



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

Programa de Posgrado en Alimentos del Centro de  
la República. (PROPAC)

**DOCTORADO EN CIENCIA DE LOS ALIMENTOS**

**“Efecto del consumo de una galleta de avena (*Avena sativa* L.) y  
aislado proteico de chícharo (*Pisum sativum*) en un modelo *in*  
*vivo* de dislipidemia mixta”**

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtener el Título de

**Doctor en Ciencias de los Alimentos**

Presenta:

**M.C.I.Q. Erick Morales Polanco**

Dirigido por:

**Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña**

C.U. Santiago de Querétaro, Qro., Julio de 2019



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales  
de Información



Efecto del consumo de una galleta de avena (Avena sativa L.) y aislado proteico de chícharo (Pisum sativum) en un modelo in vivo de dislipidemia mixta

**por**

Erick Morales Polanco

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons  
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0  
Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Clave RI:** FQDCC-249699

## AGRADECIMIENTOS

*Primero quienada quiero agradecer a Dios por darme la oprtuniudda de vivir una experiencia más de vida asi como tambien de llegar a concluirla.*

*Quiero dar el más grande de mis agradecimientos a mi familia y amigos, por todo el apoyo y las palabras de aliento que me impulsaron a seguiry no rendirme en cada tropieso que tuve a lo largo de la experiencia doctorado, pero quiera agradecer especialmente a mi esposa Guadalupe Aguilar Vazquez (Lupita, mi compañera de vida mi razón de ser, de estar, de seguir y hasta el momento la persona más importante en mi vida), que con su paciencia, apoyo y cariño los cuales son los principales pilar que me incitaban para seguir y llegar a concluir exitosamente este proyecto. A mis padres por la fuerza, valores y resiliencia que me transmitieron dándome la fuerza en momentos de turbulencia. Muchas gracias porque simplemente sin su formación y principios trasmitidos no hubiera sido posible realizar esta etapa.*

*Le agradezco a la Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña primero por abrirme las puertas de su laboratorio y darme la oportunidad de realizar el proyecto asi como tambien por los miles de consejos que me ayudaron a encontrar las fuerzas necesarias para continuar y llegar a concluir este proyecto de vida, tambien agradecer a la Dra. Marcela Gaytán Martínez, Dra. Rocío Campos Vega, Dr. Ramón Gerardo Guevara González, y Dra. Rosalía Reynoso Camacho por su guía y apoyo en todo sentido durante todo mi proceso de formación.*

*Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), con el numeor 249699 por la beca otorgada para realizar mis estudios de doctorado así como tambein las estancias de investigación realizadasa lo largo de mi doctorado .*

*A la Universidad Autónoma de Querétaro, por haberme dado la oportunidad de pertenecer a esta casa de estudios con tan excelente calidad en la fromacion de nuevo capital humano y profesionistas.*

*A el Dr. Ramón Gerardo Guevara González y Dr. Rodney A. Hill por haberme recibido con los brazos abiertos durante mis estancias de investigación.*



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Química  
Programa de Posgrado en Alimentos del Centro de la República  
Doctorado en Ciencias de los Alimentos

**“Efecto del consumo de una galleta de avena (*Avena sativa* L.) y aislado proteico de chícharo (*Pisum sativum*) en un modelo in vivo de dislipidemia mixta”**

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtener el Título de  
**Doctor en Ciencias de los Alimentos**

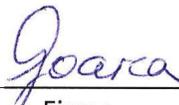
**Presenta:**

M. en C. Erick Morales Polanco

**Dirigido por:**

Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña

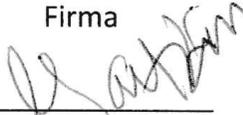
Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña  
Presidente

  
Firma

Dra. Rocío Campos Vega  
Secretario

  
Firma

Dra. Marcela Gaytán Martínez  
Vocal

  
Firma

Dr. Ramón Gerardo Guevara González  
Suplente

  
Firma

Dra. Rosalía Reynoso Camacho  
Suplente

  
Firma

Dra. Silvia Amaya Llano  
Directora de la Facultad

Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña  
Director de Investigación y Posgrado

**Centro Universitario, Querétaro, Querétaro**

**27 de Junio de 2019**

## Resumen

La obesidad se acompaña de una inflamación crónica, en el tejido adiposo, que puede provocar anomalías metabólicas como la resistencia a la insulina, así como alteraciones en la secreción de adipocinas como leptina, adiponectina y resistina. Las dietas ricas en cereales enteros como la avena, y leguminosas como el chícharo, se han relacionado con concentraciones más bajas de lípidos sericos. Los fitoquímicos naturales presentes en estos alimentos pueden tener efectos sinérgicos y atenuar la hiperlipidemia a través de la regulación de algunos genes involucrados en el metabolismo de los lípidos. Este estudio tiene como objetivo evaluar el efecto del consumo de una galleta de avena (*Avena sativa* L.) y aislado proteico de chícharo (*Pisum sativum*) en un modelo *in vivo* de dislipidemia mixta. La galleta de harina de avena (*Avena sativa* L) y aislado de proteína de chícharo (*Pisum sativum*) (OPC) se comparó con dos galletas comerciales, mostrando un mayor contenido nutricional, destacó su alto valor de proteína, fibra total e insoluble, vainillina, ácido *p*-cumárico y avenantramida, así como el bajo contenido de lípidos, carbohidratos, compuestos fenólicos totales, capacidad antioxidante DPPH y ABTS en comparación con las comerciales. Por otra parte se encontraron diferencias en las propiedades de la textura; la OPC exhibió menor dureza, gomosidad, valores más altos de cohesión, elasticidad y masticabilidad en comparación con las galletas comerciales. La suplementación con galletas de avena, avena/proteína de chícharo y de proteínas de chícharo a dosis de 1.36, 1.32 y 1.27 g/día en el modelo animal de dislipidemia inducida condujo a una reducción en la ganancia de peso corporal (21%), colesterol (48%), triglicéridos (48%) y glucosa (26%) mediante el mejoramiento del perfil de lipoproteínas, la acumulación de grasa hepática así como disminución en la hiperplasia en células adiposas. El control de los lípidos se relacionó con una disminución de los transcritos de los transportadores ABCA1, CD36, ABCGA5 y ACAT2. Los tratamientos mejoraron la secreción de hormonas como insulina (11.7%), leptina (42%), resistina (50%) y adiponectina (21%). La galleta de avena y proteínas de chícharo disminuye la obesidad y la esteatosis hepática mediante la regulación de transportadores lipídicos.

**Palabras clave:** galleta, avena, chícharo, dislipidemia

## SUMMARY

Obesity is accompanied by chronic inflammation, in adipose tissue, which can cause metabolic abnormalities such as insulin resistance, as well as alterations in the secretion of Adipocinas as leptin adiponectin and Resista. Diets rich in whole grains such as oats, and legumes such as peas, have been associated with lower concentrations of dry lipids. The natural phytochemicals present in these foods can have synergistic effects and attenuate hyperlipidemia through the regulation of some genes involved in the metabolism of lipids. This study aims to evaluate the effect of the consumption of an oat cookie (*Avena sativa* L.) and protein-isolated pea (*Pisum sativum*) in an in vivo model of mixed dyslipidemia. The Oatmeal biscuit (*Avena sativa* L) and isolated pea protein (*Pisum sativum*) (OPC) was compared with two commercial biscuits, mostroyo a higher nutritional content, highlight its high protein value, total and insoluble fiber, vanillin, acid P-Cumárico and Avenantramida, as well as low lipid content, carbohydrates, total phenolic compounds, antioxidant capacity DPPH and ABTS in commercial purchase. On the other hand, differences in texture properties were found; OPC exhibited less hardness, gumminess, higher cohesion values, elasticity and chewability compared to commercial biscuits. Supplementation with oat biscuits, oat/pea protein and pea proteins at doses of 1.36, 1.32 and 1.27 g/day in the animal model of induced dyslipidemia led to a reduction in body weight gain (21%), cholesterol (48%), triglycerides (48 %) and glucose (26%) By improving the profile of lipoproteins, the accumulation of hepatic fat as well as a decrease in the hyperplasia in adipose cells. Lipid control was related to a decrease in transcribed transporters ABCA1, CD36, ABCGA5 and ACAT2. Treatments improved secretion of hormones such as insulin (11.7%), leptin (42%) Resista (50%) and adiponectin (21%). The oatmeal cookie and pea protein decreases obesity and hepatic steatosis by regulating lipid transporters.

**Key words:** biscuit, oats, pea, dyslipidemia.

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| Introducción.....   | 2  |
| 1. Antecedentes .....                                     | 5  |
| 2.1 Botanas.....  | 5  |
| 2.1.1 Consumo de botanas en México.....                   | 5  |
| 2.2 Galleta .....   | 6  |
| 2.3 Alimentos funcionales .....                           | 7  |
| 2.3.1 Generalidades .....                                 | 8  |
| 2.4 Chícharo ( <i>Pisum sativum</i> ) .....               | 9  |
| 2.4.2 Producción de chícharo .....                        | 10 |
| 2.4.3 Composición química.....                            | 10 |
| 2.4.4 Composición nutracéutica.....                       | 11 |
| 2.4.5 Aislado proteico de chícharo.....                   | 12 |
| 2.5 Avena ( <i>Avena sativa</i> ) .....                   | 14 |
| 2.5.1 Generalidades.....                                  | 14 |
| 2.5.2 Producción de avena .....                           | 14 |
| 2.5.4 Composición nutracéutica.....                       | 17 |
| 2.6 Enfermedades relacionadas con la dieta .....          | 19 |
| 2.7 Dislipidemia.....                                     | 20 |
| 2.7.1 Metabolismo de lípidos .....                        | 23 |
| 2.7.2 Biosíntesis de lípidos .....                        | 25 |
| 2.7.5 Uso de los lípidos.....                             | 28 |
| 2.7.6 Regulación del contenido celular del esteroles..... | 29 |
| 2.10 Modelo <i>in vivo</i> de dislipidemia.....           | 42 |
| 3. JUSTIFICACIÓN .....                                    | 44 |

|   |    |
|---|----|
| 4. HIPÓTESIS .....                                      | 46 |
| 5. OBJETIVO GENERAL.....                                | 46 |
| 6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                          | 46 |
| 7. Materiales y Métodos .....                           | 47 |
| 7.3.1 Análisis proximal.....                            | 49 |
| 7.3.2 Cuantificación de proteína .....                  | 49 |
| 7.3.2 Cuantificación de lípidos .....                   | 49 |
| 7.3.3 Cuantificación de cenizas .....                   | 49 |
| 7.3.4 Cuantificación de humedad .....                   | 50 |
| 7.3.1.5 Determinación de fibra insoluble y soluble..... | 50 |
| 7.3.1.6 Almidón resistente .....                        | 51 |
| 7.3.2.2 Compuestos fenólicos.....                       | 52 |
| 7.3.2.3 Capacidad antioxidante .....                    | 52 |
| 7.4 Modelo <i>in vivo</i> .....                         | 53 |
| 7.4.1 Animales .....                                    | 53 |
| 7.4.2.1 Colesterol.....                                 | 55 |
| 7.4.2.2 Glucosa.....                                    | 55 |
| 7.4.2.3 Triglicéridos .....                             | 55 |
| 7.4.2.4 Recolección del plasma .....                    | 56 |
| 7.4.2.6 Triglicéridos en plasma .....                   | 56 |
| 7.4.2.7 Colesterol en plasma .....                      | 56 |
| 7.4.2.8 Inducción de hiperlipidemia mixta .....         | 56 |
| 7.4.3 Ensayo <i>in vivo</i> .....                       | 57 |
| 7.5 Análisis estadístico.....                           | 59 |
| 8. Resultados y discusión.....                          | 60 |

|   |    |
|---|----|
| 8.1 Contenido proximal de harina de avena ( <i>Avena sativa</i> ), proteína de chícharo ( <i>Pisum sativum</i> ) y galletas .....   | 60 |
| 8.2 Contenido de fibra y almidón resistente en harina de avena ( <i>Avena sativa</i> ), proteína de chícharo ( <i>Pisum sativum</i> ) y galletas.....                                   | 61 |
| 8.3 Contenido de compuestos fenólicos y capacidad antioxidante (DPPH y ABTS) en harina de avena ( <i>Avena sativa</i> ), proteína de chícharo ( <i>Pisum sativum</i> ) y galletas ..... | 62 |
| 8.4 Contenido de compuestos fenólicos libres en harina de avena ( <i>Avena sativa</i> ), proteína de chícharo ( <i>Pisum sativum</i> ) y galletas determinados por HPLC-DAD.....        | 63 |
| 8.5 Análisis de textura.....  | 65 |
| 8.6 Componentes principales.....  | 66 |
| 8.7 Implementación del modelo <i>in vivo</i> .....  | 67 |
| 8.7.1 Peso corporal y consumo de alimento.....  | 68 |
| 8.7.2 Parámetros bioquímicos sanguíneos.....  | 69 |
| 8.7.2.1 Glucosa.....  | 69 |
| 8.7.2.4 Triglicéridos .....   | 70 |
| 8.7.3 Peso de órganos.....  | 71 |
| 8.8 Efecto del consumo de la galleta avena-aislado de proteína de chícharo (OPC) en el modelo <i>in vivo</i> de dislipidemia.....   | 72 |
| 8.8.1 Peso corporal.....  | 72 |
| 8.8.4 Efecto del consumo de galleta de avena y proteína de chícharo en tejido adiposo .....   | 81 |
| 8.8.5 Efecto del galleta de proteína de avena y chícharo en las hormonas séricas secretadas por el tejido adiposo.....  | 84 |
| 8.8.6 Efecto de la galleta de proteína de avena y chícharo en la regulación de transportadores de lípidos .....   | 88 |

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Producción de avena.....   | 15 |
| Figura 2. Morfología de una cariósida de avena .....   | 16 |
| Figura 3. Síntesis de la enzima malonil-CoA.....   | 24 |
| Figura 4. Origen de la acetil-CoA citoplasmática.....  | 26 |
| Figura 7. Estrategia general .....   | 48 |
| Figura 8. Análisis de componentes principales. ....  | 67 |
| Figura 9. Peso corporal durante el periodo de experimentación. ....  | 69 |
| Figura 13. Peso corporal de los animales alimentados con una dieta suplementada con galleta de avena y chicharo.....                             | 74 |
| Figura 14. Colesterol en suero de los animales alimentados con una dieta suplementada con galleta de avena y chicharo.....                       | 75 |
| Figura 15. Triglicéridos en suero de los animales alimentados con una dieta suplementada con galleta de avena y chicharo.....                    | 76 |
| Figura 16. Lipoproteínas en suero de los animales alimentados con una dieta suplementada con galleta de avena y chicharo.....                    | 77 |
| Figura 17. Glucosa en suero de los animales alimentados con una dieta suplementada con galleta de avena y chicharo. ....                         | 78 |
| Figura 18. Efecto del consumo de galletas en el hígado a las 14 semanas del tratamiento .....  | 80 |
| Figura 19. Efecto del consumo de galletas en tejido adiposo a las 14 semanas del tratamiento.....  | 83 |
| Figura 20. Efecto del consumo de galletas en las hormonas séricas secretadas por el tejido adiposo a las 14 semanas de tratamiento.....          | 85 |
| Figura 21. Efecto del consumo de galletas en la expresión de los genes de los transportadores de lípidos en las 14 semanas del tratamiento. .... | 90 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1. Contenido nutrimental del chícharo.....  | 11 |
| Tabla 2. Propiedades funcionales y recomendaciones de uso de aislados proteicos comerciales. ....   | 13 |
| Tabla 3. Composición química de la avena ( <i>Avena sativa</i> L.) y su cáscara.....  | 17 |
| Tabla 4. Clasificación de las dislipidemias. ....   | 22 |
| Tabla 5. Parámetros de corte para glucosa, colesterol y triglicéridos para cepa C57BL/6J.....   | 57 |
| Tabla 6. Contenido proximal de harina de avena ( <i>Avena sativa</i> ), proteína de chícharo ( <i>Pisum sativum</i> ) y galletas.....   | 60 |
| Tabla 7. Contenido fibra y almidón resistente de harina de avena ( <i>Avena sativa</i> ), proteína de chícharo ( <i>Pisum sativum</i> ) y galletas.....                                     | 61 |
| Tabla 8. Contenido de compuestos fenólicos y capacidad antioxidante (DPPH y ABTS) en harina de avena ( <i>Avena sativa</i> ), proteína de chícharo ( <i>Pisum sativum</i> ) y galletas..... | 62 |
| Tabla 9. Contenido de compuestos fenólicos libres en harina de avena ( <i>Avena sativa</i> ), proteína de chícharo ( <i>Pisum sativum</i> ) y galletas determinados por HPLC-DAD.....       | 64 |
| Tabla 10. Análisis de textura de las galletas .....   | 65 |
| Tabla 11. Parámetros bioquímicos al final del estudio. ....   | 71 |
| Tabla 12. Peso de órganos en los grupos control e inducido.....   | 72 |

## Introducción

Los niveles elevados de lípidos séricos son un factor de riesgo para infarto y junto con la diabetes mellitus, explican dos terceras partes de la mortalidad en México (IMSS, 2016). En hombres de 50 años el riesgo de padecer o morir por enfermedad cardiovascular es del 40%, si sus niveles de colesterol en sangre son < 200-239 mg/dL, y se eleva al 70 % si éstos son de 240 mg/dL o mayores. En las mujeres estos riesgos son, respectivamente, del 20 y 49% (Posadas-Romero *et al.*, 2017). Se considera que por cada incremento de 30 mg/dL de la fracción de LDL (lipoproteínas de baja densidad) hay un aumento del 30% en el riesgo de arterioesclerosis (Grundy *et al.*, 2004). De hecho, la reducción de LDL entre 77 y 116 mg/dl disminuye entre un 40 y 50% la incidencia de infarto al corazón, de revascularización, o de un evento vascular cerebral (Baigent *et al.*, 2010). Dichas enfermedades son desencadenadas por múltiples factores, destacando la dieta, la cual es abundante en alimentos procesados, por otro lado la inclusión de compuestos bioactivos dentro de la dieta puede traer consigo una disminución en el riesgo a padecer dichas enfermedades y con ello impulsar el desarrollo de productos destinados a satisfacer dichas necesidades nutrimentales específicas del consumidor (Borja-Aburto *et al.*, 2015).

Las leguminosas y los cereales han tenido gran importancia en la alimentación humana, debido a sus propiedades nutritivas, bajo costo y por los efectos fisiológicos asociados a su ingesta, cualidades que las convierten en un producto básico, especialmente en las poblaciones de bajo recursos de países en vías de desarrollo como lo es México (Aune *et al.*, 2016; Marventano *et al.*, 2017). Sin embargo, el consumo de frijol y maíz, ha disminuido en México (Fideicomisos Instituidos en Relación con la Agricultura (FIRA), 2016).

De las principales especies de leguminosas que son consumidas en América Latina destacan el frijol, el chícharo, el garbanzo y la lenteja; estas son consumidas después de ser procesadas, ya que se mejora la palatabilidad e incrementa la biodisponibilidad de los nutrientes (Enjamio-Perales *et al.*, 2017).

La avena es uno de los cereales de mayor consumo a nivel mundial y es el único alimento reconocido por la agencia de alimentos y drogas (FDA, por sus siglas en inglés) como nutracéutico (Shen *et al.*, 2016).

Tanto las leguminosas como los cereales tiene compuestos bioactivos entre los que destacan; fibra dietética, compuestos fenólicos, carotenos, fitoesteroles, saponinas y péptidos, entre otros, relacionados con la prevención y desarrollo de enfermedades no transmisibles (Singh y Sharma, 2015; Bahadoran, 2017).

Los carbohidratos son polisacáridos importantes en las leguminosas y cereales los cuales constituyen del 50 al 70 % del peso seco del grano, entre los que destacan el almidón y los polisacáridos no digeribles (Aumiller *et al.*, 2015; Rochín-Medina *et al.*, 2015). Los polisacáridos, en especial el almidón tienen un papel importante en la dieta humana ya que aportan entre un 70 a 80% de las calorías consumidas diariamente. El contenido de almidón de las leguminosas y de los cereales varía de 60 a 80 % (Wani *et al.*, 2016; Yu *et al.*, 2017).

El término fibra dietaria, según lo definió la Asociación Americana de Química de Cereales (AACC por sus siglas en inglés) en el 2001 como, es la parte comestible de las plantas o hidratos de carbono análogos que son resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado, con fermentación completa o parcial en el intestino grueso y que se excretan por las heces. La microbiota intestinal, fundamentalmente los bifidobacterias y los lactobacilos, fermentan la fibra dietaria produciendo ácidos grasos de cadena corta a partir de ésta, tales como: ácido acético, ácido propiónico, butírico y láctico, (Maphosa y Jideani, 2016). El ácido butírico es rápidamente utilizado por los colonocitos, metabolizándose hasta CO<sub>2</sub>, cuerpos cetónicos y agua. Es su principal fuente de energía, estimula la producción de moco, la absorción de iones y la formación de bicarbonato. Asimismo el ácido butírico ejerce acciones antiinflamatorias específicas en el colon, disminuyendo la producción de algunas citoquinas pro-inflamatorias como interleucinas 1, 2, 6 y 8 así como también TNF (factor de necrosis tumoral), modula la actividad del factor de transcripción NF-κB en células colónicas *in vitro* (Psichas *et al.*, 2015). Por otra parte se sabe que el ácido butírico puede actuar como regulador de la expresión de genes involucrados en la proliferación y

diferenciación del colonocito, siendo distinta esta estimulación según sean células normales o neoplásicas. El ácido butírico inhibe específicamente la proliferación del compartimiento superficial de las criptas colónicas, que es considerado un fenómeno para neoplásico. Por tanto, el ácido butírico podría ejercer un papel importante en los mecanismos de defensa en contra de la carcinogénesis en el intestino grueso (Perez-Cornago *et al.*, 2019).

El ácido propiónico no metabolizado por la mucosa colónica, junto con el ácido acético, llegan al hígado a través del sistema portal. El ácido propiónico es metabolizado en el hígado actuyo como precursor en la gluconeogénesis y la lipogénesis (Zhang, *et al.*, 2015).

El ácido acético es metabolizado dio origen a glutamina y cuerpos cetónicos (acetoacetatos y  $\alpha$ -hidroxibutirato), que alcanzan el intestino delgado. La glutamina es el principal combustible respiratorio del intestino delgado. Una parte del acetato puede ser metabolizado en los tejidos periféricos, esencialmente en el músculo, para obtener energía (Mitrou *et al.*, 2015). Algunos estudios en animales muestran que una dieta alta en grasas suplementada con ácido propiónico y butírico promueva la sensibilidad a la insulina y protege contra el desarrollo de la obesidad y resistencia a la insulina (Pérez-Jiménez y Saura-Calixto, 2015; Heimann *et al.*, 2014; Valderrábano *et al.*, 2014).

Otros componentes como polifenoles también forman parte de la fracción indigerible de los alimentos teniendo efectos antioxidantes (Hegedúsová *et al.*, 2015). Estudios realizados por McNabney y Henagan 2017; señalan que la fracción indigerible y la producción de acidos grasos de cadena corta, reducen el riesgo de padecer enfermedades como diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, cáncer de colon y obesidad. En base a lo anterior es claro el beneficio de la avena para el control de las dislipidemias, dicho efecto podría ser potenciado con la adición de proteínas de chicharo. Por lo tanto, el objetivo de este proyecto fue evaluar el efecto de una gallena de avena adicionada con proteínas de chícharo para mejorar los lípidos en un modelo animal y determinar un posible mecanismo de acción.

## **Antecedentes**

### **2.1 Botanas**

La Norma Oficial Mexicana (NOM-17-SSA1/SCFI, 2002) define como botana a los productos de pasta de harinas, de cereales, leguminosas, tubérculos o féculas; así como de granos, frutas, frutos, semillas o leguminosas con o sin cáscara o cutícula, tubérculos; productos nixtamalizados y piel de cerdo, que pueden estar fritos, horneados, explotados, cubiertos, extruidos o tostados; adicionados o no con sal y otros ingredientes opcionales y aditivos para alimentos.

De acuerdo con el reporte de PROMÉXICO 2016 los refrigerios fritos generaron en México un mercado con valor de 111.4 mil millones de pesos que corresponden a una producción de 40.042 toneladas, generyo 6.567 empresas en el sector; y se ha reportado que existe una gran variedad de botanas, que tienen características de sabor diferente como son: papas, tortilla chips, chicharrones de harina de trigo, chicharrón de cerdo, cacahuates, habas, garbanzos, frutas y vegetales deshidratados y otras semillas (Industria Alimentaria, 2016).

#### **2.1.1 Consumo de botanas en México**

Las botanas en México, al igual que en otros países del mundo, son el producto que cubre las necesidades de los consumidores, en cuanto a: accesibilidad, precio, buen sabor y una amplia variedad de gustos y porciones, no es exclusivo de una clase social y está enfocada a todas las edades (De La Cruz *et al.*, 2015).

Los consumidores actualmente están más informados y prefieren eliminar grasas trans, aumentar la fibra, y optimizar los beneficios de los cereales y leguminosas como una alternativa de un refrigerio sano y con ello disminuir la ingesta de alimentos con alto contenido calórico y por tanto disminuir el riesgo a desarrollar un estrés oxidativo que conlleve al desarrollo de enfermedades no trasmisibles (Wang and Kaiser, 2018). Esta es una tendencia que permanecerá por mucho tiempo, no solo entre los consumidores adultos sino también entre los jóvenes y niños que ahora se interesan en mantenerse saludables y activos. A pesar de la recesión, los consumidores siguen ingiriendo los productos nutricionales. En México el consumidor tiene el hábito por los productos a base de maíz y papa, nuestra

cultura y raíces siguen arraigadas. Lo que conlleva a proponer refrigerios a partir de cereales y leguminosas ya que el consumo *per cápita* de botanas es de 3.8 kilogramos, mientras que para las papas fritas el consumo solo llega a 1.4 kilogramos (Industria Alimentaria, 2016).

## 2.2 Galleta

La Norma Mexicana NMX-F-006-1983 dice que la galleta es el producto elaborado con harinas de trigo, avena, centeno, harinas integrales, azúcares, grasa vegetal y/o aceites vegetales comestibles, agentes leudantes, sal yodatada; adicionados o no de otros ingredientes y aditivos alimenticios permitidos los que se someten a un proceso de amasado, moldeado y horneado (Norma Mexicana, 1983).

Las galletas son productos horneados populares con una textura y sabor único, son ampliamente consumidos como una botana por todas las generaciones. Sin embargo las galletas son usualmente hechas de harina de trigo y la mayoría de las formulaciones presentan alto niveles de calorías y bajo contenido en fibra (Goebel, 2017). Actualmente las galletas se consumen como refrigerio y/o para acompañar algunos alimentos. Con el creciente interés de los consumidores por llevar un estilo de vida saludable, muchos investigadores han realizado estudios promoviendo el uso de ingredientes con mayor contenido de agentes cuyo consumo aporte beneficios a la salud (Grigor *et al.*, 2016).

De acuerdo con la cámara nacional de la industria molinera de trigo, el mercado de galletas en México genera un volumen de venta de más de 758 miles de toneladas anuales, mismo que se divide en galletas dulces, con el 90 % del mercado; y galletas saladas con el 10% restante. Lo anterior significa que el consumo *per cápita* de galleta en México es de alrededor de 6.68 kilogramos al año. Mientras que países como Estados Unidos y Argentina se encuentran entre los mayores consumidores en el mundo con más de 9.5 kilogramos anuales por habitante. Específicamente en lo que se refiere al volumen de venta de galletas dulces, este fue de 768 mil toneladas, para el año 2014. De acuerdo a cifras del INEGI, el volumen de ventas de galletas dulces de fabricación industrial en el año 2014, excluyendo las elaboradas por la industria panificadora, se segmentó en

galletas sin relleno, 27%; de soda, 25%; rellenas, 25%; cubiertas, 15%; con malvavisco, 5%; y surtidas, 3%. A pesar del crecimiento que tuvo la industria galletera en los últimos años, el impuesto a los alimentos de alto contenido calórico afectó negativamente las ventas de galletas dulces durante el año 2014, lo que implicó una caída del 3% en el volumen de las ventas con relación al año previo. En consecuencia, el valor de las ventas tuvo una caída del 8.4%, al alcanzar solamente 27 mil 116 millones de pesos (Monroy-Carrillo *et al.*, 2014).

La incorporación de ingredientes como harina de leguminosas, concentrados o aislados de cereales permite la producción de productos horneados nutricionalmente mejorados con alto contenido de proteínas. Algunos estudios se han realizado sobre la suplementación de la harina de trigo con ingredientes a base de leguminosas como harina de lupino (*Lupinus albus*), harina de chícharo (*Pisum sativum*), harina de haba (*Vicia faba*), harina de frijol blanco (*Phaseolus vulgaris*) y harina de soya (*Glycine max*) genero productos horneados enriquecidos. La sustitución con productos a base de leguminosas permite mejorar productos horneados compensando la deficiencia del trigo en lisina y treonina dos aminoácidos esenciales para el ser humano (Chyra-Hioe *et al.*, 2016; Udomkun *et al.*, 2019; Verni *et al.*, 2019).

La formulación de una barra de frijol (*P. vulgaris*) y avena (*A. sativa*) presento un buen perfil nutrimental y nutracéutico, y en un estudio de intervención en mujeres con triacilglicéridos altos el consumo de la barra como redujo significativamente los niveles de triglicéridos, sentyo un precedente en la prevención de la hipertrigliceridemia (Ramírez-Jiménez *et al.*, 2018).

Chauhan *et al.*, (2015) desarrollaron un galleta con harina de amaranto germinado y crudo, con alto contenido de fibra dietética, sin gluten, y reportaron una capacidad antioxidante mayor que las galletas comerciales y con gran aceptabilidad por los grupos consumidores.

### **2.3 Alimentos funcionales**

Los alimentos funcionales (AF) son alimentos tradicionales o nuevos alimentos que tienen apariencia similar a la de un alimento convencional, se consumen como

parte de una dieta normal con la característica particular de que alguno de sus componentes, sea o no nutriente, ha demostrado que presenta propiedades fisiológicas benéficas y/o reduce el riesgo de contraer enfermedades no transmisibles (ENTs) más allá de su valor nutritivo tradicional (Abuajah *et al.*, 2015; Martirosyan y Singh, 2015).

Estos productos contienen componentes fisiológicamente activos de origen vegetal o animal y pueden reducir el riesgo de enfermedad cardíaca, centrándose principalmente en los factores de riesgo establecidos, como la diabetes, la hipertensión y el nivel de lípidos en la sangre (Asgary *et al.*, 2018).

En personas con aportes insuficientes o en pacientes con ENTs los alimentos funcionales pueden jugar un papel clave de armonización y ajuste de muchos nutrientes y no nutrientes de interés para la salud (Abuajah *et al.*, 2015).

### **2.3.1 Generalidades de los alimentos funcionales**

Los hábitos de alimentación han sido considerados como un factor importante asociado a la salud. El consumo de frutas, verduras y algunos alimentos de tradición culinaria o autóctonas en nuestro país han sido sustituidos por alimentos ricos en azúcares refinadas, grasas y bebidas edulcoradas, entre otras (Appendini y Quijada, 2016). Este exceso de calorías, grasas saturadas, colesterol, triglicéridos, aunado a factores genéticos, son algunos de los desencadenantes de enfermedades no transmisibles como: obesidad, diabetes tipo 2 y complicaciones cardiovasculares entre otras (Stefan *et al.*, 2018).

Esta situación ha conllevado a que los consumidores sean más conscientes con respecto a lo que comen y demyan productos más nutritivos y con el plus de beneficio a la salud (Kaur y Singh, 2017). Tanto las leguminosas como los cereales presentan diversos compuestos bioactivos y su combinación complementa su deficiencia obteniendo sinergia entre sus compuestos bioactivos aumentado su efecto beneficioso a la salud (Ramírez-Jiménez *et al.*, 2018).

Los principales compuestos bioactivos presentes en plantas son los polifenoles y su principal potencial biológico es la capacidad antioxidante; pudiendo presentar

también otras propiedades como: antibacterianos, antivirales, hipotensivos, antiinflamatorios, hipocolesterémicos, anticancerígenos, entre otras (Olivares-Vicente *et al.*, 2018).

Los alimentos funcionales han evolucionado como estrategias para prevenir el riesgo de desencadenar estrés oxidativo, y por tanto, de desarrollar enfermedades no transmisibles. Una gran cantidad de productos alimenticios funcionales han surgido en los últimos años mediante su enriquecimiento con compuestos fitoquímicos (Stratton *et al.*, 2015). Un ejemplo de estos son los fitoesteroles incluidos en alimentos, los cuales muestran reducción en los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés), que se relaciona con la reducción de riesgo de enfermedades cardiovasculares).

El enfoque innovador en este tipo de alimentos ha venido avalado por el desarrollo de la investigación bioquímica y biológica básica, así como del metabolismo en humanos; también han contribuido los nuevos avances en las tecnologías relacionadas (Shi *et al.*, 2016). Lo anterior permite a las industrias alimentarias, y a los investigadores, el desarrollo de nuevos productos con un valor potencial añadido en el mercado; uno de sus aspectos más notables es el desarrollo de alimentos en un diseño específico y de productos con funciones adicionales a las del alimento original (Abuajah *et al.*, 2015; Santeramo *et al.*, 2018).

#### **2.4 Chícharo (*Pisum sativum*)**

El chícharo (*Pisum sativum*) pertenece a la familia de cultivos de leguminosas de clima frío, comúnmente llamadas “pulses”. Los 5 tipos de chícharos más sembrados alrededor del mundo son el verde, de maple, Australiano de invierno, marrowfat y amarillo (Roy *et al.*, 2010). Los chícharos son ricos en carbohidratos, proteína, fibra dietética y minerales, y se complementan en cuanto a su deficiencia de aminoácidos (aa) con cereales (Lam *et al.*, 2018).

El chícharo es el primer cultivo domesticado en el mundo y ampliamente sembrado en zonas de temporal. Los chícharos son considerados una fuente importante de proteína (especialmente rica en aminoácidos esenciales como triptófano y lisina; 21-25%), carbohidratos, alto contenido de fibra, vitaminas del

complejo B, ácido fólico y contenido de minerales tales como calcio, hierro y potasio y bajo contenido de lípidos (Ng *et al.*, 2015; Stanisavljević *et al.*, 2016). Los chícharos también son considerados como fuente de compuestos bioactivos con beneficio a la salud y se sugiere pueden ayudar en efectos terapéuticos, tales como la disminución de lipoproteínas de baja densidad, riesgos a desarrollar enfermedades cardíacas y diabetes tipo 2, así como la prevención de varias formas de cáncer (Rungruangmaitree y Jiraungkoorskul, 2017; Awosika y Aluko, 2019). Convirtiendo al chícharo en un producto agrícola importante, siendo ocupado en la dieta en diversos alimentos procesados y explotado como agente funcional (Ma *et al.*, 2018; Sharma *et al.*, 2015).

#### **2.4.2 Producción de chícharo**

Los chícharos, nativos del sureste de Asia, son uno de los primeros productos cultivados para su venta. Son cultivados en países como Canadá, Estados Unidos, Afganistán, Etiopía y países Europeos (Bodah *et al.*, 2016).

El chícharo es la segunda leguminosa más importante a nivel mundial la cual es sembrada aproximadamente en 25 millones de acres (100 millones de hectáreas). Los países con mayor producción de chícharo son China, India, Francia y el Reino Unido, según la organización agrícola de alimentos (FAO por sus siglas en Inglés). Las leguminosas se cultivaron en el 14,5% de la superficie cultivable en 2016, lo que representa el 12,5% de la producción de todos los cultivos de cereales (Watson *et al.*, 2017). El principal productor de chícharo seco es Canadá, Rusia y China abarcó el 30%, 15% y 10% del mercado mundial (Nosworthy *et al.*, 2017).

#### **2.4.3 Composición química del chícharo**

La composición del chícharo puede ser modificada por factores ambientales como: ubicación, estrés biótico y abiótico. Los carbohidratos son el mayor componente del chícharo y su contenido en crudo está entre 33.4-49.4 %; el contenido de la fibra total dietética está en el intervalo entre 14.3-16.8 % y el contenido de almidón resistente está entre 8.1-58 %, dependiendo de la variedad (Hoover *et al.*, 2010).

**Tabla 1.** Contenido nutrimental del chícharo

| <b>Elemento</b>          | <b>Contenido</b> |
|--------------------------|------------------|
| <b>Energía (Kcal)</b>    | 75-83            |
| <b>Lípidos (g)</b>       | 0.48-1.5         |
| <b>Fibra (g)</b>         | 4.25-4.7         |
| <b>Ácidos grasos (g)</b> | 1.2              |
| <b>Proteínas (g)</b>     | 6.4-6.9          |
| <b>Carbohidratos (g)</b> | 10.8-12.3        |
| <b>Ca (mg/kg)</b>        | 21-36            |
| <b>Zn (mg/kg)</b>        | 0.42-1.1         |
| <b>Cl (mg/kg)</b>        | 39-40            |
| <b>P (mg/kg)</b>         | 304-357          |
| <b>Fe (mg/kg)</b>        | 1.2-2.8          |
| <b>Mg (mg/kg)</b>        | 21-34            |
| <b>Mn (mg/kg)</b>        | 0.24-0.66        |
| <b>K (mg/kg)</b>         | 304-357          |
| <b>Na (mg/kg)</b>        | 1-11             |

(Boye y Ma, 2015)

El chícharo contiene cantidades considerables de proteínas entre 20.2-30.9 %. Las proteínas mayoritarias en chícharo son albumina y globulina cuyos contenidos de la proteína total son 15-25 % y 50-60 % respectivamente (Boye y Ma, 2015). En la Tabla 1 se muestra la composición del chícharo.

#### **2.4.4 Composición nutraceutica del chícharo**

Las propiedades funcionales de las proteínas han sido clasificadas acorde a sus mecanismos de acción en tres grandes grupos: (1) propiedades relacionadas con adsorción de grasas, solubilidad y cinéticas; (2) propiedades relacionadas con características estructurales de la proteínas y reológicas; (3) propiedades

relacionadas con características superficiales de las proteínas (Shevkani *et al.*,2015). Sin embargo la más importante propiedad funcional de las proteínas incluidas en los alimentos es su solubilidad y variaciones reológicas las cuales son relacionadas con el peso molecular y estructuras de las proteínas (Day, 2013).

Las propiedades nutricionales y su impacto en la salud de leguminosas son temas de creciente interés por ser una fuente de proteína accesible para todos los estatus sociales. Se ha informado en la literatura que el consumo frecuente de chícharo puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares diabetes, y tiene efecto protector contra algunos tipos de cáncer como cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de recto ( Boye y Ma 2015).

#### **2.4.5 Aislado proteico de chícharo**

El aislado de proteína de leguminosas (mayormente chícharo y lupinos) debido a sus características nutricionales y nutracéuticas, incluyendo digestibilidad y baja alergenicidad permite, que ésta pueda ser usada en una gran variedad de productos con potencial benéfico para la salud. El Tabla 2 muestra el ejemplo del uso de aislados de proteína de chícharo de acuerdo a sus propiedades funcionales (Berghout *et al.*, 2015).

La proteína de chícharo como concentrado o aislado es usado como ingrediente funcional primario para incrementar las cualidades nutricionales y para proporcionar características sensoriales deseables tales como estructura, textura, sabor y color para formular productos alimenticios.

Los concentrados y aislados de proteína son usados hoy en día por la industria alimentaria los mayormente ocupados son los derivados de soya, el suero de leche y el trigo pero por causas de las restricciones dietarias y preferencias (relacionada con alergias) la manufactura de alimentos y los consumidores están buscando fuentes alternas de proteínas (Toews y Wang, 2013). Además la proteína del proveniente del chícharo se ha empleado con éxito en mantecada libres de gluten (Shevkani *et al.*, 2014).

**Tabla 2.** Propiedades funcionales y recomendaciones de uso de aislados proteicos comerciales.

| Propiedades                               | Propulses™<br>Pea, Canadá                       | Nutri-<br>Roquette<br>Francés | Nutralys<br>Roquette<br>Francés                     | ®<br>grupo  | Pisane®<br>grupo Belga               | ®<br>Cosucra |
|---|---|-------------------------------|---|-------------|--------------------------------------|--------------|
| Solubilidad                               | Baja dependiendo de buena dispersión en bebidas | (5-20% del pH) usado          | Alta muy dispersante                                | solubilidad | Usado en batidos a base de vegetales |              |
| Emulsificación                            | Información disponible                          | no                            | Buena capacidad emulsificante                       |             | Información disponible               | no           |
| Espumante                                 | Información disponible                          | no                            | Información disponible                              | no          | Información disponible               | no           |
| Gelatinización/<br>Formación de películas | Fuerte y estirable<br>Micro encapsulación       | película                      | Gel firme<br>Bueno para la formulación de alimentos |             | Información disponible               | no           |
| Otros                                     | Información disponible                          | no                            | Excelente disolverse en agua y grasas               | para        | Información disponible               | no           |

(Arntfi y Maskus, 2011)

Las aplicaciones pueden variar desde ingredientes en productos tradicionales hasta usos en nuevos productos alimenticios como en películas o en micro encapsulación. El uso del aislado proteico de chícharo es ampliamente difundido como por ejemplo en los alimentos comunes tales como bebidas, barras, alimentos procesados, postres, refrigerios, salsas y panes (Shevkan et al, 2015).

## **2.5 Avena (*Avena sativa*)**

### **2.5.1 Generalidades**

La avena (*Avena sativa*) es uno de los cereales con mayor importancia a nivel mundial; es rica en proteínas, fibra dietética, grasas, vitaminas, minerales y oligoelementos en concentraciones óptimas, para una dieta sana, dentro la que destacan los  $\beta$ -glucanos, relacionados con reducción de colesterol en sangre (Jena *et al.*, 2018).

Actualmente la industria ha incrementado el interés por desarrollar alimentos funcionales a partir de cereales, en donde la avena ha cobrado interés (Sterna *et al.*, 2016).

La composición química y nutricional es única en la avena dentro de los cereales, lo que sugiere que los beneficios no pueden limitarse a sólo un efecto reductor del colesterol, y como se ha demostrado por investigaciones adicionales, puede tener otros beneficios favorables para la salud (Nwachukwu *et al.*, 2015).

Su harina posee 14% de proteínas, 7% de grasas y 68% de carbohidratos, se incluyen a las fibras soluble (destacando los  $\beta$ -glucanos) e insoluble (Morales-Polanco *et al.*, 2017).

El consumo diario de 3 g aproximadamente de fibra soluble puede disminuir el colesterol total en 0.13 mmol/L en hipocolesterolemicos y 0.41 mmol/L en hipercolesterolemicos (Connolly *et al.*, 2016).

La avena es el único alimento que ha reconocido la Asociación de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA por sus siglas en Ingles), como cardioprotector (Kelly *et al.*, 2017).

### **2.5.2 Producción de avena**

La avena ha sido sembrada desde hace cientos de años como alimento para ganado, ocupando el 74 % de la producción mundial para esta actividad (Strychar, 2011); por otro lado la avena no fue aceptada en la alimentación humana hasta el siglo XIX (Abu-Ghannam y Jaiswal, 2015). Cabe destacar que además por mucho tiempo la avena generalmente fue consumida como harina, pero actualmente está

presente en cereales para el desayuno, bebidas, pan, y alimentos para los niños (Boz, 2015; Cooper *et al.*, 2015).

La producción de grano de avena ocupa el sexto lugar de importancia a nivel mundial, apenas después del maíz (*Zea mays*), el trigo (*Triticum aestivum*), la cebada (*Hordeum vulgare*), el sorgo (*Sorghum spp*) y el mijo (*Pennisetum glaucum*), en orden decrecientes. Rusia, Canadá, Estados Unidos, la Unión Europea y Australia producen el 77 % del grano de avena sembrado en el mundo (Strychar, 2011).

En la Figura 1 está representada la producción de avena en Marzo 2015, donde se encuentran los mayores productores a nivel mundial y México con su aportación al mercado global.

El fruto de la avena es una cariósipide (Figura 2) (grano) surcado en el lado opuesto al embrión. El grano está cubierto por una cáscara la cual se desarrolla a partir del lema y la palea, esta representa entre el 30-40 % del peso total el grano; su composición principalmente es celulosa y hemicelulosa con pequeñas cantidades de lignina y compuestos fenólicos (Arendt y Zannini, 2013)

#### Millones de toneladas de avena en Marzo del 2015

■ Estados Unidos ■ Unión Europea ■ Rusia ■ Canadá ■ Australia ■ México

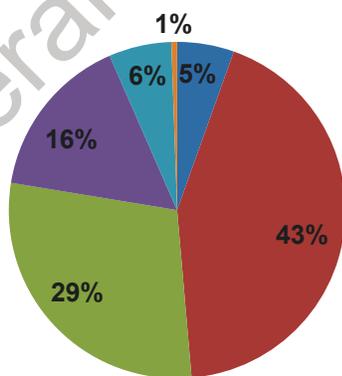


Figura 1. Producción de avena (Fuentes-Pochat, 2013)

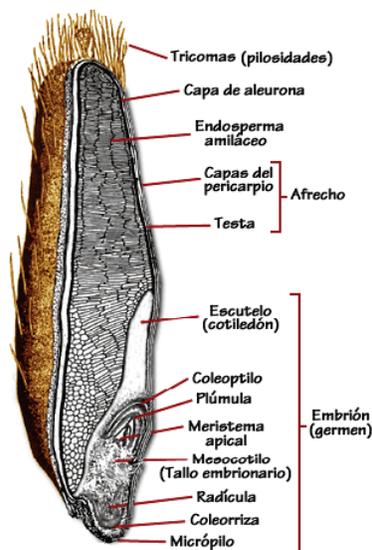


Figura 2. Morfología de una cariósida de avena (Crivaro *et al.*, 2006)

Dentro de la cáscara protectora del grano, muestra una apariencia similar a los otros cereales comunes como el trigo y la cebada; unque, el grano de avena es generalmente más alargado y delgado que los granos de trigo y cebada. Sin embargo está cubierto por numerosos tricomas localizados generalmente lejos del núcleo. El grano está compuesto principalmente por tres partes: el salvado, endospermo y embrión. El embrión pesa el 3 % del grano; el salvado del 38-40 % y el endospermo amiláceo es 58-60 %, la parte de aleurona es particularmente rica en vitaminas, minerales fitatos y componentes antioxidantes. La capa de salvado consiste en el pericarpio, la cubierta de la semilla, el núcleo, la capa de aleurona y una larga porción de subaleurone amiláceo (Arendt y Zannini, 2013).

### 2.5.3 Composición química

La composición química de la avena (*Avena sativa*) depende de la variedad y de las condiciones climáticas en que fue cultivada, sin embargo en términos generales el contenido de lípidos es de 7.68 % y de proteína 13 %. La parte comestible de la cascara de la avena contiene entre 10-12 % de fibra incluyendo 4.1-4.9 % de fibra soluble y 6-7.1 % de fibra insolubles también 16.89 % de

proteína y 6.9 % de ácidos grasos totales. El salvado de avena contiene entre 9.6-21 % de proteína cruda, 8.2-12 % de grasa cruda, el contenido de cenizas está entre 2-4.1 % (Hu *et al.*, 2014).

En la Tabla 3 se muestra la composición química de la avena sin cáscara y de su cáscara, incluyendo el contenido de cenizas, proteína, grasa cruda,  $\beta$ -glucano, calorías y humedad.

**Tabla 3.** Composición química de la avena (*Avena sativa* L.) y su cáscara.

| Elemento                 | Avena sin cáscara | Cáscara de avena |
|--------------------------|-------------------|------------------|
| Calorías (%)             | 426.06            | 419.7            |
| Proteína (%)             | 13.04             | 12.56            |
| Grasa cruda (%)          | 7.68              | 4.92             |
| Humedad (%)              | 7.63              | 9.62             |
| $\beta$ -glucano (%)     | 3.76              | 4.07             |
| Contenido de cenizas (%) | 1.71              | 1.87             |
| Ca (mg/kg)               | 520.39            | 500.42           |
| Na (mg/kg)               | 200.52            | 47.09            |
| Zn (mg/kg)               | 32.06             | 26.46            |
| Fe (mg/kg)               | 29.52             | 40.23            |

(Hu *et al.*, 2014).

#### 2.5.4 Composición nutracéutica

El incremento en el uso de la avena (*Avena sativa*) en la alimentación humana, ha permitido el desarrollo de investigaciones teniendo como principal objetivo la identificación de sus compuestos bioactivos. Las moléculas de interés son vitaminas, esteroides, polifenoles, fibra dietética, proteínas y péptidos. La actividad biológica de la mayoría de estos compuestos se refiere a capacidad antioxidante, disminución de colesterol y propiedades antiinflamatorias (Khang *et al.*, 2016).

En la avena, la mayoría de las fibras solubles son  $\beta$ -glucanos, que representan del 3-6% del total de peso. Aunque los  $\beta$ -glucanos también existe en la cebada y el trigo, el de la avena difiere en muchas de las propiedades fisicoquímicas, tales

como la solubilidad, gelificación y el peso molecular, lo que trae consigo diferentes funciones fisiológicas en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, la encapsulación de ácidos biliares, el incremento en la viscosidad en el intestino delgado y la fermentación en intestino grueso. Estas diferencias en la estructura de los  $\beta$ -glucanos pueden explicar la reducción de colesterol y niveles glucosa postpryial en sangre (Sofi *et al.*, 2017).

Las avenantramidas son fitonutrientes en la avena con propiedades biológicas importantes, como la actividad antiinflamatoria y antioxidante, y pueden participar en algunos de los efectos sobre la salud únicos de la avena. Así mismo, la avena es de interés debido su contenido de compuestos fenólicos, asociado a sus propiedades biológicas (Pridal *et al.*, 2018)

El  $\beta$ -glucano de la avena es un polisacárido lineal no ramificado que consiste en unidades de 1-4-O-ligado (70 %) y 1-3-O-ligado (30 %)  $\beta$ -D-glucopiranosil. El  $\beta$ -glucano está compuesto mayoritariamente por unidades de  $\beta$ -(1-3)-ligado a celutriosil y celutetraosil, que constituye cerca del 90 % de los polisacáridos del  $\beta$ -glucano (Zhu *et al.*, 2016). Se ha reportado que éste disminuye la concentración de colesterol total y LDL en plasma, sin afectar la concentración de HDL o triglicéridos, y reduce el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Zou *et al.*, 2015).

Los compuesto fenólicos y polifenólicos de origen natural son metabolitos secundarios presentes en cereales, frutas y vegetales, estos metabolitos protegen a la planta contra la radiación ultravioleta o el ataque de patógenos (Heleno *et al.*, 2015; Shahidi y Ambigaipalan, 2015). En los alimentos estas moléculas pueden contribuir a la estabilidad oxidativa; el consumo de los granos de cereal confiere protección contra el desarrollo de enfermedades no transmisibles como: obesidad, cardiovasculares, diabetes tipo 2 y cáncer (Anantharaju *et al.*, 2016; Redan *et al.*, 2016). Se ha informado que los polifenoles actúan como antioxidantes previniendo el daño de los radicales libre a los lípidos, proteínas, ADN, RNA y organelos de la célula (Maqsood *et al.*, 2015; Sevgi *et al.*, 2015).

Los compuestos fenólicos en la avena incluyen los ácidos fenólicos como el ácido ferúlico, ácido *p*-cumárico, ácido cafeico y vanilina; flavonoides y un grupo único de amidas llamadas avenantramidas; existen más de 24 avenantramidas en la avena pero solo 5 estructuras han sido completamente caracterizadas (Ortiz-Robledo *et al.*, 2013). Las más abundantes son la avenantramida 2c, 2f y 2p; estas tres poseen fuerte actividad de eliminación de radicales libres, reportado en ensayos *in vitro*. Una mezcla de avenantramidas pueden regular la expresión de adhesión de moléculas e inhibir la producción de citosinas pro-inflamatorias, como la interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) (Hitayezu *et al.*, 2015; Tong *et al.*, 2014).

Por otro lado, los fructanos son carbohidratos que consisten mayoritariamente de fructosa y unidades de glucosa; la inulina que es una oligofructosa y el fructoaligosacarido son los más conocidos, debido a su efecto positivo a la salud (Roberfroid *et al.*, 2010). La inulina, por su capacidad antioxidante, presenta efecto protector contra lipopolisacáridos que inducen daño en el tejido de la mucosas del colon (Pasqualetti *et al.*, 2014).

Existe evidencia de que los fructanos afectan a la salud, no sólo por su impacto en la composición microbiana del colon, sino también por mecanismos directos (Peshev y Van den Ende, 2014). Se ha demostrado el efecto inmunológico de los fructanos debido a la estimulación de receptor Toll (receptor relacionado con respuestas a agentes infecciosos, y estimulan una variedad de respuestas inflamatorias) y para proteger la subcapas de mucosa del colon contra la oxidación de proteínas (Vogt *et al.*, 2013, 2014; Pasqualetti *et al.*, 2014).

## **2.6 Enfermedades relacionadas con la dieta**

Las enfermedades no transmisibles son la principal causa de muerte en todos los continentes, excepto África; de acuerdo con estimaciones en el 2020 el mayor incremento en la mortalidad se dará por este tipo de patologías, las cuales comprenden las enfermedades cardiovasculares (17.5 millones de muertes anuales), seguido por cáncer (7.7 millones de muertes) y diabetes tipo 2 (con 1.5 millones).

En términos de muertes atribuibles, el principal factor de riesgo en todo el mundo es la presión arterial elevada con el 17 % de muertes, seguida del incremento de los niveles de glucosa en sangre (6.5 %), la inactividad física (6.5 %), el sobrepeso y la obesidad (5.4 %) (WHO, 2015). También es alarmante el rápido incremento en el número de niños con sobrepeso, que ya se presenta en países con bajo y mediano desarrollo (Roura y Arulkumaran, 2015). La Organización Mundial de la Salud (WHO/por sus siglas en inglés) reconoció el impacto que tienen las muertes ocasionadas por las enfermedades crónicas no transmisibles, con cerca de 36 millones de muertes y de éstas cerca del 80% (29 millones) ocurren en países sub desarrollados y en desarrollo. También reporta que más de 9 millones de muertes ocurren en personas menores a 60 años de edad (Roura y Arulkumaran, 2015; WHO, 2015). También se ha informado que las dislipidemias se desarrollan antes que las enfermedades cardiovasculares (Jellinger *et al.*, 2017). Algunos factores de riesgo en el desarrollo de este tipo de patología pueden ser no modificables (edad, género y genotipo) y modificables (ingesta dietaría, fumar, estrés, sobre peso y sedentarismo) (Oggioni *et al.*, 2015). Los costos de salud pública de las enfermedades crónicas no trasmisibles asociadas con la dieta y el estilo de vida aumentan la preocupación de los gobiernos e individuos. Entre otras iniciativas para prevenir este problema se encuentra la mejora en la dieta, incluyendo alimentos funcionales y la actividad física (Brown *et al.*, 2015; Rhodes *et al.*, 2017).

## 2.7 Dislipidemia

Las dislipidemias son un trastorno en el metabolismo de lípidos y se caracterizan por el aumento de la concentración de triglicéridos en plasma ( $\geq 1.7$  mmol/L), reduciendo la concentración de la lipoproteínas de alta densidad (HDL  $< 1.4$  mmol/L en varones y  $< 1.29$  mmol/L en mujeres) (Xiao *et al.*, 2016). Se ha reportado que estas alteraciones tienen un gran potencial pro-aterogénico, de modo que esta forma de dislipidemia ha sido apropiadamente definida como la dislipidemia aterogénica (Schofield *et al.*, 2016). Las dislipidemias causan anomalías metabólicas tales como: (1) incremento de la producción de

lipoproteínas ricas en triglicéridos provenientes del hígado e intestino, (2) incremento de la síntesis de colesterol, (3) retraso en la degradación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, (4) incremento del catabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (Hager *et al.*, 2017).

Sin embargo no se sabe cuál de estas anomalías es las más relevantes en determinar el fenotipo típico de lípidos de las dislipidemias Tabla 4. Aún cuyo las evidencias indican que la producción de las lipoproteínas de muy baja densidad por el hígado tienen un importante por el rol en las dislipidemias (Katsuyama *et al.*, 2014).

Estudios *in vivo* muestran que el rasgo predominante de las dislipidemias es el incremento de la tasa de producción por parte del hígado de la apolipoproteína B (Apo-B) y lipoproteína de muy baja densidad. producción de lipoproteínas de muy baja es la determinación más fuerte de la concentración en plasma de triglicéridos y está significativamente relacionada con el índice de sensibilidad a la insulina (Arca, 2015; Taskinen y Borén, 2015).

La mayor afluencia de lipoproteínas de muy baja densidad dentro del torrente sanguíneo no sólo determina la hipertrigliceridemia si no es también considerada como la mayor causa de las anomalías lipídicas de las dislipidemia ya que da lugar a la eliminación retardada de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y formación de pequeñas lipoproteínas de baja densidad (Jimenez-Montero y Haft, 2015; Mooij *et al.*, 2015).

En la presencia de hipertrigliceridemia, el contenido de colesterol de las lipoproteínas de bajas densidad disminuye dyo lugar al incremento de triglicéridos debido a la mayor actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol; la circulación de esta enzima promueve el intercambio de los esterios de colesterol con los triglicéridos entre las lipoproteínas de muy baja densidad y las lipoproteínas de baja densidad (Gya *et al.*, 2018). El desarrollo de las pequeñas lipoproteínas de baja densidad en la obesidad está fuertemente asociado al incremento de la concentración de triglicéridos y no dependientes de la masa total de la grasa corporal (Olivecrona, 2016).

**Tabla 4.** Clasificación de las dislipidemias.

| Clasificación                             | Tipos de Dislipidemias  | Características  |
|---|---|--|
| Clasificación de Fredrickson o fenotípica | Tipo I  | Quilomicrones y TG aumentados<br>LDL y Colesterol aumentados   |
|   | Tipo IIa  | LDL, VLDL, Colesterol y TG aumentados  |
|   | Tipo IIb  | $\beta$ -VLDL, Colesterol y TG aumentados  |
|   | Tipo III  | VLDL y TG aumentados   |
|   | Tipo IV   | Quilomicrones, VLDL, Colesterol y TG aumentados  |
| Clasificación genética                    | Hipercolesterolemia familiar monogénica                             | Deficiencia en el receptor de LDL  |
|   | Hipercolesterolemia familiar poligénica                             | Hiperproducción de apoB100   |
|   | Hiperquilomicronemia  | Se acumulan IDL, VLDL y los quilomicrones remanentes - defecto en la ApoE o en el receptor de ApoE - asociada con diabetes |
|   | Hipertrigliceridemia familiar                                       |  |
| Disbetalipoproteinemia                    | Hiperlipidemia mixta  |  |
| Clasificación simplificada                | Hipercolesterolemia<br>Hipertrigliceridemia<br>Hiperlipidemia mixta | CT > 200 mg/dl con TG < 200 mg/dl<br>TG > 200 mg/dl con CT < 200 mg/dl<br>CT > 200 mg/dl con TG > 200 mg/dl                |

ATP-III; 2003 (TG=triglicéridos; LDL=lipoproteína de baja densidad; VLDL=lipoproteína de muy baja densidad; CT=colesterol total)

La hidrólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos está asociada con la obesidad porque reduce la actividad de lipasas de las lipoproteínas, la enzima que regula la lipólisis de triglicéridos en las lipoproteínas de muy baja densidad y quilomicrones intestinales (Quispe *et al.*, 2016). Existen reportes que sugieren que también el metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad puede ser alterado en individuos obesos principalmente asociado a la reducción de la expresión del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (Ivanova *et al.*, 2017).

Por otra parte la lipólisis de las lipoproteínas de alta densidad ricas en triglicéridos por las lipasas hepáticas resultan en pequeñas lipoproteínas de alta densidad; con la reducción de la afinidad por la apoproteína A-1 (Apo A-I), la cual lleva a la disociación de la Apo A-I de las lipoproteínas de alta densidad (Chistiakov *et al.*, 2016). Esto impulsa el decremento de los niveles de las lipoproteínas de alta densidad y una reducción de la circulación de las partículas de lipoproteínas de alta densidad con el deterioro del transportador de colesterol (Schaefer *et al.*, 2016).

### **2.7.1 Metabolismo de lípidos**

Se podría suponer que la vía de síntesis de ácidos grasos sería el reverso de su vía de oxidación. Sin embargo, esto no permitiría una regulación distinta para estas dos vías aun cuando estas vías están separadas en distintos compartimientos intracelulares (Chitraju *et al.*, 2017).

La vía de síntesis de los ácidos grasos ocurre en el citoplasma, mientras que su oxidación sucede en la mitocondria; la otra diferencia importante es el uso de co-factores nucleótidos. La oxidación de las grasas incluye la reducción del FAD<sup>+</sup> y NAD<sup>+</sup>. La síntesis de las grasas involucra la oxidación de NADPH. Sin embargo, la química esencial de los dos procesos son el reverso uno del otro (Qu *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2017). Tanto la oxidación como la síntesis de la grasa utiliza un intermediario activado de dos carbonos, acetil-CoA. Sin embargo, la acetil-CoA en

la síntesis de la grasa esta temporalmente unida al complejo enzimático como malonil-CoA (Cantó *et al.*, 2015).

La síntesis de la malonil-CoA es el primer paso para la síntesis de ácidos grasos y la enzima que cataliza esta reacción, es la acetil-Coa carboxilasa (ACC), es el paso más importante de la regulación de la síntesis de ácidos grasos. Como la mayoría de enzimas que transfieren CO<sub>2</sub> a sustratos, la ACC requiere como cofactor a la biotina (Li *et al.*, 2015); Figura 3.

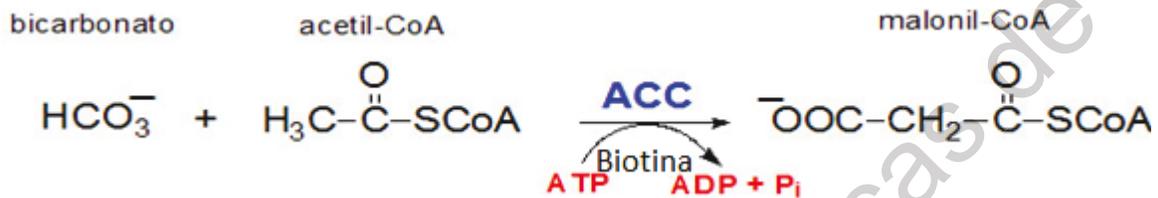


Figura 3. Síntesis de la enzima malonil-CoA (Li *et al.*, 2015).

En forma muy parecida a la β-oxidación, la síntesis de ácidos grasos de cadena no ramificada, ocurre por medio de seis reacciones recurrentes que se muestran un poco más abajo, hasta que se produce el ácido palmítico de 16 carbonos (Wei *et al.*, 2016). Estas reacciones son llevadas a cabo por la ácido graso sintasa II (FASII), la cual por lo general contiene múltiples enzimas que actúan como un complejo (Röhrig and Schulze, 2016). La FASII se encuentra presente en procariontas, plantas, hongos, y parásitos, como así también en las mitocondrias (Lochner *et al.*, 2015).

En los animales, como así también en algunos hongos tales como la levadura, estas mismas reacciones ocurren en el complejo ácido graso sintasa I (FASI), una enorme proteína dimérica que posee todas las actividades enzimáticas necesarias para producir un ácido graso (M. Da Wang *et al.*, 2016). La FASI es menos eficiente que la FASII; sin embargo permite la producción de un mayor número de moléculas, incluyendo a los ácidos grasos de cadena media, por medio de una terminación temprana de la cadena (Yasumoto *et al.*, 2016).

Una vez que se ha formado el ácido graso saturado de 16 carbonos (16:0), este puede sufrir una serie de modificaciones, que desembocan en la desaturación y/o en la elongación (Y.Y. *et al.*, 2015). La elongación comenzando con el estearato

(18:0), ocurre principalmente en el retículo endoplasmático por varias enzimas unidas a membrana (Beld *et al.*, 2015). Los pasos enzimáticos involucrados en este proceso de elongación son básicamente los mismos que los que lleva a cabo la FAS, pero los cuatro pasos sucesivos principales de la elongación son llevados a cabo por proteínas individuales, las cuales se pueden encontrar asociadas físicamente (Chitraju *et al.*, 2017).

El colesterol tiene papeles biológicamente importantes tanto en la estructura de la membrana celular como también en ser un precursor para la síntesis de las hormonas esteroideas y de ácidos biliares. El colesterol que proviene de una vía endógena (síntesis de novo) se transporta en la circulación en partículas de lipoproteínas así como los ésteres del colesterol, la forma en la cual el colesterol se almacena en células (García-Linares *et al.*, 2015).

La síntesis y el uso del colesterol se deben regular finamente para prevenir la sobre-acumulación y el depósito anormal de colesterol en el organismo. Es de particular importancia clínica el depósito anormal de colesterol y de las lipoproteínas ricas en colesterol en las arterias coronarias. Este depósito que eventualmente lleva a la aterosclerosis, es el factor principal para el desarrollo de las enfermedades de las arterias coronarias (Lewis *et al.*, 2015).

### **2.7.2 Biosíntesis de lípidos**

La tasa de síntesis de ácidos grasos se controla por el equilibrio entre la acetil Coa carboxilasa (ACC) monomérica y la ACC polimérica. La actividad de la ACC requiere polimerización. Este cambio conformacional es incrementado por el citrato e inhibido por los ácidos grasos de cadena larga. La ACC también es regulada por fosforilación (Svensson *et al.*, 2016).

Los ácidos grasos se almacenan como triglicéridos (TG) en todas las células para ser utilizados cuando sea necesario. Los TG están formados por moléculas de glicerol a las que tres ácidos grasos han sido esterificados (Bai *et al.*, 2017). Los ácidos grasos que están presentes en los TG son predominantemente saturados. La estructura más importante en la formación de los TG, en tejidos diferentes al adiposo, es el glicerol (Syamsuddin y Hameed, 2016). Los adipocitos no tienen la

cinasa de glicerol, por tanto, el precursor para la síntesis de TG en el tejido adiposo es la dihidroxiacetona fosfato (DHAP), que se produce en la glucólisis (Oh *et al.*, 2015). Esto significa que los adipocitos deben tener glucosa para ser oxidada y así poder almacenar ácidos grasos en forma de TG. La DHAP también puede utilizarse para la síntesis de TG en otros tejidos que no sea el tejido adiposo, pero lo hace en menor cuantía que el glicerol (Bhyari *et al.*, 2015). Un poco menos de la mitad del colesterol en el cuerpo se deriva de la biosíntesis *de novo*; cada día, aproximadamente el 10% de la biosíntesis del colesterol se lleva a cabo en el hígado, y aproximadamente 15%, en el intestino; principalmente se sintetiza en el citoplasma y los microsomas a partir del grupo acetato de dos carbonos a acetil-CoA que alimenta la síntesis de ácidos grasos (Brown y Sharpe, 2015).

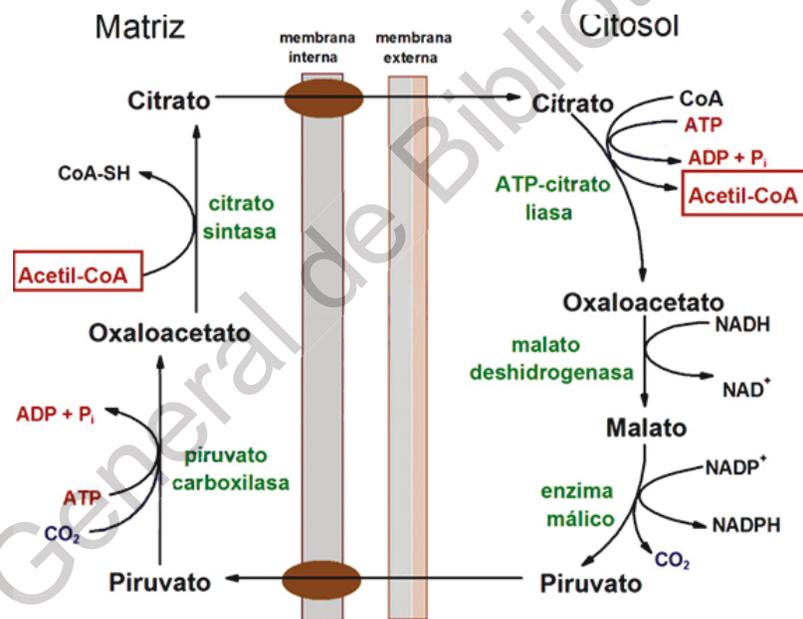


Figura 4. Origen de la acetil-CoA citoplasmática (Schug *et al.*, 2015).

Las unidades de acetil-CoA son convertidas a mevalonato por una serie de reacciones que comienzan con la formación de HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A). A diferencia de la HMG-CoA formada durante la síntesis de cetona en las mitocondrias, esta forma se sintetiza en el citoplasma, sin embargo, la vía y las enzimas necesarias son similares a las necesarias en la

mitocondria. Dos moles de acetil-CoA se condensan en una inversión de la reacción de tiolasa, formando acetoacetil-CoA. La enzima citoplásmica tiolasa implicadas en la biosíntesis del colesterol es acetoacetil-CoA tiolasa codificada por el gen ACAT2 (Vögeli *et al.*, 2018).

Los adultos sanos normales sintetizan colesterol en una proporción de aproximadamente 1 g/día y consumen aproximadamente 0.3 g/día. Un nivel relativamente constante de colesterol en la sangre (150–200 mg/dL) se mantiene principalmente mediante el control del nivel de síntesis *de novo*. El nivel de síntesis del colesterol es regulado en parte por la ingestión de colesterol en la dieta. El colesterol de la dieta y de la síntesis interna se utiliza en la formación de membranas celulares y en la síntesis de las hormonas esteroideas y de los ácidos biliares. La proporción más grande de colesterol se utiliza en la síntesis del ácido de biliares (Vik, 2015).

La disponibilidad de colesterol para las células se mantiene en un nivel constante por tres mecanismos distintos:

- Regulación de la actividad y de los niveles de HMG-CoAR.
- Regulación del exceso de colesterol intracelular libre por medio de la actividad de la acil-CoA: colesterol aciltransferasa, ACAT.
- La regulación de los niveles de colesterol del plasma por el receptor del LDL que permite su absorción y por el transporte reverso de este por las HDL.

La regulación de la actividad de la HMG-CoAR es el medio más importante para controlar el nivel de biosíntesis del colesterol. La enzima es controlada por cuatro mecanismos distintos: inhibición por retroalimentación, control de la expresión del gen, índice de degradación de la enzima y fosforilación-defosforilación (Liang *et al.*, 2015).

### 2.7.5 Uso de los lípidos

El colesterol se transporta en el plasma en forma predominante como ésteres del colesterol asociados a las lipoproteínas. El colesterol de la dieta se transporta desde el intestino delgado al hígado dentro de los quilomicrones. Además el colesterol sintetizado por el hígado, como el colesterol de la dieta que se encuentra en exceso en el hígado, se transportan en el suero dentro de las lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés) (Dawson, 2015). El hígado sintetiza lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL por sus siglas en inglés) y éstas se convierten a LDL por acción de la lipoproteína lipasa asociada con las células endoteliales (Peng *et al.*, 2013). El colesterol que se encuentra en membranas de las células puede ser extraído por las lipoproteínas de alta densidad (HDLs por sus siglas en inglés) por la enzima LCAT asociada al HDL. El colesterol adquirido desde los tejidos periféricos por la HDLs puede entonces transferirse a las VLDLs y a las LDLs por acción de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (apo-D) que está asociada con las HDLs (Angelin *et al.*, 2015). El transporte reverso del colesterol permite que el colesterol periférico sea devuelto al hígado por las HDLs. En última instancia, el colesterol se excreta en la bilis como colesterol libre o como sales de biliares después de la conversión a ácidos biliares en el hígado (Thacker *et al.*, 2015).

En promedio en un adulto que consume una dieta occidental, unos 1200-1700 mg de colesterol llegan a la luz intestinal diariamente. Sin embargo, solo 300-500 mg provienen directamente de la dieta; el resto procede de la bilis y su recirculación entero hepática (He *et al.*, 2019). Una vez en el lumen el colesterol es solubilizado junto con los triglicéridos y fosfolípidos en forma de micelas mixtas, gracias al papel anfipático de los ácidos biliares. Entre las proteínas que participan en la absorción intestinal del colesterol del colesterol cabe citar fundamentalmente a la proteína Niemann-Pick C1 (NPC1L1), el heterodimero formado por los transportadores de membrana ATP Binding Casette G5 y G8 (ABCG5 y G8), la enzima Acyl-coA colesterol acil transferasa 2 (ACAT2), el transportador ATP Binding Casette A1 y la translocasa de ácidos grasos (CD36) (Lim *et al.*, 2017).

El transportador NPC1L1 y CD36 resulta trascendental para el proceso de absorción del colesterol y triglicéridos, en estudios con ratones deficientes en NPC1L1 y CD36, el transporte se reduce de un 65% a un 75% además de que son considerados como dianas moleculares para la reducción en la absorción de lípidos, estos datos sugieren a que la entrada de colesterol y triglicéridos en el enterocito sigue una vía en común (Buttet *et al.*, 2016; Nihei *et al.*, 2018).

Uno de los candidatos que parece mediar la excreción del colesterol es el transportador ABCG5 y G8, ya que es capaz de excretar colesterol de vuelta desde el enterocito hacia el lumen intestinal, además mutaciones en estos transportadores son las responsables de la sitosterolemia que se caracteriza por la acumulación de los esteroides tanto en plasma como en tejidos.

Una vez que el colesterol es captado por el enterocito es mayoritariamente esterificado con ácidos grasos en C3 para formar ésteres de colesterol, en una reacción catalizada por la enzima ACAT2, posteriormente dichos ésteres serán empaquetados en quilomicrones y secretados hacia la linfa y seguirá la circulación portal hasta el hígado (L.S. Zhang *et al.*, 2015).

Por último el transportador ABCA1 es capaz de transportar colesterol desde el interior celular hacia las apolipoproteínas unidas a la superficie celular, se expresa también en los enterocitos, concretamente en la membrana basolateral, de esta forma las células intestinales pueden actuar como células periféricas capaces de participar en la formación de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Phillips, 2018).

### **2.7.6 Regulación del contenido celular del esteroles**

Los continuos cambios del contenido intracelular de colesterol ocurren por medio de la regulación de enzimas importantes para la síntesis de colesterol así como también por alteraciones en los niveles de los receptores en la superficie de las células para el LDL (Figura 5) (Valdés *et al.*, 2015). Cuyo las células tengan necesidad de colesterol estas inducirán su síntesis y absorción, inversamente cuyo la necesidad disminuye, la síntesis y la absorción disminuirán. La regulación de estos eventos se hace principalmente por cambios en la transcripción de

enzimas reguladoras que responden a los esteroides y por la degradación controlada de la HMG-COAR. La activación del control de transcripción ocurre por medio del procesamiento del factor de transcripción asociado a la membrana llamado proteína ligadora regulada por esteroles, (SREBP por sus siglas en inglés). La degradación de la HMG-COAR es controlada por la vía de la ubiquitina para la proteólisis (Ferrero *et al.*, 2015).

## 2.8 El tejido adiposo como órgano endocrino

Tradicionalmente, el tejido adiposo fue visto como el sitio de almacenamiento de energía en forma de TG durante la alimentación y liberador de ácidos grasos durante el ayuno para proporcionar combustible a otros tejidos (Kasher-Meron *et al.*, 2019). Sin embargo, hoy es evidente que tiene funciones fisiológicas importantes, secreta numerosas proteínas, las cuales participan en la regulación autócrina y parácrina dentro del propio tejido y además tienen efectos en la función de órganos distantes, tales como el músculo, páncreas, hígado y cerebro (Stephens *et al.*, 2019). De acuerdo con Bickel, Tansey, y Welte (2009) estas proteínas secretadas, las cuales fueron denominadas bajo el término común de adipocitoquinas o adipocinas se hallan implicadas en:

- La regulación del peso corporal (leptina, CRP30/adipoQ)
- La función del sistema inmune (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6)
- La función vascular (angiotensina e inhibidor del plasminógeno tipo 1),
- La función reproductiva (estrógenos).
- Desarrollo de la resistencia a la insulina (resistina)

Por lo tanto, se reconoce que el tejido adiposo, especialmente el visceral funciona como un órgano mayor endócrino (Meijel *et al.*, 2019). Estos conocimientos tienen implicaciones importantes para entender la relación fisiopatológica entre el exceso de grasa del cuerpo y los estados patológicos, tales como la resistencia a la insulina y diabetes mellitus, solo por nombrar algunas (Hasan *et al.*, 2019; Mtintsilana, Mickles, y Chorell 2019).

El tejido adiposo está formado por células adiposas (adipocitos) y un componente estromático/vascular en el que residen los pre-adipocitos. Los adipocitos, con un tamaño de 10 a 200 micras, son células redondeadas que contienen una vacuola lipídica que representa el 95% del peso celular y que desplaza al resto de los organelos hacia la periferia (Brasaemle, 2007; Bickel *et al.*, 2009). Existen dos tipos de tejido adiposo, y por lo tanto dos tipos de adipocitos diferentes que los forman:

- El tejido adiposo blanco, es el más abundante del organismo humano adulto y por lo tanto el mayor reservorio energético, el cual, como ya se mencionara éste depósito se hace en forma de TG, proveniente estos de los quilomicrones y VLDL circulantes. Es en éste tejido adiposo blanco donde se pone de manifiesto como órgano productor de sustancias con acción endócrina, parácrina y autócrina (Welte, 2015).
- El tejido adiposo pardo es el encargado de la termogénesis, su color se debe por la gran cantidad de mitocondrias que posee, las cuales expresan altas cantidades de UCP (uncoupling protein); proteínas desacoplan térs que producen una fosforilación oxidativa des acopladora, lo que produce disipación de energía en forma de calor (Lempradl *et al.*, 2015).

En condiciones normales el 80% del tejido adiposo está localizado en el tejido celular subcutáneo, mientras que el tejido adiposo visceral (TAV) representa menos del 20%. El TAV está constituido por adipocitos de un tamaño más reducido, con menor capacidad de almacenamiento, más vascularizado, con una mayor inervación simpática y con gran número de receptores 3-adrenérgicos, lo que facilita una mayor actividad metabólica (Brivanlou y Darnell, 2002).

En el aumento de la cantidad tejido adiposo se hallan implicado dos procesos; por un lado está el aumento de tamaño de los adipocitos (hipertrofia) y por otro, el incremento en el número de adipocitos (hiperplasia), este último se realiza a partir de los pre adipocitos, lo cual supone un conjunto de pasos de diferenciación en el que participa una cascada de factores de trascrición específicos, uno de los

cuales es el receptor activador de la proliferación de los peroxisomas gamma (Mullican *et al.*, 2013).

Debido a la importancia de este tipo de receptor para el desarrollo del tejido adiposo se lo describirá en primer lugar, para luego continuar con las distintas adipocitoquinas producidas por el tejido adiposo.

### **2.8.1 Peroxisome proliferator- activated receptors (PPARs)**

Los receptores del peroxisome proliferator-activado (PPARs por sus siglas en ingles) constituyen una subfamilia de receptores nucleares que tras la unión de su ligyo funcionan como factores de trascrición (Evans y Mangelsdorf, 2014). Estos receptores son activados por ácidos grasos poliinsaturados o derivados de estos (ligyos fisiológicos) y tiazolidinedionas o fibratos (ligyos farmacológicos), donde el principal mecanismo de activación involucrado es la fosforilación del PPAR (Jpenberg *et al.*, 2004). De esta manera, están actuyo como hormonas los ácidos grasos activan receptores que gobiernan su propio metabolismo (Evans y Mangelsdorf, 2014).

Estructuralmente, estos receptores están constituidos por unos 400 aminoácidos, y al igual que los demás receptores de esteroides tienen 5 o 6 regiones que conforman 4 dominios y cada uno de ellos tiene una determinada función (Fan y Evans, 2015):

- Región aminoterminal (dominio A/B) de función activadora independiente del ligyo.
- Región de unión al DNA (dominio C) posee la típica estructura en dedos de zinc.
- Región denominada bisagra (dominio D), une la región de unión al DNA con la de unión al ligyo.
- Región de unión al ligyo (dominio E/F) de función activadora dependiente del ligyo.

La unión al DNA requiere la formación con un heterodímero de PPAR con el receptor del ácido 9-cisretinoico (RXR), interactúa con un elemento de respuesta proliferador del peroxisoma (ERPP) en el gen blanco (Evans y Mangelsdorf, 2014). Esta subfamilia de receptores nucleares posee 3 subtipos o isoformas de los PPARs (Jpenberg *et al.*, 2004):

PPAR gama: se expresa primariamente en hepatocitos, en menor grado lo hace en cardiocitos, enterocitos, células de corteza adrenal y endotelio (Fan y Evans, 2015).

El ligando fisiológico para este con mayor afinidad es un eicosanoide, el ácido 8-hidroxi-eicosatetraenoico, sin embargo los ligandos más potentes son los fibratos (ligando farmacológico). La activación de este receptor con la consiguiente función de factor de transcripción provoca una serie de modificaciones metabólicas (Calkin y Tontonoz, 2012):

- Inducen las enzimas mitocondriales de la  $\beta$ -oxidación, lo que determina una disminución de los ácidos grasos disponibles para la formación de las lipoproteínas ricas en TG (PRTG).
- Inducen la transcripción de las Apo-AI y Apo-AII, incrementándose así la formación de HDL.
- Inhibición de la transcripción de la Apo-CIII, lo cual favorece la reducción en la formación de VLDL.
- Induce la transcripción del gen que regula a la lipoprotein-lipasa 1 (LPL-1), produciéndose el catabolismo de las PRTG.
- Inhibe a la ciclooxigenasa-2 (COX2), disminuyendo la formación de los derivados del ácido araquidónico, lo que trae como consecuencia una disminución de la inflamación endotelial. No ejerce regulación sobre la COX-1.
- Inhibe la expresión de las moléculas de adhesión a células vasculares-1 (VCAM-1).

PPAR gama también llamado PPARG, este es ubicuo en cuanto a su localización, su ligando natural (ácido graso) aún no ha sido determinado. De los 3 receptores de esta subfamilia este es el menos conocido, solo puede hacerse algunas conclusiones del todo parciales de las acciones de éste tras su activación (Yuan *et al.*, 2009).

PPAR alpha: este se expresa primariamente en adipocitos, colonocitos (células del colon), macrófagos y células del endotelio vascular (Martinez-Jimenez *et al.*, 2010). El ligando fisiológico de este receptor se desconoce, a pesar de que la prostaglandina J tiene una alta afinidad. Las tiazolidinedionas son los fármacos que se unen con mayor afinidad al PPAR alpha (Zaret y Carroll, 2011). Los efectos promovidos por este receptor pueden resumirse de la siguiente manera (Oh *et al.*, 2013):

- Promueve la diferenciación celular, en especial de adipocitos.
- Codifica proteínas para la captación de ácidos grasos y lipogénesis
- Induce la síntesis de GLUT-4.
- Induce la expresión de proteínas que intervienen en la termogénesis.
- Inhibe la secreción de óxido nítrico sintetasa.
- Reduce la secreción de la gelatinasa B (conocida también como metaloproteinasa-9 de matriz), lo que disminuye el daño tisular.
- Reduce la expresión de moléculas de adhesión celular, sobre todo VCAM-1.
- Regula la captación de LDL oxidadas.
- Reduce la secreción de citoquinas del monocito.

## **2.8.2 Adipocitoquinas**

### **2.8.2.1 Leptina**

La leptina, también conocida como proteína *OB*, es una hormona producida en su mayoría por los adipocitos (células grasas) aunque también se expresa en el hipotálamo, el ovario y la placenta. La síntesis de leptina ocurre principalmente,

aunque no de forma excluyente, a nivel del tejido adiposo blanco (Fantuzzi, 2005). Este hecho permitió proponer que la secreción de leptina actúa como señal al cerebro, informando sobre el tamaño del tejido adiposo y actuando como factor saciante. El tejido adiposo marrón o grasa parda también sintetiza leptina, aunque en menor medida (Ge *et al.*, 2013). El papel de la leptina secretada en el tejido adiposo marrón no está claro, aunque podría ser únicamente un aporte extra de leptina al torrente circulatorio como reflejo del total del tejido adiposo (Matsubara *et al.*, 2012). La regulación de la expresión de leptina depende en gran manera de los depósitos grasos del organismo. Así, los adipocitos de mayor tamaño producen más leptina, mientras que los adipocitos de la grasa visceral secretan menos leptina que los adipocitos de la grasa subcutánea (Frank *et al.*, 2014). La cantidad de triglicéridos almacenados en el adipocito es también proporcional a la cantidad de leptina producida por cada adipocito. Por esta razón, los niveles circulantes de leptina son proporcionales a la cantidad de grasa corporal (Castro *et al.*, 2015).

La secreción de leptina varía de acuerdo al ritmo circadiano, siendo secretada en forma pulsátil, y modulada por la insulina y otras hormonas. Su frecuencia es de aproximadamente un pulso cada 45 minutos (Gregory *et al.*, 2015). Su concentración aumenta paulatinamente durante el día y alcanza un pico durante la medianoche, para disminuir hasta el inicio de un nuevo ciclo. Este patrón depende también de la alimentación (Le Foll *et al.*, 2014). De esta forma, las concentraciones circulantes de leptina aumentan en las primeras horas después de la ingesta y continúan su ascenso en caso de sobrealimentación. En situaciones de ayuno, hay un descenso en la producción de leptina (Friedman, 2014). Por otro lado, parece que los cambios en el patrón de secreción asociados a la alimentación están más relacionados con la concentración plasmática de insulina que con el peso corporal. Esto se debe a que la insulina estimula la expresión de la leptina en adipocitos aislados y, por lo tanto, eleva su nivel circulante (Cortés *et al.*, 2014).

Una vez secretada al torrente circulatorio, la leptina circula parcialmente unida a proteínas plasmáticas, siendo la proporción de leptina unida a proteínas inferior en individuos obesos. El receptor OB-Re circula unido a la leptina y funciona como un

regulador de la concentración de hormona libre (Friedman, 2015). Los niveles séricos de leptina en personas con peso normal oscilan en el rango de 3-18 ng/ml, existiendo niveles más elevados en la mujer que el hombre; aunque en individuos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 se pueden encontrar valores de 30 ng/ml o incluso superiores (Zhou *et al.*, 2014). Tiene una vida media similar en individuos obesos y no obesos, de cerca de 25 minutos en el caso de la endógena y de 90 minutos aproximadamente en el caso de la leptina exógena (Yadav *et al.*, 2013).

La función fundamental de la leptina parece ser la regulación del apetito, para lo cual actúan sobre núcleos hipotalámicos (Tokgoz *et al.*, 2012). La leptina es secretada por los adipocitos de tal forma que la leptinemia es reflejo de las reservas grasas del cuerpo estableciendo entonces un circuito de retroalimentación negativa donde la leptina circulante inhibe en el núcleo arcuato del hipotálamo la producción del neuropeptido Y (NPY) (Cardoso *et al.*, 2014). Las moléculas de leptina atraviesan la membrana hematoencefálica mediante transcitosis. También puede ser captada desde el líquido cefalorraquídeo (Choi *et al.*, 2012).

En el núcleo arcuato hipotalámico se produce NPY. NPY aumenta la ingesta y disminuye la termogénesis. El principal mecanismo por el que la leptina regula el apetito es, por lo tanto, inhibiendo la síntesis y secreción de NPY (Iwasa *et al.*, 2014).

Hay literatura científica que han demostrado que el aumento de NPY lleva a un aumento de la sensación de hambre y con ello a la hiperfagia que al largo plazo conduciría a la obesidad. Existen evidencias de que la leptina actúa a nivel del núcleo arcuato impidiendo la formación de neuropéptido Y (Ak *et al.*, 2013).

Las neuronas neuropeptidérgicas del núcleo arcuato señalizan al núcleo para ventricular y al área hipotalámica lateral donde se encuentran los centros reguladores del apetito y allí provocan la producción de péptidos estimulantes del apetito y la vigilia como la orexina o el propio NPY que a su vez señalizan sobre los centros del tronco encefálico, (entre ellos el complejo vagal que es otro importante centro de producción de sustancias Orexigénicas) y sobre los núcleos

colinérgicos del pros encéfalo basal y la corteza, produciendo la sensación de hambre (Ozcan *et al.*, 2015). Al eliminar la leptina el estímulo inicial de todo este circuito regula negativamente los niveles basales de apetito en función de las reservas energéticas (Marcelin *et al.*, 2014).

Además, en ausencia de estimulación de las neuronas neuropeptidérgicas, en el núcleo arcuato están funcionando las neuronas POMC/CART que tienen función inhibitoria del apetito (Schéle *et al.*, 2013).

#### **2.8.2.2 Adiponectina**

La adiponectina es una hormona sintetizada por el tejido adiposo que participa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos. Inicialmente se pensaba que su síntesis estaba limitada exclusivamente al tejido adiposo, sin embargo algunos trabajos sugieren que puede ser secretada por otros tejidos, como por ejemplo, cardiomiocitos (Schmid *et al.*, 2013). Diversos estudios han comprobado que la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina en diversos tejidos como hígado, músculo esquelético y tejido adiposo (Holly *et al.*, 2013; Tokgoz *et al.*, 2012; Yadav *et al.*, 2013). Los niveles circulantes de adiponectina son inversamente proporcionales al índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de grasa corporal. Las concentraciones de adiponectina se pueden encontrar alteradas en diversas patologías, así sus niveles se encuentran reducidos en la obesidad, diabetes mellitus de tipo 2 y la enfermedad arterial coronaria, pudiendo ser indicativo de un peor pronóstico de dichas enfermedades (Ahmed *et al.*, 2015). La adiponectina es una de las proteínas plasmáticas más abundantes, constituyendo el 0,01% de las proteínas plasmáticas totales. Las concentraciones plasmáticas de adiponectina rondan los 5-10 µg/mL y presentan dimorfismo sexual, ya que las mujeres presentan niveles de esta hormona superiores a los hombres (Luo *et al.*, 2013).

Las moléculas de adiponectina se agrupan entre sí formando trímeros, hexámeros y polímeros. La adiponectina monomérica no se ha detectado en la circulación sanguínea y su presencia parece confinada al adipocito (Miyazaki *et al.*, 2014).

Existen 2 receptores conocidos de la adiponectina, llamados AdipoR1 y AdipoR2, que se expresan en tejidos sensibles a la insulina, como el músculo esquelético, hígado, páncreas o tejido adiposo (Yamauchi *et al.*, 2014).

La unión de la adiponectina a sus receptores aumenta la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMP (AMPK) y el receptor alpha activado por proliferador de peroxisoma (PPAR- $\alpha$ ), favoreciendo la oxidación de ácidos grasos y la entrada de glucosa en los tejidos (Chen *et al.*, 2012).

Mecanismos de acción de la adiponectina en diferentes órganos:

**Músculo esquelético:** Aumenta la fosforilación de la tirosina del receptor de insulina y del sustrato del receptor de insulina-1(IRS-1) lo que favorece la insulinosensibilidad. Aumenta la captación de glucosa, por estímulo de GLUT-4, aumenta la producción de lactato. Se produce la fosforilación de la enzima acetil-CoA carboxilasa y con ello su inhibición; lo que favorece la -oxidación de los AGL. Incrementa la actividad del PPAR- induciéndose aún más la oxidación de los AGL (Liu y Sweeney, 2014).

**Hígado:** Regula dos enzimas clave para la gluconeogénesis como la Fosfoenolpiruvato-carboxi-kinasa y la Glucosa 6-fosfatasa, por lo que produce descenso de los niveles glucémicos (Finelli y Tarantino, 2013).

**Tejido adiposo:** Regula positivamente la acción de la LPL-1, por lo que aumenta el catabolismo de las PRTG (Cawthorn *et al.*, 2014).

**Endotelio vascular:** inhibe la expresión de moléculas de adhesión (VCAM e ICAM). Activa la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS), produciendo la formación de óxido nítrico (ON). Inhibe la inducción del factor nuclear kappa beta (NFkB) por parte del factor de necrosis tumoral- . Suprime la expresión de diferentes factores de crecimiento, lo cual impide la proliferación y migración de células del músculo liso vascular. Además inhibe la expresión del receptor scavenger (CD36, FATB4) y consecuentemente la transformación de macrófagos en células espumosas (Komura *et al.*, 2013).

### 2.8.2.3 Resistina

La resistina es una proteína rica en cisteína secretada por el tejido adiposo de ratones y ratas. En los demás mamíferos, al menos en los primates, los cerdos y los perros, la resistina es secretada por células inmunes y epiteliales (Hannan, 2012). La longitud de la resistina pre-péptido en el ser humano es de 108 aminoácidos (en el ratón y la rata es de 114 aminoácidos); el peso molecular es de ~12.5 kDa. Entre las proteínas sintetizadas y liberadas del tejido adiposo (adipopectina, angiotensina, estradiol, IL-6, leptina, PAI-1, TNF-  $\alpha$ ), la resistina es una citoquina cuyo papel fisiológico ha sido el sujeto de mucha controversia respecto a su participación en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (Karpavicius *et al.*, 2012).

Gran parte de las hipótesis desarrolladas acerca del papel de la resistina en el metabolismo de la energía y la diabetes mellitus tipo 2, se han derivado de estudios que muestran una correlación fuerte entre ésta y la obesidad. La creencia subyacente entre los que apoyan esta teoría es que los niveles de la resistina sérica aumentan al incrementarse la adiposidad (Ortega *et al.*, 2014). Por el contrario, se ha encontrado que los niveles de resistina sérica disminuyen como consecuencia del descenso del tejido adiposo que ocurre tras el tratamiento médico. Específicamente, la adiposidad central (el tejido adiposo acumulado en la cintura) parece ser la región anatómica que principalmente contribuye al aumento de la resistina sérica. Este hecho asume la existencia de implicaciones significativas en la bien conocida conexión entre la obesidad central y la resistencia a la insulina; peculiaridades señaladas de la diabetes mellitus tipo 2 (Devanoorkar *et al.*, 2012).

Aunque parezca que aumentan los niveles de resistina con la obesidad, no se puede concluir que tales aumentos de resistina sérica sean los responsables de la resistencia a la insulina aparentemente asociada al incremento de la adiposidad. Algunos investigadores en respectivos estudios han demostrado que este es el caso, encontrando una correlación positiva entre los niveles de resistina y la resistencia a la insulina (Giapros *et al.*, 2017; X. Huang y Yang 2016; Jiang *et al.*, 2016; Niu *et al.*, 2017; Santilli *et al.*, 2016). Este descubrimiento fue ampliamente demostrado por estudios que confirman una directa correlación entre los niveles

de resistina y los sujetos con diabetes tipo 2 (Menzaghi *et al.*, 2013; Ortega Moreno *et al.*, 2016). Si los niveles de resistina son proporcionales a la resistencia a la insulina unida a la diabetes de tipo 2, fabricar fármacos que específicamente fijan como objetivo cascadas que llevan a disminuir la resistina sérica en sujetos con diabetes de tipo 2 (Wenning *et al.*, 2013).

Mecanismos de acción de la resistina en diversos órganos:

Se sugiere que el papel de la resistina en los estados inflamatorios, por ejemplo se ha reportado una correlación positiva entre resistina sérica y proteína C reactiva (PCR) (Maggio *et al.*, 2014).

Tiene efectos antagónicos a la insulina. Reduce el transporte de glucosa dependiente de insulina al músculo esquelético y al tejido adiposo, aumenta la producción hepática de glucosa y la glucemia en ayunas e inhibe la adipogénesis (mediadora de la resistencia insulina) (Sokhanguel *et al.*, 2015). Produce descenso de los niveles séricos de HDL.

A nivel vascular, reduce la vasorrelajación, disminuye la expresión de óxido nítrico. Promueve la proliferación y activación de células musculares lisas y células endoteliales y estimula la expresión de moléculas de adhesión (Rodríguez-Pacheco *et al.*, 2013).

#### **2.8.2.4 Otras adipocitocinas**

Las Interleucinas (IL) forman parte de la familia de las citoquinas. Son péptidos señalizadores, mediadores químicos, que se producen como respuesta a la agresión de un tejido y causan respuesta inflamatoria. IL-1: Tiene dos isoformas mayores biológicamente activas: IL-1 $\alpha$ , predominantemente unida a la membrana, y la IL-1 $\beta$  que es la isoforma circulante secretada principalmente por linfocitos, macrófagos, células endoteliales y células del músculo liso vascular (Garlya *et al.*, 2013).

Media la respuesta inflamatoria a través de la activación de monocitos y la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, induciendo la secreción de otras citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento y estímulo

la proliferación del músculo liso. Proceso que sucede en la pared vascular durante la aterogénesis (Turner, 2014).

A nivel renal, aumentaría la permeabilidad vascular endotelial y provocaría proliferación de las células del mesangio y síntesis de la matriz, así como anomalías de la microcirculación intraglomerular (Zhang *et al.*, 2015).

IL-6: Es una citoquina pro inflamatoria multifuncional. Regula la respuesta humoral y celular durante el proceso inflamatorio y la injuria tisular. Es producida por macrófagos, linfocitos T, células del músculo liso vascular, células endoteliales y adipocitos (Chocano-Bedoya *et al.*, 2014). El TNF- $\alpha$  es capaz de aumentar su producción hasta 60 veces. En condiciones de reposo, el 15 al 35% de la IL-6 es derivado del tejido adiposo y la mayoría proviene del tejido adiposo visceral (He *et al.*, 2012).

- Disminuye la producción de LPL-1
- Aumenta la secreción hepática de triglicéridos.
- Es un mediador inflamatorio

TNF- $\alpha$ : Producido principalmente por monocitos, linfocitos T, NK $\beta$  (natural killer), tejido adiposo, músculo liso, células endoteliales y algunas células tumorales (Libardi *et al.*, 2012).

Los efectos biológicos son producidos tras unirse a receptores de membrana (TNF-R: 1 y 2), han reportado en todos los tipos celulares excepto en eritrocitos (Yrade *et al.*, 2014).

El mecanismo de acción del TNF es mediado por:

- La inhibición de la autofosforilación del receptor de insulina.
- Activación de serin-kinasa que disminuye la fosforilación del IRS-1 a nivel del músculo y tejido adiposo, sustrato pobremente reconocido.
- Sus efectos están principalmente relacionados con inflamación tanto sistémica como local.
- Regula la síntesis de algunas proteínas de fase aguda, especialmente fibrinógeno y factor VIII.
- Estimula la producción de prostaglandinas.
- Aumenta la expresión de moléculas de adhesión endoteliales.

- A nivel hepático aumenta la expresión de genes relacionados con la síntesis de novo de colesterol y ácidos grasos. Regula la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos.
- Estimula la lipólisis.
- Disminuye la expresión de GLUT 4.
- Suprime los niveles de LPL-1.
- Genera resistencia insulínica.

Los TG y los AGL son inductores de la expresión de su TNF. De manera local aumenta la expresión de los genes del PAI 1 y C3, además disminuye la expresión de adiponectina (Vyten *et al.*, 2014).

## 2.10 Modelo *in vivo* de dislipidemia

En el desarrollo de un alimento funcional un aspecto muy importante es validar los efectos a la salud, por lo cual existe un crecimiento a nivel mundial sobre la normativa de éstos alimentos donde sólo se permitirá incluir fundamentos que hagan referencia a efectos beneficiosos sobre la salud demostrados científicamente (Sanz y Dalmau, 2008). La experimentación *in vivo* es un requisito encaminado a garantizar los efectos de un alimento funcional (Heinonen *et al.*, 2015).

De manera general, un modelo animal ideal para dislipidemias humanas debe cumplir varios requisitos: bajo costo, facilidad de vivienda, tamaño, velocidad de reproducción, y un antecedente genético bien definido. Por otra parte, los modelos animales deben compartir la fisiopatología de la enfermedad con los seres humanos (Moghadasian y McManus, 2001).

Por otra parte, aunque los modelos animales no se asemejan completamente a los humanos son de vital importancia, ya que permiten obtener información directa de determinados fenómenos, con un control adecuado de diversas variables y utilizo procedimientos precisos, con frecuencia invasivos y difícilmente aplicables en estudios clínicos (Chorro *et al.*, 2009). Sin embargo, al emplear animales en estudios de laboratorio se deben tomar en cuenta las diferencias que existen entre

éstos y humanos pues pueden presentar diferencias anatómicas importantes, responder a mecanismos fisiopatológicos diferentes y los tratamientos pueden actuar de modo diverso. Por estos motivos, la extrapolación de los resultados de la investigación básica a la patología humana siempre se debe efectuar con cautela (Chorro *et al.*, 2009).

Los animales más similares a las dislipidemias humanas en términos de composición de ácidos grasos libres y ésteres de colesterol en plasma son: cerdo (*Sus scrofa domestica*), perro (*Canis lupus familiaris*), hámster (*Mesocricetus auratus*), ratón cepa C57BL/6 y ratones modificados con deficiencia en el receptor de LDL y La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP por sus siglas en inglés) (Yin *et al.*, 2012).

Los modelos de ratón han sido ampliamente utilizados en la investigación del efecto hipocolesterolemicos de alimentos funcionales (Yersson *et al.*, 2010; Yin *et al.*, 2012; Yu *et al.*, 2015).

La cepa de ratón C57BL/6 es usada como un modelo para estudios de aterosclerosis, obesidad y diabetes tipo 2, inducida por la dieta; las dietas usadas para inducir estos desordenes son con alto contenido en grasas; es importante destacar que no está muy claro si las dietas usadas para inducir aterosclerosis provocan fenotipos diabéticos o si las dietas usadas para provocar diabetes provocan el desarrollo de lesión es ateroscleróticas; entendiendo como estas dietas influyen en el metabolismos de glucosa y de lípidos se podría establecer el modelo animal (Heinonen *et al.*, 2015; Schreyer *et al.*, 1998).

Por todo lo anterior se sugiere que los compuestos bioactivos (fibra dietética, compuestos fenólicos, saponinas y fitoesteroles) de una galleta a base de avena (*Avena sativa* L.) y aislado proteico de chícharo (*Pisum sativum*) podrían disminuir la hiperlipidemia en un modelo in vivo de dislipidemia mixta.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares junto con la diabetes mellitus conforman dos tercios de las muertes en México y en el mundo uno de los principales desencadenantes de este tipo de enfermedades son las dislipidemias siendo estas definidas como el conjunto de patologías que tiene en común una alteración en los niveles de lípidos en sangre trayendo consigo alteraciones en órganos como páncreas, hígado y tejido adiposo siendo este último importante en el almacenamiento de lípidos y que además secreta hormonas importantes como la adiponectina, leptina y resistina involucradas en el metabolismo de lípidos. Se ha reportado que alteraciones en la dieta como un incremento en el consumo de alimentos con alta carga calórica trae consigo alteraciones en el metabolismo de colesterol y triglicéridos.

Tómalo en cuenta que entre todos los cereales, la avena es el más completo por sus cualidades energéticas y nutritivas. Es rica en proteínas, hidratos de carbono, grasas, y en vitaminas, minerales y oligoelementos así como en compuestos bioactivos dentro de los que destacan la fibra insoluble, fibra soluble saponinas fitoesteroles oligosacáridos y  $\beta$ -glucanos; se propone la avena como cereal en el desarrollo de una galleta funcional.

Por otro lado, el chícharo es reconocido por su alto contenido proteico y estudios recientes muestran que tiene beneficios en la regulación del apetito, y en la regulación de los niveles séricos de glucosa el cual es un problema de salud pública.

La complementación de una galleta con los compuestos nutritivos y biológicos de la avena como: proteínas, fibra dietética, grasas, vitaminas, minerales y oligoelementos y proteína de chícharo puede ser una alternativa para ofrecer a los individuos con alto contenido proteico y potencial nutracéutico. Cabe destacar que la avena es el único alimento que ha reconocido la Asociación de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA por sus siglas en inglés) como cardioprotector.

Por lo tanto resulta importante conocer la relación que existe entre el consumo de avena con sus compuestos bioactivos (fibra dietética, compuestos fenólicos,

saponinas y fitoesteroles) y la proteína de chícharo suministrados como sustituto de refrigerio y a la vez evaluar el efecto de su consumo sobre la incidencia de las dislipidemias y enfermedades cardiovasculares un modelo experimental *in vivo* para establecer posibles mecanismos de acción y sus posibles efectos protectores en el desarrollo de estas patologías.

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

#### 4. HIPÓTESIS

Los compuestos fenólicos de la avena (*Avena sativa* L.) activan a los transportadores de colesterol en hígado y su eflujo al HDL de tal manera que disminuyen la concentración de colesterol total en suero, dicho efecto se ve potenciado en presencia de proteínas de chícharo (*Pisum sativum*).

#### 5. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto del consumo de una galleta de avena (*Avena sativa* L.) y aislado proteico de chícharo (*Pisum sativum*) en un modelo *in vivo* de dislipidemia mixta.

#### 6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la composición proximal y de compuestos bioactivos de la harina avena (*Avena sativa* L), aislado proteico de chícharo (*Pisum sativum*) y la galleta (avena/chícharo).
2. Evaluar el efecto del consumo de la galleta en un modelo *in vivo* de dislipidemia mixta.
3. Evaluar el efecto del consumo de la galleta sobre el control del apetito y evaluación histoquímica de tejido adiposo e hígado
4. Evaluar el efecto del consumo de la galleta sobre la regulación de parámetros bioquímicos como perfil lipídico (colesterol, triglicéridos, VLDL, LDL y HDL), glucosa e insulina, así como, adiponectina, leptina y resistina.
5. Evaluar el efecto del consumo de la galleta sobre la expresión de genes (ABCA1, ABACG5, CD36 y ACAT2) relacionados con dislipidemia mixta en intestino, hígado y tejido adiposo.

## 7. Materiales y Métodos

### 7.1 Materia Prima

El asilado proteico de chícharo (*Pisum sativum*) se obtuvo de la empresa Roquette.

La avena (*Avena sativa*) se adquirió de una marca comercial, en presentación de hojuelas.

La formulación de la galleta de avena (*Avena sativa*) y asilado proteico de chícharo (*Pisum sativum*) denominada OPC se obtuvo de acuerdo a lo reportado por Rodríguez-Rodríguez, 2016.

### 7.2 Reactivos

La  $\alpha$ -amilasa, proteasa, amiloglucosidasa, tripsina, quimio tripsina, peptidasa, (+)-catequina, rutina, vainillina, fueron adquiridos de la marca Sigma Chemical Co. La acetona, almidón para yodometría, ácido acético, cloroformo, etanol, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, éter de petróleo, ácido sulfúrico, fosfato dibásico de sodio anhidro, acetato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato monobásico de sodio monohidratado, metanol, rojo de metilo, sulfato ferroso, yoduro de potasio marca J.T. Baker.

### 7.3 Métodos

La estrategia experimental constó de tres etapas para la elaboración del proyecto; la primera etapa consistió de la caracterización proximal de la galleta cuantificando proteína, lípidos cenizas, humedad y los carbohidratos por diferencia. Posterior a esta etapa se determinó el perfil nutracéutico que constó de ácidos fenólicos, flavonoides, fibra dietaria total, soluble e insoluble,  $\beta$ -glucanos, en esta misma etapa también se determinaron propiedades físicas de las galletas como dureza, masticabilidad, resiliencia, cohesividad y gomosidad. En la tercera etapa se realizó la evaluación del consumo de la galleta en un modelo de ratón de la cepa C57BL/6J sobre el perfil lipídico (Figura 7).

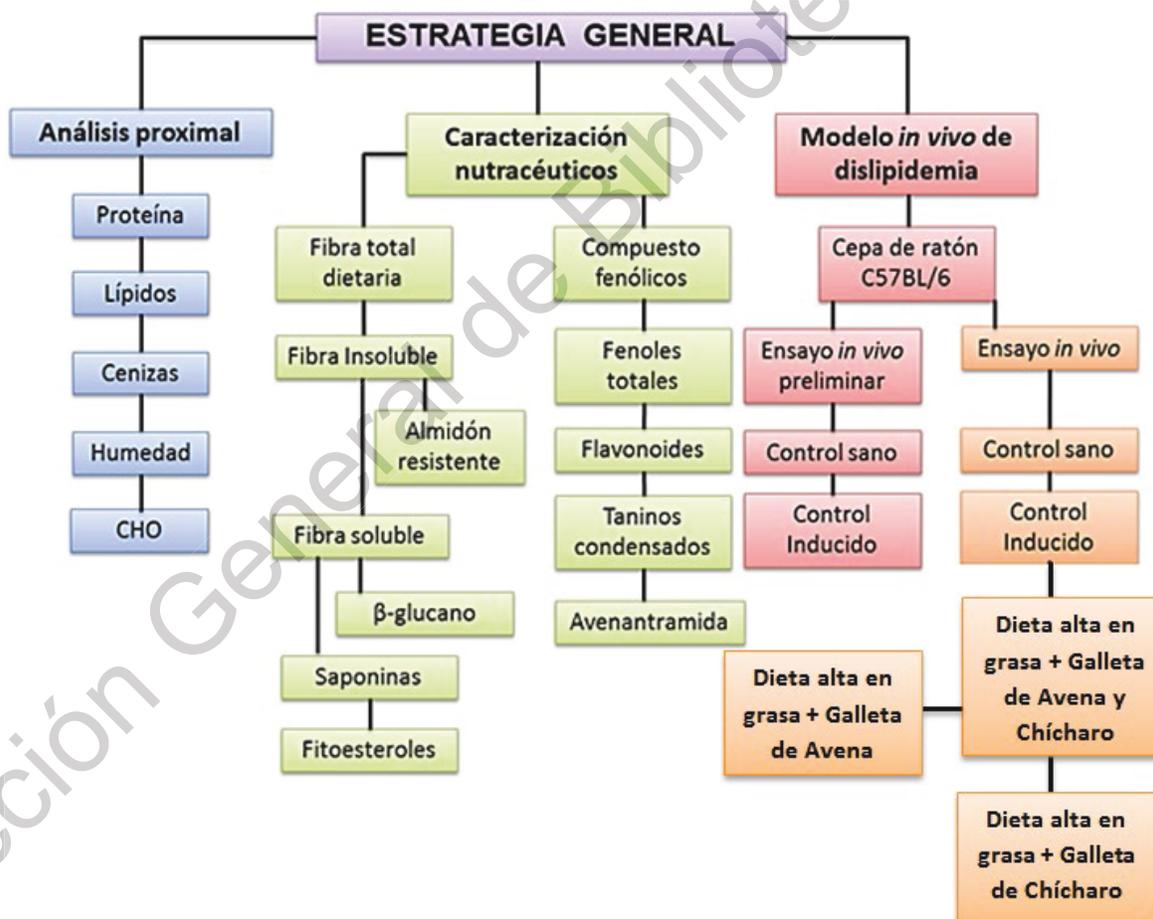


Figura 5. Estrategia general

### 7.3.1 Análisis proximal

La metodología empleada fue la descrita por la AOAC (2002), las pruebas se llevaron a cabo tanto en las harinas como en el producto final.

### 7.3.2 Cuantificación de proteína (Técnica 920.105)

Brevemente, se colocaron 0.5 g de muestra en un matraz de digestión Kendal, se adicionó una pastilla de catalizador (sulfato de sodio y sulfato de cobre) y 10 mL de ácido sulfúrico. El matraz se colocó en un digestor aproximadamente durante una hora, hasta obtener una coloración verde claro. Una vez frío se colocó en el destilador y se adicionó agua destilada e hidróxido de sodio al 40%. El destilado se recibió en un matraz que contenía 25 mL de ácido bórico, y como indicador rojo de metilo y verde de bromocresol. A continuación se tituló con ácido clorhídrico 0.08 N. Se determinó el nitrógeno total multiplicado por un factor de conversión equivalente al porcentaje de proteína presente en el alimento.

$$\% \text{ Proteína} = (\text{mL gastados}) * (\text{Normalidad ácido}) * (0.1401) * (6.25)$$

### 7.3.2 Cuantificación de lípidos (Técnica 920.39)

Se pesaron 3 g de muestra en un cartucho Soxhlet y se tapó con algodón. Se introdujo el cartucho en el extractor Soxhlet y en la parte inferior fue colocado un matraz de bola (llevado previamente a peso constante) con aproximadamente 150 mL de éter de petróleo. La extracción se llevó a cabo por 5 horas con un reflujo de 2 gotas por segundo. Una vez recuperado el exceso de éter de petróleo, se colocó el matraz en una estufa hasta un peso constante y finalmente se realizó el cálculo correspondiente:

$$\% \text{ Extracto etéreo} = \frac{\text{peso extracto}}{\text{peso muestra}} * 100$$

### 7.3.3 Cuantificación de cenizas (Técnica 945.46)

De acuerdo a la metodología propuesta por la AOAC, fueron pesados 2 g de muestra (peso de la muestra) en un crisol de porcelana, previamente llevado a peso constante. La muestra fue calcinada en una mufla a 550 - 560°C durante 5

horas (residuo de cenizas). Se llevó a temperatura ambiente en un desecador. Se pesó el crisol junto con la muestra y se restó el peso del crisol.

$$\%cenizas = \frac{\text{peso residuo de cenizas}}{\text{peso de muestra}} * 100$$

#### 7.3.4 Cuantificación de humedad (Técnica 925.23)

Fueron pesados 2 g de muestra en una cápsula (previamente llevada a peso constante), posteriormente se colocó en una estufa a 130°C por 2 horas, pasado este tiempo se llevó la cápsula con la muestra a un desecador. Finalmente la muestra se pesó y se realizó el cálculo correspondiente:

$$\% Humedad = (\text{peso inicial muestra} - \text{peso final de muestra}) * 100$$

#### 7.3.1.5 Determinación de fibra insoluble y soluble

La fibra insoluble se determinó siguiendo el método propuesto por Shiga *et al.*, (2003). Se pesó un gramo de la muestra a analizar y se colocó en un matraz Erlenmeyer de 250 mL, protegiéndolo de la luz. Se le adicionaron 50 mL de solución amortiguadora de fosfatos 0.08 mM a pH 6 y 100  $\mu$ L de  $\alpha$ -amilasa, se ajustó el pH a 6 con ayuda de HCl y se incubó a 95 °C en un baño María, agitando continuamente. Al término, las muestras se enfriaron a temperatura ambiente y se ajustó el pH a 7.5 con NaOH 0.275 N. Se le adicionaron 100  $\mu$ L de proteasa (5 mg/mL) y se incubó a 60°C en un baño María durante 30 min con agitación continua. Al término del tiempo, se atemperó y se ajustó el pH a 4-4.6 con HCl, posteriormente se le adicionaron 300  $\mu$ L de amilogucosidasa y nuevamente se incubó en baño María durante 30 min con agitación continua.

Las muestras se filtraron con un papel Whatman No. 4 utilizo un matraz kitazato con un embudo Büchner y una bomba al vacío, se lavó dos veces la muestra con agua a 60°C, y el filtro se secó en una estufa, para su posterior pesado.

$$\text{Fibra insoluble (\%)} = \frac{\text{Papel filtro con muestra} - \text{papel filtro}}{\text{peso inicial de muestra}} * 100$$

Se midió el volumen del líquido obtenido y se le adicionó una porción de etanol al 80%, y se dejó reposar durante 24 h a temperatura ambiente. Finalmente, se filtró la muestra con un papel Whatman No. 42 y se le realizaron dos lavados con acetona. El papel filtro se secó y se pesó.

$$\text{Fibra soluble (\%)} = \frac{\text{Papel filtro con muestra} - \text{papel filtro}}{\text{peso de la muestra inicial}} \times 100$$

### 7.3.1.6 Almidón resistente

El contenido de almidón resistente se cuantificó de acuerdo a la metodología descrita por Saura-Calixto *et al.*, (1993) y Shiga *et al.*, (2003). Brevemente, se utilizó la fracción insoluble de los pasos anteriores, se raspó el filtro hasta obtener 100 mg. Se adicionaron 6 mL de KOH 2 M en agitación continua por 30 min. Se agregaron 3 mL de buffer de acetato de sodio (0.4 M, pH 4.73) y se ajustó a pH 4.75 y se adicionaron 60  $\mu$ L de amiloglucosidasa, se mezclaron e incubaron a 60°C por 30 min con agitación continua.

Posteriormente se centrifugó a 3000 g por 15 min, la pastilla se lavó por lo menos una vez con agua destilada, el agua de lavado se aforó a 100 mL. La glucosa se cuantificó colorimétricamente y se calculó el contenido de almidón resistente, empleo la siguiente ecuación:

$$\text{Almidón resistente} = \frac{\text{glucos} \left( \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \right) * \text{Volumen} * \text{Dilución} * 100 * 0.9}{100 * \text{peso de la muestra}(\text{mg})}$$

### 7.3.2 Análisis nutracéutico

#### 7.3.2.1 Extracto metanólico

Para obtener el extracto metanólico de acuerdo al método descrito por Cardador-Martinez, Loarca-Piña, y Ooham (2002), se colocó 1 g de muestra en un matraz y se adicionaron 10 ml de metanol. Se cubrieron los frascos con papel aluminio y se agitaron durante 24 h a 25°C. Pasado este tiempo, el extracto se transfirió a tubos conicos de 50 mL y se centrifugó a 5000 RPM por 10 min a 4°C. El sobrenadante

obtenido se utilizó para la cuantificación de compuestos fenólicos por métodos espectrofotométrico, por HPLC y para determinación de capacidad antioxidante.

### **7.3.2.2 Compuestos fenólicos**

Para la cuantificación de los compuestos se siguió la metodología descrita por Ramírez Jiménez (2015), para cromatografía líquida acoplada a un detector con arreglo de diodos en un equipo HPLC Agilent Serie 1100 (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, EE.UU.), utilizo una columna Zorbax Eclipse XDB-C18 (Agilent Technologies, 4,6 x 250 mm 5.  $\mu$ m). La columna fue controlada mediante termostato a 35 ° C  $\pm$  0.6 y la tasa de flujo se ajustó a 1 mL/min. La fase móvil consistió de dos disolventes. El disolvente A: agua acidificada con ácido acético al 1% y el disolvente B: acetonitrilo. Se utilizó un gradiente lineal como sigue: 80-83% de disolvente A durante 7 min, 83-60% durante 5 min, 60-50% durante 1 min y 50-85% durante 2 min. La detección se realizó a 280 nm. Se inyectó un volumen de 50  $\mu$ L y las muestras se analizaron por duplicado. La cuantificación se llevó a cabo utilizo el método estándar externo con estándares comerciales de (+)-catequina, rutina, quercetina, vainillin y elágico, cafeico, p-cumárico, ferúlico, gálico, clorogénico, y ácidos sinápico.

### **7.3.2.3 Capacidad antioxidante**

Para la determinación de la actividad antioxidante se ocuparon dos métodos complementarios DPPH y ABTS. Para el método DPPH la estimación de la capacidad antioxidante equivalente de Trolox (TEAC) se determinó utilizo el radical 1, 1-difenil-2picrylhydrazyl (DPPH), de acuerdo con el método reportado por Bry-Williams, Cuvelier, y Berset (1995) modificado por Fukumoto y Mazza (2000). Se ocupó 20 mL del extracto metanólico se mezcló con 200 mL de una solución de DPPH 150  $\mu$ mol /  $\mu$ mL metanol al 80%. El valor TEAC se calculó utilizo Trolox como el estándar para la curva de calibración y expresado como  $\mu$ mol de Equivalentes de Trolox por gramo de galleta ( $\mu$ mol equivalentes de Trolox / g de galleta), para el método ABTS, la estimación de TEAC se realizó utilizo el radical 2,2-azinobis-3 etilbenzotiazolina-6-sulfónico (ABTS) descrito por Nenadis *et al.*, (2004). Del extracto metanólico se mezclaron 20  $\mu$ mL con 230 mL de solución

ABTS. La absorbancia se leyó a 570 nm a temperatura ambiente, posteriormente 0, 4, 10, 30, 60 y 90 min. El valor de TEAC se calculó utilizando una curva de calibración de Trolox y se expresó como  $\mu\text{mol}$  equivalentes de Trolox por gramo de galleta ( $\mu\text{mol}$  equivalentes de Trolox / g de galleta).

#### **7.3.2.4 Análisis de perfil de textura**

El análisis del perfil de textura de OPC y dos galletas comerciales demoninadas CC1 y CC2 se realizó según lo descrito por Inglett, Chen, y Liu (2015) utilizo un analizador de textura CT3 (Brookfield, Modelo CT3, Middleboro, USA) equipado con una celda plana de 5 cm de diámetro. Las condiciones utilizadas fueron: velocidad de 1 mm/s antes y después de la prueba, así como a 2 mm/s, 4,5 mm / s y una distancia de 5 mm. Fueron determinados parámetros texturales, como dureza (altura máxima del pico de fuerza en el primer ciclo de compresión), resistencia (relación de trabajo devuelta por la muestra al eliminarse la deformación por compresión, para el trabajo requerido para la compresión), fracturabilidad (el estado de fragilidad durante masticación), cohesividad (relación de las áreas de fuerza positiva debajo de la primera y segunda compresiones), elasticidad (la relación de contacto de la muestra durante la primera compresión), gomería (el producto de dureza y cohesión) y masticabilidad (el producto de dureza , cohesión y elasticidad).

### **7.4 Modelo *in vivo***

#### **7.4.1 Animales**

Todos los protocolos experimentales de animales utilizados en este estudio fueron sujetos a aprobación por el Comité Ética de la facultad de Química de la Universidad Autónoma de Querétaro con número de oficio CBQ16/1116-4.

Ratones macho de entre cinco y seis semanas de edad de la cepa C57BL/6 fueron alimentados con una dieta estándar durante 1 semana para estabilizar sus condiciones metabólicas. Los ratones fueron expuestos a un ciclo luz/oscuridad de 12 horas, a una temperatura constante de 22 ° C.

#### 7.4.2 Ensayo *in vivo* preliminar

Diez ratones machos de la cepa C57BL/6J de entre 5-6 semanas de edad fueron alojados en jaulas individuales de dimensiones 32 x 23 x 22 cm (largo\*ancho\*altura). La NOM-062-ZOO-1999 (apartado 5.1.1) considera que ratones entre 15-25 g deben tener un área de alojamiento 78 cm<sup>2</sup> por ratón y la jaula debe tener una altura mínima de 12 cm. Los ratones se mantuvieron bajo ciclos día/noche de 12/12 h, y ventilación constante. Fueron alimentados con SD Rodent Lab Chow 5001 (25 % de proteína, 58% de carbohidratos y 18% de grasas) por una semana (periodo de adaptación), después de este periodo los ratones fueron aleatorizados y divididos en dos grupos de 5 animales cada uno alimentados con dieta estándar y dieta alta en grasa (SD e HFD respectivamente). Los ratones fueron alimentados con HFD TD06414 de ENVIGO (18% de proteína, 22% de carbohidratos y 60% de manteca de cerdo), o con dieta estándar Rodent Lab Chow 5001 (25 % de proteína, 58% de carbohidratos y 18% de grasas) por 14 semanas.

Se realizaron mediciones semanales de consumo de alimento y peso corporal. Para el registro del peso corporal, se sujetó la cola del animal entre el pulgar y el dedo índice, y se levantó para depositarlo en el canasto para roedores de la balanza. Para los parámetros bioquímicos como la cuantificación de la concentración de colesterol, triglicéridos y glucosa en sangre periférica de la cola se llevó a cabo cada 2 semanas con tiras reactivas y el equipo Accutrend Plus®. Se realizaron lavados con hipoclorito de sodio a cada jaula cada tercer día, así como de todo el material que estuvo en contacto con los animales.

Se llevó a cabo el monitoreo de peso corporal de los animales, en caso de ser necesario (si el animal perdió más de un 20% de su peso se consideró el criterio de exclusión del experimento). Se realizaron movimientos lentos para evitar el estrés y lastimar al animal. De igual manera para la manipulación de los animales durante el trabajo experimental, se siguieron las especificaciones de la NOM-062-200-199 en su apartado 10.4 donde se indica que se debe usar guantes, cubre bocas y bata mientras se esté en contacto con los animales. En los casos

deceso fuera del periodo del experimento, se consideró que el animal sería retirado de la jaula y dispuesto de acuerdo a la norma.

#### **7.4.2.1 Colesterol**

Para la cuantificación de colesterol sanguíneo se utilizó el equipo Accutrend plus®. Por amputación de la punta de la cola se obtuvo una gota de sangre, la cual se colocó en una tira reactiva, y ésta fue introducida en el equipo para cuantificar colesterol. La sangre fue colectada durante las horas metabólicamente activas teniendo un ayuno de 4-6 h, durante las cuales se les suspendió el consumo de alimento y solo tuvieron acceso libre acceso al agua. Este resultado se registró en miligramos/ decilitro.

#### **7.4.2.2 Glucosa**

La sangre fue colectada de la vena de la cola de animales conscientes durante las horas metabólicamente activas teniendo un ayuno de 4-6 h, durante las cuales se les suspendió el consumo de alimento y solo tuvieron libre acceso al agua. Enseguida las colas fueron cortadas con un escalpelo, y la sangre fue depositada sobre las titas reactivas del equipo Accutrend plus®.

#### **7.4.2.3 Triglicéridos**

Para la cuantificación de triglicéridos en sangre se utilizó el equipo Accutrend plus®. Por amputación de la punta de la cola se obtuvo una gota de sangre, la cual se colocó en una tira reactiva, y ésta se introdujo en el equipo para cuantificar triglicéridos. La sangre fue colectada durante las horas metabólicamente activas teniendo un ayuno de 4-6 h, durante las cuales se les suspendió el consumo de alimento y solo tuvieron acceso libre al agua. Este resultado se registró en miligramos/ decilitro.

#### **7.4.2.4 Recolección del plasma**

Al finalizar el experimento, los animales fueron anestesiados con cámara de dióxido de carbono, dado a que este disminuye la tensión de oxígeno que conduce a la somnolencia en pocos minutos (método descrito por la norma NOM-062-ZOO-1999, punto 9.4.1.3.3). Cuyo el animal estuvo perfectamente anestesiado, se realizó una toma de muestra de sangre del corazón por punción. Una vez que se tomó la muestra de sangre se realizó un corte de la vena porta para asegurar la muerte clínica con tijeras quirúrgicas esterilizadas (en acuerdo a la norma NOM-062-ZOO-1999, punto 9). La sangre fue procesada centrifugando por 10 min a 2500 rpm y 4 °C y el plasma fue separado del resto de la sangre, posteriormente se congeló a -80 °C hasta su posterior análisis.

#### **7.4.2.6 Triglicéridos en plasma**

El contenido de triglicéridos del plasma fue cuantificado usó un kit colorimétrico Triglicéridos LabAssay, de la marca Wako, siguiendo las instrucciones del fabricante.

#### **7.4.2.7 Colesterol en plasma**

El contenido de colesterol del plasma fue cuantificado usó un kit colorimétrico Cholesterol Assay Kit de la marca Abcam, siguiendo las instrucciones del fabricante.

#### **7.4.2.8 Inducción de hiperlipidemia mixta**

La hiperlipidemia mixta se indujo mediante dieta alta en grasa la cual consistió en 18% de proteína, 22% de carbohidratos y 60% de manteca de cerdo. La hiperlipidemia se diagnosticó a partir de la elevación en los parámetros normales de colesterol, triglicéridos y glucosa considero los parámetros descritos en el Tabla 5.

**Tabla 5.** Parámetros de corte para glucosa, colesterol y triglicéridos para cepa C57BL/6J

| Parámetros bioquímicos | Medida |
|------------------------|--------|
| Glucosa (mg/dL)        | 202    |
| Colesterol (mg/dL)     | 161    |
| Triglicéridos (mg/dL)  | 106    |

(Gallou-kabani *et al.*, 2007).

#### 7.4.3 Ensayo *in vivo*

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Autónoma de Querétaro. Se adquirieron ratones C57BL / 6J machos (n = 40; 6 semanas de edad) en las instalaciones de laboratorio de animales del Instituto de Neurobiología, UNAM (Juriquilla, Querétaro, México). Todos los ratones se alojaron en condiciones estyazadas en una habitación con temperatura controlada (21–23 ° C) e iluminación (ciclo de luz / oscuridad de 12 h) en jaulas individuales, durante las semanas de aclimatación se les proporcionó alimento y agua *ad libitum*. Después de la aclimatación, los ratones se dividieron aleatoriamente en cinco grupos (n = 8 / grupo) y se alimentaron con diferentes dietas (Grupo 1 SD, Grupo 2 HFD, Grupo 3 HFD + OPC, Grupo 4 HFD + galleta de avena (OC), Grupo 5 HFD + galleta de aislado proteico de chícharo (PC)). De acuerdo con los experimentos preliminares de alimentación *ad libitum*, se determinó el consumo semanal promedio para realizar el ajuste calórico de la dieta alta en grasas (HFD) y la dieta estándar (SD) a lo largo del experimento. Los ratones de siete semanas de edad se dividieron aleatoriamente en cinco grupos (n = 8 en cada grupo) para ser alimentados de la siguiente manera durante un período de estudio de catorce semanas: SD = 100% (7.7 g) de la dieta estándar; HFD = 100% (5.18 g) de dieta alta en grasas; HFD + OPC = 80% (3.86 g) de HFD + 20% (1.32 g) de OPC / día; HFD + OC = 80% (3.82 g) de HFD + 20% (1.36 g) de OC / día; HFD + PC = 80% (3.91 g) de HFD + 20% (1.27 g) de PC / día. Para la estyazación de la ingesta diaria de alimentos, se determinó la ingesta diaria promedio (5.18 g de HFD / día), según el estudio preliminar; el ajuste se realizó de

acuerdo con la edad de los animales. Las composiciones de las galletas fueron OPC: 9.1% de lípidos, 62.1% de carbohidratos y 24.7% de proteínas, OC: 8.9% de lípidos, 74.5% de carbohidratos y 20.02% de proteínas y PC: 7.4% de lípidos, 59.1% de carbohidratos y 26.6% de proteínas. Las dosis de galletas se seleccionaron en base a una merienda / día según el contenido de calorías. Al final del estudio, se recogieron muestras de sangre después de 12 horas de ayuno por punción cardíaca y tejido.

#### **7.4.3.1 Parámetros bioquímicos séricos y análisis de lípidos hepáticos**

De la cola de ratón, se extrajo sangre de la vena, en la semana 0, 7 y 14 de tratamientos para la cuantificación de colesterol, triglicéridos y glucosa. Rápidamente, la cola del ratón se cortó con una hoja de bisturí estéril, los parámetros bioquímicos de la sangre se cuantificaron utilizando las tiras de prueba (Accutrend Plus®, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Al final del estudio, la sangre recolectada por punción cardíaca se centrifugó durante 10 min a 1000 g para obtener el suero; el suero se almacenó a -80 °C hasta el análisis adicional de glucosa, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (SPINREACT, EE. UU.), leptina, adiponectina, y resistina (MERCK MILLIPORE), utilizando un kit colorimétrico comercial, realizando el protocolo descrito por el fabricante. Los lípidos del hígado se extrajeron con una solución de cloroformo / metanol (2: 1). El contenido en hígado de colesterol y triglicéridos se determinó mediante ensayos colorimétricos-enzimáticos (SPINREACT, EE. UU.).

#### **7.4.3.2 Análisis histológico**

Después del sacrificio, los órganos (hígado y tejido adiposo visceral) fueron pesados, se diseccionaron e inmediatamente se sumergieron en una solución de aldehído al 4%, para la fijación; después de que los órganos se deshidrataron, el proceso consiste en aumentos (70-100%) de etanol y luego se embeben en parafina. Para realizar el análisis, los órganos se seccionaron con un microtomo rotatorio a 4 µm de espesor (Sakura Finetek Europe B.V, Alphen aan den Rijn,

Países Bajos); las secciones cortadas se tiñeron con hematoxilina y las secciones teñidas con eosina (HE) se observaron con un microscopio (Olympus, Tokio, Japón), para microscopía óptica convencional, se observaron órganos (hígado y tejido adiposo) y se fotografiaron a 200 X de ampliación. La cuantificación de la fracción de área de las gotitas de lípidos en el hígado y la media del diámetro de las células adiposas se realizó mediante el programa Image J (v1.47v; Instituto Nacional de la Salud, Bethesda, Maryland).

#### **7.4.3.3 Análisis de la expresión génica por RT-qPCR**

La expresión de ARN de los genes se midió utilizando una PCR cuantitativa en tiempo real. Brevemente, se sintetizó el ADNc de la primera cadena a partir del ARN total del intestino delgado, los tejidos adiposos y la extracción del hígado (n = 3) utilizando el kit mini de ARN viral QIAamp (QIAGEN, Hilden, Alemania). Los análisis de PCR se realizaron en un sistema de detección de PCR en tiempo real CFX96 Touch™ (Bio-Rad Laboratories, Inc). Todas las reacciones se llevaron a cabo por triplicado para confirmar la reproducibilidad. La cantidad de ARNm objetivo en cada muestra se normalizó frente al gen de referencia ( $\beta$ -actina), y el efecto del tratamiento en los niveles de expresión génica se evaluó mediante el método  $\Delta\Delta Ct$ , los valores de cambio se informaron como  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ . Las diferencias estadísticas en la expresión de los genes del grupo (HFD + OC, HFD + OPC y HFD + PC) frente al control (SD) se determinaron utilizando una prueba de Tukey.

#### **7.5 Análisis estadístico**

Los datos fueron presentados como la media  $\pm$  el error estándar. Las diferencias significativas entre las medias fueron determinadas por t de Student (Kruskal Wallis) para datos no paramétricos con el programa JMP 8.0. Los valores que presentaron una  $P < 0.05$  fueron considerados para indicar significancia estadística.

## 8. Resultados y discusión

### 8.1 Contenido proximal de harina de avena (*Avena sativa*), proteína de chícharo (*Pisum sativum*) y galletas

La composición química de la harina cruda y las galletas se presenta en la Tabla 6. La harina de galleta OPC, presentó el contenido mas alto de proteína (25 %), en comparación a CC1 (9 %) y CC2 (15 %), respectivamente.

**Tabla 6.** Contenido proximal de harina de avena (*Avena sativa*), proteína de chícharo (*Pisum sativum*) y galletas.

|     | Proteína                  | Lípidos                   | Humedad                  | Cenizas                  | Carbohidratos             |
|-----|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| HA  | 12.58 ± 0.09              | 11.34 ± 0.12              | 8.51 ± 0.02              | 1.54 ± 0.04              | 74.43 ± 0.19              |
| APC | 87.86 ± 0.43              | 1.00 ± 0.04               | 6.78 ± 0.05              | 5.72 ± 0.02              | 5.23 ± 0.02               |
| OPC | 24.66 ± 0.46 <sup>a</sup> | 9.07 ± 0.05 <sup>b</sup>  | 1.79 ± 0.04 <sup>c</sup> | 3.95 ± 0.01 <sup>b</sup> | 62.13 ± 0.07 <sup>c</sup> |
| CC1 | 8.83 ± 0.003 <sup>c</sup> | 13.77 ± 0.04 <sup>a</sup> | 5.84 ± 0.01 <sup>a</sup> | 5.35 ± 0.06 <sup>a</sup> | 72.00 ± 0.09 <sup>b</sup> |
| CC2 | 14.78 ± 0.09 <sup>b</sup> | 5.90 ± 0.07 <sup>c</sup>  | 2.56 ± 0.09 <sup>b</sup> | 3.49 ± 0.02 <sup>c</sup> | 75.81 ± 0.3 <sup>a</sup>  |

HA: harina de avena; APC: aislado proteico de chícharo; OPC: galleta de avena y chícharo; CC1: galleta comercial 1; CC2 galleta comercial reducida en grasa 2. Los resultados son expresados como la media de tres mediciones independientes ± desviación estándar. Las medias con diferentes letras en la misma columna indican diferencia estadística entre muestras ( $p < 0.05$ ) con la prueba de Tukey.

El incremento se puede atribuir a la mezcla de grano de avena (*Avena sativa* L.) descascarillada (12.58 %) y el aislado proteico de chícharo (*Pisum sativum*) (87.86 %). Resultados similares fueron reportados para diferentes botanas y galletas hechas a base de cereales (trigo) adicionados con harina de leguminosas (garbanzo, lenteja, chícharo verde y amarillo) (Ratnawati *et al.*, 2019). El alto valor de proteína se ha relacionado con efectos benéficos a la salud, disminuyendo la hidrólisis del almidón dicho comportamiento se ha reportado en galletas enriquecidas con proteínas de frijol (Dauda *et al.*, 2018).

El contenido de lípidos de las galletas fue de CC2 (6 %) OPC (9 %) y CC1 (14 %); la galleta OPC tiene un valor intermedio de acuerdo a la definición de la norma (el

contenido de lípidos menor o igual al 25 % de galletas regulares) es considerada como galleta reducida en grasa (FDA, 2013). Un contenido bajo de lípidos es deseable para aumentar la vida de anaquel de productos similares de acuerdo con lo reportado por Mesías *et al.*, (2016). El contenido de carbohidratos de la galleta OPC ( $62.13 \pm 0.07$  g/100g) fue significativamente más bajo que CC1 ( $72.00 \pm 0.09$  g/100g) y CC2 ( $75.81 \pm 0.3$  g/100g); este contenido es similar a lo reportado para galletas de trigo Park, Choi, y Kim (2015b). Galletas con similar contenido en carbohidratos como la fibra han mostrado efectos benéficos a la salud de acuerdo a lo reportado por Aggarwal, Sabikhi, y Kumar (2016).

## 8.2 Contenido de fibra y almidón resistente en harina de avena (*Avena sativa*), proteína de chícharo (*Pisum sativum*) y galletas

El contenido de almidón resistente (AR), fibra total (FDT), soluble (FDS) e insoluble (FDI) se presenta en la Tabla 7. La galleta OPC presentó un contenido mayor de FDT (18 %), FDI (13 %), FDS (4 %) (la relación de fibra soluble e insolubles fue de 1:3.62) y de almidón resistente (2 %) en comparación de las galletas CC1 y CC2. Gorecka *et al.*, (2015) reportaron en un estudio galletas enriquecidas con fibra de frambuesa que la proporción adecuada recomendada para el consumo humano de fibra soluble e insoluble esta entre 1:4 a 1:3 debido a que la fibra incrementa la retención de agua en el colon influyendo en el volumen y la suavidad de las heces, proporción muy semejante a la galleta OPC.

**Tabla 7.** Contenido fibra y almidón resistente de harina de avena (*Avena sativa*), proteína de chícharo (*Pisum sativum*) y galletas

|     | Fibra total        | Fibra insoluble    | Fibra soluble     | Almidón resistente |
|-----|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| HA  | $16.90 \pm 0.52$   | $12.33 \pm 0.19$   | $4.16 \pm 0.21$   | $2.04 \pm 0.08$    |
| APC | $3.01 \pm 0.13$    | $0.5 \pm 0.002$    | $0.01 \pm 0.001$  | ND                 |
| OPC | $18.45 \pm 0.51^a$ | $13.05 \pm 0.46^a$ | $3.60 \pm 0.18^a$ | $1.46 \pm 0.41^a$  |
| CC1 | $6.25 \pm 0.25^b$  | $2.51 \pm 0.1^b$   | $3.56 \pm 0.24^a$ | $0.94 \pm 0.28^b$  |
| CC2 | $8.59 \pm 0.36^c$  | $1.43 \pm 0.16^b$  | $2.14 \pm 0.37^b$ | $1.15 \pm 0.32^a$  |

HA: harina de avena; APC: aislado proteico de chícharo; OPC: galleta de avena y chícharo; CC1: galleta comercial 1; CC2 galleta comercial reducida en grasa 2. Los resultados son expresados como la media de tres mediciones independientes  $\pm$  desviación estándar. Las medias con diferentes letras en la misma columna indican diferencia estadística entre muestras ( $p < 0.05$ ) con la prueba de Tukey.

El consumo de fibra contribuye con algunos beneficios a la salud, por ejemplo estreñimiento, cáncer de colon, hemorroides, así como cáncer de mama y reducir el tiempo de tránsito intestinal. Además el consumo de fibra soluble se ha asociado con una reducción de riesgos cardíacos por la disminución de los niveles de colesterol, triglicéridos y glucosa en sangre (Yerson *et al.*, 2009). Resultados que sugieren que las galletas desarrolladas son una buena fuente de almidón resistente, fibra total e insoluble y pudiesen estar vinculadas con efectos benéficos a la salud.

### 8.3 Contenido de compuestos fenólicos y capacidad antioxidante (DPPH y ABTS) en harina de avena (*Avena sativa*), proteína de chícharo (*Pisum sativum*) y galletas

En el Tabla 8 se presenta el contenido de compuestos fenólicos libres expresados en miligramos equivalentes de ácido galico por gramo de galleta y la capacidad antioxidante (DPPH y ABTS).

**Tabla 8.** Contenido de compuestos fenólicos y capacidad antioxidante (DPPH y ABTS) en harina de avena (*Avena sativa*), proteína de chícharo (*Pisum sativum*) y galletas.

|     | Compuestos fenólicos<br>libres totales | DPPH                           | ABTS                           |
|-----|--|--------------------------------|--------------------------------|
| HA  | 0.73 $\pm$ 0.023                       | 46.40 $\pm$ 3.88               | 164.46 $\pm$ 9.49              |
| APC | 0.47 $\pm$ 0.051                       | 13.37 $\pm$ 6.66               | 148.99 $\pm$ 9.49              |
| OPC | 0.42 $\pm$ 0.052 <sup>c</sup>          | 26.93 $\pm$ 10.42 <sup>b</sup> | 171.61 $\pm$ 7.45 <sup>b</sup> |
| CC1 | 0.54 $\pm$ 0.033 <sup>b</sup>          | 25.28 $\pm$ 10.26 <sup>b</sup> | 169.48 $\pm$ 9.25 <sup>b</sup> |
| CC2 | 1.47 $\pm$ 0.054 <sup>a</sup>          | 72.12 $\pm$ 5.04 <sup>a</sup>  | 298.53 $\pm$ 6.48 <sup>a</sup> |

HA: harina de avena; APC: aislado proteico de chícharo; OPC: galleta de avena y chícharo; CC1: galleta comercial 1; CC2 galleta comercial reducida en grasa 2. Los resultados de compuestos fenólicos totales son expresados como miligramos equivalentes de ácido galico por gramo de galleta, la capacidad antioxidante se expresa como  $\mu\text{mol}$  de antioxidante equivalente a trolox por gramos por gramos de muestra. Los resultados son expresados como la media de tres mediciones independientes  $\pm$  desviación estándar. Las medias con diferentes letras en la misma columna indican diferencia estadística entre muestras ( $p < 0.05$ ) con la prueba de Tukey.

El contenido de los compuestos fenólicos libres para la CC2 fue mayor ( $1.47 \pm 0.054$  mg GAE/g de galleta) que CC1 ( $0.54 \pm 0.033$   $\mu\text{mol/g}$ ) y OPC ( $0.42 \pm 0.052$   $\mu\text{mol/g/g}$ ) este comportamiento es similar a lo reportado para productos horneados en donde se ocuparon harinas de granos enteros así como también harinas de trigo (Anunciação *et al.*, 2017; Masisi, Beta, y Moghadasian 2015). La capacidad antioxidantes fue mayor para la galleta CC2 ( $72.12 \pm 5.04$  y  $298.53 \pm 6.48$   $\mu\text{mol/g/g}$ ), seguida por CC1 ( $25.28 \pm 10.26$  y  $169.48 \pm 9.25$   $\mu\text{mol/g/g}$ ) y OPC ( $26.93 \pm 10.42$  y  $169.48 \pm 9.25$   $\mu\text{mol/g/g}$ ). Los resultados sugieren que las galletas comerciales tienen una mayor capacidad antioxidante por el uso de conservadores como el benzoato de sodio o propionato de calcio y por los componentes utilizados para la formulación, para la galleta CC2 pueden estar dados por la proporción de trigo (salvado, harina y germen) los cuales su principal compuesto fenólico es el ácido galico de acuerdo a lo reportado por Mazzoncini *et al.*, (2015).

#### **8.4 Contenido de compuestos fenólicos libres en harina de avena (*Avena sativa*), proteína de chícharo (*Pisum sativum*) y galletas determinados por HPLC-DAD**

El Tabla 9 muestra el perfil de compuestos fenólicos del extracto metanólico de las materias primas. Así como el comportamiento de los compuestos fenólicos libres al pasar por un proceso de horneado. Se identificaron ocho ácidos fenólicos en las materias primas dentro de los cuales el predominante fue el ácido gálico para la harina de avena (HA) ( $5.30 \pm 0.013$   $\mu\text{g/g}$  de galleta) y la galleta OPC ( $4.24 \pm 0.015$   $\mu\text{g/g}$ ) seguido por el contenido de avenantramida en HA ( $1.12 \pm 0.025$   $\mu\text{g/g}$ ) y la galleta OPC ( $1.160 \pm 0.018$   $\mu\text{g/g}$ ); las diferencias entre determinaciones pueden

ser atribuidas a los diferentes métodos de extracción y a las condiciones de crecimiento de la avena descritas por Peterson, (2001)

Por otro lado el compuesto fenólico mayoritario para las galletas CC1 y CC2 fue el ácido gálico ( $3.710 \pm 0.031$  y  $13.59 \pm 0.028$   $\mu\text{g/g}$ ) seguido por el ácido ferúlico  $0.900 \pm 0.082$  y  $0.966 \pm 0.072$   $\mu\text{g/g}$  respectivamente, estos compuestos fenólicos encontrados en las galletas CC1 y CC2 son típicos en las harinas de trigo. Resultados similares son reportados por Kocadağlı *et al.*, (2016) en galletas elaboradas a base de trigo, cebada sin salvado y maíz. En general el procesamiento de los alimento también pueden afectar la liberación de los compuestos fenólicos de los ingredientes del alimento que están ligados, esto también ha sido reportado en el proceso térmico de muestras de cereales y leguminosas (Duodu, 2014).

**Tabla 9.** Contenido de compuestos fenólicos libres en harina de avena (Avena sativa), proteína de chícharo (*Pisum sativum*) y galletas determinados por HPLC-DAD

|                | HA              | APC             | OPC               | CC1                | CC2                |
|----------------|-----------------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Ácido caféico  | $0.90 \pm 0.04$ | ND              | $0.92 \pm 0.03^a$ | ND                 | $0.88 \pm 0.08^a$  |
| Vainillina     | $0.80 \pm 0.04$ | $0.08 \pm 0.07$ | $0.93 \pm 0.06$   | ND                 | ND                 |
| p-Coumarico    | $0.57 \pm 0.01$ | $0.05 \pm 0.05$ | $0.86 \pm 0.02^a$ | $0.05 \pm 0.08^b$  | ND                 |
| Ácido sinápico | $0.57 \pm 0.03$ | ND              | $0.76 \pm 0.03^a$ | $0.59 \pm 0.01^a$  | $0.57 \pm 0.04^a$  |
| Ácido ferúlico | $0.87 \pm 0.01$ | ND              | $1.00 \pm 0.07^a$ | $0.90 \pm 0.08^b$  | $0.97 \pm 0.07^b$  |
| Ácido gálico   | $5.30 \pm 0.01$ | ND              | $6.24 \pm 0.01^a$ | $8.71 \pm 0.03^b$  | $13.59 \pm 0.03^c$ |
| Avenantramida  | $1.12 \pm 0.02$ | ND              | $1.16 \pm 0.02^a$ | $0.01 \pm 0.005^b$ | $0.02 \pm 0.004^b$ |
| Ácido elágico  | $0.95 \pm 0.02$ | ND              | $1.06 \pm 0.05^a$ | ND                 | $0.95 \pm 0.04^b$  |
| Quercetina     | $0.70 \pm 0.05$ | ND              | $1.04 \pm 0.03^a$ | ND                 | $1.03 \pm 0.002^b$ |
| Rutina         | $1.28 \pm 0.07$ | ND              | $0.68 \pm 0.09^a$ | ND                 | $0.53 \pm 0.001^b$ |

HA: harina de avena; APC: aislado proteico de chícharo; OPC: galleta de avena y chícharo; CC1: galleta comercial 1; CC2 galleta comercial reducida en grasa 2. Los resultados son expresados como la media de tres mediciones independientes  $\pm$  desviación estándar. Las medias con diferentes letras en la misma fila indican diferencia estadística entre muestras ( $p < 0.05$ ) con la prueba de Tukey.

Dos flavonoides fueron encontrados en HA, OPC, CC2 (Tabla 8), de los cuales el mayoritario fue quercetina, en HA ( $1.281 \pm 0.069$   $\mu\text{g/g}$ ), OPC ( $0.685 \pm 0.087$   $\mu\text{g/g}$ )

y CC2 ( $0.528 \pm 0.0015 \mu\text{g/g}$ ), los resultados encontrados son acorde a lo reportado por Luk *et al.*, (2016), durante la preparación de pan fermentado de trigo, donde la quercetina disminuía a medida que la rutina aumentaba esto debido a la degradación de la quercetina a rutina en el proceso de horneado por la actividad de la levadura de panificación (Vogrinčič *et al.*, 2010).

### 8.5 Análisis de textura

En el Tabla 10 se muestran las propiedades de textura siendo unos de los parámetros más importantes para evaluar en la calidad de las galletas (Siche *et al.*, 2016). Mesías *et al.*, (2016) y Oh, Bae, y Lee (2014), reportan que un alto contenido de proteína y de fibra soluble incrementan la dureza de galletas hechas de trigo y harina de chícharo sin embargo la dureza de OPC ( $19.04 \pm 4.60 \text{ N}$ ) es menor comparada con CC1 y CC2 ( $21.96 \pm 2.84$  y  $26.65 \pm 1.81 \text{ N}$ ).

**Tabla 10.** Análisis de textura de las galletas

|                     | OPC                | CC1                | CC2                |
|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Dureza (N)          | $19.04 \pm 4.60^b$ | $21.96 \pm 2.84^b$ | $26.65 \pm 1.81^a$ |
| Resistencia         | $0.37 \pm 0.04^a$  | $0.36 \pm 0.02^a$  | $0.34 \pm 0.03^a$  |
| Cohesividad         | $0.35 \pm 0.03^a$  | $0.23 \pm 0.03^b$  | $0.26 \pm 0.02^b$  |
| Elasticidad (mm)    | $0.45 \pm 0.03^a$  | $0.32 \pm 0.04^b$  | $0.30 \pm 0.05^b$  |
| Gomosidad (N)       | $4.07 \pm 0.73^c$  | $7.19 \pm 0.62^b$  | $36.69 \pm 2.81^a$ |
| Masticabilidad (mJ) | $3.43 \pm 0.29^a$  | $1.60 \pm 0.21^b$  | $3.55 \pm 0.22^a$  |

OPC: galleta de avena y chícharo; CC1: galleta comercial 1; CC2 galleta comercial reducida en grasa 2. Los resultados son expresados como la media de tres mediciones independientes  $\pm$  desviación estándar. Las medias con diferentes letras en la misma fila indican diferencia estadística entre muestras ( $p < 0.05$ ) con la prueba de Tukey.

El decremento en el parámetro de dureza pudiera deberse a la competencia de la sal y la proteína por el agua lo cual resulta en una menor formación de gluten (Kulthe *et al.*, 2014). No se encontraron diferencias significativas en resistencia de las muestras, esto pudiera explicarse por una distribución homogénea de los poros (Yousaf *et al.*, 2013).

Los parámetros de cohesividad y elasticidad para OPC son altos ( $0.35 \pm 0.03$  y  $0.45 \pm 0.03 \text{ mm}$ ) en comparación de las galletas comerciales. Crocket, le, y

Vodovotz (2011) reportaron que agregar proteína a un galleta libre de gluten incrementa el módulo elástico para mejorar la calidad sensorial.

El valor de gomosidad de la OPC ( $4.07 \pm 0.73$  N) fue menor en comparación de las galletas CC1 y CC2, resultados similares fueron reportados por Sarabhai *et al.*, (2014) los cuales concluyen que la adición de concentrado de aislado de proteína y emulsificantes construyen la estructura de la masa de las galletas mejorando las características de textura de las galletas.

Los valores de masticabilidad para OPC ( $3.43 \pm 0.29$  mJ) fueron mayores que lo determinado para las galletas CC1 y CC2 ( $1.60 \pm 0.21$  y  $2.55 \pm 0.22$  mJ), resultados similares fueron reportados por Liu *et al.*, (2016), quienes sugieren que la adición de cereales con bajo contenido de gluten en la formulación de galletas incrementan los valores de masticabilidad debido a la interacción entre la fibra y el gluten así como también al grado de gelatinización del almidón (Brennan y Kuri 2007; Gómez *et al.*, 2003).

### **8.6 Componentes principales**

Con el fin de establecer una relación entre las variables como composición proximal, nutracéutica y propiedades de textura se realizó un análisis de componentes principales PCA, entre las galletas CC1, CC2 y OPC (Figura 8).

Para el componente principal 1 PCA1 explica el 64.9 % de la variabilidad total, en el que influye la proteína, AR, FDT y FDI como elementos clave explicando la variación para los parámetros de resistencia, cohesividad y elasticidad para la galleta OPC y el contenido de lípidos que corresponde a la galleta CC1 hace que se coloque en cuadrantes opuestos a las otras dos galletas (CC2 y OPC). Para el componente principal 2 PCA2 con 35.1 % de la variación total se estableció una relación entre el contenido de carbohidratos y las propiedades de textura como dureza, gomosidad y masticabilidad para la galleta CC2 similares resultados son reportados por Ashwar *et al.*, (2016).

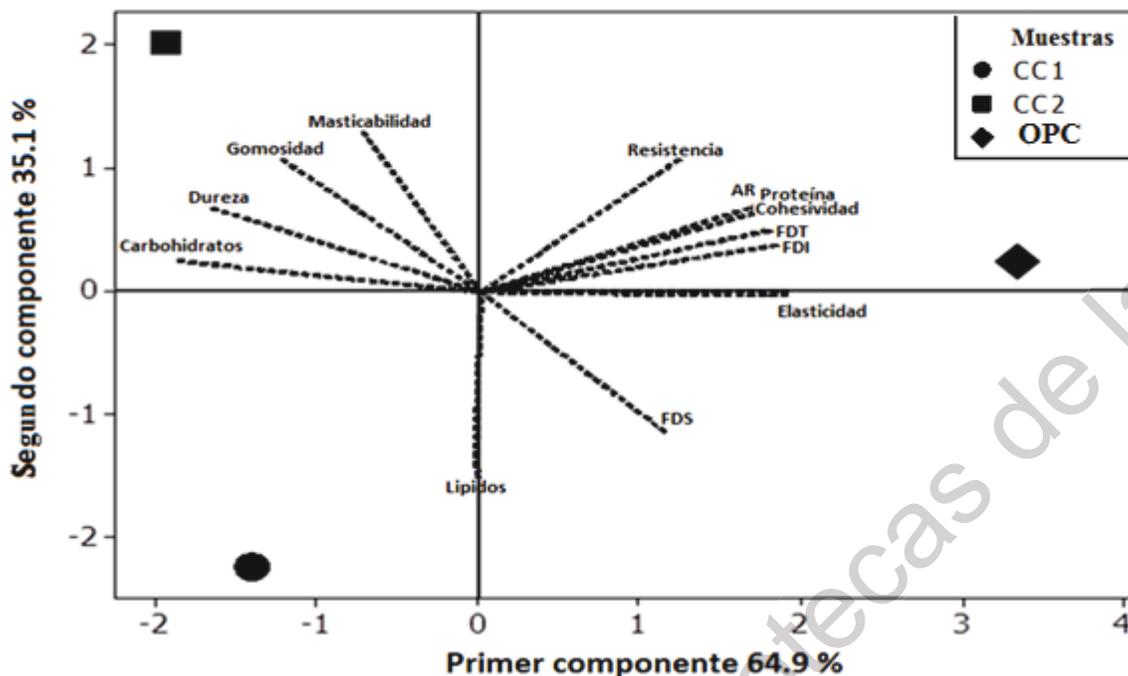


Figura 6. Análisis de componentes principales donde OPC: galleta de avena y chícharo (◆); CC1: galleta comercial 1 (●); CC2 galleta comercial reducida en grasa 2 (■) AR: almidón resistente; FDT: fibra dietaría total; FDI: fibra dietaría insoluble; FDS: fibra dietaría soluble.

Las muestra CC1 y CC2 están ubicadas en los cuadrantes 2 y 3 respectivamente debido a que su principal componente que las diferencia es el contenido de lípidos y la galleta OPC se encuentra en el cuadrante 1 y más pegada a las ordenadas por tener características similares a las dos galletas comerciales.

### 8.7 Implementación del modelo *in vivo*

Diferentes modelos animales pueden ser usados para estudios de efectos dietarios dependiendo particularmente del objetivo. Un modelo de ratón puede ser atractivo por el amplio espectro de alteraciones genéticas dependiendo de la cepa. Estas pueden ser usadas para inducir dislipidemia ya sea con formulaciones altas en grasa o alimento normal y potencialmente pueden dar información sobre los mecanismos de acción. Además los ratones son animales de laboratorio comunes, su mantenimiento es rentable y consumen pequeñas cantidades de alimento, una consideración importante cuyo se prueban dietas experimentales. La cepa

endogámica de ratón C57BL/6 desarrolla dislipidemia cuyo son alimentados con una dieta alta en grasa (Bennett *et al.*, 2013).

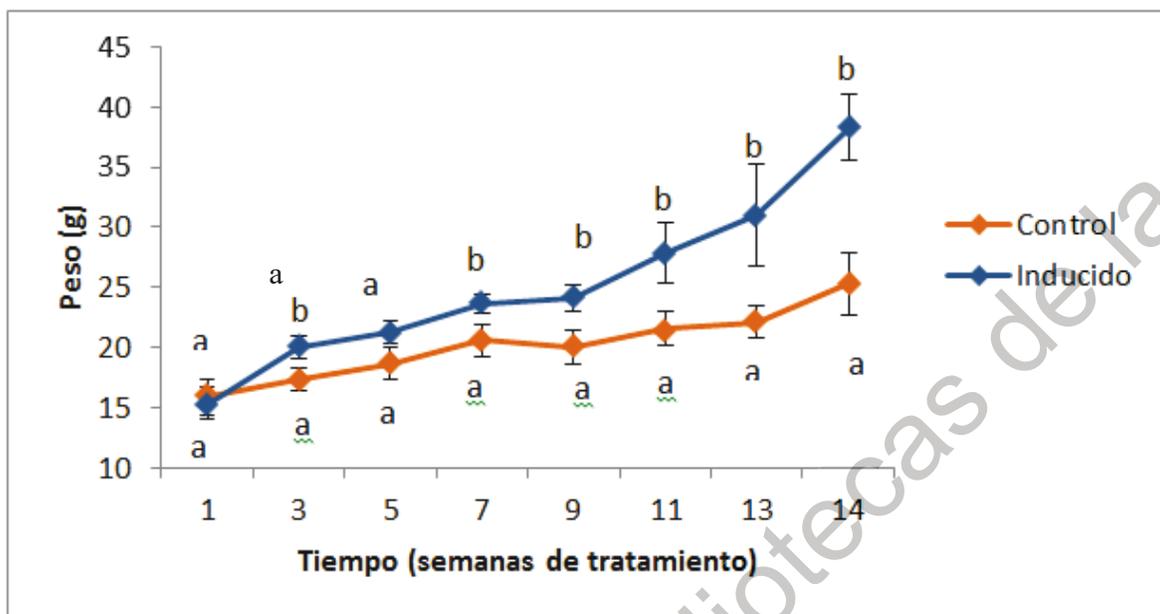
### 8.7.1 Peso corporal y consumo de alimento

En la Figura 9 se presenta la ganancia del peso corporal con respecto a las semanas de tratamiento, a partir de la semana 7 (12 semanas de edad) se observó una diferencia significativa en el peso corporal entre el grupo control ( $20.61 \pm 1.34$  g) y el inducido ( $23.65 \pm 0.79$  g); lo cual coincidió con el incremento del consumo de alimento entre el grupo control ( $6.02 \pm 0.45$  g) y en el inducido ( $4.46 \pm 0.62$  g) en la misma semana (Figura 10). Posteriormente el consumo de alimento disminuyó en la semana 10 (15 semanas de edad) tanto en el grupo control ( $5.11 \pm 0.61$  g) como en el inducido ( $3.20 \pm 0.26$  g), sin embargo, el peso corporal no presentó disminución en ninguno de los grupos (control e inducido) esto se pudiera atribuir a la saciedad provocada por la HFD (Attuquayefio *et al.*, 2016).

En el grupo inducido se observó diferencia significativa en los pesos entre las semanas 9 y 11 (14 y 16 semanas de edad) teniendo un incremento de 15.78 %. Al finalizar el estudio (sacrificio), el grupo control presentó una ganancia de peso total de 9.39 g aumentan 1.6 veces su peso respecto al inicio del estudio, mientras que el grupo inducido gana 22.91 g lo que se traduce en un aumento de 2.5 veces su peso corporal, la tendencia en la ganancia de peso para los dos grupos conforme al tiempo coincide con lo reportado con el proveedor y con otros estudios utilizo la misma cepa de ratón (Fraulob *et al.*, 2010; Gallou-kabani *et al.*, 2007). Por otra parte se observó que el grupo control presentó un mayor consumo de alimento en comparación con el grupo inducido lo cual puede deberse a que la cantidad de energía proporcionada por la dieta de este grupo ( $4.3 \pm 0.82$  g =  $13.33 \pm 2.54$  Kcal/ratón/día).es mayor que para el grupo inducido ( $2.85 \pm 0.2$  g =  $14.54 \pm 1.02$  Kcal/ratón/día).

Diversos factores influyen en el peso corporal en los ratones C57BL/6 y algunos de éstos son la edad, el sexo y la dieta (Nishikawa *et al.*, 2007), además el consumo de alimento contribuye a la cantidad de adipocitos en los ratones, esto

es sustentado por la correlación entre el consumo de energía y la ganancia de peso total (Yang *et al.*, 2014).



**Figura 7.** Peso corporal (g) durante el periodo de experimentación. Control (100 % dieta estándar), inducido (100 % dieta alta en grasa). Los resultados se expresan como la media  $\pm$  DE (sano=5, inducido=5). Diferente letra indica diferencia estadística de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis ( $p < 0.05$ ).

## 8.7.2 Parámetros bioquímicos sanguíneos

### 8.7.2.1 Glucosa

En el Tabla 11 se presenta los datos correspondientes a glucosa al finalizar el estudio y no se observó diferencia significativa ( $\alpha = 0.05$ ) entre el grupo control ( $143 \pm 12.44$  mg/dL) y el grupo inducido ( $165 \pm 25.51$  mg/dL), cabe mencionar que un valor normal de glucosa en esta cepa de ratón es de 202 mg/dL (datos reportados por el proveedor).

### 8.7.2.3 Colesterol

Los valores iniciales de colesterol tanto para el grupo control ( $178.8 \pm 2.79$  mg/dL) como para el grupo inducido ( $176.2 \pm 14.71$  mg/dL) no presentaron diferencia significativa, sin embargo, a lo largo del estudio no se presentan variaciones significativas, esto puede deberse a la sensibilidad del equipo teniendo una sobrestimación de la concentración (Tabla 11). Kluger *et al.*, (2010) reporta que los valores determinados mediante mediciones realizadas con el mismo equipo (Accutrend® plus) sobrestima la concentración de colesterol en un modelo de gatos con hipercolesterolemia. Al final del estudio (sacrificio), también se realizó la cuantificación mediante un kit enzimático de la marca Crystal Chem® con número de catálogo 79990 donde se utilizan controles de cuantificación lo cual proporcionó valores confiables (Tabla 10), el grupo control presentó un valor de  $105.85 \pm 10.99$  mg/dL y el grupo inducido de  $152.36 \pm 7.56$  mg/dL el cual es superior a los reportados por el proveedor para ratones sanos (93 mg/dL) estos datos nos indican hipercolesterolemia inducida por la dieta lo cual corresponde una correcta inducción de dislipidemia.

### 8.7.2.4 Triglicéridos

En cuanto al contenido de triglicéridos (Tabla 11) se observan diferencias estadísticas a partir de la semana 11 (grupo control= $134.6 \pm 6.37$  mg/dL, grupo inducido= $192.4 \pm 34.38$  mg/dL) de igual manera se comprueba la hipótesis planteada para los niveles de colesterol acerca de la sobre estimación de valores, kit enzimático de la marca Crystal Chem®, con número de catálogo 79990, los cuales mostrarán valores menores para los grupos control (63.62 mg/dL) el cual se encuentra dentro de lo reportado por el proveedor para ratones sanos; por otro lado el grupo inducido muestra un contenido de colesterol serico de 110.22 mg/dL el cual fue estadísticamente diferente al grupo control.

Por otra parte al final del estudio (sacrificio) se cuantificó el contenido de HDL (Tabla 11), el grupo control presentó un valor de  $53.58 \pm 4.61$  mg/dL lo cual corresponde con lo reportado por el proveedor, mientras que, en el grupo inducido se observó un valor elevado de  $83.88 \pm 4.82$  mg/dL, lo cual corresponde al perfil

lipídico de roedores dislipidémicos (Yin *et al.*, 2012), el valor de LDL fue calculado de acuerdo a la fórmula reportada por Ahmadi *et al.*, (2008).

Tradicionalmente los modelos de ratón han sido ampliamente usados en investigaciones preclínicas y para validación de objetivos de nuevas drogas descubiertas para dislipidemia (Russell y Proctor, 2006). Existe una diferencia entre los modelos de ratón y los humanos esto se debe a la usencia de la proteína de transporte de ésteres de colesterol (CETP) una enzima clave en plasma involucrada en el transporte de esterres de colesterol de HDL a lipoproteínas que contengan Apo-B tales como LDL y VLDL lo cual resulta en un alto nivel de HDL y bajo contenido de LDL en plasma y se asocia con un bajo riesgo de enfermedades cardiovasculares (Tsutsumi *et al.*, 2001).

**Tabla 11.** Parámetros bioquímicos al final del estudio.

| Parámetro (mg/dL) | Control                    | Inducido                   |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| Glucosa           | 227.11± 28.24 <sup>a</sup> | 278.8± 30.73 <sup>b</sup>  |
| Colesterol        | 105.85± 10.99 <sup>a</sup> | 152.36± 7.56 <sup>b</sup>  |
| LDL               | 35.73± 4.07 <sup>a</sup>   | 71.73 ± 14.47 <sup>b</sup> |
| HDL               | 53.58± 4.61 <sup>a</sup>   | 83.88± 4.82 <sup>b</sup>   |
| Triglicéridos     | 63.62± 8.48 <sup>a</sup>   | 110.22± 25.69 <sup>b</sup> |

Parámetros biológicos grupo control (100 % dieta estándar) e inducido (100 % dieta alta en grasa). Los resultados se expresan como la media ± DE (sano=5, inducido=5). Diferente letra indica diferencia estadística de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis (p<0.05).

### 8.7.3 Peso de órganos

En el Tabla 12 se presentan los valores del peso de los órganos, así como la relación del peso del órgano y el peso corporal expresado en porcentaje para cada grupo. El peso de cada órgano del grupo control coincide con lo reportado por el proveedor, el análisis estadístico mostró diferencias significativas en tejido adiposo, intestino y corazón, comportamiento similar ha sido reportado por Pang *et al.*, (2016).

La edad y el sexo, así como la constitución genética, factores nutricionales, exposición al ambiente y manejo sanitario, producen cambios en el estado

fisiológico de los animales de laboratorio, que conducen a un incremento o pérdida de peso de ciertas estructuras anatómicas, es por esto que, el monitoreo del peso de los órganos entre los grupos es importante para poder identificar los cambios ocasionados por el modelo experimental (Young *et al.*, 2012). Como era de esperarse claramente se puede observar la ganancia de tejido adiposo en el grupo inducido.

**Tabla 12.** Peso de órganos en los grupos control e inducido.

| Parámetro      | Control   |                                    | Inducido  |                                    |
|----------------|-----------|------------------------------------|-----------|------------------------------------|
|                | Peso (g)  | Peso de órgano/Peso corporal (%) * | Peso (g)  | Peso de órgano/Peso corporal (%) * |
| Hígado         | 1.00±0.12 | 7.04±0.26 <sup>a</sup>             | 1.35±0.16 | 6.34±0.80 <sup>a</sup>             |
| Riñón          | 0.28±0.03 | 1.96±0.06 <sup>a</sup>             | 0.38±0.04 | 1.77±0.15 <sup>a</sup>             |
| Tejido adiposo | 0.14±0.13 | 0.86±0.6 <sup>a</sup>              | 1.49±0.53 | 6.73±1.42 <sup>b</sup>             |
| Intestino      | 0.96±0.15 | 6.68±0.51 <sup>a</sup>             | 1.12±0.25 | 5.13±0.66 <sup>b</sup>             |
| Corazón        | 0.11±0.02 | 0.75±0.04 <sup>a</sup>             | 0.13±0.02 | 0.6±0.07 <sup>b</sup>              |

Relación entre pesos de órganos y peso corporal entre grupo control (100 % dieta estándar) e inducido (100 % dieta alta en grasa). Los resultados se expresan como la media ± DE (sano=5, inducido=5). \* Las estadística se realizó para la normalización del peso de órganos con respecto al peso corporal diferente letra indica diferencia estadística de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis ( $p < 0.05$ ).

## 8.8 Efecto del consumo de la galleta avena-aislado de proteína de chícharo (OPC) en el modelo *in vivo* de dislipidemia

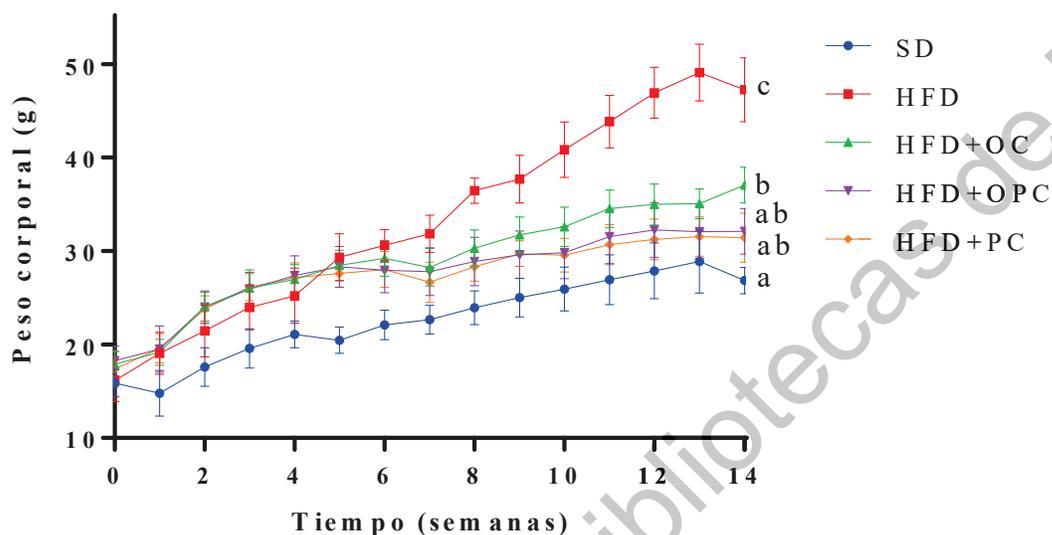
### 8.8.1 Peso corporal

En la Figura 13 se muestra el progreso del peso corporal de los ratones de 6 semanas de edad alimentados con SD, HFD, HFD + OPC, HFD + OC y HFD + PC durante 14 semanas. No hubo diferencias durante las primeras semanas (semana de aclimatación), los grupos HFD y SD, el incremento del peso corporal fue a partir la quinta semana (29.3 y 20.5 g, respectivamente), después de las 8 semanas de tratamiento HFD + OPC, HFD + OC y HFD + PC, mostraron pesos corporales significativamente más bajos (28.9, 30.3 y 28.3 g, respectivamente) que el grupo

de HFD (36.5 g). Al final del estudio (semana 14), el grupo HFD mostró un peso corporal significativamente mayor (47.2 g) que el grupo SD (26.8 g). Se ha informado que el consumo de HFD puede inducir obesidad, y al mismo tiempo resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia en roedores (Li *et al.*, 2005). Por otro lado, los grupos HFD + OPC, HFD + OC y HFD + PC mostraron pesos estadísticamente más bajos (32.1, 37.1 y 31.4 g, respectivamente) que el grupo HFD, destacando que el grupo HFD + PC mostró el menor peso corporal, estos resultados pueden estar respaldados por estudios en animales que muestran que la ingesta de proteínas en la dieta reduce el peso corporal (Blouet *et al.*, 2006; Jean *et al.*, 2001), mientras que la ingesta baja de proteínas se asocia con un aumento de la grasa corporal (Aparecida de França *et al.*, 2009; Simpson *et al.*, 2013; Solon-Biet *et al.*, 2014).

Referente al consumo de alimento el grupo SD mostró el valor más alto (7.4 g / día), seguido por HFD + OPC (4.12 + 1.32 g / día), HFD + OC (4.12 + 1.36 g / día) y HFD + PC (4.12 + 1.27 g / día) resaltando que los grupos no presentaron diferencias entre ellos, mientras que el grupo HFD mostró la ingesta de alimentos más baja (4.9 g / día) y la ganancia de peso mayor, es importante destacar que todos los grupos no mostraron diferencias en la ingesta calórica. Por otro lado, el grupo SD presenta la tasa de eficiencia de alimentos (FER) y la tasa de eficiencia de proteínas (PER) más baja, los tratamientos HFD + OPC, HFD + OC y HFD + PC no mostraron diferencias, el grupo HFD presenta la FER y PER más alta. Se ha reportado que el consumo de cereales como la avena puede ayudar a mantener o reducir el peso corporal al promover la saciedad y reducir la ingesta calórica a través de la disminución de la absorción de macronutrientes, disminuyendo la velocidad de la digestión del almidón y estimulando la liberación de hormonas intestinales (Jiménez-Cruz *et al.*, 2006; Aleixyre y Miguel, 2008). Por otro lado, la ingesta de proteínas suprime la ingesta de alimentos más que las grasas y los carbohidratos (Long *et al.*, 2000) esto se debe al hecho de que la digestibilidad de las proteínas puede influir en las funciones metabólicas, a través de la interacción entre los péptidos transmitidos por los alimentos y los péptidos del intestino endocrino, como el péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y el péptido

YY (PYY) que apoya su papel en la regulación de la ingesta de alimentos (Veldhorst *et al.*, 2008). Sin embargo, estas acciones no se atribuyen únicamente a las proteínas y sus péptidos, sino a un sinergismo entre las proteínas y otros componentes como ciertas vitaminas y minerales (Meneguetti *et al.*, 2017).

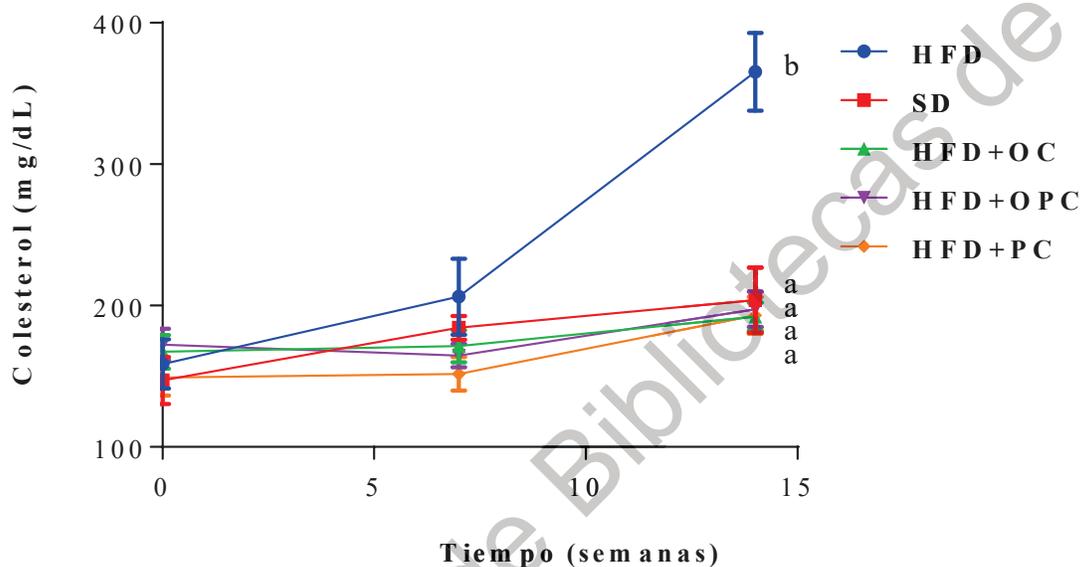


**Figura 8.** Peso corporal (g) de los animales alimentados con una dieta suplementada con galleta de avena y chícharo. HFD: alimentado con una dieta alta en grasa, SD: alimentado con una dieta estándar; HFD + OPC: galleta de avena y chícharo; HFD + OC: galleta de avena; HFD + PC: galleta de chícharo. Los resultados se expresan como la media  $\pm$  DE (animales por grupo = 8). Diferente letra indica diferencia estadística de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis ( $p < 0.05$ ).

Los factores que influyen en el peso corporal son muchos y muy variados para la cepa utilizada entre los que se encuentran la edad, el sexo y la dieta (Nishikawa *et al.*, 2007). Además el consumo de dietas con alta carga calórica a temprana edad (5-6 semanas) contribuye a la cantidad de adipocitos en los ratones, esto puede ser explicado por la relación que existe entre el consumo energético y el incremento en la grasa corporal que se traduce a una mayor tasa de ganancia de peso (Yang *et al.*, 2014).

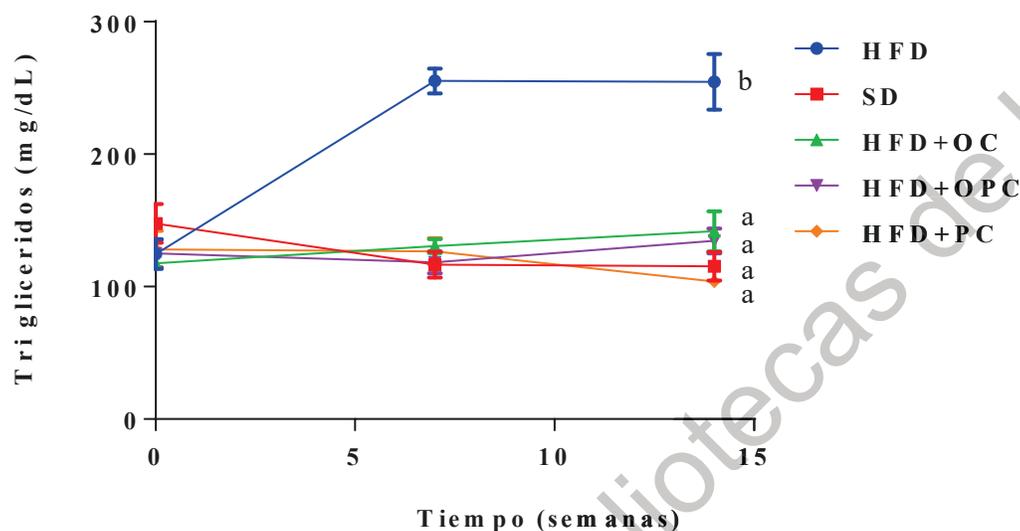
### 8.8.2 Parámetros bioquímicos sanguíneos

En la Figura 14 se muestra que la concentración de colesterol fue más alta para los ratones alimentados con HFD (365.4 mg/dL), siendo menor en los ratones que recibieron SD (203.9 mg/dL), HFD + OC (192 mg/dL), HFD + OPC (197.3 mg/dL), HFD + PC (193.2 mg/dL), y no hubo diferencia entre las concentraciones de colesterol de estos grupos



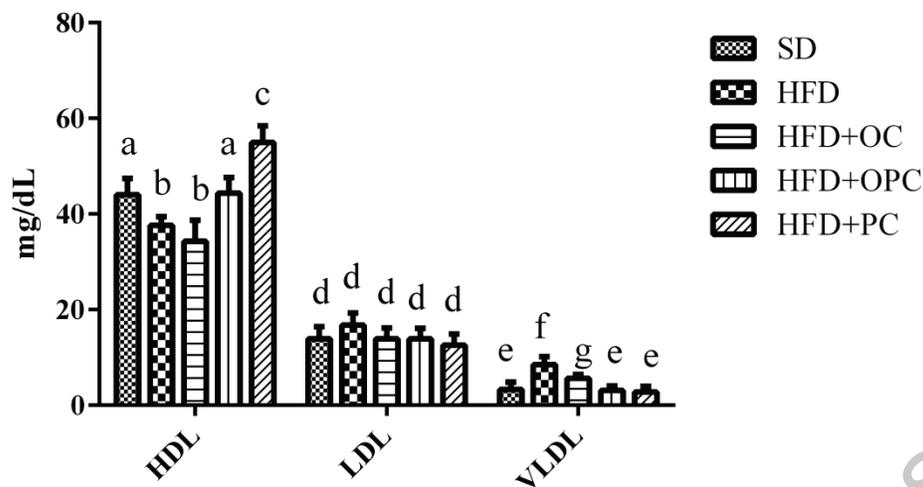
**Figura 9. Colesterol (mg/dL) en suero** de los animales alimentados con una dieta suplementada con galleta de avena y chícharo. HFD: alimentado con una dieta alta en grasa, SD: alimentado con una dieta estándar; HFD + OPC: galleta de avena y chícharo; HFD + OC: galleta de avena; HFD + PC: galleta de chícharo. Los resultados se expresan como la media  $\pm$  DE (animales por grupo = 8). Diferente letra indica diferencia estadística de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis ( $p < 0.05$ ).

Los niveles más altos de triglicéridos se observaron por el grupo HFD (2.54.7 mg / dL), por otro lado los niveles de triglicéridos séricos fueron menores en ratones alimentados con SD (115.4 mg / dL), HFD + OC (141.8 mg / dL), HFD + OPC (134.5 mg / dL), HFD + PC (103.9 mg / dL), pero no hubo diferencia entre ellos, (Figura 15).



**Figura 10. Triglicéridos (mg/dL) en suero de los animales alimentados con una dieta suplementada con galleta de avena y chicharo.** HFD: alimentado con una dieta alta en grasa, SD: alimentado con una dieta estándar; HFD + OPC: galleta de avena y chícharo; HFD + OC: galleta de avena; HFD + PC: galleta de chícharo. Los resultados se expresan como la media  $\pm$  DE (animales por grupo = 8). Diferente letra indica diferencia estadística de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis ( $p < 0.05$ ).

El nivel más alto del valor de lipoproteínas de alta densidad (HDL) fue observado por HFD + PC (55 mg / dL), no hubo diferencia entre HFD + OPC (44.3 mg / dL) y SD (44 mg / dL), se obtuvieron valores similares entre HFD + OC (34.3 mg / dL) y HFD (37.6 mg / dL). Al mismo tiempo, la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) no presentó diferencias entre los grupos. Además, los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) tampoco mostraron diferencias entre los grupos SD (3.3 mg / dL), HFD + OPC (3.1 mg / dL) y HFD + PC (2.8 mg / dL), los valores más altos fueron observados por los grupos HFD (8,5 mg / dL) y HFD + OC (5,6 mg / dL).

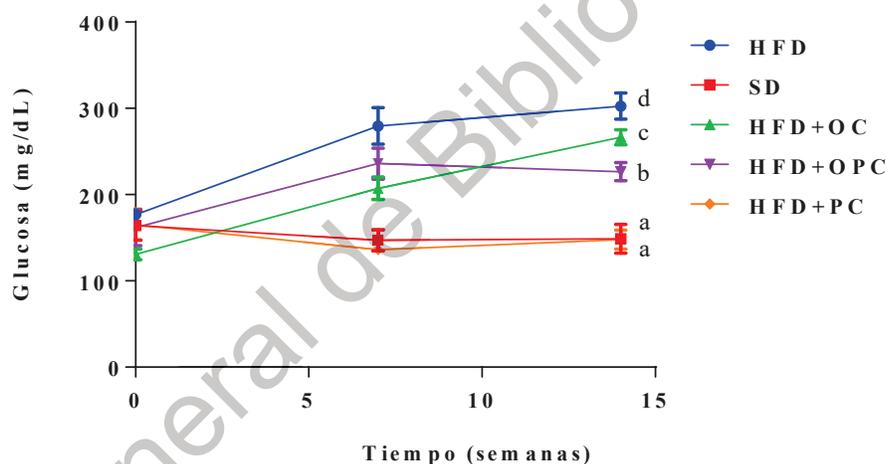


**Figura 11. Lipoproteínas (mg/dL) en suero** de los animales alimentados con una dieta suplementada con galleta de avena y chicharo. HFD: alimentado con una dieta alta en grasa, SD: alimentado con una dieta estándar; HFD + OPC: galleta de avena y chícharo; HFD + OC: galleta de avena; HFD + PC: galleta de chícharo. Los resultados se expresan como la media  $\pm$  DE (animales por grupo = 8). Diferente letra indica diferencia estadística de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis ( $p < 0.05$ ).

El mecanismo por el cual la avena reduce los lípidos en la sangre se debe a que los beta-glucanos disminuyen la absorción y reabsorción del colesterol, los ácidos biliares y sus metabolitos al aumentar la viscosidad del contenido del tracto gastrointestinal (Jenzer *et al.*, 2016; Sima, Vannucci, y Vetvicka 2018). Por otro lado, la ingesta de proteína vegetal en lugar de proteína animal ha reportado un menor riesgo de enfermedad coronaria, un efecto que puede reflejar disminuciones en las concentraciones de colesterol en suero (Lyer *et al.*, 2016). Los efectos reductores del colesterol por parte de la proteína de soya frente a la proteína animal han sido reconocidos en animales durante más de 80 años (Dan Ramdath *et al.*, 2017; Penchalaraju *et al.*, 2018). Estudios anteriores han indicado que la composición de aminoácidos de las proteínas de la dieta puede influir en los niveles de lípidos en plasma (Chou *et al.*, 2015; Schutkowski *et al.*, 2015). Las bajas concentraciones de metionina y la elevada relación arginina: lisina se han relacionado con las propiedades hipolipidémicas de las proteínas vegetales (Bähr *et al.*, 2015; Ngatchic *et al.*, 2016; Vik *et al.*, 2014). Las proteínas del

chícharotienen una concentración de metionina más baja en comparación con otras proteínas (Overduin *et al.*, 2015). Sin embargo, un estudio en ratas mantenidas con tratamientos dietéticos que difirieron solo para las concentraciones de arginina y lisina no apoyó la hipótesis de que una proporción elevada de arginina: lisina en la dieta influya en los niveles de lípidos en plasma (Spielmann *et al.*, 2009).

Respecto a la concentración de glucosa, todos los grupos de tratamiento con OC, OPC y PC mostraron una reducción de la concentración sérica de glucosa (266.5, 226.6, 147.9 mg/dL) en comparación con el grupo HFD (302.6 mg/dL) (Figura 17), y no hubo diferencia entre los grupos HFD + PC y SD (147.9 y 148.9 mg/dL, respectivamente).



**Figura 12.** Glucosa (mg/dL) en suero de los animales alimentados con una dieta suplementada con galleta de avena y chícharo. HFD: alimentado con una dieta alta en grasa, SD: alimentado con una dieta estándar; HFD + OPC: galleta de avena y chícharo; HFD + OC: galleta de avena; HFD + PC: galleta de chícharo. Los resultados se expresan como la media  $\pm$  DE (animales por grupo = 8). Diferente letra indica diferencia estadística de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis ( $p < 0.05$ ).

La fibra de avena como los beta-glucanos desempeña un papel importante en la modulación de los efectos metabólicos como el vaciado gástrico, la motilidad intestinal y la absorción de nutrientes, que se reflejan en las respuestas

glucémicas postpryiales y de insulina más bajas (AbuMweis *et al.*, 2016; Connolly *et al.*, 2016; Mackie *et al.*, 2017; Müller, Canfora, y Blaak 2018). Se ha informado que el proceso de cocción libera más beta-glucanos soluble mientras que al hornear disminuye la cantidad de beta-glucanos solubles probablemente debido a la actividad enzimática en la harina (De Paula *et al.*, 2017; Saa *et al.*, 2018). El efecto beneficioso de los beta-glucanos de avena depende de su viscosidad en el intestino delgado y, por lo tanto, de su peso molecular (Herrera *et al.*, 2016). Un pequeño peso molecular de beta-glucanos de avena significa que se puede liberar de la matriz alimentaria durante la digestión, lo que aumenta el índice glucémico y no forma un gel viscoso dentro del intestino delgado (J. Zhang *et al.*, 2017). La ingestión de proteínas de leguminosas como la soya produce un aumento de la concentración de glucagón que estimularía la gluconeogénesis en el hígado (Ikeda *et al.*, 2018; LaPierre *et al.*, 2015). Además, el consumo de proteínas de las leguminosas produce un aumento de la concentración de insulina en el suero y también estimula los tejidos periféricos para eliminar la glucosa, evityo que se almacene como glucógeno (Chevrier *et al.*, 2016). Por otro lado, el efecto reductor de la glucosa en la ingesta de proteínas de leguminosas se puede explicar por un factor antinutricio como el inhibidor de la alfa-amilasa ya que reduce la hidrólisis de la glucosa (Liang y Tang 2013).

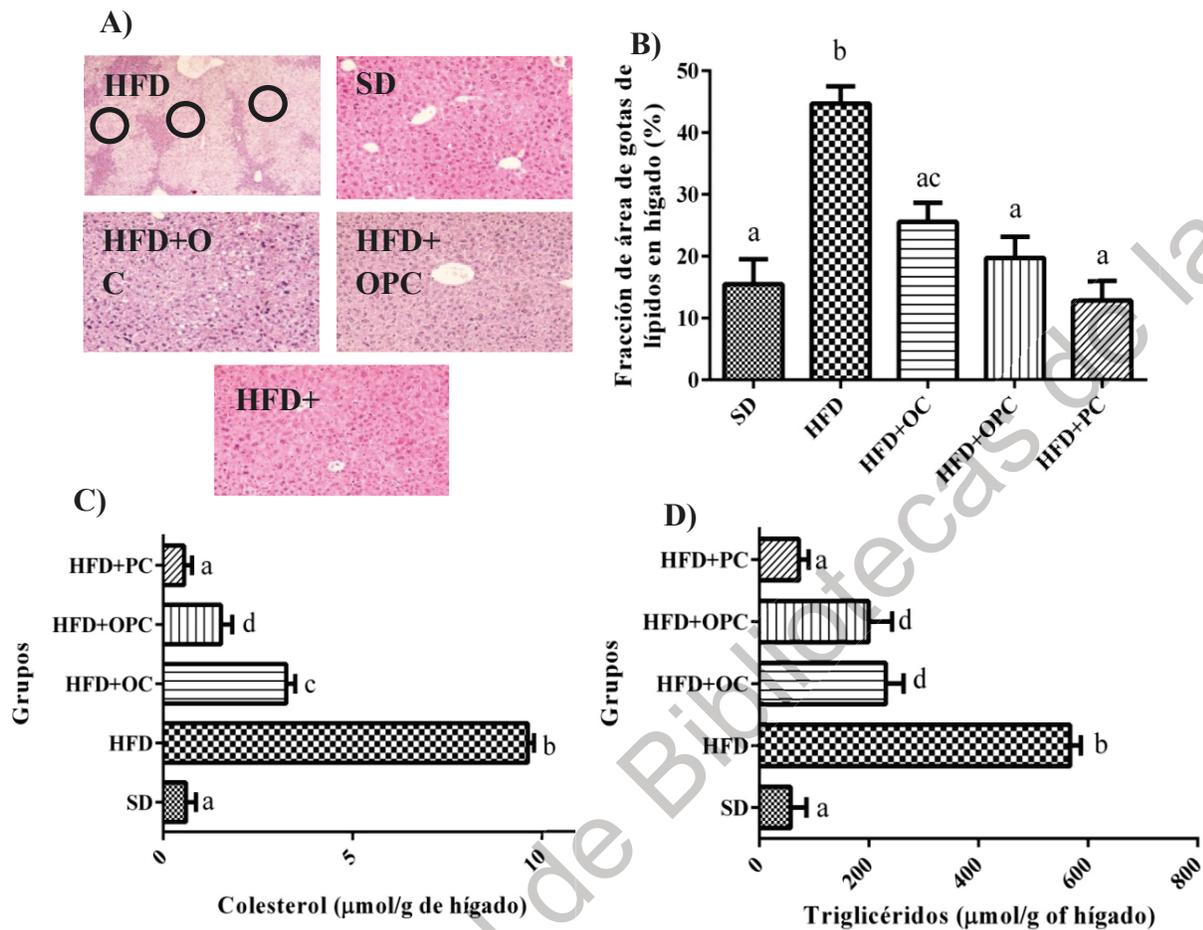
### **8.8.3 Efecto del consumo de galleta de avena y proteína de chícharoen la acumulación de lípidos en el hígado**

El consumo de la galleta redujo la acumulación de lípidos en el hígado. La mayor acumulación fue observada por el grupo HFD, y se observa una disminución significativa en la acumulación hepática por el grupo HFD + OC, por otro lado, la menor acumulación de lípidos fue observada por los grupos HFD + OPC, HFD + PC y SD (Figura 18B). Comportamiento similar se observó en la fracción de área ocupada por las gotas de lípidos en el hígado, donde el área más alta de lípidos fue observada por el grupo HFD (44.7% del área de lípidos en el hígado), al mismo tiempo que HFD + OC mostró la reducción en el área de lípidos (25.6% de área lipídica en el hígado) (Figura 18A).

Los grupos HFD + OPC y HFD + PC presentaron áreas lipídicas similares en el hígado al grupo SD (15.5%) (19.7, 12.8%, respectivamente) El consumo de la galleta redujo la acumulación de lípidos en el hígado (Figura 18C).

Los grupos SD y HFD + PC (0.6 y 0.5  $\mu\text{mol} / \text{g}$  de hígado) mostraron el menor contenido de colesterol en el hígado; al mismo tiempo, se observó un aumento significativo en los grupos HFD + OPC y HFD + OC (1.5 y 3.2  $\mu\text{mol} / \text{g}$  de hígado, respectivamente). En lo referente a colesterol, la concentración más alta en el hígado fue presentada por el grupo HFD (9.6  $\mu\text{mol} / \text{g}$  de hígado). En el mismo tejido, el grupo HFD (567.5  $\mu\text{mol} / \text{g}$  de hígado) mostró el mayor valor de concentración de triglicérido (Figura 18D); sin diferencias significativas entre HFD + OC y HFD + OPC (230.8 y 199.5  $\mu\text{mol} / \text{g}$  grupos de hígado), el grupo HFD + PC (72.2  $\mu\text{mol} / \text{g}$  de hígado) no mostró diferencias entre el grupo SD (57.2  $\mu\text{mol} / \text{g}$  de hígado).

Hay reportes que muestran que el consumo de proteínas de cereales como la avena y legumbres como la soya, reduce las concentraciones de triglicéridos y colesterol en el plasma, así como también en el hígado (Busnelli *et al.*, 2018; Grundy *et al.*, 2018; Rousseau *et al.*, 2019). Estos efectos de la proteína de las leguminosas se han asociado con reducciones marcadas en las actividades de las enzimas lipogénicas hepáticas, en particular la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa, la enzima málica, la sintetasa de ácidos grasos y la acetil-CoA carboxilasa (Van Den Abbeele *et al.*, 2018; G. H. Chen *et al.*, 2018; Eslami *et al.*, 2018; M.-R. Kim *et al.*, 2017; Korcz, Kerényi, y Varga 2018; D. Li, Ikaga, y Yamazaki 2018; Hua Li *et al.*, 2019; B. Liu *et al.*, 2018; J. Lu *et al.*, 2018; Mir *et al.*, 2018). Estos resultados sugieren que las proteínas de las legumbres y los cereales reducen el colesterol y los triglicéridos al inhibir en parte la síntesis de ácidos grasos hepáticos en el hígado.



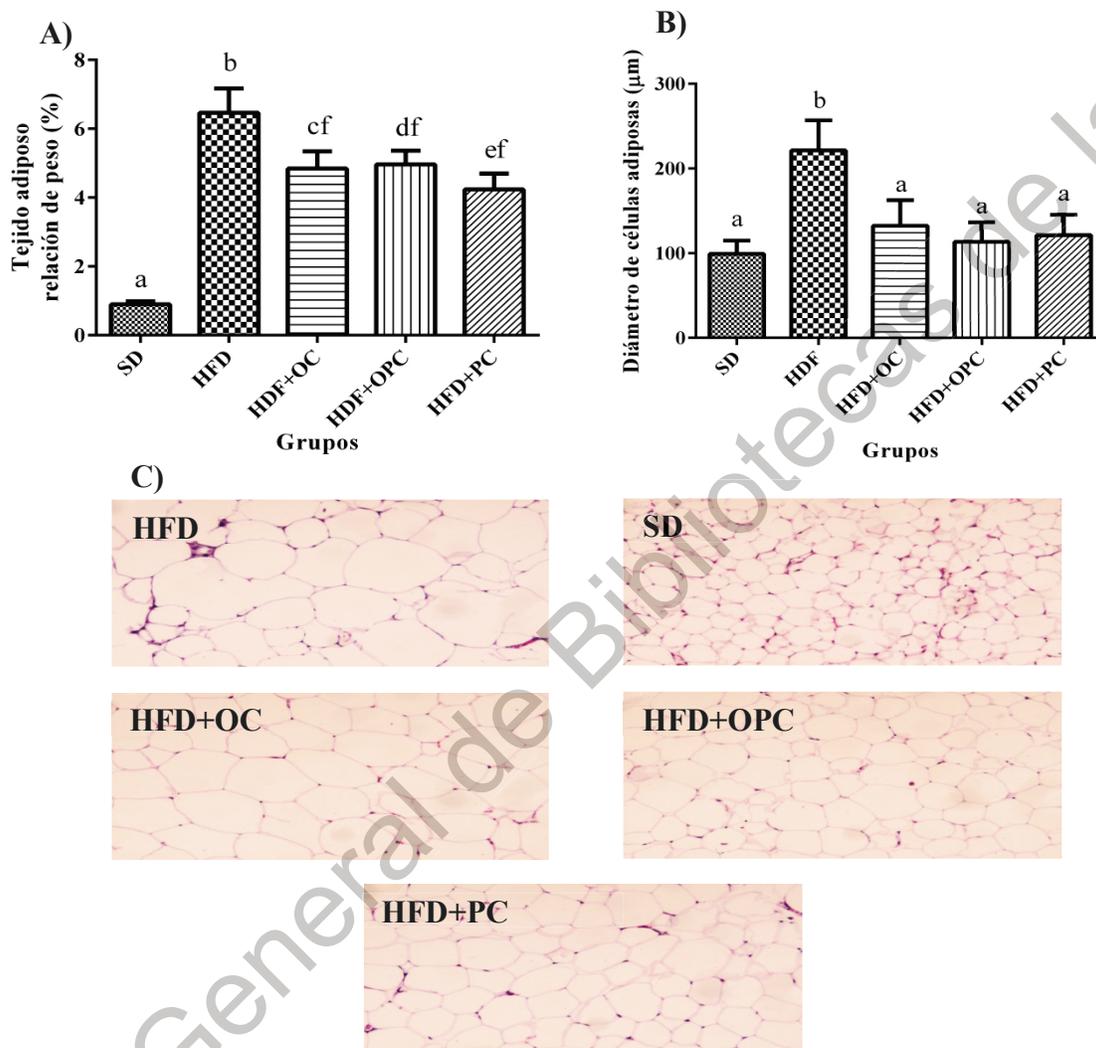
**Figura 13.** Efecto del consumo de galletas en el hígado a las 14 semanas del tratamiento. A) Imágenes histológicas del hígado, B) Fracción del área de gotas de lípidos en hígado, C) Contenido hepático de colesterol y D) Contenidos hepático de triglicéridos. Los resultados se muestran como las medias  $\pm$  desviación estándar,  $n = 8$  / grupo. Letras diferentes indican estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). SD: dieta estándar; HFD: dieta alta en grasas; HFD + OC: dieta alta en grasas + 1.36 g de galleta de avena; HFD + OPC: dieta alta en grasas + 1.32 g de galleta de avena / chícharo; HFD + PC: dieta alta en grasas + 1.27 g de galleta de chícharo.

#### 8.8.4 Efecto del consumo de galleta de avena y proteína de chícharo en tejido adiposo

Como era de esperarse el grupo SD (0.89%) presentó la menor proporción de peso del tejido adiposo (peso del tejido adiposo / peso corporal); contrariamente, la mayor proporción de peso del tejido adiposo fue descrita por el grupo HFD (6.46 %) (Figura 19A). Para los grupos HFD + OC, HFD + OPC y HFD + PC los valores fueron: 4.84, 4.96 y 4.23 % respectivamente. Al mismo tiempo, el diámetro de las células adiposas (Figura 19B) mostró el mismo comportamiento que el grupo SD (99.23  $\mu\text{m}$ ) donde se obtuvo el diámetro más bajo de las células adiposas, mientras que los grupos HFD + OC, HFD + OPC y HFD + PC (132.29, 113.58 y 121.32  $\mu\text{m}$  respectivamente) no mostraron diferencias, en lo que se refiere al tamaño celular fue para el grupo HFD (221.27  $\mu\text{m}$ ), los resultados coincidieron con los observados en las imágenes histológicas (Figura 19C). Por el contrario, las células más pequeñas fueron observadas por el grupo SD, mientras tanto, los grupos HFD + OC, HFD + OPC y HFD + PC presentaron tamaños uniformes y similares. Estos resultados sugieren que el consumo de las galletas (OC, OPC y PC) disminuye el peso del tejido adiposo y el diámetro de las células adiposas.

Hay informes que muestran que el consumo de fibra de avena o trigo aumenta los niveles de subunidad catalítica de proteína quinasa (cAMP) y proteína quinasa A (PKA) (Guo *et al.*, 2015; Huang *et al.*, 2016; Pradhan *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2016), al mismo tiempo, incrementa los sustratos lipasa triglicérida adiposa y lipasa sensible a hormona (HSL) (Han *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2017). El efecto reductor de lípidos inducido por la fibra dietética que sugiere que el efecto de reducción de lípidos inducido por la fibra dietética del cereal está mediado por la vía cAMP – PKA – HSL (Cao *et al.*, 2018; Ding *et al.*, 2016; Jin *et al.*, 2016; Madsen y Kristiansen 2010; Mahgoub *et al.*, 2018). Otra investigación demostró que el consumo de fibra del cereal aumenta la expresión de perilipina A, que regula el almacenamiento de lípidos y la hidrólisis, lo que sugiere que la ingesta de fibra de cereales reduce la acumulación de lípidos en las células adiposas (Brown

y Sharpe 2015; Y. Cao *et al.*, 2018; Chkourko Gusky *et al.*, 2016; Sullivan *et al.*, 2017; Volz y Kluger 2018; Z. Zhang *et al.*, 2017).



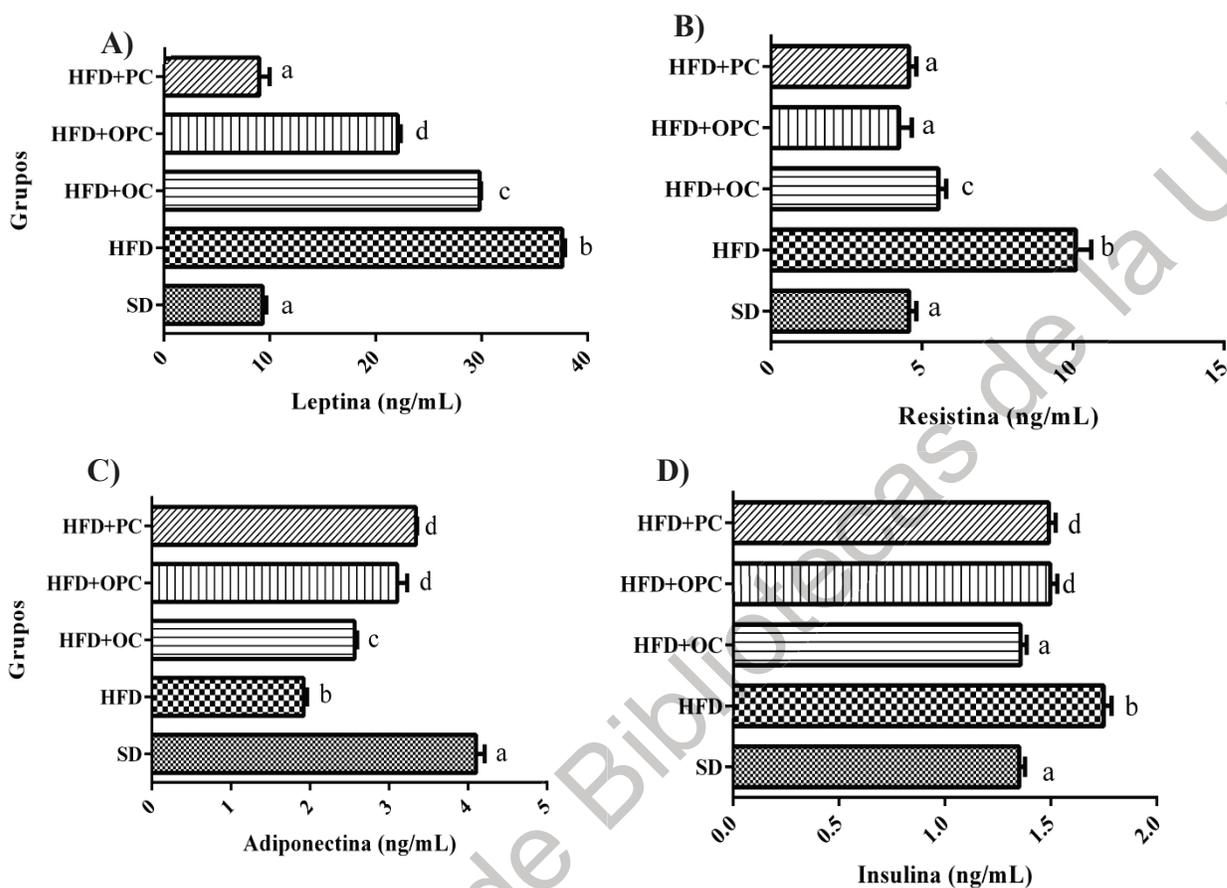
**Figura 14.** Efecto del consumo de galletas en tejido adiposo a las 14 semanas del tratamiento. A) Peso del tejido adiposo / relación peso corporal (%), B) Diámetro medio de las células adiposas. C) Imágenes histológicas del tejido adiposo. Los resultados se muestran como las medias  $\pm$  desviación estándar,  $n = 8$  / grupo. Letras diferentes indican estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). SD: dieta estándar; HFD: dieta alta en grasas; HFD + OC: dieta alta en grasas + 1.36 g de galleta de avena; HFD + OPC: dieta alta en grasas + 1.32 g de galleta de avena / chícharo; HFD + PC: dieta alta en grasas + 1.27 g de galleta de chícharo.

Hay investigaciones donde se identificaron péptidos del hidrolizado de proteínas de leguminosas con actividad antiadipogénica debido a la inhibición de la sintasa en los ácidos grasos en los adipocitos (Barberis *et al.*, 2018; Z. H. Cao *et al.*, 2019; J. W. Hwang *et al.*, 2015; Jayarathne *et al.*, 2017; Luna-Vital *et al.*, 2014; Oseguera Toledo *et al.*, 2016), al mismo tiempo que los productos de hidrólisis de las proteínas de las leguminosas pueden afectar los mecanismos de diferenciación de los adipocitos (de los Monteros *et al.*, 2011). Atribuyendo estos resultados, uno de los posibles mecanismos es la expresión de PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$ , ya que estos factores de transcripción pueden activarse por diferentes ligandos (Marrazzo *et al.*, 2015; W. Shi *et al.*, 2019). PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  regulan las enzimas involucradas en la oxidación de lípidos como la carnitina palmitoil transferasa, hidroximetilglutaril-CoA sintasa, esteroil-CoA desaturasa, colesterol 7  $\alpha$ -monooxigenasa y lipoproteína lipasa; eso podría explicar que el consumo de proteínas de leguminosas influye en el metabolismo de los lípidos en el tejido adiposo (Chatterjee, Gleddie, y Xiao 2018; Dihingia *et al.*, 2018; Engle y Watson 2016; Jia *et al.*, 2014; Kohno 2017; Maestri, Marmiroli, y Marmiroli 2016; Marcone *et al.*, 2015; Marthyam Asokan *et al.*, 2018; Nagaoka 2019).

La ingesta de proteínas de leguminosas hidrolizadas también favoreció la oxidación de los triglicéridos dentro de las células adiposas (Y. Ding *et al.*, 2017; Jayarathne *et al.*, 2017; Mojica *et al.*, 2017).

#### **8.8.5 Efecto del galleta de proteína de avena y chícharo en las hormonas séricas secretadas por el tejido adiposo**

El valor de leptina más alto en suero fue detectado por el grupo HFD (37.62 ng / mL), la disminución significativa fue observada por los grupos HFD + OC y HFD + OPC (29.8 y 22.08 ng / mL respectivamente), por otro lado, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de HFD + PC y SD (9 y 9.33 ng / mL respectivamente) (Figura 20A).



**Figura 15.** Efecto del consumo de galletas en las hormonas séricas secretadas por el tejido adiposo a las 14 semanas de tratamiento. A) Leptina plasmática (ng / mL), B) Resistina plasmática (ng / mL), C) Adiponectina plasmática (ng / mL). D) Insulina plasmática (ng / mL). Los resultados se muestran como las medias  $\pm$  desviación estándar, n = 8 / grupo. Letras diferentes indican estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). SD: dieta estándar; HFD: dieta alta en grasas; HFD + OC: dieta alta en grasas + 1.36 g de galleta de avena; HFD + OPC: dieta alta en grasas + 1.32 g de galleta de avena / chícharo; HFD + PC: dieta alta en grasas + 1.27 g de galleta de chícharo.

Se ha reportado que la ingesta de fibra de cereal como la avena y el trigo mejoran los niveles de leptina al aumentar la expresión de proteínas JAK2 y STAT3 (R. Zhang *et al.*, 2016), que están implicadas en la vía de señalización de la leptina

(Shimada *et al.*, 2016), siendo más efectiva la fibra de avena (S. Han *et al.*, 2019). También se ha informado que, la ingesta de fibra de cereal disminuye la expresión de la proteína SOCS3, responsable de bloquear la vía de señalización de leptina (Engin 2017 y Pedroso *et al.*, 2016). Por otro lado, hay reportes que sugieren que el consumo de proteínas con alto contenido de leucina, como la proteína de la soya y el chícharo (Gorissen *et al.*, 2018), podría regular el mTOR adiposo y síntesis de proteínas (Smith *et al.*, 2014). La activación de mTOR puede disminuir la producción de leptina (Yan *et al.*, 2017), que tiene efectos sobre la reproducción, la alimentación y la grasa corporal, al mismo tiempo; mejorar el comportamiento y la función del organismo (Mihalopoulos *et al.*, 2017; Pérez-Pérez *et al.*, 2015).

No se detectaron diferencias significativas en el contenido de resistina sérica de los grupos SD, HFD + OPC y HFD + PC (4.57, 4.24 y 4.57 ng / mL respectivamente) (Figura 20B), sin embargo, se observó un aumento significativo en el grupo HFD + OC (5,55 ng / ml), por el contrario, el valor más alto de resistina sérica se observó en el grupo HFD (10,09 ng / ml). Como se informó en la sección 8.7.4, se ha publicado que la ingesta de fibra de cereal reduce la diferenciación de los adipocitos (M. J. Kim *et al.*, 2015; Lee y Imm 2018) y la producción de resistina (García-Mazcorro *et al.*, 2018) por la regulación negativa de C / EBP $\alpha$  (Saad *et al.*, 2017). Podría considerarse como un objetivo para la inhibición de la resistina en los adipocitos porque C / EBP $\alpha$  se une y se activa con el promotor de resistina ocasionando la producción de resistina (Johnson *et al.*, 2018; Khorshidi *et al.*, 2018). Por otro lado, se han reportado ensayos in vitro con hidrolizado de soya, los resultados mostraron la menor acumulación de lípidos durante la etapa de diferenciación (C. Huang *et al.*, 2017; J. Huang, Yokoyama, y Kim 2019). Los tratamientos con hidrolizado de soya indujeron la activación de PPAR $\gamma$  y la regulación de la diferenciación celular del tejido adiposo (C. W. Choi *et al.*, 2018; D. Li, Ikaga, y Yamazaki 2018). PPAR $\gamma$  es un factor de transcripción y un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares que se cree que es el regulador del almacenamiento de grasa y también es responsable de la expresión de la resistina regulada a la baja en las células adiposas (Sayed *et al.*, 2019).

Por otro lado, la concentración sérica más baja de adiponectina se obtuvo en el grupo HFD (1.92 ng / mL) (Figura 20C), al mismo tiempo, se detectó un aumento significativo en el grupo HFD + OC (2.56 ng / mL), mientras que, no fueron observadas diferencias significativas en los grupos HFD + OPC y HFD + PC (3.1 y 3.34 ng / mL respectivamente). Cabe destacar que el mayor valor de adiponectina sérica fue en el grupo SD (4.1 ng / mL). Se ha informado que la fibra de los cereales podría afectar los niveles séricos de adiponectina a través de la vía regulada por los ácidos grasos al aumentar la concentración de los niveles de HDL y estos, actúan como ligandos de PPAR $\gamma$  y esto aumenta la expresión de mensajero de adiponectina en el tejido adiposo y aumenta dramáticamente la concentración plasmática de adiponectina (Han *et al.*, 2017; Stern, Rutkowski, y Scherer 2016; Agarwal *et al.*, 2017; Wei *et al.*, 2017). Se ha informado a partir de ensayos *in vivo* que sugieren que la ingesta de proteínas de leguminosas muestra una mayor concentración plasmática de adiponectina y su ARNm en el tejido adiposo mediante la activación de PPAR $\gamma$  (Antonopoulos *et al.*, 2016; Mirmiran *et al.*, 2019). PPAR $\gamma$  es un conocido factor de transcripción para el gen de la adiponectina, cuya activación conduce a un aumento de la síntesis de adiponectina (Elissa *et al.*, 2015; Janani y Ranjitha Kumari, 2015). Se sugiere que el tamaño celular es un posible factor que modula la producción y secreción de adiponectina debido a que los adipocitos más grandes producen menos adiponectina en comparación con los adipocitos más pequeños (Elissa, Elsherbiny, y Magmomah 2015; Skurk *et al.*, 2007).

En cuanto al contenido de insulina (Figura 20D), se encontró al final del estudio (14 semanas de tratamiento) que la mayor concentración en suero se presentó en el grupo HFD (1.75 ng / mL), a diferencia de la de los grupos SD y HFD + OC (1.35 y 1.36). ng / mL respectivamente, sin diferencia estadística), además, se detectó un comportamiento similar en los grupos HFD + OPC y HFD + PC (1.5 y 1.49 ng / mL respectivamente). Se ha informado que el consumo de avena mejora la secreción de insulina (Martínez-Villaluenga y Peñas, 2017), mediante la modificación de la viscosidad en el tracto digestivo (AlHasawi *et al.*, 2018; X. Liu *et al.*, 2016), esto induce a disminuir la digestión de nutrientes como el almidón, que

es responsable de aumentar la glucosa sérica (J. Zhang *et al.*, 2017), al mismo tiempo que la insulina sérica (Herrera *et al.*, 2016). También se ha reportado, que los  $\beta$ -glucanos protege a las células  $\beta$  del páncreas (de O. Silva *et al.*, 2017), lo que induce a aumentar los niveles de insulina en suero (Myaliya, Patel, y Seshadri 2018; Provost *et al.*, 2019).

Por otro lado, se ha informado que el consumo de proteínas de leguminosas reduce la secreción de insulina al disminuir la isoforma 2 del transportador de glucosa (GLUT-2) (Oliveira *et al.*, 2012). GLUT-2 es el principal transportador de glucosa en el páncreas, y está regulado por PPAR $\gamma$  (Tomaz *et al.*, 2016). Al mismo tiempo, la ingesta de proteínas de las leguminosas disminuye la expresión de SREBP - 1c (Lammi *et al.*, 2018), éste es responsable de la inhibición de la lipogénesis y la disminución de la expresión de insulina en el páncreas (Tian *et al.*, 2016; Sethi *et al.*, 2017). Hay reportes de que la ingesta de proteínas de leguminosas induce la secreción de glucagón (Kashima *et al.*, 2016; Velázquez-Villegas *et al.*, 2017); otro posible mecanismo de acción de las proteínas de leguminosas es el estimulación de la secreción de adiponectina, producida por adipocitos que mejoran la sensibilidad a la insulina en modelos animales (J. H. Chen *et al.*, 2016; Feizollahzadeh *et al.*, 2016).

#### **8.8.6 Efecto de la galleta de proteína de avena y chícharo en la regulación de transportadores de lípidos**

El análisis de RT-qPCR realizado en el tejido adiposo mostró que el grupo HFD + OPC presentó la expresión más alta del casete de unión a ATP 1 (ABCA1) (2.66 veces), comparado con la expresión de ABCA1 por Grupos HFD + PC (1.26 veces) y SD (0.15 veces). Por otro lado, el CD36 también conocido como translocasa de ácidos grasos, no mostró diferencias entre los grupos SD, HFD + OPC y HFD + PC (-0.47, -0.40 y -0.42 veces respectivamente) estos datos sugieren que la suplementación con OPC y PC en el tejido adiposo disminuye la internalización de lípidos y mejora la excreción de estos por HDL (Figura 21A).

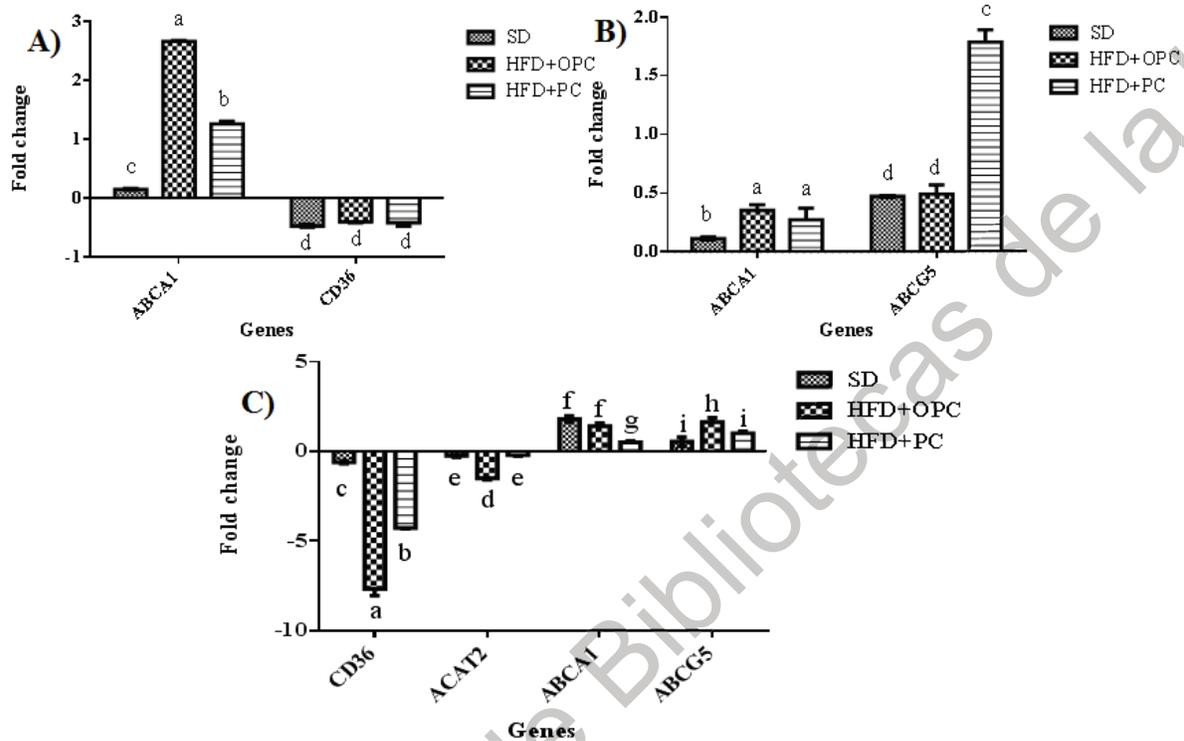
En el hígado (Figura 21B) no hubo diferencias en la expresión ABCA1 en los grupos SD, HFD + OPC y HFD + PC (0.11, 0.35 y 0.27 veces, respectivamente).

Mientras que el transportador ABCG5 que se conoce como enlace ATP a la subfamilia G miembro 5 del casete, mostró la expresión más alta por el grupo HFD + PC (1.78 veces), comparado con los grupos SD y HFD + OPC (0.47 y 0.49 veces respectivamente); estos datos pudieran sugerir que el consumo de OPC y PC aumenta la salida de colesterol hacia HDL nacientes y la excreción de ácidos biliares hacia el lumen intestinal.

Por otro lado, en el intestino (Figura 21C) se detectó la expresión más baja del CD36 por parte del grupo HFD + OPC (-7.66 veces), comparado con en el grupo HFD + PC (-4.25 veces), y la expresión más alta ha sido detectada por el grupo SD (-0.6 veces). Por otra parte, se puede observar una reducción significativa en la acetoacetil-CoA tiolasa citosólica (ACAT 2) por el grupo HFD + OPC (-1.49 veces), comparado con los grupos SD y HFD + PC (-0.24 y -0.21 veces respectivamente y sin diferencia estadística). Además, los grupos SD y HFD + OPC aumentan la expresión de ABCA 1 (1.81 y 1.41 veces respectivamente), el valor de expresión más bajo se observó en el grupo HFD + PC (0.5 veces). El valor de expresión más alto para ABCG5 fue detectado por el grupo HFD + OPC (1,64 veces), la expresión más baja se observó por los grupos SD y HFD + PC (0,54 y 1,01 veces, respectivamente); con estos datos se pudiera sugerir que la suplementación de una dieta alta en grasa con OPC y PC disminuye la internalización de lípidos y esterificación de colesterol así como el aumento en la excreción de estos mediante HDL y hacia el lumen del intestino..

Se ha reportado que el consumo de fibra de avena, proteína de soya, quercetina y fitoesteroides regulan la expresión del receptor X del hígado alfa (LXR $\alpha$ ) (Chang, Lee, & Chiang, 2012; Han, Zhang, Zhang, *et al.*, 2019; Mercer *et al.*, 2018; Park & Han, 2018). Este gen es responsable de incrementar la excreción de colesterol por acción de ABCA1 (Vaidya *et al.*, 2019). Este comportamiento se ha reportado en órganos como hígado, tejido adiposo e intestino (Wang & Tontonoz, 2018). Por otro lado, estudios reportan que LXR $\alpha$  también aumenta la expresión de los genes ABCG5 y ABCG8 los cuales median la excreción de lípidos hacia el lumen en el intestino (Guo, Li, & Yin, 2018; Meng *et al.*, 2018). La regulación de LXR $\alpha$  también tiene efecto antagonista sobre el gen ACAT2 que codifica para la enzima ACAT

responsable de la esterificación de colesterol para su inclusión en los quilomicrones nacientes (Silva Afonso *et al.*, 2018; Zhao *et al.*, 2018).



**Figura 16.** Efecto del consumo de galletas en la expresión de los genes de los transportadores de lípidos en las 14 semanas del tratamiento. A) Tejido adiposo, B) Hígado, C) Intestino. Los resultados se muestran como las medias  $\pm$  desviación estándar,  $n = 8$  / grupo. Letras diferentes indican estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). SD: dieta estándar; HFD: dieta alta en grasas; HFD + OC: dieta alta en grasas + 1.36 g de galleta de avena; HFD + OPC: dieta alta en grasas + 1.32 g de galleta de avena / chícharo; HFD + PC: dieta alta en grasas + 1.27 g de galleta de chícharo.

## 9. Conclusiones

La galleta formulada en este estudio incluyó harina de avena y proteína de chícharo, mejoró las propiedades de la textura como dureza (19.04 N), elasticidad (0.45 mm), cohesión (0.35), gomosidad (4.07 N) y masticabilidad (3.43 mJ) al igual que algunos componentes bioactivos como fibra dietética total (18.45 g/100g), fibra insoluble (13.05 g/100g), fibra soluble (3.6 g/100g) y almidón resistente (1.46 g/100g) del mismo modo se incrementaron el contenido de compuestos fenólicos como ácido cafeico (0.92 µg/g), vainillina (0.93 µg/g), quercetina (1.04 µg/g) y avenantramida (1.16 µg/g componente exclusivo de la avena) también se incremento el contenido de proteína (24.66 g/100g) en comparación con las galletas comerciales que utilizan harina de trigo como ingrediente principal. Por lo que se obtuvo un producto innovador con el potencial de provocar efectos beneficos a la salud.

La galleta formulada en este estudio incluyó harina de avena y aislado proteico de chícharo y se observó que la incorporación de estos dos ingedientes fueron claves para el mejoramiento de las características de textura así como nutracéuticas en comparación con dos galletas comerciales que utilizan harina de trigo como ingrediente principal.. En cuanto a textura, se mejoraron propiedades como dureza (19.04 N), elasticidad (0.45 mm), cohesión (0.35), gomosidad (4.07 N) y masticabilidad (3.43 mJ). En cuanto a la parte nutracéutica se obtuvieron valores más altos en cuanto a fibra dietética total (18.45 g/100g), fibra insoluble (13.05 g/100g), fibra soluble (3.6 g/100g) y almidón resistente (1.46 g/100g) del mismo modo, se observaron valores mayores en el contenido de compuestos fenólicos como ácido cafeico (0.92 µg/g), vainillina (0.93 µg/g), quercetina (1.04 µg/g) y avenantramida (1.16 µg/g, componente exclusivo de la avena). En cuanto al contenido de proteína (24.66 g/100g) también fue mayor que en las galletas comerciales. Por lo que se obtuvo un producto innovador con alto potencial de producir efectos benéficos a la salud.

La inducción de dislipidemia en ratones de la cepa C57BL/6J mediante el consumo de una dieta alta en grasa fue satisfactoria, al final de estudio se observó que el grupo inducido presentó un incremento de peso de 2.5 veces respecto a su peso inicial así como elevación de parámetros bioquímicos como glucosa (278 mg/dL), colesterol (152.36 mg/dL) y triglicéridos (110 mg/dL), estos resultados demostraron que es un modelo adecuado para el estudio de dislipidemia inducida por una dieta alta en grasa y puede ser utilizado para evaluar el efecto del consumo de alimentos funcionales sobre marcadores característicos de esta enfermedad.

La suplementación con galletas OC, OPC y PC a dosis de 1.36, 1.32 y 1.27 g / día, respectivamente, condujo a una reducción en la ganancia de peso corporal para los grupos que consumieron OPC (15.1 g), OC (10.1g) y PC (15.8 g) y en los parámetros bioquímicos como colesterol (OPC 197.3, OC y PC 193.2 mg/dL) y triglicéridos (OPC 134.5, OC 141.8 m y PC 103.9 mg/dL) mediante el mejoramiento del perfil de lipoproteínas HDL (OPC 44.3 y PC 55 mg/dL), VLDL (OPC 3.1 y PC 2.8 mg/dL) y glucosa (OPC 226.6, OC 266.5 mg/dL y PC 147.9 mg/dL) con respecto al grupo que consumió HFD.

Por otro lado el área ocupada por las gotas lípidicas en el hígado disminuyó en los grupos que consumieron OPC (19.7 %) OC (25.6 %) y PC (12.8 %) así como el contenido de colesterol hepático (OPC 1.5, OC 3.2, PC 0.5  $\mu\text{mol}$  / g de hígado) y triglicéridos hepáticos (OPC 199.5, OC 230.8, PC 72.2  $\mu\text{mol}$  / g de hígado); del mismo modo, disminuyó el peso del tejido adiposo (OPC 4.96, OC 4.84 y PC 4.23 g tejido adiposo / g de peso corporal) y el diámetro de las células adiposas (OPC 113.58, OC 132.29 y PC 121.32  $\mu\text{m}$ ) con respecto al grupo HFD.

En cuanto a las hormonas importantes en el metabolismo de lípidos y glucosa se obtuvo una mejora en los niveles séricos de leptina (OPC 22.08, OC 29.8 y PC 9 ng/mL), resistina (OPC 4.24, OC 5.55 y PC 4.57 ng/mL), adiponectina (OPC 3.1, OC 3.34 y PC 4.57 ng/mL) e insulina (OPC 1.5, OC 1.36 y PC 1.49 ng/mL) en comparación con el grupo HFD.

Tomando en cuenta los resultados bioquímicos, análisis histológico y perfil de hormonas, los mejores tratamientos fueron OPC y PC.

El análisis de los genes mostró un aumento en la expresión de ABCA1 (OPC 2.66 y 1.26 veces) y una disminución en la expresión de CD36 (OPC -0.4 y PC -0.42 veces) en el tejido adiposo; estos datos sugieren que la suplementación con OPC y PC en el tejido adiposo disminuye la internalización de lípidos y mejora la excreción de estos por HDL.

De igual manera, en el hígado aumentó la expresión de ABCA 1 (OPC 0.35 y PC 0.27 veces) y ABCG5 (OPC 0.49 y PC 1.78 veces); estos datos pudieran sugerir que el consumo de OPC y PC aumenta la salida de colesterol hacia HDL nacientes y la excreción de ácidos biliares hacia el lumen intestinal.

En intestino se observó una disminución en la expresión de CD36 (OPC -7.66 y PC 4.25 veces) y ACAT 2 (OPC -1.49 y PC -0.21 veces) y aumento ABCA 1 (OPC 1.44 y PC 0.5 veces) y ABCG5 (OPC 1.64 y PC 1.01 veces) con respecto al grupo HFD; con estos datos se puede sugerir que la suplementación de una dieta alta en grasa con OPC y PC disminuye la internalización de lípidos y esterificación de colesterol así como el aumento en la excreción de estos mediante HDL y hacia el lumen del intestino.

## 10. Bibliografía

- Van Den Abbeele, P., A. Kamil, L. Fleige, Y. Chung, P. De Chavez, and M. Marzorati. 2018. Different Oat Ingredients Stimulate Specific Microbial Metabolites in the Gut Microbiome of Three Human Individuals in Vitro. *ACS Omega*. 3:12446–12456. doi:10.1021/acsomega.8b01360.
- Abu-Ghannam, N., and A. K. Jaiswal. 2015. *Processing and Impact on Active Components in Food*. Elsevier Inc.
- Abuajah, C. I., A. C. Ogbonna, and C. M. Osuji. 2015. Functional components and medicinal properties of food: a review. *J. Food Sci. Technol.* 52:2522–2529. doi:10.1007/s13197-014-1396-5.
- AbuMweis, S., S. J. Thandapilly, J. Storsley, and N. Ames. 2016. Effect of barley  $\beta$ -glucan on postprandial glycaemic response in the healthy human population: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Funct. Foods*. 27:329–342. doi:10.1016/j.jff.2016.08.057. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2016.08.057>
- Agarwal, S., M. Chattopadhyay, S. Mukherjee, S. Dasgupta, S. Mukhopadhyay, and S. Bhattacharya. 2017. Fetuin-A downregulates adiponectin through Wnt-PPAR $\gamma$  pathway in lipid induced inflamed adipocyte. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* 1863:174–181. doi:10.1016/j.bbadis.2016.10.002.
- Aggarwal, D., L. Sabikhi, and M. H. S. Kumar. 2016. Formulation of reduced-calorie biscuits using artificial sweeteners and fat replacer with dairy – multigrain approach. *Nutr. Food Sci. J.* 2:1–7.
- Ahmadi, S. A., M. A. Boroumand, K. Gohari-Moghaddam, P. Tajik, and S. M. Dibaj. 2008. The impact of low serum triglyceride on LDL-cholesterol estimation. *Arch. Iran. Med.* 11:318–321. doi:08113/AIM.0014.
- Ahmed, S. D. H., A. Khanam, N. Sultan, F. Idrees, and N. Akhter. 2015. Serum Adiponectin Level Association with Breast Cancer Risk: Evidence from a Case-Control Study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 16:4945–8.
- Ak, M., D. Sezlev, L. Sutçigil, S. Akarsu, F. Ozgen, and T. Yanik. 2013. The investigation of leptin and hypothalamic neuropeptides role in first attack psychotic male patients: Olanzapine monotherapy. *Psychoneuroendocrinology*. 38:341–347.

Aleixandre, A., and M. Miguel. 2008. Dietary fiber in the prevention and treatment of metabolic syndrome: A review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 48:905–912. doi:10.1080/10408390701761886.

AlHasawi, F. M., D. Fondaco, M. G. Corradini, R. D. Ludescher, D. Bolster, Y. Chung, Y. Chu, J. Johnson, and M. A. Rogers. 2018. Gastric viscosity and sugar bioaccessibility of instant and steel cut oat/milk protein blends. *Food Hydrocoll.* 82:424–433. doi:10.1016/j.foodhyd.2018.04.014. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.04.014>

Anantharaju, P. G., P. C. Gowda, M. G. Vimalambike, and S. V. Madhunapantula. 2016. An overview on the role of dietary phenolics for the treatment of cancers. *Nutr. J.* 15:1–16. doi:10.1186/s12937-016-0217-2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12937-016-0217-2>

Anderson, J. W., P. Baird, R. H. Davis Jr, S. Ferreri, M. Knudtson, A. Koraym, V. Waters, and C. L. Williams. 2009. Health benefits of dietary fiber. *Nutr. Rev.* 67:188–205. doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00189.x. Available from: <http://nutritionreviews.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1111/j.1753-4887.2009.00189.x>

Andersson, K. E., T. Immerstrand, K. Swärd, B. Bergenståhl, M. W. Lindholm, R. Öste, and P. Hellstrand. 2010. Effects of oats on plasma cholesterol and lipoproteins in C57BL/6 mice are substrain specific. *Br. J. Nutr.* 103:513. doi:10.1017/S000711450999211X. Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S000711450999211X](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S000711450999211X)

Andrade, P., G. Hoogland, J. S. Del Rosario, H. W. Steinbusch, V. Visser-Vandewalle, and M. A. Daemen. 2014. Tumor necrosis factor-?? inhibitors alleviation of experimentally induced neuropathic pain is associated with modulation of TNF receptor expression. *J. Neurosci. Res.* 92:1490–1498. doi:10.1002/jnr.23432.

Angelin, B., J. D. Kristensen, M. Eriksson, B. Carlsson, I. Klein, A. G. Olsson, E. Chester Ridgway, and P. W. Ladenson. 2015. Reductions in serum levels of LDL cholesterol, apolipoprotein B, triglycerides and lipoprotein(a) in hypercholesterolaemic patients treated with the liver-selective thyroid hormone receptor agonist eprotirome. *J. Intern. Med.* 277:331–342. doi:10.1111/joim.12261.

Antonopoulos, A. S., M. Margaritis, S. Verheule, A. Recalde, F. Sanna, L. Herdman, C. Psarros, H. Nasrallah, P. Coutinho, I. Akoumianakis, A. C. Brewer, R. Sayeed, G. Krasopoulos, M. Petrou, A. Tarun, D. Tousoulis, A. M. Shah, B. Casadei, K. M. Channon, and C. Antoniades. 2016. Mutual regulation of epicardial adipose tissue and myocardial redox state by PPAR- $\gamma$ /adiponectin signalling. *Circ. Res.* 118:842–855. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.307856.

Aparecida de França, S., M. P. dos Santos, M. A. R. Garófalo, L. C. Navegantes, I. do C. Kettelhut, C. F. Lopes, and N. H. Kawashita. 2009. Low protein diet changes the energetic balance and sympathetic activity in brown adipose tissue of growing rats. *Nutrition.* 25:1186–1192. doi:10.1016/j.nut.2009.03.011.

Appendini, K., and M. G. Quijada. 2016. Consumption strategies in Mexican rural households: pursuing food security with quality. *Agric. Human Values.* 33:439–454. doi:10.1007/s10460-015-9614-y.

Arca, M. 2015. Alterations of intestinal lipoprotein metabolism in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Atheroscler. Suppl.* 17:12–6. doi:10.1016/S1567-5688(15)50004-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25659871>

Arendt, E. K., and E. Zannini. 2013. *Cereal Grains for the Food and Beverage Industries.*

Arntfi, S. D., and H. D. Maskus. 2011. Peas and other legume proteins.

Asgary, S., A. Rastqar, and M. Keshvari. 2018. Functional Food and Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: A Review. *J. Am. Coll. Nutr.* 37:429–455. doi:10.1080/07315724.2017.1410867. Available from: <https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1410867>

Ashwar, B. A., A. Gani, A. Shah, I. A. Wani, and F. A. Masoodi. 2016. Preparation, health benefits and applications of resistant starch - A review. *Starch/Staerke.* 68:287–301. doi:10.1002/star.201500064.

Attuquayefio, T., R. J. Stevenson, R. A. Boakes, M. J. Oaten, M. R. Yeomans, M. Mahmut, and H. M. Francis. 2016. A high-fat high-sugar diet predicts poorer hippocampal-related memory and a reduced ability to suppress wanting under satiety. *J. Exp. Psychol. Anim. Learn. Cogn.* 42:415–428. doi:10.1037/xan0000118.

Aumiller, T., R. Mosenthin, and E. Weiss. 2015. Potential of cereal grains and grain legumes in modulating pigs' intestinal microbiota – A review. *Livest. Sci.* 172:16–32. doi:10.1016/j.livsci.2014.11.016. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871141314005721>

Aune, D., N. Keum, E. Giovannucci, L. T. Fadnes, P. Boffetta, D. C. Greenwood, S. Tonstad, L. J. Vatten, E. Riboli, and T. Norat. 2016. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Bmj.* i2716. doi:10.1136/bmj.i2716. Available from:

<http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i2716>

Awosika, T. O., and R. E. Aluko. 2019. Inhibition of the in vitro activities of  $\alpha$ -amylase,  $\alpha$ -glucosidase and pancreatic lipase by yellow field pea (*Pisum sativum* L.) protein hydrolysates. *Int. J. Food Sci. Technol.* doi:10.1111/ijfs.14087.

Bahadoran, Z. 2017. Potential Properties of Legumes as Important Functional Foods for Management of Type 2 Diabetes: A Short Review. *Int. J. Nutr. Food Sci.* 4:6. doi:10.11648/j.ijnfs.s.2015040201.12.

Bähr, M., A. Fechner, M. Kiehntopf, and G. Jahreis. 2015. Consuming a mixed diet enriched with lupin protein beneficially affects plasma lipids in hypercholesterolemic subjects: A randomized controlled trial. *Clin. Nutr.* 34:7–14. doi:10.1016/j.clnu.2014.03.008. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.03.008>

Bai, X., W. Hong, P. Cai, Y. Chen, C. Xu, D. Cao, W. Yu, Z. Zhao, M. Huang, and J. Jin. 2017. Valproate induced hepatic steatosis by enhanced fatty acid uptake and triglyceride synthesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 324:12–25. doi:10.1016/j.taap.2017.03.022. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2017.03.022>

Baigent, C., L. Blackwell, J. Emberson, L. E. Holland, C. Reith, N. Bhala, R. Peto, E. H. Barnes, A. Keech, J. Simes, R. Collins, J. De Lemos, E. Braunwald, M.

Blazing, S. Murphy, J. R. Downs, A. Gotto, M. Clearfield, H. Holdaas, D. Gordon, B. Davis, M. Koren, B. Dahlof, N. Poulter, P. Sever, R. H. Knopp, B. Fellström, H. Holdaas, A. Jardine, R. Schmieder, F. Zannad, U. Goldbourt, E. Kaplinsky, H. M.

Colhoun, D. J. Betteridge, P. N. Durrington, G. A. Hitman, J. Fuller, A. Neil, C. Wanner, V. Krane, F. Sacks, L. Moyé, M. Pfeffer, C. M. Hawkins, E. Braunwald, P. Barter, L. Tavazzi, A. Maggioni, R. Marchioli, G. Tognoni, M. G. Franzosi, A. Maggioni, H. Bloomfield, S. Robins, R. Collins, J. Armitage, S. Parish, R. Peto, P. Sleight, T. R. Pedersen, P. M. Ridker, R. Holman, T. Meade, J. Simes, S. MacMahon, I. Marschner, A. Tonkin, J. Shaw, P. W. Serruys, H. Nakamura, G. Knatterud, C. Furberg, R. Byington, P. Macfarlane, S. Cobbe, I. Ford, M. Murphy, G. J. Blauw, C. Packard, J. Shepherd, J. Kjekshus, T. Pedersen, L. Wilhelmsen, E. Braunwald, C. Cannon, S. Murphy, R. Collins, J. Armitage, L. Bowman, S. Parish, R. Peto, P. Sleight, C. Baigent, A. Baxter, R. Collins, M. Landray, J. La Rosa, et al. 2010. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 376:1670–1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)

Barberis, S. E., A. L. Origone, M. O. Adaro, and G. Bersi. 2018. *Bioactive Peptides as Functional Food Ingredients*. Elsevier Inc. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-811448-3/00005-X>

Beld, J., D. J. Lee, and M. D. Burkart. 2015. Fatty acid biosynthesis revisited: Structure elucidation and metabolic engineering. *Mol. Biosyst.* 11:38–59. doi:10.1039/c4mb00443d. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C4MB00443D>

Bennett, B. J., T. Q. D. A. Vallim, Z. Wang, D. M. Shih, Y. Meng, J. Gregory, H. Allayee, R. Lee, M. Graham, R. Croke, P. A. Edwards, S. L. Hazen, and A. J. Lusis. 2013. Trimethylamine-N-Oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab.* 17:49–60. doi:10.1016/j.cmet.2012.12.011.

Vanden Berghe, T., A. Linkermann, S. Jouan-Lanhouet, H. Walczak, P. Vandenabeele, T. Vanden Berghe, A. Linkermann, S. Jouan-Lanhouet, H. Walczak, and P. Vandenabeele. 2014. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15:135–47. doi:10.1038/nrm3737.

Berghout, J. A. M., R. M. Boom, and A. J. Van der Goot. 2015. Understanding the

differences in gelling properties between lupin protein isolate and soy protein isolate. *Food Hydrocoll.* 43:465–472. doi:10.1016/j.foodhyd.2014.07.003. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.07.003>

Bhandari, K., S. P. Chaurasia, and A. K. Dalai. 2015. Lipase-Catalyzed Esterification of Docosaehaenoic Acid-Rich Fatty Acids with Glycerol. *Chem. Eng. Commun.* 202:920–926. doi:10.1080/00986445.2014.891505. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00986445.2014.891505>

Bickel, P. E., J. T. Tansey, and M. A. Welte. 2009. PAT proteins, an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids.* 1791:419–440. doi:10.1016/j.bbalip.2009.04.002.

Blouet, C., F. Mariotti, D. Azzout-Marniche, C. Bos, V. Mathé, D. Tomé, and J.-F. Huneau. 2006. The reduced energy intake of rats fed a high-protein low-carbohydrate diet explains the lower fat deposition, but macronutrient substitution accounts for the improved glycemic control. *J. Nutr.* 136:1849–1854. doi:136/7/1849 [pii].

Bodah, E. T., L. D. Porter, B. Chaves, and A. Dhingra. 2016. Evaluation of pea accessions and commercial cultivars for fusarium root rot resistance. *Euphytica.* 208:63–72. doi:10.1007/s10681-015-1545-6.

Borja-Aburto, V. H., J. a. Gonzalez-Anaya, J. Davila-Torres, R. a. Rascon-Pacheco, and M. Gonzalez-Leon. 2015. Evaluation of the impact on non-communicable chronic diseases of a major integrated primary health care program in Mexico. *Heal. Serv. Res.* 00:1–7. doi:10.1093/fampra/cmz049. Available from: <http://www.fampra.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/fampra/cmz049>

Boye, J. I., and Z. Ma. 2015. Impact of Processing on Bioactive Compounds of Field Peas. Elsevier Inc.

Boz, H. 2015. Phenolic Amides (Avenanthramides) in Oats - A review. *Czech J. Food Sci.* 33:399–404. doi:10.17221/696/2014-CJFS.

Brasaemle, D. L. 2007. Adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J. Lipid Res.* 48:2547–2559. doi:10.1194/jlr.R700014-JLR200.

Brennan, C., and V. Kuri. 2007. Dietary fibre enrichment: effects on food

microstructure. *Nutr. Qual.* Blackwell.

Brivanlou, A. H., and J. E. Darnell. 2002. Signal transduction and the control of gene expression. *Science* (80-. ). 295:813–818. doi:10.1126/science.1066355.

Brown, L., H. Poudyal, and S. K. Panchal. 2015. Functional foods as potential therapeutic options for metabolic syndrome. *Obes. Rev.* 16:914–941. doi:10.1111/obr.12313.

Brown, and L. J. Sharpe. 2015. *Cholesterol Synthesis*. Sixth Edit. Elsevier.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63438-2.00011-0>

Busnelli, M., S. Manzini, C. R. Sirtori, G. Chiesa, and C. Parolini. 2018. Effects of vegetable proteins on hypercholesterolemia and gut microbiota modulation.

*Nutrients.* 10:1–11. doi:10.3390/nu10091249.

Buttet, M., H. Poirier, V. Traynard, K. Gaire, T. T. T. Tran, S. Sundaresan, P.

Besnard, N. A. Abumrad, and I. Niot. 2016. Deregulated lipid sensing by intestinal CD36 in diet-induced hyperinsulinemic obese mouse model. *PLoS One.* 11:1–19. doi:10.1371/journal.pone.0145626.

Calkin, A. C., and P. Tontonoz. 2012. Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 13:213–24. doi:10.1038/nrm3312.

Campos-Vega, R., G. Loarca-Piña, and B. D. Oomah. 2010. Minor components of pulses and their potential impact on human health. *Food Res. Int.* 43:461–482.

doi:10.1016/j.foodres.2009.09.004. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2009.09.004>

Cantó, C., K. J. Menzies, and J. Auwerx. 2015. NAD<sup>+</sup> Metabolism and the Control of Energy Homeostasis: A Balancing Act between Mitochondria and the Nucleus.

*Cell Metab.* 22:31–53. doi:10.1016/j.cmet.2015.05.023. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413115002661>

Cao, W., Y. Xu, D. Luo, M. Saeed, and C. Sun. 2018. Hoxa5 Promotes Adipose Differentiation via Increasing DNA Methylation Level and Inhibiting PKA/HSL

Signal Pathway in Mice. *Cell. Physiol. Biochem.* 45:1023–1033.

doi:10.1159/000487343.

Cao, Y., H. Wang, Q. Wang, X. Han, and W. Zeng. 2018. Three-dimensional

volume fluorescence-imaging of vascular plasticity in adipose tissues. *Mol. Metab.* 14:71–81. doi:10.1016/j.molmet.2018.06.004. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.06.004>

Cao, Z. H., J. M. Green-Johnson, N. D. Buckley, and Q. Y. Lin. 2019. Bioactivity of soy-based fermented foods: A review. *Biotechnol. Adv.* 37:223–238.

doi:10.1016/j.biotechadv.2018.12.001.

Cardador-Martinez, A., G. Loarca-Piña, and B. D. Ooham. 2002. Antioxidant Activity in Common Beans ( *Phaseolus vulgaris* L .). *J. Agric. Food Chem.* 50:6975–6980.

Cardoso, R. C., B. R. C. Alves, L. D. Prezotto, J. F. Thorson, L. O. Tedeschi, D. H. Keisler, M. Amstalden, and G. L. Williams. 2014. Reciprocal changes in leptin and NPY during nutritional acceleration of puberty in heifers. *J. Endocrinol.* 223:289–298. doi:10.1530/JOE-14-0504.

Castro, D. C., S. L. Cole, and K. C. Berridge. 2015. Lateral hypothalamus, nucleus accumbens, and ventral pallidum roles in eating and hunger: interactions between homeostatic and reward circuitry. *Front. Syst. Neurosci.* 9:90.

doi:10.3389/fnsys.2015.00090.

Cawthorn, W. P., E. L. Scheller, B. S. Learman, S. D. Parlee, B. R. Simon, H. Mori, X. Ning, A. J. Bree, B. Schell, D. T. Broome, S. S. Soliman, J. L. Delproposto, C. N. Lumeng, A. Mitra, S. V. Pandit, K. A. Gallagher, J. D. Miller, V. Krishnan, S. K. Hui, M. A. Bredella, P. K. Fazeli, A. Klibanski, M. C. Horowitz, C. J. Rosen, and O. A. Macdougald. 2014. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab.* 20:368–375. doi:10.1016/j.cmet.2014.06.003.

Chandra-Hioe, M. V., C. H. M. Wong, and J. Arcot. 2016. The Potential Use of Fermented Chickpea and Faba Bean Flour as Food Ingredients. *Plant Foods Hum. Nutr.* 71:90–95. doi:10.1007/s11130-016-0532-y. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1007/s11130-016-0532-y>

Chang, Y.-C., T.-S. Lee, and A.-N. Chiang. 2012. Quercetin enhances ABCA1 expression and cholesterol efflux through a p38-dependent pathway in macrophages. *J. Lipid Res.* 53:1840–1850. doi:10.1194/jlr.m024471.

- Chatterjee, C., S. Gleddie, and C.-W. Xiao. 2018. Soybean Bioactive Peptides and Their Functional Properties. *Nutrients*. 10:1211. doi:10.3390/nu10091211.
- Chauhan, A., D. C. Saxena, and S. Singh. 2015. Total dietary fibre and antioxidant activity of gluten free cookies made from raw and germinated amaranth (*Amaranthus spp.*) flour. *LWT - Food Sci. Technol.* 63:939–945. doi:10.1016/j.lwt.2015.03.115. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2015.03.115>
- Chen, G. H., Z. Luo, C. Hogstrand, K. Wu, and S. C. Ling. 2018. SREBP1, PPARG and AMPK pathways mediated the Cu-induced change in intestinal lipogenesis and lipid transport of yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco*. *Food Chem.* 269:595–602. doi:10.1016/j.foodchem.2018.07.048. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.048>
- Chen, J. H., J. Song, Y. Chen, Q. Ding, A. Peng, and L. Mao. 2016. The effect of vegan protein-based diets on metabolic parameters, expressions of adiponectin and its receptors in wistar rats. *Nutrients*. 8. doi:10.3390/nu8100643.
- Chen, Z., L. Zhang, J. Yi, Z. Yang, Z. Zhang, and Z. Li. 2012. Promotion of adiponectin multimerization by emodin: A novel AMPK activator with PPAR g-agonist activity. *J. Cell. Biochem.* 113:3547–3558. doi:10.1002/jcb.24232.
- Chevrier, G., P. Mitchell, M.-S. Beaudoin, and A. Marette. 2016. *Impact of Dietary Proteins on Energy Balance, Insulin Sensitivity and Glucose Homeostasis*. Elsevier Inc. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128021675000189>
- Chistiakov, D. A., A. N. Orekhov, and Y. V. Bobryshev. 2016. ApoA1 and ApoA1-specific self-antibodies in cardiovascular disease. *Lab. Investig.* 96:708–718. doi:10.1038/labinvest.2016.56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2016.56>
- Chitraju, C., N. Mejhert, J. T. Haas, L. G. Diaz-Ramirez, C. A. Grueter, J. E. Imbriglio, S. Pinto, S. K. Koliwad, T. C. Walther, and R. V. Farese. 2017. Triglyceride Synthesis by DGAT1 Protects Adipocytes from Lipid-Induced ER Stress during Lipolysis. *Cell Metab.* 26:407-418.e3. doi:10.1016/j.cmet.2017.07.012. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.012>

Chkourko Gusky, H., J. Diedrich, O. A. MacDougald, and I. Podgorski. 2016.

Omentum and bone marrow: how adipocyte-rich organs create tumour microenvironments conducive for metastatic progression. *Obes. Rev.* 17:1015–1029. doi:10.1111/obr.12450.

Chocano-Bedoya, P. O., F. Mirzaei, E. J. O'Reilly, M. Lucas, O. I. Okereke, F. B. Hu, E. B. Rimm, and A. Ascherio. 2014. C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumor necrosis factor  $\alpha$  receptor 2 and incident clinical depression. *J. Affect. Disord.* 163:25–32. doi:10.1016/j.jad.2014.03.023.

Choi, C. W., S. W. Choi, H. J. Kim, K. S. Lee, S. H. Kim, S. L. Kim, S. H. Do, and W. D. Seo. 2018. Germinated soy germ with increased soyasaponin Ab improves BMP-2-induced bone formation and protects against in vivo bone loss in osteoporosis. *Sci. Rep.* 8:1–12. doi:10.1038/s41598-018-31118-w. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-31118-w>

Choi, M. S., S. H. Jee, E. Y. Kim, and K. R. Moon. 2012. Leptin, Neuropeptide Y and Islet Amyloid Polypeptide Levels in Obese Children. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 15:166–174.

Chorro, F. J., L. Such-Belenguer, and V. López-Merino. 2009. Modelos animales de enfermedad cardiovascular. *Rev. Esp. Cardiol.* 62:69–84. doi:10.1016/S0300-8932(09)70023-5.

Chou, C. H., C. W. Liu, D. J. Yang, Y. H. S. Wu, and Y. C. Chen. 2015. Amino acid, mineral, and polyphenolic profiles of black vinegar, and its lipid lowering and antioxidant effects in vivo. *Food Chem.* 168:63–69.

doi:10.1016/j.foodchem.2014.07.035. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.07.035>

Connolly, M. L., X. Tzounis, K. M. Tuohy, and J. A. Lovegrove. 2016.

Hypocholesterolemic and prebiotic effects of a whole-grain oat-based granola breakfast cereal in a cardio-metabolic “at risk” population. *Front. Microbiol.* 7:1–9. doi:10.3389/fmicb.2016.01675.

Cooper, D., R. Martin, and N. Keim. 2015. Does Whole Grain Consumption Alter Gut Microbiota and Satiety? *Healthcare.* 3:364–392.

doi:10.3390/healthcare3020364.

Cortés, V. a, K. M. Cautivo, S. Rong, A. Garg, J. D. Horton, and A. K. Agarwal. 2014. Leptin ameliorates insulin resistance and hepatic steatosis in Agpat2<sup>-/-</sup> lipodystrophic mice independent of hepatocyte leptin receptors. *J. Lipid Res.* 55:276–88. doi:10.1194/jlr.M045799.

Crivaro, N. O., N. M. Apóstolo, S. Calloni, E. Lorenzo, L. Viñales, and P. Gualdieri. 2006. Reconocimiento de alimentos vegetales: caracterización micro-gráfica del grano de avena. *Ciência e Tecnol. Aliment.* 26:197–302. doi:10.1590/S0101-20612006000200011.

Crocket, R., P. le, and Y. Vodovotz. 2011. Effect of soy protein isolate and egg white solids on the physicochemical properties of gluten-free bread. *Food Chem.* 129:84–91.

Dan Ramdath, D., E. M. T. Padhi, S. Sarfaraz, S. Renwick, and A. M. Duncan. 2017. Beyond the cholesterol-lowering effect of soy protein: A review of the effects of dietary soy and its constituents on risk factors for cardiovascular disease. *Nutrients.* 9. doi:10.3390/nu9040324.

Dauda, A. O., O. A. Abiodun, A. K. Arise, and S. A. Oyeyinka. 2018. NUTRITIONAL AND CONSUMERS ACCEPTANCE OF BISCUIT MADE FROM WHEAT FLOUR FORTIFIED WITH PARTIALLY DEFATTED GROUNDNUT PASTE. *LWT - Food Sci. Technol.* doi:10.1016/j.lwt.2017.12.039. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.12.039>

Dawson, P. a. 2015. Impact of Inhibiting Ileal Apical versus Basolateral Bile Acid Transport on Cholesterol Metabolism and Atherosclerosis in Mice. *Dig. Dis.* 33:382–387. doi:10.1159/000371691. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000371691>

Day, L. 2013. Proteins from land plants - Potential resources for human nutrition and food security. *Trends Food Sci. Technol.* 32:25–42. doi:10.1016/j.tifs.2013.05.005. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2013.05.005>

Devanoorkar, A., C. D. Dwarakanath, G. Gundanavar, R. Kathariya, and S. R. Patil. 2012. Evaluation of serum resistin levels in periodontal health and disease

and effects of non surgical periodontal therapy on its levels. *Dis. Markers*. 32:289–294. doi:10.3233/DMA-2012-0891.

Dihingia, A., J. Bordoloi, P. Dutta, J. Kalita, and P. Manna. 2018. Hexane-Isopropanolic Extract of Tungrymbai, a North-East Indian fermented soybean food prevents hepatic steatosis via regulating AMPK-mediated SREBP/FAS/ACC/HMGCR and PPAR $\alpha$ /CPT1A/UCP2 pathways. *Sci. Rep.* 8:1–12. doi:10.1038/s41598-018-27607-7.

Ding, L., F. Zhang, M. X. Zhao, X. S. Ren, Q. Chen, Y. H. Li, Y. M. Kang, and G. Q. Zhu. 2016. Reduced lipolysis response to adipose afferent reflex involved in impaired activation of adrenoceptor-cAMP-PKA-hormone sensitive lipase pathway in obesity. *Sci. Rep.* 6:1–11. doi:10.1038/srep34374. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep34374>

Ding, Y., Y. Wang, B. T. Jeon, S. H. Moon, and S. H. Lee. 2017. Enzymatic hydrolysate from velvet antler suppresses adipogenesis in 3T3-L1 cells and attenuates obesity in high-fat diet-fed mice. *EXCLI J.* 16:328–339. doi:10.17179/excli2016-638.

Duodu, K. G. 2014. Effects of Processing on Phenolic Phytochemicals in Cereals and Legumes. *Cereal foods world*. 59.

Elissa, L. A., N. M. Elsherbiny, and A. O. Magmomah. 2015. Propolis restored adiponectin level in type 2 diabetes through PPAR $\gamma$  activation. *Egypt. J. Basic Appl. Sci.* 2:318–326. doi:10.1016/j.ejbas.2015.06.003. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejbas.2015.06.003>

Engle, S. K., and D. E. Watson. 2016. Natriuretic peptides as cardiovascular safety biomarkers in rats: Comparison With Blood Pressure, Heart Rate, and Heart Weight. *Toxicol. Sci.* 149:458–472. doi:10.1093/toxsci/kfv240.

Enjamio Perales, L., P. Rodríguez Alonso, T. Valero Gaspar, E. Ruiz Moreno, J. M. Ávila Torres, and G. V. Varela Moreiras. 2017. Informe sobre Legumbres , Nutrición y Salud. *Fund. Española Nutrición(FEN)*. 94. Available from: [http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/noticias/2017/Informe\\_Legumbres\\_Nutricion\\_Salud.pdf](http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/noticias/2017/Informe_Legumbres_Nutricion_Salud.pdf)

Eslami, O., F. Shidfar, Z. Maleki, S. Jazayeri, A. F. Hosseini, S. Agah, and F.

Ardiyani. 2018. Effect of Soy Milk on Metabolic Status of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *J. Am. Coll. Nutr.* 0:1–8.

doi:10.1080/07315724.2018.1479990. Available from:

<https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1479990>

Evans, R. M., and D. J. Mangelsdorf. 2014. Nuclear receptors, RXR, and the big bang. *Cell.* 157:255–266. doi:10.1016/j.cell.2014.03.012.

Fan, W., and R. Evans. 2015. PPARs and ERRs: Molecular mediators of mitochondrial metabolism. *Curr. Opin. Cell Biol.* 33:49–54.

doi:10.1016/j.ceb.2014.11.002.

Fantuzzi, G. 2005. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 115:911–920. doi:10.1016/j.jaci.2005.02.023.

FDA. 2013. Guidance for industry a food labeling guide.

Feizollahzadeh, S., R. Ghiasvand, A. Rezaei, H. Khanahmad, A. Sadeghi, and M. Hariri. 2016. Effect of Probiotic Soy Milk on Serum Levels of Adiponectin, Inflammatory Mediators, Lipid Profile, and Fasting Blood Glucose Among Patients with Type II Diabetes Mellitus. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 9:41–47.

doi:10.1007/s12602-016-9233-y.

Ferrero, S., R. E. Grados-Torrez, P. Leivar, M. Antolín-Llovera, C. López-Iglesias, N. Cortadellas, J. C. Ferrer, and N. Campos. 2015. Proliferation and Morphogenesis of the Endoplasmic Reticulum Driven by the Membrane Domain of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase in Plant Cells. *Plant Physiol.* 168:899–914. doi:10.1104/pp.15.00597. Available from:

<http://www.plantphysiol.org/lookup/doi/10.1104/pp.15.00597>

Fideicomisos Instituidos en Relación con la Agricultura (FIRA). 2016. Panorama Agroalimentario de frijol. *Dir. Investig. y Evaluación Económica y Sect.* 1–36.

Available from:

[https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/200638/Panorama\\_Agroalimentario\\_Frijol\\_2016.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/200638/Panorama_Agroalimentario_Frijol_2016.pdf)

Finelli, C., and G. Tarantino. 2013. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *World J. Gastroenterol.* 19:802–812.

doi:10.3748/wjg.v19.i6.802.

Le Foll, C., A. A. Dunn-Meynell, H. M. Miziorko, and B. E. Levin. 2014. Regulation of hypothalamic neuronal sensing and food intake by ketone bodies and fatty acids. *Diabetes*. 63:1259–1269. doi:10.2337/db13-1090.

Frank, A., L. M. Brown, and D. J. Clegg. 2014. The role of hypothalamic estrogen receptors in metabolic regulation. *Front. Neuroendocrinol.* 35:550–557. doi:10.1016/j.yfrne.2014.05.002.

Fraulob, J. C., R. Ogg-diamantino, C. Fernandes-santos, M. B. Aguila, and C. A. Mandarim-de-lacerda. 2010. A mouse model of metabolic syndrome insulin resistance fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease fed high fat diet. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 212–223.

Friedman, J. 2014. Leptin at 20: An overview. *J. Endocrinol.* 223:T1–T8. doi:10.1530/JOE-14-0405.

Friedman, J. 2015. Leptin and the Regulation of Food Intake and Body Weight. *Jorunal Nutr. Sci. Vitaminol.* 61:202–2015.

Fuentes-Pochat, J. L. 2013. Reporte estadístico 2013. Cámara Nacional de la Industria Molinera.

Gallou-kabani, C., A. Vige, C. Larue-achagiotis, D. Tome, A. Vige, M. Gross, J. Rabe, C. Boileau, C. Larue-, J. Jaïs, and D. Tome. 2007. C57BL / 6J and A / J Mice Fed a High-Fat Diet Delineate Components of Metabolic Syndrome. *Obesity*. 15.

Ganda, O. P., D. L. Bhatt, R. P. Mason, M. Miller, and W. E. Boden. 2018. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 72:330–343. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.061.

García-Linares, S., I. Alm, T. Maula, J. G. Gavilanes, J. P. Slotte, and Á. Martínez-Del-Pozo. 2015. The effect of cholesterol on the long-range network of interactions established among sea anemone Sticholysin II residues at the water-membrane interface. *Mar. Drugs*. 13:1647–65. doi:10.3390/md13041647. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4413179&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Garcia-Mazcorro, J. F., D. A. Mills, K. Murphy, and G. Noratto. 2018. Effect of barley supplementation on the fecal microbiota, caecal biochemistry, and key

biomarkers of obesity and inflammation in obese db/db mice. *Eur. J. Nutr.* 57:2513–2528. doi:10.1007/s00394-017-1523-y.

Garlanda, C., C. A. Dinarello, and A. Mantovani. 2013. The Interleukin-1 Family: Back to the Future. *Immunity.* 39:1003–1018. doi:10.1016/j.immuni.2013.11.010.

Ge, Q., E. Maury, L. Rycken, J. Gérard, L. Noël, R. Detry, B. Navez, and S. M. Brichard. 2013. Endocannabinoids regulate adipokine production and the immune balance of omental adipose tissue in human obesity. *Int. J. Obes. (Lond).* 37:874–80. doi:10.1038/ijo.2012.123.

Giapros, V., E. Vavva, E. Siomou, G. Kolios, S. Tsabouri, V. Cholevas, E. Bairaktari, M. Tzoufi, and A. Challa. 2017. Low-birth-weight, but not catch-up growth, correlates with insulin resistance and resistin level in SGA infants at 12 months. *J. Matern. Neonatal Med.* 30:1771–1776. doi:10.1080/14767058.2016.1224838.

Goebel, A. 2017. Laws for biscuits: Independence and dependence in conditionals. *Semant. Linguist. Theory.* 27:377. doi:10.3765/salt.v27i0.4163.

Gómez, M., F. Ronda, C. a. Blanco, P. a. Caballero, and A. Apesteguía. 2003. Effect of dietary fibre on dough rheology and bread quality. *Eur. Food Res. Technol.* 216:51–56. doi:10.1007/s00217-002-0632-9. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00217-002-0632-9>

Gorecka, D., B. Pacholek, K. Dziedzic, and M. Gorecka. 2015. Raspberry pomace as a potential fiber source for cookies enrichment. *Poznań Univ. Life Sci.* 9:451–462. doi:10.17306/J.AFW.2015.1.1.

Gorissen, S. H. M., J. J. R. Crombag, J. M. G. Senden, W. A. H. Waterval, J. Bierau, L. B. Verdijk, and L. J. C. van Loon. 2018. Protein content and amino acid composition of commercially available plant-based protein isolates. *Amino Acids.* 50:1685–1695. doi:10.1007/s00726-018-2640-5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2640-5>

Gregory, M., M. Thomas, and S. Michael. 2015. Neurobiology of food intake in health and disease Gregory. *Nat. Rev. Neurosci.* 6:356–372. doi:10.1007/s12671-013-0269-8.Moving.

Grigor, J. M., C. S. Brennan, S. C. Hutchings, and D. S. Rowlands. 2016. Review

The sensory acceptance of fibre-enriched cereal foods : a meta-analysis. *Int. J. Food Sci. Technol.* 51:3–13. doi:10.1111/ijfs.13005.

Grundy, M. M. L., A. Fardet, S. M. Tosh, G. T. Rich, and P. J. Wilde. 2018. Processing of oat: The impact on oat's cholesterol lowering effect. *Food Funct.* 9:1328–1343. doi:10.1039/c7fo02006f.

Grundy, S. M., J. I. Cleeman, C. N. Merz, H. B. Brewer Jr., L. T. Clark, D. B. Hunninghake, R. C. Pasternak, S. C. Smith Jr., and N. J. Stone. 2004. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 110:227–239. doi:10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E.

Guo, L., A. Breakspear, G. Zhao, L. Gao, C. Kistler, J.-R. Xu, and L.-J. Ma. 2015. Conservation and divergence of the cyclic adenosine monophosphate-protein kinase A (cAMP-PKA) pathway in two plant-pathogenic fungi: *Fusarium graminearum* and *F. verticillioides*. *Mol. Plant Pathol.* 17:196–209. doi:10.1111/mpp.12272.

Guo, S., L. Li, and H. Yin. 2018. Cholesterol Homeostasis and Liver X Receptor (LXR) in Atherosclerosis. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Targets.* 18:27–33. doi:10.2174/1871529x18666180302113713.

Hager, M. R., A. D. Narla, and L. R. Tannock. 2017. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 18:29–40. doi:10.1007/s11154-016-9402-z.

Han, S. F., J. Jiao, Wei Zhang, J. Y. Xu, Weiguo Zhang, C. L. Fu, and L. Q. Qin. 2017. Lipolysis and thermogenesis in adipose tissues as new potential mechanisms for metabolic benefits of dietary fiber. *Nutrition.* 33:118–124. doi:10.1016/j.nut.2016.05.006.

Han, S., R. Zhang, H. Gao, J. Yang, W. Zhang, and L. Qin. 2019a. Oat fiber inhibits atherosclerotic progression through improving lipid metabolism in ApoE  $-/-$  mice. *J. Funct. Foods.* 56:14–20. doi:10.1016/j.jff.2019.02.046. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.02.046>

Han, S., Wei Zhang, R. Zhang, J. Jiao, C. Fu, X. Tong, Weiguo Zhang, and L. Qin. 2019b. Cereal fiber improves blood cholesterol profiles and modulates intestinal

cholesterol metabolism in C57BL/6 mice fed a high-fat, high-cholesterol diet. *Food Nutr. Res.* 63:1–9. doi:10.29219/fnr.v63.1591.

Hannan, F. Al. 2012. Resitin and adiponectin in the Bahraini population : plasma levels , gene polymorphisms and their association with type 2 diabetes and related metabolic parameters . — Use Licence —.

Hasan, A., S. Kochumon, E. Al-ozairi, J. Tuomilehto, and R. Ahmad. 2019. Association between Adipose Tissue Interleukin-33 and Immunometabolic Markers in Individuals with Varying Degrees of Glycemia. *Dis. Markers.* 2019.

He, W. Sen, D. Cui, L. Li, L. T. Tong, J. Rui, H. Li, H. Zhang, and X. Liu. 2019. Cholesterol-reducing effect of ergosterol is modulated via inhibition of cholesterol absorption and promotion of cholesterol excretion. *J. Funct. Foods.* 57:488–496. doi:10.1016/j.jff.2019.04.042.

He, X., J. Shu, L. Xu, C. Lu, and A. Lu. 2012. Inhibitory effect of Astragalus polysaccharides on lipopolysaccharide- induced TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  production in THP-1 cells. *Molecules.* 17:3155–3164. doi:10.3390/molecules17033155.

Hegedúsová, A., I. Mezeyová, M. Timoracká, M. Šlosár, J. Musilová, and T. Juríková. 2015. TOTAL POLYPHENOL CONTENT AND ANTIOXIDANT CAPACITY CHANGES IN DEPENDENCE ON CHOSEN GARDEN PEA VARIETIES. *Potravinarstvo.* 9:1–8. doi:10.5219/412.

Heimann, E., M. Nyman, and E. Degerman. 2014. Propionic acid and butyric acid inhibit lipolysis and de novo lipogenesis and increase insulin-stimulated glucose uptake in primary rat adipocytes. *Adipocyte.* 4:81–8.

doi:10.4161/21623945.2014.960694. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26167409>

Heinonen, S. E., G. Genové, E. Bengtsson, T. Hübschle, L. Åkesson, K. Hiss, A. Benardeau, S. Ylä-herttua, and M. F. Gomez. 2015. Animal Models of Diabetic Macrovascular Complications : Key Players in the Development of New Therapeutic Approaches. *J. Diabetes Res.* 2015:14.

Heleno, S. A., A. Martins, M. J. R. P. Queiroz, and I. C. F. R. Ferreira. 2015. Bioactivity of phenolic acids: Metabolites versus parent compounds: A review.

*Food Chem.* 173:501–513. doi:10.1016/j.foodchem.2014.10.057. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.057>

Herrera, M. P., F. Temelli, T. Vasanthan, K. Henderson, and J. Gao. 2016.  $\beta$ -Glucan content, viscosity, and solubility of Canadian grown oat as influenced by cultivar and growing location. *Can. J. Plant Sci.* 96:183–196. doi:10.1139/cjps-2014-0440.

Hitayezu, R., M. M. Baakdah, J. Kinnin, K. Henderson, and A. Tsopmo. 2015. Antioxidant activity, avenanthramide and phenolic acid contents of oat milling fractions. *J. Cereal Sci.* 63:35–40. doi:10.1016/j.jcs.2015.02.005. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733521015000272>

Holland, W. L., A. C. Adams, J. T. Brozinick, H. H. Bui, Y. Miyauchi, C. M. Kusminski, S. M. Bauer, M. Wade, E. Singhal, C. C. Cheng, K. Volk, M. S. Kuo, R. Gordillo, A. Kharitononkov, and P. E. Scherer. 2013. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell Metab.* 17:790–797. doi:10.1016/j.cmet.2013.03.019.

Hoover, R., T. Hughes, H. J. Chung, and Q. Liu. 2010. Composition, molecular structure, properties, and modification of pulse starches: A review. *Food Res. Int.* 43:399–413. doi:10.1016/j.foodres.2009.09.001. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096399690900266X>

Hu, X., J. Zheng, X. Li, C. Xu, and Q. Zhao. 2014. Chemical composition and sensory characteristics of oat flakes : A comparative study of naked oat flakes from China and hulled oat flakes from western countries. *J. Cereal Sci.* 60:297–301. doi:10.1016/j.jcs.2014.05.015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcs.2014.05.015>

Huang, C., M. T. Luo, X. F. Chen, G. X. Qi, L. Xiong, X. Q. Lin, C. Wang, H. L. Li, and X. De Chen. 2017. Combined “de novo” and “ex novo” lipid fermentation in a mix-medium of corn cob acid hydrolysate and soybean oil by *Trichosporon dermatis*. *Biotechnol. Biofuels.* 10:1–11. doi:10.1186/s13068-017-0835-8.

Huang, J., W. H. Yokoyama, and Y. Kim. 2019. Soy noodles processed from soy flour or tofu affects antioxidant content, lipid accumulation in 3T3-L1 cells, and plasma lipids in hamsters. *J. Food Process. Preserv.* 1–8. doi:10.1111/jfpp.13871.

Huang, R.-Y., C.-C. Huang, F. B. Hu, and J. E. Chavarro. 2016. Vegetarian Diets

and Weight Reduction: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Gen. Intern. Med.* 31:109–116. doi:10.1007/s11606-015-3390-7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-015-3390-7>

Huang, X., and Z. Yang. 2016. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing disconnect between rodents and humans. *J. Endocrinol. Invest.* 39:607–615. doi:10.1007/s40618-015-0408-2.

Hwang, J. W., H. J. Do, O. Y. Kim, J. H. Chung, J. Y. Lee, Y. S. Park, K. Y. Hwang, S. Il Seong, and M. J. Shin. 2015. Fermented soy bean extract suppresses differentiation of 3T3-L1 preadipocytes and facilitates its glucose utilization. *J. Funct. Foods.* 15:516–524. doi:10.1016/j.jff.2015.04.002. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.04.002>

IJpenberg, A., N. S. Tan, L. Gelman, S. Kersten, J. Seydoux, J. Xu, D. Metzger, L. Canale, P. Chambon, W. Wahli, and B. Desvergne. 2004. In vivo activation of PPAR target genes by RXR homodimers. *EMBO J.* 23:2083–2091. doi:10.1038/sj.emboj.7600209.

Ikeda, Y., M. Kamagata, M. Hirao, S. Yasuda, S. Iwami, H. Sasaki, M. Tsubosaka, Y. Hattori, A. Todoh, K. Tamura, K. Shiga, T. Ohtsu, and S. Shibata. 2018. Glucagon and/or IGF-1 Production Regulates Resetting of the Liver Circadian Clock in Response to a Protein or Amino Acid-only Diet. *EBioMedicine.* 28:210–224. doi:10.1016/j.ebiom.2018.01.012. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.012>

IMSS. 2016. Diagnóstico y Tratamiento de Dislipidemias (hipercolesterolemia) en el adulto. Actualización 2016. Available from:

<http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>

Industria Alimentaria, Sa. 2016. Industria alimentaria: Las botanas en México. *Ind. Aliment.* 1–12.

Inglett, G. E., D. Chen, and S. X. Liu. 2015. Physical properties of gluten-free sugar cookies made from amaranth-oat composites. *LWT - Food Sci. Technol.* 63:214–220. doi:10.1016/j.lwt.2015.03.056. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2015.03.056>

Ivanova, E. A., V. A. Myasoedova, A. A. Melnichenko, A. V. Grechko, and A. N.

Orekhov. 2017. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017:1–10. doi:10.1155/2017/1273042.

Iwasa, T., T. Matsuzaki, M. Munkhzaya, A. Tungalagsuvd, T. Kawami, M. Murakami, M. Yamasaki, T. Kato, A. Kuwahara, T. Yasui, and M. Irahara. 2014. Prenatal exposure to glucocorticoids affects body weight, serum leptin levels, and hypothalamic neuropeptide-Y expression in pre-pubertal female rat offspring. *Int. J. Dev. Neurosci.* 36:1–4. doi:10.1016/j.ijdevneu.2014.03.011.

Janani, C., and B. D. Ranjitha Kumari. 2015. PPAR gamma gene - A review. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 9:46–50. doi:10.1016/j.dsx.2014.09.015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.015>

Jayarathne, S., I. Koboziev, O. H. Park, W. Oldewage-Theron, C. L. Shen, and N. Moustaid-Moussa. 2017. Anti-Inflammatory and Anti-Obesity Properties of Food Bioactive Components: Effects on Adipose Tissue. *Prev. Nutr. Food Sci.* 22:251–262. doi:10.3746/pnf.2017.22.4.251.

Jean, C., S. Rome, V. Mathé, J. F. Huneau, N. Aattouri, G. Fromentin, C. L. Achagiotis, and D. Tomé. 2001. Metabolic evidence for adaptation to a high protein diet in rats. *J. Nutr.* 131:91–8. doi:10.1175/JCLI-D-12-00475.1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208943>

Jellinger, P. S., Y. Handelsman, P. D. Rosenblit, Z. T. Bloomgarden, V. A. Fonseca, A. J. Garber, G. Grunberger, C. K. Guerin, D. S. H. Bell, J. I. Mechanick, R. Pessah-Pollack, K. Wyne, D. Smith, E. A. Brinton, S. Fazio, M. Davidson, F. Zangeneh, and M. A. Bush. 2017. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease - Executive Summary. *Endocr. Pract.* 23:479–497. doi:10.4158/ep171764.gl.

Jena, J., N. C. Sarkar, C. Sen, and J. B. Palai. 2018. Effect of integrated nutrient management on crude protein content in grain and straw of Oat ( *Avena sativa* ) in red and lateritic soil of West Bengal. *Int. J. Chem. Stud.* 6:1659–1661.

Jenzer, H., S. Büsser, M. Silva, and L. Sadeghi. 2016. Functional Foods. *BAOJ Nutr.* 1:1–3. doi:10.2777/85512. Available from:

<http://www.naturalstandard.com.ezproxy.endeavour.edu.au:2048/databases/hw/all/generic-functionalfoods.asp?>

Jia, Y., J. H. Kim, B. Nam, J. Kim, J. H. Lee, K. O. Kim, K. Y. Hwang, and S. J. Lee. 2014. The Dipeptide H-Trp-Arg-OH (WR) Is a PPAR $\alpha$  Agonist and Reduces Hepatic Lipid Accumulation in Lipid-Loaded H4IIE Cells. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 175:1211–1220. doi:10.1007/s12010-014-1302-7.

Jiang, Y., L. Lu, Y. Hu, Q. Li, C. An, X. Yu, L. Shu, A. Chen, C. Niu, L. Zhou, and Z. Yang. 2016. Resistin Induces Hypertension and Insulin Resistance in Mice via a TLR4-Dependent Pathway. *Sci. Rep.* 6:1–7. doi:10.1038/srep22193. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep22193>

Jiménez-Cruz, A., V. Manuel Loustaunau-López, and M. Bacardi-Gascón. 2006. The use of low glycemic and high satiety index food dishes in Mexico: a low cost approach to prevent and control obesity and diabetes. *Nutr Hosp.* 21:353–356. Available from:

Jimenez-Montero, J. G., and G. Haft. 2015. Simvastatin / fenofibrate combination in the treatment of dyslipidemia : current evidence. *Res. Reports Endocr. Disord.* 5:1–13.

Jin, R. Yang, X. Yan, Y. Zhou, X. Wang, and Z. Gu. 2016. Malic acid and oxalic acid spraying enhances phytic acid degradation and total antioxidant capacity of mung bean sprouts. *Int. J. Food Sci. Technol.* 51:370–380. doi:10.1111/ijfs.12941.

Johnson, C., C. Drummer, A. Virtue, T. Gao, S. Wu, M. Hernandez, L. Singh, H. Wang, and X. F. Yang. 2018. Increased expression of resistin in MicroRNA-155-deficient white adipose tissues may be a possible driver of metabolically healthy obesity transition to classical obesity. *Front. Physiol.* 9:1–22. doi:10.3389/fphys.2018.01297.

Karpavicius, A., Z. Dambrauskas, A. Sileikis, D. Vitkus, and K. Strupas. 2012. Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: Comprehensive review. *World J. Gastroenterol.* 18:6620–6627. doi:10.3748/wjg.v18.i45.6620.

Kasher-Meron, M., D. Y. Youn, H. Zong, and J. E. Pressin. 2019. Lipolysis Defect in White Adipose Tissue and Rapid Weight Regain. *Am. J. Physiol. Metab.*

Kashima, H., S. Uemoto, K. Eguchi, M. Y. Endo, A. Miura, T. Kobayashi, and Y.

Fukuba. 2016. Effect of soy protein isolate preload on postprandial glycemic control in healthy humans. *Nutrition*. 32:965–969. doi:10.1016/j.nut.2016.02.014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2016.02.014>

Katsuyama, H., H. Adachi, H. Hamasaki, S. Moriyama, A. Sako, and H. Yanai. 2014. Significant Differences in Effects of Sitagliptin Treatment on Body Weight and Lipid Metabolism Between Obese and Non-Obese Patients With Type 2 Diabetes. *J. Endocrinol Metab.* 4:136–142.

Kaur, N., and D. P. Singh. 2017. Deciphering the consumer behaviour facets of functional foods: A literature review. *Appetite*. 112:167–187. doi:10.1016/j.appet.2017.01.033. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2017.01.033>

Kelly, S. A., H. Louise, L. Emma, C. J. L., J. H. M., A.-K. Lena, C. Christine, G. Roberta, L. H. R., F. Gary, and R. Karen. 2017. Whole grain cereals for the primary or secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* doi:10.1002/14651858.CD005051.pub3. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005051.pub3/abstract>

Khang, D. T., T. Vasiljevic, and T. D. Xuan. 2016. Bioactive compounds, antioxidant and enzyme activities in germination of oats (*Avena sativa* L.). *Int. Food Res. J.* 23:1980–1987.

Khorshidi, M., A. Moini, E. Alipoor, N. Rezvan, S. Gorgani-Firuzjaee, M. Yaseri, and M. J. Hosseinzadeh-Attar. 2018. The effects of quercetin supplementation on metabolic and hormonal parameters as well as plasma concentration and gene expression of resistin in overweight or obese women with polycystic ovary syndrome. *Phyther. Res.* 32:2282–2289. doi:10.1002/ptr.6166.

Kim, M.-R., J.-W. Kim, J. Park, Y.-K. Hong, S. Ku, and J.-S. Choi. 2017. Anti-obesity effects of yellow catfish protein hydrolysate on mice fed a 45% kcal high-fat diet. *Int. J. Mol. Med.* 784–800. doi:10.3892/ijmm.2017.3063. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2017.3063>

Kim, M. J., O. H. Kim, C. Cheong, K. H. Jang, C. H. Kim, and S. A. Kang. 2015.  $\beta$ -Glucan from *Aureobasidium* species inhibits fat accumulation in 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Food Sci. Biotechnol.* 24:1147–1150. doi:10.1007/s10068-015-

0146-4.

Kluger, E. K., N. K. Dhand, R. M. Baral, D. H. Snow, R. Malik, and M. Govendir. 2010. Assessment of the Accutrend GCT and PTS CardioChek meters to measure blood triglyceride concentrations in cats. *J. Feline Med. Surg.* 12:458–465.

doi:10.1016/j.jfms.2010.01.001.

Kocadağlı, T., S. Žilić, N. G. Taş, J. Vančetović, D. Dodig, and V. Gökmen. 2016. Formation of  $\alpha$ -dicarbonyl compounds in cookies made from wheat, hull-less barley and colored corn and its relation with phenolic compounds, free amino acids and sugars. *Eur. Food Res. Technol.* 242:51–60. doi:10.1007/s00217-015-2517-8.

Kohno, M. 2017. Soybean Protein and Peptide as Complementation Medical Food Materials for Treatment of Dyslipidemia and Inflammatory Disorders. *Food Sci. Technol. Res.* 23:773–782. doi:10.3136/fstr.23.773.

Komura, N., N. Maeda, T. Mori, S. Kihara, H. Nakatsuji, A. Hirata, Y. Tochino, T. Funahashi, and I. Shimomura. 2013. Adiponectin Protein Exists in Aortic Endothelial Cells. *PLoS One.* 8:1–5. doi:10.1371/journal.pone.0071271.

Korcz, E., Z. Kerényi, and L. Varga. 2018. Dietary fibers, prebiotics, and exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria: Potential health benefits with special regard to cholesterol-lowering effects. *Food Funct.* 9:3057–3068. doi:10.1039/c8fo00118a.

Kulthe, A. A., V. D. Pawar, P. M. Kotecha, U. D. Chavan, and V. V. Bansode. 2014. Development of high protein and low calorie cookies. *J. Food Sci. Technol.* 51:153–157. doi:10.1007/s13197-011-0465-2.

L. Mooij, H., S. J. Bernelot Moens, P. L. S. . Gordts, K. Stanford I., E. Foley M., M. A.W. van den Boogert, J. J. Witjes, H. Calijne Hassing, M. W. Tanck, M. A.J. van de Sande, J. Han Levels, J. J. P. Kastelein, E. S. G. Stroes, G. M. Dallinga-Thie, J. D. Esko, and M. Nieudrop. 2015. Genetic Variation in Heparan Sulfate Proteoglycans Modestly Affect Postprandial Lipid Clearance in Humans *Hans. J. Lipid Res.* 1–29.

De La Cruz, V., A. Contreras, and S. Villalpando. 2015. The snack consumption habit and its contribution to the 24h diet and the prevalence of obesity in Mexican population. *FASEB J.* 29:587–613. Available from:

[http://www.fasebj.org/content/29/1\\_Supplement/587.13.abstract?sid=0dfadd7c-281e-4ee9-b402-c636336f159e%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=71864435](http://www.fasebj.org/content/29/1_Supplement/587.13.abstract?sid=0dfadd7c-281e-4ee9-b402-c636336f159e%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=71864435)

Lam, A. C. Y., A. Can Karaca, R. T. Tyler, and M. T. Nickerson. 2018. Pea protein isolates: Structure, extraction, and functionality. *Food Rev. Int.* 34:126–147. doi:10.1080/87559129.2016.1242135. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/87559129.2016.1242135>

Lammi, C., C. Zanoni, A. Arnoldi, and G. Aiello. 2018. YDFYPSSTKDQQS (P3), a peptide from lupin protein, absorbed by Caco-2 cells, modulates cholesterol metabolism in HepG2 cells via SREBP-1 activation. *J. Food Biochem.* 42:1–8. doi:10.1111/jfbc.12524.

Lander, E. M., B. C. Wertheim, S. M. Koch, Z. Chen, C. H. Hsu, and C. A. Thomson. 2016. Vegetable protein intake is associated with lower gallbladder disease risk: Findings from the Women’s Health Initiative prospective cohort. *Prev. Med. (Baltim).* 88:20–26. doi:10.1016/j.ypmed.2016.03.016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.03.016>

LaPierre, M. P., M. A. Abraham, J. T. Yue, B. M. Filippi, and T. K. T. Lam. 2015. Glucagon signalling in the dorsal vagal complex is sufficient and necessary for high-protein feeding to regulate glucose homeostasis in vivo. *EMBO Rep.* 16:1299–1307. doi:10.15252/embr.201540492. Available from: <http://embor.embopress.org/cgi/doi/10.15252/embr.201540492>

Lee, D., and J. Y. Imm. 2018. Antiobesity Effect of Tricin, a Methylated Cereal Flavone, in High-Fat-Diet-Induced Obese Mice. *J. Agric. Food Chem.* 66:9989–9994. doi:10.1021/acs.jafc.8b03312.

Lempradl, A., J. A. Pospisilik, and J. M. Penninger. 2015. Exploring the emerging complexity in transcriptional regulation of energy homeostasis. *Nat. Rev. Genet.* 16:665–681. doi:10.1038/nrg3941.

Lewis, G. F., C. Xiao, and R. A. Hegele. 2015. Hypertriglyceridemia in the Genomic Era: A New Paradigm. *Endocr. Rev.* 36:131–147. doi:10.1210/er.2014-1062. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/er.2014-1062>

Li, S. Bowerman, and D. Heber. 2005. Health ramifications of the obesity epidemic. *Surg. Clin. North Am.* 85:681–701. doi:10.1016/j.suc.2005.04.006.

Li, D., R. Ikaga, and T. Yamazaki. 2018. Soya protein  $\beta$ -conglycinin ameliorates fatty liver and obesity in diet-induced obese mice through the down-regulation of PPAR $\gamma$ . *Br. J. Nutr.* 119:1220–1232. doi:10.1017/S0007114518000739.

Li, H., U.-H. Kim, J.-H. Yoon, H.-S. Ji, H.-M. Park, H.-Y. Park, and T.-S. Jeong. 2019. Suppression of Hyperglycemia and Hepatic Steatosis by Black-Soybean-Leaf Extract via Enhanced Adiponectin-Receptor Signaling and AMPK Activation. *J. Agric. Food Chem.* 67:90–101. doi:10.1021/acs.jafc.8b04527. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.8b04527>

Li, S., T. Si, M. Wang, and H. Zhao. 2015. Development of a Synthetic Malonyl-CoA Sensor in *Saccharomyces cerevisiae* for Intracellular Metabolite Monitoring and Genetic Screening. *ACS Synth. Biol.* 150715155211007. doi:10.1021/acssynbio.5b00069. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acssynbio.5b00069>

Liang, H. N., and C. H. Tang. 2013. PH-dependent emulsifying properties of pea [*Pisum sativum* (L.)] proteins. *Food Hydrocoll.* 33:309–319. doi:10.1016/j.foodhyd.2013.04.005. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2013.04.005>

Liang, Y. T., J. Chen, R. Jiao, C. Peng, Y. Zuo, L. Lei, Y. Liu, X. Wang, K. Y. Ma, Y. Huang, and Z.-Y. Chen. 2015. Cholesterol-Lowering Activity of Sesamin Is Associated with Down-Regulation on Genes of Sterol Transporters Involved in Cholesterol Absorption. *J. Agric. Food Chem.* 63:2963–2969. doi:10.1021/jf5063606. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf5063606>

Libardi, C. A., G. V. De Souza, C. R. Cavaglieri, V. A. Madruga, and M. P. T. Chacon-Mikahil. 2012. Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP. *Med. Sci. Sports Exerc.* 44:50–56. doi:10.1249/MSS.0b013e318229d2e9.

Lim, F. T., S. M. Lim, and K. Ramasamy. 2017. *Pediococcus acidilactici* LAB4 and *Lactobacillus plantarum* LAB12 assimilate cholesterol and modulate ABCA1,

CD36, NPC1L1 and SCARB1 in vitro. *Benef. Microbes.* 8:97–109.

doi:10.3920/BM2016.0048.

Liu, B., T. Yang, Y. Luo, L. Zeng, L. Shi, C. Wei, Y. Nie, Y. Cheng, Q. Lin, and F. Luo. 2018. Oat  $\beta$ -glucan inhibits adipogenesis and hepatic steatosis in high fat diet-induced hyperlipidemic mice via AMPK signaling. *J. Funct. Foods.* 41:72–82.

doi:10.1016/j.jff.2017.12.045. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.12.045>

Liu, H., X. Pei, J. Wang, F. Han, K. Shi, and A. Li. 2017. Effects of replacing wheat flour with detoxified ginkgo nut powder on lipid metabolism of obese C57BL/6J male mice. *Food Agric. Immunol.* 29:39–55. doi:10.1080/09540105.2017.1358255.

Available from: <https://doi.org/10.1080/09540105.2017.1358255>

Liu, W., M. Brennan, L. Serventi, and C. Brennan. 2016. Buckwheat flour inclusion in Chinese steamed bread: potential reduction in glycemic response and effects on dough quality. *Eur. Food Res. Technol.* 1–8. doi:10.1007/s00217-016-2786-x.

Liu, X., N. Perakakis, H. Gong, J. P. Chamberland, M. T. Brinkoetter, O. P. R.

Hamnvik, and C. S. Mantzoros. 2016. Adiponectin administration prevents weight gain and glycemic profile changes in diet-induced obese immune deficient

Rag1  $-/-$  mice lacking mature lymphocytes. *Metabolism.* 65:1720–1730.

doi:10.1016/j.metabol.2016.09.003. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.09.003>

Liu, Y., and G. Sweeney. 2014. Adiponectin action in skeletal muscle. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 28:33–41. doi:10.1016/j.beem.2013.08.0034.

Lochner, M., L. Berod, and T. Sparwasser. 2015. Fatty acid metabolism in the regulation of T cell function. *Trends Immunol.* 36:81–91.

doi:10.1016/j.it.2014.12.005. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490614002300>

Long, S. J., A. R. Jeffcoat, and D. J. Millward. 2000. Effect of habitual dietary-protein intake on appetite and satiety. *Appetite.* 35:79–88.

doi:10.1006/appe.2000.0332.

de los Monteros, L. A. G. E., E. Ramón-Gallegos, N. Torres-Torres, and R. Mora-Escobedo. 2011. Effect of Germinated Soybean Protein Hydrolysates on

Adipogenesis and Adipolysis in 3T3-L1 Cells. *Plant Foods Hum. Nutr.* 66:355–362. doi:10.1007/s11130-011-0263-z.

Lu, J., B. Cheng, Z. Meng, B. Fang, T. Li, M. Sun, M. Liu, and S. Guan. 2018. Alliin attenuates 1, 3-dichloro-2-propanol-induced lipogenesis in HepG2 cells through activation of the AMP-activated protein kinase-dependent pathway. *Life Sci.* 195:19–24. doi:10.1016/j.lfs.2017.12.040. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.040>

Luk, L., T. Ko, V. Melini, R. Acquistucci, M. Germ, and I. Kreft. 2016. Rutin and quercetin transformation during preparation of buckwheat sourdough bread. *J. Cereal Sci.* 69:71–76.

Luna-Vital, D. a., L. Mojica, E. González de Mejía, S. Mendoza, and G. Loarca-Piña. 2014. Biological potential of protein hydrolysates and peptides from common bean (*Phaseolus vulgaris* L.): A review. *Food Res. Int.* doi:10.1016/j.foodres.2014.11.024.

Luo, Z., A. Nuyt, E. Delvin, W. D. Fraser, P. Julien, F. Audibert, I. Girard, B. Shatenstein, C. Deal, E. Grenier, C. Garofalo, and E. Levy. 2013. Maternal and Fetal Leptin , Adiponectin Levels and Associations with Fetal Insulin Sensitivity. *Nat. Publ. Gr. behalf Obes. Soc.* 21:210–216. doi:10.1038/oby.2012.182.

Ma, Z., J. I. Boye, and X. Hu. 2018. Nutritional quality and techno-functional changes in raw, germinated and fermented yellow field pea (*Pisum sativum* L.) upon pasteurization. Elsevier Ltd. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.02.018>

Mackie, A. R., B. H. Bajka, N. M. Rigby, P. J. Wilde, F. Alves-Pereira, E. F. Mosleth, A. Rieder, B. Kirkhus, and L. J. Salt. 2017. Oatmeal particle size alters glycemic index but not as a function of gastric emptying rate. *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* 313:G239–G246. doi:10.1152/ajpgi.00005.2017. Available from: <http://ajpgi.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpgi.00005.2017>

Madsen, L., and K. Kristiansen. 2010. The importance of dietary modulation of cAMP and insulin signaling in adipose tissue and the development of obesity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1190:1–14. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05262.x.

Maestri, E., M. Marmiroli, and N. Marmiroli. 2016. Bioactive peptides in plant-

derived foodstuffs. *J. Proteomics*. 147:140–155. doi:10.1016/j.jprot.2016.03.048.  
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2016.03.048>

Maggio, M. C., D. Montaperto, S. Maringhini, C. Corrado, E. Gucciardino, and G. Corsello. 2014. Adiponectin, resistin and leptin in paediatric chronic renal failure: Correlation with auxological and endocrine profiles. *J. Nephrol.* 27:275–279. doi:10.1007/s40620-013-0015-2.

Mahgoub, M. O., C. D'Souza, R. S. M. H. Al Darmaki, M. M. Y. H. Baniyas, and E. Adeghate. 2018. An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions. *Peptides*. 104:15–23. doi:10.1016/j.peptides.2018.03.018.  
Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.03.018>

Mandaliya, D., S. Patel, and S. Seshadri. 2018. Fiber in Our Diet and Its Role in Health and Disease. *Funct. Food Hum. Heal.* 247–255. doi:10.1007/978-981-13-1123-9.

Maphosa, Y., and V. A. Jideani. 2016. Dietary fiber extraction for human nutrition—A review. *Food Rev. Int.* 32:98–115. doi:10.1080/87559129.2015.1057840.

Maqsood, S., A. Abushelaibi, K. Manheem, A. Al Rashedi, and I. T. Kadim. 2015. Lipid oxidation, protein degradation, microbial and sensorial quality of camel meat as influenced by phenolic compounds. Elsevier Ltd. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2015.03.106>

Marcelin, G., Y. H. Jo, X. Li, G. J. Schwartz, Y. Zhang, N. J. Dun, R. M. Lyu, C. Blouet, J. K. Chang, and S. Chua. 2014. Central action of FGF19 reduces hypothalamic AGRP/NPY neuron activity and improves glucose metabolism. *Mol. Metab.* 3:19–28. doi:10.1016/j.molmet.2013.10.002.

Marcone, S., K. Haughton, P. J. Simpson, O. Belton, and D. J. Fitzgerald. 2015. Milk-derived bioactive peptides inhibit human endothelial-monocyte interactions via PPAR- $\gamma$  dependent regulation of NF- $\kappa$ B. *J. Inflamm. (United Kingdom)*. 12:1–13. doi:10.1186/s12950-014-0044-1.

Marrazzo, E., M. Penza, A. Romani, I. Zanella, P. Vignolini, D. Di Lorenzo, L. Caimi, and G. Biasiotto. 2015. Soy and the soy isoflavone genistein promote adipose tissue development in male mice on a low-fat diet. *Eur. J. Nutr.* 54:1095–1107. doi:10.1007/s00394-014-0786-9. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-014-0786-9>

Marthandam Asokan, S., T.-H. Hung, W.-D. Chiang, and W.-T. Lin. 2018. Lipolysis-Stimulating Peptide from Soybean Protects Against High Fat Diet-Induced Apoptosis in Skeletal Muscles. *J. Med. Food.* 21:225–232.

doi:10.1089/jmf.2017.3941.

Martinez-Jimenez, C., I. Kyrmizi, P. Cardot, F. Gonzalez, and I. Talianidis. 2010. Hepatocyte Nuclear Factor 4 Coordinates a Transcription Factor Network Regulating Hepatic Fatty Acid Metabolism. *Mol. Cell. Biol.* 30:565–577.

doi:10.1128/MCB.00927-09.

Martínez-Villaluenga, C., and E. Peñas. 2017. Health benefits of oat: current evidence and molecular mechanisms. *Curr. Opin. Food Sci.* 14:26–31.

doi:10.1016/j.cofs.2017.01.004.

Martirosyan, D. M., and J. Singh. 2015. A new definition of functional food by FFC : what makes a new definition unique ? *Funct. Foods Heal. Dis.* 5:209–223.

Marventano, S., M. Izquierdo Pulido, C. Sánchez-González, J. Godos, A. Speciani, F. Galvano, and G. Grosso. 2017. Legume consumption and CVD risk: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 20:245–254.

doi:10.1017/S1368980016002299.

Matsubara, T., A. Mita, K. Minami, T. Hosooka, S. Kitazawa, K. Takahashi, Y. Tamori, N. Yokoi, M. Watanabe, E. I. Matsuo, O. Nishimura, and S. Seino. 2012. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metab.* 15:38–50.

doi:10.1016/j.cmet.2011.12.002.

McNabney, S. M., and T. M. Henagan. 2017. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues: A focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance. *Nutrients.* 9:1–28. doi:10.3390/nu9121348.

Meijel, R. L. J. Van, E. E. Blaak, and G. H. Goossens. 2019. Chapter 1 - Adipose tissue metabolism and inflammation in obesity. Elsevier Inc. Available from:

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813553-2.00001-4>

Meneguetti, B. T., L. dos S. Machado, K. G. N. Oshiro, M. L. Nogueira, C. M. E. Carvalho, and O. L. Franco. 2017. Antimicrobial peptides from fruits and their

potential use as biotechnological Tools-A review and outlook. *Front. Microbiol.* 7:1–13. doi:10.3389/fmicb.2016.02136.

Meng, Y., K. Meng, X. Zhao, D. Li, Q. Gao, S. Wu, and Y. Cui. 2018. Protective Effects of Yinchenhao Decoction on Cholesterol Gallstone in Mice Fed a Lithogenic Diet by Regulating LXR, CYP7A1, CYP7B1, and HMGCR Pathways. Evidence-Based Complement. *Altern. Med.* 2018:1–9. doi:10.1155/2018/8134918.

Menzaghi, C., S. Bacci, L. Salvemini, C. Mendonca, G. Palladino, A. Fontana, C. De Bonis, A. Marucci, E. Goheen, S. Prudente, E. Morini, S. Rizza, A. Kanagaki, G. Fini, D. Mangiacotti, M. Federici, S. De Cosmo, F. Pellegrini, A. Doria, and V. Trischitta. 2013. Serum Resistin, Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 8:1–9. doi:10.1371/journal.pone.0064729.

Mercer, K. E., C. F. Pulliam, L. Hennings, M. A. Cleves, E. E. Jones, R. R. Drake, and M. J. J. Ronis. 2018. Alcohol and cancer.

Mesías, M., F. Holgado, G. Márquez-Ruiz, and F. J. Morales. 2016. Risk/benefit considerations of a new formulation of wheat-based biscuit supplemented with different amounts of chia flour. *LWT - Food Sci. Technol.* 73:528–535. doi:10.1016/j.lwt.2016.06.056.

Mihalopoulos, N. L., B. M. Urban, J. M. Metos, A. H. Balch, P. C. Young, and K. C. Jordan. 2017. Breast-feeding, Leptin:Adiponectin Ratio, and Metabolic Dysfunction in Adolescents with Obesity. *South Med J.* 110:347-352 OD-2017/05/04. doi:10.14423/SMJ.0000000000000653.

Mir, S. M., B. D. Sahu, M. Koneru, M. Kuncha, M. K. Jerald, H. G. Ravuri, S. Kanjilal, and R. Sistla. 2018. Supplementation of oat (*Avena sativa* L.) extract abates alcohol-induced acute liver injury in a mouse model. *Nutr. Res.* 54:80–92. doi:10.1016/j.nutres.2018.04.002. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.04.002>

Mirmiran, P., S. Hosseini, S. Hosseinpour-Niazi, and F. Azizi. 2019. Legume consumption increase adiponectin concentrations among type 2 diabetic patients: A randomized crossover clinical trial. *Endocrinol. Diabetes y Nutr.* 66:49–55. doi:10.1016/j.endinu.2018.07.003. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endien.2018.07.011>

Mitrou, P., E. Petsiou, E. Papakonstantinou, E. Maratou, V. Lambadiari, P. Dimitriadis, F. Spanoudi, S. A. Raptis, and G. Dimitriadis. 2015. The role of acetic acid on glucose uptake and blood flow rates in the skeletal muscle in humans with impaired glucose tolerance. *Eur. J. Clin. Nutr.* 69:734–739.

doi:10.1038/ejcn.2014.289. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2014.289>

Miyazaki, T., M. Hiki, K. Shimada, A. Kume, T. Kiyonagi, K. Sumiyoshi, H. Ohmura, and H. Daida. 2014. The high molecular weight adiponectin level is associated with the atherogenic lipoprotein profiles in healthy Japanese males. *J. Atheroscler. Thromb.* 21:672–9. doi:10.5551/jat.22152.

Moghadasian, M. H., J. J. Frohlich, and B. M. McManus. 2001. Advances in experimental dyslipidemia and atherosclerosis. *Lab. Invest.* 81:1173–1183.

doi:10.1038/labinvest.3780331.

Mojica, L., E. Gonzalez de Mejia, M. Á. Granados-Silvestre, and M. Menjivar. 2017. Evaluation of the hypoglycemic potential of a black bean hydrolyzed protein isolate and its pure peptides using in silico, in vitro and in vivo approaches. *J. Funct. Foods.* 31:274–286. doi:10.1016/j.jff.2017.02.006. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2017.02.006>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2017.02.006>

Monroy Carrillo, J. A., J. M. López Vargas, L. M. Saldaña Aguilar, J. M. Santisteban Garmendia, A. Miller Cifrian, A. Alonso Sendino, G. Méndez Fernández, and A. Hernaiz Sevilla. 2014. Reporte estadístico 2014. *Camara Nac. la Ind. Molin. trigo* (. 1–127.

Morales-Polanco, E., R. Campos-Vega, M. Gaytán-Martínez, L. G. Enriquez, and G. Loarca-Piña. 2017. Functional and textural properties of a dehulled oat ( *Avena sativa* L) and pea ( *Pisum sativum* ) protein isolate cracker. *LWT - Food Sci. Technol.* 86:418–423. doi:10.1016/j.lwt.2017.08.015. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0023643817305832>

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0023643817305832>

Mtintsilana, A., L. K. Mickles, and E. Chorell. 2019. Fat redistribution and accumulation of visceral adipose tissue predicts type 2 diabetes risk in middle-aged black South African women : a 13-year longitudinal study. *Nutr. Diabetes.* 9:9–12. doi:10.1038/s41387-019-0079-8.

Müller, M., E. E. Canfora, and E. E. Blaak. 2018. Gastrointestinal transit time, glucose homeostasis and metabolic health: Modulation by dietary fibers. *Nutrients*. 10. doi:10.3390/nu10030275.

Mullican, S. E., J. R. DiSpirito, and M. A. Lazar. 2013. The orphan nuclear receptors at their 25-year reunion. *J. Mol. Endocrinol.* 51. doi:10.1530/JME-13-0212.

Nagaoka, S. 2019. Structure–function properties of hypolipidemic peptides. *J. Food Biochem.* 43:1–8. doi:10.1111/jfbc.12539.

Ng, T. B., Y. S. Chan, C. C. W. Ng, and J. H. Wong. 2015. Purification and Characterization of a Lectin from Green Split Peas (*Pisum sativum*). *Appl. Biochem. Biotechnol.* 177:1374–1385. doi:10.1007/s12010-015-1821-x.

Ngatchic, J. T. M., N. Njintang, C. Bernard, J. Oben, and C. M. Mbofung. 2016. Lipid-lowering properties of protein-rich mucuna product. *Nutrire.* 41:2. doi:10.1186/s41110-016-0003-0. Available from: <http://nutrirejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41110-016-0003-0>

Nihei, W., M. Nagafuku, H. Hayamizu, Y. Odagiri, Y. Tamura, Y. Kikuchi, L. Veillon, H. Kanoh, K. Inamori, K. Arai, K. Kabayama, K. Fukase, and J. Inokuchi. 2018. NPC1L1-dependent intestinal cholesterol absorption requires ganglioside GM3 in membrane microdomains. *J. Lipid Res.* 59:2181–2187. doi:10.1194/jlr.m089201.

Nishikawa, S., A. Yasoshima, K. Doi, H. Nakayama, and K. Uetsuka. 2007. Involvement of sex, strain and age factors in high fat diet-induced obesity in C57BL/6J and BALB/cA mice. *Exp. Anim.* 56:263–272. doi:10.1538/expanim.56.263.

Niu, X. H., L. Li, J. Y. Li, Q. Song, M. M. Jin, and J. X. Liu. 2017. Serum resistin positively correlates with serum lipids, but not with insulin resistance, in first-degree relatives of type-2 diabetes patients: An observational study in China. *Med. (United States)*. 96. doi:10.1097/MD.00000000000006622.

NOM-17-SSA1/SCFI. 2002. Noma Oficial Mexicana NOM-187-SSA1/SCFI. 2:1–6. Norma Mexicana, N.-F.-006-1983. 1983. NMX-F-006-1983 Alimentos. Galletas. Food. Cookie. Normas Mexicanas. Direccion General de Normas. Norma Mex. 3–6.

Nosworthy, M. G., A. J. Franczyk, G. Medina, J. Neufeld, P. Appah, A. Utioh, P. Frohlich, and J. D. House. 2017. Effect of Processing on the in Vitro and in Vivo Protein Quality of Yellow and Green Split Peas (*Pisum sativum*). *J. Agric. Food Chem.* 65:7790–7796. doi:10.1021/acs.jafc.7b03597.

Nwachukwu, I. D., J. G. Devassy, R. E. Aluko, and P. J. H. Jones. 2015. Cholesterol-lowering properties of oat  $\beta$ -glucan and the promotion of cardiovascular health: did Health Canada make the right call? *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 40:535–542. doi:10.1139/apnm-2014-0410.

de O. Silva, V., R. V. Lobato, E. F. Andrade, D. R. Orlando, B. D. B. Borges, R. V. de Sousa, and L. J. Pereira. 2017. Effects of  $\beta$ -Glucans Ingestion on Alveolar Bone Loss, Intestinal Morphology, Systemic Inflammatory Profile, and Pancreatic  $\beta$ -Cell Function in Rats with Periodontitis and Diabetes. *Nutrients.* 9:1016. doi:10.3390/nu9091016.

Oggioni C, Cena H, Wells JC, Lara J, Celis-Morales C, S. M. 2015. Association between worldwide dietary and lifestyle patterns with total cholesterol concentrations and DALYs for infectious andw cardiovascular diseases: An ecological analysis. *J Epidemiol Glob Heal.* doi:10.1016/j.jegh.2015.02.002. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jegh.2015.02.002>

Oh, I. Y. Bae, and H. G. Lee. 2014. In vitro starch digestion and cake quality: Impact of the ratio of soluble and insoluble dietary fiber. *Int. J. Biol. Macromol.* 63:98–103. doi:10.1016/j.ijbiomac.2013.10.038. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.10.038>

Oh, K., H. Han, M. Kim, and S. Koo. 2013. CREB and FoxO1 : two transcription factors for the regulation of hepatic gluconeogenesis. *BMB Rep.* 46:567–574.

Oh, Y. K., J. S. Eun, S. C. Lee, G. M. Chu, S. S. Lee, and Y. H. Moon. 2015. Responses of Blood Glucose , Insulin , Glucagon , and Fatty Acids to Intraruminal Infusion of Propionate in Hanwoo. *Asian-Australasian J. Anim. Sci.* 28:200–206.

Olivares-Vicente, M., E. Barrajon-Catalan, M. Herranz-Lopez, A. Segura-Carretero, J. Joven, J. A. Encinar, and V. Micol. 2018. Plant-derived polyphenols in human health: biological activity, metabolites and putative molecular targets. *Curr. Drug Metab.* 19:351–369. doi:10.2174/1389200219666180220095236.

Olivecrona, G. 2016. Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 27:233–241. doi:10.1097/MOL.0000000000000297.

Oliveira, L. P., R. P. de Jesus, T. O. Freire, C. P. Oliveira, A. Castro Lyra, and L. G. Lyra. 2012. Possible molecular mechanisms soy-mediated in preventing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp.* 27:991–998. doi:10.3305/nh.2012.27.4.5833.

Ortega, L., P. Navarro, P. Riestra, T. Gavela-Perez, L. Soriano-Guillén, and C. Garcés. 2014. Association of resistin polymorphisms with resistin levels and lipid profile in children. *Mol. Biol. Rep.* 41:7659–7664. doi:10.1007/s11033-014-3658-8.

Ortega Moreno, L., O. Lamacchia, L. Salvemini, C. De Bonis, S. De Cosmo, M. Cignarelli, V. Trischitta, and C. Menzaghi. 2016. The paradoxical association of adiponectin with mortality rate in patients with type 2 diabetes: Evidence of synergism with kidney function. *Atherosclerosis.* 245:222–227. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.026.

Ortiz-Robledo, F., I. Villanueva-Fierro, D. B. Oomah, I. Lares-Asef, B. J. Proal-Nájera, and J. J. Navar-Chaidez. 2013. Avenanthramides and Nutritional Components of. *Agrociencia.* 225–232.

Oseguera Toledo, M. E., E. Gonzalez de Mejia, M. Sivaguru, and S. L. Amaya-Llano. 2016. Common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) protein-derived peptides increased insulin secretion, inhibited lipid accumulation, increased glucose uptake and reduced the phosphatase and tensin homologue activation in vitro. *J. Funct. Foods.* 27:160–177. doi:10.1016/j.jff.2016.09.001. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2016.09.001>

Overduin, J., L. Gue, D. Wils, and T. T. Lambers. 2015. NUTRALYS pea protein: characterization of in vitro gastric digestion and in vivo in gastrointestinal peptide responses relevant to satiety. *Food Nutr. Res.* 1:1–9.

Ozcan, O., M. Arslan, S. Gungor, T. Yuksel, and M. A. Selimoglu. 2015. Plasma Leptin, Adiponectin, Neuropeptide Y Levels in Drug Naive Children With ADHD. *J. Atten. Disord.* 1–5. doi:10.1177/1087054715587095.

Pang, J., C. Xi, X. Huang, J. Cui, H. Gong, and T. Zhang. 2016. Effects of excess energy intake on glucose and lipid metabolism in C57BL/6 mice. *PLoS One.* 11:2–

13. doi:10.1371/journal.pone.0146675.

Park, C. Y., and S. N. Han. 2018. Lipid Pathway in Liver Cells and Its Modulation by Dietary Extracts. Elsevier Inc. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-811297-7.00008-1>

Park, J., I. Choi, and Y. Kim. 2015. Cookies formulated from fresh okara using starch, soy flour and hydroxypropyl methylcellulose have high quality and nutritional value. *LWT - Food Sci. Technol.* 63:660–666.

doi:10.1016/j.lwt.2015.03.110. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2015.03.110>

Pasqualetti, V., A. Altomare, M. P. L. Guarino, V. Locato, S. Cocca, S. Cimini, R. Palma, R. Alloni, L. De Gara, and M. Cicala. 2014. Antioxidant activity of inulin and its role in the prevention of human colonic muscle cell impairment induced by lipopolysaccharide mucosal exposure. *PLoS One.* 9:e98031.

doi:10.1371/journal.pone.0098031. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4024047&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

De Paula, R., E. S. M. Abdel-Aal, M. C. Messia, I. Rabalski, and E. Marconi. 2017. Effect of processing on the beta-glucan physicochemical properties in barley and semolina pasta. *J. Cereal Sci.* 75:124–131. doi:10.1016/j.jcs.2017.03.030.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcs.2017.03.030>

Pedroso, J. A. B., M. A. Silveira, L. B. Lima, I. C. Furigo, T. T. Zampieri, A. M. Ramos-Lobo, D. C. Buonfiglio, P. D. S. Teixeira, R. Frazão, and J. Donato. 2016. Changes in leptin signaling by SOCS3 modulate fasting-induced hyperphagia and weight regain in Mice. *Endocrinology.* 157:3901–3914. doi:10.1210/en.2016-1038.

Penchalaraju, M., A. Kuna, P. S. S. Shailaja, V. K. Kumar, U. P. Devil, T. Supraja, V. Ramprasath, and P. J. Jones. 2018. Cholesterol-Lowering Efficacy of Plant Sterol-Enriched Flavored Milk, Yogurt, Fruit Bar, and Soya Milk in Mild Hypercholesterolemic Indian Subjects. *Clin. J. Nutr. Diet.* 1:1–6.

Peng, C. H., H. C. Chang, M. Y. Yang, C. N. Huang, S. J. Wang, and C. J. Wang. 2013. Oat attenuate non-alcoholic fatty liver and obesity via inhibiting lipogenesis in high fat-fed rat. *J. Funct. Foods.* 5:53–61. doi:10.1016/j.jff.2012.08.003. Available

from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2012.08.003>

Perez-Cornago, A., I. Huybrechts, P. N. Appleby, J. A. Schmidt, F. L. Crowe, K. Overvad, A. Tjønneland, T. Kühn, V. Katzke, A. Trichopoulou, A. Karakatsani, E. Peppas, S. Grioni, D. Palli, C. Sacerdote, R. Tumino, H. B. Bueno-de-Mesquita, N. Larrañaga, M. J. Sánchez, J. R. Quirós, E. Ardanaz, M. D. Chirlaque, A. Agudo, A. Bjartell, P. Wallström, V. Chajes, K. K. Tsilidis, D. Aune, E. Riboli, R. C. Travis, and T. J. Key. 2019. Intake of individual fatty acids and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int. J. Cancer*. 00. doi:10.1002/ijc.32233.

Pérez-Jiménez, J., and F. Saura-Calixto. 2015. Macromolecular antioxidants or non-extractable polyphenols in fruit and vegetables: Intake in four European countries. *Food Res. Int.* 74:315–323. doi:10.1016/j.foodres.2015.05.007. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0963996915002318>

Pérez-Pérez, A., F. Sánchez-Jiménez, J. Maymó, J. L. Dueñas, C. Varone, and V. Sánchez-Margalet. 2015. Role of leptin in female reproduction. *Clin. Chem. Lab. Med.* 53:15–28. doi:10.1515/cclm-2014-0387.

Peshev, D., and W. Van den Ende. 2014. Fructans: Prebiotics and immunomodulators. *J. Funct. Foods*. 8:348–357. doi:10.1016/j.jff.2014.04.005. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2014.04.005>

Peterson, D. M. 2001. Oat Antioxidants. *J. Cereal Sci.* 33:115–129. doi:10.1006/jcrs.2000.0349. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733521000903497>

Phillips, M. C. 2018. Is ABCA1 a Lipid Transfer Protein? *J. Lipid Res.* 59:jlR.R082313. doi:10.1194/jlr.r082313.

Posadas-Romero, C., F. López-Bautista, M. A. Rodas-Díaz, R. Posadas-Sánchez, E. Kimura-Hayama, J. G. Juárez-Rojas, A. X. Medina-Urrutia, and G. C. Cardoso-Salda. 2017. Prevalencia y extensión de la calcificación arterial coronaria en población mexicana asintomática cardiovascular : estudio Genética de la Enfermedad Aterosclerosa. *Arch. Cardiol. México*. 87:292–301.

Pradhan, A., G. M. Avelar, J. M. Bain, D. S. Childers, D. E. Larcombe, M. G. Netea, E. Shekhova, C. A. Munro, G. D. Brown, L. P. Erwing, N. A. R. Gow, and A.

J. P. Brown. 2018. Hypoxia Promotes Immune Evasion by Triggering B -Glucan Masking on the Candida albicans Cell Surface via Mitochondrial and cAMP-Protein Kinase A Signaling. *Am. Soc. Microbiol.* 9:1–18.

Pridal, A. A., W. Böttger, and A. B. Ross. 2018. Analysis of avenanthramides in oat products and estimation of avenanthramide intake in humans. *Food Chem.* 253:93–100. doi:10.1016/j.foodchem.2018.01.138. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.01.138>

Provost, V., V. Lamantia, S. Bissonnette, and M. Faraj. 2019. Increased fiber intake predicts the decrease in 2nd phase glucose-induced hyperinsulinemia following a hypocaloric diet in obese subjects. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* doi:10.1016/j.numecd.2019.01.014. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.01.014>

Psichas, A., M. L. Sleeth, K. G. Murphy, L. Brooks, G. A. Bewick, A. C. Hanyaloglu, M. A. Ghatei, S. R. Bloom, and G. Frost. 2015. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int. J. Obes.* 39:424–429. doi:10.1038/ijo.2014.153. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ijo.2014.153>

Qu, Q., F. Zeng, X. Liu, Q. J. Wang, and F. Deng. 2016. Fatty acid oxidation and carnitine palmitoyltransferase I: Emerging therapeutic targets in cancer. *Cell Death Dis.* 7:1–9. doi:10.1038/cddis.2016.132.

Quispe, R., S. S. Martin, and S. R. Jones. 2016. Triglycerides to high-density lipoprotein-cholesterol ratio, glycemic control and cardiovascular risk in obese patients with type 2 diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 23:150–156. doi:10.1097/MED.0000000000000241.

Ramírez-Jiménez, A. K., M. Gaytán-Martínez, E. Morales-Sánchez, and G. Loarca-Piña. 2018. Functional properties and sensory value of snack bars added with common bean flour as a source of bioactive compounds. *LWT - Food Sci. Technol.* 89:674–680. doi:10.1016/j.lwt.2017.11.043. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.11.043>

Ramírez Jiménez, A. K. 2015. EFECTO DEL CONSUMO DE UNA BARRA DE FRIJOL (*Phaseolus vulgaris* L.) Y AVENA (*Avena sativa*) SOBRE EL NIVEL DE

## TRIGLICÉRIDOS SÉRICOS Y EL PERFIL DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS EN HUMANOS.

Ratnawati, L., D. Desnilasari, D. N. Surahman, and R. Kumalasari. 2019.

Evaluation of Physicochemical , Functional and Pasting Properties of Soybean , Mung Bean and Red Kidney Bean Flour as Ingredient in Biscuit Evaluation of Physicochemical , Functional and Pasting Properties of Soybean , Mung Bean and Red Kidney Bean Flour. *Int. Conf. Nat. Prod. Bioresour. Sci.* 251:19–16.

doi:10.1088/1755-1315/251/1/012026.

Redan, B. W., K. K. Buhman, J. A. Novotny, and M. G. Ferruzzi. 2016. Altered Transport and Metabolism of Phenolic Compounds in Obesity and Diabetes: Implications for Functional Food Development and Assessment. *Adv. Nutr. An Int. Rev. J.* 7:1090–1104. doi:10.3945/an.116.013029. Available from:

<https://academic.oup.com/advances/article/7/6/1090-1104/4568666>

Rhodes, R. E., I. Janssen, S. S. D. Bredin, D. E. R. Warburton, and A. Bauman. 2017. Physical activity: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol. Heal.* 32:942–975. doi:10.1080/08870446.2017.1325486. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1080/08870446.2017.1325486>

Roberfroid, M., G. R. Gibson, L. Hoyles, A. L. McCartney, R. Rastall, I. Rowland, D. Wolvers, B. Watzl, H. Szajewska, B. Stahl, F. Guarner, F. Respondek, K. Whelan, V. Coxam, M.-J. Davicco, L. Léotoing, Y. Wittrant, N. M. Delzenne, P. D. Cani, A. M. Neyrinck, and A. Meheust. 2010. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br. J. Nutr.* 104 Suppl:S1–S63. doi:10.1017/S0007114510003363.

Rochín-Medina, J. J., J. Milán-Carrillo, R. Gutiérrez-Dorado, E. O. Cuevas-Rodríguez, S. Mora-Rochín, A. Valdez-Ortiz, F. Delgado-Vargas, and C. Reyes-Moreno. 2015. Bebida funcional de valor nutricional / nutracéutico alto elaborada a partir de una mezcla de granos integrales ( maíz + garbanzo ) extrudidos. *Rev. Iberoam. Ciencias.* 2:51–65.

Rodriguez-Pacheco, F., M. G. Novelle, M. J. Vazquez, E. Garcia-Escobar, F. Soriguer, G. Rojo-Martinez, E. Garcia-Fuentes, M. M. Malagon, and C. Dieguez. 2013. Resistin regulates pituitary lipid metabolism and inflammation in vivo and in vitro. *Mediators Inflamm.* 2013. doi:10.1155/2013/479739.

Röhrig, F., and A. Schulze. 2016. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 16:732–749. doi:10.1038/nrc.2016.89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc.2016.89>

Roura, L. C., and S. S. Arulkumaran. 2015. Facing the noncommunicable disease (NCD) global epidemic – The battle of prevention starts in utero – The FIGO challenge. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 29:5–14.

doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.04.018. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693414001606>

Roy, F., J. I. Boye, and B. K. Simpson. 2010. Bioactive proteins and peptides in pulse crops: Pea, chickpea and lentil. *Food Res. Int.* 43:432–442.

doi:10.1016/j.foodres.2009.09.002. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0963996909002671>

Rudkowska, I. 2010. Plant sterols and stanols for healthy ageing. *Maturitas*.

66:158–162. doi:10.1016/j.maturitas.2009.12.015. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.12.015>

Rungruangmaitree, R., and W. Jiraungkoorskul. 2017. Pea, *Pisum sativum*, and Its Anticancer Activity. *Pharmacogn. Rev.* 11:39–42. doi:10.4103/phrev.phrev.

Russell, J., and S. Proctor. 2006. Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Cardiovasc. Pathol.* 15:318–330.

Saa, D. T., R. Di Silvestro, L. Nissen, G. Dinelli, and A. Gianotti. 2018. Effect of sourdough fermentation and baking process severity on bioactive fiber compounds in immature and ripe wheat flour bread. *LWT - Food Sci. Technol.* 89:322–328.

doi:10.1016/j.lwt.2017.10.046. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.10.046>

Saad, B., H. Zaid, S. Shanak, and S. Kadan. 2017. Anti-diabetes and anti-obesity medicinal plants and phytochemicals: Safety, efficacy, and action mechanisms.

Santeramo, F. G., D. Carlucci, B. De Devitiis, A. Seccia, A. Stasi, R. Viscecchia, and G. Nardone. 2018. Emerging trends in European food, diets and food industry.

*Food Res. Int.* 104:39–47. doi:10.1016/j.foodres.2017.10.039. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2017.10.039>

Santilli, F., R. Liani, P. Di Fulvio, G. Formoso, P. Simeone, R. Tripaldi, T. Ueland, P. Aukrust, and G. Davì. 2016. Increased circulating resistin is associated with insulin resistance, oxidative stress and platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Thromb. Haemost.* 116:1089–1099. doi:10.1160/th16-06-0471.

Sanz, Y., and J. Dalmau. 2008. Los probióticos en el marco de la nueva normativa europea que regula los alimentos funcionales. *Acta Pediatr. Esp.* 66:27–31.

Sarabhai, S., D. Indrani, M. Vijaykrishnaraj, Milind, V. Arun Kumar, and P. Prabhasankar. 2014. Effect of protein concentrates, emulsifiers on textural and sensory characteristics of gluten free cookies and its immunochemical validation. *J. Food Sci. Technol.* 52:3763–3772. doi:10.1007/s13197-014-1432-5.

Sayed, S. M., S. F. Younes, L. A. Rashed, A. F. Dawood, M. M. Sabry, and S. Hassan. 2019. Relation between resistin, PPAR- $\gamma$ , obesity and atherosclerosis in male albino rats. *Arch. Physiol. Biochem.* 0:1–10. doi:10.1080/13813455.2018.1550094. Available from: <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1550094>

Schaefer, E. J., P. Anthanont, M. R. Diffenderfer, E. Polisecki, and B. F. Asztalos. 2016. Diagnosis and treatment of high density lipoprotein deficiency. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 59:97–106. doi:10.1016/j.pcad.2016.08.006. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2016.08.006>

Schéle, E., L. Grahemo, F. Anesten, A. Halleñ, F. Bäckhed, and J. O. Jansson. 2013. The gut microbiota reduces leptin sensitivity and the expression of the obesity-suppressing neuropeptides proglucagon (Gcg) and brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) in the central nervous system. *Endocrinology.* 154:3643–3651. doi:10.1210/en.2012-2151.

Schmid, P. M., M. Resch, C. Schach, C. Birner, G. a Riegger, A. Luchner, and D. H. Endemann. 2013. Antidiabetic treatment restores adiponectin serum levels and APPL1 expression, but does not improve adiponectin-induced vasodilation and endothelial dysfunction in Zucker diabetic fatty rats. *Cardiovasc. Diabetol.* 12:46. doi:10.1186/1475-2840-12-46.

Schofield, J. D., Y. Liu, R. Prasanna, M. A. Rayaz, and H. Soran. 2016. Diabetes

Dyslipidemia. *Diabetes Ther.* 7:203–219. doi:10.1007/s13300-016-0167-x.

Schreyer, S. a, D. L. Wilson, and R. C. LeBoeuf. 1998. C57BL/6 mice fed high fat diets as models for diabetes-accelerated atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 136:17–24.

Schutkowski, A., F. Hirche, S. Geissler, J. Radtke, and G. I. Stangl. 2015. Additive effects of lupin protein and phytic acid on aortic calcification in ApoE deficient mice. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2:6–13. doi:10.1016/j.jcte.2014.07.007.

Sethi, G., M. K. Shanmugam, and A. P. Kumar. 2017. SREBP-1c as a molecular bridge between lipogenesis and cell cycle progression of clear cell renal carcinoma. *Biosci. Rep.* 37:BSR20171270. doi:10.1042/bsr20171270.

Sevgi, K., B. Tepe, and C. Sarikurkcu. 2015. Antioxidant and DNA damage protection potentials of selected phenolic acids. *Food Chem. Toxicol.* 77:12–21. doi:10.1016/j.fct.2014.12.006. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2014.12.006>

Shahidi, F., and P. Ambigaipalan. 2015. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects - A review. *J. Funct. Foods.* 18:820–897. doi:10.1016/j.jff.2015.06.018. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.018>

Sharma, S., N. Singh, A. S. Viridi, and J. C. Rana. 2015. Quality traits analysis and protein profiling of field pea (*Pisum sativum*) germplasm from Himalayan region. *Food Chem.* 172:528–536. doi:10.1016/j.foodchem.2014.09.108. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814614014848>

Shen, X. L., T. Zhao, Y. Zhou, X. Shi, Y. Zou, and G. Zhao. 2016. Effect of Oat  $\beta$ -Glucan Intake on Glycaemic Control and Insulin Sensitivity of Diabetic Patients : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 8:1–10. doi:10.3390/nu8010039.

Shevkani, K., N. Singh, A. Kaur, and J. C. Rana. 2014. Physicochemical, Pasting, and Functional Properties of Amaranth Seed Flours: Effects of Lipids Removal. *J. Food Sci.* 79. doi:10.1111/1750-3841.12493.

Shevkani, K., N. Singh, A. Kaur, and J. C. Rana. 2015. Structural and functional characterization of kidney bean and field pea protein isolates: A comparative study.

Food Hydrocoll. 43:679–689. doi:10.1016/j.foodhyd.2014.07.024. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268005X14002677>

Shi, J., G. Mazza, and M. Le Manguer. 2016. Functional Foods Biochemical and Processing Aspects.

Shi, W., T. Hou, D. Guo, and H. He. 2019. Evaluation of Hypolipidemic Peptide (Val-Phe-Val-Arg-Asn) Virtual Screened from Chickpea Peptides by Pharmacophore Model in High-Fat Diet-Induced Obese Rat. *J. Funct. Foods*.

54:136–145. doi:10.1016/j.jff.2019.01.001. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.01.001>

Shimada, I. S., R. Yue, S. J. Morrison, B. O. Zhou, and Z. Zhao. 2016. Leptin Receptor Promotes Adipogenesis and Reduces Osteogenesis by Regulating Mesenchymal Stromal Cells in Adult Bone Marrow. *Cell Stem Cell*. 18:782–796.

doi:10.1016/j.stem.2016.02.015. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.02.015>

Siche, R., R. Vejarano, V. Aredo, L. Velasquez, E. Saldaña, and R. Quevedo. 2016. Evaluation of Food Quality and Safety with Hyperspectral Imaging (HSI). *Food Eng. Rev.* 8:306–322. doi:10.1007/s12393-015-9137-8.

Silva Afonso, M., R. Marcondes Machado, M. S. Ferrari Lavrador, E. C. Rocha Quintao, K. J. Moore, and A. M. Lottenberg. 2018. Molecular pathways underlying cholesterol homeostasis. *Nutrients*. 10:1–18. doi:10.3390/nu10060760.

Sima, P., L. Vannucci, and V. Vetvicka. 2018.  $\beta$ -glucans and cholesterol (Review). *Int. J. Mol. Med.* 41:1799–1808. doi:10.3892/ijmm.2018.3411.

Simpson, S. J., X. Huang, D. P. Hancock, A. K. Gosby, A. C. McMahon, S. M. C. Solon, D. G. Le Couteur, A. D. Conigrave, and D. Raubenheimer. 2013. Effects of dietary protein to carbohydrate balance on energy intake, fat storage, and heat production in mice. *Obesity*. 21:85–92. doi:10.1002/oby.20007.

Singh, A., and S. Sharma. 2015. Bioactive components and functional properties of biologically activated cereal grains: A bibliographic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 8398:0. doi:10.1080/10408398.2015.1085828.

Skurk, T., C. Alberti-Huber, C. Herder, and H. Hauner. 2007. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*

92:1023–1033. doi:10.1210/jc.2006-1055.

Smith, G. I., J. Yoshino, K. L. Stromsdorfer, S. J. Klein, F. Magkos, S. Klein, B. Mittendorfer, and D. N. Reeds. 2014. Protein Ingestion Induces Muscle Insulin Resistance Independent of Leucine-Mediated mTOR Activation. *Diabetes*. 64:1555–1563. doi:10.2337/db14-1279.

Sofi, S., J. Singh, and S. Rafiq. 2017.  $\beta$ -Glucan and Functionality: A Review. *EC Nutr*. 10:67–74. doi:10.2.

Sokhanguie, Y., M. Eizadi, M. T. Goodarzi, and D. Khorshidi. 2015. Association of Adipokine Resistin With Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Type II Diabetes. *Avicenna J. Med. Biochem*. 3:1–5. doi:10.17795/ajmb-26467.

Solon-Biet, S. M., A. C. McMahon, J. W. O. Ballard, K. Ruohonen, L. E. Wu, V. C. Cogger, A. Warren, X. Huang, N. Pichaud, R. G. Melvin, R. Gokarn, M. Khalil, N. Turner, G. J. Cooney, D. A. Sinclair, D. Raubenheimer, D. G. Le Couteur, and S. J. Simpson. 2014. The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. *Cell Metab*. 19:418–430. doi:10.1016/j.cmet.2014.02.009. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.02.009>

Spielmann, J., A. Noatsch, C. Brandsch, G. I. Stangl, and K. Eder. 2009. Effects of various dietary arginine and lysine concentrations on plasma and liver cholesterol concentrations in rats. *Ann. Nutr. Metab*. 53:223–233. doi:10.1159/000184680.

Stanisavljević, N. S., M. D. Ilić, I. Z. Matić, Ž. S. Jovanović, T. Čupić, D. Dabić, M. M. Natić, and Ž. L. Tešić. 2016. Identification of Phenolic Compounds from Seed Coats of Differently Colored European Varieties of Pea (*Pisum sativum* L.) and Characterization of Their Antioxidant and In Vitro Anticancer Activities. *Nutr. Cancer*. 68:988–1000. doi:10.1080/01635581.2016.1190019.

Stefan, N., H.-U. Häring, and K. Cusi. 2018. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 8587:1–12. doi:10.1016/s2213-8587(18)30154-2.

Stephens, J., E. Ravussin, and U. White. 2019. The Expression of Adipose Tissue-Derived Cardiokines in Humans with Obesity. *Biology (Basel)*. 8:1–10.

Stern, J. H., J. M. Rutkowski, and P. E. Scherer. 2016. Adiponectin, Leptin, and

Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metab.* 23:770–784. doi:10.1016/j.cmet.2016.04.011. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.011>

Sterna, V., S. Zute, and L. Brunava. 2016. Oat Grain Composition and its Nutrition Benefice. *Agric. Agric. Sci. Procedia.* 8:252–256. doi:10.1016/j.aaspro.2016.02.100.

Stratton, L. M., M. N. Vella, J. Sheeshka, and A. M. Duncan. 2015. Food neophobia is related to factors associated with functional food consumption in older adults. *Food Qual. Prefer.* 41:133–140. doi:10.1016/j.foodqual.2014.11.008.

Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0950329314002249>

Strychar, R. 2011. World oat production, trade, and usage. *Oats Chem. Technol.* 1–10. doi:doi:10.1094/9781891127649.001. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1094/9781891127649.001>

Sullivan, T. M., S. M. Majka, H. L. Miller, D. J. Klemm, K. M. Gavin, and W. M. Kohrt. 2017. Hematopoietic-to-mesenchymal transition of adipose tissue macrophages is regulated by integrin  $\beta 1$  and fabricated fibrin matrices. *Adipocyte.* 6:234–249. doi:10.1080/21623945.2017.1314403. Available from:

<https://doi.org/10.1080/21623945.2017.1314403>

Svensson, R. U., S. J. Parker, L. J. Eichner, M. J. Kolar, M. Wallace, S. N. Brun, P. S. Lombardo, J. L. Van Nostrand, A. Hutchins, L. Vera, L. Gerken, J. Greenwood, S. Bhat, G. Harriman, W. F. Westlin, H. J. Harwood, A. Saghatelian, R. Kapeller, C. M. Metallo, and R. J. Shaw. 2016. Inhibition of acetyl-CoA carboxylase suppresses fatty acid synthesis and tumor growth of non-small-cell lung cancer in preclinical models. *Nat. Med.* 22:1108–1119. doi:10.1038/nm.4181.

Syamsuddin, Y., and B. H. Hameed. 2016. Synthesis of glycerol free-fatty acid methyl esters from *Jatropha* oil over Ca-La mixed-oxide catalyst. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 58:181–188. doi:10.1016/j.jtice.2015.06.041. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtice.2015.06.041>

Taskinen, M.-R., and J. Borén. 2015. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. Elsevier Ltd. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002191501500088X>

- Thacker, S. G., X. Rousset, S. Esmail, A. Zarzour, X. Jin, H. L. Collins, M. Sampson, J. Stonik, S. Demosky, D. A. Malide, L. Freeman, B. L. Vaisman, H. S. Kruth, S. J. Adelman, and T. Alan. 2015. Increased plasma cholesterol esterification by LCAT reduces diet-induced atherosclerosis in SR-BI knockout mice.
- Tian, J., J. L. Goldstein, and M. S. Brown. 2016. Insulin induction of SREBP-1c in rodent liver requires LXR $\alpha$ -C/EBP $\beta$  complex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113:8182–8187. doi:10.1073/pnas.1608987113.
- Toews, R., and N. Wang. 2013. Physicochemical and functional properties of protein concentrates from pulses. *Food Res. Int.* 52:445–451. doi:10.1016/j.foodres.2012.12.009. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2012.12.009>
- Tokgoz, H., K. Aydin, B. Oran, and A. Kiyici. 2012. Plasma leptin, neuropeptide Y, ghrelin, and adiponectin levels and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproate. *Child's Nerv. Syst.* 28:1049–1053. doi:10.1007/s00381-012-1788-7.
- Tomaz, L. M., M. R. Barbosa, Z. Farahnak, C. G. Lagoeiro, N. S. . Magosso, J.-M. Lavoie, and S. E. A. Perez. 2016. GLUT2 proteins and PPAR $\gamma$  transcripts levels are increased in liver of ovariectomized rats: reversal effects of resistance training. *J. Exerc. Nutr. Biochem.* 20:51–57. doi:10.20463/jenb.2016.06.20.2.7.
- Tong, L. T., K. Zhong, L. Liu, L. Guo, L. Cao, and S. Zhou. 2014. Oat oil lowers the plasma and liver cholesterol concentrations by promoting the excretion of faecal lipids in hypercholesterolemic rats. *Food Chem.* 142:129–134. doi:10.1016/j.foodchem.2013.07.028. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.07.028>
- Tsutsumi, K., A. Hagi, and Y. Inoue. 2001. The relationship between plasma high density lipoprotein cholesterol levels and cholesteryl ester transfer protein activity in six species of healthy experimental animals. *Biol. Pharm. Bull.* 24:579–581. doi:10.1248/bpb.24.579.
- Turner, N. A. 2014. Effects of interleukin-1 on cardiac fibroblast function: Relevance to post-myocardial infarction remodelling. *Vascul. Pharmacol.* 60:1–7.

doi:10.1016/j.vph.2013.06.002.

Udomkun, P., C. Tirawattanawanich, J. Ilukor, P. Sridonpai, E. Njukwe, P. Nimbona, and B. Vanlauwe. 2019. Promoting the use of locally produced crops in making cereal-legume-based composite flours: An assessment of nutrient, antinutrient, mineral molar ratios, and aflatoxin content. *Food Chem.* 286:651–658. doi:10.1016/j.foodchem.2019.02.055. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.02.055>

Vaidya, M., J. A. Jentsch, S. Peters, P. Keul, S. Weske, M. H. Gräler, E. Mladenov, G. Iliakis, G. Heusch, and B. Levkau. 2019. Regulation of ABCA1-mediated cholesterol efflux by sphingosine-1-phosphate signaling in macrophages. *J. Lipid Res.* 60:506–515. doi:10.1194/jlr.m088443.

Valderrábano Ojeda, L. E., C. R. Guzmán Valderrábano, R. E. Huerta Hernández, J. G. Lagunas Garza, and R. Garza Elizondo. 2014. Alimentos funcionales en pediatría. *Alerg. Asma e Inmunol. Pediátrica.* 23:47–64.

Valdés, A., G. Sullini, E. Ibáñez, A. Cifuentes, and V. García-Cañas. 2015. Rosemary polyphenols induce unfolded protein response and changes in cholesterol metabolism in colon cancer cells. *J. Funct. Foods.* 15:429–439.

doi:10.1016/j.jff.2015.03.043. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756464615001607>

Velázquez-Villegas, L. A., C. Tovar-Palacio, B. Palacios-González, N. Torres, A. R. Tovar, and A. Díaz-Villaseñor. 2017. Recycling of glucagon receptor to plasma membrane increases in adipocytes of obese rats by soy protein; implications for glucagon resistance. *Mol. Nutr. Food Res.* 61:1–30. doi:10.1002/mnfr.201700116.

Veldhorst, M., A. Smeets, S. Soenen, A. Hochstenbach-Waelen, R. Hursel, K. Diepvens, M. Lejeune, N. Luscombe-Marsh, and M. Westerterp-Plantenga. 2008. Protein-induced satiety: Effects and mechanisms of different proteins. *Physiol. Behav.* 94:300–307. doi:10.1016/j.physbeh.2008.01.003.

Verni, M., R. Coda, and C. G. Rizzello. 2019. *The Use of Faba Bean Flour to Improve the Nutritional and Functional Features of Cereal-Based Foods: Perspectives and Future Strategies.* 2nd ed. Elsevier Inc. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-814639-2.00037-X>

- Vik, R. 2015. Bioactive Proteins and peptides influence lipid metabolism and inflammation in relation to atherosclerosis.
- Vik, R., B. Bjørndal, P. Bohov, T. Brattelid, A. Svardal, O. K. Nygård, J. E. Nordrehaug, J. Skorve, and R. K. Berge. 2014. Hypolipidemic effect of dietary water-soluble protein extract from chicken: impact on genes regulating hepatic lipid and bile acid metabolism. *Eur. J. Nutr.* 54:193–204. doi:10.1007/s00394-014-0700-5.
- Vögeli, B., S. Engilberge, E. Girard, F. Riobé, O. Maury, T. J. Erb, S. Shima, and T. Wagner. 2018. Archaeal acetoacetyl-CoA thiolase/HMG-CoA synthase complex channels the intermediate via a fused CoA-binding site. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115:3380–3385. doi:10.1073/pnas.1718649115. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1718649115>
- Vogrničič, M., M. Timoracka, S. Melichacova, A. Vollmannova, and I. Kreft. 2010. Degradation of rutin and polyphenols during the preparation of tartary buckwheat bread. *J. Agric. Food Chem.* 58:4883–4887. doi:10.1021/jf9045733.
- Volz, A. C., and P. J. Kluger. 2018. Completely serum-free and chemically defined adipocyte development and maintenance. *Cytotherapy.* 20:576–588. doi:10.1016/j.jcyt.2018.01.004. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.01.004>
- Wang, B., and P. Tontonoz. 2018. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 14:452–463. doi:10.1038/s41574-018-0037-x. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0037-x>
- Wang, M. Da, H. Wu, G. B. Fu, H. L. Zhang, X. Zhou, L. Tang, L. W. Dong, C. J. Qin, S. Huang, L. H. Zhao, M. Zeng, M. C. Wu, H. X. Yan, and H. Y. Wang. 2016. Acetyl-coenzyme A carboxylase alpha promotion of glucose-mediated fatty acid synthesis enhances survival of hepatocellular carcinoma in mice and patients. *Hepatology.* 63:1272–1286. doi:10.1002/hep.28415.
- Wang, R., and H. M. Kaiser. 2018. Does Advertising Content Matter? Impacts of Healthy Eating and Anti-Obesity Advertising on Willingness-to-Pay by Consumer Body Mass Index. *Agric. Resour. Econ. Rev.* 1:1–41.
- Wang, Y., N. P. Ames, H. M. Tun, S. M. Tosh, P. J. Jones, and E. Khafipour. 2016.

- High molecular weight barley  $\beta$ -glucan alters gut microbiota toward reduced cardiovascular disease risk. *Front. Microbiol.* 7:1–15.  
doi:10.3389/fmicb.2016.00129.
- Wani, I. A., D. S. Sogi, A. M. Hamdani, A. Gani, N. A. Bhat, and A. Shah. 2016. Isolation, composition, and physicochemical properties of starch from legumes: A review. *Starch/Staerke.* 68:834–845. doi:10.1002/star.201600007.
- Watson, C. A., M. Reckling, S. Preissel, J. Bachinger, G. Bergkvist, T. Kuhlman, K. Lindström, T. Nemecek, C. F. E. Topp, A. Vanhatalo, P. Zander, D. Murphy-Bokern, and F. L. Stoddard. 2017. Grain Legume Production and Use in European Agricultural Systems. *Adv. Agron.* 144:235–303.  
doi:10.1016/bs.agron.2017.03.003.
- Wei, X., H. Song, L. Yin, M. G. Rizzo, R. Sidhu, D. F. Covey, D. S. Ory, and C. F. Semenkovich. 2016. Fatty acid synthesis configures the plasma membrane for inflammation in diabetes. *Nature.* 539:294–298. doi:10.1038/nature20117.  
Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature20117>
- Wei, Y., Y. Zhong, C. Yang, W. Yang, W. Wang, and J. Luo. 2017. Adiponectin promotes preadipocyte differentiation via the PPAR $\gamma$  pathway. *Mol. Med. Rep.* 428–435. doi:10.3892/mmr.2017.7881.
- Welte, M. A. 2015. Expanding roles for lipid droplets. *Curr. Biol.* 25:R470–R481.  
doi:10.1016/j.cub.2015.04.004.
- Wenning, P., T. Kreutz, A. Schmidt, D. Opitz, C. Graf, S. Voss, W. Bloch, and K. Brixius. 2013. Endurance exercise alters cellular immune status and resistin concentrations in men suffering from non-insulin-dependent type 2 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 121:475–482. doi:10.1055/s-0033-1343395.
- WHO. 2015. Global status report on noncommunicable diseases 2015. World Heal. Organ.
- Xiao, C., S. Dash, C. Morgantini, R. A. Hegele, and G. F. Lewis. 2016. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: The next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes.* 65:1767–1778. doi:10.2337/db16-0046.
- Y.Y., Z., H. J.W., M. M.I., K. J.T., A. B. D., L. E.Y., W. H.L., G. T., and M. E. B.

2015. Increased expression of fatty acid synthase provides a survival advantage to colorectal cancer cells via upregulation of cellular respiration. *Oncotarget*.

6:18891–18904. Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L605591808%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=19492553&id=doi:&atitle=Increased+expression+of+fatty+acid+synthase+provides+a+survival+advantage+to+colorectal+cancer+>

Yadav, Amita, M. A. Kataria, V. Saini, and Anil Yadav. 2013. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin. Chim. Acta*. 417:80–84.

doi:10.1016/j.cca.2012.12.007.

Yamauchi, T., M. Iwabuchi, M. Okada-Iwabuchi, and T. Kadowaki. 2014. Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 28:15–23. doi:10.1016/j.beem.2013.09.0032.

Yan, A., Y. Chen, S. Chen, S. Li, Y. Zhang, J. Jia, H. Yu, L. Liu, F. Liu, C. Hu, D. Tang, and T. Chen. 2017. Leptin stimulates prolactin mRNA expression in the goldfish pituitary through a combination of the PI3k/Akt/mTOR, MKK3/6/p38MAPK and MEK1/2/ERK1/2 signalling pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 18.

doi:10.3390/ijms18122781.

Yang, Y., D. L. Smith, K. D. Keating, D. B. Allison, and T. R. Nagy. 2014.

Variations in body weight, Food Intake and body composition after long-term high-fat diet feeding in C57BL/6J mice. *Obesity*. 22:2147–2155. doi:10.1002/oby.20811.

Yasumoto, Y., H. Miyazaki, L. K. Vaidyan, Y. Kagawa, M. Ebrahimi, Y. Yamamoto, M. Ogata, Y. Katsuyama, H. Sadahiro, M. Suzuki, and Y. Owada. 2016. Inhibition of fatty acid synthase decreases expression of stemness markers in glioma stem cells. *PLoS One*. 11:1–14. doi:10.1371/journal.pone.0147717.

Yin, W., E. Carballo-Jane, D. G. McLaren, V. H. Mendoza, K. Gagen, N. S.

Geoghagen, L. a. McNamara, J. N. Gorski, G. J. Eiermann, a. Petrov, M. Wolff, X.

Tong, L. C. Wilsie, T. E. Akiyama, J. Chen, a. Thankappan, J. Xue, X. Ping, G.

Andrews, L. a. Wickham, C. L. Gai, T. Trinh, a. a. Kulick, M. J. Donnelly, G. O.

Voronin, R. Rosa, a.-M. Cumiskey, K. Bekkari, L. J. Mitnaul, O. Puig, F. Chen, R.

Raubertas, P. H. Wong, B. C. Hansen, K. S. Koblan, T. P. Roddy, B. K. Hubbard,

and a. M. Strack. 2012. Plasma lipid profiling across species for the identification of optimal animal models of human dyslipidemia. *J. Lipid Res.* 53:51–65. doi:10.1194/jlr.M019927.

Young, G. R., U. Eksmond, R. Salcedo, L. Alexopoulou, J. P. Stoye, and G. Kassiotis. 2012. Resurrection of endogenous retroviruses in antibody-deficient mice. *Nature.* 491:774–778. doi:10.1038/nature11599. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11599>

Yousaf, A. a, A. Ahmed, A. Ahmad, T. Hameed, M. A. Randhawa, I. Hayat, and N. Khalid. 2013. Nutritional and functional evaluation of wheat flour cookies supplemented with gram flour. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 64:63–8. doi:10.3109/09637486.2012.694851. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22676707>

Yu, L., W. Cai, Y. Zhang, L. Feng, and C. Huang. 2015. Red bayberry extract prevents high-fat diet-induced metabolic disorders in C57BL/6 mice. *J. Funct. Foods.* 14:278–288. doi:10.1016/j.jff.2015.02.003. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756464615000651>

Yu, W., X. Tan, W. Zou, Z. Hu, G. P. Fox, M. J. Gidley, and R. G. Gilbert. 2017. Relationships between protein content, starch molecular structure and grain size in barley. *Carbohydr. Polym.* 155:271–279. doi:10.1016/j.carbpol.2016.08.078. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.08.078>

Yuan, X., T. C. Ta, M. Lin, J. R. Evans, Y. Dong, E. Bolotin, M. A. Sherman, B. M. Forman, and F. M. Sladek. 2009. Identification of an endogenous ligand bound to a native orphan nuclear receptor. *PLoS One.* 4. doi:10.1371/journal.pone.0005609.

Zaret, K. S., and J. S. Carroll. 2011. Pioneer transcription factors: Establishing competence for gene expression. *Genes Dev.* 25:2227–2241. doi:10.1101/gad.176826.111.

Zhang, L. Chen, L. Liu, X. Su, and J. D. Rabinowitz. 2017. Chemical Basis for Deuterium Labeling of Fat and NADPH. *J. Am. Chem. Soc.* 139:14368–14371. doi:10.1021/jacs.7b08012.

Zhang, J., K. Luo, and G. Zhang. 2017. Impact of native form oat  $\beta$ -glucan on starch digestion and postprandial glycemia. *J. Cereal Sci.* 73:84–90.

doi:10.1016/j.jcs.2016.11.013. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcs.2016.11.013>

Zhang, L. S., M. Xu, Q. Yang, D. Lou, P. N. Howles, and P. Tso. 2015. ABCG5/G8 deficiency in mice reduces dietary triacylglycerol and cholesterol transport into the lymph. *Lipids*. 50:371–379. doi:10.1007/s11745-015-3995-y.

Zhang, Q., S. L. Koser, B. J. Bequette, and S. S. Donkin. 2015. Effect of propionate on mRNA expression of key genes for gluconeogenesis in liver of dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 98:8698–8709. doi:10.3168/jds.2015-9590.

Zhang, R., J. Jiao, Wei Zhang, Z. Zhang, Weiguo Zhang, L. Q. Qin, and S. F. Han. 2016. Effects of cereal fiber on leptin resistance and sensitivity in C57BL/6J mice fed a high-fat/cholesterol diet. *Food Nutr. Res.* 60. doi:10.3402/fnr.v60.31690.

Zhang, Y., X. Ma, X. Xie, G. Sun, W. Liang, X. Li, F. Wang, L. Zhang, B. Yan, and J. Fan. 2015. Role of P311 in interleukin-1  $\alpha$ -induced epithelial to myofibroblast transition in kidney tubular epithelial cells. *Ren. Fail.* 37:1384–1389.

doi:10.3109/0886022X.2015.1073557.

Zhang, Z., S. Zhao, Z. Yao, L. Wang, J. Shao, A. Chen, F. Zhang, and S. Zheng. 2017. Autophagy regulates turnover of lipid droplets via ROS-dependent Rab25 activation in hepatic stellate cell. *Redox Biol.* 11:322–334.

doi:10.1016/j.redox.2016.12.021. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.021>

Zhao, Y., J. Liu, W. Hao, Z. He, H. Zhu, N. Liang, K. Y. Ma, W. Sen He, Y. Yang, and Z. Y. Chen. 2018. Plasma cholesterol-lowering activity of piperine is mediated by inhibition on cholesterol absorption via down-regulation of intestinal ACAT2 and MTP. *J. Funct. Foods*. 49:465–471. doi:10.1016/j.jff.2018.09.014. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.09.014>

Zhou, B. O., R. Yue, M. M. Murphy, J. G. Peyer, and S. J. Morrison. 2014. Leptin-receptor-expressing mesenchymal stromal cells represent the main source of bone formed by adult bone marrow. *Cell Stem Cell*. 15:154–168.

doi:10.1016/j.stem.2014.06.008.

Zhu, F., B. Du, and B. Xu. 2016. A critical review on production and industrial applications of beta-glucans. *Food Hydrocoll.* 52:275–288.

doi:10.1016/j.foodhyd.2015.07.003. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.07.003>

Zou, Y., D. Liao, H. Huang, T. Li, and H. Chi. 2015. A systematic review and meta-analysis of beta-glucan consumption on glycemic control in hypercholesterolemic individuals. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 66:355–362.

doi:10.3109/09637486.2015.1034250. Available from:

<http://dx.doi.org/10.3109/09637486.2015.1034250>

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ