

Trabajo completo

Efecto de diferentes fuentes y concentración de lípidos dietarios sobre suero, timo y cerebro. Modelo experimental

RECIBIDO: 23/05/2016
REVISION: 09/08/2016
ACEPTADO: 18/10/2016

Perris, P.* • Fernandez, I.* • Mambrin, C.* • Slobodianik, N.* • Feliu, M. S.*

* Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Cátedra de Nutrición. Junín 956 2º piso (CP 1113). Buenos Aires, Argentina.
E-mail: msfeliu@ffyb.uba.ar

RESUMEN: Se analiza el efecto de dietas con diferente contenido en lípidos aportados por distintas fuentes alimenticias, administradas durante 10 días a ratas en período de crecimiento. Ratas Wistar al destete fueron alimentadas durante 10 días con dieta experimental conteniendo F%=15 y 42 (F%=Kcal lipídicas/100Kcal totales). Las fuentes lipídicas fueron: manteca, aceite de oliva, aceite de girasol alto oleico y aceite de girasol. La dieta control (F%15) contenía aceite de soja. Se determinaron los niveles séricos de triglicéridos, colesterol total, no-HDL colesterol- por métodos enzimáticos- y el perfil de ácidos grasos (AG) en suero, timo y cerebro por Cromatografía Gaseosa. Analizando los resultados en forma global, se demuestra que a pesar del corto tiempo de administración de las dietas, el perfil de AG en los grupos estudiados difiere del control como consecuencia del contenido de AG de las diferentes fuentes. La

influencia de la alimentación sobre el perfil de ácidos grasos en los distintos órganos muestra su posible incidencia sobre ciertos factores de riesgo de enfermedades crónicas.

PALABRAS CLAVES: lípidos- ácidos grasos- cerebro-rata- dieta-

SUMMARY: *Effect of different dietary lipids' sources and concentration on rats' serum, thymus and brain.*

Diet lipid profile is important to prevent chronic diseases and improve the quality of life of individuals. The objective was to analyze the effect of different sources of dietary lipids with high and normal concentration, on sera triglycerides (TG), total cholesterol (TC) and fatty acid profile of growing rats. Weanling Wistar rats were fed during 10 days with experimental diet containing: F%=15 or 42 Kcal (F%=Kcal

of lipids/100 total Kcal) provided by butter, olive oil, high oleic sunflower oil and sunflower oil. Control group received diet according to AIN '93 (soy oil and F%=15). Sera levels of TG and TC were determined by enzymatic-colorimetric method. Fatty acids profiles of sera, thymus and brain were determined by gas chromatography. The global result suggest that the sources of dietary lipids provoked changes in

fatty acids profiles, this fact would be consequence of the type of lipid received. The type and amount of fatty acids from the diet could be considered by themselves as a risk factor in the development of non-communicable chronic diseases.

KEY WORDS: lipids- fatty acid - brain-rat-diet -

Introducción

La alimentación poco saludable y la falta de actividad física han aumentado a nivel mundial, por esto ha crecido rápidamente la tasa de enfermedades crónicas no transmisibles como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus de tipo 2 y determinados tipos de cáncer. Los factores más destacados, entre otros, son la hipertensión arterial; hipercolesterolemia; escaso consumo de frutas y hortalizas; exceso de peso u obesidad y consumo de tabaco.

La estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud propone con respecto a la dieta, lograr un equilibrio energético y un peso normal, limitar la ingesta energética procedente de las grasas, sustituir las grasas saturadas por grasas insaturadas y tratar de eliminar los ácidos grasos trans, aumentar el consumo de frutas y hortalizas, así como de legumbres, cereales integrales y frutos secos, limitar la ingesta de azúcares libres (monosacáridos y disacáridos), limitar la ingesta de sal (sodio) de toda procedencia y consumir sal yodada.

Los lípidos dietarios, cumplen un papel esencial en el mantenimiento del estado de salud. Además de ser la fuente de energía más concentrada, un adecuado perfil

de ácidos grasos en la dieta es importante para el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso durante las distintas etapas de la vida mejorando la calidad de la misma en los individuos (1-7).

Los lípidos son reconocidos como fuente de ácidos grasos esenciales (AGE), representados por los ácidos grasos de la familia $\omega 6$ (Ácido Linoleico-AL-) y familia $\omega 3$ (Ácido Linolénico-ALA-). La importancia de éstos se debe a su función en el organismo: participan en la formación de fosfolípidos de membrana, actúan como precursores en la síntesis de las prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y prostaciclina, todos ellos compuestos con funciones biológicas determinadas, pudiéndose mencionar entre ellas: la regulación de la tensión arterial, agregación plaquetaria, modulación de procesos inflamatorios, etc. (3,8,9). Es por esto que los desequilibrios nutricionales se asocian a alteraciones del sistema inmune, que conducen a una mayor susceptibilidad a la infección. El perfil de ácidos grasos de la dieta tiene un rol importante como regulador del sistema inmune. En tino, se han observado importantes modificaciones anatómicas y funcionales en respuesta a desórdenes nutricionales, dado su rápido recam-

bio celular y por esto, dicho órgano es un marcador biológico de gran utilidad y refleja en poco tiempo las alteraciones producidas por la dieta (10).

Durante los primeros dos años de vida, la grasa dietaria debe ser considerada también en su función estructural, pues provee los ácidos grasos y el colesterol necesario para formar membranas celulares en todos los tejidos. Más aún, órganos importantes como son la retina y el sistema nervioso central están constituidos predominantemente por lípidos. Gran parte de ellos, están formados por ácidos grasos esenciales, que no pueden ser sintetizados por el organismo y deben ser aportados por la dieta (11). Los ácidos grasos omega 3 y omega 6 resultan determinantes en el desarrollo cerebral, hasta tal punto que pueden condicionar una mejor o una peor capacidad visual y ayudar a prevenir el desarrollo de enfermedades como el Alzheimer y/o la esquizofrenia (12).

La importancia del ácido docosahexaenoico (DHA) en la estructura y función del cerebro es casi universalmente aceptada por el mundo científico sólo por el hecho de que éste se encuentra altamente concentrado en este tejido. El ácido araquidónico (AA), pertenece a la serie omega-6 y si bien su participación en la estructura y función cerebral no es menos importante que la del DHA, su aporte por parte de la dieta (como tal o a través de su precursor, el ácido linoleico) o durante el período gestacional, es mucho más alto y de mayor constancia. El AA es abundante en todos los tejidos, en cambio el DHA está principalmente concentrado en el tejido nervioso, visual y reproductivo (13,14). El DHA, está mucho menos disponible a partir de la dieta y su carencia

resultará crucial durante el período gestacional y la lactancia.

Las familias $\omega 3$, $\omega 6$ y $\omega 9$, comparten la misma ruta biosintética, utilizando las mismas enzimas (desaturasas y elongasas). De las tres series, la $\omega 3$ es la que presenta la mayor afinidad por las mismas, sin embargo, altos niveles de AL pueden inhibir la conversión de ALA en eicosapentaenoico (EPA) y DHA (15,16). FAO-OMS recomienda que la dieta tenga una relación $\omega 6/\omega 3$ entre 5 a 10. Sin embargo en la mayor parte de los países industrializados de occidente, se consume una dieta muy desequilibrada en favor de los ácidos grasos $\omega 6$ (relación $\omega 6/\omega 3 = 20:1$); esto mismo se observa en nuestro país, con un elevado consumo de aceite de girasol.

El aumento de la cantidad y el inadecuado perfil de ácidos grasos en los lípidos dietarios es una característica importante de la transición nutricional que se ve reflejada en los regímenes alimentarios de diferentes países; se observan grandes diferencias en la cantidad de lípidos totales disponibles para el consumo humano entre las distintas regiones del mundo.

Teniendo en cuenta el impacto de los desequilibrios nutricionales en el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, sobrepeso y obesidad y las consecuencias sobre el sistema inmune y cerebro, se considera importante analizar el efecto de dietas con diferente contenido en lípidos aportadas por distintas fuentes, administradas durante 10 días (período corto de tiempo) a ratas en crecimiento.

Para llevar a cabo el objetivo se evaluaron los niveles séricos de triglicéridos (TG), colesterol total (CT), no-HDL colesterol y el perfil de ácidos grasos en suero, timo y cerebro.

Materiales y métodos

Animales de experimentación

En todas las experiencias se utilizaron ratas de la cepa Wistar, bien nutridas durante la lactancia (6-8 crías por madre) las cuáles se destetaron al llegar a un peso entre 35-40 gramos (21-23 días de edad). Las mismas pertenecieron a la colonia cerrada del bioterio de las Cátedras de Bromatología y Nutrición de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

En las experiencias se controlaron las condiciones ambientales del bioterio a lo largo de todo el período experimental, la temperatura se mantuvo a 21 ± 1 °C mediante equipos de aire acondicionado y estufas, se proporcionó un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad mediante interruptor automático, la humedad promedio registrada fue de aproximadamente 65-70%.

El loteo se realizó siguiendo el método de guarda griega, asegurando un peso promedio parecido entre todos los lotes (6-8 ratas).

Las ratas utilizadas se alojaron individualmente en jaulas de acero galvanizado de piso de malla. Y cada grupo se distribuyó en forma vertical en las estanterías para independizar el consumo alimenticio de los animales, de la influencia de la temperatura a las diferentes alturas de las jaulas. El agua y las dietas se administraron "ad libitum".

Formas de alimentación: De las formas de alimentación utilizadas comúnmente en Nutrición Experimental se ha seleccionado para este trabajo la técnica de alimentación "ad libitum" y se determina la ingesta voluntaria después de un lapso determinado por pesada remanente.

En los lotes experimentales se determinó (cada 2 - 3 días) el consumo de dieta.

Dietas experimentales

a) Preparación y composición.

Se prepararon dietas con distinto F% ($F\% = \text{Kcal lipídicas} / 100 \text{Kcal totales}$) siguiendo recomendaciones internacionales, utilizando una dieta de crecimiento, la cual es recomendada para etapas de crecimiento, embarazo y lactancia (17).

Se realizaron experiencias utilizando dietas que contenían $F\%=15$ y experiencias con dietas con $F\%=42$. La dieta control, en todas las experiencias siempre tuvo $F\%=15$. Independientemente del F% de las dietas, las fuentes lipídicas utilizadas fueron las siguientes: manteca (Dieta M); aceite de oliva (Dieta O); aceite de girasol alto oleico (Dieta AO); aceite de girasol (Dieta G); aceite de soja (Dieta Control C).

La composición de las diferentes dietas experimentales se muestra en la TABLA 1.

b) Determinación del perfil de ácidos grasos de las dietas:

Se determinó el perfil de ácidos grasos de las dietas por cromatografía gaseosa (GC) y se calcularon las relaciones $\omega 6/\omega 3$ Ácidos Grasos Poliinsaturados/Ácidos Grasos Saturados (AGPI/AGS).

Diseño experimental

Experiencia (GRUPOS F15): ratas alimentadas con dietas con un $F\%=15$, cuyas fuentes lipídicas fueron: manteca: grupo M-F15; aceite de oliva: grupo O-F15; aceite de girasol alto oleico: grupo AO-F15; aceite de girasol: grupo G-F15.

Experiencia (GRUPOS F42): ratas alimentadas con dietas con un $F\%=42$, cuyas fuentes lipídicas fueron: manteca: grupo M-F42; aceite de oliva: grupo: O-F42; aceite de girasol alto oleico: AO-F42; aceite de girasol: G-F42

Al finalizar todas las experiencias, se mantuvo a las ratas en ayuno por 3-4 horas, luego fueron pesadas y posteriormente sacrificadas, previa anestesia con ketamina/clorhidrato de xilazina.

Se recogió sangre entera por punción venosa, separándose el suero por centrifugación y se extrajo el timo y cerebro.

Determinaciones en suero

A) Perfil lipídico en suero

Se determinó Colesterol Total (CT), Triglicéridos (TG) y HDL-Colesterol, aplicando métodos enzimáticos (Reactivos Laboratorios Wiener: Colestat Enzimático AA líquida, TG Color GPO/PAP AA líquida y HDL Colesterol Monofase AA). Las determinaciones se realizaron en Equipo Automatizado Konelab 60i – Laboratorios Wiener.

B) Perfil de ácidos grasos

El perfil se determinó en un Cromatógrafo gaseoso Clarus 500 marca Perkin Elmer. A 200 μ l de suero se le adicionaron 2ml de Metanol/Tolueno (4:1), luego se le agregaron 0,2 ml de cloruro de acetilo. Se incubó a 100°C una hora. Luego se agregó 5 ml de carbonato de potasio al 6% y se centrifugaron las muestras. Se inyectó 1 μ l de la capa superior en el cromatógrafo. Los ácidos grasos se identificaron de acuerdo a su tiempo de retención. Los resultados obtenidos se expresan en porcentajes de ácidos grasos totales, tomándose como límite de cuantificación un valor de 0.05% (18).

C) Estimación de la actividad de desaturasas:

Varios ácidos grasos pueden ser sintetizados, elongados o desaturados por tres desaturasas: $\Delta 9$ (SCD-18), $\Delta 6$ (D6D), y $\Delta 5$ (D5D).

La actividad de las desaturasas fue estimada usando un índice producto/precursor: $SCD-18=C18:1n-9/C18:0$. Se utilizaron las concentraciones plasmáticas obtenidas por cromatografía gaseosa de cada ácido graso (19)

Determinaciones en timo y cerebro.

A) Peso: Se determinó inmediatamente después de ser extraído en una balanza analítica.

B) Perfil de ácidos grasos: Idem suero

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS.

El análisis de la información obtenida se realizó utilizando el programa GraphPAD InStat aplicando: Análisis de Varianza (ANOVA) seguido por el test de Dunnett o Test de Anova no paramétrico Kruskal-Wallis seguido por el Test de múltiples comparaciones de Dunn, considerando significativas las diferencias con el grupo control cuando $p < 0.01$ (20).

Resultados

En la Tabla 2 se presentan los valores de los ácidos grasos Palmítico, Esteárico, Oleico, AL y ALA de las dietas utilizadas.

Se puede observar que dependiendo de la fuente de lípidos utilizada, las dietas aportan diferentes cantidades de ácidos grasos. La dieta M ofrece un mayor aporte de ácido Palmítico en comparación con las otras dietas. Las dietas O y AO contienen un alto porcentaje de ácido oleico, siendo el porcentaje en la dieta AO aún mayor. La dieta G es aportadora de AL.

Con los datos obtenidos por cromatografía gaseosa se calcularon la relación $\omega 6/\omega 3$ (valor normal 10:1) y la relación AGPI/AGS (valor normal $> 1,5$) (Tabla 2). Las dietas O,

AO y G se encuentran por encima del rango normal para la relación $\omega 6/\omega 3$, y las dietas M, O y AO tienen disminuida la relación AGPI/AGS.

A) EXPERIENCIA F%=15

En la tabla 3 se muestran los datos de consumo de dieta, diferencia de peso (Δ Peso) y peso de los diferentes órganos. No se hallaron diferencias significativas en el consumo, Δ Peso y en los pesos de los diferentes órganos, expresado en gramos, cuando se compararon los resultados de los grupos experimentales con el control.

Perfil lipídico

En la tabla 4 se presentan los datos del perfil lipídico de los animales. No presentaron diferencias significativas con el grupo control que tiene la misma concentración lipídica que las dietas (F%=15).

Perfil de ácidos grasos

En la tabla 5, se presentan los datos de los perfiles de ácidos grasos en suero, timo y cerebro de las ratas que consumieron dieta con un F%=15.

En suero, el grupo M-F15 presenta un aumento significativo de palmítico y oleico acompañado con una disminución de AL y ALA. El grupo O-F15 y AO-F15 cuenta con un aumento de ácido oleico y disminución de AL y ALA. El grupo G-F15 presenta disminución de ALA.

Se estimó la actividad de $\Delta 9$ (SCD-18) desaturasa (Figura 1). En la experiencia F%=15, la actividad estimada de la desaturasa SCD-18 es mayor, estadísticamente significativa, en los grupos O-F15 y AO-F15 ($p < 0,01$), y existe una tendencia en el grupo M-F15 ($p < 0,05$).

Timo: el grupo M-F15, O-F15 y AO-F15 presentan disminución de AL. En los grupos

O-F15 y AO-F15 se observa una disminución significativa de ALA. Los grupos M-F15 y G-F15 muestran una tendencia a valores menores en el ALA, no siendo significativa.

En cerebro no se evidencian cambios estadísticamente significativos entre los diferentes grupos y el grupo control C.

B) EXPERIENCIA F%=42

En la tabla 6 se presentan los datos de consumo y los pesos de los diferentes órganos. No se observan diferencias significativas en el consumo de dieta, en el Δ Peso y peso de timo y cerebro.

Perfil lipídico

En tabla 7 figuran los resultados obtenidos del perfil lipídico. Se observa que en los animales que consumieron la dieta experimental M (grupo M-F42) se produjo un aumento de colesterol, triglicéridos y Colesterol no-HDL ($p < 0,01$). El grupo O-F42 presenta una tendencia ($p < 0,05$) a aumentar el colesterol y un aumento estadísticamente significativo de Col no HDL. En el grupo AO-F42 se muestra una tendencia ($p < 0,05$) a un aumento en el Col no HDL.

Perfil de ácidos grasos

Se presentan los resultados en la tabla 8.

Suero: luego de 10 días de alimentación con las diferentes dietas experimentales con un F%=42, el grupo M presenta un aumento de ácidos palmítico y oleico acompañado con una disminución de los ácidos esteárico, linoleico y linoléico ($p < 0,01$). El grupo O-F42 muestra aumento de ácido oleico y una disminución de ALA y DHA. El grupo AO-F42 presenta una disminución de ácido palmítico, linoleico, linoléico y DHA acompañado de un aumento de ácido oleico. El grupo G-F42 presenta disminución de ALA y disminución de DHA ($p < 0,01$).

Se estimó la actividad de $\Delta 9$ (SCD-18) desaturasa (Gráfico 1). Cuando el F% de las dietas es de 42, la actividad estimada de SCD-18 es mayor, estadísticamente significativa en los grupos: M-F42, O-F42 Y AO-F42. En estos tres grupos es donde aumenta el ácido oleico y se potencia la ruta de los ácidos grasos de la familia omega 9.

Timo: todos los grupos presentan disminución de ALA comparados con el grupo

control. El grupo AO-F42 presenta mayores cambios respecto al grupo control, disminución de ácido palmítico, esteárico (tendencia $p < 0,05$), linoleico y linolénico y aumento de ácido oleico.

Cerebro: Los grupos M-F42 y AO-F42 presentan una tendencia ($p < 0,05$) de disminución de ALA. Por el contrario, el grupo G-F42 muestran una tendencia ($p < 0,05$) de aumento de éste ácido.

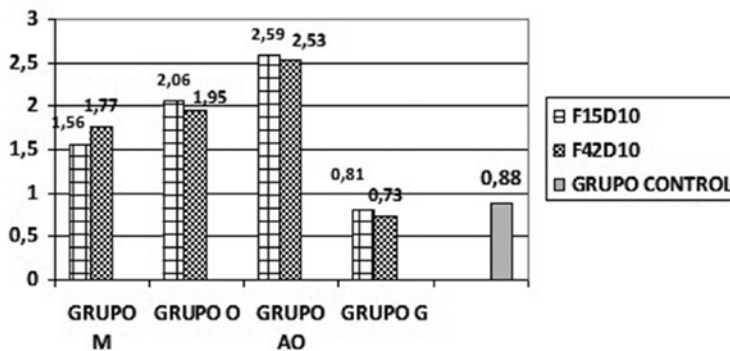


Figura 1. Actividad estimada de SCD-18 en ambas experiencias

Discusión

Peso corporal

Trabajos de Cossio-Bolaños en roedores muestran, que las curvas en función del peso corporal a los 21 días de edad, presentan el 18,8% de su crecimiento, a los 56 días el 50% y a los 112 días el 100%, respectivamente. En este patrón de crecimiento se distinguen tres fases: la fase inicial denominada hiperplasia, que comprende los primeros 17 días de vida, la fase intermedia (hiperplasia-hipertrofia), que va desde los 17 hasta los 48 días de edad; y la fase final (almacenamiento), que comprende desde los 48 hasta los 160 días aproximadamente (21). En este trabajo las ratas que recibieron dieta con un mayor F%, pese a haber

consumido una mayor cantidad de calorías no aumentaron de peso dado que por su edad se encuentran en la fase de hiperplasia-hipertrofia y todavía no entraron en la fase final, de almacenamiento. La media de los consumos para cada grupo en ambas experiencias son similares, aún cuando se modifica el F%, los animales consumen la misma cantidad de dieta.

Perfil lipídico en suero

No se observaron diferencias estadísticas en el perfil lipídico en suero de la experiencia F15, a pesar de las distintas fuentes de las dietas. En cambio, el grupo M-F42 que recibió dieta rica en grasas saturadas

y en alta proporción, aumentó sus valores de CT, TG y colesterol no-HDL (No-HDL-C).

Numerosos trabajos han demostrado que las grasas de la dieta afectan los niveles de lipoproteínas (22). Existe una fuerte relación entre el alto consumo de grasas saturadas y el aumento de TC, LDL-C y HDL-C (23-25). Estos hallazgos concuerdan con los resultados obtenidos en el grupo M-F42; las grasas saturadas modifican el perfil lipídico. La dieta M-F42 tiene mucho más palmítico que las otras dietas, y de origen animal, eso ayudaría a que el efecto del tipo de grasa sea más aterogénica. En cambio, cuando se consumen en una proporción recomendada, el perfil no se modifica.

Como señalan algunos autores, una dieta baja en calorías no es una dieta ausente de lípidos, ya que estos son necesarios en múltiples funciones del organismo (26).

Recientemente se ha sugerido el uso del No-HDL-C como una mejor herramienta para predecir la muerte por enfermedad cardiovascular. El No-HDL-C, se define como la diferencia entre el valor de colesterol total y el colesterol de las HDL, por lo que no solo incluye el colesterol de las LDL, sino que comprende las fracciones de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

La importancia del análisis del No-HDL-C como predictor y blanco para el tratamiento de enfermedad cardiovascular, radica en que se incluye lipoproteínas como los remanentes de VLDL, las cuales por ser moléculas pequeñas y densas, son altamente aterogénicas. El uso potencial del colesterol no-HDL, para predecir el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, ha sido demostrado por diferentes estudios, sin embargo son pocos los trabajos donde se ha evaluado, como predictor del riesgo

al desarrollo de enfermedad cardiovascular. Por otra parte, el colesterol no-HDL, ha demostrado ser un predictor de mortalidad en hombres y mujeres, tan bueno como el colesterol de las LDL (27,28).

Dado que normalmente en la rata los niveles circulantes de col-HDL son más elevados que los de col-LDL, la medición de este último parámetro pierde sensibilidad, por lo tanto se calculó el No-HDL-C como la diferencia entre el CT y col-HDL (29).

Los ácidos grasos insaturados (monoinsaturados y poliinsaturados) no elevan los niveles de C-LDL y son una alternativa a los ácidos grasos saturados (30).

En las experiencias de 10 días las modificaciones en el perfil lipídico se deben a la alta concentración lipídica de las dietas y al tipo de grasa consumida.

Perfil de ácidos grasos

El perfil de AG en suero, timo y cerebro de los grupos que consumieron dietas experimentales difieren del control en ambas experiencias a pesar del corto tiempo de administración.

La dieta impacta en el perfil de ácidos grasos siendo este un reflejo de la dieta consumida.

a) Perfil de ácidos grasos en suero

Los ácidos grasos de cadena más larga son sintetizados a partir de los ácidos grasos C16:0, C18:0, C18:2n-6 y C18:3n-3, por desaturación y elongación alternadas. Se ha comprobado que la síntesis de ácidos grasos de cadena más larga es regulada por la enzima desaturasa $\Delta 6$, que a su vez se modifica por la acción de las hormonas y los constituyentes alimentarios. Esta desaturasa se dirige preferencialmente a los ácidos grasos más insaturados; por lo tanto, el orden elegido de desaturación es C18:3n-3

> C18:2n-6 > C18:1n-9. En sí, la naturaleza competitiva de la desaturación de los ácidos grasos y de su elongación entre las tres clases de ácidos grasos tiene implicaciones nutricionales. El consumo de dietas ricas en alguno de los ácidos puede causar modificaciones como supresión de la elongación y la desaturación de otra vía. En suero, en los grupos M-F15, M-F42, O-F15, O-F42, AO-F15 y AO-F42 se observa un aporte mayor de ácido oleico con disminución de los ácidos grasos esenciales, debido a que se encontraría potenciada la vía de la familia omega 9, ya sea por tener un alto aporte de ácido palmítico y esteárico (dieta M) y por las enzimas elongasas se convierte en ácido esteárico y luego por desaturasas pasa a ácido oleico. Para el caso de las dietas O y AO se debe al gran aporte de ácido oleico por parte de las mismas y el bajo contenido de ácidos grasos esenciales.

El perfil lipídico de los animales que recibieron dieta cuya fuente fue aceite de girasol, fue diferente a los otros grupos. En esas experiencias se modifican principalmente los ácidos grasos de la familia ω 3. En el grupo G-F15 sólo disminuye el porcentaje de ácido linolénico, pero en el grupo G-F42 también descienden los valores de DHA (tabla 8). En lo referente al ácido linoleico, este no se vio aumentado, a pesar que la dieta lo aporta en grandes cantidades. Esto puede deberse a que la dieta, aunque contenga un F% alto, es administrada por poco tiempo.

Los grupos O-F42 y AO-F42 también presentan disminución de DHA. Cuando la dieta es administrada con un mayor porcentaje de grasa, la vía omega 3 se ve mucho más afectada, ya que modifica concentraciones de otros ácidos grasos que se encuentran más adelante en la vía. Los

cambios en el perfil de ácidos grasos en suero se producen en función de la fuente aportada por la dieta. Con el aumento del F% la vía omega 3 se ve mucho más afectada e impacta de manera negativa.

b) Perfil de ácidos grasos en timo

La asociación existente entre malnutrición y susceptibilidad a las infecciones puede explicarse como consecuencia de alteraciones funcionales; entre estas alteraciones resultan de vital importancia, la depresión de los mecanismos de defensa, depresión que podría deberse a deficiencia, exceso de nutrientes específicos en combinación o no con malnutrición calórico-proteica. El timo y otros tejidos linfoides son severamente afectados por desequilibrios nutricionales (31,32). Es evidente que la nutrición constituye indudablemente un factor esencial y determinante que interviene en la modulación de la respuesta inmune del individuo (33). Durante la malnutrición se afectaría la proliferación y etapas de maduración celular de timo de ratas y algunos autores plantean que la administración de dietas suplementadas con n-3 PUFA, revierte la situación de algunos parámetros inmunológicos, sugiriendo que los efectos de estos nutrientes son dosis dependientes (34). Aunque el porcentaje de grasa de la dieta sea el recomendado, en timo, se evidencia disminución de ácidos grasos esenciales en los grupos M-F15, O-F15 y AO-F15. El grupo G, dado que no tiene gran aporte de ácidos palmítico, esteárico y oleico, y a pesar de que la relación ω 6/ ω 3 se encuentra muy distorsionada, no presenta modificaciones en el perfil de ácidos grasos en timo.

Cuando el F% aumenta a 42, los grupos M-F42 y O-F42 a pesar que presentan baja la concentración de ácido linoleico, los

valores no son estadísticamente significativos, manteniéndose la disminución de ácido alfa linolénico (tabla 8). El grupo AO, parece ser el más afectado, donde nuevamente se exagera la vía de omega 9 y se observa una disminución de ácidos esenciales. Esto podría llevar a afectar las vías omega 6 y omega 3, llegando a afectar el sistema inmune. Aunque el peso del timo es el apropiado se podrían afectar las etapas de proliferación de los linfocitos T. En el grupo G-F42 sólo se observa disminución significativa en el ácido linolénico, hecho que afirma la alteración en la ruta de la familia omega 3.

c) Perfil de ácidos grasos en cerebro

Por otra parte, los cambios que presentaron los ácidos grasos en suero, no se observaron en cerebro. Estos resultados sugerirían que el organismo trata de suplir primero las necesidades de ácidos grasos del cerebro a expensas de su modificación en suero.

Estudios de otros autores, realizados en animales alimentados con dietas con diferentes proporciones de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), han identificado necesidades dietéticas específicas para mantener la óptima función cerebral y composición de los AGPI cerebrales, y demostraron que cambios metabólicos, funcionales y de comportamiento pueden surgir de una dieta carente de ω -3 AGPI. Estudios clínicos también han indicado que un consumo bajo de ω -3 AGPI o una baja concentración plasmática de DHA se correlaciona con una serie de enfermedades cerebrales, con defectos cognitivos y de comportamiento durante las primeras etapas del desarrollo y el envejecimiento (35-37). Existen artículos que postulan que el hígado tiene la capacidad de convertir el ácido linolénico o EPA circulante en DHA (38,39). Este hecho explicaría que el

ácido linolénico se encuentre disminuido en suero en algunos casos, pero en cerebro no haya diferencias significativas con el grupo control en ambas experiencias.

En los grupo M-F42 y AO-F42, se observa una tendencia a valores menores de ácido linoleico. Ambos grupos presentan bajo porcentaje de presencia de ácido linoleico en las dietas (0,48% y 0,07% respectivamente). A pesar del poco tiempo de administración de las mismas, es importante resaltar que se producen cambios en un órgano tan importante como el cerebro, ya que se podría estar empezando a afectar la plasticidad neuronal y la comunicación intra y extra celular (40). En este órgano los cambios se producen cuando el porcentaje de la dieta es alto, y sólo con algunas fuentes alimentarias.

Analizando los resultados en forma global, se demuestra la influencia de la alimentación sobre el perfil de ácidos grasos en los distintos órganos estudiados y su posible incidencia sobre ciertos factores de riesgo de enfermedades crónicas. Por ello, no sólo es importante tener en cuenta el porcentaje de lípidos de las dietas consumidas, sino también los diferentes ácidos grasos que la componen. En este sentido, es necesario reforzar la educación alimentaria y disponer de diversas estrategias con el objetivo de modificar estos patrones de alimentación, logrando la reducción del contenido de lípidos de la dieta y sobre todo la elección de fuentes dietarias más adecuadas, priorizando los ácidos grasos insaturados.

Tabla 1. Composición de las diferentes dietas experimentales y control (g/1000g de dieta)

	M F%=42	M F%=15	O F%=42	O F%=15	AO F%=42	AO F%=15	G F%=42	G F%=15	C F%=15
Caseína	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Sales	35	35	35	35	35	35	35	35	35
Vitaminas*	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Manteca	225	70	-	-	-	-	-	-	-
Aceite oliva	-	-	225	70	-	-	-	-	-
Aceite girasol AO	-	-	-	-	225	70	-	-	-
Aceite girasol	-	-	-	-	-	-	225	70	-
Aceite soja	-	-	-	-	-	-	-	-	70
Vit. A	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Cloruro de colina	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1
Dextrina	521,9	676,9	521,9	676,9	521,9	676,9	521,9	676,9	676,9

* No incluye la vitamina A.

Dieta M: fuente lipídica manteca; Dieta O: fuente lipídica aceite de oliva; Dieta AO: fuente lipídica aceite de girasol alto oleico; Dieta G: fuente lipídica aceite de girasol; Dieta C: fuente lipídica aceite de soja. F15: dietas con un F% =15; F42: dietas con un F%=42.

Tabla 2. Perfil de los principales ácidos grasos de las dietas (% área)

% área	Dieta M	Dieta O	Dieta AO	Dieta G	Dieta C
Palmitico	26.38	8.00	3.62	6.6	10.51
Esteárico	10,82	2,67	2,95	3,2	4,1
Oleico(ω 9)	20.88	69.13	85.27	28.2	22.78
Linoleico(ω 6)	2.69	15.89	5.99	57.5	53.31
Linolénico(ω 3)	0.48	0.32	0.07	0.23	5.92
Relación ω 6/ ω 3	5.6	49.6	86	250	9
AGPI/AGS	0,05	1,36	0,72	5,35	3,89

Dieta M: fuente lipídicas manteca; Dieta O: fuente lipídica aceite de oliva; Dieta AO: fuente lipídicas aceite de girasol alto oleico; Dieta G: fuente lipídicas aceite de girasol; Dieta C: fuente lipídicas aceite de soja. Relación AGPI/AGS: relación ácidos grasos poliinsaturados/ácidos grasos saturados.

Tabla 3. Datos de consumo de dieta, Δ Peso y peso de órganos (g) expresados como MEDIA±DE

Grupo	Consumo (g/d)	Δ peso (g)	Peso timo (g)	Peso cerebro (g)
C	9.32±1.73	47.14±6.29	0,32±0,06	1,20±0,05
M-F15	10.27±1.38	42.77±4.46	0,29±0,04	1,21±0,05
O-F15	9.78±2.22	39.57±10.67	0,30±0,05	1,19±0,05
AO-F15	9.60±1.73	39.65±7.99	0,30±0,06	1,17±0,04
G-F15	9.79±2.14	42.23±10.56	0,30±0,06	1,18±0,03

Tabla 4. Perfil lipídico en suero expresado como MEDIA±DE

Grupo	Coolesterol (mg/dl)	Tg (mg/dl)	Col no HDL (mg/dl)
C	62.1±13.9	59.66±18.13	35.88±10.12
M-F15	58.65±10.27	72.2±24.25	28.67±9.28
O-F15	62.94±8.15	63.6±25.86	32.82±10.2
AO-F15	69.15±9.00	78.3±22.13	40.01±8.85
G-F15	58.24±8.78	46.27±23.89	31.21±7.26

Tabla 5. Perfil de ácidos grasos en suero, timo y cerebro (% área media±DE)

Grupo	Palmitico	Esteárico	Oleico	AL	ALA	AA	EPA	DHA
Suero								
C	17.30±1,39	14,21±3,10	10.60±2.01	18,66±2,72	0,92±0,34	9,01±1,72	0,80±0,23	1.33±0.19
M-F15	22.77±1.83*▲	11,75±1,56	18.18±1.5*▲	7.70±1.94*▼	0.37±0.11*▼	10.91±1.85	0.91±0.13	1.79±0.19
O-F15	20.17±2.56	12,09±1,56	20,38±2,60*▲	12.44±1.85*▼	0.34±0.06*▼	13,18±2,55	0.65±0.17	1.79±0.39
AO-F15	19.77±1.52	12,09±1,92	27,73±2,49*▲	7.89±1.36*▼	0.22±0.03*▼	13,09±2,88	0.82±0.14	1.82±0.36
G-F15	19.08±1.10	13,97±4,40	8.91±1.04	19.49±3.94	0.20±0.07*▼	14,04±5,69	0.65±0.07	1.31±0.11
Timo								
C	25.96±3.23	14,88±1,04	18.22±3.23	10.26±1.37	0.59±0.09	10.46±2.60	0.50±0.12	0.52±0.16
M-F15	27,05±5,01	15,66±1,20	19.00±5.35	3.69±0.48*▼	0.35±0.04	9.84±3.31	0.71±0.12	0.61±0.14
O-F15	26.53±1.63	15,55±1,36	21.54±5.92	5.90±0.56*▼	0.27±0.02*▼	10.37±2.41	0.49±0.28	0.47±0.1
AO-F15	27.62±3.22	14,67±2,16	23.68±6.36	3.74±1.68*▼	0.26±0.15*▼	10.30±4.47	0.76±0.27	0.56±0.26
G-F15	24.99±2.26	15,87±2,30	13.50±2.11	10.46±3.34	0.32±0.03	15.46±4.01	0.07±0.01	0.39±0.1
Cerebro								
C	21,57±2,48	22,07±2,94	11,90±0,61	1,87±0,55	0,20±0,08	11,00±1,64	0,55±0,15	10,71±1,88
M-F15	20,46±2,34	22,31±3,05	12,04±0,91	0,95±0,29	0,21±0,07	9,63±1,92	0,81±0,27	11,58±1,81
O-F15	21,35±2,26	22,13±2,39	13,11±2,64	1,17±0,46	0,15±0,03	9,45±1,46	0,75±0,27	11,39±2,05
AO-F15	21,36±1,33	24,01±2,70	12,46±2,72	1,33±0,63	0,18±0,06	9,10±2,95	0,55±0,27	10,28±3,17
G-F15	22,06±1,72	22,6±1,48	8,82±2,28	1,37±0,26	0,17±0,07	10,88±0,91	0,60±0,18	11,88±1,13

* p<0,01 con respecto a C

Tabla 6. Consumo de dieta, Δ Peso y peso de los órganos expresados como MEDIA \pm DE

Grupo	Consumo (G/Día)	Δ Peso(G)	Peso Timo(G)	Peso Cerebro(G)
C	9.32 \pm 1.73	47.14 \pm 6.29	0,32 \pm 0,06	1,20 \pm 0,05
M-F42	9.83 \pm 1.11	53.28 \pm 7.36	0,33 \pm 0,09	1,15 \pm 0,07
O-F42	8.46 \pm 1.15	50.10 \pm 6.59	0,32 \pm 0,08	1,14 \pm 0,11
AO-F42	8.60 \pm 1.23	49.22 \pm 7.31	0,29 \pm 0,07	1,13 \pm 0,06
G-F42	8.67 \pm 0.62	45.22 \pm 6.21	0,28 \pm 0,07	1,18 \pm 0,06

Tabla 7. Perfil lipídico en suero expresado como MEDIA \pm DE

Grupo	Col (Mg/Dl)	Tg (Mg/Dl)	Col No HDL (Mg/Dl)
C-F42	64.15 \pm 12.82	59.66 \pm 18.13	35.88 \pm 10.12
M-F42	89.20 \pm 10.10 * \blacktriangle	104.08 \pm 32.08 * \blacktriangle	52.70 \pm 9.80* \blacktriangle
O-F42	75.68 \pm 8,99	77.60 \pm 12.11	50.90 \pm 9.00 * \blacktriangle
AO-F42	71.00 \pm 10.60	67.08 \pm 15.88	48,11 \pm 4,67
G-F42	59.80 \pm 4.00	36.50 \pm 6.16	34.70 \pm 2.40

* $p < 0,01$ con respecto a C**Tabla 8.** Perfil de ácidos grasos en suero, timo y cerebro (% área media \pm DE)

Grupo	Palmitico	Estearico	Oleico	AL	ALA	AA	EPA	DHA
Suero								
C	17.30 \pm 1,39	14,21 \pm 3,10	10.60 \pm 2.01	18,66 \pm 2,72	0,92 \pm 0,34	8.59 \pm 2.15	0.80 \pm 0.23	1.33 \pm 0.19
M-F42	22.11 \pm 1,84* \blacktriangle	11,01 \pm 1,78* \blacktriangledown	20,79 \pm 4,54* \blacktriangle	8.91 \pm 1.79* \blacktriangledown	0.41 \pm 0.11* \blacktriangledown	6.36 \pm 1.45	0.96 \pm 0.42	1.22 \pm 0.30
O-F42	15.67 \pm 1.71	11,47 \pm 1,73* \blacktriangledown	22,72 \pm 4,68* \blacktriangle	11.83 \pm 2.76	0.43 \pm 0.16* \blacktriangledown	8.15 \pm 1.97	0.67 \pm 0.3	0.74 \pm 0.20* \blacktriangledown
AO-F42	13.49 \pm 0.66* \blacktriangledown	13,71 \pm 2,17	34,35 \pm 4,04* \blacktriangle	8.92 \pm 1.01* \blacktriangledown	0.26 \pm 0.11* \blacktriangledown	9.48 \pm 1.73	0.88 \pm 0.19	0.83 \pm 0.18* \blacktriangledown
G-F42	15.00 \pm 1,00	14,86 \pm 0,95	11.19 \pm 1.93	20.06 \pm 0.69	0.30 \pm 0.10* \blacktriangledown	8.23 \pm 0.75	1.26 \pm 0.24	0.50 \pm 0.07* \blacktriangledown
Timo								
C	25.96 \pm 3.23	14,88 \pm 1,04	18.22 \pm 3.23	10.26 \pm 1.37	0.59 \pm 0.09	10.46 \pm 2.60	0.50 \pm 0.12	0.52 \pm 0.16
M-F42	25.75 \pm 3.63	13,64 \pm 1,33	22.01 \pm 5.37	4.82 \pm 0.40	0.34 \pm 0.04 * \blacktriangledown	7.33 \pm 1.94	0.64 \pm 0.24	0.6 \pm 0.17
O-F42	21.63 \pm 2.03	13,15 \pm 1,48	25.44 \pm 6.68	7.65 \pm 1.35	0.32 \pm 0.09* \blacktriangledown	10.38 \pm 3.33	0.41 \pm 0.14	0.37 \pm 0.11
AO-F42	18.48 \pm 3.04* \blacktriangledown	12,35 \pm 2,61	32,79 \pm 12,91* \blacktriangle	4.41 \pm 0.64* \blacktriangledown	0.24 \pm 0.03* \blacktriangledown	10.87 \pm 3.37	0.72 \pm 0.19	0.45 \pm 0.14
G-F42	22.81 \pm 0.93	14,94 \pm 1,42	19.17 \pm 1.37	15.19 \pm 1.10	0.29 \pm 0.07* \blacktriangledown	6.8 \pm 0.70	0.24 \pm 0.12	0.31 \pm 0.08
Cerebro								
C	21,57 \pm 2,48	22,07 \pm 2,94	11,90 \pm 0,61	1,30 \pm 0,32	0,20 \pm 0,08	11,00 \pm 1,64	0,55 \pm 0,15	10,71 \pm 1,88
M-F42	20,87 \pm 0,64	22,42 \pm 0,37	10,84 \pm 0,68	0,82 \pm 0,19	0,16 \pm 0,07	10,43 \pm 1,08	0,41 \pm 0,13	12,39 \pm 0,63
O-F42	21,04 \pm 1,64	22,15 \pm 0,6	11,47 \pm 1,50	1,08 \pm 0,20	0,26 \pm 0,10	10,18 \pm 0,60	0,50 \pm 0,12	12,13 \pm 0,61
AO-F42	20,18 \pm 1,56	21,58 \pm 0,63	12,04 \pm 1,18	0,78 \pm 0,22	0,22 \pm 0,07	11,2 \pm 0,77	0,48 \pm 0,16	12,88 \pm 0,83
G-F42	20,13 \pm 2,83	22,18 \pm 1,99	13,05 \pm 0,45	1,77 \pm 0,46	0,30 \pm 0,12	10,01 \pm 1,16	0,83 \pm 0,11	10,90 \pm 0,76

* $p < 0,01$ con respecto a C

Bibliografía

1. Erkkila, A., de Mello, V.D., Riserus, U. y Laaksonen, D.E., 2008. Dietary fatty acids and cardiovascular disease: An epidemiological approach. *Prog Lipid Res.* **47**:172–187.
2. Jicha, G.A. y Markesbery, W.R., 2010. Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging.* **5**: 45–61.
3. Chicco, A.J.; Sparagna, G.C.; McCune, S.A.; et al., 2008. Linoleate-rich high-fat diet decreases mortality in hypertensive heart failure rats compared to lard-rich and low-fat diets *Hypertension.* **52**,3: 549–555.
4. Anandan, C.; Nurmatov, U. and Sheik, A., 2009. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* **64**,6:840-8.
5. De Spirt, S.; Stahl, W.; Tronnier H. and et al., 2009. Intervention with flaxseed and borage oil supplements modulates skin condition in women. *Br J Nutr.* **101**,3:440-5.
6. Surette, M.E.; Stull, D. and Lindemann, J., 2008. The impact of a medical food containing gamma-linolenic and eicosapentaenoic acids on asthma management and the quality of life of adult asthma patients. *Curr Med Res Opin.* **24**,2:559-67.
7. Weaver, K.L.; Ivester, P.; Seeds, M.; Case, L.D.; Arm, J.P. and Chilton, F.H., 2009. Effect of dietary fatty acids on inflammatory gene expression in healthy humans. *J Biol Chem.* **5**,23:15400-7.
8. Simopoulos, A.P., 2002. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr.* **21**:495–505.
9. Schirmer, M.A. and Phinney, S.D., 2007. Gamma-linolenate reduces weight regain in formerly obese humans. *J Nutr.* **137**,6:1430-5.
10. Feliu M.S. y Slobodianik N.H., 2012. Timo y nutrición. Estudio en modelo experimental. Efecto de la dieta sobre la actividad de Adenosina Deaminasa en timo. Editorial Académica Española (España).
11. Uauy, R. y Hoffman, D.R., 1991. Essential fatty acid requirements for normal eye and brain development, *Semin. Perinatol.* **15**: 449-455.
12. Johnson, E.J. and Schaefer, E.J., 2006. Potential role of dietary n 3 fatty acids in the prevention of dementia and macular degeneration. *The American Journal of Clinical Nutrition.* **83**:1494S-8S.
13. Sanhueza, J.; Nieto, S. y Valenzuela, A., 2004. Ácido docosahexaenoico (DHA), desarrollo cerebral, memoria y aprendizaje: la importancia de la suplementación perinatal. *Rev. chil. Nutr.* **31**,2: 84-92.
14. Arterburn, L.M.; Hall, E.B. and Oken, H., 2006. Distribution, interconversion, and dose response of n 3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* **83**(suppl):1467S–76S.
15. Simopoulos, A.P., 1991. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr.* **54**: 438-463.
16. Drevon, C.A., 1992. Marine Oils and Their Effects. *Nutrition Reviews.* **50**,4(part II): 38-45.
17. Reeves, P.G.; Nielsen, F.H. and Fahey, G.C Jr., 1993. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr.* **123**,11:1939-51.
18. Lepage, G. and Roy, C.C., 1986. Direct transesterification of all classes of lipids in one-step reaction. *Journal of Lipid Research.* **27**, 25-31.
19. Mayneris-Perxachs, J.; Guerendiain, M.; Castellote, A.I.; Estruch, R.; Covas, M.I.; Fitó M, Salas-Salvadó, J. and Martínez-González, M.A.; Aros F, Lamuela-Raventós, R.M. and López-Sabater M.C., 2014. Plasma fatty acid composition, estimated desaturase activities, and their relation with the metabolic syndrome in a population at high risk of cardiovascular disease. *Clin Nutr.* **33**,1:90-7.
20. Kuehl, R.O., 2001. "Diseño de experimentos. Principios estadísticos de diseño y análisis de investigación". Segunda Edición. Thomson Learning.

21. Cossio-Bolaños, M.; Gómez Campos, R.; Vargas Vitória, R.; Tadeu Hochmuller Fogaça, R. y de Arruda, M., 2013. Curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de ratas machos Wistar. *Nutr. Hosp.* **28**,6: 23-28.
22. Baum, S.J.; Kris-Etherton, P.M.; Willett, W.C.; Lichtenstein, A.H., Rudel, L.L.; Maki, K.C.; Whelan, J.; Ramsden, C.E. and Block, R.C., 2012. Fatty acids in cardiovascular health and disease: a comprehensive update. *J Clin Lipidol.* **6**:216-34.
23. Pietinen, P.; Lahti-Koski, M.; Vartiainen, E. and Puska, P., 2001. Nutrition and cardiovascular disease in Finland since the early 1970s: a success story. *J Nutr Health Aging.* **5**,3:150-4. Review.
24. Kok, F.J.; Kromhout, D., 2004. Atherosclerosis epidemiological studies on the health effects of a Mediterranean diet. Review. *Eur J Nutr.* **43** Suppl 1:1/2-5.
25. FAO 2008. Grasas y ácidos grasos en nutrición humana. Consulta de expertos.
26. Lichtenstein, A.H.; Kennedy, E.; Barrier, P.; Danford, D.; Ernst, N.D.; Grundy, S.M.; Leveille, G.A.; Van Horn, L.; Williams, C.L. and Booth SL., 1998. Dietary fat consumption and health. *Nutr Rev.* **56**(5 Pt 2):S3-19.
27. Boekholdt, S.M, Arsenault, B.J, Mora, S. and et al. 2012. Association of LDL cholesterol, Non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. *JAMA*; **307**:1302-1309.
28. Contreras, F.; Lares, M. y otros. 2008. Determinación del colesterol no-HDL, en pacientes diabéticos e hipertensos. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* **27**, N° 1: 78-80.
29. Alsina, E.; Elisa, V.; Zago, V.; Schreier, L.; Friedman, S.M., 2015. Aceite de girasol alto oleico: hacia la construcción de una grasa saludable. *Actualización en Nutrición*, **16** N° 4:114-121.
30. Mensink, R.P.; Zock, P.L.; Kester, A.D. and Katan MB. 2003. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* **77**,5:1146-55.
31. Feliu M.S. and Slobodianik N.H. 2001. Importancia de la dieta sobre el timo de ratas en periodo de crecimiento. *Rev Chil de Nutr* **28**,1; 177- 181.
32. Feliu, M.S.; Perris, P y Slobodianik, N.H. 2014. Dietary modulation of thymic enzymes (review). *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, **14**, 309-312.
33. Puertollano, M.^a A.; Puertollano, E.G.; Álvarez de Cienfuegos, y de Pablo M. A. 2010. Aceite de oliva, sistema inmune e infección. *Nutr Hosp.* **25**,1:1-8.
34. Fernandez, I.; Feliu, M.S.; Pallaro, A. y Slobodianik, N., 1997 Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 PUFA sobre el timo de ratas con depleción proteica severa. *Medicina*; **57**: 72-74.
35. Simopoulos, AP. 1991. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am. J. Clin. Nutr.* September **54** N° 3 438-463.
36. Valenzuela, B.R.; Bascuñan G.K. y Valenzuela B.A., 2008. Ácido docosahexaenoico (DHA): una perspectiva nutricional para la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Chil. Nutr.* **35**, supl. 1:250-260.
37. Valenzuela, B. y otros, 2011. Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev. Chil. Nutr.*, **38**, 3: 356-367.
38. Rapoport, S.I and Igarashi, M., 2009. Can the rat liver maintain normal brain DHA metabolism in the absence of dietary DHA? Prostaglandins leukot essent fatty acids. **81**,2: 119-123.
39. Igarashi, M.; Kaizong, M.A. ; Chang, L. and et al. 2007. Dietary n-3 PUFA deprivation for 15 weeks upregulates elongase and desaturase expression in rat liver but not brain. *The Journal of Lipid Research*, **48**, 2463-2470.
40. KisoYoshinobu. 2011. Pharmacology in Health Foods: Effects of Arachidonic Acid and Docosahexaenoic Acid on the AgeRelated Decline in Brain and Cardiovascular System Function. *J Pharmacol Sci* **115**, 471 – 475.