021. Moringa oleifera leaves ethanolic extract ameliorates high fat diet-induced obesity in rats. *Journal of King Saud University - Science*, 33(6), 101552.
- Ennaceur, A., & Delacour, J. 1988. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*, 31(1), 47-59.
- Ennaceur, A., & Chazot, P. L. 2016. Preclinical animal anxiety research - flaws and prejudices. *Pharmacology Research & Perspectives*, 4(2), e00223.
- Eskelinen, M. H., Ngandu, T., Helkala, E., Tuomilehto, J., Nissinen, A., Soininen, H., & Kivipelto, M. 2008. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(7), 741-747.
- Esmail, M., Anwar, S., Kandeil, M., El-Zanaty, A. M., & Abdel-Gabbar, M. 2021. Effect of Nigella sativa, atorvastatin, or L-Carnitine on high fat diet-induced obesity in adult male Albino rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111818.
- Estes, WK, William K. 2014. Handbook of learning and cognitive processes., Volume 4, Attention and memory. s.l., Psychology Press, 77–236.
- Fahy, E., Subramaniam, S., Murphy, R. C., Nishijima, M., Raetz, C. R. H., Shimizu, T., Spener, F., van Meer, G., Wakelam, M. J. O., & Dennis, E. A. (2008). Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *Journal of Lipid Research*, 50(Supplement), S9-S14.
- Flachs, P., Horakova, O., Brauner, P., Rossmeisl, M., Pecina, P., Franssen-van Hal, N., Ruzickova, J., Sponarova, J., Drahotka, Z., Vlcek, C., Keijer, J., Houstek, J., & Kopecky, J. 2005. Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce β -oxidation in white fat. *Diabetologia*, 48(11), 2365-2375.

- Flôres, M. F., Martins, A., Schimidt, H. L., Santos, F. W., Izquierdo, I., Mello-Carpes, P. B., & Carpes, F. P. (2014). Effects of green tea and physical exercise on memory impairments associated with aging. *Neurochemistry International*
- Graham, H. N. 1992. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Preventive Medicine*, 21(3), 334–350.
- Frei, B., & Higdon, J. V. (2003). Antioxidant Activity of Tea Polyphenols In Vivo: Evidence from Animal Studies. *The Journal of Nutrition*, 133(10), 3275S-3284S.
- Gergerlioglu HS, Oz M, Demir EA, Nurullahoglu-Atalik KE, Yerlikaya FH. 2016. Environmental enrichment reverses cognitive impairments provoked by western diet in rats: role of corticosteroid receptors. *Life Sci* 148:279–285.
- Goñi Avelina Caridad, León, & Blanco, Diuris, & Peña, Amelia, & Ronda, Marisel, & González, Bárbara O., & Arteaga, María E., & Bada, Ana M., & González, Yana, & Mancebo, Axel. 2011. Valores hematológicos y bioquímicos de las ratas Sprague Dawley producidas en Cenpalab, Cenp: SPRD. *Redvet. Revista Electrónica de Veterinaria*, 12(11), 1-10.
- Goulart BK, de Lima MNM, de Farias CB, Reolon GK, Almeida VR, Quevedo J, Kapczinski F, Schröder N, Roesler R. 2010. Ketamine impairs recognition memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels. *Neuroscience* 167:969–973.
- Hagoort, P; Poeppel, D. 2013. The infrastructure of the language-ready brain. En M. A. Arbib (Ed.), *Language, music, and the brain: A mysterious relationship* (pp. 233-255). Cambridge, MA: MIT Press.
- Halberstadt, J., van Strien, T., de Vet, E., Eekhout, I., Braet, C., & Seidell, J. C. 2016. The association of eating styles with weight change after an intensive combined lifestyle intervention for children and adolescents with severe obesity. *Appetite*, 99, 82-90.
- Halliwell, B. 2006. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal of Neurochemistry*, 97(6), 1634-1658.

Hamdaoui, M. H., Snoussi, C., Dhaouadi, K., Fattouch, S., Ducroc, R., le Gall, M., & Bado, A. 2016. Tea decoctions prevent body weight gain in rats fed high-fat diet; black tea being more efficient than green tea. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, 6, 33–40.

Hammond, R; Tull, LE; Stackman, RW. 2004. On the delay-dependent involvement of the hippocampus in object recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory* 82(1): 26–34.

Haque, A. M., Hashimoto, M., Katakura, M., Hara, Y., & Shido, O. 2008. Green tea catechins prevent cognitive deficits caused by A β 1–40 in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 19(9), 619–626.

Hennig, J. A., Oby, E. R., Losey, D. M., Batista, A. P., Yu, B. M., & Chase, S. M. 2012. How learning unfolds in the brain: toward an optimization view. *Neuron*, 109(23), 3720–3735.

Ihedioha, J. I., Noel-Uneke, O. A., & Ihedioha, T. E. 2011. Reference values for the serum lipid profile of albino rats (*Rattus norvegicus*) of varied ages and sexes. *Comparative Clinical Pathology*, 22(1), 93–99.

Jonides, J; Lewis, RL; Nee, DE; Lustig, CA; Berman, MG; Moore, KS. 2008. The mind and brain of short-term memory. *Annual review of psychology* 59: 193–224.

Joseph, J. A., Casadesus, G., Smith, M. A., Perry, G., & Shukitt-Hale, B. 2013. Nutrients and Food Constituents in Cognitive Decline and Neurodegenerative Disease. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*, 373-390. Kälin, S., Heppner, F. L., Bechmann, I., Prinz, M., Tschöp, M. H., & Yi, C.-X.

Hypothalamic innate immune reaction in obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(6), 339-351. Khan, N., & Mukhtar, H. 2007. Tea polyphenols for health promotion. *Life Sciences*, 81(7), 519-533. Kiely K.M. 2014. Cognitive Function. In: Michalos A.C. (eds) *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Springer, Dordrecht.

King, J.R. Wyart V. 2021. The human brain encodes a chronicle of visual events at each instant of time thanks to the multiplexing of traveling waves. *J. Neurosci.*, 41, pp. 7224-7233.

Kreutzer, C., Peters, S., Schulte, D. M., Fangmann, D., Türk, K., Wolff, S., van Eimeren, T., Ahrens, M., Beckmann, J., Schafmayer, C., Becker, T., Kerby, T., Rohr, A., Riedel, C., Heinsen, F.-A., Degenhardt, F., Franke, A., Rosenstiel, P., Zubek, N., Laudes, M. 2017. Hypothalamic Inflammation in Human Obesity Is Mediated by Environmental and Genetic Factors. *Diabetes*, 66(9), 2407-2415.

Lavados J, Slachevsky A. 2013. *Neuropsicología: Bases neurales de los procesos mentales*. Santiago: Editorial Mediterráneo.

Ledesma, M. D., Martin, M. G., & Dotti, CG. 2012. Lipid changes in the aged brain: Effect on synaptic function and neuronal survival. *Progress in Lipid Research*, 51(1), 23-35.

Lewis, Y. 2016. *Human Brain: Facts, Functions & Anatomy*. Editor Taylor & Francis.

Li, F., Liu, B. bei, Cai, M., Li, J. jing, & Lou, S. 2018. Excessive endoplasmic reticulum stress and decreased neuroplasticity-associated proteins in prefrontal cortex of obese rats and the regulatory effects of aerobic exercise. *Brain Research Bulletin*, 140, 52-59.

Liu, Y., Yu, J., Shi, Y.-C., Zhang, Y., & Lin, S. 2019. The role of inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity-related cognitive impairment. *Life Sciences*, 233, 116707.

Liu, S. H., Chen, Y. C., Tzeng, H. P., & Chiang, M. T. 2021. Fish oil enriched ω -3 fatty acids ameliorates protein synthesis/degradation imbalance, inflammation, and wasting in muscles of diet-induced obese rats. *Journal of Functional Foods*, 70, 16-21.

LeMieux MJ, Kalupahana NS, Scoggin S, Moustaid-Moussa N. 2015. Eicosapentaenoic acid reduces adipocyte hypertrophy and inflammation in diet-induced obese mice in an adiposity-independent manner. *J Nutr* 145:411–417

Lorenz, M. 2013. Cellular targets for the beneficial actions of tea polyphenols. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(6), 1642S-1650S.

Lueptow, L. M. 2017. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. *Journal of Visualized Experiments*, 126.

Martins, L. B., Monteze, N. M., Calarge, C., Ferreira, A. V. M., & Teixeira, A. L. 2019. Pathways linking obesity to neuropsychiatric disorders. *Nutrition*, 66, 16-21.

McCarthy, AD; Etcheverry, SB; Cortizo, AM. 2001. Effect of advanced glycation endproducts on the secretion of insulin-like growth factor-I and its binding proteins: role in osteoblast development. *Acta diabetologica* 38(3): 113–22.

Miller, A. A., & Spencer, S. J. 2014. Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. *Brain, Behavior, and Immunity*, 42, 10-21.

Miller, GA. 1956. The Magical Number Seven, Plus or Minus Two Some Limits on Our Capacity for Processing Information. *101(2)*: 343–352.

Molina, N., Bolin, A., & Otton, R. 2015b. Green tea polyphenols change the profile of inflammatory cytokine release from lymphocytes of obese and lean rats and protect against oxidative damage. *International Immunopharmacology*, 28(2).

Molina, N., Bolin, A., & Otton, R. (2015a). Green tea polyphenols change the profile of inflammatory cytokine release from lymphocytes of obese and lean rats and protect against oxidative damage. *International Immunopharmacology*, 28(2), 985–996.

Mollet, GA. 2008. *Mollet Textbook Review: Fundamentals of Human Neuropsychology* 6th Edition By Bryan Kolb and Ian Q. Whishaw. Undergraduate Neuroscience Education 6th Edition.

Mollon, J., David, A. S., Zammit, S., Lewis, G., & Reichenberg, A. 2018. Course of Cognitive Development From Infancy to Early Adulthood in the Psychosis Spectrum. *JAMA Psychiatry*, 75(3), 270.

Molteni, R., Wu, A., Vaynman, S., Ying, Z., Barnard, R. J., & Gómez-Pinilla, F. 2004. Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*, 123(2), 429-440.

Morita-Takemura, S., & Wanaka, A. 2019. Blood-to-brain communication in the hypothalamus for energy intake regulation. *Neurochemistry International*, 128, 135-142.

- Mumby, DG; Tremblay, A; Lecluse, V; Lehmann, H. 2005. Hippocampal damage and anterograde object-recognition in rats after long retention intervals. *Hippocampus* 15(8): 1050–1056.
- Nakajo Y, Miyamoto S, Nakano Y, Xue JH, Hori T, Yanamoto H. 2008. Genetic increase in brain-derived neurotrophic factor levels enhances learning and memory. *Brain Res* 1241:103–109.
- Nanfaró F, Cabrera R, Bazzocchini V, Laconi M, Yunes R. 2010. Pregnenolone sulfate infused in lateral septum of male rats impairs novel object recognition memory. *Pharmacol Rep* 62:265–272
- Nasehi, M., Mosavi-Nezhad, S.-M., Khakpai, F., & Zarrindast, M.-R. 2018. The role of omega-3 on modulation of cognitive deficiency induced by REM sleep deprivation in rats. *Behavioural Brain Research*, 351, 152-160.
- Nealon, J. R., Blanksby, S. J., Mitchell, T. W., & Else, P. L. 2008. Systematic differences in membrane acyl composition associated with varying body mass in mammals occur in all phospholipid classes: an analysis of kidney and brain. *Journal of Experimental Biology*, 211(19), 3195-3204.
- Novelli, E.L.B., Diniz, Y.S., Galhardi, C.M., Ebaid, G.M.X., Rodrigues, H.G., Mani, F., Fernandes, A.A., Cicogna, A.C., Novelli Filho, J.L. 2007. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals*, 41:111.
- O'Brien, P. D., Hinder, L. M., Callaghan, B. C., & Feldman, E. L. 2017. Neurological consequences of obesity. *The Lancet Neurology*, 16(6), 465-477.
- Organización Mundial de la Salud. *Obesidad y sobrepeso*. 2013. Hoja informativa 311. <http://amro.who.int/common/Display.asp?Lang=E&RecID=10203>.
- Otaegui-Arrazola, A., Amiano, P., Elbusto, A., Urdaneta, E., & Martínez-Lage, P. 2013. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *European Journal of Nutrition*, 53(1), 1-23.
- Parletta, N., Milte, C. M., & Meyer, B. J. 2013. Nutritional modulation of cognitive function and mental health. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(5), 725-743.

Pathan AR, Gaikwad AB, Viswanad B, Ramarao P (2008) Rosiglitazone attenuates the cognitive deficits induced by high fat diet feeding in rats. *Eur J Pharmacol* 589:176–179.

Poddar, J., Pradhan, M., Ganguly, G., & Chakrabarti, S. 2019. Biochemical deficits and cognitive decline in brain aging: Intervention by dietary supplements. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 95, 70-80.

Prut, L., & Belzung, C. 2003. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology*, 463(1–3), 3–33.

Kravitz, A. V., O’Neal, T. J., & Friend, D. M. 2016. Do Dopaminergic Impairments Underlie Physical Inactivity in People with Obesity? *Frontiers in Human Neuroscience*, 10.

Rajaram, S., Valls-Pedret, C., Cofán, M., Sabaté, J., Serra-Mir, M., Pérez-Heras, A. M., Arechiga, A., Casaroli-Marano, R. P., Alforja, S., Sala-Vila, A., Doménech, M., Roth, I., Freitas-Simoes, T. M., Calvo, C., López-Illamola, A., Haddad, E., Bitok, E., Kazzi, N., Huey, L., Ros, E. 2017. The Walnuts and Healthy Aging Study (WAHA): Protocol for a Nutritional Intervention Trial with Walnuts on Brain Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, d.

Ranganath, C. 2006. Working memory for visual objects: Complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Neuroscience* 139(1): 277–289.

Rodrigo Rojas, ME. 2019. Actividad antioxidante del té verde nacional como prototipo de análisis para otros cultivos de clima tropical húmedo del Perú. Tesis Mg. Lima, Perú, UNMS. 72 p.

Safabakhsh, M., Alipoor, E., & Hosseinzadeh-Attar, M. J. 2019. Altered brain diagnostic techniques in obesity and related metabolic complications. *Obesity Medicine*, 15, 100117.

- Sah, S. K., Lee, C., Jang, J.-H., & Park, G. H. 2017. Effect of high-fat diet on cognitive impairment in triple-transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 493(1), 731-736.
- Scarabino, T. 2006. *Atlas of morphology and functional anatomy of the brain*. s.l., Springer, 127.
- Scarmeas, N., Anastasiou, C. A., & Yannakoulia, M. 2018. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *The Lancet Neurology*, 17(11), 1006-1015.
- Schmidt, H. L., Carrazoni, G. S., Garcia, A., Izquierdo, I., Mello-Carpes, P. B., & Carpes, F. P. 2021. Strength training or green tea prevent memory deficits in a β -amyloid peptide-mediated Alzheimer's disease model. *Experimental Gerontology*, 143, 111186.
- Seibenhener, M. L., & Wooten, M. C. 2015. Use of the Open Field Maze to Measure Locomotor and Anxiety-like Behavior in Mice. *Journal of Visualized Experiments*, 96.
- Shen, C. L., Han, J., Wang, S., Chung, E., Chyu, M. C., & Cao, J. J. 2015. Green tea supplementation benefits body composition and improves bone properties in obese female rats fed with high-fat diet and caloric restricted diet. *Nutrition Research*, 35(12), 1095–1105.
- Shen, L., & Ji, H.-F. 2018. Reciprocal interactions between resveratrol and gut microbiota deepen our understanding of molecular mechanisms underlying its health benefits. *Trends in Food Science & Technology*, 81, 232-236.
- ŞiK, A., van Nieuwehuyzen, P., Prickaerts, J., & Blokland, A. 2003. Performance of different mouse strains in an object recognition task. *Behavioural Brain Research*, 147(1–2), 49–54.
- Simopoulos, A. P. 2002. Omega-3 fatty acids in wild plants, nuts and seeds. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 11(s6), S163-S173.
- Sinclair AJ, Begg D, Mathai M, Weisinger RS. 2007. Omega 3 fatty acids and the brain: review of studies in depression. *Asia Pacific Journal Clinic Nutritional*. 16 Suppl 1:391-397.

- Spinelli, M., Fusco, S., & Grassi, C. 2020. Brain insulin resistance impairs hippocampal plasticity. *Vitamins and Hormones*, d.
- Spyridaki, E. C., Avgoustinaki, P. D., & Margioris, A. N. 2016. Obesity, inflammation and cognition. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 9, 169-175.
- Stiles, J; Jernigan, TL. 2010. The basics of brain development. *Neuropsychology review* 20(4): 327–48.
- Suzuki, T., Takagi, A. & Takahashi, M. 2012. Catechin-rich green tea extract increases serum cholesterol levels in normal diet- and high fat diet-fed rats. *BMC Proc* 6, p47.
- Tagliatela, G; Hogan, D; Zhang, W-R; Dineley, KT. 2009. Intermediate- and long-term recognition memory deficits in Tg2576 mice are reversed with acute calcineurin inhibition. *Behavioural Brain Research* 200(1): 95–99.
- Takeda, A., Sakamoto, K., Tamano, H. Kotaro Fukura ,Naoto Inui ,Sang Won Suh ,Seok-Joon ganó yHidehiko Yokogoshi. 2011. Facilitated Neurogenesis in the Developing Hippocampus After Intake of Theanine, an Amino Acid in Tea Leaves, and Object Recognition Memory. *Cell Mol Neurobiol* 31, 1079–1088.
- Taki, Y., Kinomura, S., Sato, K., Inoue, K., Goto, R., Okada, K., Uchida, S., Kawashima, R., & Fukuda, H. 2008. Relationship Between Body Mass Index and Gray Matter Volume in 1,428 Healthy Individuals. *Obesity*, 16(1), 119-124.
- Teyler, TJ; DiScenna, P. 1986. The hippocampal memory indexing theory. *Behavioral neuroscience* 100(2): 147–54.
- Tan, A., Sullenbarger, B., Prakash, R., McDaniel J.C. 2018. Supplementation with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid reduces high levels of circulating proinflammatory cytokines in aging adults: A randomized, controlled study *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 132, pp. 23-29.
- Tucsek, Z., Toth, P., Sosnowska, D., Gautam, T., Mitschelen, M., Koller, A., Szalai, G., Sonntag, W. E., Ungvari, Z., & Csiszar, A. 2013. Obesity in Aging Exacerbates Blood-Brain Barrier Disruption, Neuroinflammation, and Oxidative Stress in the Mouse Hippocampus: Effects on Expression of Genes Involved in

Beta-Amyloid Generation and Alzheimer's Disease. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(10), 1212-1226.

Vignes M, Maurice T, Lante F, Nedjar M, Thethi K, Guiramand J and Récasens M. 2006. Anxiolytic properties of green tea polyphenol (-)epigallocatechin gallate (EGCG). *Brain Res.*, 1110(1): 102-115.

Virtanen, J. K., Siscovick, D. S., Lemaitre, R. N., Longstreth, W. T., Spiegelman, D., Rimm, E. B., King, I. B., & Mozaffarian, D. 2013. Circulating Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Subclinical Brain Abnormalities on MRI in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Heart Association*, 2(5), d.

Vnek, N; Rothblat, LA. 1996. The Hippocampus and Long-Term Object Memory in the Rat. *The Journal of Neuroscience* 16(8): 2780–2787.

Wang, D., Gao, Q., Wang, T., Kan, Z., Li, X., Hu, L., Peng, C., Qian, F., Wang, Y., & Granato, D. 2020. Green tea polyphenols and epigallocatechin-3-gallate protect against perfluorodecanoic acid induced liver damage and inflammation in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Food Research International*, 127, 108628.

Williams, K. W., & Elmquist, J. K. (2012). From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nature Neuroscience*, 15(10), 1350-1355.

Willis, L. M., Shukitt-Hale, B., Cheng, V., & Joseph, J. A. 2008. Dose-dependent effects of walnuts on motor and cognitive function in aged rats. *British Journal of Nutrition*, 101(8), 1140-1144.

Williams, RW; Herrup, K. 1998. The Control of Neuron Number. *The Annual Review of Neuroscience* 11: 423–453.

Wu, A., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. 2004. Dietary Omega-3 Fatty Acids Normalize BDNF Levels, Reduce Oxidative Damage, and Counteract Learning Disability after Traumatic Brain Injury in Rats. *Journal of Neurotrauma*, 21(10), 1457-1467.

Woodie, L., & Blythe, S. 2017. The differential effects of high-fat and high-fructose diets on physiology and behavior in male rats. *Nutritional Neuroscience*, 21(5), 328-336.

Xu H, Barnes GT, Yang Q, (2003) Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal Clinics Investigation*. 112(12):1821-1830.

Xu, Y., Ku, B., Cui, L., Li, X., Barish, P. A., Foster, T. C., & Ogle, W. O. 2007. Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. *Brain Research*, 1162, 9–18.

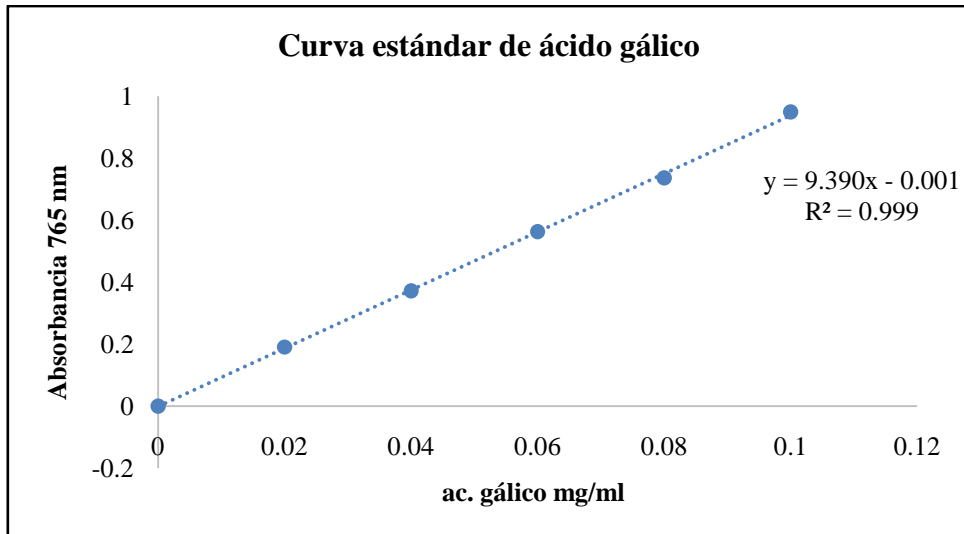
Yakoob, M. Y., Micha, R., Khatibzadeh, S., Singh, G. M., Shi, P., Ahsan, H., Balakrishna, N., Brahman, G. N. V., Chen, Y., Afshin, A., Fahimi, S., Danaei, Powles, J. W., Ezzati, M., & Mozaffarian, D. 2016. Impact of Dietary and Metabolic Risk Factors on Cardiovascular and Diabetes Mortality in South Asia: Analysis From the 2010 Global Burden of Disease Study. *American Journal of Public Health*, 106(12)

Yan, Z., Zhong, Y., Duan, Y., Chen, Q., & Li, F. 2020. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits. *Animal Nutrition*, 6(2), 115-123.

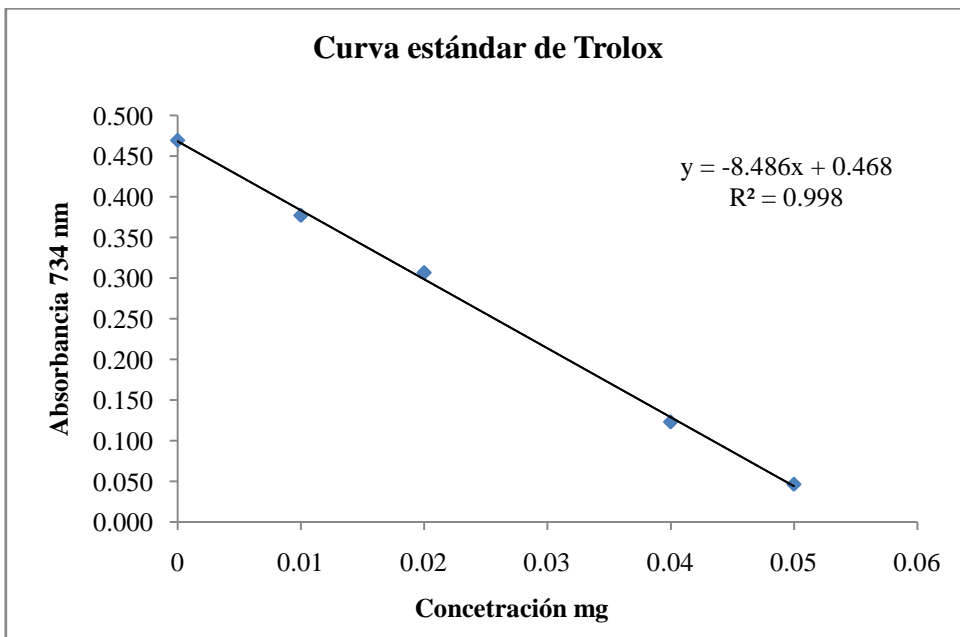
Zanini, P., Arbo, B. D., Niche, G., Czarnabay, D., Benetti, F., Ribeiro, M. F., & Cecconello, A. L. 2017. Diet-induced obesity alters memory consolidation in female rats. *Physiology & Behavior*, 180, 91-97.

VIII. ANEXOS

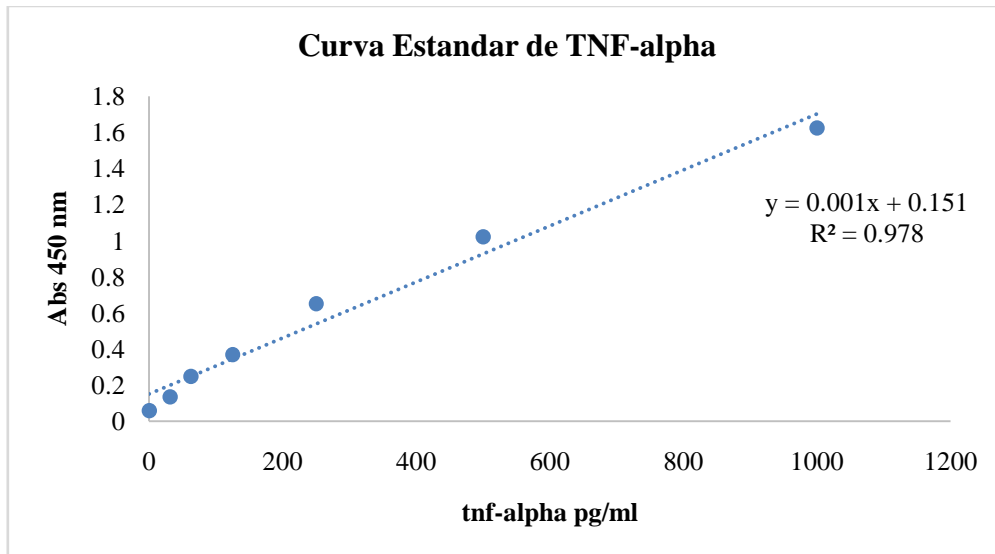
Anexo 1. Curva estándar de ácido gálico para la determinación de compuestos fenólicos del té verde



Anexo 2. Curva estándar de Trolox para la determinación de la actividad antioxidante del té verde



Anexo 3. Curva estándar del factor de necrosis tumoral alpha para la determinación del marcador proinflamatorio en las ratas obesas



Anexo 4. Composición de suplemento nutricional omega 3 de la marca MAXXOMEGA



Anexo 5. Comparación del peso final del grupo control e inducido a la obesidad al final del periodo de inducción a la obesidad (Fase I)

Prueba T de student

Tratamiento	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor	Significancia (P < 0.05)
Dieta estándar vs Dieta obesogénica	5 20	299.6 387.4	87.85	0.000	Si

Anexo 6. Comparación del incremento de peso al término del periodo de inducción a la obesidad (Fase I)

Prueba T de student

Tratamiento	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor	Significancia (P < 0.05)
Dieta estándar vs Dieta obesogénica	5 20	54.8 127.1	72.25	0.000	Si

Anexo 7. Comparación los parámetros biométricos e índice corporal y glucosa al término del periodo de inducción a la obesidad (Fase I)

Registro de la Longitud Nasal-Anal

Prueba T de student

Tratamiento	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor	Significancia (P < 0.05)
Dieta estándar vs Dieta obesogénica	5 20	21.58 21.96	0.380	0.274	No

Registro del Índice de Lee

Prueba T de student

Tratamiento	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor	Significancia (P < 0.05)
Dieta estándar vs Dieta obesogénica	5 20	280.24 331.9	51.650.000	0.001	Sí

Anexo 8. Peso final de los tratamientos durante la Fase II

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente <0.05)	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif.	Sig (p
Tratamiento	4	48784	12196.1	35.72	0.000	18.4792	87.72%	Sí	
Error	20	6830	341.5						
Total	24	55614							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	74.8	(39.8, 109.8)	0.000	Sí
3 - 1	119.2	(84.2, 154.2)	0.000	Sí
4 - 1	104.6	(69.6, 139.6)	0.000	Sí
5 - 1	115.0	(80.0, 150.0)	0.000	Sí
3 - 2	44.4	(9.4, 79.4)	0.009	Sí
4 - 2	29.8	(-5.2, 64.8)	0.119	No
5 - 2	40.2	(5.2, 75.2)	0.019	Sí
4 - 3	-14.6	(-49.6, 20.4)	0.724	No
5 - 3	-4.2	(-39.2, 30.8)	0.996	No
4 - 4	10.4	(-24.6, 45.4)	0.897	No

Anexo 9. Comparación de la ganancia de peso al término de la Fase II

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA								
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p <0.05)
Tratamiento	4	4403	1100.9	8.32	0.000	11.4996	62.48%	Sí
Error	20	2645	132.2					
Total	24	7048						

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	22.60	(0.85, 44.35)	0.039	Sí
3 - 1	26.00	(4.25, 47.75)	0.014	Sí
4 - 1	40.80	(19.05, 62.55)	0.000	Sí
5 - 1	28.20	(6.45, 49.95)	0.007	Sí
3 - 2	3.40	(-18.35, 25.15)	0.989	No
4 - 2	18.20	(-3.55, 39.95)	0.130	No
5 - 2	5.60	(-16.15, 27.35)	0.936	No
4 - 3	14.80	(-6.95, 36.55)	0.286	No
5 - 3	2.20	(-19.55, 23.95)	0.998	No
5 - 4	-12.60	(-34.35, 9.15)	0.438	No

Anexo 10. Consumo de alimento durante la fase II

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA								
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p <0.05)
Tratamiento	4	41.84	10.460	10.10	0.00	1.01785	60.26%	Sí
Error	20	20.72	1.036					
Total	24	62.56						

Prueba de Comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	1.602	(-0.324, 3.527)	0.133	No
3 - 1	3.839	(1.913, 5.764)	0.000	Sí
4 - 1	2.208	(0.283, 4.134)	0.020	Sí
5 - 1	2.922	(0.997, 4.848)	0.002	Sí
3 - 2	2.237	(0.311, 4.162)	0.018	Sí
4 - 2	0.607	(-1.319, 2.53)	0.877	No
5 - 2	1.320	(-0.605, 3.246)	0.279	No
4 - 3	-1.630	(-3.556, 0.295)	0.123	No
5 - 3	-0.916	(-2.842, 1.009)	0.620	No
5 - 4	0.714	(-1.212, 2.639)	0.800	No

Anexo 11. Comparación de la LNA al término de la fase II

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p <0.05)	
Tratamiento	4	0.5776	0.1444	0.22	0.925	11.4996	4.18%	No	
Error	20	13.2560	0.6628						
Total	24	13.8336							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	0.440	(-1.100, 1.980)	0.910	No
3 - 1	0.200	(-1.340, 1.740)	0.995	No
4 - 1	0.080	(-1.460, 1.620)	1.000	No
5 - 1	0.100	(-1.440, 1.640)	1.000	No
3 - 2	-0.240	(-1.780, 1.300)	0.990	No
4 - 2	-0.360	(-1.900, 1.180)	0.954	No
5 - 2	-0.340	(-1.880, 1.200)	0.963	No
4 - 3	-0.120	(-1.660, 1.420)	0.999	No
5 - 3	-0.100	(-1.640, 1.440)	1.000	No
5 - 4	0.020	(-1.520, 1.560)	1.000	No

Anexo 12. Comparación del Índice de lee de los 5 tratamientos al termino de la fase de suplementación.

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ² Dif.	Sig (p <0.05)	
Tratamiento	4	3626	906.6	6.60	0.001	11.7202	56.90%	Sí	
Error	20	2747	137.4						
Total	24	6374							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	15.08	(-7.09, 37.25)	0.286	No
3 - 1	30.56	(8.39, 52.73)	0.004	Sí
4 - 1	28.28	(6.11, 50.45)	0.009	Sí
5 - 1	31.24	(9.07, 53.41)	0.003	Sí
3 - 2	15.48	(-6.69, 37.65)	0.263	No
4 - 2	13.20	(-8.97, 35.37)	0.411	No
5 - 2	16.16	(-6.01, 38.33)	0.227	No
4 - 3	-2.28	(-24.45, 19.89)	0.998	No
5 - 3	0.68	(-21.49, 22.85)	1.000	No
5 - 4	2.96	(-19.21, 25.13)	0.994	No

Anexo 13. Comparación de los niveles de glucosa en sangre de los 5 tratamientos al final de suplementación.

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p <0.05)	
Tratamiento	4	462	115.5	7.17	0.001	4.01248	58.93%	Sí	
Error	20	322	16.1						
Total	24	784							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	11.80	(4.21, 19.39)	0.001	Sí
3 - 1	3.40	(-4.19, 10.99)	0.671	No
4 - 1	4.20	(-3.39, 11.79)	0.482	No
5 - 1	9.60	(2.01, 17.19)	0.009	Sí
3 - 2	-8.40	(-15.99, -0.81)	0.026	Sí
4 - 2	-7.60	(-15.19, -0.01)	0.050	Sí
5 - 2	-2.20	(-9.79, 5.39)	0.906	No
4 - 3	0.80	(-6.79, 8.39)	0.998	No
5 - 3	6.20	(-1.39, 13.79)	0.145	No
5 - 4	5.40	(-2.19, 12.99)	0.247	No

Anexo 14. Comparación de los niveles de HDL de los 5 tratamientos al final de la fase de suplementación

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p <0.05)	
Tratamiento	4	1573.4	393.36	7.047	0.000	3.25883	88.11%	Sí	
Error	20	212.4	10.62						
Total	24	1785.8							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	-19.60	(-25.76, -13.44)	0.000	Sí
3 - 1	-19.00	(-25.16, -12.84)	0.000	Sí
4 - 1	-18.40	(-24.56, -12.24)	0.000	Sí
5 - 1	-21.60	(-27.76, -15.44)	0.000	Sí
3 - 2	0.60	(-5.56, 6.76)	0.998	No
4 - 2	1.20	(-4.96, 7.36)	0.976	No
5 - 2	-2.00	(-8.16, 4.16)	0.865	No
4 - 3	0.60	(-5.56, 6.76)	0.998	No
5 - 3	-2.60	(-8.76, 3.56)	0.717	No
5 - 4	-3.20	(-9.36, 2.96)	0.543	No

Anexo 15. Comparación del nivel de triglicéridos de los 5 tratamientos al final de la fase II.

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig, (p <0.05)	
Tratamiento	4	6097.6	1524.4	81.87	0.000	4.315	94.24%	Sí	
Error	20	372.4	18.62						
Total	24	6470.0							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	39.00	(30.84, 47.16)	0.000	Sí
3 - 1	23.40	(15.24, 31.56)	0.000	Sí
4 - 1	4.60	(-3.56, 12.76)	0.464	No
5 - 1	-1.00	(-9.16, 7.16)	0.996	No
3 - 2	-15.60	(-23.76, -7.44)	0.000	Sí
4 - 2	-34.40	(-42.56, -26.24)	0.000	Sí
5 - 2	-40.00	(-48.16, -31.84)	0.000	Sí
4 - 3	-18.80	(-26.96, -10.64)	0.000	Sí
5 - 3	-24.40	(-32.56, -16.24)	0.000	Sí
5 - 4	-5.60	(-13.76, 2.56)	0.279	No

Anexo 16. Comparación de los niveles de TNF-alpha (pg/ml) de los 5 tratamientos al final de la fase II

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p <0.05)	
Tratamiento	4	235491	58872.8	154.12	0.000	19.5446	96.86%	Sí	
Error	20	7640	382.0						
Total	24	243131							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	302.0	(265.0, 339.0)	0.000	Sí
3 - 1	118.8	(81.8, 155.7)	0.000	Sí
4 - 1	146.3	(109.3, 183.2)	0.000	Sí
5 - 1	110.7	(73.8, 147.7)	0.000	Sí
3 - 2	-183.3	(-220.2, -146.3)	0.000	Sí
4 - 2	-155.8	(-192.7, -118.8)	0.000	Sí
5 - 2	-191.3	(-228.3, -154.3)	0.000	Sí
4 - 3	27.5	(-9.5, 64.5)	0.211	No
5 - 3	-8.0	(-45.0, 29.0)	0.965	No
5 - 4	-35.5	(-72.5, 1.5)	0.064	No

Anexo 17. Comparación del tiempo de exploración del objeto nuevo (b) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p <0.05)	
Tratamiento	4	860.55	215.138	53.17	0.000	2.011	91.40%	Sí	
Error	20	80.93	4.047						
Total	24	941.48							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	7.37	(3.56, 11.17)	0.000	Sí
3 - 1	7.40	(3.60, 11.21)	0.000	Sí
4 - 1	12.24	(8.43, 16.04)	0.000	Sí
5 - 1	17.69	(13.88, 21.49)	0.000	Sí
3 - 2	0.04	(-3.77, 3.84)	1.000	No
4 - 2	4.87	(1.06, 8.67)	0.008	Sí
5 - 2	10.32	(6.51, 14.12)	0.000	Sí
4 - 3	4.83	(1.03, 8.64)	0.009	Sí
5 - 3	10.28	(6.48, 14.09)	0.000	Sí
5 - 4	5.45	(1.64, 9.26)	0.003	Sí

Anexo 18. Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA								
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p <0.05)
Tratamiento	4	14.62	3.654	2.79	0.054	1.1441	35.83%	No
Error	20	26.18	1.309					
Total	24							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	1.034	(-1.130, 3.198)	0.617	No
3 - 1	0.858	(-1.306, 3.022)	0.759	No
4 - 1	-0.738	(-2.902, 1.426)	0.843	No
5 - 1	-0.776	(-2.940, 1.388)	0.818	No
3 - 2	-0.176	(-2.340, 1.988)	0.999	No
4 - 2	-1.772	(-3.936, 0.392)	0.143	No
5 - 2	-1.810	(-3.974, 0.354)	0.130	No
4 - 3	-1.596	(-3.760, 0.568)	0.218	No
5 - 3	-1.634	(-3.798, 0.530)	0.200	No

Anexo 19. Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo

Comparación del tiempo de exploración total del objeto familiar (a) y el objeto nuevo (b) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA								
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p < 0.05)
Tratamiento	4	738.19	184.548	48.27	0.000	1.955	90.61%	Sí
Error	20	76.46	3.823					
Total	24							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	8.42	(4.72, 12.12)	0.000	Sí
3 - 1	8.19	(4.49, 11.89)	0.000	Sí
4 - 1	10.71	(7.02, 14.41)	0.000	Sí
5 - 1	16.93	(13.23, 20.62)	0.000	Sí
3 - 2	-0.23	(-3.92, 3.47)	1.000	No
4 - 2	2.30	(-1.40, 5.99)	0.371	No
5 - 2	8.51	(4.81, 12.21)	0.000	Sí
4 - 3	2.52	(-1.18, 6.22)	0.284	No
5 - 3	8.73	(5.04, 12.43)	0.000	Sí
5 - 4	6.21	(2.51, 9.91)	0.001	Sí

Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) del tratamiento estándar en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo

Prueba T de student

Tratamiento 1	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor Significancia (P < 0.05)
Objeto familiar (a)	5	5.66		
vs			3.52	0.000
Objeto nuevo (b)	20	2.14	105	Sí

Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) del tratamiento obesogénico en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo

Prueba T de student

Tratamiento 2	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor	Significancia (P < 0.05)
---------------	---	-------	-----------------------------	---------	--------------------------

Objeto familiar (a)	5	3.18			
vs				9.850.013	Sí
Objeto nuevo (b)		513.03			

Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) del tratamiento con té verde en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo

Prueba T de student

Tratamiento 3	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor	Significancia (P < 0.05)
---------------	---	-------	-----------------------------	---------	--------------------------

Objeto familiar (a)	5	3.02			
vs			10.06	0.001	Sí
Objeto nuevo (b)	5	13.03			

Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) del tratamiento con omega 3 en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo

Prueba T de student

Tratamiento 4	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor	Significancia (P < 0.05)
---------------	---	-------	-----------------------------	---------	--------------------------

Objeto familiar (a)	5	1.404			
vs			16.4920.000		Sí
Objeto nuevo (b)	5	17.09			

Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) del tratamiento con te verde + omega 3 en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo

Prueba T de student

Tratamiento	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor	Significancia (P < 0.05)
Objeto familiar (a)	5	1.37			
vs			21.980.000		Sí
Objeto nuevo (b)	523.35				

Comparación del índice de discriminación absoluto (d1) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p < 0.05)	
Tratamiento	4	1034.4	257.854	37.61	0.000	2.6185	88.26%	Sí	
Error	20	134.1	6.857						
Total	24								

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	6.72	(1.76, 11.67)	0.005	Sí
3 - 1	6.93	(1.98, 11.88)	0.004	Sí
4 - 1	13.36	(8.40, 18.31)	0.000	Sí
5 - 1	18.85	(13.89, 23.80)	0.000	Sí
3 - 2	0.21	(-4.74, 5.17)	1.000	No
4 - 2	6.64	(1.69, 11.59)	0.006	Sí
5 - 2	12.13	(7.17, 17.08)	0.000	Sí
4 - 3	6.43	(1.47, 11.38)	0.007	Sí
5 - 3	11.92	(6.96, 16.87)	0.000	Sí
5 - 4	5.49	(0.53, 10.44)	0.026	Sí

Anexo 21 Comparación del índice de discriminación relativo (d2) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p < 0.05)	
Tratamiento	4	0.8895	257.854	12.05	0.000	0.1359	70.67%	Sí	
Error	20	0.3691	6.857						
Total	24								

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	0.1180	(-0.1390, 0.3750)	0.651	No
3 - 1	0.1960	(-0.0610, 0.4530)	0.192	No
4 - 1	0.4700	(0.2130, 0.7270)	0.000	Sí
5 - 1	0.4660	(0.2090, 0.7230)	0.000	Sí
3 - 2	0.0780	(-0.1790, 0.3350)	0.891	No
4 - 2	0.3520	(0.0950, 0.6090)	0.005	Sí
5 - 2	0.3480	(0.0910, 0.6050)	0.005	Sí
4 - 3	0.2740	(0.0170, 0.5310)	0.033	Sí
5 - 3	0.2700	(0.0130, 0.5270)	0.037	Sí
5 - 4	-0.0040	(-0.2610, 0.2530)	1.000	No

Anexo 22. Comparación del índice de preferencia (d3) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de corto plazo

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p < 0.05)	
Tratamiento	4	2026.3	506.58	10.27	0.000	7.022	67.26%	Sí	
Error	20	0986.3	49.32						
Total	24								

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
-----------------------------------	----------------------	----------------------	------------------	---------------

2 - 1	7.59	(-5.69, 20.88)	0.451	No
3 - 1	8.20	(-5.08, 21.49)	0.376	No
4 - 1	23.79	(10.51, 37.07)	0.000	Sí
5 - 1	21.41	(8.13, 34.70)	0.001	Sí
3 - 2	0.61	(-12.67, 13.90)	1.000	No
4 - 2	16.20	(2.91, 29.48)	0.012	Sí
5 - 2	13.82	(0.54, 27.11)	0.039	Sí
4 - 3	15.59	(2.30, 28.87)	0.017	Sí
5 - 3	13.21	(-0.07, 26.49)	0.052	No
5 - 4	-2.38	(-15.66, 10.91)	0.983	No

Anexo 23. Comparación del tiempo de exploración del objeto nuevo (b) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig	(p <0.05)
Tratamiento	4	2026.3	546.43	29.54	0.000	2.15	85.52%	Sí	
Error	20	0986.3	92.50						
Total	24								

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	6.29	(2.22, 10.35)	0.001	Sí
3 - 1	13.77	(9.71, 17.84)	0.000	Sí
4 - 1	7.61	(3.54, 11.68)	0.000	Sí
5 - 1	11.03	(6.96, 15.10)	0.000	Sí
3 - 2	7.49	(3.42, 11.56)	0.000	Sí
4 - 2	1.32	(-2.75, 5.39)	0.865	No
5 - 2	4.75	(0.68, 8.81)	0.017	Sí
4 - 3	-6.17	(-10.23, -2.10)	0.002	Sí
5 - 3	-2.74	(-6.81, 1.33)	0.294	No
5 - 4	3.42	(-0.64, 7.49)	0.126	No

Anexo 24. Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p < 0.05)	
Tratamiento	4	268.70	67.176	17.74	0.000	1.946	78.01	Sí	
Error	20	75.75	3.788						
Total	24								

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	9.98	(6.30, 13.66)	0.000	Sí
3 - 1	7.41	(3.73, 11.09)	0.000	Sí
4 - 1	5.63	(1.94, 9.31)	0.002	Sí
5 - 1	5.56	(1.87, 9.24)	0.002	Sí
3 - 2	-2.57	(-6.25, 1.11)	0.264	No
4 - 2	-4.35	(-8.03, -0.67)	0.016	Sí
5 - 2	-4.42	(-8.10, -0.74)	0.014	Sí
4 - 3	-1.78	(-5.47, 1.90)	0.605	No
5 - 3	-1.85	(-5.54, 1.83)	0.570	No
5 - 4	-0.07	(-3.75, 3.61)	1.000	No

Anexo 25. Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo

Comparación del tiempo de exploración total del objeto familiar (a) y el objeto nuevo (b) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p < 0.05)
Tratamiento	4	1272.5	318.13	40.87	0.000	2.79	89.10	Sí
Error	20	155.77.784						
Total	24	1428.2						

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	14.66	(9.39, 19.94)	0.000	Sí
3 - 1	20.98	(15.71, 26.26)	0.000	Sí
4 - 1	13.23	(7.96, 18.51)	0.000	Sí
5 - 1	17.39	(12.11, 22.67)	0.000	Sí
3 - 2	6.32	(1.04, 11.60)	0.014	Sí
4 - 2	-1.43	(-6.71, 3.85)	0.924	No
5 - 2	2.72	(-2.55, 8.00)	0.548	No
4 - 3	-7.75	(-13.03, -2.47)	0.002	No
5 - 3	-3.60	(-8.87, 1.68)	0.285	No
5 - 4	4.15	(-1.12, 9.43)	0.169	No

Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) del tratamiento estándar en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo

Prueba T de student

Tratamiento 1	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor	Significancia (P < 0.05)
Objeto familiar (a)	5	5.63			
vs			4.56	0.003	Sí
Objeto nuevo (b)	20	10.19			

Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) del tratamiento obesogénico en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo

Prueba T de student

Tratamiento 2	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor	Significancia (P < 0.05)
Objeto familiar (a) vs Objeto nuevo (b)	5 5	15.61 16.48	0.87	0.635	No

Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) del tratamiento con té verde en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo

Prueba T de student

Tratamiento 3	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor	Significancia (P < 0.05)
Objeto familiar (a) vs Objeto nuevo (b)	5 5	15.61 23.97	8.36	0.000	Sí

Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) del tratamiento con omega 3 en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo

Prueba T de student

Tratamiento 4	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor	Significancia (P < 0.05)
Objeto familiar (a) vs Objeto nuevo (b)	5 5	11.26 17.80	112 6.54	0.003	Sí

Comparación del tiempo de exploración del objeto familiar (a) vs el objeto nuevo (b) del tratamiento con te verde + omega 3 en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo

Prueba T de student

Tratamiento	N	Media	Diferencia= $\mu(1)-\mu(2)$	p valor	Significancia (P < 0.05)
Objeto familiar (a)	5	11.19			
vs			10.036	0.000	Sí
Objeto nuevo (b)	5	22.226			

Anexo 26. Comparación del índice de discriminación absoluto (d1) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA									
Fuente <0.05)	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif.	Sig (p)
Tratamiento	4	238.61	59.654	12.07	0.000	2.223	70.70%		Sí
Error	20	98.89	4.944						
Total	24								

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	-3.69	(-7.90, 0.51)	0.103	No
3 - 1	4.36	(0.16, 8.57)	0.040	Sí
4 - 1	1.98	(-2.22, 6.19)	0.629	No
5 - 1	4.68	(0.47, 8.88)	0.025	Sí
3 - 2	8.06	(3.85, 12.26)	0.000	Sí
4 - 2	5.67	(1.47, 9.88)	0.005	Sí
5 - 2	8.37	(4.16, 12.57)	0.000	Sí
4 - 3	-2.38	(-6.59, 1.82)	0.460	No
5 - 3	0.31	(-3.89, 4.52)	0.999	No
5 - 4	2.69	(-1.51, 6.90)	0.341	No

Anexo 27. Comparación del índice de discriminación relativo (d2) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA								
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p <0.05)
Tratamiento	4	0.2406	0.0601	8.72	0.000	0.0830	63.55%	Sí
Error	20	0.1380	0.0069					
Total	24							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	-0.2680	(-0.4251, -0.1109)	0.000	Sí
3 - 1	-0.0500	(-0.2071, 0.1071)	0.873	No
4 - 1	-0.0620	(-0.2191, 0.0951)	0.762	No
5 - 1	-0.0080	(-0.1651, 0.1491)	1.000	No
3 - 2	0.2180	(0.0609, 0.3751)	0.004	Sí
4 - 2	0.2060	(0.0489, 0.3631)	0.007	Sí
5 - 2	0.2600	(0.1029, 0.4171)	0.001	Sí
4 - 3	-0.0120	(-0.1691, 0.1451)	0.999	No
5 - 3	0.0420	(-0.1151, 0.1991)	0.928	No
5 - 4	0.0540	(-0.1031, 0.2111)	0.840	No

Anexo 28. Comparación del índice de preferencia (d3) de los 5 tratamientos en la prueba NOR en el análisis de la memoria de largo plazo

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA								
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p <0.05)
Tratamiento	4	444.8	111.20	3.65	0.022	5.517	42.21%	Sí
Error	20	608.9	30.45					
Total	24							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
-----------------------------------	----------------------	----------------------	------------------	---------------

2 - 1	-10.82	(-21.26, -0.38)	0.040	Sí
3 - 1	0.53	(-9.90, 10.97)	1.000	No
4 - 1	-3.02	(-13.45, 7.42)	0.907	No
5 - 1	-0.42	(-10.86, 10.02)	1.000	No
3 - 2	11.35	(0.92, 21.79)	0.029	Sí
4 - 2	7.80	(-2.63, 18.24)	0.207	No
5 - 2	10.40	(-0.04, 20.84)	0.051	No
4 - 3	-3.55	(-13.99, 6.89)	0.844	No
5 - 3	-0.96	(-11.39, 9.48)	0.999	No
5 - 4	2.59	(-7.84, 13.03)	0.944	No

Anexo 29. Comparación del tiempo de congelación de los 5 tratamientos en la prueba de campo abierto
Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA								
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p <0.05)
Tratamiento	4	217.4	54.338	6.82	0.001	0.0830	63.55%	
Sí								
Error	20	159.3	7.966					
Total	24	376.7						

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	0.53	(-4.81, 5.87)	0.998	No
3 - 1	0.34	(-5.00, 5.68)	1.000	No
4 - 1	7.44	(2.10, 12.78)	0.004	Sí
5 - 1	4.56	(-0.78, 9.90)	0.117	No
3 - 2	-0.19	(-5.53, 5.15)	1.000	No
4 - 2	6.92	(1.58, 12.26)	0.007	Sí
5 - 2	4.04	(-1.30, 9.38)	0.199	No
4 - 3	7.10	(1.76, 12.44)	0.006	Sí
5 - 3	4.22	(-1.12, 9.56)	0.166	No
5 - 4	-2.88	(-8.22, 2.46)	0.506	No

Anexo 30. Comparación del tiempo de latencia de los 5 tratamientos en la prueba de campo abierto

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA								
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p < 0.05)
Tratamiento	4	3.284	0.8210	1.04	0.411	0.888	17.23%	No
Error	20	15.775	0.7887					
Total	24							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	-0.738	(-2.418, 0.942)	0.686	No
3 - 1	-0.948	(-2.628, 0.732)	0.463	No
4 - 1	-0.394	(-2.074, 1.286)	0.954	No
5 - 1	-0.938	(-2.618, 0.742)	0.473	No
3 - 2	-0.210	(-1.890, 1.470)	0.995	No
4 - 2	0.344	(-1.336, 2.024)	0.971	No
5 - 2	-0.200	(-1.880, 1.480)	0.996	No
4 - 3	0.554	(-1.126, 2.234)	0.858	No
5 - 3	0.010	(-1.670, 1.690)	1.000	No
5 - 4	-0.544	(-2.224, 1.136)	0.866	No

Anexo 31. Comparación de la actividad locomotora de los 5 tratamientos en la prueba de campo abierto

Análisis de Varianza

Resumen del modelo ANOVA								
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p	S	R ²	Dif. Sig (p < 0.05)
Tratamiento	4	964.2	241.04	16.11	0.000	3.8678	76.32%	Sí
Error	20	299.2	14.96					
Total	24							

Prueba de comparaciones múltiples de Tukey

Diferencia de Tratamiento niveles	Diferencia de medias	IC simultáneo de 95%	Valor p ajustado	Significativo
2 - 1	5.20	(-2.12, 12.52)	0.248	No
3 - 1	10.40	(3.08, 17.72)	0.003	Sí
4 - 1	8.40	(1.08, 15.72)	0.020	Sí
5 - 1	18.80	(11.48, 26.12)	0.000	Sí
3 - 2	5.20	(-2.12, 12.52)	0.248	No
4 - 2	3.20	(-4.12, 10.52)	0.689	No
5 - 2	13.60	(6.28, 20.92)	0.000	Sí
4 - 3	-2.00	(-9.32, 5.32)	0.922	No
5 - 3	8.40	(1.08, 15.72)	0.020	Sí
5 - 4	10.40	(3.08, 17.72)	0.003	Sí

Anexo 32. Coeficiente de correlación de pearson del mapa de correlación global de parámetros bioquímico, antropométrico, inmunológico y comportamentales.

	Tnf-a	Glucosa	TG	c-HDL	P.final	Consumo de alimento	Ganancia de peso	I . lee	Inmovilización
Glucosa	0.598								
TG	0.779	0.390							
c-HDL	-0.616	-0.483	-0.397						
Peso final	0.368	0.319	0.146	-0.804					
Consumo de A.	0.121	0.117	0.060	-0.515	0.841				
Ganancia de peso	0.338	0.206	0.054	-0.611	0.806	0.560			
Indice lee	0.149	0.109	0.017	-0.649	0.701	0.658	0.541		
Inmovilización	0.057	-0.129	-0.450	-0.205	0.377	0.258	0.504	0.289	
Latencia	-0.194	-0.267	-0.231	0.484	-0.317	-0.126	-0.266	-0.276	0.094
A.L	0.114	0.213	-0.203	-0.621	0.754	0.700	0.517	0.568	0.447
T.E.Total M.C.P	0.328	0.376	-0.106	-0.778	0.745	0.506	0.614	0.589	0.518
T.E.O.Nuevo M.C.P	0.258	0.303	-0.209	-0.733	0.701	0.464	0.578	0.603	0.595
T.E.O.Familiar M.C.P	0.238	0.242	0.524	0.010	-0.008	0.054	-0.005	-0.237	-0.517
d1 M.C.P	0.203	0.249	-0.275	-0.678	0.657	0.423	0.540	0.601	0.643
d2 M.C.P	0.203	0.249	-0.275	-0.678	0.657	0.423	0.540	0.601	0.643
d3 M.C.P	0.184	0.005	-0.306	-0.510	0.550	0.344	0.501	0.496	0.759
T.E.Total M.L.P	0.537	0.387	0.439	-0.764	0.827	0.722	0.563	0.660	0.168
T.E.O.Nuevo M.L.P	0.245	0.277	0.169	-0.673	0.844	0.799	0.537	0.687	0.185

T.E.O.Familiar M.L.P	0.794	0.435	0.692	-0.687	0.586	0.428	0.450	0.449	0.101
d1 M.L.P	-0.413	-0.114	-0.452	-0.233	0.429	0.391	0.155	0.296	0.193
d2 M.L.P	-0.715	-0.383	-0.688	0.233	-0.063	-0.018	-0.185	-0.074	0.096
d3 M.L.P	-0.591	-0.312	-0.506	0.187	0.034	0.142	-0.067	0.092	0.012
	Latencia		Act. locomotora						
A.L	-0.225								
T.E.Total M.C.P	-0.198	0.791	T.E.Total M.C.P						
T.E.O.Nuevo M.C.P	-0.159	0.789	0.979	T.E.O.Nuevo M.C.P					
T.E.O.Familiar M.C.P	-0.125	-0.219	-0.189	-0.386	T.E.O.Familiar M.C.P				
d1 M.C.P	-0.137	0.758	0.923	0.981	-0.548	d1 M.C.P			
d2 M.C.P	-0.137	0.758	0.923	0.981	-0.548	1.000	d2 M.C.P		
d3 M.C.P	0.005	0.567	0.705	0.811	-0.717	0.880	0.880	d3 M.C.P	
T.E.Total M.L.P	-0.201	0.560	0.634	0.562	0.160	0.494	0.494	0.320	
T.E.O.Nuevo M.L.P	-0.260	0.657	0.636	0.578	0.091	0.518	0.518	0.334	
T.E.O.Familiar M.L.P	-0.067	0.281	0.465	0.393	0.212	0.331	0.331	0.218	
d1 M.L.P	-0.173	0.494	0.394	0.405	-0.167	0.396	0.396	0.280	
d2 M.L.P	-0.077	0.128	0.010	0.046	-0.178	0.063	0.063	0.050	
d3 M.L.P	-0.154	0.095	-0.021	-0.017	-0.010	-0.023	-0.023	-0.044	

	T.E.Total M.L.P								
T.E.O.Nuevo M.L.P	0.920	T.E.O.Nuevo M.L.P							
T.E.O.Familiar M.L.P	0.846	0.570	T.E.O.Familiar M.L.P						
d1 M.L.P	0.309	0.603	-0.173	d1 M.L.P					
d2 M.L.P	-0.237	0.098	-0.631	0.824	d2 M.L.P				
d3 M.L.P	-0.039	0.289	-0.476	0.722	0.842				

Anexo 33. P valor del coeficiente de correlación de pearson del mapa de correlación global de parámetros bioquímico, antropométrico, inmunológico y comportamentales.

	Tnf-a								
Glucosa	0.002	Glucosa							
TG	0.000	0.054	TG						
c-HDL	0.001	0.015	0.050	c-HDL	Peso Final				
Peso final	0.070	0.121	0.486	0.000	0.000	Consumo de alimento			
Consumo de A.	0.563	0.577	0.777	0.008	0.000		Ganancia de peso		
Ganacia de peso	0.098	0.323	0.798	0.001	0.000	0.004		Indice lee	
Ilee	0.478	0.605	0.936	0.000	0.000	0.000	0.005		Inmovili
Inmovilización	0.785	0.539	0.024	0.326	0.063	0.213	0.010	0.161	zación
Latencia	0.353	0.196	0.266	0.014	0.123	0.548	0.199	0.181	0.656
A.L	0.589	0.307	0.329	0.001	0.000	0.000	0.008	0.003	0.025
T.E.Total M.C.P	0.110	0.064	0.613	0.000	0.000	0.010	0.001	0.002	0.008
T.E.O.Nuevo M.C.P	0.213	0.142	0.316	0.000	0.000	0.019	0.002	0.001	0.002
T.E.O.Familiar M.C.P	0.251	0.244	0.007	0.963	0.969	0.797	0.983	0.254	0.008
d1 M.C.P	0.330	0.231	0.183	0.000	0.000	0.035	0.005	0.001	0.001
d2 M.C.P	0.330	0.231	0.183	0.000	0.000	0.035	0.005	0.001	0.001
d3 M.C.P	0.378	0.982	0.137	0.009	0.004	0.092	0.011	0.012	0.000
T.E.Total M.L.P	0.006	0.056	0.028	0.000	0.000	0.000	0.003	0.000	0.423
T.E.O.Nuevo M.L.P	0.238	0.180	0.420	0.000	0.000	0.000	0.006	0.000	0.377
T.E.O.Familiar M.L.P	0.000	0.030	0.000	0.000	0.002	0.033	0.024	0.024	0.631
d1 M.L.P	0.040	0.586	0.023	0.262	0.032	0.053	0.460	0.151	0.355
d2 M.L.P	0.000	0.059	0.000	0.263	0.766	0.931	0.375	0.725	0.647
d3 M.L.P	0.002	0.128	0.010	0.372	0.870	0.499	0.749	0.663	0.955

	Latencia	Act Locomotor:						
A.L	0.280		T.E.Total M.C.P					
T.E.Total M.C.P	0.344	0.000		T.E.O.Nuevo M.C.P				
T.E.O.Nuevo M.C.P	0.446	0.000	2.3E-17		T.E.O.Familiar M.C.P			
T.E.O.Familiar M.C.P	0.550	0.293	3.7E-01	5.7E-02		d1 M.C.P		
d1 M.C.P	0.515	0.000	4.9E-11	5.2E-18	4.6E-03			
d2 M.C.P	0.515	0.000	4.9E-11	5.2E-18	4.6E-03	0.0E+00		

							d2 M.C.P	d3 M.C.P
d3 M.C.P	0.981	0.003	8.4E-05	8.7E-07	5.5E-05	6.5E-09	6.5E-09	
T.E.Total M.L.P	0.336	0.004	6.7E-04	3.4E-03	4.5E-01	1.2E-02	1.2E-02	1.2E-01
T.E.O.Nuevo M.L.P	0.210	0.000	6.4E-04	2.5E-03	6.7E-01	8.0E-03	8.0E-03	1.0E-01
T.E.O.Familiar M.L.P	0.750	0.174	1.9E-02	5.2E-02	3.1E-01	1.1E-01	1.1E-01	3.0E-01
d1 M.L.P	0.408	0.012	5.2E-02	4.5E-02	4.2E-01	5.0E-02	5.0E-02	1.8E-01
d2 M.L.P	0.713	0.543	9.6E-01	8.3E-01	3.9E-01	7.6E-01	7.6E-01	8.1E-01
d3 M.L.P	0.463	0.651	9.2E-01	9.3E-01	9.6E-01	9.1E-01	9.1E-01	8.3E-01

	T.E.Total M.L.P	T.E.O.Nuevo M.L.P	T.E.O.Familiar M.L.P	d1 M.L.P	d2 M.L.P
T.E.O.Nuevo M.L.P	7.6E-11				
T.E.O.Familiar M.L.P	1.0E-07	2.9E-03			
d1 M.L.P	1.3E-01	1.4E-03	4.1E-01	d1 M.L.P	
d2 M.L.P	2.5E-01	6.4E-01	7.2E-04	4.3E-07	d2 M.L.P
d3 M.L.P	8.5E-01	1.6E-01	1.6E-02	4.6E-05	1.3E-07