

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana

ESTANDARIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE UN MODELO DE OBESIDAD EN RATAS WISTAR INDUCIDA POR DIETA

Elena Rita Hernández Puerta¹, Mailin Borroto Castellano², Esmir Camps Calzadilla³.

RESUMEN

Justificación: La incidencia incrementada del exceso de peso y la obesidad se ha considerado como la epidemia del siglo XXI. Los modelos animales han sido fundamentales en la comprensión de los procesos básicos que regulan el equilibrio energético. **Objetivo:** Estandarizar y validar un biomodelo animal propio de inducción de obesidad mediante una dieta energéticamente densa (*Grasas*: 55.4 % del contenido energético). **Diseño del estudio:** Ensayo experimental. **Serie de estudio:** Treinta ratas *Wistar* adultas (*Hembras*: 50 %). Las ratas se asignaron a cualquiera de dos grupos: *Grupo I*: Control: 14 ratas (*Hembras*: 7) vs. *Grupo II*: Tratamiento: 16 ratas (*Hembras*: 8). **Métodos:** Se conformaron dos tipos de dieta: *Dieta I*: Dieta energéticamente neutra (*Grasas*: 4.95 % del contenido energético) vs. *Dieta II*: Dieta energéticamente densa (*Grasas*: 55.4 % del contenido energético). Las dietas se administraron a los grupos respectivos. Las cantidades de la dieta ofrecidas a los animales se pesaron y se sirvieron en horas de la mañana. Los animales consumieron las dietas durante 84 días. El impacto de la dieta correspondiente se midió de la ganancia de peso del animal y los cambios en indicadores bioquímicos selectos del estado nutricional. **Resultados:** Las cantidades ingeridas de la dieta “obesogénica” fueron constantes de *semana-a-semana* entre las hembras ($\Delta = +0.1 \text{ g.día}^{-1}$; $p > 0.05$; todas las comparaciones respecto de la dieta regular). Por el contrario, las cantidades ingeridas de la dieta “obesogénica” fueron menores entre los machos ($\Delta = +3.6 \text{ g.día}^{-1}$; $p < 0.05$). Las cantidades ingeridas de energía fueron mayores con la dieta “obesogénica” ($\Delta = -11.3 \text{ kcal.día}^{-1}$; $p < 0.05$) e independientes del sexo del animal ($p > 0.05$). La eficiencia de la dieta “obesogénica” fue mayor ($\Delta = -8.5 \text{ kcal.gramo}^{-1}$; $p < 0.05$) e independiente del sexo del animal. El consumo de la dieta “obesogénica” no se trasladó a una ganancia superior de peso ($\Delta = -21.3 \text{ gramos}$; $p > 0.05$). Las ratas machos alimentadas con la dieta “obesogénica” exhibieron una ganancia superior de peso ($\Delta = -41.2 \text{ gramos}$; $p < 0.05$). El uso de la dieta “obesogénica” no modificó los valores basales de los indicadores bioquímicos del estado nutricional. **Conclusiones:** La dieta “obesogénica” puede inducir ganancia de peso en ratas *Wistar* adultas. **Hernández Puerta ER, Borroto Castellano M, Camps Calzadilla E. Estandarización y validación de un modelo de**

¹ Médico. Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. ² Licenciada en Enfermería. Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Auxiliar. ³ Médico. Especialista de Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Auxiliar. Doctor en Ciencias.

Recibido: 6 de Febrero del 2022.

Aceptado: 10 de Marzo del 2022.

Elena Rita Hernández Puerta. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. La Habana.

Correo electrónico: esmir.camps@infomed.sld.cu.

obesidad en ratas Wistar inducida por dieta. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2022;32(1):16-34. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Exceso de peso / Obesidad / Ratas / Biomodelos.*

INTRODUCCIÓN

Durante gran parte de la historia de la humanidad la ganancia de peso y el exceso de grasa corporal han sido consideradas como símbolos de salud y prosperidad.¹⁻² Sin embargo, hoy en día estos mismos conceptos se han convertido en una amenaza para la salud puesto que afectan que a miles de millones de personas en todo el mundo.³ Así, la obesidad ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la acumulación anormal y/o excesiva de grasa corporal producto del desbalance entre los ingresos energéticos y el gasto energético, desbalance éste que puede trasladarse a riesgos importantes para la salud del individuo.⁴⁻⁵

Desde el inicio del siglo XXI el ritmo de extensión de la obesidad resulta preocupante. La prevalencia de la obesidad se ha multiplicado en más del doble en todo el mundo entre 1980 y 2014.⁶⁻⁷ Estudios recientes demuestran un aumento promedio del valor del IMC de 0.4 kg.m⁻² por cada década transcurrida desde 1980.⁶⁻⁷ Según la OMS, en el año 2021 1,400 millones de adultos tenían exceso de peso (dado por un IMC \geq 25 kg.m⁻²)*, mientras que cerca de 800 millones han sido diagnosticados como

obesos.⁶⁻⁷ Por estas razones, la OMS ha considerado a la obesidad como “una epidemia del siglo XXI”.⁸ Las mujeres suelen mostrar una mayor vulnerabilidad ante la obesidad. Cuando más de 200 millones de hombres en el mundo fueron reconocidos como obesos, en las mujeres esta cifra alcanzó los 300 millones.⁹ Los niños y los adolescentes han sido particularmente afectados por el exceso de peso y la obesidad.¹⁰ En el 2016, 41 millones de niños menores de cinco años de edad mostraban un peso excesivo para la edad y la talla.¹¹

El impacto negativo del exceso de peso y la obesidad es particularmente significativo en los países de medianos y bajos ingresos, donde el incremento en la incidencia de casos ha sido significativamente superior al observado en aquellos de mayores ingresos.¹² Así, los estudios de la prevalencia de la obesidad en distintos estratos y localizaciones de los países latinoamericanos oscilan entre el 22 – 26 % en Brasil, 21 % en México, 10 % en Ecuador, 3 – 22 % en Perú, 22 – 35 % en Paraguay, y 24 – 27 % en la Argentina.¹³⁻¹⁴

El aumento anotado en la incidencia global, regional y local del exceso de peso y la obesidad suele atribuirse primariamente a los cambios en los estilos de vida, actividad física y alimentación que han experimentado las colectividades humanas como resultado de la rápida urbanización que ha ocurrido en muchos países. La sobreabundancia alimentaria, la existencia de establecimientos de ventas de alimentos ultraprocesados, el sedentarismo y la vida nocturna (entre otros factores) se han coaligado para producir estados de balance energético crónicamente positivo, y con ello, y por ello, la deposición

* El Índice de Masa Corporal (IMC) sigue siendo el indicador más útil de la presencia y el grado del exceso de peso y la obesidad en diversas subpoblaciones humanas, independientemente del sexo y la edad. Sin embargo, a pesar de la universalidad del uso del IMC en estudios observacionales poblacionales, muchos especialistas recomiendan que este indicador sea empleado más como una guía antes que un diagnóstico definitivo, ya que pudiera calificar de forma diferente grados similares de obesidad en individuos no relacionados entre sí.²

del exceso de energía de forma preferencial en la circunferencia abdominal.¹⁵⁻¹⁶

El exceso de peso y la obesidad se asocian hoy con tasas mayores mortalidad si se les compara con la desnutrición energético-nutricional (DEN) y sus distintas manifestaciones. La obesidad se ha revelado hoy en día como un factor significativo de riesgo para la aparición de numerosas enfermedades crónicas, sobre todo las debidas a disrupciones del metabolismo corporal, entre ellas la Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), las enfermedades cardiovasculares, y la hipertensión arterial (HTA).¹⁷⁻¹⁸

La prevalencia del exceso de peso y la obesidad en Cuba ha sostenido un ritmo ascendente con el paso de los años.¹⁹⁻²⁰ La primera encuesta nacional realizada en Cuba sobre el estado nutricional infantil fue realizada en 1957 en 2,171 niños con edades entre 11 y 13 años de edad matriculados en las escuelas que fueron seleccionadas en áreas tanto rurales como urbanas del país.²¹ La prevalencia de obesidad infantil fue del 6.6 % (*Áreas urbanas*: 9.8 % vs. *Áreas rurales*: 3.8 %; $\Delta = +6.0$ %).²¹ En contraste, el bajo peso estaba presente en el 41.2 % de los niños encuestados (*Áreas urbanas*: 36.2 % vs. *Áreas rurales*: 45.6 %; $\Delta = -9.4$ %).²¹ El elevado porcentaje de la desnutrición escolar reflejaba el principal problema nutricional de Cuba en esa época.²¹

A consecuencia de las transiciones epidemiológicas y nutricionales que comenzaron en los 1960s, el cuadro nutricional de Cuba se invirtió: disminuyó la prevalencia de la desnutrición mientras que, al mismo tiempo, aumentó el exceso de peso. En un estudio conducido en el año 1980, la prevalencia del sobrepeso en los niños con edades entre 6 – 11 años domiciliados en áreas urbanas alcanzó el 14.2 %, mientras que la obesidad llegó hasta un 9.1 %.²² Estos estimados fueron del 11.4 % y el 4.5 %, respectivamente, en los

preadolescentes y adolescentes con 12 – 18 años de edad.²² En un tercer trabajo completado en los 2000s, la frecuencia de obesidad llegó a ser del 20.3 % entre los adolescentes, y del 14.7 % entre los niños menores de 5 años de edad.²³

Se han identificado señales tempranas de riesgo aterogénico en niños cubanos de 9 a 12 años de edad.²⁴ Una investigación realizada en el 2009 con 180 adolescentes atendidos en 4 consultorios del Programa “El Médico y la Enfermera de la Familia” del municipio Plaza (La Habana) constató que uno de cada 5 de ellos presentó sobrepeso.²⁵ El alto peso al nacer, los antecedentes familiares de obesidad, diabetes y diabetes gestacional y el consumo de alimentos grasos y azúcares estuvieron relacionados de manera significativa en los adolescentes con sobrepeso.²⁵

Se tienen pocas encuestas nacionales sobre el exceso de peso y la obesidad en adultos cubanos antes del año 1992. En este punto, se hace notar una encuesta conducida en el año 1985 con 30,063 adultos entre 20 – 59 años de edad (*Mujeres*: 62.2 % de la serie de estudio) domiciliados tanto en áreas rurales como urbanas.²⁶ La frecuencia de obesidad encontrada fue del 5.1 % en los hombres y del 12.2 % en las mujeres.²⁶ Por su parte, el sobrepeso se presentó en el 26.4 % de los hombres y el 27.2 % de las mujeres.²⁶ Los estimados de la obesidad y el sobrepeso fueron mayores en las áreas urbanas, para cualquier género.²⁶

En los años iniciales de los 1990s la economía cubana sufrió el impacto conjunto de la desaparición de los vínculos comerciales que sostenía con la URSS y los demás países integrados dentro del Consejo de Ayuda Mutua Económica (CAME) y una nueva oleada de sanciones económicas del Gobierno de los Estados Unidos. La importación de alimentos se vio seriamente afectada, entre otros renglones de la vida económica y productiva del país. Como resultado de lo anterior, disminuyó la

disponibilidad de alimentos mientras aumentaba la vulnerabilidad alimentaria y nutricional de subpoblaciones como los menores de 5 años, las mujeres embarazadas y lactantes, y los mayores de 60 años. La tasa poblacional del exceso de peso y la obesidad se redujo significativamente, a expensas del aumento del número de personas con peso corporal insuficiente para la talla y estados deficitarios | carenciales de hierro.²⁷

Superada esta etapa, el comportamiento epidemiológico del exceso de peso y la obesidad se hizo similar al descrito en la mayoría de los países desarrollados, y se observó un incremento en la incidencia de estos fenotipos entre los años 1995 – 2001.²⁸ En el 2008 la obesidad alcanzó en Cuba una frecuencia del 21.5 % para toda la población, que se distribuyó desigualmente según el género: *Hombres*: 13.7 % vs. *Mujeres*: 29.2 %.²³

El estudio de la obesidad y sus complicaciones asociadas | derivadas requiere el desarrollo de modelos animales que reproduzcan las características fenotípicas de esta enfermedad de la manera más fiel posible.²⁹ Además del importante papel que juegan en el cribado de nuevos fármacos para el control de la ingestión de alimentos y/o la ganancia de peso y la deposición de la grasa en exceso,³⁰ los modelos animales se han usado también para la identificación de las bases fisiológicas y genéticas de la obesidad.²⁹⁻³⁰

Los diferentes modelos animales de la obesidad que se han desarrollado se pueden clasificar de acuerdo con su etiología, sean éstos en correspondencia neurales, endocrinos, farmacológicos, nutricionales, estacionales, genéticos, virales y/o idiopáticos.³¹⁻³² Por lo tanto, es solo natural que la lista de modelos existentes sea extensa, y en la que se incluyen (al menos) 50 tipos conocidos.³¹⁻³²

Los cambios observados en los modelos animales de la obesidad inducida

dietéticamente son significativamente consistentes con los observados en los sujetos humanos. Tal es así que varios estudios genómicos que han comparado los cambios ocurridos en la expresión génica en ratas y humanos obesos revelan importantes similitudes en los distintos tejidos y vías afectadas por la obesidad.³³

Las referencias acerca del empleo de biomodelos de obesidad en Cuba son escasas, y solo reportan la obtención de un biomodelo de obesidad inducida por la lesión de los núcleos hipotalámicos que regulan la conducta alimentaria del animal.³⁴ No obstante ser de fácil obtención, los modelos animales inducidos por lesiones hipotalámicas tienen limitaciones, pues la obesidad inducida por estos métodos se aparta de los mecanismos fisiopatológicos descritos en el humano.³⁵ Sería de gran utilidad entonces contar con un biomodelo de obesidad inducida por dieta que reproduzca tales mecanismos, y que sea desarrollado localmente a partir de fuentes alimenticias preexistentes.

En vista de lo expuesto en los párrafos precedentes, en este trabajo se expone un biomodelo de obesidad inducida dietéticamente que ha sido desarrollado en ratas *Wistar* mediante la modificación del contenido de grasas y la densidad energética de los piensos nacionales disponibles para la alimentación de estos roedores.

MATERIAL Y MÉTODO

Locación del estudio: Laboratorio de Fisiología Digestiva y Nutrición del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón” (La Habana, Cuba).

Diseño del estudio: Ensayo experimental. El estudio comprendió dos etapas: *Primera etapa:* Desarrollo de la dieta “obesogénica”; y *Segunda etapa:* Validación experimental de la dieta “obesogénica” desarrollada.

Tabla 1. Características antropométricas de las ratas empleadas en la construcción del biomodelo de inducción de obesidad mediante la dieta. Se presentan la media \pm desviación estándar de la característica antes de la realización del ensayo. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Características	Grupo I	Grupo II	Todos
	Control	Experimental	
	Pienso regular	Dieta obesogénica	
Tamaño	14	16	30
Longitud hocico-ano	14.4 \pm 0.7	14.5 \pm 0.5	14.5 \pm 0.6
Peso, gramos	116.3 \pm 14.7	118.0 \pm 15.3	117.1 \pm 15.0
IMC	0.57 \pm 0.07	0.56 \pm 0.06	0.57 \pm 0.07
Índice de Lee	0.34 \pm 0.02	0.34 \pm 0.02	0.34 \pm 0.02

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 30.

Materias primas empleadas en el desarrollo de la dieta obesogénica: La dieta “obesogénica” se confeccionó a partir de los piensos convencionales para roedores suministrados por el Centro de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), sito en Bejucal, Provincia Mayabeque (Cuba). La composición nutrimental del pienso para roedores es como sigue: *Proteínas totales:* 16 g; *Grasas, brutas:* 1.54 g; y *Energía:* 2.8 kcal por cada gramo del producto. La participación de las grasas en la densidad energética del pienso regular fue del 4.95 %.

Animales empleados en la validación de la dieta obesogénica: La Tabla 1 muestra las características somatométricas de los animales empleados en la validación de la dieta “obesogénica”. Los animales fueron suministrados por el Centro CENPALAB Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (Bejucal, Mayabeque, Cuba).

Se emplearon ratas albinas (*Rattus norvegicus*) de la línea *Wistar* para la validación del efecto obesogénico de la dieta desarrollada en el presente estudio. Se aseguró que los animales fueran sanos, no consanguíneos, tuvieran una edad cronológica de 21 días, procedieran de madres con un estado nutricional adecuado, y mostraran un tamaño (longitud inicial entre

12.3 – 15.7 cm) y peso corporal (peso inicial entre 95 – 150 gramos) similares.

Se incluyeron animales de ambos sexos para corregir | ajustar el posible efecto modificador que pueden tener las variaciones hormonales que ocurren normalmente durante el ciclo de vida de las ratas hembras. En este punto se aclara que la obesidad no es un proceso selectivo que afecte diferencialmente a un sexo sobre otro, pero las mujeres suelen ser particularmente propensas al exceso de peso y la obesidad.

Condiciones ambientales: Los animales se aclimataron durante 7 días antes del inicio de la investigación, con libre acceso a agua corriente y fresca y al pienso de alimentación, para facilitar la adaptación de los mismos a las condiciones del laboratorio, y la reducción concomitante del estrés.

Concluido el período de aclimatación, los animales fueron mantenidos por separado en cajas de plástico traslúcido Macrolón 40 de acuerdo con el protocolo experimental. El lecho fue construido con bagazo de caña y aserrín esterilizado, y se cambió cada dos días. Los desechos resultantes del cuidado de los animales fueron incinerados en cumplimiento de las regulaciones existentes.

Los animales se mantuvieron durante todo el experimento en un ambiente con 50 – 70 % de humedad, temperatura controlada de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, ventilación continua, y ciclos constantes de luz-oscuridad de doce horas cada uno. Se contó con personal capacitado para su vigilancia y monitoreo diario.

Otros equipamientos, materiales y reactivos empleados en el desarrollo y validación de la dieta obesogénica: En la construcción del biomodelo de obesidad inducida por la dieta también se emplearon papel de filtro, centrífuga para viales *Eppendorf*, balanza digital, glucómetro, instrumental quirúrgico, solución salina fisiológica (NaCl 0.9 %), tiopental sódico diluido en NaCl 0.9 %, , gradilla para viales, pipetas, cristalería de uso general y especializada, metanol de grado analítico, etanol de grado analítico, y formaldehído de grado analítico.

Desarrollo de la dieta obesogénica: La dieta “obesogénica” descrita en este estudio se desarrolló a partir de la dieta provista regularmente por el CENPALAB. Brevemente, el pienso regular (que se suministra peletizado) fue triturado mecánicamente para lograr una base homogénea con vistas a la incorporación en etapas posteriores de las cantidades de los alimentos requeridas para incrementar la densidad energética del pienso. A continuación, se añadió manteca de cerdo hasta lograr un 55 % del contenido total de la base en forma de grasa y una densidad energética de 4.4 kcal por cada gramo del producto final. Se utilizó huevo como aglutinante para la reconstitución del alimento.

La mezcla obtenida fue después troquelada en porciones individuales, y sometida a altas temperaturas en un horno eléctrico para conseguir la consistencia sólida y firme del alimento que consume el animal durante el acto de la alimentación.

Validación de la dieta obesogénica desarrollada: La capacidad de la dieta

desarrollada en este trabajo para inducir exceso de peso y obesidad en los animales de experimentación se evaluó mediante un ensayo experimental doble factorial dieta vs. sexo. Brevemente, se construyeron 2 grupos de trabajo con 30 animales de ambos sexos: *Grupo I:* Control: Pienso regular: 14 animales (Hembras: 7 vs. Machos: 7); *Grupo II:* Tratamiento: Dieta “obesogénica”: 16 animales (Hembras: 8 vs. Machos: 8); respectivamente[†].

Los animales fueron alimentados con un producto u otro durante 84 días (12 semanas). En cada día de alimentación se pesaron tanto el alimento administrado a cada animal como el alimento residual en el comedero. Las cantidades del alimento ingeridas diariamente se estimaron de las diferencias entre las cantidades servidas y las remanentes. Mientras, el peso del animal se registró semanalmente en gramos. Ningún animal falleció durante la ventana de observación del estudio.

En el día 85 las ratas fueron sacrificadas mediante una sobredosis de pentobarbital sódico administrada por vía intraperitoneal. Se colectó la sangre de los animales después de punción cardíaca para la realización de las determinaciones hematobioquímicas previstas en el diseño experimental. Las muestras de suero obtenidas después de centrifugación a 3,000 rpm y 10°C durante 15 minutos de la sangre colectada del animal en el momento del sacrificio se conservaron a -20°C hasta la realización de las determinaciones hematobioquímicas.

Perfil somatométrico: El siguiente perfil somatométrico se completó en el animal al inicio y al final de la investigación: longitud hocico-ano (cm), peso (gramos),

[†] El tamaño muestral respondió al nivel de sensibilidad deseado para la comparación entre los diferentes grupos, la potencia y la precisión del estudio, y al principio ético de reducción del uso innecesario de animales de experimentación.

circunferencia abdominal (cm), y circunferencia torácica (cm). El perfil somatométrico fue obtenido por un investigador adiestrado para ello. La longitud hocico-ano se midió con el animal en decúbito ventral y extendido sobre papel milimetrado, y tomando como puntos de referencia el hocico y la raíz de la cola. El peso fue registrado en horas de la mañana con una balanza digital previa calibración. La circunferencia abdominal del animal se registró con una cinta métrica arrollada alrededor del cuerpo inmediatamente antes de las patas traseras. Por su parte, la circunferencia torácica se midió inmediatamente posterior a las patas delanteras.

La longitud hocico-ano y el peso del animal se utilizaron en el cálculo del índice de masa corporal (IMC: $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$) y el índice de Lee ($\text{g}^{1/3}\cdot\text{cm}^{-1}$).³⁶ También se calcularon la ganancia de peso acumulada semanalmente, y la ganancia de peso acumulada al cierre de la ventana de observación del experimento. Asimismo, se calculó el índice específico de ganancia de masa corporal como la variación $(\text{dM}/\text{M})\cdot\text{dt}$, con $\text{dt} = 84 \text{ días} = [\text{t}_2 - \text{t}_1]$: tiempo de duración de la ventana de observación del experimento; dM : ganancia de peso acumulada durante la ventana dt ; y M : peso inicial (cuando $t = \text{t}_1$) de la rata.

Determinaciones hematobioquímicas: El impacto de la dieta “obesogénica” sobre el medio interno y el metabolismo energético del animal se evaluó de los cambios ocurridos en un perfil hematobioquímico que reunió los lípidos sanguíneos y la glicemia en ayunas.

Las determinaciones hemato-bioquímicas se realizaron en el Servicio de Laboratorio Clínico del Centro de Atención al Diabético (CAD) del Instituto de Endocrinología de La Habana (Cuba) de acuerdo con los procedimientos analíticos vigentes en la institución. Se hace la salvedad de que la glicemia se determinó en

ayunas mediante un glucómetro digital con una gota de sangre obtenida de la cola del animal antes de ser sacrificado.

Ingreso energético: Estimadas las cantidades ingeridas diariamente del alimento, y conocidas la densidad energética del alimento ingerido y la energía metabolizable del mismo, se calculó el ingreso energético (IE) de la ecuación [1]:

$$\text{IE: kcal.día}^{-1} = \text{Cantidades ingeridas} * \text{Energía metabolizable de la dieta} \quad [1]$$

En la ecuación [1] presentada más arriba, la energía metabolizable es una constante dependiente del tipo de alimento ingerido: *Pienso regular*: $k = 2.8$ vs. *Dieta obesogénica*: $k = 4.4$.

Asimismo, se calculó la eficiencia del alimento a partir de la participación de las grasas en la composición energética del mismo mediante la ecuación [2]:

$$\text{Eficiencia alimentaria: \%} = \text{Cantidades ingeridas} * Q * 9 \quad [2]$$

En la ecuación [2] presentada más arriba, la constante Q define el contenido (bruto) en grasas del alimento consumido por el animal: *Pienso regular*: $Q = 0.154$ vs. *Dieta obesogénica*: $Q = 0.270$.

Consideraciones éticas: Los animales incluidos en la presente investigación fueron tratados de acuerdo con los lineamientos éticos avanzados para el manejo y cuidado de los animales de experimentación, las buenas prácticas de laboratorio vigentes en Cuba,³⁷⁻³⁸ y las normas y reglamentos del bienestar animal de la institución de pertenencia de los autores. Todos los procedimientos realizados garantizaron el menor sufrimiento para el animal.

Tabla 2. Composición nutrimental de la dieta “obesogénica” desarrollada en el presente experimento. Se presenta también la composición nutrimental del pienso regular empleado en la alimentación del animal que sirvió de control. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Materias primas empleadas	Composición química (%)	
	Pienso regular	Dieta “obesogénica”
Maíz	10.05	7.20
Trigo	56.90	42.15
Soya	22.00	16.30
Manteca de cerdo	0.00	25.93
Azúcar	4.00	2.96
Huevo	0.00	0.25
Premezclas mixtas	3.00	2.22
Fosfato dicálcico	0.66	0.48
Carbonato de calcio	0.41	0.30
Sal común	0.98	0.73
Bentonita	2.00	1.48

Los subgrupos experimentales se conformaron con la mínima cantidad de animales requerida para el cumplimiento de las exigencias de este tipo de estudios experimentales. El personal que fue encargado con el manejo de los animales estaba plenamente capacitado para ello, y era portador de una vasta experiencia en la manipulación de estos animales.³⁷⁻³⁸

Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados: Los datos colectados de los animales en cada momento de la conducción de la presente investigación se anotaron en los formularios correspondientes, y se ingresaron en un contenedor digital construido con EXCEL para WINDOWS de OFFICE (Microsoft, Redmon, Virginia, Estados Unidos).

Los datos fueron procesados, reducidos hasta los estadígrafos correspondientes de locación y dispersión, y analizados mediante el programa estadístico *GraphPad Prism* (versión 5.0 para Windows, Estados Unidos). Se evaluó la existencia de diferencias entre los alimentos consumidos por los animales según los cambios ocurridos en el perfil somatométrico, las determinaciones

hematobioquímicas, y el número y tamaño de los adipocitos en cada locación muestreada del tejido adiposo, mediante *tests* de independencia basados en la distribución t-Student. Las posibles interacciones entre el tipo de dieta (Pienso regular *vs.* Dieta obesogénica) y el sexo del animal (Machos *vs.* Hembras) se evaluaron mediante técnicas de análisis de la varianza basadas en la distribución de Fisher-Snedecor. En cada instancia se empleó un nivel de ocurrencia < 5% para denotar la diferencia encontrada como significativa.

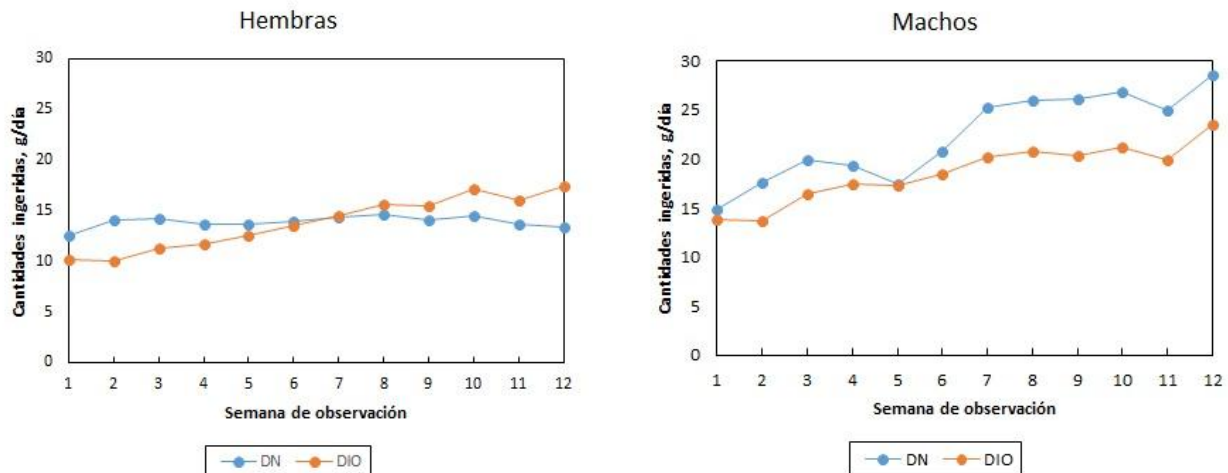
RESULTADOS

Obtención de la dieta “obesogénica”

Tras varias manipulaciones del pienso regular elaborado y suministrado por el CENPALAB, se obtuvo una dieta “obesogénica” en la que las grasas aportaron el 5 % del contenido energético total[‡].

[‡] La formulación final obtenida fue denominada Dieta Alta en Grasa “Victoria de Girón” al 55 % (DAG-VG55).

Figura 1. Consumo del alimento servido por el animal de experimentación. Se presentan las cantidades promedio del pienso servido al animal ingeridas en cada semana dentro de la ventana de observación del estudio. *Izquierda:* Hembras. *Derecha:* Machos. Leyenda: DN: Dieta regular. DIO: Dieta de inducción de obesidad. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.



Fuente: Registros del estudio.
Tamaño de la serie: 30.

La Tabla 2 muestra la composición nutrimental final de la dieta “obesogénica” desarrollada. El contenido bruto de los distintos macronutrientes dentro de la dieta “obesogénica” fue como sigue: *Proteínas totales:* 15.75 g; *Grasas:* 27.07 g. La densidad energética de la dieta “obesogénica” es de 4.4 kcal por cada gramo del alimento. Las grasas aportan el 55 % del contenido energético de la dieta.

El contenido energético de la dieta “obesogénica” se logró mediante la adición de grasa de cerdo al pienso regular. La formulación final de la dieta “obesogénica” fue aceptada por los animales. El procedimiento de elaboración de la dieta “obesogénica” fue debidamente protocolizado para asegurar la reproducibilidad de la composición

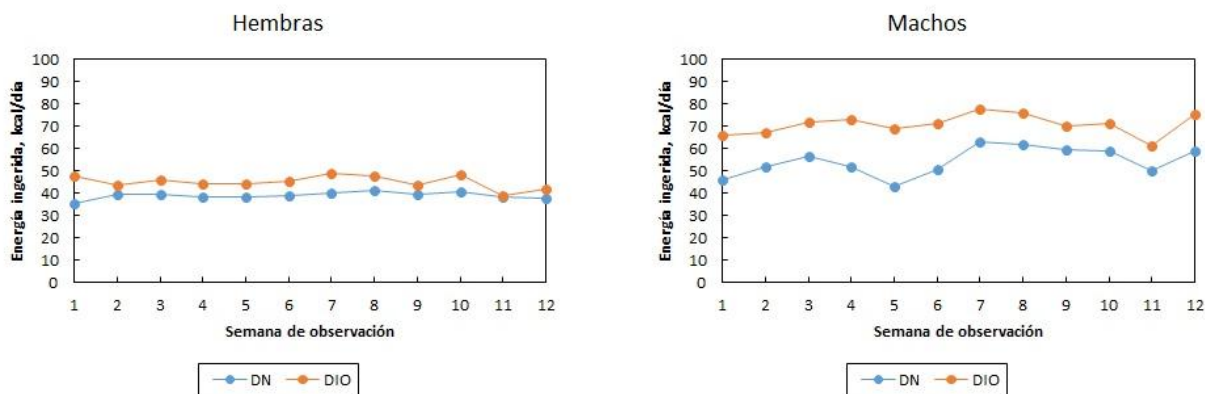
nutrimental y las propiedades organolépticas[§].

Sobre el consumo de la dieta “obesogénica”

El consumo promedio de la dieta “obesogénica” fue menor: *Pienso regular:* 16.7 ± 3.5 g.día⁻¹ vs. *Dieta “obesogénica”:* 13.2 ± 3.4 g.día⁻¹ ($\Delta = +3.5$ g.día⁻¹; t-Student = 7.58; $p < 0.05$). Las cantidades ingeridas de la dieta “obesogénica” fueron independientes del sexo del animal (datos no mostrados).

[§] Los autores han iniciado los trámites requeridos para la obtención de la patente sobre la elaboración de la dieta “obesogénica” descrita en la presente investigación.

Figura 2. Ingresos de energía con el alimento servido al animal de experimentación. Se presentan las cantidades promedio de energía ingeridas por el animal en cada semana de la ventana de observación del estudio. *Izquierda*: Hembras. *Derecha*: Machos. Leyenda: DN: Dieta regular. DIO: Dieta de inducción de obesidad. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.



Fuente: Registros del estudio.
Tamaño de la serie: 30.

La Figura 1 muestra las cantidades promedio del alimento ingeridas por el animal en cada momento de la ventana de observación del experimento. Las cantidades ingeridas del alimento fueron constantes de *semana-a-semana* entre las hembras: *Pienso regular*: 13.9 ± 12.0 g.día⁻¹ vs. *Dieta "obesogénica"*: 13.8 ± 13.2 g.día⁻¹ ($\Delta = +0.1$ g.día⁻¹; $p > 0.05$). Por el contrario, las cantidades ingeridas de la dieta "obesogénica" fueron menores entre los machos: *Pienso regular*: 22.3 ± 12.1 g.día⁻¹ vs. *Dieta "obesogénica"*: 18.7 ± 11.3 g.día⁻¹ ($\Delta = +3.6$ g.día⁻¹; t-Student = 2.387; $p < 0.05$).

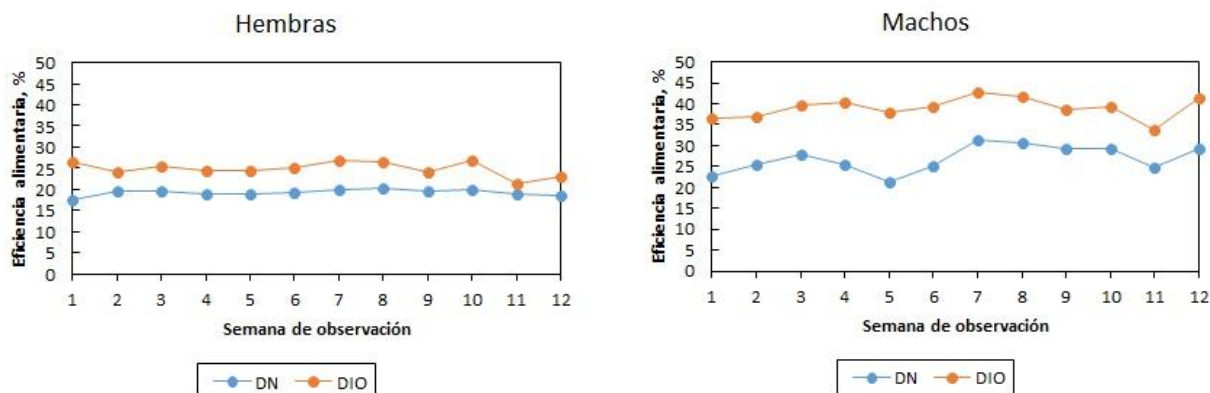
Sobre las cantidades ingeridas de energía con el alimento servido

Las cantidades ingeridas de energía fueron mayores con la dieta "obesogénica": *Pienso regular*: 46.6 ± 8.5 kcal.día⁻¹ vs. *Dieta "obesogénica"*: 57.9 ± 14.2 kcal.día⁻¹ ($\Delta = -11.3$ kcal.día⁻¹; t-Student = -7.09; $p < 0.05$). Las cantidades ingeridas de energía

fueron independientes del sexo del animal (datos no mostrados).

La Figura 2 muestra las cantidades ingeridas de energía con el alimento servido al animal en cada momento de la ventana de observación del estudio. Independientemente del sexo del animal, las cantidades ingeridas de energía fueron constantes de *semana-a-semana*, y mayores en los animales alimentados con la dieta "obesogénica": Hembras: *Pienso regular*: 38.9 ± 2.6 kcal.día⁻¹ vs. *Dieta "obesogénica"*: 45.1 ± 5.5 kcal.día⁻¹ ($\Delta = -6.2$ kcal.día⁻¹; t-Student = -6.45; $p < 0.05$); Machos: *Pienso regular*: 54.4 ± 2.7 kcal.día⁻¹ vs. *Dieta "obesogénica"*: 70.7 ± 4.9 kcal.día⁻¹ ($\Delta = -16.3$ kcal.día⁻¹; t-Student = -7.21; $p < 0.05$).

Figura 3. Eficiencia del alimento servido al animal de experimentación. Se presentan las cantidades promedio de grasas ingeridas con el alimento servido al animal en cada semana de la ventana de observación del estudio. *Izquierda*: Hembras. *Derecha*: Machos. Leyenda: DN: Dieta regular. DIO: Dieta de inducción de obesidad. La eficiencia del alimento se refiere a las cantidades de energía aportadas por las grasas en el alimento servido. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.



Fuente: Registros del estudio.
Tamaño de la serie: 30.

La eficiencia del alimento (dada por la participación de las grasas dentro de la composición energética del alimento servido) fue mayor con la dieta “obesogénica”: *Pienso regular*: 23.9 ± 5.8 % vs. *Dieta obesogénica*: 32.4 ± 10.0 % ($\Delta = -8.5$ kcal.gramo⁻¹; t-Student = -7.630; $p < 0.05$). La eficiencia del alimento fue independiente del sexo del animal (datos no mostrados).

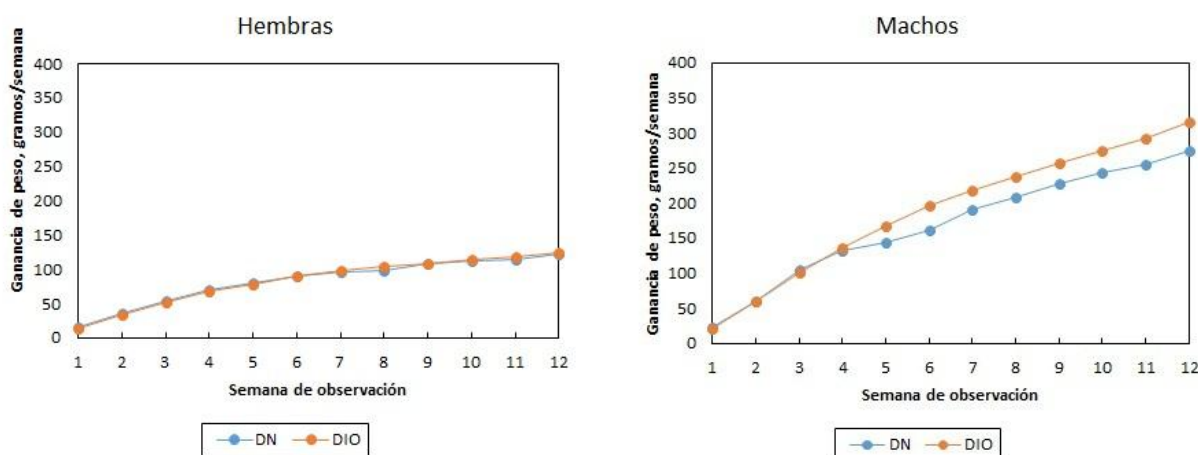
La Figura 3 muestra el comportamiento de la eficiencia del alimento en cada momento de la ventana de observación del estudio. Independientemente del sexo del animal, se logró una mayor eficiencia alimentaria con la dieta “obesogénica”: Hembras: *Pienso regular*: 18.6 ± 1.5 % vs. *Dieta “obesogénica”*: 23.2 ± 3.7 % ($\Delta = -4.6$ %; t-Student = -10.88; $p < 0.05$); Machos: *Pienso regular*: 29.2 ± 2.6 kcal.día⁻¹ vs. *Dieta “obesogénica”*: 41.5 ± 2.7 kcal.día⁻¹ ($\Delta = -12.3$ %; t-Student = -10.39; $p < 0.05$).

Impacto de la dieta “obesogénica” sobre los indicadores somatométricos del animal

El impacto de la dieta “obesogénica” se midió del cambio ocurrido en los indicadores somatométricos del animal. El tipo de alimento ingerido no influyó en la longitud hocico-ano: Cambio ocurrido: *Pienso regular*: 6.9 ± 1.3 cm vs. *Dieta “obesogénica”*: 6.5 ± 1.9 cm ($\Delta = +0.4$ cm; t-Student = 0.565; $p > 0.05$). El sexo del animal no influyó en el cambio ocurrido en la longitud hocico-ano (datos no mostrados).

El tipo del alimento tampoco influyó en el cambio ocurrido en el peso corporal del animal: Cambio ocurrido: *Pienso regular*: 198.8 ± 81.5 gramos vs. *Dieta “obesogénica”*: 220.1 ± 101.5 gramos ($\Delta = -21.3$ gramos; t-Student = -0.628; $p > 0.05$).

Figura 4. Impacto del alimento ingerido por el animal de experimentación en el peso corporal. Se presenta la ganancia promedio de peso en cada semana de la ventana de observación del estudio. *Izquierda*: Hembras. *Derecha*: Machos. Leyenda: DN: Dieta regular. DIO: Dieta de inducción de obesidad. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.



Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 30.

Es probable que el efecto de la dieta “obesogénica” sobre el peso sea dependiente del sexo del animal, y que el cambio ocurrido en el peso haya sido mayor en los machos independientemente del tipo de alimento ingerido: *Pienso regular*: Hembras: 122.4 ± 12.61 gramos vs. Machos: 275.1 ± 25.0 gramos; *Dieta “obesogénica”*: Hembras: 123.9 ± 25.5 gramos ($\Delta = -1.5$ gramos) vs. Machos: 316.3 ± 16.6 gramos ($\Delta = -41.2$ gramos; $p < 0.05$; ANOVA).

La Figura 4 muestra la ganancia de peso ocurrida en cada momento de la ventana de observación. Para cada momento, la ganancia promedio de peso fue mayor en las ratas machos, independientemente del tipo de alimento ingerido.

El cambio ocurrido en el IMC fue mayor entre los animales alimentados con la dieta “obesogénica”: Cambio ocurrido en el IMC: *Pienso regular*: -0.09 ± 0.12 g.cm^{-2} vs. *Dieta “obesogénica”*: -0.20 ± 0.11 g.cm^{-2} ($\Delta = +0.11$; t-Student: 2.47; $p < 0.05$). Es

posible que el efecto de la dieta obesogénica sobre el IMC del animal sea dependiente del sexo, y que el cambio en el IMC sea más pronunciado en las ratas machos: *Pienso regular*: Hembras: -0.02 ± 0.10 g.cm^{-2} vs. Machos: -0.17 ± 0.07 g.cm^{-2} ($\Delta = 0.15$ g.cm^{-2}); *Dieta “obesogénica”*: Hembras: -0.10 ± 0.70 g.cm^{-2} vs. Machos: -0.29 ± 0.05 g.cm^{-2} ($\Delta = 0.19$ g.cm^{-2} ; $p < 0.05$; ANOVA).

La alimentación no modificó los valores basales del índice de Lee del animal. Los cambios observados solo reflejaron las diferencias existentes entre los subgrupos experimentales antes de la administración de los tratamientos (datos no mostrados). La alimentación tampoco produjo cambios en el índice específico de ganancia de peso ($\text{dM/M} \cdot \text{dt}$): *Pienso regular*: 140.7 ± 48.5 g.g^{-1} vs. *Dieta “obesogénica”*: 153.1 ± 61.2 g.g^{-1} ($\Delta = -12.4$; t-Student = -1.66; $p > 0.05$).

Tabla 3. Cambios ocurridos en los indicadores antropométricos de crecimiento y ganancia de peso del animal. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Característica	Pienso regular	Dieta obesogénica	Interpretación
Tamaño	14	16	
Longitud hocico-ano, cm	Día 1º: 14.4 ± 0.7 Día 84º: 21.4 ± 0.5	Día 1º: 14.5 ± 0.5 Día 84º: 21.1 ± 0.5	
Cambio ocurrido	$\Delta = +6.9 \pm 1.3$	$\Delta = +6.5 \pm 1.9$	t = 0.565
Peso, kg	Día 1º: 116.3 ± 14.7 Día 84º: 315.0 ± 19.9	Día 1º: 118.0 ± 15.3 Día 84º: 338.1 ± 24.8	
Cambio ocurrido	$\Delta = +198.8 \pm 81.5$	$\Delta = +220.1 \pm 101.5$	t = -0.628
IMC, kg.m ⁻²	Día 1º: 0.54 ± 0.07 Día 84º: 0.66 ± 0.04	Día 1º: 0.56 ± 0.06 Día 84º: 0.76 ± 0.06	
Cambio ocurrido	$\Delta = -0.09 \pm 0.12$	$\Delta = -0.20 \pm 0.11$	t = 2.47 [¶]
Índice de Lee	Día 1º: 0.34 ± 0.02 Día 84º: 0.31 ± 0.01	Día 1º: 0.34 ± 0.02 Día 84º: 0.33 ± 0.01	
Cambio ocurrido	$\Delta = +0.03 \pm 0.02$	$\Delta = +0.01 \pm 0.01$	t = -1.66
Índice dM/Mdt	Día 84º: 140.7 ± 48.5	Día 84º: 153.1 ± 61.2	
Circunferencia torácica	Día 84º: 13.7 ± 1.9	Día 84º: 14.3 ± 1.7	
Circunferencia abdominal	Día 84º: 16.5 ± 0.6	Día 84º: 17.7 ± 0.6	
Índice CA/CT	Día 84º: 1.27 ± 0.04	Día 84º: 1.29 ± 0.04	

[¶]p < 0.05

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 30.

En este estudio se evaluaron los valores de las circunferencias torácica (CT) y abdominal (CA) medidos al cierre de la ventana de observación. La alimentación no influyó en los valores medidos de las circunferencias corporales medidas: CT: *Pienso regular*: 13.7 ± 1.9 cm vs. *Dieta obesogénica*: 14.3 ± 1.7 cm ($\Delta = -0.6$ cm; p > 0.05; test t-Student para comparaciones independientes); CA: *Pienso regular*: 17.5 ± 2.5 cm vs. *Dieta obesogénica*: 18.5 ± 2.6 cm ($\Delta = -1.0$ cm; p > 0.05; test t-Student para comparaciones independientes). El sexo del animal solo influyó marginalmente en los valores medidos de las circunferencias descritas: CT: *Pienso regular*: Hembras: 11.1 ± 0.5 cm vs. Machos: 14.9 ± 0.5 cm ($\Delta = -3.8$ cm); *Dieta "obesogénica"*: Hembras: 12.1 ± 0.1 cm vs. Machos: 15.4 ± 0.9 cm ($\Delta = -3.3$ cm; p > 0.05; ANOVA); CA: *Pienso regular*: Hembras: 14.0 ± 0.4 cm vs. Machos: 18.9 ± 0.9 cm ($\Delta = -4.9$ cm); *Dieta*

"obesogénica": Hembras: 15.1 ± 0.4 cm vs. Machos: 20.3 ± 0.7 cm ($\Delta = -5.2$ cm; p > 0.05; ANOVA). El comportamiento registrado en las circunferencias medidas explicó la invarianza del índice CA/CT respecto del tipo de alimento consumido por el animal (datos no mostrados).

Impacto de la dieta obesogénica sobre los indicadores hematobioquímicos del animal

Finalmente, la Tabla 4 muestra el estado de las determinaciones bioquímicas completadas en los animales al cierre de la ventana de observación del experimento. No se encontraron diferencias entre los indicadores bioquímicos del estado nutricional del animal a la conclusión del experimento como resultado de la administración de una dieta u otra.

Tabla 4. Impacto del alimento ingerido por el animal de experimentación sobre los indicadores propuestos de insulinoresistencia. Se presentan la media \pm desviación estándar del indicador al término de la ventana de observación del estudio. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Característica	Pienso regular	Dieta obesogénica	Todos	Interpretación
Tamaño	14	16	30	
Glicemia en ayunas	4.9 \pm 0.5	4.9 \pm 0.6	4.9 \pm 0.5	t = 0.316
Colesterol total	1.03 \pm 0.11	1.14 \pm 0.18	1.09 \pm 0.15	t = -1.293
HDL-Colesterol	0.24 \pm 0.11	0.29 \pm 0.07	0.27 \pm 0.09	t = -1.511
Triglicéridos	0.88 \pm 0.28	0.85 \pm 0.38	0.87 \pm 0.32	t = 0.242

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 30.

DISCUSIÓN

El trabajo reseñado en este ensayo ha mostrado el diseño y la construcción de una dieta “obesogénica” con vistas a la creación de un biomodelo propio de inducción de obesidad. El trabajo se ha extendido, además, para evaluar el impacto de la dieta “obesogénica” sobre indicadores antropométricos y hematobioquímicos selectos del estado nutricional del animal.

La administración de la dieta “obesogénica” fue seguida de una ganancia significativa de peso corporal. Sin embargo, la ganancia de peso registrada no fue diferente de la observada con la dieta regular. En este punto se ha de mencionar que las cantidades ingeridas de la dieta “obesogénica” por el animal fueron similares a los que fueron alimentados con una dieta regular. Luego, la ganancia registrada de peso podría explicarse (en parte) por la densidad energética de la dieta “obesogénica” y la participación de las grasas en la composición nutrimental de la misma.

El sexo del animal podría influir en la aceptación de la dieta “obesogénica” y las cantidades ingeridas de la misma. Así, las ratas machos consumieron menores cantidades de la dieta “obesogénica”, pero los ingresos energéticos fueron superiores, como mayor fue también la participación de

las grasas dentro de las cantidades ingeridas de energía alimenticia. Estas circunstancias pudieran explicar (en parte) la mayor ganancia de peso observada en las ratas machos alimentadas con la dieta “obesogénica”.

No fue un objetivo del presente trabajo explicar las causas de los hallazgos documentados. Es probable que la dieta “obesogénica” ejerza un efecto sacietógeno temprano en las ratas machos por estimulación directa de los centros hipotalámicos de regulación del hambre, la saciedad y el apetito,³⁹ y que este efecto sacietógeno esté mediado por los andrógenos gonadales.⁴⁰ El efecto sacietógeno de la dieta “obesogénica” en las ratas machos también podría explicarse por señales moleculares liberadas en el duodeno yeyuno tras la digestión de las grasas que se emplearon para incrementar la densidad energética de la dieta.⁴¹

Tampoco podría pasarse por alto que la inclusión de una mayor cantidad de grasa dentro de la composición nutrimental de la dieta “obesogénica” pueda alterar la palatabilidad del alimento, y que las ratas machos sean particularmente sensibles a tales cambios. Se ha de recordar que la palatabilidad de la dieta “obesogénica” fue modificada sustancialmente mediante la incorporación de alimentos que no forman parte de la dieta regular del animal, entre

ellos, el huevo entero y la manteca de cerdo. La palatabilidad de la dieta “obesogénica” fue también modificada mediante la exposición del alimento a temperaturas elevadas durante los procesos de elaboración y cocción a fin de disminuir la humedad del producto, por un lado; e incorporar una mayor cantidad de grasas saturadas (vehiculadas con la manteca porcina), por el otro. Estas prácticas tecnológicas pueden haber resultado en un alimento de mayor dureza para el paladar del animal, lo que podría concitar un mayor rechazo por parte de éste.

La mayor ganancia de peso observada en las ratas machos alimentadas con la dieta “obesogénica” podría explicarse (en parte) por la superior efectividad del macho en la conversión de la energía ingerida con el alimento en energía almacenada en la economía, lo que plantearía la existencia de posibles diferencias en la capacidad que tienen los esteroides sexuales para promover y sostener el anabolismo tisular.⁴²⁻⁴³

Se esperaría del consumo continuado en el tiempo de la dieta “obesogénica” que se observaran las modificaciones somatométricas y hematobioquímicas propias de la obesidad, entre ellas, una mayor presencia de la grasa corporal dentro del peso del animal junto con estados alterados de la utilización periférica de los glúcidos y la aparición de dislipidemias proaterogénicas. Si bien los valores de los indicadores somatométricos registrados al cierre de la ventana de observación del experimento fueron superiores entre los animales alimentados con la dieta “obesogénica”, no fueron suficientemente diferentes respecto de los obtenidos en aquellos alimentados con la dieta regular. El consumo de la dieta “obesogénica” tampoco se trasladó a una mayor incidencia de hiperglicemia en condiciones basales ni (por la misma razón) de trastornos de la distribución del colesterol entre las distintas fracciones lipídicas.

Como se ha dicho más arriba, no fue un objetivo de este estudio explicar las causas del poco efecto de la dieta “obesogénica” sobre los indicadores globales | regionales propuestos de obesidad. Parece probable que la edad del animal pueda explicar (en parte) la ausencia de un impacto mensurable de la dieta “obesogénica” sobre el tamaño de la grasa corporal del animal, la utilización periférica de los glúcidos y la distribución del colesterol entre las diferentes fracciones lipídicas. En efecto, la edad promedio del animal en el momento del inicio del experimento fue de 21 días. Luego, pudiera especularse que las cantidades de energía que son ingeridas en exceso por el animal que es alimentado con una dieta “obesogénica” se emplean para sostener las tasas esperadas de crecimiento lineal durante la primera etapa de la vida extrauterina del mismo.⁴⁴ Como evidencia de lo anteriormente dicho, se constató que la longitud hocico-ano (un indicador de crecimiento lineal) aumentó (como promedio) 7 cm durante la ventana de observación del experimento. Por consiguiente, los cambios propios de la obesidad solo se presentarían cuando hayan culminado los procesos de crecimiento lineal del animal, y el exceso ingerido de energía se transforme ahora en grasas saturadas que se incorporan a los triglicéridos que participan de los lípidos séricos (lo que originaría situaciones de hipertrigliceridemia) o que se depositan en el tejido adiposo. Derivado de lo anteriormente dicho, el tamaño aumentado del tejido adiposo y/o la aparición de locaciones ectópicas de la grasa corporal traerían consigo la resistencia aumentada a la acción de la insulina, la hiperglicemia en condiciones basales, y una distribución del colesterol entre las distintas fracciones lipídicas consistente con una dislipidemia proaterogénica.

CONCLUSIONES

El diseño y desarrollo de una dieta “obesogénica” sirvieron para la construcción de un biomodelo de obesidad en animales de experimentación. La exposición de los animales a esta dieta se trasladó a una ganancia significativa de peso mediante la mayor densidad energética del alimento servido y una mayor participación de las grasas en la composición nutrimental del mismo. Es probable que el impacto de la dieta “obesogénica” sobre la ganancia de peso esté mediado por el sexo del animal de experimentación. La exposición del animal a la dieta “obesogénica” no se asocia a estados de resistencia a la insulina.

AGRADECIMIENTOS

A todos los que hicieron posible la conclusión de esta investigación

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Los autores participaron a partes iguales en el diseño y ejecución de la presente investigación; la recolección y el procesamiento estadístico-matemático de los datos, el análisis de los resultados, y la redacción del presente artículo.

SUMMARY

Rationale: Increasing incidence of excessive body weight and obesity has been considered the pandemic of the XXI century. Animal models have been instrumental in the understanding of the basic processes regulating energy balance.

Objective: To standardize and to validate an animal biomodel of induction of obesity by means of an energy-dense diet (Fats: 55.4 % of the energy content). **Study design:** Experimental study. **Study serie:** Thirty Wistar adult rats (Female: 50 %). Rats were assigned to either of two groups: Group I: Control: 14 rats (Females: 7) vs. Group II: Treatment: 16 rats (Females: 8).

Methods: Two types of diets were constructed: Diet I: Energy-neutral diet (Fats: 4.95 % of energy content) vs. Diet II: Energy-dense diet (Fats: 55.4 % of energy content). Diets were administered to the corresponding groups. Quantities of the diet offered to animals were weighted and served in the morning hours. Animals consumed the diets during 84 days. Impact of the corresponding diet was measured from animal's weight gain and changes in selected biochemical markers of nutritional status. **Results:** Ingested quantities of the “obesogenic” diet were constant from week-to-week among females: ($\Delta = +0.1 \text{ g.day}^{-1}$; $p > 0.05$; all comparisons regarding the regular diet). On the contrary, ingested quantities of the “obesogenic” diet were lower among males ($\Delta = +3.6 \text{ g.day}^{-1}$; $p < 0.05$). Ingested quantities of energy were higher with the “obesogenic” diet ($\Delta = -11.3 \text{ kcal.day}^{-1}$; $p < 0.05$) and independent from animal's sex ($p > 0.05$). Efficiency of the “obesogenic” diet was higher ($\Delta = -8.5 \text{ kcal.gram}^{-1}$; $p < 0.05$) and independent from animal's sex. Consumption of the “obesogenic” diet did not translated into a higher weight gain ($\Delta = -21.3 \text{ grams}$; $p > 0.05$). Male rats fed with the “obesogenic” diet exhibited a higher weight gain ($\Delta = -41.2 \text{ grams}$; $p < 0.05$). Use of the “obesogenic” diet did not modify basal values of biochemical markers of nutritional status. **Conclusions:** The “obesogenic” diet might induce weight gain in adult Wistar rats. **Hernández Puerta ER, Borroto Castellano M, Camps Calzadilla E.** Standardization and validation of a diet-induced obesity model in Wistar rats. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2022;32(1):16-34. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Excessive body weight / Obesity / Rats / Biomodels.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balke H, Nocito A. A trip through the history of obesity. Praxis 2013;102: 77-83.

2. Eknoyan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13: 421-7.
3. Tappia PS, Dhalla NS. Obesity as a major health hazard. En: Cellular and biochemical mechanisms of obesity [Editores: Tappia PS, Ramjiawan B, Dhalla NS]. *Advances in Biochemistry in Health and Disease*. Volumen 23. Springer. Cham: 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-030-84763-0_1. Fecha de última visita: 16 de Octubre del 2021.
4. Engin A. The definition and prevalence of obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2017;960:1-17. Disponible en: http://doi:10.1007/978-3-319-48382-5_1. Fecha de última visita: 16 de Octubre del 2021.
5. Apovian CM. Obesity: Definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care* 2016;22(7 Suppl):S176-S185.
6. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek C; *et al.*; for the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants. *The Lancet* 2011;377 (9765):557-567.
7. Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diab Obes Metab* 2021; 23:3-16.
8. Ryan D, Barquera S, Barata Cavalcanti O, Ralston J. The global pandemic of overweight and obesity: Addressing a twenty-First century multifactorial disease. En: *Handbook of Global Health*. Springer International Publishing. Cham: 2021. pp. 739-773.
9. Wells JC, Marphatia AA, Cole TJ, McCoy D. Associations of economic and gender inequality with global obesity prevalence: Understanding the female excess. *Social Science Medicine* 2012; 75:482-90.
10. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(3):129-43. Disponible en: <http://doi:10.4274/Jcrpe.1471>. Fecha de última visita: 23 de Octubre del 2021.
11. Bradwisch SA, Smith EM, Mooney C, Scaccia D. Obesity in children and adolescents: An overview. *Nursing* 2020;50(11):60-6. Disponible en: <http://doi:10.1097/01.NURSE.0000718908.20119.01>. Fecha de última visita: 23 de Octubre del 2021.
12. Ford ND, Patel SA, Narayan KV. Obesity in low-and middle-income countries: burden, drivers, and emerging challenges. *Annu Rev Public Health* 2017;38:145-64.
13. Lanas F, Seron P. Diverging trends in obesity, diabetes, and raised blood pressure in the Americas. *The Lancet Global Health* 2020;8(1):e18-e19.
14. Mujica OJ, Victora CG. Obesity inequality among adults in Latin America and the Caribbean. *The Lancet Global Health* 2019;7(12):e1589-e1590.
15. Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J, Martinez JA. Genes, lifestyles and obesity. *Int J Obes* 2004;28(3 Suppl): S29-S36.
16. Börnhorst C, Russo P, Veidebaum T, Tornaritis M, Molnár D, Lissner L; *et al.* The role of lifestyle and non-modifiable risk factors in the development of metabolic disturbances from childhood to adolescence. *Int J Obes* 2020;44: 2236-45.

17. Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis* 2016;5:2048004016633371. Disponible en: <http://doi:10.1177/2048004016633371>. Fecha de última visita: 23 de Octubre del 2021.
18. Ritchie SA, Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17: 319-26.
19. Varona-Pérez P, Gámez Sánchez D, Díaz Sánchez ME. Impacto del sobrepeso y obesidad en la mortalidad por enfermedades no transmisibles en Cuba. *Rev Cubana Med Gen Integ* 2018;34: 71-81.
20. Rivas Estany E, de la Noval García R. Obesidad en Cuba y otras regiones del Mundo. Consideraciones generales y acciones nacionales de prevención. *Anales Academia Ciencias Cuba* 2021; 11(1):e887. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-01062021000100023&lng=es&tlng=es. Fecha de última visita: 23 de Octubre del 2021.
21. Jolliffe N, Goodhart RS, Archer M, Lopez H, Diaz FG. Nutrition status survey of the sixth grade school population of Cuba. *J Nutr* 1958;64: 355-98.
22. Amador M, Peña M. Nutrition and health issues in Cuba. *Food Nutr Bull* 1991;13: 311-7.
23. Acosta Jiménez SM, Rodríguez Suárez A, Díaz Sánchez ME. La obesidad en Cuba. Una mirada a su evolución en diferentes grupos poblacionales. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2013;23: 297-308.
24. Naranjo Domínguez AA, Padrón González AA, Arman Alessandini GE, Aportela RA, Cabinda A. Early atherogenic signs in a health area of Consolacion del Sur municipality. *CorSalud* 2014;6:314-20.
25. González Sánchez R, Llapur Milián R, Rubio Olivares D. Caracterización de la obesidad en los adolescentes. *Rev Cubana Pediatr* 2009;81(2):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312009000200003&lng=es. Fecha de última visita: 30 de Octubre del 2021.
26. Berdasco A, Romero J. Analysis and interpretation of Cuban adult anthropometry based on some classification variables. *Nutr Consult Ser* 88. FAO. Rome: 1992.
27. Franco M, Ordunez P, Caballero B, Tapia Granados JA, Lazo M, Bernal JL; *et al*. Impact of energy intake, physical activity, and population-wide weight loss on cardiovascular disease and diabetes mortality in Cuba, 1980-2005. *Am J Epidemiol* 2007;166:1374-80.
28. Franco M, Bilal U, Orduñez P, Benet M, Morejón A, Caballero B, Kennelly JF, Cooper RS. Population-wide weight loss and regain in relation to diabetes burden and cardiovascular mortality in Cuba 1980-2010: Repeated cross sectional surveys and ecological comparison of secular trends. *BMJ* 2013;346:f1515. Disponible en: <http://doi:10.1136/bmj.f1515>. Fecha de última visita: 30 de Octubre del 2021.
29. Mandarin-de-Lacerda CA, del Sol M, Vásquez B, Aguila MB. Mice as an animal model for the study of adipose tissue and obesity. *Int J Morphol* 2021; 39:1521-8.
30. Vickers SP, Jackson HC, Cheetham SC. The utility of animal models to evaluate novel anti-obesity agents. *Br J Pharmacol* 2011;164:1248-62.

31. Shafrir E, Ziv E. A useful list of spontaneously arising animal models of obesity and diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E1450-E1452.
32. Von Diemen V, Trindade EN, Trindade MRM. Experimental model to induce obesity in rats. *Acta Cirurgica Brasileira* 2006;21:425-9.
33. Li S, Zhang HY, Hu CC, Lawrence F, Gallagher KE, Surapaneni A; *et al.* Assessment of diet-induced obese rats as an obesity model by comparative functional genomics. *Obesity* 2008; 16: 811-8.
34. Suárez Román G, Perera Calderín AJ, Hernández Clapés S, Fernández Romero T, Egaña Morales E. Estandarización de un modelo para inducir obesidad en ratas. *Medisur* 2013;11:569-73.
35. de Moura e Dias M, Dos Reis SA, da Conceição LL, Sedyama CMNDO, Pereira SS, de Oliveira LL; *et al.* Diet-induced obesity in animal models: Points to consider and influence on metabolic markers. *Diabetol Metab Syndr* 2021;13: 1-14.
36. Novelli ELB, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GMX, Rodrigues HG, Mani F; *et al.* Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim* 2007;41:111-9.
37. Bacardi DM, Prats PA, Berlanga JA, Gutiérrez A. Opciones a la práctica preclínica y modelos animales bajo principios éticos. *Bioética* 2007;17:39. Disponible en: <http://www.bioeticaweb.com>. Fecha de última visita: 30 de Octubre del 2021.
38. Cuesta Brey L, Sánchez Rodríguez K. Aspectos éticos de la experimentación con animales. *Bioética* 2007;27:1-3.
39. Xu B, Xie X. Neurotrophic factor control of satiety and body weight. *Nature Rev Neurosci* 2016;17:282-92.
40. Lovejoy JC, Sainsbury A; for the Stock Conference 2008 Working Group. Sex differences in obesity and the regulation of energy homeostasis. *Obes Rev* 2009; 10:154-67.
41. Kozimor A, Chang H, Cooper JA. Effects of dietary fatty acid composition from a high fat meal on satiety. *Appetite*, 2013;69:39-45.
42. Huang KP, Ronveaux CC, Knotts TA, Rutkowsky JR, Ramsey JJ, Raybould HE. Sex differences in response to short-term high fat diet in mice. *Physiol Behav* 2020;221:112894.
43. Català-Niell A, Estrany M, Proenza A, Gianotti M, Lladó I. Skeletal muscle and liver oxidative metabolism in response to a voluntary isocaloric intake of a high fat diet in male and female rats. *Cell Physiol Biochem* 2008;22(1-4):327-36.
44. Archer ZA, Rayner DV, Rozman J, Klingenspor M, Mercer JG. Normal distribution of body weight gain in male Sprague-Dawley rats fed a high-energy diet. *Obes Res* 2003;11:1376-83.