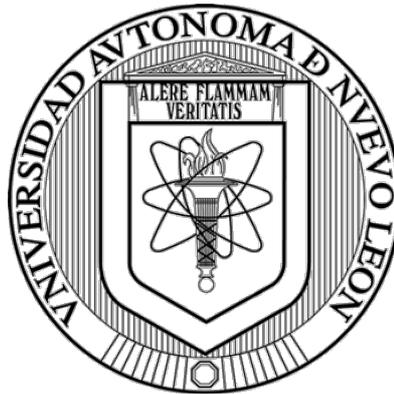


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE GRANADA
(*Punica granatum* L.) SOBRE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE SÉRICA
DE RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA**

Por:

LNB. ADRIANA ANAEL MELLADO NEGRETE

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

Monterrey, Nuevo León

Octubre, 2022

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**



**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE GRANADA
(*Punica granatum* L.) SOBRE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE SÉRICA
DE RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA**

Presenta:

LNB. ADRIANA ANAEL MELLADO NEGRETE

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**



**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE GRANADA
(*Punica granatum* L.) SOBRE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE SÉRICA
DE RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA**

PRESENTA

LNB. ADRIANA ANAEL MELLADO NEGRETE

DIRECTORA

DRA. ANA LAURA ISABEL DE LA GARZA HERNÁNDEZ

Monterrey, Nuevo León

Octubre, 2022

APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE GRANADA
(*Punica granatum* L.) SOBRE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE SÉRICA
DE RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA**

Dra. Ana Laura Isabel de la Garza Hernández
Presidente

Dra. Vania Urías Orona
Secretario

Dra. Edith Espinosa Páez
Vocal

Dra. Blanca Edelia González Martínez
Subdirectora de Investigación, Innovación y Posgrado

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El comité de evaluación de tesis **APROBÓ** la tesis titulada “**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE GRANADA (*Punica granatum* L.) SOBRE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE SÉRICA DE RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA**” presentada por la LNB. Adriana Anael Mellado Negrete, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Dra. Vania Urías Orona

Presidente

Dra. Ana Laura Isabel de la Garza Hernández

Secretario

Dra. Edith Espinosa Páez

Vocal

DRA. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN, UANL

PRESENTE:

Nos permitimos comunicarle que hemos concluido la Dirección de la tesis titulada: **“EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE GRANADA (*Punica granatum* L.) SOBRE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE SÉRICA DE RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA”**, presentada por la LNB. Adriana Anael Mellado Negrete, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro asunto en particular, le envío un cordial saludo.

Atentamente

“Alere Flammam Veritatis”

Monterrey, Nuevo León a 4 de octubre de 2022

Dra. Ana Laura Isabel de la Garza Hernández
Directora

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que con sus consejos, conocimientos, tiempo y apoyo han puesto su granito de arena para lograr este trabajo.

A mis padres, por estar conmigo en cada etapa de mi crecimiento, por su comprensión y por alentarme a cumplir mis metas.

A mis hermanas, especialmente a Alissa, por ser el motor que ha impulsado mi vida en todos los sentidos, por darme ánimos para continuar y por hacerme sentir acompañada a pesar de la distancia.

A Jose, mi compañero de vida y mi ejemplo a seguir, por todo el amor que me demuestras día con día, por tu paciencia, por ser incondicional y por ser el pilar más importante en mi vida.

A la Dra. Ana Laura, por su apoyo, por sus sabios consejos, por su dedicación, por poner su confianza en mí y por ser la persona que me ha inspirado a seguir adelante en el camino de la ciencia. Sin usted nada de esto hubiera sido posible.

A la Dra. Vania por sus consejos y retroalimentación durante cada parte del proceso de creación de este proyecto.

A Itzel, a quien le tengo un enorme cariño por toda la ayuda que me brindó durante mi estancia en el CIDICS, por ser tan profesional, amable, paciente, dedicada y por escucharme siempre que lo necesité. Gracias por ser mi guía cuando no sabía cómo continuar, así como por tu disposición para que todo saliera adelante.

A Pablo, por estar siempre a mi lado, por acompañarme física y emocionalmente a donde lo necesité para llegar hasta aquí, por enseñarme tanto, por ser mi confidente y por ser una de las personas que más me ha ayudado a perseguir mis sueños.

A Suzette, Rosy, Karla, Debani y Sofía, por todos los momentos que compartimos juntas durante la maestría, por las risas compartidas, por sus consejos, por ser tan buenas compañeras y a quienes considero grandes amigas.

A la Dra. Carmen, al Dr. Martín y a Diana, por abrirme las puertas de su laboratorio, por ayudarme a seguir creciendo profesionalmente y por hacerme sentir parte de su equipo.

A la Universidad Autónoma de Nuevo León, a la Facultad de Salud Pública y Nutrición y al CIDICS, por permitir el desarrollo de este trabajo.

Al pueblo de México, que a través del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), hizo que la culminación de este proyecto fuera posible.

*A todas las personas que me enseñaron que los sueños
se pueden hacer realidad si se tiene el coraje para perseguirlos.*

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABLAS	6
NOMENCLATURA	7
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
2. ANTECEDENTES	11
2.1 Obesidad	11
2.1.1 Trascendencia y definición	11
2.1.2 Etiología	13
2.1.3 Fisiopatología	14
2.1.4 Obesidad y estrés oxidativo	18
2.1.5 Estudio de la obesidad en modelos animales	23
2.2 Estrés oxidativo	26
2.2.1 Estrés oxidativo y especies reactivas de oxígeno	26
2.2.2 Mecanismos que regulan la respuesta antioxidante	29
2.3 Granada	32
2.3.1 Componentes de la granada	33
2.3.2 Efectos de la granada y compuestos bioactivos en modelos animales para el estudio de la obesidad y el EO	35
4. HIPÓTESIS	39
5. OBJETIVOS	39
5.1 Objetivo general	39
5.2 Objetivos específicos	39
6. MATERIAL Y MÉTODOS	39
6.1 Diseño experimental	39
6.2 Obtención y procesamiento de las muestras	41
6.3 Dietas experimentales	41
6.3.1 Dieta control	41
6.3.2 Dieta de cafetería	41
6.3.3 Dieta cafetería suplementada con cáscara de granada	42
6.4 Registro de peso	42
6.5 Registro de ingesta dietética	42
6.6 Niveles de glucosa sanguínea en ayuno	42

6.7 Extracción del tejido adiposo	43
6.8 Análisis de la capacidad antioxidante sérica	43
6.8.1 Ensayo de decoloración del 2,2- difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH•)	43
6.8.2 Ensayo del Potencial Reductor Férrico Antioxidante (FRAP)	44
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
8. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD Y ÉTICAS	45
9. RECURSOS	46
10. RESULTADOS	47
11. DISCUSIÓN	52
12. CONCLUSIONES	59
REFERENCIAS	60
ANEXOS	86
Resumen curricular	86

RESUMEN

Introducción: La obesidad es una enfermedad crónica que se asocia a estrés oxidativo (EO). Los subproductos de frutas son fuente de compuestos bioactivos con propiedades antioxidantes que ejercen un papel regulador sobre la obesidad. Sin embargo, el efecto de la suplementación con cáscara de granada y su efecto antioxidante en un modelo animal no ha sido totalmente estudiado.

Objetivo: Evaluar el efecto de la suplementación con cáscara de granada (*Punica granatum* L.) sobre la capacidad antioxidante en ratas con obesidad inducida por la dieta.

Metodología: El presente proyecto se derivó de un macroproyecto realizado anteriormente, para el cual fueron utilizadas quince ratas Wistar macho distribuidas aleatoriamente en tres grupos: dieta control (CTL) (3.35 kcal/g); dieta de cafetería (CAF) (3.72 kcal/g); y dieta de cafetería suplementada con cáscara de granada (200 mg/kg de peso corporal) (CAF+G) (3.72 kcal/g). El peso corporal se registró una vez por semana y la ingesta dietética tres veces por semana durante quince semanas, se obtuvieron los niveles de glucosa sanguínea en ayunas. Las ratas se sacrificaron, se recolectó sangre para obtener muestras de suero y se extrajo el tejido adiposo. Posteriormente, las variables de peso, glucosa, ingesta dietética y tejido adiposo fueron registradas en una base de datos. Durante la realización de este proyecto dichas variables se analizaron estadísticamente. Además, se obtuvo la capacidad antioxidante total en suero por medio del Ensayo del Potencial Reductor Férrico Antioxidante (FRAP) y del Ensayo de decoloración del 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH). Los resultados de todas las variables estudiadas se analizaron por medio del programa estadístico SPSS v.25.

Resultados: Se encontró una diferencia significativa en la ganancia de peso corporal total entre CTL (269.98 ± 6.71 g) y CAF (408.32 ± 29.39 g) ($p < 0.01$). Además, se observó un aumento significativo en la ingesta dietética de CAF respecto a CTL ($p < 0.05$). De manera similar, los niveles de glucosa en sangre fueron significativamente más altos en CAF (109.40 ± 5.20 mg/dL) en comparación con CTL (78.20 ± 5.53 mg/dL) ($p < 0.01$). Respecto a la respuesta antioxidante total en suero por el método de DPPH, se encontró una disminución significativa en CAF (24.05 ± 1.69 mmol ET/mL) en comparación con CTL (43.93 ± 4.54 mmol ET/mL) ($p < 0.05$). Interesantemente, se encontró un aumento significativo en CAF+G (39.39 ± 1.96 mmol ET/mL) comparado con CAF ($p < 0.05$).

Conclusión: La dieta de cafetería induce obesidad, ocasionando un aumento significativo del peso corporal y de los niveles de glucosa sérica en el grupo CAF. Además, la suplementación con cáscara de granada aumenta la capacidad antioxidante total en suero de ratas con obesidad inducida por la dieta.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a chronic disease associated with oxidative stress (OS). Fruit by-products are a source of bioactive compounds with antioxidant properties that play a regulatory role in obesity. However, the effect of pomegranate peel supplementation and its antioxidant effect in an animal model has not been fully studied.

Objective: To evaluate the effect of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel supplementation on the antioxidant capacity in rats with diet-induced obesity.

Methodology: This project was derived from a macro project carried out previously, for which fifteen male Wistar rats were randomly distributed into three groups: control diet (CTL) (3.35 kcal/g); cafeteria diet (CAF) (3.72 kcal/g); and cafeteria diet supplemented with pomegranate peel (200 mg/kg body weight) (CAF+G) (3.72 kcal/g). Body weight was recorded once a week and dietary intake three times a week for fifteen weeks, fasting blood glucose levels were obtained. The rats were sacrificed, blood was collected for serum samples, and adipose tissue was removed. Subsequently, the variables of weight, glucose, dietary intake, and adipose tissue were registered in a database. During the realization of this project these variables were statistically analyzed. In addition, serum total antioxidant capacity was analyzed by the Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) assay and the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) assay. The results of all the variables studied were analyzed using the statistical program SPSS v.25.

Results: Significant difference in total body weight gain between CTL (269.98 ± 6.71 g) and CAF (408.32 ± 29.39 g) was found ($p < 0.01$). In addition, a significant increase in dietary intake of CAF compared to CTL was observed ($p < 0.05$). Similarly, blood glucose levels were significantly higher in CAF (109.40 ± 5.20 mg/dL) compared to CTL (78.20 ± 5.53 mg/dL) ($p < 0.01$). Regarding the total antioxidant capacity in serum by the DPPH method, a significant decrease was found in CAF (24.05 ± 1.69 mmol ET/mL) compared to CTL (43.93 ± 4.54 mmol ET/mL) ($p < 0.05$). Interestingly, a significant increase in CAF+G (39.39 ± 1.96 mmol ET/mL) compared to CAF was found ($p < 0.05$).

Conclusion: The cafeteria diet induces obesity causing significant increase in body weight as well as serum glucose levels in the CAF group. Finally, pomegranate peel supplementation increases the total antioxidant capacity in serum on diet-induced obesity rats.

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Etiología de la obesidad	13
2	Granada (<i>Punica granatum</i> L.)	33
3	Esquema general del diseño experimental	40
4	Promedio semanal del peso corporal (PC) de ratas Wistar macho	47
5	Ganancia total de peso corporal (PC) en ratas Wistar macho	48
6	Valores de glucosa sanguínea en ayuno de ratas Wistar macho	49
7	Ingesta dietética promedio semanal de ratas Wistar macho	50
8	Eficiencia energética de diferentes dietas: CTL, CAF y CAF+G	50
9	Capacidad antioxidante sérica (CATs) de ratas Wistar macho, expresada en (mmol ET/mL) por el método DPPH.	51
10	Capacidad antioxidante sérica (CATs) de ratas Wistar macho, expresada en (mmol ET/mL) por el método FRAP.	52

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Categorización del peso corporal (PC) de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) (kg/m ²).	12
2	Composición nutricional de distintas dietas para inducir obesidad en comparación con una dieta control.	24
3	Dieta de cafetería y su efecto sobre parámetros asociados a la obesidad.	25
4	Valores nutricionales de la granada por 100 g de porción comestible.	34
5	Componentes de la granada (<i>Punica granatum L.</i>).	34
6	Dieta control y su composición nutricional.	41
7	Dieta de cafetería y su composición nutricional.	41
8	Dieta de cafetería suplementada con cáscara de granada y su composición nutricional.	42
9	Tejido adiposo (g) por 100 g de peso corporal (PC) de ratas Wistar macho.	48

NOMENCLATURA

°C	Grados Celsius
μl	Microlitro
μM	Micromolar
μmolTE/L	Micromoles de equivalentes de Trolox por litro
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AG	Ácidos grasos
AGL	Ácidos grasos libres
AgRP	Proteína relacionada con agouti
AN	Ácidos nucleicos
AngII	Angiotensina II
ATP	Adenosín trifosfato
CAF	Dieta de cafetería
CAF+G	Dieta de cafetería suplementadas con cáscara de granada
CAT	Catalasa
CATs	Capacidad antioxidante total sérica
C/EBPβ	Proteína β potenciadora de unión a CCAAT
CTL	Dieta estándar
dL	Decilitros
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPPH	Ensayo de decoloración del radical 2,2- difenil-1-picrilhidrazilo
EO	Estrés oxidativo
ERO	Especies reactivas de oxígeno
FGF21	Factor de crecimiento fibroblástico 21
FRAP	Ensayo del potencial reductor férrico antioxidante
FT	Factores de transcripción
g	Gramos
GHS	Glutación reducido
GPX	Glutación peroxidasa
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
h	Horas
HFD	Dieta alta en grasas
HSD	Dieta alta en azúcar

IL	Interleucina
kcal	Kilocalorías
kg	Kilogramos
LOO•	Radical peroxilo lipídico
MAPK	Proteína quinasa activada por mitógeno
MCP	Proteína quimioatrayente de monocitos
mg	Miligramo
min	Minutos
mL	Mililitros
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
nm	Nanómetros
NOX	NADPH oxidasa
NPY	Neuronas de neuropéptido Y
O ₂	Oxígeno
O ₂ •-	Radical superóxido
OID	Obesidad inducida por la dieta
OH•	Radical hidroxilo
PC	Peso corporal
pH	Potencial de hidrógeno
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinasa
PGC-1 α	Coactivador 1 α de PPAR γ
POMC	Proopiomelanocortina
PPAR γ	Receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas
RL	Radicales libres
rpm	Revoluciones por minuto
SNC	Sistema nervioso central
SNS	Sistema nervioso simpático
SOD	Superóxido dismutasa
TA	Tejido adiposo
TAB	Tejido adiposo blanco
TAM	Tejido adiposo marrón
TNF	Factor de necrosis tumoral
TPTZ	2,4,6, tris (2-piridil)-s-triazina

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El consumo de alimentos ultraprocesados, hipercalóricos, con alto contenido de azúcares, grasas y sodio ha ido en aumento en países industrializados, desplazando a patrones de alimentación más nutritivos. Además, la inactividad física es cada vez más frecuente en la población, debido a la urbanización y a un estilo de vida que promueve el sedentarismo (Marti, 2019).

La falta de equilibrio entre la ingesta y el gasto energéticos es uno de los factores que ha contribuido en gran medida a la epidemia actual de obesidad, la cual se encuentra presente mayormente en la población occidental, cuyos hábitos alimenticios están caracterizados por un alto consumo de alimentos procesados de forma industrial, comida rápida y bebidas azucaradas. Este tipo de alimentos no están elaborados para satisfacer las necesidades nutrimentales de la población, y pueden generar adicción a su consumo a través del uso de aditivos que inhiben los mecanismos de hambre-saciedad, provocando una ingesta excesiva que conlleva a un aumento de peso, ocasionando obesidad (Kendel *et al.*, 2020; Marti *et al.*, 2021).

La obesidad es definida como una acumulación excesiva o anormal de grasa en el cuerpo y que es perjudicial para la salud (OMS, 2016). Se trata de una enfermedad multifactorial, ya que tiene influencia genética, nutricional, fisiológica, sociocultural y ambiental (WHO, 2021).

El número de individuos que tienen sobrepeso u obesidad a nivel mundial es alarmante, ya que en el año 2016 alrededor de 650 millones padecían obesidad y alrededor de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso (OMS, 2016). Esto ha generado efectos negativos en la esperanza y en la calidad de vida de la población; además, esta enfermedad genera altos costos de salud a nivel mundial (Tremmel *et al.*, 2017), pues afecta a la mayoría de los sistemas corporales, entre los que se incluyen al sistema, gastrointestinal, endocrino, cardiovascular, pulmonar y musculoesquelético, lo que induce comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), cáncer, dislipidemia, enfermedad renal, apnea obstructiva del sueño, esteatohepatitis

y cardiopatías (Costa *et al.*, 2019; Lawrence y Baker, 2019; Roh *et al.*, 2020). Además, esta enfermedad promueve un estado de estrés oxidativo (EO) crónico a nivel sistémico, siendo un mecanismo importante subyacente a las comorbilidades relacionadas con la obesidad (Nocella *et al.*, 2019).

La falta de equilibrio entre las especies reactivas de oxígeno (ERO), los radicales libres (RL) tisulares y los antioxidantes da lugar a EO (Carvajal, 2019). La obesidad se asocia a estas alteraciones, una de las causas es la insuficiencia en la defensa antioxidante provocada por una ingesta limitada en antioxidantes y fitoquímicos dietéticos que poseen capacidad antioxidante, pues se ha comprobado que las personas con obesidad consumen en menor cantidad alimentos que son fuente importante de fitoquímicos, como los vegetales y las frutas, en comparación con personas que no padecen esta enfermedad (Marseglia *et al.*, 2014; Saha *et al.*, 2017; Vincent *et al.*, 2007). Además, ocurren diversas alteraciones a nivel sistémico, provocadas por la obesidad, lo que aumenta la producción de ERO y RL, generando EO (Nocella *et al.*, 2019).

La obesidad junto con las comorbilidades que la acompañan, son prevenibles. Algunas de las estrategias centradas en su tratamiento incluyen el uso de fármacos, suplementos alimenticios, la cirugía bariátrica y la modificación de hábitos y de estilo de vida. Al respecto, múltiple evidencia ha demostrado que los patrones de alimentación basados en plantas y/o una ingesta elevada de alimentos de origen vegetal son una estrategia eficaz que promueven resultados benéficos para la salud a largo plazo (Vincent *et al.*, 2007).

Por otro lado, los diferentes tejidos de algunas frutas han generado interés científico por sus beneficios sobre la capacidad antioxidante, siendo una alternativa para la prevención y tratamiento de la obesidad y el EO (Ahmed *et al.*, 2021; Mayasankaravalli *et al.*, 2020; Vuolo *et al.*, 2020).

2. ANTECEDENTES

2.1 Obesidad

2.1.1 Trascendencia y definición

La obesidad es considerada una patología multifactorial compleja, así como una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado que se caracteriza por un almacenamiento excesivo o por una distribución anormal de tejido adiposo (TA) en el organismo (Flores *et al.*, 2010). Usualmente, se relaciona con una serie de alteraciones a nivel metabólico, las cuales predisponen al desarrollo y progresión de otras enfermedades crónicas degenerativas o inflamatorias que comprometen y deterioran paulatinamente el estado de salud de quienes las padecen (García *et al.*, 2008). Además, es una enfermedad que se presenta tanto en países subdesarrollados como desarrollados, en todos los grupos de edad, etnias y clases sociales (De Lorenzo *et al.*, 2019; NOM-008-SSA3-2017, 2018; OMS, 2016).

Actualmente se utiliza una variedad de términos para la clasificación y caracterización de esta patología; sin embargo, no existe un consenso claro en la terminología. Por lo tanto, la clasificación principal de obesidad, sobrepeso y normopeso es dada por el Índice de Masa Corporal (IMC, kg/m²), que indica la relación existente entre el peso corporal (PC) y la talla del individuo (**Tabla 1**) (Mayoral *et al.*, 2020). Sin embargo, el IMC no es una medida directa de la adiposidad y no proporciona ninguna referencia a la salud o el bienestar de las personas. Por lo tanto, diversos autores han propuesto que este parámetro podría ser reemplazado si se evalúa la composición corporal del individuo, de manera específica, la distribución y la cantidad de grasa corporal. La importancia radica en que la distribución y localización del TA puede aumentar la morbilidad, tal es el caso del exceso de tejido adiposo visceral, el cual está relacionado mayormente con la aparición de alteraciones a nivel metabólico y con complicaciones relacionadas a la obesidad (Caballero, 2019; Garvey y Mechanick, 2020; Mayoral *et al.*, 2020).

Tabla 1. Categorización del peso corporal (PC) de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) (kg/m²) (OMS, 2016).

IMC (kg/m²)	Categoría
18.5-24.9	Normopeso
25-29.9	Sobrepeso
30-34.9	Obesidad grado I
35-39.9	Obesidad grado II
>40	Obesidad grado III

La obesidad ha adquirido proporciones tales que es considerada una epidemia, pues según estimaciones realizadas en el año 2017, más de 4 millones de personas fallecen anualmente debido a causas que se relacionan con esta enfermedad (PAHO, s.f). Además, la obesidad está asociada con un incremento importante de la morbilidad y con una disminución entre 5 y 10 años, en la esperanza de vida de la población (Fruh, 2017).

Entre 1975 y 2016, el número de personas que padecen sobrepeso y obesidad se ha triplicado. En 2016, alrededor de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso y más de 650 millones padecían obesidad; esto es, el 13% de la población adulta a nivel mundial (15% mujeres y 11% hombres) tenían obesidad (OMS, 2016). Por otro lado, la región de las Américas es la que tiene la mayor prevalencia de todas las regiones que conforman la OMS, ya que un 62.5% de los adultos de esta región presentan sobrepeso u obesidad (61% mujeres y 64% hombres). Esta proporción, analizando únicamente la obesidad, afecta en un 28% a la población en edad adulta (31% mujeres y 26% hombres) (PAHO, s.f.).

En México, debido a la trascendencia y magnitud que representa esta patología, se considera un problema de salud pública (NOM-008-SSA3-2017, 2018), pues de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2018), 39% de los adultos padece sobrepeso y el 36% padece obesidad, mientras que el 22% de los niños que se encuentran en un rango de edad de 0 a 4 años tienen riesgo de padecer sobrepeso y el 35% de los niños en el rango de edad de 5 y 11 años ya padecen dicha condición.

La obesidad y sus comorbilidades asociadas han impactado negativamente en la esperanza y en la calidad de vida de los individuos, además de que ha generado altos costos de salud a nivel mundial (Tremmel *et al.*, 2017). Así mismo, incrementa el riesgo de mortalidad prematura, representando la sexta causa de muerte a nivel mundial (Costa *et al.*, 2019; Lawrence y Baker, 2019; Roh *et al.*, 2020).

2.1.2 Etiología

Existen diversos factores que pueden predisponer al desarrollo de la obesidad, por lo tanto su etiología es considerada compleja y multicausal. Por ejemplo, los factores ambientales y sociales, como el incremento de los supermercados, la influencia adversa de la globalización, la rápida urbanización no planificada, el sedentarismo, la posición social y la economía, desarrollan lentamente factores de riesgo conductuales en los seres humanos. A su vez, los factores de riesgo conductuales individuales, como los hábitos poco saludables, la inactividad física y la alimentación inadecuada, conducen a riesgos fisiológicos, y la obesidad es una de las consecuencias. Además, se deben considerar los factores secundarios que también predisponen al desarrollo de esta patología, como enfermedades genéticas, hipotalámicas, iatrogénicas o endocrinas (**Figura 1**) (Chatterjee *et al.*, 2020; De Lorenzo *et al.*, 2019; Konstantinidi y Koutelidakis, 2019; Safaei *et al.*, 2021).



Figura 1. Etiología de la obesidad (EASO, 2019).

Aunque los factores secundarios, como la predisposición genética, pueden aumentar la susceptibilidad a padecer obesidad, no explican las elevadas tasas de incidencia de esta enfermedad en las últimas décadas. Sin embargo, la alteración en los patrones de actividad física y alimentación de la población son el foco para explicar esta tendencia adversa (Congdon, 2019).

Actualmente, los niveles de actividad física han disminuido y los comportamientos sedentarios han aumentado en todo el mundo. Por otro lado, los cambios en los hábitos de alimentación, así como la “transición nutricional”, caracterizada por un consumo elevado de alimentos ultraprocesados, altos en calorías, con elevado contenido de azúcar, grasa y sodio que desplazan a patrones de alimentación más nutritivos, han prevalecido y aumentado en países industrializados (Marti *et al.*, 2021; Ng y Popkin, 2012). Esta falta de equilibrio entre el consumo y el gasto energéticos es el principal factor que ha contribuido a la epidemia actual de obesidad, la cual se encuentra presente, mayormente, en la población occidental, cuyos patrones y hábitos alimenticios se componen de un consumo deficiente de alimentos saludables como frutas y vegetales, así como de un alto consumo de alimentos procesados de forma industrial, bebidas altas en azúcar y comida rápida (Fruh, 2017; Kendel *et al.*, 2020; Marti, 2019).

2.1.3 Fisiopatología

De manera general, un balance energético positivo que se mantiene por un periodo largo de tiempo, puede ocasionar un almacenamiento excesivo y anormal de TA que eventualmente dará lugar a obesidad (Marti, 2019). La regulación de la ingesta y la homeostasis energética constituye un proceso altamente complejo cuyo funcionamiento depende de la interacción entre los sistemas digestivo, nervioso y endocrino, así como del TA (Farhadipour y Depoortere, 2021; Gjermeni *et al.*, 2021).

Una adecuada función celular requiere de la regulación orgánica de la ingesta energética, la cual constituye un proceso indispensable que hace posible que el equilibrio entre la cantidad de energía que se acumula como grasa corporal y el catabolismo de esta se mantenga (González y Schmidt,

2012). La coordinación entre diferentes sistemas hace que el mantenimiento de este equilibrio, a pesar de ser un proceso complejo, sea posible (Basain *et al.*, 2017). Este proceso de regulación es controlado por el hipotálamo a nivel del sistema nervioso central (SNC), lugar donde se recibe información neural y química de forma constante respecto al estado energético corporal (González y Schmidt, 2012). Dichas señales provienen desde diferentes órganos periféricos, y el SNC es el encargado de integrar la información para generar respuestas apropiadas que mantienen la homeostasis; además, es necesaria la participación de numerosos péptidos que son sintetizados en distintos tejidos y que poseen acciones sinérgicas o antagónicas y que interactúan entre sí y entre distintas señales neurales que envían la información hacia diferentes núcleos, los cuales a su vez emitirán una respuesta que dará inicio o fin a la ingesta y por lo tanto, inhibirán o aumentarán el gasto energético. Cuando existe un desequilibrio en este proceso se puede dar lugar a la aparición de enfermedades crónicas como la obesidad (Bauer *et al.*, 2016; Hussain y Bloom, 2013).

Por otro lado, uno de los órganos endocrinos más grandes del organismo, el TA, también es encargado del mantenimiento de la homeostasis energética, ya que se trata de un tejido activo para múltiples reacciones a nivel celular, por lo que su función no se limita únicamente a la de ser un reservorio de energía. La diversidad funcional de este tejido se basa en que se compone de diferentes tipos de células (Frigolet y Gutiérrez, 2020), ya que aproximadamente sólo una tercera parte de las células que conforman al TA son adipocitos, mientras que las demás células están conformadas por fibroblastos, macrófagos, células estromales, células endoteliales, células inmunitarias y preadipocitos; todas estas células sintetizan y liberan de forma coordinada numerosas citocinas, quimiocinas, hormonas, proteínas de la matriz extracelular y factores vasoactivos y de crecimiento, que se denominan en conjunto como adipoquinas, las cuales influyen en una variedad de procesos fisiológicos y fisiopatológicos (Gadde *et al.*, 2018; Gjermeni *et al.*, 2021). Cuando subsiste un estado de obesidad, el almacenamiento excesivo de grasa visceral ocasiona que el TA sea disfuncional, promoviendo un ambiente proinflamatorio, hiperlipidémico y resistente a la insulina, lo que

contribuye en gran medida al desarrollo de comorbilidades relacionadas con la obesidad. Los principales mecanismos involucrados en la disfunción del TA incluyen hipertrofia e hiperplasia de adipocitos (Chait y den Hartigh, 2020; Landecho *et al.*, 2019; Rui, 2013).

La hipertrofia del TA, es decir, el aumento en el volumen de los adipocitos como consecuencia de un balance energético positivo, está asociada con una función mitocondrial deteriorada y con cambios en las proteínas que se encuentran en las membranas de las células, así como un incremento en la apoptosis celular e inflamación. Por otro lado, la hiperplasia, es decir, el incremento en la cantidad de adipocitos mediante la formación de nuevas células, contribuye a una expansión patológica del TA, asociada con una mayor infiltración de neutrófilos, macrófagos activados, células espumosas, células proinflamatorias Th1 y Th17, CD4, células β , mastocitos y células dendríticas (Gjermeni *et al.*, 2021; Landecho *et al.*, 2019; Longo *et al.*, 2019).

Durante el curso de la obesidad, los macrófagos son atraídos hacia el TA, donde liberan citocinas proinflamatorias, que desencadenan, entre otras reacciones, inflamación, aumento del EO y disfunción mitocondrial (Heinonen *et al.*, 2020). Además, el exceso de nutrientes en la dieta conduce a una sobrecarga de las mitocondrias con ácidos grasos libres (AGL) y glucosa, lo que afecta múltiples funciones mitocondriales, como la β -oxidación, la cadena de transporte de electrones, la lipólisis, la lipogénesis y la glucólisis, comprometiendo el estado energético de todo el organismo (Sergi *et al.*, 2019). Por ejemplo, la β -oxidación se reduce, aumentando la cantidad de ERO, las cuales tienen el potencial de deteriorar las estructuras celulares, reforzando el daño a las mitocondrias y a los adipocitos, al inducirles autofagia y apoptosis; como consecuencia se altera la remodelación de la matriz extracelular y disminuye el número de mitocondrias, lo que exacerba la acumulación de lípidos, promoviendo que las células adiposas se hipertrofien, fomentando con esto la fibrosis en el TA (Jankovic *et al.*, 2015). Al mismo tiempo, el cambio morfológico en el TA conlleva a patrones específicos de adipoquinas, cuya síntesis depende del tamaño y distribución del TA, y que están íntimamente

relacionados con los efectos metabólicos de la obesidad (De Lorenzo *et al.*, 2019; Farhadipour y Depoortere, 2021; Gjermeni *et al.*, 2021).

En condiciones normales, las adipoquinas contribuyen al mantenimiento de la homeostasis metabólica, ya que son mediadores importantes de varios procesos metabólicos, como la oxidación de ácidos grasos (AG), la lipogénesis *de novo*, la gluconeogénesis, la captación de glucosa, la señalización de insulina y el gasto de energía en tejidos activos metabólicamente, como el músculo esquelético, el hígado y el cerebro (Bauer *et al.*, 2016; Chait y den Hartigh, 2020; Farooqi y O'Rahilly, 2014). Tal es el caso de la adiponectina, la cual se encarga de inhibir la producción de glucosa en el hígado y de reducir la inflamación en diversos tejidos corporales y su expresión; además, sus niveles circulantes son inversamente proporcionales a los niveles de adiposidad (Fang y Judd, 2018; Wasim *et al.*, 2016). Por otro lado, la leptina actúa sobre los centros hipotalámicos que regulan la saciedad, ya que limita el consumo de alimentos y promueve la lipólisis, mientras que los valores circulantes de esta hormona están correlacionados de manera positiva con la adiposidad (Farooqi y O'Rahilly, 2014; Friedman, 2016). Otro ejemplo es el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21) que participa en la regulación de la homeostasis de lípidos, glucosa y energía (Chait y den Hartigh, 2020). La obesidad altera la función endocrina, ocasionando que los niveles de leptina aumenten debido a su incapacidad para ejercer sus efectos anorexigénicos en individuos con obesidad, los cuales se vuelven resistentes a la acción de esta hormona; mientras que los niveles de adiponectina disminuyen; esto finalmente conduce a una ingesta adicional de calorías que promueve mayor ganancia de peso, así como a mantener un estado crónico de inflamación (Izquierdo *et al.*, 2019; Landecho *et al.*, 2019).

El desarrollo de inflamación crónica de bajo grado, así como el cambio fenotípico en el TA también se caracterizan por niveles elevados de AGL circulantes, activación e infiltración de células inmunes en sitios de inflamación, factores proinflamatorios como interleucina (IL) 1 β , IL-6, proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) α (Fruh, 2017; Hursting y Dunlap, 2012). Además, la obesidad se encuentra

relacionada con dislipidemia aterogénica, la cual es un perfil específico de dislipidemia que involucra la participación de partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como niveles más bajos de partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y niveles elevados de triglicéridos. La combinación de este estado crónico de inflamación de bajo grado y la dislipidemia aterogénica inducen disfunción vascular, formación de aterosclerosis y alteración de la fibrinólisis, dando lugar a la aparición de patologías crónico-degenerativas relacionadas con la obesidad (Blokhin y Lentz, 2013; Stadler y Marsche, 2020; Zhang *et al.*, 2019).

2.1.4 Obesidad y estrés oxidativo

Las ERO son un subproducto del metabolismo y poseen un papel fundamental en el desarrollo de la obesidad y sus complicaciones asociadas (Zielinska *et al.*, 2019). El exceso de ERO y el consiguiente estado de EO resultante, son importantes en la fisiopatología de la obesidad, debido a que alteran factores encargados de regular la actividad mitocondrial, modificando la concentración de diversos mediadores de inflamación que se asocian a la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos, lo que conlleva al aumento de la lipogénesis, estimulando la maduración de los preadipocitos a adipocitos y sobretodo, tienen un papel importante en la regulación del equilibrio energético en las neuronas hipotalámicas que controlan el apetito (Pérez *et al.*, 2021; Savini *et al.*, 2013).

Las ERO participan en la transducción de señales y en la regulación de la diferenciación de adipocitos en tejido adiposo blanco (TAB), tejido adiposo beige y tejido adiposo marrón (TAM). Este proceso requiere la participación conjunta de factores de transcripción (FT), hormonas, proteínas del ciclo celular y moléculas pequeñas. Algunas de estas vías son reguladas por el receptor y activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ), los receptores tirosina quinasa, la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), el coactivador 1 α de PPAR γ (PGC-1 α) y la proteína β potenciadora de unión a CCAAT (C/EBP β), que son altamente sensibles a la regulación redox (Liu *et al.*, 2012).

La nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), así como la NADPH oxidasa (NOX), presentes en los preadipocitos, generan una cantidad importante de ERO (Castro *et al.*, 2016). El receptor activado del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) es una tirosina quinasa encargada de controlar diferentes vías de señalización posteriores, entre las que se incluyen la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) y la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), las cuales son sensibles a la acción de las ERO (Hakuno y Takahashi, 2018). Las ERO también controlan la activación de MAPK, que regula el crecimiento celular y su diferenciación a través de la modificación de las proteínas de señalización, así como la inactivación de las fosfatasas de MAPK a través de la oxidación (Son *et al.*, 2013). PPAR γ es una molécula que aumenta su expresión en condiciones de EO y es considerada un regulador fundamental de la adipogénesis, ya que ejerce un rol en la proliferación y diferenciación de preadipocitos durante el desarrollo del TA o durante la respuesta adaptativa de este tejido a la alimentación rica en grasas (Pérez *et al.*, 2021). Otra molécula de señalización que muestra sensibilidad al EO y que está relacionada con la creación de nuevos adipocitos es C/EBP β , en donde las ERO inducen la formación de enlaces disulfuro, y la posterior dimerización en la molécula, lo que aumenta su actividad (Kim *et al.*, 2007). Además, el EO está asociado con una elevación de la expresión de PGC-1 α , molécula que también contribuye a la adipogénesis (Jankovic *et al.*, 2015).

El TAB y el TAM poseen la capacidad de expresar todos los componentes del sistema renina-angiotensina, el cual está involucrado en la obesidad y la RI. Durante el proceso de diferenciación, la angiotensina II (AngII) es secretada por los preadipocitos (Pérez *et al.*, 2021). Esta hormona posee una gran capacidad vasoconstrictora, participa en diversas funciones celulares y está involucrada en el desarrollo de diferentes enfermedades, incluida la obesidad, la RI y la enfermedad cardiovascular (Wu *et al.*, 2018). Además, la AngII posee un rol fundamental en el crecimiento y la diferenciación de las células adiposas, ya que tiene el potencial de estimular de manera directa la liberación de leptina desde estas células. AngII también estimula que la prostaglandina I₂ sea sintetizada en las células adiposas, que posteriormente inducirá la diferenciación del TA, elevando el contenido de triglicéridos

presente en este (Sharma, 2004). Por otro lado, la AngII es uno de los estímulos más potentes para inducir la actividad de la NOX, una enzima asociada a la membrana celular, que transporta electrones desde el citosol para producir ERO, como el anión superóxido (O_2^-), el cual se puede convertir posteriormente en H_2O_2 por la acción de la superóxido dismutasa (SOD) (Castro *et al.*, 2016). La diferenciación y el crecimiento celular, el metabolismo, la defensa del huésped, la apoptosis y otras funciones en las células, están mediados por la acción de las proteínas NOX. Existen distintas isoformas de NOX en las células de los mamíferos, como NOX1 a NOX5 y Duox1 y 2. Algunos estudios han encontrado expresión aumentada de NOX2 (en macrófagos), así como de NOX4 (en adipocitos) en modelos animales con obesidad genética o inducida por la dieta (Pérez *et al.*, 2021; Vilchis *et al.*, 2020).

Por otro lado, cuando existe un exceso de nutrientes en las células, una serie de alteraciones ocurren en sus mitocondrias, ya sea alterando su número, su dinámica o su morfología. Además, se producen anomalías en la biogénesis celular, se generan ERO y ocurre apoptosis (Serra *et al.*, 2013). Las mitocondrias son las estructuras fundamentales para la producción de adenosín trifosfato (ATP) en las células, por lo que si los niveles de glucosa están elevados, se induce a un aumento en la producción de ERO, las cuales modifican las enzimas presentes en las mitocondrias, lo que promueve cambios en la forma en que se consumen y se depositan los nutrientes en las células, conduciendo al desarrollo de trastornos metabólicos. Estos cambios, a su vez, se acompañan de otras alteraciones en la vía de señalización de la insulina, la cual regula la acumulación de lípidos y AGL. Por lo tanto, la disfunción en las mitocondrias se asocia con una alteración en vías como la adipogénesis, la esterificación de AG, la lipólisis y la producción de adiponectina (Bhatti *et al.*, 2017; Pérez *et al.*, 2021). En un estado de obesidad que induce a la formación de ERO y EO, las mitocondrias son disfuncionales, es así que la generación de energía está disminuida debido a la baja oxidación de AG (Serra *et al.*, 2013), el metabolismo de los lípidos y la glucosa se altera, y se eleva la tasa de apoptosis celular (Bournat y Brown, 2010; Pintus *et al.*, 2012). Además, se induce una mayor producción de partículas de lípidos como

resultado de la activación en la vía de la biosíntesis de AG, que ocurre por medio de cambios a nivel transcripcional, así como por la reprogramación de la glucólisis debido a las anomalías mitocondriales y a la disminución del ADN de las mitocondrias (Lee *et al.*, 2013).

Asimismo, la alteración en la función mitocondrial, derivada de la obesidad y el EO asociado, contribuye al desarrollo y mantenimiento del estado de inflamación crónica de bajo grado que caracteriza a esta enfermedad (Hernández *et al.*, 2013), y conduce a respuestas alteradas a las variaciones en los niveles de glucosa que llegan a las neuronas hipotalámicas, encargadas de regular la homeostasis energética (Cunarro *et al.*, 2018). Las mitocondrias que están dañadas son destruidas a través de la mitofagia y son reemplazadas a través de un proceso que también está relacionado con la producción de ERO (Bouchez y Devin, 2019; Palikaras *et al.*, 2018).

Por otro lado, cuando ocurre un incremento en el número y tamaño de las células adiposas, como en la obesidad, los leucocitos fagocíticos, en donde se incluyen a los monocitos, los macrófagos, los neutrófilos y los eosinófilos, invaden los tejidos, especialmente el TA, produciendo diferentes agentes oxidantes. Las ERO pueden inducir un mecanismo de inflamación activando al factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células β (NF- $\kappa\beta$) y aumentando la transcripción de genes que producen citocinas, lo que incrementa todavía más la respuesta inflamatoria (Pérez *et al.*, 2021).

Cabe destacar que en condiciones normales, las ERO funcionan como moléculas de señalización en el SNC, participan regulando el metabolismo y la ingesta energética al actuar sobre el hipotálamo, el cual es rico en ERO mitocondriales. En este lugar, se encargan de regular neuronas de proopiomelanocortina (POMC), así como neuronas de neuropéptido Y y proteínas relacionadas con agouti (NPY/AgRP) (Drougard *et al.*, 2015; Timper y Bruning, 2017). Debido a que el principal sustrato del metabolismo en las neuronas POMC es la glucosa, cuando estas células se activan, la ingesta de alimentos disminuye y aumenta el gasto energético; mientras que los principales sustratos energéticos de las neuronas NPY/AgRP son los ácidos grasos y, cuando estas estructuras son activadas, el consumo de alimentos

incrementa y disminuye el gasto de energía (Toda *et al.*, 2017). Por lo tanto, el metabolismo de los lípidos y la glucosa, así como la leptina y la insulina presentes en las neuronas NPY/AgRP y POMC generan ERO cuando un estado de energía positivo está presente, lo que ocurre a través de la entrada de Ca^{2+} y por la actividad de las mitocondrias. Por otro lado, las neuronas NPY/AgRP se activan en un estado de energía negativa, dando como resultado una disminución del nivel de ERO. De esta forma, la producción de O_2 se equilibra para mantener la homeostasis y conservar una función celular adecuada (Gyengesi *et al.*, 2012).

El equilibrio energético depende también de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS). Debido a que el cerebro necesita un alto consumo de oxígeno para mantener sus funciones viables y debido a que es rico en lípidos, es muy vulnerable al EO, por lo que el daño ocasionado por este tiene el potencial de afectar las funciones del SNC (Pérez *et al.*, 2021). Tal es el caso de la sobreactivación del SNS, la cual se asocia con una sobreproducción de ERO. Por ejemplo, el consumo de medicamentos que poseen efectos antagónicos a los del SNS aumenta la ingesta de alimentos, disminuye la tasa metabólica en reposo y la respuesta termogénica; mientras que los medicamentos simpaticomiméticos tienen efectos completamente contrarios. Por lo tanto, la sobreexcitación del SNS y la disminución en su capacidad de respuesta, como consecuencia de una sobreproducción de EO, favorecen a la obesidad (Drougard *et al.*, 2014; Janig, 2014; Pérez *et al.*, 2017).

Además de los factores anteriormente mencionados, que contribuyen a mantener un estado crónico de EO en individuos con obesidad, también se ha observado que durante el curso de esta patología existe un decremento en la actividad de las enzimas antioxidantes, lo que empeora aún más esta condición (Hernández *et al.*, 2019; Morelli *et al.*, 2018). Por ejemplo, existen hallazgos que sugieren que la actividad de SOD aumenta al inicio de la obesidad, con la finalidad de combatir la sobreproducción de ERO. Sin embargo, cuando la obesidad es crónica, tanto la actividad como la expresión de las isoformas de SOD se ven disminuidas (Halliwell, 2012; Maciejczyk *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2013). Además, la enzima antioxidante catalasa (CAT), ha

mostrado una disminución en su actividad en modelos animales con obesidad y DMT2 cuando se les alimenta con una dieta alta en grasa (HFD) (Mahmoud *et al.*, 2012). Por último, la expresión y actividad de las enzimas de respuesta antioxidante CAT, SOD y glutatión peroxidasa (GPX) han mostrado una disminución significativa en el TAB de ratones KKAy obesos (Furukawa *et al.*, 2004).

2.1.5 Estudio de la obesidad en modelos animales

Los modelos animales, principalmente roedores, son de utilidad para el entendimiento de los procesos relacionados con el desarrollo de la obesidad. Estos modelos han sido extremadamente útiles en el estudio de esta patología, ya que el aumento de peso puede inducirse fácilmente, ya sea a través de la modificación genética o por el consumo de una dieta hipercalórica (Bastías *et al.*, 2020).

La obesidad puede evaluarse en roedores de la misma manera que en humanos, utilizando criterios basados en el aumento de peso y el aumento del contenido de grasa corporal (Suleiman *et al.*, 2019). En la mayoría de los trabajos experimentales que se realizan en modelos animales, como los roedores, el grado o nivel de obesidad que se induce a través de la dieta es evaluado cuando se compara el PC del grupo control con el del grupo experimental (Bastías *et al.*, 2020).

De manera tradicional, las dietas preferidas para inducir la obesidad y sus comorbilidades asociadas en roedores, son altas en energía y su composición de macronutrientes varía (**Tabla 2**), como las HFD y las dietas altas en azúcar (HSD) o la combinación de ambas (Boqué *et al.*, 2009; Hariri y Thibault, 2010; Kleinert *et al.*, 2018). Este tipo de dietas tienen la ventaja de que pueden inducir trastornos metabólicos similares a los de los humanos, como DMT2, obesidad, síndrome metabólico y RI; además, es más sencillo controlar el consumo de nutrientes y energía que recibe el animal (Gual *et al.*, 2019; Lanza y Snoeren, 2021). Sin embargo, la principal desventaja de estas dietas es que no imitan el comportamiento humano real frente a la comida, pues los humanos no consumen el mismo tipo y cantidad de alimentos ultraprocesados,

en cambio, suelen consumir alimentos que son poco saludables debido a su textura, sabor y variedad (McCrickerd y Forde, 2016). Por otro lado, las HFD/HSD tienen un contenido de grasa superior al consumido por los humanos, por lo que no replican adecuadamente la ingesta humana (Lalanza y Snoeren, 2021).

Además de las HFD y las HSD, existen otras opciones dietéticas, como la “dieta de cafetería” (CAF). Este tipo de dieta se caracteriza porque el animal puede seleccionar su propia comida, es agradable al gusto y es de fácil acceso (Mballa *et al.*, 2021). La dieta CAF está compuesta de alimentos ultraprocesados que se encuentran en los supermercados, tienen una elevada cantidad de grasa, sodio y azúcar; los alimentos que la componen pretenden imitar los patrones de alimentación humana y pueden incluir galletas, muffins, dulces, queso y salchichas. Por lo tanto, esta dieta imita el patrón de consumo humano y ofrece las propiedades orosensoriales, como el olor y la textura, así como la palatabilidad de los alimentos que promueven un consumo excesivo (Lalanza y Snoeren, 2021).

Tabla 2. Composición nutricional de distintas dietas para inducir obesidad en comparación con una dieta control (Boqué *et al.*, 2009; Buyukdere *et al.*, 2019; Gómez *et al.*, 2016; Gual *et al.*, 2019).

Dieta	Lípidos	Proteínas	Hidratos de carbono	Azúcar simple
Control	13%	30%	57%	7%
Alta en azúcar	19%	12%	69%	42%
Alta en grasa	60%	15%	25%	5%
Alta en azúcar y grasa	45%	20%	35%	16%
Dieta de cafetería	33%	10%	57%	49%

La dieta CAF no solo funciona para aumentar el PC e inducir obesidad, sino que también causa síndrome metabólico, DMT2, inflamación del hígado y otras anomalías metabólicas (Buyukdere *et al.*, 2019; Gómez *et al.*, 2016; Lalanza *et al.*, 2014; Suárez *et al.*, 2017). La **Tabla 3** presenta los resultados que diversos autores han obtenido cuando administraron una dieta CAF a diferentes modelos animales.

Tabla 3. Dieta de cafetería y su efecto sobre parámetros asociados a la obesidad

Autor	Modelo	Exposición	Resultados
(Gómez <i>et al.</i> , 2016)	Ratas Sprague Dawley macho	12 semanas	intolerancia a la glucosa ↑ adiposidad visceral ↑ insulina ↑ triglicéridos séricos ↓ HDL
(Lalanza <i>et al.</i> , 2014)	Ratas Wistar macho y hembra	8 semanas	↑ adiposidad ↑ peso hepático resistencia a la insulina ↑ glucosa plasmática ↑ triglicéridos síndrome metabólico
(Suárez <i>et al.</i> , 2017)	Ratas Sprague Dawley hembra	8 semanas	↑ triglicéridos ↓ colesterol total ↓ HDL ↓ LDL ↑ MCP-1
(Buyukdere <i>et al.</i> , 2019)	Ratas Wistar macho	12 semanas	↑ ingesta ↑ PC ↑ grasa corporal total ↑ glucosa ↑ insulina ↑ HOMA-IR ↑ leptina ↑ colesterol

La dieta CAF ha demostrado que induce obesidad en modelos animales como los roedores, por lo que son de utilidad para evaluar los mecanismos de esta patología y de sus comorbilidades asociadas, pues este tipo de dieta refleja más de cerca la condición humana moderna de la obesidad; además puede ser de utilidad para desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas (Lalanza y Snoeren, 2021; Sampey *et al.*, 2011).

2.2 Estrés oxidativo

2.2.1 Estrés oxidativo y especies reactivas de oxígeno

Los organismos aerobios necesitan O_2 para obtener energía suficiente para mantener sus funciones viables, por lo que poseen un sistema bioenergético eficiente compuesto de numerosas vías metabólicas (Baynes y Dominiczak, 2011; McKee y McKee, 2009). Por ejemplo, las reacciones que involucran procesos de oxidación y/o reducción, son fundamentales para que las células se mantengan vivas, ya que la mayoría de la energía en estado libre que los seres vivos necesitan proviene de estos procesos: durante la fotosíntesis la energía solar promueve que el CO_2 se reduzca, ocasionando la oxidación del H_2O y dando origen a hidratos de carbono y O_2 ; mientras que en el metabolismo aerobio, presente en eucariotas y algunos procariotas, la energía libre producida es almacenada durante la oxidación de componentes orgánicos como los hidratos de carbono (Byrd, 2010; Corrales *et al.*, 2012). Al respecto, diversas formas de vida requieren sintetizar ATP a partir de moléculas de glucosa para la producción de energía y, de esta forma, poder llevar a cabo sus funciones celulares, lo que sucede a través de diferentes rutas metabólicas como la glucólisis, el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa junto con la cadena de transporte de electrones. Todos estos procesos derivan en la formación de subproductos del metabolismo celular, por la reducción parcial o incompleta de O_2 , resultando en la síntesis de sustancias reactivas por la oxidación que se generó durante el proceso (Baynes y Dominiczak, 2011; McKee y McKee, 2009; Preiser, 2012; Tebay *et al.*, 2015). La reacción de oxidación se da cuando hay una pérdida de electrones y se asocia con otro proceso encargado de la captación de electrones, denominado reducción. De esta forma, cuando el O_2 capta un electrón, da como resultado un radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), que a su vez puede formar peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radicales hidroxilo (HO^{\bullet}), las moléculas más reactivas de todas, convirtiéndolas en oxidantes poderosos capaces de reaccionar y dañar a la mayoría de las estructuras celulares (Dorado y Revilla, 2000; Venereo, 2002). Una de las características principales de estos radicales es que tienden a causar reacciones en cadena, pues un radical

genera otro radical y así sucesivamente. Por lo tanto, estas moléculas generan ERO, moléculas que contienen O_2 en su estructura y que poseen diferente reactividad química (Zorrilla *et al.*, 2004). Los inductores de ERO en las células son de dos tipos: de tipo exógeno y de tipo endógeno. Las primeras, se producen durante la exposición a la radiación UV, contaminantes presentes en el medio ambiente o al humo del tabaco; mientras que los segundos se generan como subproductos de la actividad celular (Avello y Suwalsky, 2006).

Ya que la producción de ERO a nivel celular no se puede evitar, se necesita la presencia de sistemas antioxidantes que disminuyan y regulen la toxicidad ocasionada por estas moléculas cuando son liberadas en exceso (Núñez, 2011). De esta forma, el EO solamente será producido cuando exista un aumento en los niveles de ERO en combinación con una actividad disminuida de los mecanismos de respuesta antioxidantes. La cantidad de EO producido dentro de una célula es proporcional a la cantidad de daño ocasionado a su estructura, lo que podría derivar en la destrucción de todos sus componentes, haciendo que la célula sea inviable e incluso, puede ocasionar su muerte (Carvajal, 2019).

Las ERO en concentraciones fisiológicas normales modulan funciones cruciales en las células, pues se necesitan para regular múltiples vías de señalización celular (Ruíz *et al.*, 2019), tienen un papel primordial en la inducción de la respuesta mitogénica, en la defensa contra agentes infecciosos y en la apoptosis celular (Carvajal, 2019). Un ejemplo es el H_2O_2 , el cual participa como mensajero molecular, modificando a las proteínas de señalización a través de reacciones que involucran su oxidación. Sin embargo, si hay una sobreproducción de ERO y una respuesta insuficiente de los mecanismos antioxidantes, puede derivar en un desequilibrio en la célula, generando EO, el cual produce daño celular y tisular (Preiser, 2012). Por lo tanto, si existe un balance entre la producción y eliminación de ERO, la función celular normal se mantiene; mientras que un desequilibrio ocasiona EO con consecuencias patológicas (Carvajal, 2019; Folch *et al.*, 2004).

Cuando un estado de EO prevalece, debido al desequilibrio existente entre la respuesta antioxidante y las ERO, las macromoléculas que conforman a las

células, como los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos (AN) se dañan, alterando los procesos celulares como la función de sus membranas, la síntesis de enzimas, la respiración celular o la expresión de ciertos genes (Carvajal, 2019; Tebay *et al.*, 2015, Zorrilla *et al.*, 2004). El daño generado a las macromoléculas y a las estructuras celulares promueve la aparición de procesos fisiológicos y patológicos perjudiciales (Bets, 2014). En los humanos, esto se ha asociado con envejecimiento acelerado, cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades metabólicas (Elejalde, 2001).

La membrana celular es rica en lípidos, por lo que es muy susceptible a la oxidación por parte de los RL como el radical HO•, que tiene la capacidad de dañar a esta estructura de manera importante al iniciar su peroxidación, esto ocasiona que haya una disminución en la fluidez de la membrana, modificando sus propiedades y su interacción con proteínas (Cortés *et al.*, 2008; Martínez *et al.*, 2017). La peroxidación lipídica es iniciada cuando un RL toma un hidrógeno de un grupo CH₂ perteneciente a un AG y origina un radical lipídico, el cual reacciona con el O₂ molecular dando lugar a un radical peroxilo lipídico (LOO•). El LOO• sufre cambios en la conformación de su estructura y origina endoperóxidos que forman malondialdehído y 4-hidroxinonenal, y son estos productos finales de la peroxidación lipídica los que causan daño al ADN y a las proteínas, pues son tóxicos para la célula (Aránguiz *et al.*, 2009). Por otro lado, también se producen oxisteroles, otros derivados del colesterol que son oxidados, y que se generan a partir de reacciones que involucran a las ERO. Dichas sustancias se han relacionado con procesos perjudiciales como la necrosis, la aterosclerosis, la inflamación y la inmunosupresión (Carvajal, 2019; Cortés *et al.*, 2008). En países desarrollados, la enfermedad cardiovascular secundaria al proceso de aterosclerosis es la causa principal de muerte. Múltiples estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que existe una activación de la peroxidación lipídica que está relacionada con el desarrollo de esta patología (Bhattacharyya, 2014), debido a que los productos derivados del daño oxidativo en los lípidos se acumulan en las paredes vasculares, lo que conduce al desarrollo de las características anatómicas y patológicas típicas de la aterosclerosis. Por otro lado, las LDL, que son las transportadoras principales de colesterol hacia la célula, pueden sufrir modificaciones

oxidativas y esto constituye uno de los mecanismos básicos para el desarrollo de la aterogénesis (Mayor, 2010).

Las proteínas también son susceptibles a las modificaciones por parte de las ERO, ya que aproximadamente representan el 70% de los blancos de estas moléculas (Carvajal, 2019), pudiendo ocasionar modificaciones como la oxidación de la metionina, así como derivados carbonilos e hidróxidos de la oxidación de ciertos aminoácidos (arginina, lisina, treonina, prolina e histidina) de las cadenas laterales. Sin embargo, los aminoácidos cisteína y metionina son especialmente propensos al ataque oxidativo de casi todas las ERO. Este ataque oxidativo a las proteínas es irreversible y no se puede reparar, por lo que las proteínas dañadas activan a los proteosomas para ser degradadas (Ezraty, 2017; Feligioni y Nistico, 2013).

Muchas ERO son capaces de atravesar las membranas celular y nuclear, de esta forma pueden oxidar a las biomoléculas como el ADN, el cual es susceptible al ataque por parte del radical $\text{OH}\cdot$ que ocasiona que un gran número de productos se modifiquen en la base o en el azúcar que los componen. El daño oxidativo causado al ADN puede generar mutaciones génicas, inestabilidad microsatelital y afectar a la unión de los FT (Franco *et al.*, 2008). Además, la presencia o el incremento de productos oxidativos en el ADN ocasionan una agresión permanente derivada del EO, lo que tiene consecuencias carcinógenas y mutantes para las células, ya que las modificaciones que sufre el ADN como consecuencia de dichos ataques conducen a la pérdida de la homeostasis celular, que puede prolongarse debido a las funciones que tiene esta molécula como reservorio activo de información (Mayor, 2010). El exceso de ERO puede ocasionar que el sistema de defensa antioxidante de la célula sea insuficiente para responder y poder eliminarlas eficazmente, provocando que los sistemas de reparación celular se encuentren limitados (Ligouri *et al.*, 2019).

2.2.2 Mecanismos que regulan la respuesta antioxidante

Las células de los diferentes tejidos corporales tienen componentes antioxidantes que funcionan de manera sinérgica para mantener los niveles

de ERO y RL en niveles adecuados. La defensa antioxidante se encarga de proteger los sistemas biológicos de la posible toxicidad ocasionada por un exceso de estas sustancias, e involucra la participación de moléculas tanto endógenas como exógenas (Carvajal, 2019; Folch *et al.*, 2004; Ligouri *et al.*, 2019).

Los antioxidantes endógenos, presentes en las células, incluyen vías enzimáticas y no enzimáticas. Las enzimas antioxidantes más importantes son SOD, CAT y GPX. Por ejemplo, SOD convierte el O_2^- en H_2O_2 , que a su vez descompone en agua y O_2 mediante la participación de CAT, con lo que se evita la producción de OH^\bullet . Por otro lado, GPX es capaz de convertir los peróxidos y OH^\bullet en formas que no son tóxicas para la célula, esto ocurre mediante la oxidación del glutatión reducido (GSH) en disulfuro de glutatión por la acción de la glutatión reductasa (Birben *et al.*, 2012; Castro *et al.*, 2016; Halliwell, 2012; Maciejczyk *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2013). Los antioxidantes no enzimáticos son moléculas que interactúan con las ERO y con los RL, evitando las reacciones en cadena que inducen EO y el consiguiente daño celular. Por ejemplo, la bilirrubina, el α -tocoferol (Vitamina E) y el β -caroteno (Vitamina A) están presentes en la sangre, mientras que la albúmina y el ácido úrico representan el 85% de la capacidad antioxidante en el plasma (Ligouri *et al.*, 2019; Wu, 2013).

Entre los antioxidantes exógenos se encuentran el ácido ascórbico (vitamina C), cuya función radica en eliminar el anión OH^\bullet y O_2^- ; el α -tocoferol, el cual evita la peroxidación de los lípidos de la membrana celular; lecitinas de aceite; minerales como manganeso, selenio y zinc; así como fitoquímicos (Pisoschi y Pop, 2015). Los fitoquímicos son considerados metabolitos secundarios de las plantas y aunque no son nutrientes esenciales, tienen efectos benéficos para la salud. Los grupos de compuestos que poseen propiedades antioxidantes incluyen polifenoles como los estilbenos, ácidos fenólicos, flavonoides (flavonoles, flavanoles, flavanonas, flavonas, isoflavonas y antocianinas), lignanos, chalconas y curcuminoides; carotenoides; capsaicinoides y capsinoides; isotiocianatos; y catequinas

(Pérez *et al.*, 2021). Se ha sugerido que el consumo de algunas plantas, así como de sus extractos, pueden neutralizar a las ERO (Zhao *et al.*, 2017).

Los fitoquímicos más abundantes son los polifenoles, los cuales comprenden más de 6000 tipos que han sido identificados y caracterizados por su estructura. Estas moléculas tienen un papel fundamental en el cuerpo, ya que ofrecen protección contra diversas patologías relacionadas con el EO, como la obesidad, la ECV y el cáncer (González y Rodríguez, 2011; Pedret *et al.*, 2012). Están presentes en frutas, verduras, café, té, cereales integrales y cacao. Además, tienen el potencial de inducir la pérdida de peso a través de su acción antioxidante, pues actúan sobre la disfunción mitocondrial, la inflamación y la sobreactivación del SNS (Baret *et al.*, 2013; Savini *et al.*, 2013). Algunos de sus mecanismos de acción para promover la respuesta antioxidante es que secuestran los RL, incrementan la actividad y la expresión de las enzimas antioxidantes e inhiben a las enzimas productoras de ERO. Además, neutralizan a las ERO al donar un electrón o un átomo de hidrógeno, tienen actividad antioxidante en conjunción con vitaminas esenciales, poseen propiedades quelantes, inhiben vías que promueven la oxidación e incrementan la actividad de las enzimas CAT, SOD y GPX (Hokayem *et al.*, 2013; Leisher *et al.*, 2013).

Los flavonoides son fitoquímicos fenólicos presentes en la dieta humana. Son clasificados de acuerdo a su estructura química, la cual depende del grado de oxidación de sus anillos. Existen seis grupos principales: flavonoles como el kaempferol y la quercetina; flavanoles como la epicatequina; flavonas como la apigenina; isoflavonas como la genisteína; flavanonas, como hesperetina y naringenina; y antocianinas, como la cianidina y la malvidina (Araújo *et al.*, 2021; Wen *et al.*, 2017). Estas moléculas pueden mejorar la salud, ya que participan en diversas funciones biológicas, como en la eliminación de ERO, la inducción de la apoptosis y la inducción de la actividad antitumoral. La estructura de los flavonoides tiene grupos hidroxilo, por lo que son potentes antioxidantes que actúan sobre las ERO que participan en el inicio de la peroxidación lipídica de las membranas celulares (Pérez *et al.*, 2021). Además, los flavonoides inhiben el rompimiento por peroxidación de las

cadenas estructurales de diversas moléculas y tiene la capacidad de captar diferentes RL (Rajagopal *et al.*, 2018).

Las antocianinas también se encuentran de forma abundante en la alimentación humana y su ingesta está relacionada con efectos positivos para la salud (Khoo *et al.*, 2017). Estas moléculas son pigmentos vegetales hidrosolubles y que otorgan el color rojo, azul y morado característicos de diferentes frutas y vegetales, como bayas, betabel, ciruelas, cerezas y granadas. Se ha propuesto que el consumo de antocianinas es efectivo para prevenir y tratar diversas enfermedades, debido a sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antiapoptóticos. Son uno de los principales nutraceuticos, ya que atenúan el EO, al eliminar a las ERO y los RL (Di Gioia *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2017).

Por lo tanto, se sugiere que la ingesta de alimentos naturales con acción antioxidante, como frutas y vegetales, que son ricos en vitaminas, minerales y fitoquímicos, puede ayudar a disminuir el daño causado por las ERO a las células, pues estos compuestos tienen un gran potencial terapéutico para tratar enfermedades mediadas por el EO, particularmente la obesidad (Pérez *et al.*, 2021).

2.3 Granada

La granada (*Punica granatum* L.) pertenece a la familia *Punicaceae*, que comprende dos especies: *Punica granatum* y *Punica protopunica*. Este fruto, cuyo origen se remonta a Irán y Afganistán, se cultiva principalmente en Asia Central, Medio Oriente, el Himalaya, el suroeste de Estados Unidos y el área del Mediterráneo; sin embargo, es consumido ampliamente en todo el mundo (Shaygannia *et al.*, 2016). En México, la granada fue introducida por los españoles. Actualmente los estados que producen en mayor proporción el cultivo de granada son Oaxaca, Hidalgo y Guanajuato, (Betanzos *et al.*, 2015).

Este fruto se clasifica como una baya carnosa, tiene forma esférica rodeada por una cáscara de color rojo intenso y un cáliz en forma de corona en la parte superior. Dentro del exocarpio coriáceo o cáscara hay un mesocarpio carnoso

separado por membranas, lo que le da una formación en cámaras (**Figura 2**) (Sorrenti *et al.*, 2019).

La granada ya se utilizaba tradicionalmente para tratar diversas afecciones; sin embargo, el uso tradicional fue fortalecido por la investigación científica, que se ha centrado en el estudio de los compuestos y metabolitos que muestran beneficios para la salud, así como en sus efectos terapéuticos y mecanismos de acción sobre la salud humana. Esto ha demostrado que la granada y sus componentes exhiben potentes propiedades antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatorias y anticancerígenas (Kandylis y Kokkinomagoulos, 2020).



Figura 2. Granada (*Punica granatum L.*) (Gabriele *et al.*, 2017).

2.3.1 Componentes de la granada

La granada está compuesta del exocarpio o cáscara, la cual comprende alrededor del 50% del total de la fruta, y de una parte comestible que está compuesta por un 10% de semillas y un 40% de arilos (Eghbali *et al.*, 2021; Sreekumar *et al.*, 2014).

Desde el punto de vista nutricional, este alimento está compuesto por agua y azúcares, además de que posee bajas cantidades de grasas y proteínas, lo que lo convierte en un alimento con un aporte bajo de calorías (60-78 kcal/100 g). Su cantidad de fibra es de 4 g/100 g, es una fruta rica en potasio y posee cantidades importantes de hierro, calcio, sodio, magnesio y fósforo. Además, es fuente importante de vitamina C, niacina y vitaminas del grupo B (**Tabla 4**) (Betanzos *et al.*, 2015).

Tabla 4. Valores nutricionales de la granada por 100 g de porción comestible (Zarfeshany *et al.*, 2014)

Nutriente	Unidad	Valor por 100 g
Agua	g	77
Energía	kcal	60-78
Hidratos de carbono totales	g	19
Fibra	g	5
Azúcar	g	14
Lípidos	g	1
Proteína	g	2
Hierro	mg	0.3
Fósforo	mg	36
Calcio	mg	10
Magnesio	mg	12
Sodio	mg	3
Potasio	mg	236
Ácido ascórbico	mg	10
Colina	mg	8

Se han aislado más de 100 fitoquímicos en la granada, entre los que se encuentran: ácido gálico y elágico, flavonoides, elagitaninos (punicalagina y punicalina), antocianinas, antocianidinas (cianidina, delphinidina, pelargonidina), ácido clorogénico, flavonoles, ácido cumárico, ácido cafeico, ácido ferúlico, lignanos y catequinas, los cuales se encuentran presentes en toda la fruta, incluyendo su cáscara (**Tabla 5**) (Eghbali *et al.*, 2021).

Tabla 5. Componentes de la granada (*Punica granatum L.*). (Betanzos *et al.*, 2015; Eghbali *et al.*, 2021)

Componentes	Constituyentes principales
Pericarpio (piel + arilos)	Catequinas, punicalaginas, epigallocatequina galato, compuestos fenólicos, ácido gálico, taninos, quercetina, flavonas, flavanonas y antocianidinas.
Jugo	Glucosa, ácido ascórbico, antocianinas, ácido gálico, ácido cafeico, ácido fumárico, ácido málico, galato de epigallocatequina, quercetina, aminoácidos y minerales.
Semillas	Ácido púnico, AG, esteroides y ácido elágico.
Flores	Ácido ursólico, ácido gálico y triterpenoides.
Hojas, raíces y corteza	Alcaloides, flavonas, taninos (punicalagina y punicafolina).

2.3.2 Efectos de la granada y compuestos bioactivos en modelos animales para el estudio de la obesidad y el EO

Los subproductos de las frutas son aquellos materiales de “desecho” que son generados durante la cadena de producción de los alimentos y que generalmente no llegan a la cadena alimenticia humana. En años recientes, el interés científico se ha centrado en los compuestos con actividad biológica presentes en dichos subproductos debido a que son fuentes ricas en diferentes clases de compuestos con actividad biológica y gran potencial terapéutico (Dimou *et al.* 2019). Los compuestos que han generado más interés y que son más comunes en los subproductos de frutas son los polifenoles, los cuales se encuentran en la cáscara, semillas, hojas y/o flores (Fierascu *et al.*, 2020). Las propiedades terapéuticas de los compuestos bioactivos derivados de subproductos vegetales están ampliamente descritas en la literatura.

En un estudio realizado por Vroegrijk *et al.* (2011), indujeron obesidad y RI en ratones que fueron alimentados con una dieta HFD durante 12 semanas. Al grupo experimental se le administró un 1% de aceite de semilla de granada, el cual es rico en ácido punícico. La sensibilidad a la insulina periférica incrementó de manera significativa (70%) en los ratones a los que se les suplementó con aceite, tuvieron un PC más bajo (4%) que el grupo control, así como un menor contenido de grasa corporal (3%).

Por otro lado, se ha demostrado que la administración de jugo de granada (100 mg/kg) puede disminuir la presión arterial media en ratas Wistar macho. Ya que la ingesta de jugo de granada resultó en una disminución del 30% en el grosor de la íntima-media carotídea posterior al año de inicio de la administración; además, se observó que el estado oxidativo basal de las LDL séricas disminuyó un 90% (Mohan *et al.*, 2010).

También se ha reportado que el jugo y el extracto de la granada, reducen la activación de genes sensibles a la oxidación en células endoteliales de ratones con hipercolesterolemia; además se observó una elevación de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial. Esto sugiere que los compuestos

antioxidantes, específicamente los polifenoles del jugo de granada, pueden participar en la reducción del EO y la aterogénesis (De Lorenzo *et al.*, 2007).

Otro estudio en el que se administraron dosis de 250 mg/kg y 500 mg/kg de extracto de flor de granada a ratas Wistar albinas por 21 días, demostró que este compuesto puede reducir de manera significativa el fibrinógeno, el colesterol total, los triglicéridos y el LDL de los tejidos; además es capaz de disminuir el nivel de peroxidación lipídica y aumentar el nivel de HDL, así como el contenido de glutatión (Bagri *et al.*, 2009).

Así mismo, después de administrar durante 5 semanas extracto de hoja de granada en concentraciones de 400 y 800 mg/kg/d a ratones con obesidad e hiperlipidemia inducidas por la dieta, se observó que el PC disminuyó significativamente, así como el colesterol total, los triglicéridos y la ingesta dietética, además se observó una inhibición en la absorción intestinal de grasa (Lei *et al.*, 2007).

Otro estudio, en el que se administraron extractos de semilla y cáscara de granada durante 18 días a 48 ratas Wistar macho en las que se indujo un estado de EO, demostró que hubo una disminución significativa en los valores de GPX y SOD, y una mejora en los valores de malondialdehído después del tratamiento; además hubo una disminución en el colesterol total y de las LDL. Estos hallazgos sugieren una mejora en el estado de EO, así como cambios benéficos en el perfil lipídico de ratas (Doostan *et al.*, 2017).

Sayed *et al.* (2022), realizaron un estudio en el que distribuyeron aleatoriamente a 40 ratas Wistar macho en 4 grupos: el grupo 1 o control, al que se le dio una solución salina; el grupo 2 o grupo de acrilamida que recibió acrilamida por vía oral en una dosis de 20 mg/kg/PC; el grupo 3 fue suplementado con extracto de cáscara de granada (150 mg/kg) diariamente durante un periodo de 3 semanas, administrado simultáneamente con el tratamiento con acrilamida descrito para el grupo 2; el grupo 4 fue un grupo protector, y los animales recibieron el extracto de cáscara de granada y acrilamida como se indicó para los grupos 2 y 3, además de que se le administró extracto de cáscara de granada 1 semana antes que la acrilamida.

Los resultados demostraron que la administración de acrilamida aumentó el marcador de peroxidación lipídica malondialdehído (MDA), además debilitó las actividades de los biomarcadores antioxidantes (SOD, GSH y CAT), mientras que la administración de extracto de cáscara de granada elevó significativamente la actividad de biomarcadores con actividad antioxidante (SOD, GSH y CAT). Por lo tanto, estos datos revelan que la cáscara de granada tiene una potente actividad antioxidante y de eliminación de radicales libres, lo que protege contra la toxicidad ocasionada por acrilamida.

Otro estudio realizado por Chidambara *et al.* (2002), en el que se alimentó a ratas Wistar con extracto de cáscara de granada (50 mg/kg en términos de equivalentes de catequina) seguido de una dosis única de tetracloruro de carbono (CCl₄) (2.0 g/kg) demostró que el CCl₄ disminuyó los niveles de catalasa, SOD y peroxidasa en un 81, 49 y 89% respectivamente, mientras que el valor de peroxidación lipídica aumentó casi 3 veces, mientras que el pretratamiento con el extracto metanólico de cáscara de granada seguido de un tratamiento con CCl₄ provoca la conservación de CAT, peroxidasa y SOD a valores comparables con los valores de control, mientras que la peroxidación lipídica se recuperó por 54% en comparación con el control. Dichos resultados sugieren que la cáscara de granada puede ejercer un efecto antioxidante protector contra la toxicidad ocasionada por CCl₄.

Algunos estudios *in vitro* en donde se utilizó principalmente el jugo y extractos de granada han logrado demostrar los beneficios de este fruto a la salud. Por ejemplo, un estudio de Liu *et al.* (2019) en el que se utilizaron los extractos de la fruta entera sobre células HaCat de queratinocitos mostraron que los compuestos fenólicos del fruto redujeron los niveles de ERO inducidas por H₂O₂, aumentando la viabilidad de estas células; además de que hubo una disminución en la tasa de apoptosis y necrosis inducida por EO. Otro estudio en donde se utilizó el jugo de la granada sobre células de TA humano y de roedores, demostró que es capaz de inhibir la lipólisis y la lipogénesis, propiedades atribuidas a compuestos como la punicalagina y el ácido elálgico (Les *et al.*, 2017).

En este contexto, la granada y sus diferentes componentes pueden ser considerados ingredientes que ofrecen múltiples beneficios a la salud, ya que tienen el potencial de ayudar a prevenir enfermedades crónicas (Kandyliis y Kokkinomagoulos, 2020).

3. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad existe un número creciente de personas que padecen obesidad y problemas de salud asociados, los cuales prevalecen en países industrializados, debido al consumo excesivo de alimentos hipercalóricos e inactividad física (Kendel *et al*, 2020; Marti, 2019). Esto ha provocado un problema de salud muy grave que debe ser abordado urgentemente.

La obesidad promueve un estado crónico de estrés oxidativo (EO) sistémico, por lo que es considerado un mecanismo importante que subyace a las comorbilidades relacionadas con dicha patología (Nocella *et al*, 2019).

Existen diversas estrategias terapéuticas enfocadas en tratar este problema creciente de salud, entre los que destacan la modificación en los hábitos y en el estilo de vida, específicamente en la alimentación. Múltiple evidencia ha demostrado que los patrones de alimentación que promueven un consumo elevado de alimentos de origen vegetal generan resultados benéficos para la salud a largo plazo (Vincent *et al*, 2007).

Al respecto, los subproductos de las frutas, que normalmente se consideran desechos de la industria alimenticia, han generado gran interés científico por sus compuestos con actividad biológica y gran potencial terapéutico (Dimou *et al*. 2019), entre los que destacan los polifenoles presentes en la cáscara, semillas, hojas y/o flores (Fierascu *et al.*, 2020).

Por su parte, la cáscara de granada es un componente con un elevado contenido de fibra dietética y rico en compuestos fenólicos. Sin embargo, el estudio y la investigación respecto a sus propiedades y los beneficios que aportan a la salud son limitados (Colantuono *et al*, 2016; El y Ramadan 2019).

Por lo tanto, es necesario generar evidencia que permita comprender los mecanismos de interacción existentes entre el consumo de diferentes compuestos dietéticos, la obesidad y el EO.

4. HIPÓTESIS

La suplementación con cáscara de granada (*Punica granatum L.*) tiene un efecto positivo sobre la capacidad antioxidante en ratas con obesidad inducida por la dieta.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de la suplementación con cáscara de granada (*Punica granatum L.*) sobre la capacidad antioxidante en ratas con obesidad inducida por la dieta.

5.2 Objetivos específicos

- 1) Identificar el efecto de la suplementación con cáscara de granada sobre el peso, la grasa corporal y niveles de glucosa de ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería.
- 2) Analizar el efecto de la suplementación con cáscara de granada sobre la ingesta dietética de ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería.
- 3) Determinar el efecto de la suplementación con cáscara de granada sobre la capacidad antioxidante sérica de ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño experimental

El presente experimento partió de un macroproyecto titulado “Ingredientes alimenticios funcionales con potencial nutracéutico y su efecto antiobesidad” que fue realizado previamente y para el cual se utilizó un modelo animal, conformado por quince ratas Wistar macho con una edad de seis semanas, obtenidas de la empresa Círculo ADN S.A. de C.V. Una vez que las ratas

llegaron, se les realizó un estudio microbiológico y se les mantuvo sin realizar procedimientos durante un lapso de 2 semanas con la finalidad de que los animales se aclimataran, durante este periodo les fue permitido el consumo a libre demanda de alimento y agua.

Posterior a la fase de aclimatación, los animales fueron divididos en 3 grupos diferentes de 5 ratas cada uno: un grupo control alimentado con dieta estándar (CTL), otro grupo alimentado con dieta de cafetería (CAF) y otro grupo que consumió una dieta de cafetería suplementada con cáscara de granada (200mg/kg de peso) (CAF+G), dichas dietas fueron mantenidas por 15 semanas correspondientes a la duración del experimento. Los animales fueron alojados de manera individual en cajas de polipropileno a una temperatura estable de 22°C y en un ciclo de luz y oscuridad con duración de 12 horas, con agua y alimento *ad libitum*.

Una vez finalizadas las 15 semanas de duración del experimento, la glucosa sanguínea en ayunas y el PC final fueron registrados. Después, los animales se sacrificaron por el método de decapitación con guillotina, se obtuvo el tejido adiposo y la sangre (10-25 mL), la cual fue centrifugada durante 10 min a 4,000 rpm, recolectando el suero una vez que la separación de la muestra se produjo. Los tejidos fueron almacenados a una temperatura de -80°C para posteriores análisis (**Figura 3**).

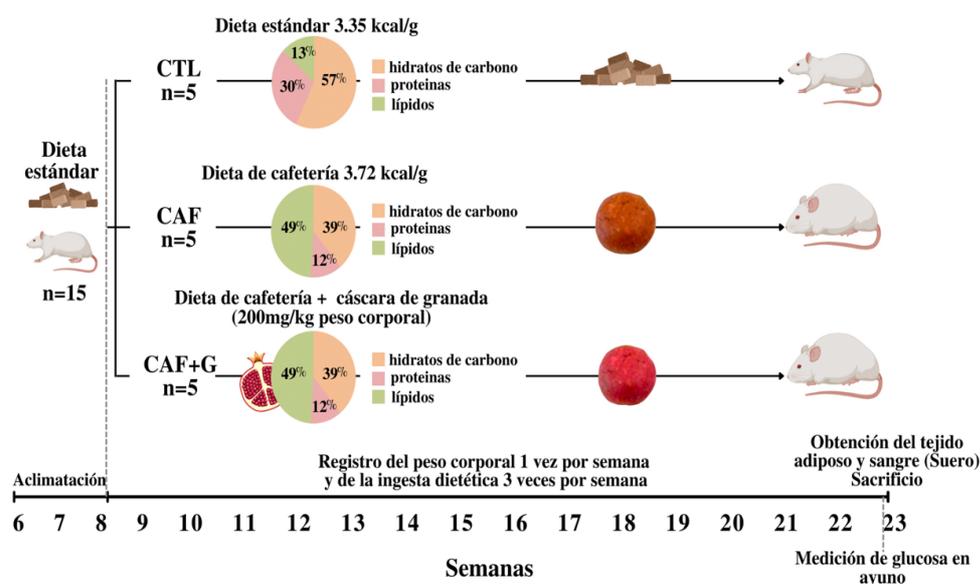


Figura 3. Esquema general del diseño experimental

6.2 Obtención y procesamiento de las muestras

El presente proyecto utilizó la base de datos de información generada del macroproyecto y se tomaron en cuenta las variables: peso corporal, glucosa en ayuno e ingesta dietética. Además, para la fase experimental se utilizaron muestras de suero en conservación para el análisis de la capacidad antioxidante.

6.3 Dietas experimentales

6.3.1 Dieta control

La dieta control o estándar administrada a las ratas del grupo control fue Rodent Lab Chow Diet 5001 y fue adquirida a través de la compañía LabDiet. En la **Tabla 6** se muestra la distribución de los diferentes macronutrientes.

Tabla 6. Dieta control y su composición nutricional

Composición nutricional 100 g		
Hidratos de carbono	191 kcal	57%
Proteína	100 kcal	30%
Lípidos	44 kcal	13%
Contenido energético	335 kcal	100%

6.3.2 Dieta de cafetería

La dieta de cafetería estaba compuesta de paté, pienso, papas fritas, galletas, chocolate líquido y tocino, guardando una relación 2:1:1:1:1:1, respectivamente. Los componentes se trituraron e integraron con la finalidad de obtener una pasta homogénea. En la **Tabla 7** se muestra la distribución de los diferentes macronutrientes.

Tabla 7. Dieta de cafetería y su composición nutricional

Composición nutricional 100 g		
Hidratos de carbono	145 kcal	39%
Proteína	45 kcal	12%
Lípidos	182 kcal	49%
Contenido energético	372 kcal	100%

6.3.3 Dieta cafetería suplementada con cáscara de granada

Para suplementar la dieta de cafetería con cáscara de granada se le agregaron 200 mg/kg de peso/día de cáscara de granada seca, triturada y tamizada previamente. En la **Tabla 8** se detalla el aporte de energía de cada uno de los macronutrientes que conforman esta dieta.

Tabla 8. Dieta de cafetería suplementada con cáscara de granada y su composición nutricional

Composición nutricional 100 g		
Hidratos de carbono	145 kcal	39%
Proteína	45 kcal	12%
Lípidos	182 kcal	49%
Contenido energético	372 kcal	100%

6.4 Registro de peso

Durante todo el periodo experimental el peso corporal (g) fue registrado una vez a la semana, utilizando una balanza analítica.

6.5 Registro de ingesta dietética

A lo largo de todo el periodo experimental se registró la ingesta dietética 3 veces por semana. Los datos obtenidos se utilizaron para evaluar la cantidad de alimento y energía que fueron consumidos por los animales, además se utilizó la ecuación de eficiencia energética que permitió evaluar la ganancia de PC en relación con las kilocalorías que fueron ingeridas. La fórmula es la siguiente:

$$\text{Eficiencia energética} = \text{Ganancia de peso (g)} \times 100 / \text{kcal totales}$$

6.6 Niveles de glucosa sanguínea en ayuno

Una vez concluidas las quince semanas experimentales, los animales fueron mantenidos en ayuno nocturno para medir sus niveles de glucosa sanguínea antes del sacrificio. Dicha medición fue realizada a través de una punción en la cola de los animales y utilizando tiras reactivas Accu-check performa para recolectar una pequeña cantidad de sangre. La glucosa se

midió utilizando un Glucómetro “On Call Plus”, mientras que los resultados se expresaron en mg/dL.

6.7 Extracción del tejido adiposo

El tejido adiposo (retroperitoneal, subcutáneo, mesentérico y epididimal) se extrajo el día del sacrificio, se pesó con una balanza analítica y este fue ajustado por 100 g de peso del animal con la finalidad de obtener el % de grasa corporal. Por último, fue almacenado a -80°C para su posterior uso.

6.8 Análisis de la capacidad antioxidante sérica

6.8.1 Ensayo de decoloración del 2,2- difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH•)

El ensayo DPPH• es utilizado para medir la actividad y potencial antioxidante y de eliminación de radicales DPPH• de los antioxidantes no enzimáticos (Luqman *et al.*, 2012). Este método está basado en la reducción del DPPH• de color púrpura a 1,1-difenil-2-picrilhidrazina, se realiza en una solución alcohólica en presencia de un antioxidante donador de H⁺ que da lugar a la forma no radical DPPH-H en la reacción. Este ensayo se basa en la medición de la capacidad reductora de los antioxidantes frente a DPPH•. La capacidad reductora de los antioxidantes frente al DPPH• se puede evaluar al medir la disminución en su absorbancia, siendo la absorbancia máxima del DPPH• a 517 nm.

Para la realización de este método se tomaron 4.9 µL de suero diluido con 15.1 µL de agua destilada y se incubaron a temperatura ambiente con 200 µL de reactivo DPPH durante 30 min en condiciones de oscuridad, posteriormente la absorbancia obtenida por espectrofotometría, a una longitud de onda de 517 nm, fue registrada. Como estándar se utilizó Trolox (0-500 mmol/mL) y se expresaron los resultados como milimoles equivalentes de Trolox por mililitro de muestra (mmolTE/mL) utilizando una ecuación lineal.

6.8.2 Ensayo del Potencial Reductor Férrico Antioxidante (FRAP)

La capacidad antioxidante del suero también fue determinada a través de una reacción colorimétrica, el ensayo FRAP (Benzie & Strain, 1996). Este método está basado en la transferencia de electrones, que en presencia de antioxidantes y un medio ácido (pH 3.6), ocasiona que la conformación férrica del compuesto hierro-tripiridyl-triazina (Fe^{3+} -TPTZ) sea reducida a la conformación ferrosa (Fe^{2+} -TPTZ), produciendo un intenso color azul debido a la reacción. Se realiza la medición de la absorción utilizando un espectrofotómetro, el cual mide esta reducción expresando los resultados como milimoles equivalentes de Fe^{2+} o en relación con un estándar de antioxidantes, como Trolox (Gulcin, 2020).

Para la realización de este método se tomaron 7.35 μL de suero diluido con 22.65 μL de agua destilada y se incubaron a temperatura ambiente con 220 μL del reactivo FRAP durante 30 min en completa oscuridad, posteriormente la absorbancia obtenida por espectrofotometría, a una longitud de onda de 595 nm, fue registrada. Como estándar se utilizó Trolox (0-500 mmol/mL) y se expresaron los resultados como milimoles equivalentes de Trolox por mililitro de muestra (mmolTE/mL) utilizando una ecuación lineal.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS V.25 (IBM, Inc. Chicago Illinois, USA), expresando los resultados como media \pm error estándar de la media (EEM).

De acuerdo a la normalidad de las variables, se utilizó la prueba de Análisis de Varianza (ANOVA) de un factor o su equivalente no paramétrico Kruskal-Wallis, seguido de la prueba *post hoc* de Tukey para comparar las medias entre grupos.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

8. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD Y ÉTICAS

Este proyecto se adhirió a los lineamientos y disposiciones de trabajo en un laboratorio, los cuales fueron estipulados por el Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud (COBICIS) y por el Comité Institucional de Bioseguridad del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDICS) de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

A su vez, ambos comités estuvieron apegados a las disposiciones, en materia de investigación, que fueron establecidas por instituciones a nivel nacional e internacional y establecieron lineamientos para el correcto uso de material y modelos biológicos.

Las especificaciones técnicas fueron tomadas en cuenta para producir, cuidar y utilizar a los modelos animales en el laboratorio, las cuales fueron estipuladas en la NOM-062-ZOO-1999, que menciona que los modelos animales obtenidos tienen que acompañarse de documentos que determinen su condición de salud. El lugar y el equipo en donde se alojaron los animales se diseñó para promover su bienestar. Por otro lado, se alojaron bajo las siguientes condiciones: humedad relativa entre 40-70% y temperatura de alrededor de 22°C.

La utilización de animales de laboratorio está fundamentado en el principio de las 3Rs (reemplazar, reducir y refinar) manifestando la necesidad real del uso de animales para este trabajo de investigación, con la cantidad mínima necesaria de animales. El método utilizado para el sacrificio de los animales utilizados para el experimento evitó su sufrimiento.

Los frascos aspersores se abastecieron continuamente con soluciones para descontaminar. Por otro lado, las áreas de trabajo se limpiaron al iniciar y terminar la jornada de trabajo.

Se contaron con depósitos especiales para manejar el material cortante. Mientras que los desechos biológicos se trataron y eliminaron siguiendo la Norma NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

9. RECURSOS

Este trabajo se realizó en la unidad de Nutrición del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDICS) de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

9.1 Material biológico

Se utilizó el suero en conservación de ratas Wistar macho que se alimentaron con dieta estándar, dieta de cafetería o dieta de cafetería suplementada con cáscara de granada.

9.2 Equipo

Congelador -80°C (Thermo Scientific), campana de extracción de humo (Tecno Lab), balanza de precisión (A&D Company Limited), vórtex (Scientific Industries), sonicador (Branson), espectrofotómetro (Barnstead Turner SP-830).

9.3 Material químico

Metanol, Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico), DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo), HCl (ácido clorhídrico), TPTZ (2,4,6, tris (2-piridil)-s-triazina), agua destilada, cloruro férrico hexahidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), acetato de sodio (CH_3COONa), ácido acético glacial (CH_3COOH).

9.4 Materiales

Micropipetas de volumen variable, puntillas para micropipetas, tubos para centrifuga, matraz de aforación, vaso de precipitado, microplaca de 96 pocillos, probeta graduada, viales ámbar con tapa, papel aluminio, espátulas.

9.5 Recursos humanos

Participaron investigadores y becarios de la Unidad de Nutrición del CIDICS durante la realización de este trabajo.

9.5 Recursos financieros

Para llevar a cabo esta investigación se gestionaron los recursos necesarios mediante la participación en la convocatoria del programa PRODEP UANL-CA-418. El Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) participó también mediante el apoyo otorgado (beca de manutención) a la estudiante Adriana Anael Mellado Negrete.

10. RESULTADOS

Objetivo 1. Identificar el efecto de la suplementación con cáscara de granada sobre el peso, la grasa corporal y la glucosa en ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería.

La **Figura 4** permite observar el promedio semanal del PC de los grupos control (CTL), cafetería (CAF) y cafetería + granada (CAF+G) a lo largo del periodo experimental de 15 semanas. El PC semanal promedio fue significativamente mayor a partir de la semana 7 (18%) y hasta la semana 15 (27%) en las ratas que fueron alimentadas con dieta CAF, en contraste con el grupo CTL (semana 7-10 $p<0.05$, semana 11-15 $p<0.01$).

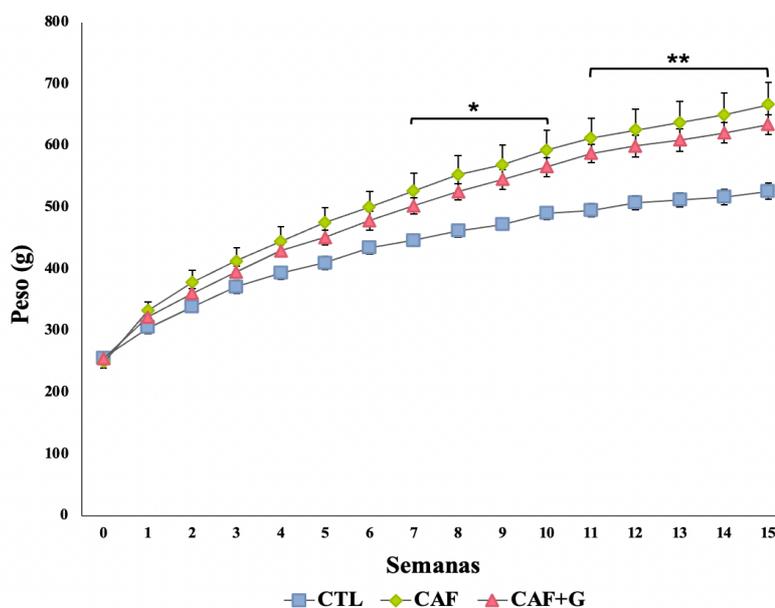


Figura 4. Promedio semanal del peso corporal (PC) en ratas Wistar macho. Resultados expresados como media \pm EEM ($n=5$). Análisis estadístico realizado a través de la prueba de ANOVA de un factor y prueba *post hoc* de Tukey. * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (CTL vs CAF). **CTL**, control; **CAF**, cafetería; **CAF+G**, cafetería + cáscara de granada.

La **Figura 5** muestra una ganancia menor de PC total (7%) en el grupo CAF+G comparado con el grupo alimentado con dieta CAF. No obstante, esta diferencia no fue significativa estadísticamente ($p>0.05$). Como se esperaba, al final de las 15 semanas de duración del experimento, la ganancia de PC total fue mayor (51%) en el grupo CAF (408.32 ± 29.39) cuando fue comparado con el grupo CTL (269.98 ± 6.70), resultando significativa esta diferencia ($p<0.01$).

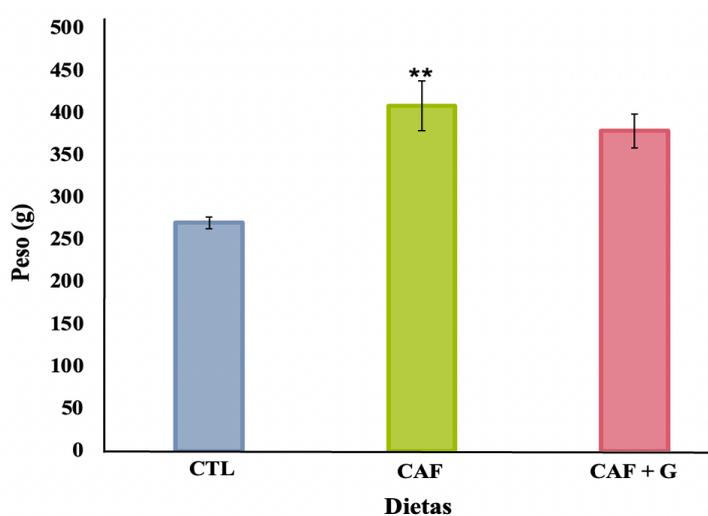


Figura 5. Ganancia total de peso corporal (PC) en ratas Wistar macho. Resultados expresados como media \pm EEM ($n=5$). Análisis estadístico realizado a través de la prueba de Kruskal-Wallis. $**p<0.01$ (CTL vs CAF). **CTL**, control; **CAF**, cafetería; **CAF+G**, cafetería + cáscara de granada.

Ninguna diferencia significativa fue encontrada ($p>0.05$) en el peso del tejido adiposo total, subcutáneo, visceral o marrón ajustado por 100 g de PC del animal entre los grupos CTL, CAF o CAF+G (**Tabla 9**).

Tabla 9. Tejido adiposo (TA) (g) por 100 g del peso corporal (PC) de ratas Wistar macho

TA (g/100 g PC)	CTL	CAF	CAF+G
TAT	9.1 \pm 2.42	9.02 \pm 0.70	9.25 \pm 0.89
TAV	7.73 \pm 1.98	7.56 \pm 0.64	7.73 \pm 0.63
TAS	1.23 \pm 0.43	1.28 \pm 0.20	1.37 \pm 0.27
TAM	0.14 \pm 0.03	0.17 \pm 0.02	0.14 \pm 0.01

Resultados expresados como media \pm EEM ($n=5$). Análisis estadístico realizado a través de la prueba de ANOVA de un factor y prueba *post hoc* de Tukey. **CTL**, control; **CAF**, cafetería; **CAF+G**, cafetería + cáscara de granada; **TA**, tejido adiposo; **TAT**, tejido adiposo total; **TAV**, tejido adiposo visceral; **TAS**, tejido adiposo subcutáneo; **TAM**, tejido adiposo marrón.

En la **Figura 6** se observan los niveles de glucosa sanguínea en ayuno (mg/dL) en los diferentes grupos. Después del periodo de intervención dietética de 15 semanas, el grupo CAF (109.40 ± 5.10) mostró valores más elevados de glucosa sanguínea que el grupo CTL (78.20 ± 5.52), los cuales fueron significativos ($p < 0.01$), representando un aumento del 40%. Por otro lado, aunque el grupo CAF+G (92.80 ± 5.93) tuvo niveles más bajos de glucosa sanguínea que el grupo CAF, la diferencia de medias no resultó estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

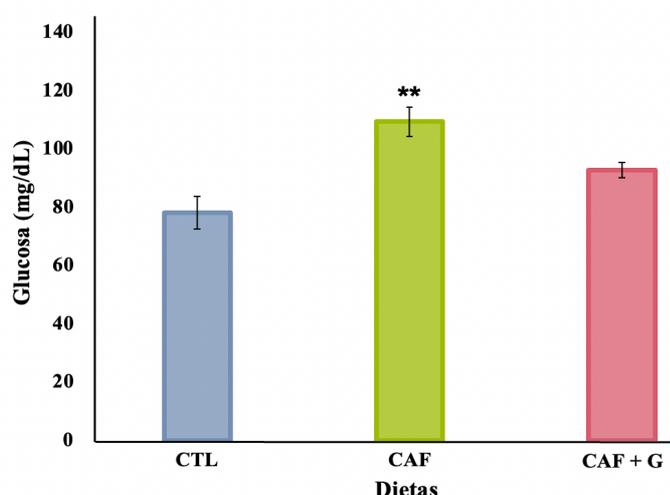


Figura 6. Valores de glucosa sanguínea en ayuno de ratas Wistar macho. Resultados expresados como media \pm EEM ($n=5$). Análisis estadístico realizado a través de la prueba de Kruskal-Wallis $**p < 0.01$, (CTL vs CAF). **CTL**, control; **CAF**, cafetería; **CAF+G**, cafetería + cáscara de granada.

Objetivo 2. Analizar el efecto de la suplementación con cáscara de granada sobre la ingesta dietética en ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería.

La **Figura 7** muestra el promedio semanal de la ingesta dietética (g/día) de los diferentes grupos. La ingesta dietética del grupo CAF incrementó significativamente en comparación con el grupo CTL ($p < 0.05$) en las 15 semanas de duración del experimento (9-19%), con excepción de las semanas 2, 3 y 6. Mientras que el grupo CAF+G no mostró diferencia significativa en comparación con el grupo CAF ($p > 0.05$).

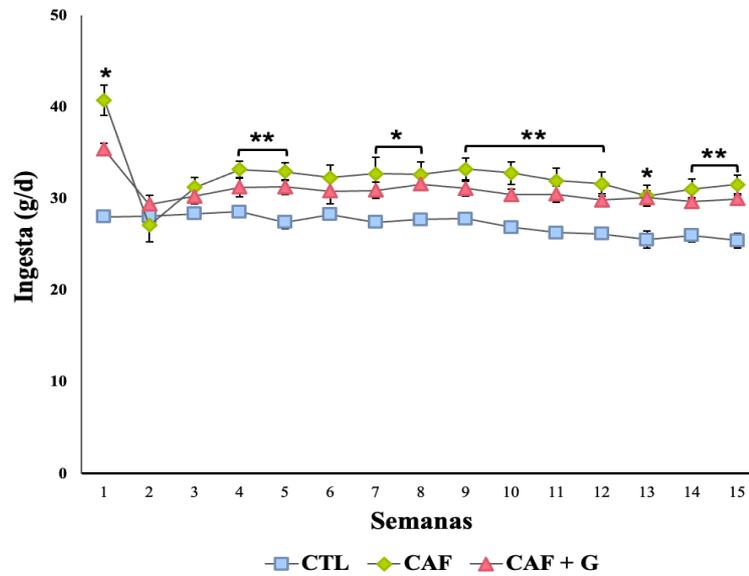


Figura 7. Ingesta dietética promedio semanal de ratas Wistar macho. Resultados expresados como media \pm EEM ($n=5$). Análisis estadístico realizado a través de la prueba de ANOVA de un factor y prueba *post hoc* de Tukey. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (CTL vs CAF). **CTL**, control; **CAF**, cafetería; **CAF+G**, cafetería + cáscara de granada.

La eficiencia energética se puede observar en la **Figura 8**. Como se esperaba, el grupo CAF tuvo una eficiencia energética significativamente mayor (3.22 ± 0.12) comparándolo con el grupo CTL (2.82 ± 0.03) ($p < 0.05$), lo que representó un aumento del 12%. En tanto que en el grupo CAF+G no se encontraron diferencias significativas en comparación con los otros grupos ($p > 0.05$).

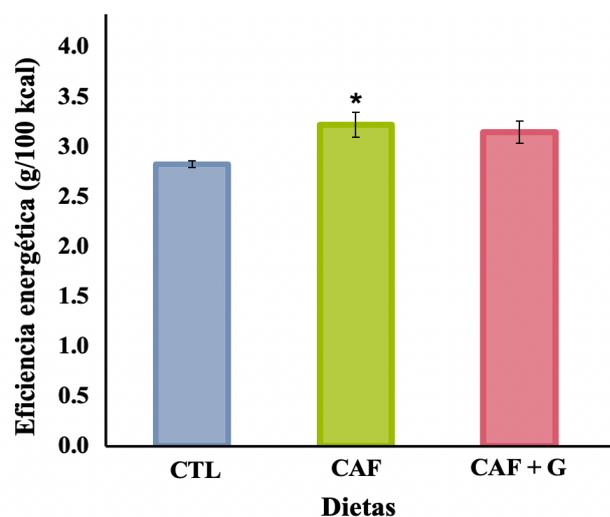


Figura 8. Eficiencia energética de diferentes dietas: CTL, CAF y CAF+G. Resultados expresados como media \pm EEM ($n=5$). Análisis estadístico realizado a través de la prueba de ANOVA de un factor y prueba *post hoc* de Tukey. * $p < 0.05$, (CTL vs CAF). **CTL**, control; **CAF**, cafetería; **CAF+G**, cafetería + cáscara de granada.

Objetivo 3. Determinar el efecto de la suplementación con cáscara de granada sobre la capacidad antioxidante en ratas Wistar macho alimentadas con dieta de cafetería.

En la **Figura 9** se muestra la capacidad antioxidante total sérica (CATs) por el método DPPH. Se observa una disminución del 45% en la CATs en el grupo CAF (24.05 ± 1.69) en comparación con el grupo CTL (43.93 ± 4.54), siendo esta diferencia significativa ($p < 0.05$). De manera interesante, se encontró un aumento del 39% en la CATs en el grupo CAF+G (39.39 ± 1.96) en comparación con el grupo de CAF, mostrando una diferencia significativa ($p < 0.05$).

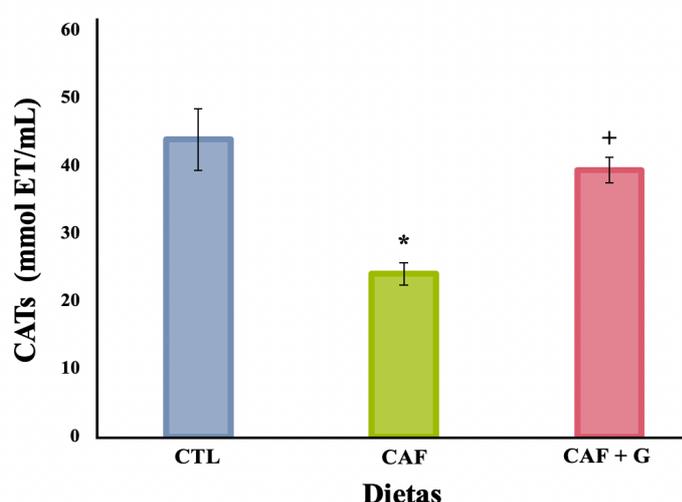


Figura 9. Capacidad antioxidante sérica (CATs) de ratas Wistar macho, expresada en (mmol ET/mL) por el método DPPH. Resultados expresados como media \pm EEM ($n=5$). Análisis estadístico realizado a través de la prueba de ANOVA de un factor y prueba *post hoc* de Tukey. * $p < 0.05$, (CTL vs CAF), + $p < 0.05$ (CAF vs CAF+G). **CTL**, control; **CAF**, cafetería; **CAF+G**, cafetería + piel de granada; **DPPH**, 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo.

A diferencia de los resultados en la técnica DPPH, al analizar la capacidad antioxidante total en suero por el método FRAP, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p > 0.05$). (**Figura 10**).

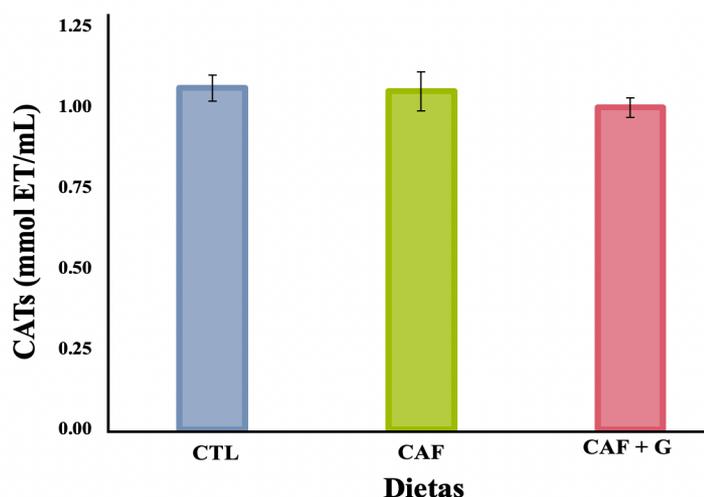


Figura 10. Capacidad antioxidante sérica (CATs) de ratas Wistar macho, expresada en (mmol ET/mL) por el método FRAP. Resultados expresados como media \pm EEM ($n=5$). Análisis estadístico realizado a través de la prueba de ANOVA de un factor y prueba *post hoc* de Tukey. * $p<0.05$, (CTL vs CAF), + $p<0.05$ (CAF vs CAF+G). **CTL**, control; **CAF**, cafetería; **CAF+G**, cafetería + piel de granada; **FRAP**, ensayo de poder antioxidante reductor férrico.

11. DISCUSIÓN

Los modelos animales con obesidad inducida por la dieta (OID), han sido de utilidad para estudiar la obesidad, sus consecuencias, así como para explorar posibles tratamientos. Existen diferentes formas de evaluar la ganancia de PC y el grado de OID utilizando este modelo, sin embargo, la comparación del PC entre el grupo de estudio o experimental y el del grupo control, que por lo general es alimentado con una dieta estándar, es el método que se utiliza con mayor frecuencia (Martínez *et al.*, 2020; Vuolo *et al.*, 2020). Estudios recientes reportan que la dieta CAF induce obesidad de manera eficaz, ya que promueve una mayor ingesta de alimentos que otro tipo de dietas, logrando un incremento en la ganancia de PC de manera sencilla (Gil *et al.*, 2017).

Para el presente estudio, se utilizó un modelo animal que fue alimentado con una dieta CAF, lo que permitió observar que este tipo de alimentación es capaz de inducir obesidad, ya que la ganancia de PC fue significativamente mayor cuando se comparó con los animales que consumieron una dieta estándar, estos cambios fueron observados desde la semana siete y se mantuvieron hasta que se concluyó la fase experimental de

quince semanas. Nuestros resultados son similares a los reportados por Gil *et al.* (2017) quienes observaron que cuando se alimentó a ratas Wistar macho con una dieta CAF, en un periodo de diecisiete semanas, estas incrementaron significativamente el PC, tendencia que se mantuvo durante todo el experimento, en contraste con los animales que consumieron una dieta control o estándar. Así mismo, Suárez *et al.* (2021), observaron que la dieta CAF administrada a ratas Wistar macho durante un periodo de ocho semanas, promueve una ganancia de peso efectiva, induciendo obesidad finalmente, lo que atribuyen a la alta palatabilidad de los alimentos que la componen, los cuales provocan un mayor consumo de alimentos. De acuerdo con estos hallazgos, se puede concluir que la dieta CAF induce obesidad eficazmente y proporciona un modelo robusto para estudiar esta enfermedad. Por otro lado, en el presente estudio se observó que las ratas que fueron suplementadas con cáscara de granada (200 mg/kg de peso) redujeron un 7% de PC frente al grupo al que se le administró la dieta CAF, aunque este cambio no fue estadísticamente significativo. Debido a que tampoco se observó una diferencia significativa en la ingesta dietética de las ratas que consumieron cáscara de granada, no se le puede atribuir la menor ganancia de PC a un menor consumo energético provocado por la suplementación, sino a otros efectos ocasionados por la cáscara de la fruta, los cuales podrían explorarse durante estudios posteriores. Al respecto, Martínez *et al.* (2020) administraron a ratas Wistar macho una dieta CAF o una dieta CAF suplementadas con cáscara de pitahaya (300 mg/kg de peso) durante quince semanas, y reportaron que el grupo que consumió la cáscara de pitahaya disminuyó el 7% del PC, cuando se les comparó con el grupo alimentado únicamente con dieta CAF. Otro estudio realizado por Tung *et al.* (2018) demostró que la suplementación con extracto de cáscara de cítricos disminuye el PC de ratas con OID con una HFD, efecto que atribuyeron a la presencia de compuestos fenólicos en la cáscara de cítricos; sin embargo, cabe destacar que este estudio difiere del nuestro, ya que la HFD no tiene el mismo impacto que la dieta CAF (Giudetti *et al.* (2020), pudiendo ser este un factor que explique los resultados obtenidos. Estos hallazgos sugieren que el consumo de subproductos de frutas podría inducir efectos positivos en la regulación del PC. De acuerdo con la literatura, esto se puede explicar por su contenido de

polifenoles y fibra, a los que se les atribuyen efectos positivos, los cuales pueden contribuir al tratamiento de la obesidad, ya que disminuyen el EO, la adipogénesis, aumentan el gasto energético, participan en la inhibición del apetito, regulan la microbiota intestinal y tienen un efecto antiinflamatorio (Ahmadipour *et al.*, 2021; Song *et al.*, 2022; Suárez *et al.*, 2021). En el caso de la cáscara de granada se considera que es rica en fibra soluble e insoluble, así como en compuestos bioactivos como ácido gálico y elágico, punicalina, punicalagina, antocianidinas, flavonoides, entre otros, a los cuales se les atribuyen propiedades antioxidantes (Vucic *et al.*, 2019).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de tejido adiposo total, subcutáneo visceral y marrón entre los diferentes grupos de este estudio. Estos resultados son contradictorios con un estudio hecho por Maeda *et al.* (2018), quienes sí observaron un incremento estadísticamente significativo en la cantidad de TA de ratas Wistar macho que consumieron una dieta CAF, comparándolas con las que fueron alimentadas con una dieta estándar. Por otro lado, Urrutia *et al.* (2021) también observaron un incremento en el TA de ratas Wistar macho a las que se les administró una dieta CAF durante ocho semanas, cuando se les comparó con las que fueron alimentadas con una dieta estándar, resultando significativa esta diferencia. Por otra parte, un estudio realizado por Mballa *et al.* (2021), pudiera explicar parcialmente nuestros resultados, en los que no observamos una diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de TA entre los diferentes grupos, a pesar del aumento de PC en el grupo CAF, en dicho estudio alimentaron a ratas Wistar macho con dieta CAF o dieta estándar y observaron que el grupo CAF, además de aumentar la cantidad de TA, también incrementó el 59% del peso del hígado por el desarrollo de esteatosis, así como el 126% del peso de la aorta debido a infiltraciones de lípidos en el tejido de la misma, esto cuando se le comparó con el grupo CTL. Por lo tanto, se puede concluir que la dieta CAF es capaz de inducir alteraciones morfológicas adaptativas en otros órganos, además del TA, sin embargo, es necesario realizar más estudios que complementen estos hallazgos.

Uno de los problemas centrales de la obesidad es la alteración en el metabolismo de la glucosa y la insulina (Yang *et al.*, 2018). La literatura sugiere una relación estrecha entre la obesidad, el metabolismo deteriorado de la glucosa y la ingesta excesiva de alimentos ultraprocesados, hipercalóricos, altos en grasas y azúcares (Marti *et al.*, 2021). Los resultados de nuestro estudio demostraron que la dieta CAF, al ser suministrada durante quince semanas condujo a un aumento del 40% en la glucosa en ayuno, en contraste con el grupo CTL que se alimentó con una dieta estándar, lo que fue estadísticamente significativo. Esto concuerda con un estudio realizado por Mballa *et al.* (2021), en el cual se reportó que la administración de una dieta CAF incrementó significativamente los niveles de glucosa sanguínea en ayuno en ratas Wistar macho, cuando se comparó con el consumo de una dieta estándar después de cinco semanas. Por otro lado, Oliva *et al.* (2017), observaron un incremento significativo en los valores de glucosa sanguínea de ratas Wistar macho cuando se les alimentó con una dieta CAF durante cuatro semanas, en contraste con las que recibieron una dieta estándar suplementada con 40% de lípidos. Debido a esto, se puede concluir que la dieta CAF induce eficazmente un perfil obesogénico, ya que no solo aumenta el PC provocando obesidad, sino que también provoca alteraciones a nivel metabólico, como el aumento en los niveles de glucosa en ayuno. Estos resultados contribuyeron a caracterizar adecuadamente el modelo de obesidad necesario para este estudio. Por otro lado, en nuestro estudio, la suplementación con cáscara de granada provocó una disminución del 15% en la glucosa en ayuno, cuando se le comparó con el grupo alimentado con dieta CAF sin suplementar, sin embargo, estos cambios no fueron significativos, lo que podría deberse a causas como el tiempo de exposición de las ratas al consumo de la cáscara, el cual podría ampliarse en estudios posteriores para evaluar si un periodo mayor de consumo induce una mejora significativa en los niveles de glucosa en ayunas, así como en otros parámetros metabólicos relacionados con la obesidad.

El balance entre la ingesta y el gasto energéticos determina en gran medida el PC. Por lo tanto, es importante conocer el impacto que tienen las diferentes dietas utilizadas para inducir obesidad en modelos animales, sobre

la ingesta dietética. Por ejemplo, la literatura reporta que debido a las propiedades orosensoriales y la palatabilidad de los alimentos que componen la dieta CAF, esta tiene el potencial para inducir hiperfagia, contribuyendo así a la ganancia de PC y ocasionando obesidad de manera eventual (Mballa *et al.*, 2021). Al respecto, los resultados de nuestro experimento mostraron un incremento del 19% en la ingesta dietética en el grupo alimentado con una dieta CAF, en contraste con el grupo alimentado con una dieta CTL, lo que fue significativo estadísticamente. Por otro lado, Bortolin *et al.* (2018), administraron a ratas Wistar macho una dieta estándar, una HFD o una dieta CAF durante 18 semanas y observaron una ingesta significativamente mayor en el grupo que consumió la dieta CAF, en contraste con los otros grupos. Por otra parte, Oliva *et al.* (2017), observaron que la ingesta dietética fue mayor en ratas Wistar macho que fueron alimentadas con una dieta CAF durante cuatro semanas, en comparación con las que fueron alimentadas con una dieta estándar suplementada con un 40% de lípidos, siendo esta diferencia significativa. Debido a que la dieta CAF considera las propiedades hedónicas de los alimentos, además de sus componentes nutricionales, es que imita mejor el patrón de consumo humano que induce una ingesta excesiva de alimentos. Por otro lado, de acuerdo con nuestros resultados, la similitud en la ingesta dietética entre el grupo CAF y CAF+G sugiere que la suplementación con cáscara de granada no tuvo efectos anoréxicos que justifiquen la ganancia de PC disminuida en este grupo, por lo que es probable que existan otros mecanismos, a nivel metabólico, que pudieran explicar este hallazgo.

Aunque el grupo CAF tuvo una mayor ingesta dietética, la ganancia de PC aumentada en este grupo no estuvo condicionada por la cantidad de calorías consumidas, ya que al utilizar la fórmula de eficiencia energética, que iguala la cantidad de calorías consumidas entre grupos, se observó un incremento significativo del PC en las ratas que se alimentaron con la dieta CAF, independientemente de la ingesta, lo que sugiere que el tipo de alimentos que componen esta dieta tienen influencia sobre la ganancia de PC y que esta ganancia no está determinada únicamente por la ingesta calórica total. Es así que la eficiencia energética entre los diferentes grupos demostró

que fue significativamente mayor en el grupo alimentado con una dieta CAF, esto quiere decir que a igualdad de calorías consumidas, hubo una ganancia de PC mayor en el grupo CAF, en comparación con los otros grupos. Al respecto, Martínez *et al.* (2020), reportaron un incremento significativo en la eficiencia energética de ratas Wistar macho que se alimentaron con una dieta CAF durante quince semanas, en contraste con las que se alimentaron con una dieta CTL, por lo tanto la ganancia de PC fue mayor por unidad de calorías consumidas. De manera semejante, Etxeberria *et al.* (2015) observaron que las ratas Wistar macho que alimentaron con una dieta alta en azúcar y grasa incrementaron significativamente la eficiencia energética y por lo tanto incrementaron más su PC por unidad de calorías consumidas. Dichos resultados sugieren que el contenido nutricional de la dieta también determina la ganancia de PC y no solo la ingesta energética total.

Existe una gran diversidad de estudios relacionados con el efecto que ejercen los compuestos bioactivos, presentes en vegetales, sobre la obesidad y las alteraciones relacionadas a esta enfermedad, como el EO (Grabez *et al.*, 2022; Kostka *et al.*, 2020; Lorzadeh *et al.*, 2022). Se ha demostrado que algunos subproductos vegetales, como la cáscara de frutas, poseen cantidades importantes de compuestos con actividad biológica, tal es el caso de los polifenoles, los cuales son conocidos por sus propiedades antioxidantes con gran potencial terapéutico para el tratamiento de la obesidad y el EO asociado (Elango *et al.*, 2011; Mayasankaravalli *et al.*, 2020; Sabraoui *et al.*, 2020). Al respecto, Ishfaq *et al.* (2021), identificaron que el aceite de cáscara de mandarina tiene cantidades importantes de polifenoles con capacidad antioxidante *in vitro*. Así mismo, Wei *et al.* (2022), reportaron que la administración de extracto etanólico de flor de granada disminuyó parámetros relacionados con EO en ratas Sprague Dawley macho hiperglucémicas, lo que atribuyen a las propiedades antioxidantes de los polifenoles presentes en la flor. Los ensayos que determinan la capacidad antioxidante total son utilizados frecuentemente para evaluar las propiedades antioxidantes presentes en muestras biológicas o alimentos y permiten medir su respuesta antioxidante frente a los radicales libres producidos bajo una determinada condición. Existen diferentes ensayos para medir esta capacidad antioxidante, entre los

que se encuentran el ensayo de capacidad de absorción de radicales de oxígeno (ORAC), el ensayo de capacidad antioxidante equivalente de trolox (TEAC-ABTS), FRAP, DPPH, entre otros (Rubio *et al.*, 2016). En el presente estudio la capacidad antioxidante sérica fue obtenida a través de los ensayos DPPH y FRAP. El ensayo DPPH es un método basado en la reducción del radical DPPH en presencia de un antioxidante donador de hidrógeno que disminuye su absorbancia (Gulcin, 2020) y nuestros resultados, obtenidos a través de este método, sugieren que la suplementación con cáscara de granada (200 mg/kg de peso) promueve un incremento en la CATs, contrarrestando los efectos negativos de la dieta CAF, cuya CATs se encontraba disminuida significativamente en comparación con el grupo CTL (45%) y con el grupo CAF+G (39%). Resultados similares fueron encontrados por Ulla *et al.* (2017), quienes informaron que cuando se les administró a ratas Wistar macho una dieta estándar, una dieta alta en grasa y azúcar o una dieta alta en grasa y azúcar suplementada con harina de semilla de jambolan durante ocho semanas, la cantidad de enzimas antioxidantes aumentaron significativamente en el grupo suplementado con harina de semilla, además de que disminuyó significativamente la cantidad de sustancias reactivas implicadas en la disminución de la capacidad antioxidante total. De manera semejante, Gómez *et al.* (2021), alimentaron a ratas Wistar macho con una dieta estándar, una dieta alta en grasa y azúcar suplementada con semilla de chía o una dieta alta en azúcar y grasa suplementada con germinado de chía, a la que se le atribuyen más compuestos con actividad antioxidante, e informaron que la suplementación con germinado de chía aumentó significativamente la CATs de las ratas, lo que correlacionaron positivamente con la cantidad de polifenoles presentes en el germinado. No obstante, se debe considerar que estos estudios suministraron subproductos vegetales diferentes a los del presente trabajo, que en un caso el modelo animal fue distinto y sobretodo que las dietas utilizadas para inducir obesidad ejercen un impacto menor que la dieta CAF (Giudetti *et al.*, 2020). Por otro lado, nuestros resultados de la CATs obtenida a través del método FRAP, no mostraron diferencias significativas. Debido a las limitaciones propias de cada método y ya que cada uno mide diferentes componentes relacionados a la capacidad antioxidante es que se puede explicar la variabilidad en los resultados

obtenidos con el ensayo DPPH y el ensayo FRAP (Rubio *et al.*, 2016). Por ejemplo, el ensayo FRAP no estima la capacidad antioxidante de los grupos sulfhidrilo libres de las proteínas, que tienen gran capacidad antioxidante y por lo general, presenta valores más bajos de capacidad antioxidante que otros métodos. Por otro lado, debido a que el ensayo DPPH no es específico para un antioxidante particular tiene la capacidad de interactuar con la mayoría de los antioxidantes, incluso aunque estos sean débiles, por lo que la literatura suele reportar valores más elevados que con otros métodos (Csepregi *et al.*, 2016). Por lo tanto, nuestros resultados, obtenidos a través del ensayo DPPH, nos permiten concluir que la suplementación con cáscara de granada es capaz de aumentar la CATs en modelos animales con OID, contrarrestando los efectos negativos que ocasiona el consumo de una dieta CAF sobre la capacidad antioxidante. De acuerdo con la literatura, estos efectos benéficos se pueden explicar por el elevado contenido de polifenoles presentes en la cáscara de granada, los cuales son conocidos por su potente actividad antioxidante (Al *et al.*, 2016; Derakhshan *et al.*, 2018 Ghosh *et al.*, 2020).

12. CONCLUSIONES

Este estudio contribuye al conocimiento de los efectos de la cáscara de granada sobre la capacidad antioxidante total en un modelo animal con OID. De esta manera, se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- 1.** La dieta de cafetería induce obesidad al demostrar una mayor ganancia de peso corporal y niveles de glucosa en ayuno aumentados en ratas Wistar macho.
- 2.** La suplementación con 200mg/kg de peso de cáscara de granada reduce el peso corporal en ratas Wistar macho, aunque no de manera significativa.
- 3.** De acuerdo con el ensayo DPPH, la suplementación con cáscara de granada aumenta la capacidad antioxidante sérica de ratas con obesidad inducida por la dieta.

REFERENCIAS

- Ahmadipour, B.; Pat, S.; Abaszadeh, S.; Hassanpour, H. & Khajali, F. (2021). Pomegranate peel as a phytogetic in broiler chickens: Influence upon antioxidant, lipogenesis, and hypotensive response. *Veterinary medicine and science*, 7(5), 1907–1913. <https://doi.org/10.1002/vms3.556>
- Ahmed, O.; Abd, S.; Al, H.; Adel, K.; Abdel, S. & Abdel, M. (2021). Musa paradisiaca L. leaf and fruit peel hydroethanolic extracts improved the lipid profile, glycemic index and oxidative stress in nicotinamide/streptozotocin-induced diabetic rats. *Veterinary medicine and science*, 7(2), 500–511. <https://doi.org/10.1002/vms3.389>
- Al, S.; Waly, M.; Al, L.; Tageldin, M.; Al, N. & Rahman, M. (2016). Ameliorative Effects of Pomegranate Peel Extract against Dietary-Induced Nonalcoholic Fatty Liver in Rats. *Preventive nutrition and food science*, 21(1), 14–23. <https://doi.org/10.3746/pnf.2016.21.1.14>
- Aránguiz, F.; Gaete, H.; Hidalgo, M. & Lobos, G. (2009). Daño oxidativo en la microalga *Pseudokirchneriella subcapitata* expuesta a aguas receptoras de un efluente minero en del Río Blanco (V Región, Chile). *Química Nova*, 32(9), 2417-2422. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000900034>
- Araújo, F.; de Paulo, D.; Neri, I. & Pastore, G. (2021). Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. *Food chemistry*, 338, 127535. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127535>
- Avello, M. & Suwalsky, M. (2006). Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea (Concepción)*, (494), 161-172. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-04622006000200010>
- Bagri, P.; Ali, M.; Aeri, V.; Bhowmik, M. & Sultana, S. (2009). Antidiabetic effect of *Punica granatum* flowers: effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 47(1), 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.09.058>

Baret, P.; Septembre, A.; Rigoulet, M.; Lefebvre, C.; Priault, M.; Gonthier, M. & Devin, A. (2013). Dietary polyphenols preconditioning protects 3T3-L1 preadipocytes from mitochondrial alterations induced by oxidative stress. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 45(1), 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.10.007>

Basain, J.; Valdés, A.; Pérez, M.; Marrero, R.; Martínez, A. & Mesa, I. (2017). Influencia en el balance energético de los factores que regulan el control del apetito y la saciedad a corto plazo. *Revista Cubana de Pediatría*, 89(2), 187-202. Recuperado en 21 de febrero de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000200009&lng=es&tlng=es.

Bastías, M.; Serra, D. & Herrero, L. (2020). Dietary Options for Rodents in the Study of Obesity. *Nutrients*, 12(11), 3234. <https://doi.org/10.3390/nu12113234>

Bauer, P.; Hamr, S. & Duca, F. (2016) Regulation of energy balance by a gut–brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell. Mol. Life Sci.* 73, 737–755. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2083-z>

Baynes, J. & Dominiczak, M. (2011). *Bioquímica Médica*. Elsevier, España.

Betanzos, G.; Izquierdo, J. & Álvarez P. (2015). Efecto de un microencapsulado de jugo de granada roja en ratones cd-1 diabéticos y alimentados con una dieta aterogénica. Enero 11, 2022, de Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo Sitio web: <https://www.uaeh.edu.mx/scige/boletin/icsa/n7/p26.html>

Bets, C. (2014). Optimización de la detección de daños oxidativos en la célula viva y en tiempo real. Enero 21, 2022, de Universitat Politècnica de València. De: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/46439/Trabajo%20Final%20de%20Grado%20Carolina%20Bets%20Plasencia.pdf?sequence=1>

Benzie, I. & Strain, J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Analytical biochemistry*, 239 1, 70-6 .

Bhattacharyya, M. (2014). Oxidative stress: Lipid peroxidation products as predictors in disease progression. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*. 4. 10.5455/jeim.210414.rw.007.

Bhatti, J.; Bhatti, G. & Reddy, P. (2017). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1863(5), 1066–1077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.010>

Birben, E.; Sahiner, U.; Sackesen, C.; Erzurum, S. & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *The World Allergy Organization journal*, 5(1), 9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>

Blokhin, I. & Lentz, S. (2013). Mechanisms of thrombosis in obesity. *Current opinion in hematology*, 20(5), 437–444. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283634443>

Bortolin, R.; Vargas, A. & Gasparotto, J. (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. *Int J Obes* 42, 525–534. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.225>

Boqué, N.; Campión, J.; Paternain, L.; García, D.; Galarraga, M.; Portillo, M.; Milagro, F.; Ortiz, C. & Martínez, J. (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. <https://doi.org/10.1007/BF03185934>

Bouchez, C. & Devin, A. (2019). Mitochondrial Biogenesis and Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS): A Complex Relationship Regulated by the cAMP/PKA Signaling Pathway. *Cells*, 8(4), 287. <https://doi.org/10.3390/cells8040287>

Bournat, J. & Brown, C. (2010). Mitochondrial dysfunction in obesity. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 17(5), 446–452. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328333c3026>

Buyukdere, Y.; Gulec, A. & Akyol, A. (2019). Cafeteria diet increased adiposity in comparison to high fat diet in young male rats. *PeerJ*, 7, e6656. <https://doi.org/10.7717/peerj.6656>

Byrd, C.; Beshgetoor, D.; Moe, G. & Berning, J. (2010). *Wardlaw Perspectivas en Nutrición*. 8a edición. McGraw Hill.

Caballero, B. (2019). Humans against Obesity: Who Will Win? *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 10(suppl_1), S4–S9. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>

Carvajal, C. (2019). Especies reactivas de oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Revista medicina legal de Costa Rica*. Vol. 36, pp. 91-100.

Castro J.; Grune T. & Speckmann B. (2016). The two faces of reactive oxygen species (ROS) in adipocyte function and dysfunction. *Biol. Chem.* 397:709–724. doi: 10.1515/hsz-2015-0305.

Chait, A. & den Hartigh, L. (2020). Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 22. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>

Chatterjee, A.; Gerdes, M. & Martinez, S. (2020). Identification of Risk Factors Associated with Obesity and Overweight-A Machine Learning Overview. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 20(9), 2734. <https://doi.org/10.3390/s20092734>

Chidambara, K.; Jayaprakasha, G. & Singh, R. (2002). Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using in vivo models. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(17), 4791–4795. <https://doi.org/10.1021/jf0255735>

Colantuono, A.; Ferracane, R. & Vitaglione, P. (2016). In vitro bioaccessibility and functional properties of polyphenols from pomegranate peels and pomegranate peels-enriched cookies. *Food and function*, 7(10), 4247–4258. <https://doi.org/10.1039/c6fo00942e>

Congdon, P. (2019). Obesity and Urban Environments. *International journal of environmental research and public health*, 16(3), 464. <https://doi.org/10.3390/ijerph16030464>

Corrales, L. & Muñoz, M. (2012). Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. *Nova - Publicación Científica en Ciencias Biomédicas*, Vol. 10, pp. 213-225

Cortés, C.; Estrada, M.; Manzo, S. & Saavedra, A. (2008). Influencia de la Peroxidación de Lípidos sobre el Daño Oxidativo Mitocondrial y la Integridad de *Saccharomyces cerevisiae*. *Información tecnológica*. 20. 10.4067/S0718-07642009000200010.

Costa, C.; Rauber, F.,; Leffa, P.; Sangalli, C.; Campagnolo, P. & Vitolo, M. (2019). Ultra-processed food consumption and its effects on anthropometric and glucose profile: A longitudinal study during childhood. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 29(2), 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.11.003>

Csepregi, K.; Neugart, S.; Schreiner, M. & Hideg, É. (2016). Comparative Evaluation of Total Antioxidant Capacities of Plant Polyphenols. *Molecules*. Feb 9;21(2):208. doi: 10.3390/molecules21020208. PMID: 26867192; PMCID: PMC6274360.

Cunarro, J.; Casado, S.; Lugilde, J. & Tovar, S. (2018). Hypothalamic Mitochondrial Dysfunction as a Target in Obesity and Metabolic Disease. *Frontiers in endocrinology*, 9, 283. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00283>

De Lorenzo, A.; Gratteri, S.; Gualtieri, P.; Cammarano, A.; Bertucci, P. & Di Renzo, L. (2019). Why primary obesity is a disease? *Journal of translational medicine*, 17(1), 169. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1919-y>

Derakhshan, Z.; Ferrante, M.; Tadi, M.; Ansari, F.; Heydari, A.; Hosseini, M.; Conti, G. & Sadrabad, E. (2018). Antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic extract of pomegranate peels, juice, and seeds. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 114, 108–111. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.023>

Di Gioia, F.; Tzortzakis, N.; Rouphael, Y.; Kyriacou, M.; Sampaio, S.; Ferreira, I. & Petropoulos, S. (2020). Grown to be Blue-Antioxidant Properties and Health Effects of Colored Vegetables. Part II: Leafy, Fruit, and Other Vegetables. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(2), 97. <https://doi.org/10.3390/antiox9020097>

Dimou, C.; Karantonis, H.; Skalkos, D. & Koutelidakis, A. (2019). Valorization of Fruits by-products to Unconventional Sources of Additives, Oil, Biomolecules, and Innovative Functional Foods. *Current pharmaceutical biotechnology*, 20(10), 776–786. <https://doi.org/10.2174/1389201020666190405181537>

Doostan, F.; Vafafar, R.; Zakeri, P.; Pouri, A.; Amini, R. & Mesgari, M. (2017). Effects of Pomegranate (*Punica Granatum L.*) Seed and Peel Methanolic Extracts on Oxidative Stress and Lipid Profile Changes Induced by Methotrexate in Rats. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 7(2), 269–274. <https://doi.org/10.15171/apb.2017.032>

Dorado, A. & Revilla, J. (2000). Radicales libres de oxígeno y distress respiratorio agudo. *Revista Cubana de Pediatría*, 72(3), 214-219. De http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312000000300007&lng=es&tlng=es

Drougard, A.; Duparc, T.; Brenachot, X.; Carneiro, L.; Gouazé, A.; Fournel, A.; Geurts, L.; Cadoudal, T.; Prats, A.; Pénicaud, L.; Vieau, D.; Lesage, J.; Leloup, C.; Benani, A.; Cani, P.; Valet, P. & Knauf, C. (2014). Hypothalamic apelin/reactive oxygen species signaling controls hepatic glucose metabolism in the onset of diabetes. *Antioxidants & redox signaling*, 20(4), 557–573. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5182>

Drougard, A.; Fournel, A.; Valet, P. & Knauf, C. (2015). Impact of hypothalamic reactive oxygen species in the regulation of energy metabolism and food intake. *Frontiers in neuroscience*, 9, 56. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00056>

EASO (2019). 12 causes of obesity. Enero 9, 2022 de European Association for the Study of Obesity. Sitio web: <https://easo.org/12-causes-of-obesity/>

Eghbali, S.; Askari, S.; Avan, R. & Sahebkar, A. (2021). Therapeutic Effects of *Punica granatum* (Pomegranate): An Updated Review of Clinical Trials. *Journal of nutrition and metabolism*, 2021, 5297162. <https://doi.org/10.1155/2021/5297162>

El, A. & Ramadan, M. (2019). Phenolic profiles, antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and antioxidant properties of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract. *Journal of food biochemistry*, 43(4), e12803. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12803>

Elango, S.; Balwas, R. & Padma, V. (2011). Gallic Acid Isolated from Pomegranate Peel Extract Induces Reactive Oxygen Species Mediated Apoptosis in A549 Cell Line. *Journal of Cancer Therapy*. Vol. 2, 638-645.

Elejalde, J. (2001). Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *Anales de Medicina Interna*, Vol. 18, pp. 326-335.

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2018). Enero 11, 2022, de: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf

Etxeberria, U.; De La Garza, A.; Martínez, J. & Milagro, F. (2015). Biocompounds attenuating the development of obesity and insulin resistance produced by a high-fat sucrose diet. *Natural Product Communications*, 10(8), 1417–1420. <https://doi.org/10.1177/1934578x1501000826>

Ezraty, B.; Gennaris, A.; Barras, F. & Collet, J. (2017). Oxidative stress, protein damage and repair in bacteria. *Nature Reviews Microbiology*. 15. [10.1038/nrmicro.2017.26](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.26)

Fang, H. & Judd, R. (2018). Adiponectin Regulation and Function. *Comprehensive Physiology*, 8(3), 1031–1063. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170046>

Farhadipour, M. & Depoortere, I. (2021). The Function of Gastrointestinal Hormones in Obesity-Implications for the Regulation of Energy Intake. *Nutrients*, 13(6), 1839. <https://doi.org/10.3390/nu13061839>

Farooqi, I. & O'Rahilly, S. (2014). 20 years of leptin: human disorders of leptin action. *The Journal of endocrinology*, 223(1), T63–T70. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0480>

Feligioni, M. & Nistico, R. (2013). SUMO: a (Oxidative) stressed protein. *Neuromolecular medicine*. 15. 10.1007/s12017-013-8266-6.

Fierascu, R.; Sieniawska, E.; Ortan, A.; Fierascu, I. & Xiao J. (2020) Fruits By-Products - A Source of Valuable Active Principles. A Short Review. *Front Bioeng Biotechnol*. doi: 10.3389/fbioe.2020.00319. PMID: 32351951; PMCID: PMC7174504.

Flores, G.; Almanza, J.; López, R.; Alarcón, F.; García, R. & Cruz, M. (2010). La obesidad como un proceso inflamatorio. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 67(2), 88-97. Recuperado en 21 de enero de 2022, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462010000200002&lng=es&tlng=es.

Folch, J.; Garay, A.; Lledías, F. & Covarrubias, A. (2004). La respuesta a estrés en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. *Revista Latinoamericana de Microbiología*, Vol. 46 , pp. 24-46.

Franco, R.; Schoneveld, O.; Georgakilas, A. & Panayiotidis, M. (2008). Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. *Cancer letters*. 266. 6-11. 10.1016/j.canlet.2008.02.026.

Friedman, J. (2016). The long road to leptin. *The Journal of clinical investigation*, 126(12), 4727–4734. <https://doi.org/10.1172/JCI91578>

Frigolet, M. & Gutiérrez, R. (2020). The colors of adipose tissue. Los colores del tejido adiposo. *Gaceta medica de Mexico*, 156(2), 142–149. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000356>

Fruh, S. (2017). Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 29(S1), S3–S14. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12510>

Furukawa, S.; Fujita, T.; Shimabukuro, M.; Iwaki, M.; Yamada, Y.; Nakajima, Y.; Nakayama, O.; Makishima, M.; Matsuda, M. & Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 114(12), 1752–1761. <https://doi.org/10.1172/JCI21625>

Gabriele, E; Ricci, C.; Meneghetti, F.; Ferri, N.; Asai, A. & Sparatore, A. (2017) Methanethiosulfonate derivatives as ligands of the STAT3-SH2 domain. *J Enzyme Inhib Med Chem*. Dec;32(1):337-344. doi: 10.1080/14756366.2016.1252757. PMID: 28097912; PMCID: PMC6009886.

Gadde, K.; Martin, C.; Berthoud, H. & Heymsfield, S. (2018). Obesity: Pathophysiology and Management. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(1), 69–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>

García, E.; De la Llata, M.; Kaufer, M.; Tusié, M.; Calzada, R.; Vázquez, V.; Barquera, S.; Caballero, A.; Orozco, L.; Velásquez, D.; Rosas, M.; Barriguete, A.; Zacarías, R. & Sotelo, J. (2008). La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública: una reflexión. *Salud Pública de México*, 50(6), 530-547. Recuperado en 21 de junio de 2022, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008000600015&lng=es&tlng=es.

Garvey, W. & Mechanick, J. (2020). Proposal for a Scientifically Correct and Medically Actionable Disease Classification System (ICD) for Obesity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 28(3), 484–492. <https://doi.org/10.1002/oby.22727>

Gjermeni, E.; Kirstein, A.; Kolbig, F.; Kirchhof, M.; Bundalian, L.; Katzmann, J.; Laufs, U.; Blüher, M.; Garten, A. & Le Duc, D. (2021). Obesity-An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules*, 11(10), 1426. <https://doi.org/10.3390/biom11101426>

Ghosh, S.; Chatterjee, P. & Maity, A. (2020) Effect of supplementing pomegranate peel infusion on body growth, feed efficiency, biochemical metabolites and antioxidant status of broiler chicken. *Trop Anim Health Prod* 52, 3899–3905. <https://doi.org/10.1007/s11250-020-02352-0>

Gil, K.; Ginés, I.; Pinent, M.; Ardévol, A.; Terra, X. & Blay, M. (2017). A cafeteria diet triggers intestinal inflammation and oxidative stress in obese rats. *The British journal of nutrition*, 117(2), 218–229. <https://doi.org/10.1017/S0007114516004608>

Giudetti, A.; Micioni, M.; Ferramosca, A.; Longo, S.; Micioni, E.; Friuli, M.; Romano, A.; Gaetani, S. & Cifani, C. (2020). Brief daily access to cafeteria-style diet impairs hepatic metabolism even in the absence of excessive body weight gain in rats. *FASEB Journal*, 34(7), 9358–9371. <https://doi.org/10.1096/fj.201902757R>

Gómez, M.; Karthikeyan, S.; Jeffers, M.; Janik, R.; Thomason, L.; Stefanovic, B. & Corbett, D. (2016). A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. *Physiology & behavior*, 167, 382–391. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.09.029>

Gómez, H.; Aparicio, X. & Reynoso, R. (2021). Chia Sprouts Elicitation with Salicylic Acid and Hydrogen Peroxide to Improve their Phenolic Content, Antioxidant Capacities In Vitro and the Antioxidant Status in Obese Rats. *Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)*, 76(3), 363–370. <https://doi.org/10.1007/s11130-021-00912-9>

González, E. & Schmidt, J. (2012). Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético: factores y mecanismos implicados. *Nutrición Hospitalaria*, 27(6), 1850-1859. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6099>

González, M. & Rodriguez, A. (2011). Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: a review. *Pharmacological research*, 64(5), 438–455. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.07.004>

Grabez, M.; Skrbić, R.; Stojiljkovic, M.; Vucic, V.; Rudic, V.; Jakovljevic, V.; Djuric, D.; Surucic, R.; Savikin, K.; Bigovic, D. & Vasiljevic, N. (2022). A

prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenols on the outcomes of inflammatory factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Reviews in cardiovascular medicine*, 23(2), 57. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2302057>

Gual, A.; Guirro, M.; Mayneris, J.; Arola, L. & Boqué, N. (2019). Impact of different hypercaloric diets on obesity features in rats: a metagenomics and metabolomics integrative approach. *The Journal of nutritional biochemistry*, 71, 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.06.005>

Gulcin, I. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Archives of toxicology*, 94(3), 651–715. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>

Gyengesi, E.; Paxinos, G. & Andrews, Z. (2012). Oxidative Stress in the Hypothalamus: the Importance of Calcium Signaling and Mitochondrial ROS in Body Weight Regulation. *Current neuropharmacology*, 10(4), 344–353. <https://doi.org/10.2174/157015912804143496>

Hakuno F. & Takahashi S. (2018). 40 YEARS OF IGF1: IGF1 receptor signaling pathways. *J. Mol. Endocrinol.* 61:T69–T86. doi: 10.1530/JME-17-0311.

Halliwell, B. (2012). Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition reviews*, 70(5), 257–265. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x>

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

Heinonen, S.; Jokinen, R.; Rissanen, A. & Pietiläinen, K. (2020). White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 21(2), e12958. <https://doi.org/10.1111/obr.12958>

Hernández, R.; Mahmoud, A.; Königsberg, M. & López, N. (2019). Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 111, 503–516. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.108>

Hernández, A.; Rull, A.; Rodríguez, E.; Riera, M.; Luciano, F.; Camps, J.; Menéndez, J. & Joven, J. (2013). Mitochondrial dysfunction: a basic mechanism in inflammation-related non-communicable diseases and therapeutic opportunities. *Mediators of inflammation*, 2013, 135698. <https://doi.org/10.1155/2013/135698>

Hokayem, M.; Blond, E.; Vidal, H.; Lambert, K.; Meugnier, E.; Feillet, C.; Coudray, C.; Pesenti, S.; Luyton, C.; Lambert, S.; Sauvinet, V.; Fedou, C.; Brun, J.; Rieusset, J.; Bisbal, C.; Sultan, A.; Mercier, J.; Goudable, J.; Dupuy, A.; Cristol, J.; ... Avignon, A. (2013). Grape polyphenols prevent fructose-induced oxidative stress and insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, 36(6), 1454–1461. <https://doi.org/10.2337/dc12-1652>

Hursting, S. & Dunlap, S. (2012). Obesity, metabolic dysregulation, and cancer: a growing concern and an inflammatory (and microenvironmental) issue. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1271(1), 82–87. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06737.x>

Hussain, S. & Bloom, S. (2013). The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. *International journal of obesity (2005)*, 37(5), 625–633. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.93>

Ishfaq, M.; Akhtar, B.; Muhammad, F.; Sharif, A.; Akhtar, M.; Hamid, I.; Sohail, K. & Muhammad, H. (2021). Antioxidant and Wound Healing Potential of Essential Oil from Citrus reticulata Peel and Its Chemical Characterization. *Current pharmaceutical biotechnology*, 22(8), 1114–1121. <https://doi.org/10.2174/1389201021999200918102123>

Izquierdo, A.; Crujeiras, A.; Casanueva, F. & Carreira, M. (2019). Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later?. *Nutrients*, 11(11), 2704. <https://doi.org/10.3390/nu11112704>

Janig, W. (2014). Sympathetic nervous system and inflammation: a conceptual view. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, 182, 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.01.004>

Jankovic, A.; Korac, A.; Buzadzic, B.; Otasevic, V.; Stancic, A.; Daiber, A. & Korac, B. (2015). Redox implications in adipose tissue (dys)function--A new look at old acquaintances. *Redox biology*, 6, 19–32. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.06.018>

Kandyliis, P. & Kokkinomagoulos, E. (2020). Food Applications and Potential Health Benefits of Pomegranate and its Derivatives. *Foods (Basel, Switzerland)*, 9(2), 122. <https://doi.org/10.3390/foods9020122>

Kendel, G.; Mrakovcic, I.; Pavicic, S.; Susa, B.; Rahelic, D. & Klobucar, S. (2020). The Efficacy of an Energy-Restricted Anti-Inflammatory Diet for the Management of Obesity in Younger Adults. *Nutrients*, 12(11), 3583. <https://doi.org/10.3390/nu12113583>

Khoo, H.; Azlan, A.; Tang, S. & Lim, S. (2017). Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food & nutrition research*, 61(1), 1361779. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1361779>

Kim, J.; Tang, Q.; Li, X. & Lane M. (2007). Effect of phosphorylation and S-S bond-induced dimerization on DNA binding and transcriptional activation by C/EBPbeta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 104:1800–1804. doi: 10.1073/pnas.0611137104.

Kleinert, M.; Clemmensen, C.; Hofmann, S.; Moore, M.; Renner, S.; Woods, S.; Huypens, P.; Beckers, J.; de Angelis, M.; Schürmann, A.; Bakhti, M.; Klingenspor, M.; Heiman, M.; Cherrington, A.; Ristow, M.; Lickert, H.; Wolf, E.; Havel, P.; Müller, T. & Tschop, M. (2018). Animal models of obesity and

diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(3), 140–162. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.161>

Konstantinidi, M. & Koutelidakis, A. (2019). Alimentos funcionales y compuestos bioactivos: una revisión de su posible papel en el control del peso y las consecuencias metabólicas de la obesidad. *Medicamentos (Basilea, Suiza)*, 6 (3), 94. <https://doi.org/10.3390/medicines6030094>

Kostka, T.; Ostberg, J.; Briviba, K.; Matsugo, S.; Winterhalter, P. & Esatbeyoglu, T. (2020). Pomegranate (*Punica granatum* L.) Extract and Its Anthocyanin and Copigment Fractions-Free Radical Scavenging Activity and Influence on Cellular Oxidative Stress. *Foods (Basel, Switzerland)*, 9(11), 1617. <https://doi.org/10.3390/foods9111617>

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

Lalanza, J.; Caimari, A.; del Bas, J.; Torregrosa, D.; Cigarroa, I.; Pallàs, M.; Capdevila, L.; Arola, L. & Escorihuela, R. (2014). Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PloS one*, 9(1), e85049. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085049>

Landecho, M.; Tuero, C.; Valentí, V.; Bilbao, I.; de la Higuera, M. & Frühbeck, G. (2019). Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients*, 11(11), 2664. <https://doi.org/10.3390/nu11112664>

Lawrence, M. & Baker, P. (2019). Ultra-processed food and adverse health outcomes. *BMJ (Clinical research ed.)*, 365, l2289. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2289>

Lee, S.; Zhang, J.; Choi, A. & Kim, H. (2013). Mitochondrial dysfunction induces formation of lipid droplets as a generalized response to stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013, 327167. <https://doi.org/10.1155/2013/327167>

Lei, F.; Zhang, X.; Wang, W.; Xing, D.; Xie, W.; Su, H.; & Du, L.; (2007). Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. *International journal of obesity (2005)*, 31(6), 1023–1029. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803502>

Leisherer, A.; Mündlein, A. & Drexel, H. (2013). Phytochemicals and their impact on adipose tissue inflammation and diabetes. *Vascular pharmacology*, 58(1-2), 3–20. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.09.002>

Les, F.; Carpéné, C.; Arbones, J.; Decaunes, P.; Valero, M. & Lopez, V. (2017). Pomegranate juice and its main polyphenols exhibit direct effects on amine oxidases from human adipose tissue and inhibit lipid metabolism in adipocytes. *Journal of Functional Foods*. 33. 323-331. 10.1016/j.jff.2017.04.006.

Li, D.; Wang, P.; Luo, Y.; Zhao, M. & Chen, F. (2017). Health benefits of anthocyanins and molecular mechanisms: Update from recent decade. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(8), 1729–1741. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1030064>

Liguori, I.; Russo, G.; Curcio, F.; Bulli, G.; Aran, L.; Della, D.; Gargiulo, G.; Testa, G.; Cacciatore, F.; Bonaduce, D. & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*. Volume 13. 757-772. 10.2147/CIA.S158513.

Liu, G.; Chan, E.; Higuchi, M.; Dusting, G. & Jiang, F. (2012) Redox Mechanisms in Regulation of Adipocyte Differentiation: Beyond a General Stress Response. *Cells*; 1:976–993. doi: 10.3390/cells1040976.

Liu, C.; Guo, H.; DaSilva, N.; Li, D.; Zhang, K.; Wan, Y.; Gao, X.; Chen, H.; Seeram, N. & Ma, H. (2019). Pomegranate (*Punica granatum*) Phenolics Ameliorate Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress and Cytotoxicity in Human Keratinocytes. *Journal of Functional Foods*. 54. 559-567. 10.1016/j.jff.2019.02.015.

Liu, Y.; Qi, W.; Richardson, A.; Van, H.; Ikeno, Y. & Salmon, A. (2013). Oxidative damage associated with obesity is prevented by overexpression of

CuZn- or Mn-superoxide dismutase. *Biochemical and biophysical research communications*, 438(1), 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.07.029>

Longo, M.; Zatterale, F.; Naderi, J.; Parrillo, L.; Formisano, P.; Raciti, G.; Beguinot, F. & Miele, C. (2019). Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2358. <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>

Lorzadeh, E.; Heidary, Z.; Mohammadi, M.; Nadjarzadeh, A.; Ramezani-Jolfaie, N. & Salehi, A. (2022). Does pomegranate consumption improve oxidative stress? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clinical nutrition ESPEN*, 47, 117–127. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.11.017>

Maeda, S.; Constantin, J.; Utsunomiya, K.; Gilglioni, E.; Gasparin, F.; Carreño, F.; de Moraes, S.; Rocha, M.; Natali, M.; Ghizoni, C.; Bracht, A.; Ishii-Iwamoto, E. L. & Constantin, R. (2018). Cafeteria Diet Feeding in Young Rats Leads to Hepatic Steatosis and Increased Gluconeogenesis under Fatty Acids and Glucagon Influence. *Nutrients*, 10(11), 1571. <https://doi.org/10.3390/nu10111571>

Maciejczyk, M.; Żebrowska, E.; Zalewska, A. & Chabowski, A. (2018). Redox Balance, Antioxidant Defense, and Oxidative Damage in the Hypothalamus and Cerebral Cortex of Rats with High Fat Diet-Induced Insulin Resistance. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 6940515. <https://doi.org/10.1155/2018/6940515>

Mahmoud, A.; Ashour, M.; Abdel, A. & Ahmed, O. (2012). Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Journal of diabetes and its complications*, 26(6), 483–490. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.06.001>

Marseglia, L.; Manti, S.; D'Angelo, G.; Nicotera, A.; Parisi, E.; Di Rosa, G.; Gitto, E. & Arrigo, T. (2014). Oxidative stress in obesity: a critical component in

human diseases. *International journal of molecular sciences*, 16(1), 378–400. <https://doi.org/10.3390/ijms16010378>

Marti, A. (2019). Ultra-Processed Foods Are Not "Real Food" but Really Affect Your Health. *Nutrients*, 11(8), 1902. <https://doi.org/10.3390/nu11081902>

Marti, A.; Calvo, C. & Martínez, A. (2021). Consumo de alimentos ultraprocesados y obesidad: una revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, 38(1), 177-185. Epub 26 de abril de 2021. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.03151>

Martínez, A.; Contreras, I. & Estrada, J. (2017). Oxidative damage in lipids in the central nervous system and spleen in iron-deficient mice. *Acta universitaria*, 27(6), 78-83. <https://doi.org/10.15174/au.2017.1346>

Martinez, A.; Olivo, N.; Lucero, A.; Urias, V. & de la Garza, A. (2020). Effects Of Pitahaya (Hylocereus Undatus) Peel Supplementation On Body Weight, Glucose Levels And Food Intake In Rats Fed A Cafeteria Diet. In *Annals Of Nutrition And Metabolism* (Vol. 76, No. Suppl 4, Pp. 200-201). Allschwilerstrasse 10, Ch-4009 Basel, Switzerland: Karger.

Mayasankaravalli, C.; Deepika, K.; Esther Lydia, D.; Agada, R.; Thagriki, D.; Govindasamy, C.; Chinnadurai, V.; Othman, O.; Khusro, A.; Kim, Y. & Kim, H. (2020). Profiling the phyto-constituents of *Punica granatum* fruits peel extract and accessing its *in-vitro* antioxidant, anti-diabetic, anti-obesity, and angiotensin-converting enzyme inhibitory properties. *Saudi journal of biological sciences*, 27(12), 3228–3234. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.09.046>

Mayor, R. (2010). Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante. *Revista del Instituto de Medicina Tropical*, 5(2), 23-29. Link: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1996-36962010000200005&lng=en&tlng=es.

Mayoral, L.; Andrade, G.; Mayoral, E.; Huerta, T.; Canseco, S.; Rodal, F.; Cabrera, H.; Cruz, M.; Pérez, A.; Alpuche, J.; Zenteno, E.; Ruíz, H.; Cruz, R.; Jeronimo, J. & Perez, E. (2020). Obesity subtypes, related biomarkers and heterogeneity. *The Indian journal of medical research*, 151(1), 11–21. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17

Mballa, D.; Yadang, F.; Tchamgoue, A.; Mba, J.; Tchokouaha, L.; Biang, E.; Tchinda, A.; Djomeni, D. & Agbor, G. (2021). Cafeteria Diet-Induced Metabolic and Cardiovascular Changes in Rats: The Role of *Piper nigrum* Leaf Extract. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2021, 5585650. <https://doi.org/10.1155/2021/5585650>

McCrickerd, K. & Forde, C. (2016). Sensory influences on food intake control: moving beyond palatability. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 17(1), 18–29. <https://doi.org/10.1111/obr.12340>

McKee, T. & McKee, J. (2009). Bioquímica. Las bases moleculares de la vida. 4a. edición. México. McGraw-Hill-Interamericana Editores, S.A. de C.V.

Mohan, M.; Waghulde, H. & Kasture, S. (2010). Effect of pomegranate juice on Angiotensin II-induced hypertension in diabetic Wistar rats. *Phytotherapy research : PTR*, 24 Suppl 2, S196–S203. <https://doi.org/10.1002/ptr.3090>

Morelli, N.; Scavuzzi, B.; Miglioranza, L.; Lozovoy, M.; Simao, A. & Dichi, I. (2018). Metabolic syndrome components are associated with oxidative stress in overweight and obese patients. *Archives of endocrinology and metabolism*, 62(3), 309–318. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000036>

Ng, S. & Popkin, B. (2012). Time use and physical activity: a shift away from movement across the globe. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 13(8), 659–680. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00982.x>

Nocella, C.; Cammisotto, V.; Pigozzi, F.; Borrione, P.; Fossati, C.; D'Amico, A.; Cangemi, R.; Peruzzi, M.; Gobbi, G.; Ettore, E.; Frati, G.; Cavarretta, E.; Carnevale, R.; & SMiLe Group (2019). Impairment between Oxidant and Antioxidant Systems: Short- and Long-term Implications for Athletes' Health. *Nutrients*, 11(6), 1353. <https://doi.org/10.3390/nu11061353>

Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2017, para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad (2018). Enero 9, 2022, de SEGOB. Sitio web: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5523105&fecha=18/05/2018

Núñez, A. (2011). Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: retos y oportunidades. *Revista Cubana de Salud Pública*, 37(Supl. 5), 644-660. Recuperado en 14 de enero de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000500013&lng=es&tlng=es

Oliva, L.; Aranda, T.; Caviola, G.; Fernández, A.; Alemany, M.; Fernández, J. & 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. <https://doi.org/10.7717/peerj.3697>

OMS (2016). Obesidad y sobrepeso. Enero 9, 2022, de Organización Mundial de la Salud Sitio web: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

PAHO. (s.f.). Prevención de la obesidad. enero 20, 2022, de PAHO Sitio web: <https://www.paho.org/es/temas/prevencion-obesidad>

Palikaras, K.; Lionaki, E. & Tavernarakis, N. (2018). Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology. *Nature cell biology*, 20(9), 1013–1022. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0176-2>

Pedret, A.; Valls, R.; Fernández, S.; Catalán, U.; Romeu, M.; Giralt, M.; Lamuela, R.; Medina, A.; Arija, V.; Aranda, N.; Espinel, A.; Delgado, M. & Sola, R. (2012). Polyphenol-rich foods exhibit DNA antioxidative properties and protect the glutathione system in healthy subjects. *Molecular nutrition & food research*, 56(7), 1025–1033. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100676>

Pérez, I.; Castrejón, V.; Soto, M.; Rubio, M.; Manzano, L. & Guarner, V. (2021). Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1786. <https://doi.org/10.3390/ijms22041786>

Pérez, I.; Guarner, V. & Rubio, M. (2017). Reductive Stress in Inflammation-Associated Diseases and the Pro-Oxidant Effect of Antioxidant Agents. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2098. <https://doi.org/10.3390/ijms18102098>

Pintus, F.; Floris, G. & Rufini, A. (2012). Nutrient availability links mitochondria, apoptosis, and obesity. *Aging*, 4(11), 734–741. <https://doi.org/10.18632/aging.100505>

Pisoschi, A. & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 55–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>

Preiser, J. (2012). Oxidative Stress. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. Vol. 36. 147-54. 10.1177/0148607111434963.

Rajagopal, C.; Lankadasari, M.; Aranjani, J. & Harikumar, K. (2018). Targeting oncogenic transcription factors by polyphenols: A novel approach for cancer therapy. *Pharmacological research*, 130, 273–291. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.034>

Roh, H.; Cho, S. & So, W. (2020). Effects of Regular Taekwondo Intervention on Oxidative Stress Biomarkers and Myokines in Overweight and Obese Adolescents. *International journal of environmental research and public health*, 17(7), 2505. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072505>

Rubio, C.; Hernández, J. & Martínez, S. (2016). Spectrophotometric assays for total antioxidant capacity (TAC) in dog serum: an update. *BMC Vet Res* 12, 166. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0792-7>

Rui, L. (2013). Brain regulation of energy balance and body weight. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 14(4), 387–407. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9261-9>

Ruíz, H.; Herrera, D. & Fernández, D. (2019). Vías de señalización celular implicadas en la carcinogénesis cervical. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 45(3), e491. Epub 01 de septiembre de 2019. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2019000300014&lng=es&tlng=es.

Sabraoui, T.; Khider, T.; Nasser, B.; Eddoha, R.; Moujahid, A.; Benbachir, M.; & Essamadi, A. (2020). Determination of Punicalagins Content, Metal

Chelating, and Antioxidant Properties of Edible Pomegranate (*Punica granatum L*) Peels and Seeds Grown in Morocco. *International journal of food science*, 2020, 8885889. <https://doi.org/10.1155/2020/8885889>

Safaei, M.; Sundararajan, E.; Driss, M.; Boulila, W. & Shapi'i, A. (2021). A systematic literature review on obesity: Understanding the causes and consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Computers in biology and medicine*, 136, 104754. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104754>

Saha, S.; Lee, S.; Won, J.; Choi, H.; Kim, K.; Yang, G.; Dayem, A. & Cho S. (2017). Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 17;18(7):1544. doi: 10.3390/ijms18071544. PMID: 28714931; PMCID: PMC5536032.

Sampey, B.; Vanhoose, A.; Winfield, H.; Freerman, A.; Muehlbauer, M.; Fueger, P.; Newgard, C. & Makowski, L. (2011). Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 19(6), 1109–1117. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.18>

Savini, I.; Catani, M.; Evangelista, D.; Gasperi, V. & Avigliano, L. (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *International journal of molecular sciences*, 14(5), 10497–10538. <https://doi.org/10.3390/ijms140510497>

Sayed, S.; Alotaibi, S.; El, A.; Hassan, M.; Shukry, M.; Alkafafy, M. & Soliman M. The Anti-Inflammatory, Anti-Apoptotic, and Antioxidant Effects of a Pomegranate-Peel Extract against Acrylamide-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Life (Basel)*. 2022 Jan 31;12(2):224. doi: 10.3390/life12020224. PMID: 35207511; PMCID: PMC8878900.

Sergi, D.; Naumovski, N.; Heilbronn, L.; Abeywardena, M.; O'Callaghan, N.; Lionetti, L. & Luscombe, N. (2019). Mitochondrial (Dys)function and Insulin Resistance: From Pathophysiological Molecular Mechanisms to the Impact of

Diet. *Frontiers in physiology*, 10, 532.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00532>

Serra, D.; Mera, P.; Malandrino, M.; Mir, J.; & Herrero, L. (2013). Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *Antioxidants & redox signaling*, 19(3), 269–284.
<https://doi.org/10.1089/ars.2012.4875>

Sharma, A. (2004). Is There a Rationale for Angiotensin Blockade in the Management of Obesity Hypertension? *Hypertension*. doi: 10.1161/01.HYP.0000132568.71409.a2.

Shaygannia, E.; Bahmani, M.; Zamanzad, B. & Rafieian, M. (2016). A Review Study on Punica granatum L. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 21(3), 221–227.
<https://doi.org/10.1177/2156587215598039>

Son Y.; Kim S.; Chung H. & Pae H. (2013). Reactive Oxygen Species in the Activation of MAP Kinases. *Hydrog. Peroxide Cell Signal. Part C*. 528:27–48. doi: 10.1016/b978-0-12-405881-1.00002-1.

Song, H.; Shen, X.; Deng, R.; Chu, Q. & Zheng, X. (2022). Pomegranate peel anthocyanins prevent diet-induced obesity and insulin resistance in association with modulation of the gut microbiota in mice. *European journal of nutrition*, 61(4), 1837–1847. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02771-1>

Sorrenti, V.; Randazzo, C. L.; Caggia, C.; Ballistreri, G.; Romeo, F.; Fabroni, S.; Timpanaro, N.; Raffaele, M. & Vanella, L. (2019). Beneficial Effects of Pomegranate Peel Extract and Probiotics on Pre-adipocyte Differentiation. *Frontiers in microbiology*, 10, 660. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00660>

Sreekumar, S.; Sithul, H.; Muraleedharan, P.; Azeez, J. & Sreeharshan, S. (2014). Pomegranate fruit as a rich source of biologically active compounds. *BioMed research international*, 2014, 686921.
<https://doi.org/10.1155/2014/686921>

Stadler, J. & Marsche, G. (2020). Obesity-Related Changes in High-Density Lipoprotein Metabolism and Function. *International journal of molecular sciences*, 21(23), 8985. <https://doi.org/10.3390/ijms21238985>

Suárez, S.; Del Bas, J.; Caimari, A.; Escorihuela, R.; Arola, L. & Suárez, M. (2017). Impact of a cafeteria diet and daily physical training on the rat serum metabolome. *PloS one*, 12(2), e0171970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171970>

Suárez, S.; Caimari, A.; Bas, J.; Lanza, J.; Escorihuela, R.; Suárez, M.; Torres, C. & Arola, L. (2021). Chronic Effect of a Cafeteria Diet and Intensity of Resistance Training on the Circulating Lysophospholipidome in Young Rats. *Metabolites*, 11(8), 471. <https://doi.org/10.3390/metabo11080471>

Suleiman, J.; Mohamed, M. & Bakar, A. (2019). A systematic review on different models of inducing obesity in animals: Advantages and limitations. *Journal of advanced veterinary and animal research*, 7(1), 103–114. <https://doi.org/10.5455/javar.2020.g399>

Tebay, L.; Robertson, H.; Durant, S.; Vitale, S.; Penning, T.; Dinkova, A. & Hayes, J. (2015). Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free radical biology & medicine*, 88, pp. 108–146. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021>

Timper, K. & Bruning, J. (2017). Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Disease models & mechanisms*, 10(6), 679–689. <https://doi.org/10.1242/dmm.026609>

Toda, C.; Santoro, A.; Kim, J. & Diano, S. (2017). POMC Neurons: From Birth to Death. *Annual review of physiology*, 79, 209–236. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034110>

Tremmel, M.; Gerdtham, U.; Nilsson, P.; & Saha, S. (2017). Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *International journal of environmental research and public health*, 14(4), 435. <https://doi.org/10.3390/ijerph14040435>

Tung, Y.; Chang, W.; Li, S.; Wu, J.; Badmeav, V.; Ho, C. & Pan, M. (2018). Citrus peel extracts attenuated obesity and modulated gut microbiota in mice with high-fat diet-induced obesity. *Food & function*, 9(6), 3363–3373. <https://doi.org/10.1039/c7fo02066j>

Ulla, A.; Alam, M.; Sikder, B.; Sumi, F.; Rahman, M.; Habib, Z.; Mohammed, M.; Subhan, N.; Hossain, H. & Reza, H. (2017). Supplementation of Syzygium cumini seed powder prevented obesity, glucose intolerance, hyperlipidemia and oxidative stress in high carbohydrate high fat diet induced obese rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 17(1), 289. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1799-8>

Urrutia, M.; Ramos, A.; Menegusso, R.; Lenz, R.; Ramos, M.; Tarone, A.; Cazarin, C.; Cottica, S.; da Silva, S. & Bernardi, D. (2021). Effects of supplementation with kombucha and green banana flour on Wistar rats fed with a cafeteria diet. *Heliyon*, 7(5), e07081. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07081>

Venereo, J. (2002). Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 31(2), 126-133. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572002000200009&lng=es&tlng=es.

Vilchis, M.; Matuz, D. & Vázquez, H. (2020) Regulation of Metabolic Processes by Hydrogen Peroxide Generated by NADPH Oxidases. *Processes*. doi: 10.3390/pr8111424.

Vincent, H.; Innes, K. & Vincent, K. (2007). Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes, obesity and metabolism*, 9(6), 813–839. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00692.x>

Vroegrijk, I.; van Diepen, J.; van den Berg, S.; Westbroek, I.; Keizer, H.; Gambelli, L.; Hontecillas, R.; Bassaganya, J.; Zondag, G.; Romijn, J.; Havekes, L. & Voshol, P. (2011). Pomegranate seed oil, a rich source of punicic acid, prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Food and*

chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 49(6), 1426–1430.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.03.037>

Vucic, V.; Grabez, M.; Trchounian, A., & Arsic, A. (2019). Composition and Potential Health Benefits of Pomegranate: A Review. *Current pharmaceutical design*, 25(16), 1817–1827.
<https://doi.org/10.2174/1381612825666190708183941>

Vuolo, M.; Lima, G.; Batista, A.; Carazin, C.; Cintra, D.; Prado, M. & Júnior, M. (2020). Passion fruit peel intake decreases inflammatory response and reverts lipid peroxidation and adiposity in diet-induced obese rats. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 76, 106–117. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.08.007>

Wasim, M.; Awan, F.; Najam, S.; Khan, A. & Khan, H. (2016). Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochemical genetics*, 54(5), 565–572. <https://doi.org/10.1007/s10528-016-9751-z>

Wei, Y.; Khalaf, A.; Ye, P.; Fan, W.; Su, J.; Chen, W.; Hu, H.; Menhas, R.; Wang, L. & Oglah, Z. (2022). Therapeutic Benefits of Pomegranate Flower Extract: A Novel Effect That Reduces Oxidative Stress and Significantly Improves Diastolic Relaxation in Hyperglycemic In Vitro in Rats. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2022, 4158762. <https://doi.org/10.1155/2022/4158762>

Wen, L.; Jiang, Y.; Yang, J.; Zhao, Y.; Tian, M. & Yang, B. (2017). Structure, bioactivity, and synthesis of methylated flavonoids. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1398(1), 120–129. <https://doi.org/10.1111/nyas.13350>

WHO. (2021). WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Report on the fourth round of data collection, 2015–2017. enero 9, 2022, de World Health Organization Sitio web: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341189/WHO-EURO-2021-2495-42251-58349-eng.pdf>

Wu, J.; Kosten, T. & Zhang, X. (2013). Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology &*

biological psychiatry, 46, 200–206.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.02.015>

Wu, M.; Yiang, G.; Lai, T. & Li, C. (2018). The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 3420187. <https://doi.org/10.1155/2018/3420187>

Yang, Q.; Vijayakumar, A. & Kahn, B. (2018). Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 19(10), 654–672. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0044-8>

Zarfeshany, A.; Asgary, S. & Javanmard, S. (2014). Potent health effects of pomegranate. *Advanced biomedical research*, 3, 100. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.129371>

Zhang, T.; Chen, J.; Tang, X.; Luo, Q.; Xu, D. & Yu, B. (2019). Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. *Lipids in health and disease*, 18(1), 223. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1170-9>

Zhao, Y.; Chen, B.; Shen, J.; Wan, L.; Zhu, Y.; Yi, T. & Xiao, Z. (2017). The Beneficial Effects of Quercetin, Curcumin, and Resveratrol in Obesity. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 1459497. <https://doi.org/10.1155/2017/1459497>

Zielinska; H.; Sitarek, P.; Merez, A.; Malinowska, K.; Zajdel, K.; Jablonska, M.; Sliwinski, T. & Zajdel, R. (2019). Plant Extracts and Reactive Oxygen Species as Two Counteracting Agents with Anti- and Pro-Obesity Properties. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4556. <https://doi.org/10.3390/ijms20184556>

Zorrilla, A.; Eirez, M.; & Izquierdo, M. (2004). Papel de los radicales libres sobre el ADN: carcinogénesis y terapia antioxidante. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 23(1), 51-57. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002004000100008&lng=es&tlng=es.

ANEXOS

Resumen curricular

Adriana Anael Mellado Negrete

Candidata para el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición

Tesis

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CÁSCARA DE GRANADA (*Punica granatum* L.) SOBRE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE SÉRICA DE RATAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA

Campo de estudio: Investigación básica.

Datos personales: Nacida en la Ciudad de México el 2 de febrero de 1991.

Educación: Egresada en 2019 de la Licenciatura en Nutrición y Bienestar Integral por el Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey (ITESM) (Cédula profesional. 11996001).

Asistencia a congresos:

1. II Conferencia Fundación Iberoamericana de Nutrición (Octubre, 2022).
 - Póster: Efecto de la suplementación con cáscara de granada (*Punica granatum*) sobre el peso corporal, niveles de glucosa e ingesta dietética en ratas con obesidad inducida por la dieta.

Estancias de investigación en instituciones académicas nacionales:

Estancia de investigación en el Centro de Biotecnología FEMSA del ITESM (Monterrey, Nuevo León), a cargo de la Dra. Carmen Hernández Brenes. Período mayo-agosto 2022.

Experiencia profesional:

1. Técnicas para determinación de capacidad antioxidante (FRAP y DPPH)
2. Técnicas cromatográficas (cromatografía de gases)
3. Técnicas de biología molecular (PCR, RT-PCR, electroforesis, diseño de oligonucleótidos)
4. Técnicas de extracción de ácidos grasos (Método Folch)
5. Trabajo experimental en cultivos celulares