



Población y Salud en Mesoamérica

Modelo preclínico de obesidad basado en alimentos altamente procesados y de alta palatabilidad

Dayana Quesada, Mónica I. Hernández-Solano, Juan C. Brenes y
Rebeca Vindas-Smith

Como citar este artículo:

Quesada, D., Hernández-Solano M.I., Brenes, J.C. y Vindas-Smith, R. (2022). Modelo preclínico de obesidad basado en alimentos altamente procesados y de alta palatabilidad. *Población y Salud en Mesoamérica*, 19(2). Doi: 10.15517/psm.v0i19.48138



ISSN-1659-0201 <http://ccp.ucr.ac.cr/revista/>

Revista electrónica semestral
[Centro Centroamericano de Población](#)
[Universidad de Costa Rica](#)

Modelo preclínico de obesidad basado en alimentos altamente procesados y de alta palatabilidad

Preclinical model of obesity based on ultra-processed and highly palatable foods

Dayana Quesada¹, Mónica I. Hernández-Solano², Juan C. Brenes³ y Rebeca Vindas-Smith⁴

Resumen: Introducción: el alarmante incremento de la obesidad en todo el mundo y en Costa Rica responde principalmente a modificaciones en la composición de la dieta habitual de las personas. La presente investigación tuvo como objetivo implementar un protocolo de alimentación formulado a partir de alimentos altamente procesados y de alta palatabilidad (APAP) consumidos por la población costarricense para, luego, evaluar sus efectos en la conducta alimentaria y en parámetros biométricos y bioquímicos. Metodología: ratas adultas macho Wistar se asignaron a dos grupos. Al primero se le administró alimento estándar para roedores (grupo DC) y al segundo, alimentos APAP (grupo APAP), durante ocho semanas. Resultados: a lo largo de ese periodo, los animales expuestos a los APAP exhibieron mayor ingesta de alimento y energía, caracterizada por un alto consumo de grasas y uno menor de proteínas y fibra; además, mostraron un incremento significativo en los diversos parámetros de obesidad (e. g., peso corporal y ganancia de peso, índice de Lee y adiposidad central) y niveles descriptivamente superiores de glucosa y triglicéridos en sangre, pero notablemente menores de colesterol total. Conclusiones: los resultados indican que una dieta basada en los alimentos APAP de consumo frecuente en la población costarricense es capaz de inducir hiperfagia y obesidad. Así, este modelo constituye una herramienta prometedora para ahondar en el estudio de las factores neurobiológicos y metabólicos relacionados con la obesidad por el sobreconsumo de alimentos APAP.

Palabras claves: alimentos altamente procesados, comida chatarra, modelo animal, grasa corporal

Abstract: Introduction. The alarming increase in obesity both worldwide and in Costa Rica is mainly due to changes in the composition of the usual diet of the population. The goal of our research was to implement a feeding protocol formulated from ultra-processed and highly palatable foods (UPHP) consumed by the Costa Rican population and to evaluate the effects of the UPHP diet on eating behavior and biometric and biochemical parameters. Methods: Adult male Wistar rats were assigned to two groups. One group was given standard rodent chow (DC group) while the other group received UPHP foods (UPHP group) for eight weeks. Results: Throughout this period, animals exposed to the UPHP diet exhibited higher food and energy intake characterized by high consumption of fat and lower consumption of protein and fiber. Animals in the UPHP group also showed a significant increase in obesity parameters (e.g., body weight and bodyweight gain, Lee's index, and central adiposity). Furthermore, the UPHP group had descriptively higher levels of blood glucose and triglycerides and significantly lower levels of total cholesterol. Conclusions: Our results indicate that a feeding protocol based on the most frequent food choices of the Costa Rican population is capable of inducing hyperphagia and obesity. This model constitutes a promising tool to delve into the study of the neurobiological and metabolic factors related to obesity induced by overconsumption of UPHP foods.

Key words: ultra-processed food, junk food, animal model, body fat

Recibido:15 ago, 2021| **Corregido:**25 oct, 2021| **Aceptado:**28 oct, 2021

1 Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica. San José, COSTA RICA. Correo electrónico: dahiana.quesada37@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7848-4744>

2 Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica. San José, COSTA RICA. Correo electrónico: moni.hso@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1194-079X>

3 Instituto de Investigaciones Psicológicas y Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica, San José, COSTA RICA. Correo electrónico: juan.brenessaenz@ucr.ac.cr ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3746-7272>

4 Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica. San José, COSTA RICA. Correo electrónico: rebeca.vindas@ucr.ac.cr ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6913-0805>

1. Introducción

La obesidad es un trastorno metabólico y nutricional causado por un desbalance entre la ingesta y el gasto energético, el cual es regulado por un complejo sistema fisiológico que requiere la integración de señales periféricas y centrales coordinadas por el sistema nervioso central. Este desbalance está influenciado por una detallada interacción entre factores genéticos y ambientales (Pereira y Palay, 2015). Aunque se han reconocido diversas susceptibilidades genéticas para el desarrollo de la obesidad, el alarmante incremento en su prevalencia tiene como una de sus principales causas las modificaciones en la composición de la dieta habitual de las personas (Ritchie y Roser, 2021). Por ejemplo, la dieta moderna occidental ha permitido a la población obtener más alimentos con elevados contenidos de grasa y carbohidratos simples. Además, con el paso del tiempo ha aumentado el tamaño de las porciones y el número de comidas diarias y, por tanto, la cantidad de calorías consumidas por día (González, 2011).

Según la Organización Mundial de la Salud, para el año 2016, más de 1900 millones de personas adultas presentaban sobrepeso y 600 millones, obesidad, mientras que, 340 millones de infantes y adolescentes entre los 5 y 19 años tenían sobrepeso u obesidad (World Health Organization [WHO], 2016). En Costa Rica, la última Encuesta Nacional de Nutrición (2008-2009) reportó una proporción del 64,5 % de sobrepeso y obesidad (Ministerio de Salud, 2009). Los datos del último Censo Escolar realizado en 2016 mostraron que el 34 % de la población de niños y niñas de 6 a 12 años tenía sobrepeso y obesidad (Ministerio de Salud y Ministerio de Educación Pública, 2017).

Lo anterior es relevante por cuanto la obesidad está asociada con una alta tasa de mortalidad y morbilidad en conjunto con el padecimiento de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y varios tipos de cáncer (WHO, 2016). En 2017, se atribuyeron a la obesidad y el sobrepeso 4,7 millones de muertes, lo cual representó el 8 % del total de la carga de mortalidad mundial (Ritchie y Roser, 2021). Inclusive, a raíz de la pandemia por la enfermedad COVID-19, se identificó que la condición de obesidad es un factor desencadenante de complicaciones (Yang, Hu y Zhu, 2021).

Así las cosas, los modelos animales han sido determinantes en la investigación experimental de la obesidad porque permiten analizar los mecanismos fisiopatológicos en respuesta a distintos factores ambientales, nutricionales y farmacológicos, controlando la interferencia de múltiples variables -algo prácticamente imposible de realizar en seres humanos- (Angelova y Boyadjiev, 2013). Los más importantes modelos preclínicos están basados en modificaciones genéticas y/o en la administración de dietas modificadas (Ríos, 2011); las ratas de laboratorio (e. g., cepas Wistar y Sprague-Dawley) son los animales de preferencia en este tipo de estudios por su fácil manipulación, tamaño y, sobre todo, por las similitudes con el ser humano en la anatomía y la función de muchos de sus órganos (Suckow y Stewart, 2016).

De acuerdo con Marques et al. (2016), los principales elementos que causan obesidad son los conductuales y los ambientales, entre ellos, la dieta. Por esa razón, los modelos preclínicos de obesidad inducida por la dieta son los que mejor reflejan dicho fenómeno y producen respuestas metabólicas similares a las observadas en seres humanos (Campos et al., 2012). Uno de estos es aquel donde los roedores son

expuestos a una dieta hipercalórica con alimentos de consumo humano altamente procesados y de alta palatabilidad –también conocida en la literatura científica como dieta de cafetería–.

Al respecto, los APAP se caracterizan por tener una alta densidad calórica y un elevado contenido de grasa y/o carbohidratos frente a un bajo aporte de proteína y fibra (Reynés et al., 2015; Hoch et al., 2015; Argueta y DiPatrizio, 2017), en consecuencia, los modelos basados en ellos propician gradualmente hiperfagia y ganancia de masa corporal, en particular del tejido adiposo, y modificaciones de parámetros bioquímicos (Lutz y Woods, 2012; Reynés et al., 2015; Jurgoński et al., 2014).

Sin embargo, en este modelo normalmente se emplean productos idiosincráticos del país en donde se llevó a cabo el estudio, debido a esto, aun cuando la información que arrojan es muy útil, podría ser difícil compararlos, de tal forma, las diferencias regionales y culturales deben ser tomadas en cuenta para fines translacionales. Con eso en mente, en la presente investigación se elaboró y caracterizó un protocolo de alimentación a partir de APAP consumidos de manera frecuente por la población costarricense, conforme al Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud (ELANS) (Kovalskys et al., 2018), a fin de desarrollar un modelo preclínico de obesidad dirigido al estudio a corto plazo de los efectos metabólicos y neuroconductuales de la sobreingesta de dichos alimentos.

2. Metodología

2.1 Enfoque

Este es un estudio piloto y experimental con modelos animales, de tipo cuantitativo.

2.2 Animales y condiciones de alojamiento

La muestra estuvo conformada por 16 ratas macho de la cepa Wistar Hannover (HsdBrlHan: WIST), con 22 días de nacidas y provenientes del bioterio del Laboratorio de Ensayos Biológicos (LEBi®) de la Universidad de Costa Rica. Los animales se trasladaron al bioterio de ensayos del LEBi® y se alojaron en grupo, según la camada, en jaulas de policarbonato (595 mm x 380 mm x 200 mm) con burucha y un ciclo de 12:12 horas luz/día por dos semanas para su aclimatación. Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité Institucional para el Cuido y Uso de los Animales de la Universidad de Costa Rica (CICUA-020-15).

2.3 Modelo de alimentación

Se utilizaron dos tipos de dieta: la estándar (alimento para roedores Aguilar & Solís) y la APAP. La distribución porcentual del aporte energético de los macronutrientes de la primera fue un 63 % proveniente de los carbohidratos, un 23 % de las proteínas y un 14 % de las grasas, asimismo, suministró 5,8 g de fibra por 100 g de alimento y 3,3 kcal/g. La segunda consistió en un modelo de alimentación libre con productos de uso humano que fueran parte de la oferta del mercado de alimentos procesados altos en grasa y

carbohidratos y con al menos un 10 % de azúcares simples. Dentro del protocolo de alimentación se seleccionaron 48 tipos disponibles y consumidos en Costa Rica según los datos del ELANS (Fisberg et al., 2015), los cuales debían reportar en su etiqueta nutricional, por lo mínimo, la siguiente información: carbohidratos totales, azúcar, proteínas, grasas totales, fibra y valor energético (anexo 1). La distribución porcentual del aporte energético de los macronutrientes varió diariamente dependiendo de la combinación de comidas presentadas a los animales.

A partir de los 48 alimentos elegidos se prepararon combinaciones que incluyeran tres alimentos APAP junto con el alimento estándar. Este último siempre estuvo disponible para los animales bajo la dieta APAP. El diseño se realizó tomando en cuenta los siguientes criterios: que los alimentos no se repitieran de un día a otro, que hubiese al menos un alimento fuente de proteína como parte de la combinación y que de los tres alimentos, dos fueran salados y uno dulce o dos dulces y uno salado. Lo anterior para garantizar la variedad en cuanto a sabor y textura.

Al inicio del experimento se ofreció a los animales la misma cantidad de cada uno de los alimentos (25 g), correspondiente al consumo diario promedio de una rata. Conforme avanzó el protocolo experimental, las porciones se ajustaron de acuerdo con la conducta de consumo observada, por lo que variaron de 10 g a 30 g, en función del alimento; a pesar de ello, se garantizó un acceso ad libitum. Al mismo tiempo, esto permitió ahorrar recursos y facilitó la recolección de los sobrantes.

De entre el total de 56 días del ensayo, en 24 se adicionó una bebida endulzada a la combinación de los tres alimentos de la dieta APAP, la cual se preparó con edulcorantes calóricos, principalmente azúcar. Se colocaron solo en 24 ocasiones por una cuestión de conveniencia logística, pues implicaba una mayor inversión de tiempo al medir el consumo de alimento; por tanto, se agregaron dos días a la semana –para que las mediciones coincidieran con el lavado de las jaulas– y los fines de semana. Las bebidas preparadas fueron sirope de kola y té frío en polvo, rompopo (sin alcohol) y gelatina a una concentración del 30 % m/v o m/m. Otras se elaboraron con 15 g de leche en polvo por 100 mL o con 50 mL de leche evaporada, en ambos casos, se añadieron 15 g de azúcar, cocoa, rompopo o sirope de kola al 30 %.

2.4 Diseño experimental

Tras el periodo de aclimatación, los animales fueron asignados al azar a dos grupos: grupo DC que recibió la dieta estándar (n=8) y grupo APAP (n=8). Estos fueron balanceados en virtud de los siguientes parámetros: masa corporal, madre (para reducir la posibilidad de efectos por cuidado materno y genéticos entre animales hermanos), cantidad de alimento estándar consumido en un periodo de 24 horas y niveles basales en sangre de glucosa, colesterol total y triglicéridos luego de un ayuno de 12 horas. Con este procedimiento, los grupos no difirieron significativamente en esas variables al iniciar el experimento, de modo que los cambios observados fueron atribuibles únicamente a los tratamientos y no a diferencias preexistentes.

Los alimentos fueron presentados en recipientes separados y en una cantidad suficiente en aras del consumo ad libitum, en el transcurso de aproximadamente 22 horas de lunes a viernes y de 48 horas de sábado a lunes. Ambos grupos tuvieron un suministro libre de agua todos los días. Las combinaciones se

cambiaron cada día, durante seis días consecutivos a la semana, entre las 15:00 y las 17:00 horas, así, los alimentos estaban frescos previo al inicio del ciclo nocturno (18:00 horas), el cual es el de mayor actividad e ingesta. El periodo experimental se extendió por ocho semanas; al finalizar, se midió la longitud de los animales y se registró la masa final. Después de un ayuno de 12 horas, fueron eutanasiados por decapitación y se recolectó la sangre troncal para las mediciones bioquímicas, se disecó el hígado, el tejido adiposo blanco epididimal (rodea las gónadas) y retroperitoneal (rodea la cavidad abdominal).

2.5 Técnicas de recolección

2.5.1 Cuantificación del consumo de alimentos y de líquidos

Los alimentos fueron pesados diariamente en una balanza digital (Ohaus Adventurer, EE. UU.); una vez ingeridos, se pesaron los sobrantes, los cuales se recolectaron minuciosamente buscando en la jaula de los animales y entre la burucha. Además, a diario se depositó en una jaula de policarbonato con burucha, pero sin animales, la misma combinación de alimentos ofrecida a las ratas ese día, a fin de evaluar sus cambios en masa debido a las condiciones ambientales del bioterio tras 22/48 horas. De igual forma, se dispuso un bebedero con agua y la bebida endulzada correspondiente para cuantificar las pérdidas por goteo.

La ingesta se calculó como la diferencia en gramos entre la cantidad ofrecida a los animales y la sobrante, corregida según las ganancias o las pérdidas de masa del alimento a causa de las condiciones ambientales del bioterio. La toma de líquidos (agua y bebida endulzada) se midió por volumetría con una probeta y se cuantificó como la cantidad de mililitros (mL) proporcionada menos la restante, rectificado con base en la disminución por goteo. El consumo total en gramos incluyó tanto alimentos sólidos como bebida endulzada.

El aporte de energía, macronutrientes totales (carbohidratos, proteínas y grasas) y fibra se estimó a partir de la cifra de alimento/bebida posterior a la corrección, multiplicado por las kilocalorías (kcal) por gramo, por los gramos de macronutrientes y fibra por gramo de alimento, respectivamente. La información nutricional mencionada se extrajo de la etiqueta del producto.

2.5.2 Datos biométricos y bioquímicos

Para las mediciones de masa corporal del animal, el procedimiento consistió en colocarlo en un recipiente sobre una balanza digital (Ohaus Adventurer, EE. UU.) previamente tarada y se registró en gramos (g). En cuanto a la longitud, esta se determinó situándolo sobre una mesa en decúbito ventral y, mediante una cinta métrica (cm), se precisó la extensión naso-anal.

De ahí, se definió el índice de Lee, un indicador de obesidad en roedores (Novelli et al., 2007), como la raíz cúbica de la masa corporal final (g)/longitud naso-anal (cm). Tras la disección, se pesó el hígado, el tejido adiposo epididimal y el retroperitoneal con una balanza digital. Se valoró la cantidad de tejido adiposo blanco total como tejido adiposo epididimal (g) + tejido adiposo retroperitoneal (g).

Con referencia a la medición de los datos bioquímicos, se utilizó el dispositivo portátil Accutrend Plus (Roche Diagnostics), de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Con una gota de sangre por tira reactiva se examinaron la glucosa, el colesterol total (CT) y los triglicéridos (TG) en ayunas.

2.5.3 *Procesamiento de análisis*

Los datos de consumo de alimentos y bebidas se sistematizaron en el programa de Microsoft Excel para el cálculo de la cantidad de alimento en gramos, líquidos (agua + bebida endulzada) en mL, energía, macronutrientes totales y fibra. Además, se registró lo respectivo a la masa corporal de los animales, la longitud final, la masa del hígado y de los tejidos adiposos blancos. El análisis fue ejecutado por medio del programa estadístico IBM® SPSS Statistics v25.

Con el objetivo de caracterizar la dieta APAP, se estudió el efecto de algunas cualidades de la combinación brindada al grupo APAP, por ejemplo, la presencia de una bebida endulzada, el predominio de un macronutriente como fuente de energía y su densidad energética en gramos, el agua, los líquidos y la ingesta de macronutrientes y energía.

En torno a las comparaciones entre grupos, la información acerca del consumo total acumulado de alimento (gramos, kcal), las medidas biométricas (masa corporal final, ganancia de masa, masa de tejidos adiposos y del hígado) y los valores bioquímicos (glucosa, CT y TG) fueron evaluados mediante la prueba t de student para muestras independientes y los datos semanales del consumo de agua, de líquidos y de macronutrientes, con análisis de varianzas de medidas repetidas con Semanas como factor intragrupos y la Dieta como factor entre grupos. También, se aplicó la correlación de Pearson para las mediciones bioquímicas, biométricas y de ingesta de alimentos. Los datos fueron presentados como promedios \pm error estándar de la media (EE). Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

3. Resultados

3.1 Características de la APAP

La dieta APAP estuvo compuesta por 40 combinaciones distintas, la mayoría se sirvió solamente una vez durante el periodo experimental. La distribución del aporte energético porcentual promedio fue del 42 % proveniente de los carbohidratos, el 45 % de las grasas y el 13 % de las proteínas, similar a la reportada en otras investigaciones que han recurrido a este modelo (Boqué et al., 2009; Sampey et al., 2011; Castro et al., 2015). El protocolo aquí implementado reflejó las particularidades de la dieta occidental moderna asociada con el incremento de la obesidad en humanos, por ende, el modelo resulta apropiado para el estudio de los mecanismos fisiológicos y neuroconductuales vinculados con el desarrollo del sobrepeso y la obesidad.

Las combinaciones de alimentos provistas al grupo APAP se clasificaron en dos tipos según el porcentaje energético de los macronutrientes grasa y carbohidratos y tomando como referencia la distribución energética promedio de la dieta APAP. Los días en que se ofrecieron combinaciones altas en grasa, el

consumo de alimentos sólidos fue significativamente mayor ($28,36 \pm 0,98$ g) en comparación con las altas en carbohidratos ($19,77 \pm 2,26$ g) ($p=0,001$); sin embargo, no hubo diferencias en el aporte energético al comparar los macronutrientes consumidos ($p=0,475$).

El consumo de alimentos sólidos correlacionó positivamente con la ingesta de grasa ($r=0,640$; $p=0,001$) y, si se considera el total de alimentos (sólidos y líquidos), se observa una correlación positiva con la de carbohidratos ($r=0,923$; $p=0,001$). Lo anterior puede deberse a que la inclusión de una bebida endulzada aumentó de forma importante el consumo de carbohidratos, principalmente de azúcar ($19,51 \pm 2,39$ g), en contraste con las combinaciones sin bebida ($8,39 \pm 2,07$ g) ($p=0,001$). Este hecho elevó notoriamente el consumo de energía, que pasó de $104,34 \pm 6,97$ kcal a $144,85 \pm 11,48$ kcal ($p=0,003$). Con todo, la presencia de una bebida endulzada no afectó la cantidad de alimentos sólidos ingeridos. Este resultado también se ha observado en seres humanos, sobre todo en infantes, lo cual acrecienta la ración energética diaria y, en consecuencia, la masa corporal (Mrdjenovic y Levitsky, 2003).

A la vez, la dieta APAP varió diariamente en su densidad energética (2,5-4,0 kcal/g), la cual se asoció negativamente con el consumo de alimentos totales ($r=-0,772$; $p=0,001$). La inclusión de la bebida endulzada disminuyó de modo significativo la densidad energética de la combinación ($p=0,001$). Lo anterior coincide con los resultados descritos por Stubbs y Whybrow (2004), quienes indican que la densidad energética modula la ingesta de alimentos debido a la composición de los macronutrientes y no al contenido de agua del alimento. Esto explicaría el mayor consumo de energía sin afectar el de alimentos sólidos, por cuanto la bebida endulzada tenía agua como principal disolvente.

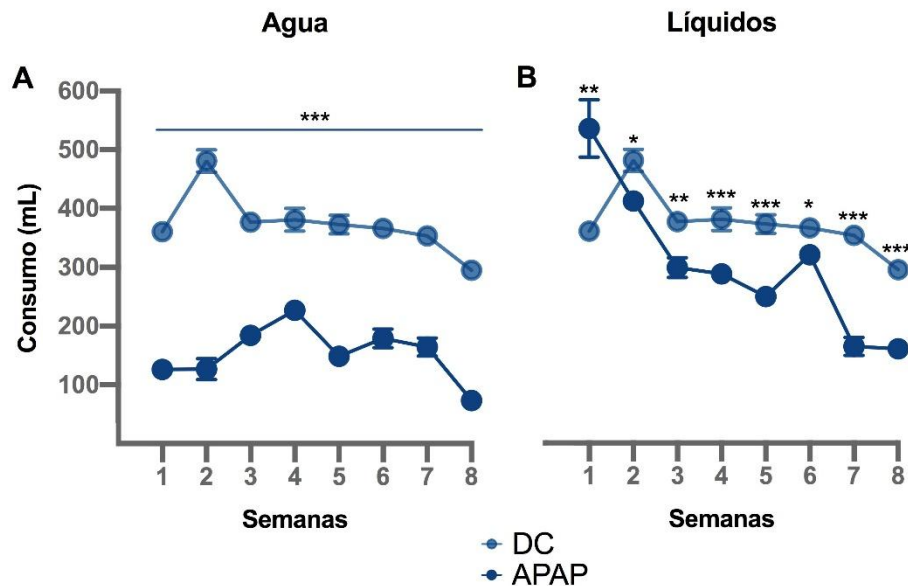
3.2 Consumo de líquidos

Los animales expuestos a la dieta APAP bebieron mucha menos agua por día ($21,96 \pm 1,32$ mL) que los del grupo DC ($39,03 \pm 1,32$ mL) ($t(14)=10,09$; $p=0,001$), estas diferencias se mantuvieron durante todas las semanas (figura 1A, todos los valores $p<0,001$). En cuanto a la ingesta de líquidos (agua + bebida endulzada), hubo una disminución a lo largo del tiempo en ambos grupos ($p<0,001$), la pendiente de disminución fue mayor en el grupo APAP, el cual difirió del grupo DC en cada una de las semanas ($p<0,001$) (figura 1B).

Apenas en la primera semana de exposición a las dietas, el grupo APAP ingirió más cantidad de líquidos que el grupo DC (figura 1B), como resultado de la inclusión de la bebida endulzada y, al contrario, tomó menos agua en ese mismo lapso (figura 1A). De hecho, con la bebida endulzada se aminoró cerca de un 50 % el consumo de agua: en su ausencia, el promedio fue de $27,75 \pm 2,17$ mL, mientras que, cuando se ofreció, este disminuyó a $14,57 \pm 1,43$ mL.

Figura 1

Consumo de agua y líquidos (agua + bebida endulzada) por semana



Nota. (A) Consumo promedio de agua (mL) por semana. (B) Consumo promedio de líquidos (mL) por semana. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Se ha sugerido que beber agua se asocia con una mejor composición y control de la masa corporal; aunque los mecanismos no están bien esclarecidos, podría deberse a un incremento en la estimulación de la lipólisis y del gasto energético a través de la inducción de la termogénesis y de la activación simpática, inclusive, el agua disminuiría la sensación de hambre y, por ende, reduciría la ingesta de comida (Laja et al., 2019).

En ese sentido, los patrones no saludables de alimentación podrían implicar un menor contenido de agua. Individuos con exceso de peso en ocasiones comen cuando, en realidad, están deshidratados; esto sucede porque perciben una necesidad causada por el traslape de los mecanismos fisiológicos que controlan la sed y el apetito (Chang et al., 2016). Lo anterior resulta en una ingesta energética superior al requerimiento homeostático, pues suele conllevar la sustitución del agua por bebidas con un alto contenido de glúcidos añadidos (Muckelbauer et al., 2013).

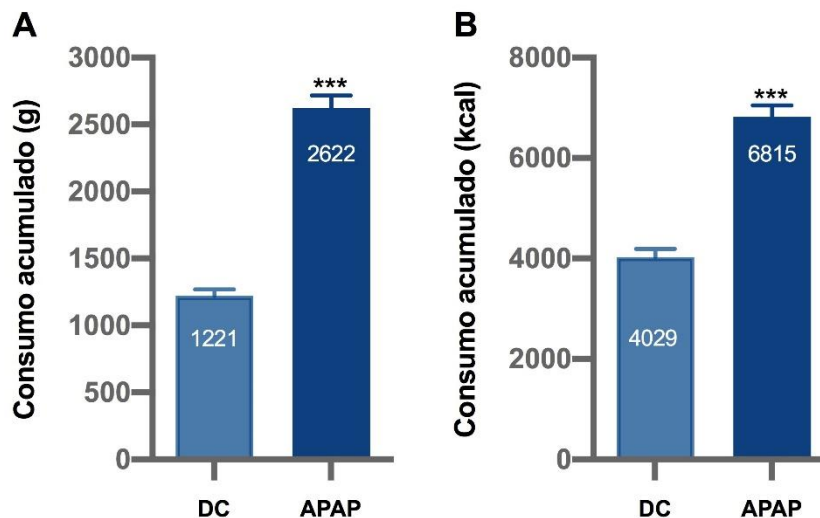
3.3 Consumo de alimento

Como se observa en la figura 2, el consumo total acumulado de alimento fue un 114,7 % mayor ($t(14) = -13,15$; $p = 0,0001$) en el grupo APAP que en el grupo DC. En consecuencia, el total acumulado de energía fue un 69 % mayor en el primero que en el segundo ($t(14) = -9,87$; $p = 0,0001$). Con respecto a la porción diaria por semana de macronutrientes totales y de fibra, se encontró un efecto significativo de las Semanas ($p < 0,0001$), excepto para la grasa ($p = 0,07$).

Se obtuvo una interacción significativa de Semanas x Dieta en el consumo de carbohidratos ($F(2,611;36,555)=5,00$; $p=0,0001$), proteínas ($F(2,329;32,608)=7,18$; $p=0,0001$), grasas ($F(2,040;28,567)=4,23$; $p=0,0001$) y fibra ($F(2,993;41,901)=7,29$; $p=0,0001$). Se evidenció un efecto principal del factor Dieta en referencia al consumo de proteínas ($F(1,14)=4,87$, $p=0,045$), grasa ($F(1,14)=465,74$, $p=0,0001$) y fibra ($F(1,14)=213,93$, $p=0,0001$), pero no para carbohidratos ($F(1,14)=2,52$, $p=0,135$). El consumo promedio diario semanal de grasa fue superior en el grupo APAP ($6,38 \pm 0,23$ g vs $1,35 \pm 0,05$ g) y el de proteínas y de fibra fue menor con respecto al grupo DC ($4,28 \pm 0,18$ g vs $4,86 \pm 0,19$ g y $0,46 \pm 0,03$ vs $1,29 \pm 0,05$ g, respectivamente).

Figura 2

Consumo total acumulado de alimento



Nota. (A) Consumo en gramos y (B) consumo de energía (kcal) después de 8 semanas de acceso a la dieta de APAP. *** $p < 0,001$

El análisis de los promedios diarios para cada una de las semanas de exposición a las dietas reveló diferencias notables en el consumo de carbohidratos en las semanas 1, 2, 4, 6 y 8, con mayores cifras en el grupo APAP, excepto en la 4 (figura 3A). Referente a las proteínas, se observaron discrepancias importantes entre los grupos en las semanas 1, 3 y 4, el consumo más elevado lo obtuvo el grupo DC (figura 3B). A lo largo de todas las semanas, la ingesta de grasas y fibra en el grupo APAP fue sustancialmente mayor y menor, respectivamente (figura 3C y figura 3D). El bajo consumo de fibra en el grupo APAP podría ser uno de los elementos involucrados en el sobreconsumo de alimento y de energía antes descrito.

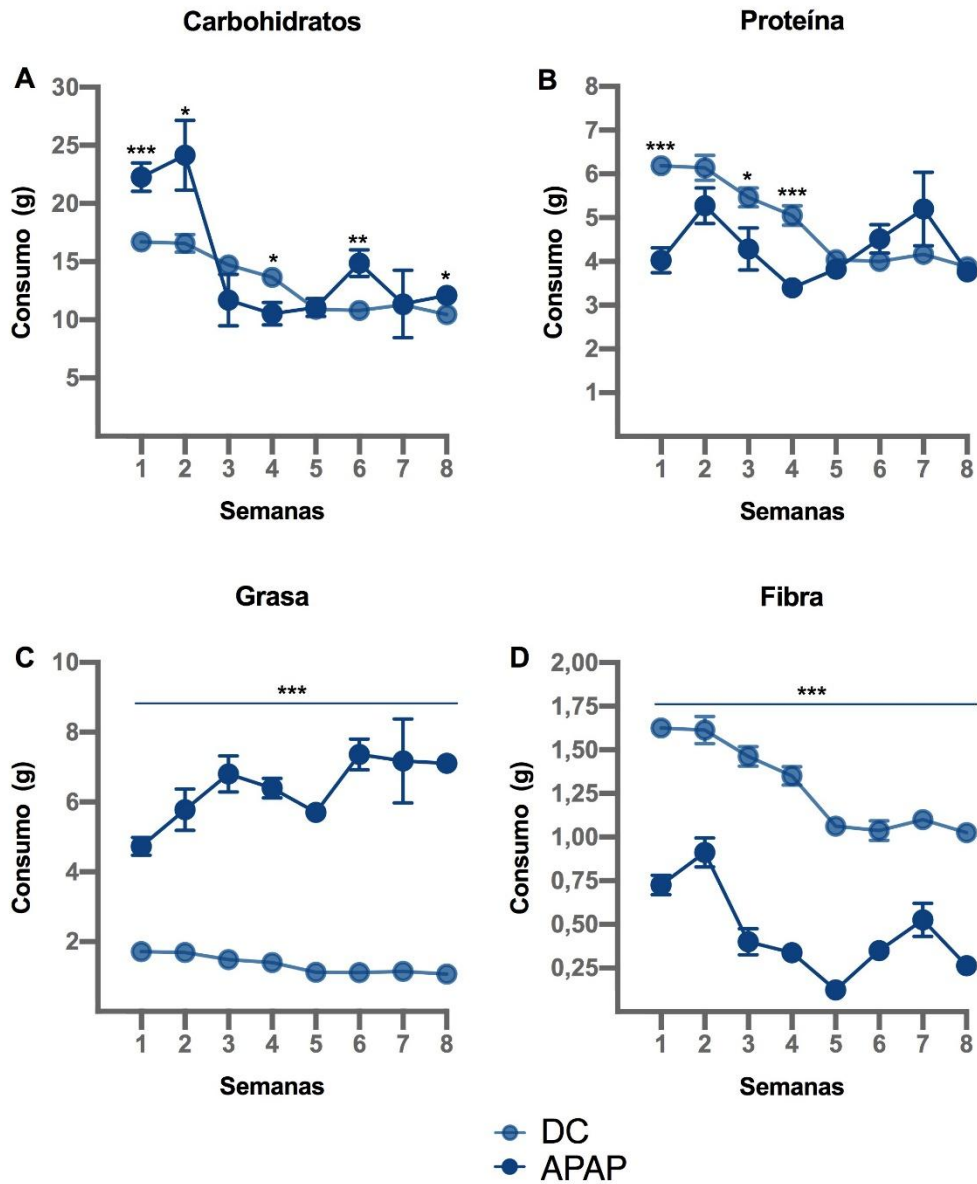
A pesar de que los animales del grupo APAP siempre tuvieron disponible la dieta estándar, nunca la prefirieron sobre los APAP. Un consumo adecuado de fibra deviene en mayor saciedad y, por ende, en menos consumo de alimento (Oliva et al., 2017). En general, la dieta APAP causó hiperfagia, tal como ocurre en seres humanos ante alimentos de alta palatabilidad (Oliva et al., 2017). Tanto en humanos como en

roedores, el sobreconsumo de APAP causa una hiperactivación del sistema de recompensa cerebral involucrado en el procesamiento de estímulos placenteros, la motivación y el aprendizaje asociativo. Esto induce cambios neuroplásticos en las regiones cerebrales destinadas al establecimiento de conductas maladaptativas que favorecen la ingesta excesiva (Hoch et al., 2015).

En concordancia con Hoch et al. (2015), los animales del grupo APAP prefirieron alimentos altos en grasa y carbohidratos frente a aquellos ricos solo en uno de los dos macronutrientes. Se ha descrito que la proporción similar de grasa y carbohidratos altera la expresión de neuropéptidos hipotalámicos que participan en el control del apetito (La Fleur et al., 2010), lo cual podría explicar el sobreconsumo de alimento y de energía y, por consiguiente, el aumento del peso corporal; ello se cree ocurre debido a una disminución del gasto energético, la inhibición de la termogénesis y el aumento de la adipogénesis (Valassi et al., 2008). Adicionalmente, el sabor, así como otras propiedades sensoriales de la comida, juegan un papel relevante en su selección. Por ejemplo, el azúcar activa los centros de recompensa opioides y dopaminérgicos del cerebro y eso promueve el seguir comiendo (Hoch et al., 2015). En la industria alimentaria se añade una gran cantidad de azúcar en las formulaciones de alimentos sólidos y, en especial, en las bebidas endulzadas con sacarosa, sirope de maíz alto en fructosa o concentrados de fruta, cuyo efecto podría ser la acumulación visceral de tejido adiposo.

Figura 3

Consumo promedio diario de macronutrientes y fibra en gramos, por semana de dieta APAP



Nota. (A) Consumo de carbohidratos. (B) Consumo de proteínas. (C) Consumo de grasa. (D) Consumo de fibra. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

3.4 Indicadores biométricos

Como se muestra en la figura 4A, al finalizar el experimento los animales del grupo APAP exhibieron una masa corporal un 20,6 % mayor que la del grupo DC ($t(14)=-3,62$; $p=0,003$), con una ganancia superior del 37,8 % ($t(14)=-4,70$; $p=0,0001$). Lo dicho se atribuye a la hiperfagia de comidas densamente calóricas, tal

como ya ha sido constatado (Shafat et al., 2009; Zeeni et al., 2015; Sampey et al., 2011; Pinto y Seraphim, 2012).

Según los indicadores propuestos por Cossio-Bolaños (2013), nuestro grupo APAP podría clasificarse con sobrepeso u obesidad. En la figura 4B, se aprecian los datos de masa de los tejidos adiposos blancos; el grupo APAP reveló más cantidad de grasa epididimal ($t(14)=-5,89$; $p=0,0001$) y retroperitoneal ($t(14)=-5,64$; $p=0,0001$), así como mayor masa total de tejidos grasos ($t(14)=-5,93$; $p=0,0001$), la cual superó el doble que en el grupo DC (figura 4B). Al respecto, el mejor predictor de la masa del tejido adiposo fue el consumo de carbohidratos simples ($r=0,875$; $p=0,001$) y no el de carbohidratos totales ($r=0,406$; $p=0,118$).

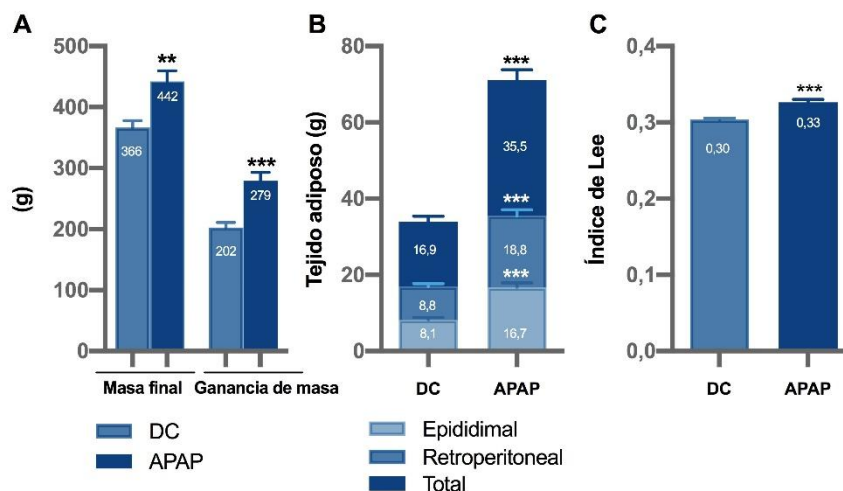
Otros autores también han verificado un crecimiento del tejido adiposo en roedores sometidos a dietas de alta palatabilidad (Zeeni et al., 2015). En efecto, en ratas Wistar, el tejido adiposo retroperitoneal tiende a crecer por el mecanismo de hiperplasia, lo que supone una considerable probabilidad de complicaciones metabólicas vinculadas a la obesidad, al ser un tejido muy sensible a la dieta del animal (de Queiroz et al., 2014).

En cuanto al índice de Lee (figura 4C), este fue mayor en el grupo APAP ($t(10,21)=-4,62$; $p=0,001$). El índice de Lee es un análogo del IMC en humanos y, según este indicador, los animales de tal grupo presentaron obesidad, en comparación con el grupo DC (Novelli et al., 2007).

Finalmente, se hallaron diferencias en la masa del hígado ($t(14)=-5,93$; $p=0,02$), la cual fue más grande en el grupo APAP ($13,31 \pm 0,88$ g) que en el grupo DC ($10,49 \pm 0,44$ g). No obstante, el efecto de esta diferencia fue dependiente de la masa corporal y no de la dieta, ya que, cuando se extrajo la varianza aportada por la masa corporal, las distinciones significativas se perdieron ($p>0,05$).

Figura 4

Indicadores biométricos evaluados



Nota. (A) Masa final (g) y ganancia de masa corporal (g). (B) Masa de los tejidos adiposos blancos (g) epididimal, retroperitoneal y total. (C) Índice de Lee ($g^{1/3}/cm$). ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

3.5 Mediciones bioquímicas

Los niveles de CT fueron mayores ($t(14)=3,90$; $p=0,002$) en el grupo DC ($68,37 \pm 2,70$ mg/dL) que en el grupo APAP ($51,75 \pm 3,28$ mg/dL) y eso podría estar originado por los mecanismos de transporte de colesterol en roedores. Las ratas, a diferencia de los seres humanos, transportan la mayoría del colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDL). Por tanto, los menores niveles de CT en el grupo APAP podrían deberse a una disminución en los niveles de HDL. Resultados en la misma línea ya han sido descritos (Boqué et al., 2009; de Queiroz et al., 2014; Bortolin et al., 2018). A pesar de que los animales del grupo APAP presentaron niveles descriptivamente mayores de glucosa ($107,75 \pm 5,50$ mg/dL vs $105,75 \pm 8,81$ mg/dL) y TG en sangre ($138,75 \pm 22,25$ mg/dL vs $124,25 \pm 14,39$ mg/dL), dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,464$ y $p=0,779$, respectivamente).

4. Limitaciones y comparación con otros modelos de obesidad inducida por la dieta

Como todo modelo preclínico, el nuestro presenta algunas limitaciones que deben ser tomadas en consideración. En primer lugar, este modelo no aborda todos los factores bien establecidos y asociados con el desarrollo de la obesidad en humanos, a saber, la reducción de la actividad física y los factores psicosociales, genético-epigenéticos y socioeconómicos que también contribuyen a la epidemia de obesidad.

En segundo lugar, la estimación del consumo de alimento es menos precisa en comparación con las dietas en forma de pellet ofrecidas a los animales, altas en grasa o altas en grasa y azúcar, utilizadas también como modelos de obesidad inducida por alimentación. Frente a estas, nuestro modelo es menos estandarizado, porque su formulación depende de la oferta de alimentos altamente procesados y de alta palatabilidad del país donde se desarrolla el estudio.

En ese sentido, tampoco es posible atribuir los efectos observados a un macronutriente específico, como sí podría hacerse con las dietas a base de pellets con alto contenido de grasa. Sin embargo, estas últimas, donde los animales solo tienen a disposición un único tipo de alimento, no reflejan las elecciones alimentarias de los humanos. Entre los pellets y la comida real hay muchas diferencias alrededor de las características organolépticas (olor, sabor, textura) y en la novedad y la variedad, aspectos esenciales para la selección y la preferencia.

Así mismo, dichas dietas no modelan el consumo de grasa en humanos, ya que, en la mayoría de ellas las grasas aportan un 60 % de energía, el doble con respecto a humanos. No es de extrañar, por lo tanto, que puedan causar transitoriamente un aumento de peso, pero, lo consiguen mediante un artificio. Además,

debido a su poca variedad, causan habituación y regulan la ingesta a la baja, por el aumento de la masa corporal.

Por último, nuestros resultados indican que el modelo de obesidad promovida como consecuencia de una dieta de APAP tiene validez aparente y de constructo, tal como lo señalaron Lanza y Snoeren (2021). Con todo, nuestro modelo parece ser robusto y prometedor para ahondar en el estudio de la obesidad y sus bases neurobiológicas y metabólicas.

5. Conclusiones

Los animales expuestos a la dieta APAP –compuesta por alimentos disponibles para la población costarricense– exhibieron un mayor consumo de alimentos y de energía a lo largo de las ocho semanas del periodo experimental. El patrón de alimentación del grupo APAP se caracterizó por un elevado aporte de grasas y carbohidratos simples y uno menor de proteínas y fibra. Como consecuencia de la hiperfagia y el patrón de consumo observado, el grupo APAP mostró un incremento significativo en distintos parámetros de obesidad (e. g., masa corporal, ganancia de masa, índice de Lee y adiposidad central). En los parámetros bioquímicos se observaron niveles superiores de CT en el grupo DC y no hubo diferencias entre los grupos en los de glucosa y triglicéridos. En suma, nuestro modelo de dieta APAP es capaz de inducir hiperfagia y obesidad.

6. Agradecimientos

Los autores agradecen a la Vicerrectoría de Investigación por el financiamiento otorgado al proyecto 742-B5-A30, a través del fondo de estímulo a la investigación 2016. A Maripaz Castro Murillo, Dayana Vargas Sanabria, Andrey Sequeira Cordero y Daniela Ugalde Araya, por sus aportes durante la ejecución de este protocolo experimental. Al personal técnico e investigador del Centro de Investigación en Neurociencias. A la Dra. Georgina Gómez, por su contribución con el análisis de datos de alimentos. Al personal del LEBi, por su apoyo para realizar el estudio en sus instalaciones.

7. Referencias

- Angelova, P. y Boyadjiev, N. (2013). A review on the models of obesity and metabolic syndrome in rats. *Trakia J Sci*, 11, 5-12.
- Argueta, D. y DiPatrizio, N. (2017). Peripheral endocannabinoid signaling controls hyperphagia in western diet- induced obesity. *Physiology & Behavior*, 32-39.
- Boqué, N., Campión, J., Paternain, L., García-Díaz, D. F., Galarraga, M., Portillo, M. P. y Martínez, J. A. (2009). Influence of dietary macronutrient composition on adiposity and cellularity of different fat depots in Wistar rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 65(4), 387–395.
- Bortolin, R. C., Vargas, A. R., Gasparotto, J., Chaves, P. R., Schnorr, C. E., da Boit Martinello, K. y Moreira, J. C. (2018). A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-

- induced obesity model: Comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. *International Journal of Obesity*, 42(3), 525-534.
- Campos, T., Sánchez, A. y de Moraes, C. (2012). Obesidade induzida por consumo de dieta: modelo em roedores para o estudo dos distúrbios relacionados com a obesidade. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(3), 383-387. <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v58n3/v58n3a21.pdf>
- Castro, H., Pomar, C., Picó, C., Sánchez, J. y Palou, A. (2015). Cafeteria diet overfeeding in young male rats impairs the adaptive response to fed/fasted conditions and increases adiposity independent of body weight. *International Journal of Obesity*, 39(3), 430-437.
- Chang, T., Ravi, N., Plegue, M., Sonnevile, K. y Davis, M. (2016). Inadequate hydration, BMI and Obesity Among US Adults: NHANES 2009-2012. *The Annals of Family Medicine*, 14(4), 320-324.
- Cossio-Bolaños, M., Campos, R. G., Vargas, R., Tadeu, R., Fogaça, H. y De Arruda, M. (2013). Curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de ratas machos Wistar. *Nutrición Hospitalaria*, 28(6).
- De Queiroz, K. B., Coimbra, R. S., Ferreira, A. R., Carneiro, C. M., Paiva, N. C. N., Costa, D. C., ... y Guerra-Sá, R. (2014). Molecular mechanism driving retroperitoneal adipocyte hypertrophy and hyperplasia in response to a high-sugar diet. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(12), 2331-2341.
- Fisberg, M., Kovalskys, I., Gomez, G., Rigotti, A., Cortés, L. Y., Herrera-Cuenca, M., y Tucker, K. L. (2015). Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS): rationale and study design. *BMC public health*, 16(1), 1-11.
- González, E. (2011). Genes y obesidad: una relación de causa-consecuencia. *Endocrinología y Nutrición*, 58(9), 492-496.
- Hoch, T., Kreitz, S., Gaffling, S., Pischetsrieder, M. y Hess, A. (2015). Fat/carbohydrate ratio but not energy density determines snack food intake and activates brain reward areas. *Scientific Reports*, 5(1), 10041.
- Jurgoński, A., Juśkiewicz, J. y Zduńczyk, Z. (2014). A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate. *Nutrients*, 6(2), 616-626.

- Kovalskys, I., Fisberg, M., Gómez, G., Pareja, R., Yépez, M., Cortés, L., ... y Koletzko, B. (2018). Energy intake and food sources of eight Latin American countries: results from the Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS). *Public Health Nutrition*.
- La Fleur S. E., Van Rozen A. J., Luijendijk M. C., Groeneweg F. y Adan, R. A. (2010). A free-choice high-fat high-sugar diet induces changes in arcuate neuropeptide expression that support hyperphagia. *International Journal of Obesity*, 34(3), 537–546.
- Laja, A., Morais-Moreno, C., Samaniego-Vaesken, M., Puga, A., Partearroyo, T. y Varela-Moreiras, G. (2019). Influence of water intake and balance of body composition in healthy young adults from Spain. *Nutrients*, 11(8).
- Lalanza, J. F., y Snoeren, E. M. (2021). The Cafeteria Diet: a standardized protocol and its effects on behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 122, 92–119.
- Lutz, T. y Woods, S. (2012). Overview of animals models of obesity. *Current Protocols in Pharmacology*, 58 (5).
- Marques, C., Meireles, M., Norberto, S., Leite, J., Freitas, J., Pestana, D., ... y Conceicao, C. (2016). High- fat diet induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte*, 5 (10), 11-21.
- Ministerio de Salud y Ministerio de Educación. (2017). Censo Escolar de peso y talla. Informe Ejecutivo. Costa Rica [Archivo PDF]. <https://www.mep.go.cr/sites/default/files/page/adjuntos/informe-ejecutivo-censo-escolar-peso-cortofinal.pdf>
- Ministerio de Salud. (2009). Encuesta Nacional de Nutrición, Costa Rica 2008-2009. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/centro-de-informacion/material-publicado/investigaciones/encuestas-de-salud/encuestas-de-nutricion/2731-encuesta-nacional-de-nutricion-2008-2009-fasciculo-1-antropometria/file>
- Mrdjenovic, G. y Levitsky, D. A. (2003). Nutritional and energetic consequences of sweetened drink consumption in 6-to 13-year-old children. *The Journal of Pediatrics*, 142(6), 604-610.
- Muckelbauer, R., Sarganas, G., Gruneis, A. y Muller, J. (2013). Association between water consumption and body weight outcomes: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(2), 282-299.

- Novelli E., Diniz Y., Galhardi C., Ebaid G., Rodrigues H., Maní F., ... y Novelli J. (2007). Anthropometrical parameters and makers of obesity in rats. *Laboratory Animals*, 41(1), 111-119.
- Oliva, L., Aranda, T., Caviola, G., Fernández, A., Alemany, M., Fernández, J. y Remesar, X. (2017). In rats fed high-energy diets, taste, rather than fat content, is the key factor increasing food intake: a comparison of a cafeteria and a lipid-supplemented standard diet. *PeerJ*, 5, e3697.
- Pereira, O. y Palay, M. (2015). Importancia de la reducción de peso en los pacientes con obesidad. *MEDISAN*, 19 (8). <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v19n8/san13198.pdf>
- Pinto, D. A. C. y Seraphim, P. M. (2012). Cafeteria diet intake for fourteen weeks can cause obesity and insulin resistance in Wistar rats. *Revista de Nutricao*, 25, 313-319.
- Reynés, B., Díaz-Rua, R., Cifre, M., Oliver, P. y Palou, A. (2015). Peripheral Blood mononuclear cells as a potential source of biomarkers to test the efficacy of weight- loss strategies. *Obesity*, 23 (1), 28-31.
- Ríos, M. (2011). Posible papel de la melatonina en la inducción de obesidad por dieta hipercalórica: efectos metabólicos en ratas macho. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid.
- Ritchie, H. y Roser, M. (2021). Obesity. *Our World in Data*. <https://ourworldindata.org/obesity>
- Sampey, B. P., Vanhoose, A. M., Winfield, H. M., Freerman, A. J., Muehlbauer, M. J., Fueger, P. T. y Makowski, L. (2011). Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity*, 19(6), 1109–17.
- Shafat, A., Murray, B. y Rumsey, D. (2009). Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat. *Appetite*, 52(1), 34-38.
- Stubbs, R. y Whybrow, S. (2004). Energy density, diet composition and palatability: influences on overall food energy intake in humans. *Physiology & Behavior*, 81(5), 755-764.
- Suckow, M. A. y Stewart, K. (2016). *Principles of Animal Research for Graduate and Undergraduate Students*. Academic Press.
- Valassi, E., Scacchi, M. y Cavagnini, F. (2008). Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(2), 158–168.

- World Health Organization. (2016). Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Yang, J., Hu, J. y Zhu, C. (2021). Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 257-261.
- Zeeni, N., Dagher-Hamalian, C., Dimassi, H. y Faour, W. H. (2015). Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. *Inflammation Research*, 64(7), 501–512.