



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

**“EFECTO DE LA MACA ROJA Y
NEGRA (*LEPIDIUM Meyenii*) EN LA
CONCENTRACIÓN DE
METABOLITOS PLASMÁTICOS DE
LAS RUTAS METABÓLICAS DE
CARBOHIDRATOS Y LÍPIDOS EN
POBLACIÓN ADULTA DE PUNO (3820
MSNM)”**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN FISIOLÓGÍA**

CARMEN OLGA ISABEL MALDONADO MATOS

**LIMA – PERÚ
2020**

ASESORA:

Dra. CARLA JEANNINE GONZALES ARIMBORGO

JURADO DE TESIS

Dr. SEGUNDO SECLÉN SANTISTEBAN

PRESIDENTE

Mg. LEOPOLDO BEJARANO BENITES

VOCAL

Mg. ANA COLAROSSO SALINAS

SECRETARIA

DEDICATORIA

Este trabajo es dedicado a mis padres Roberto y Carmen; mis guías, amigos y mis ejemplos de vida; a mi hermana Jessica y a mi abuela Isabel por su amor incondicional y a mis tíos Manuel, Sósimo y Vilma por estar siempre conmigo.

AGRADECIMIENTO

Un agradecimiento especial al Dr. Gustavo F. Gonzales por su constante apoyo y enseñanzas a lo largo de los años y a todos los miembros del Laboratorio de Endocrinología, por darme la oportunidad de desarrollar la tesis para obtener el grado de maestro.

Agradecer a Dios, a mis padres, hermana por su constante apoyo.

Un agradecimiento a Joao por el amor y apoyo en esta etapa.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Esta tesis fue financiada por el Círculo de Investigación en Plantas con Efecto en Salud – CONCYTEC CIENCIACTIVA, número de subvención 010-2014.

INDICE

	Pag.
RESUMEN	
ABSTRACT	
INDICE	
I INTRODUCCIÓN.....	1
II PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	3
III MARCO TEORICO.....	5
3.1. Lepidium meyenii (Maca).....	5
3.1.1. Composición de la Maca	7
3.2 Regiones de Altura.....	10
3.3 Metabolómica.....	13
3.3.1. Técnicas de Metabolómica.....	15
3.4 Carbohidratos.....	19
3.5 Lípidos.....	21
IV JUSTIFICACION.....	23
V OBJETIVOS.....	24
5.1 Objetivo General.....	24
5.2 Objetivos Específicos.....	24
VI HIPOTESIS.....	26
VII METODOLOGIA.....	27
7.1 Diseño del Estudio.....	27
7.2 Métodos.....	28
7.3 Análisis plasmáticos de mtabolitos de rutas metabólicas de carbohidratos y lípidos.....	29
7.4 Análisis Estadístico.....	30
VIII RESULTADOS.....	32
8.1 Características Generales.....	32

8.1.1	Género de la Población de Estudio.....	33
8.1.2	Edades de la Población de Estudio.....	33
8.2	Análisis de la Concentración plasmática de los Metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos según el tratamiento	33
8.3	Análisis de la Concentración plasmática de los Metabolitos de la ruta metabólica de carbohidratos entre los tratamientos, controlando la edad y valores de la concentración de metabolitos pretratamiento.....	39
8.4	Análisis de la Concentración plasmática de los Metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos según el tratamiento.....	44
8.5	Análisis de la Concentración plasmática de los metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos entre los tratamientos, controlando la edad y valores de la concentración de metabolitos pretratamiento.....	50
IX	DISCUSION.....	56
X	CONCLUSIONES.....	76
XI	LIMITACIONES.....	78
XII	RECOMENDACIONES.....	79
XIII	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80

ANEXOS

1	Análisis de Correlación de Spearman (r_s) entre Valores pretratamiento (T0) y post tratamiento (T3) de metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos
2	Análisis de Correlación de Spearman (r_s) entre Valores post tratamiento (T3) y Edad de metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos
3	Análisis de Correlación de Spearman (r_s) entre Valores pretratamiento (T0) y post tratamiento (T3) de metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos
4	Análisis de Correlación de Spearman (r_s) entre Valores post tratamiento (T3) y Edad de metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos
5	Gráfica de Correlaciones de los valores Pretratamiento Placebo, Maca Roja, Maca Negra en los metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos

- 6 Gráfica de Correlaciones de los valores Pretratamiento Placebo, Maca Roja, Maca Negra en los metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos**
- 7 Cuadro Completo de Regresión lineal múltiple - Método de mínimos cuadrados de metabolitos de la Ruta Metabólica de Carbohidratos.**
- 8 Cuadro Completo de Regresión Lineal Robusta – Método Hubert de metabolitos de la Ruta Metabólica de Carbohidratos**
- 9 Cuadro Completo de Regresión lineal múltiple - Método de mínimos cuadrados de metabolitos de la Ruta Metabólica de Lípidos**
- 10 Cuadro Completo de Regresión Lineal Robusta – Método Hubert de metabolitos de la Ruta Metabólica de Lípidos**

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 01 Composición de la Maca de acuerdo con diferentes estudios	08
Tabla 02 Composición de Maca Negra y Roja por resonancia magnética	09
Tabla 03 Clasificación de Metabolitos de Carbohidratos según sub-vías metabólicas	20
Tabla 04 Clasificación de Metabolitos de Lípidos según sub-vías metabólicas	21
Tabla 05 Distribución de rango de edades de acuerdo con las etapas de la vida (Grupos etarios) de acuerdo con el MINSA.	31
Tabla 06 Edades de la población de estudio	33
Tabla 07 Comparación de la concentración plasmática de metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos según el tratamiento	34
Tabla 08 Comparación de la concentración plasmática de metabolitos de ruta metabólica de carbohidratos entre los tratamientos, controlando la edad y valores de la concentración de metabolitos pretratamiento	39
Tabla 09 Comparación de la concentración plasmática de metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos	44
Tabla 10 Comparación de la concentración plasmática de metabolitos de ruta metabólica de Lípidos entre los tratamientos, controlando la edad y valores de la concentración de metabolitos pretratamiento	51

LISTA DE GRAFICOS

		Pag.
Gráfico 01	Distribución del Género de la población de estudio	33
Gráfico 02	Comparación de la concentración plasmática de metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos según el tratamiento	35
Gráfico 03	Comparación de la concentración plasmática de metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos entre los tratamientos, controlando la edad y valores de la concentración de metabolitos pretratamiento	41
Gráfico 04	Comparación de la concentración de metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos según el tratamiento	46
Gráfica 05	Comparación de la concentración de metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos entre los tratamientos, controlando la edad y valores de la concentración de metabolitos pretratamiento	53

ABREVIATURAS

MR	: Maca Roja
MN	: Maca Negra
MS	: Espectrometría de masas (mass spectrometry)
NMR	: Resonancia magnética nuclear (nuclear magnetic resonance)
GC	: Cromatografía de gases (Gas chromatography)
LC	: Cromatografía líquida (liquid chromatography)
CE	: Electroforesis capilar (Capilar electrophoresis)
T0	: Tiempo 0
T3	: Tiempo 3
FDA	: Food and Drug Administration

RESUMEN

La maca es una planta que crece sobre los 4000 msnm en los andes centrales de Perú y es consumida por sus propiedades nutricionales y beneficios para la salud.

Se realizó este trabajo secundario, retrospectivo en base al “Metabolómica, aceptabilidad y seguridad alimentaria al consumo de maca (*Lepidium meyenii*) en varones y mujeres adultas de Cerro de Pasco (4340 msnm) y de Lima (150 msnm)” se estudió la concentración plasmática de los metabolitos de la ruta metabólica de carbohidratos y lípidos de adultos del departamento de Puno después de consumir placebo, maca roja y maca negra por un periodo de 3 meses; para ello se utilizaron técnicas de metabolómica. Se compararon los valores de las concentraciones de los metabolitos pre y post ingesta de cada grupo (placebo, maca roja y negra); además se comparó los valores de concentraciones entre los grupos.

En ambas rutas metabólicas, se obtuvieron diferencias significativas en las concentraciones de algunos de los metabolitos en las comparaciones entre el tiempo inicial (T0) y tiempo final (T3) así como en la comparación entre grupos de tratamiento; sin embargo, la mayoría de las comparaciones se mantuvieron en las mismas concentraciones al realizar el análisis entre grupos controlando la edad, valores pretratamiento y en algunos casos excluyendo valores extremos. En conclusión, existen diferencias en las concentraciones plasmáticas de algunos metabolitos de las rutas metabólicas de los carbohidratos y lípidos en habitantes de la región Puno de acuerdo con los 3 tratamientos.

Palabras Claves: Lepidium meyenii, metabolitos, metabolómica, carbohidratos, lípidos

ABSTRACT

Maca is a plant that grows above 4000 m.a.s.l. in the central Andes of Peru and is consumed for its nutritional properties and health benefits.

Secondary and retrospective study carried out based on the “Metabolómica, aceptabilidad y seguridad alimentaria al consumo de maca (*Lepidium meyenii*) en varones y mujeres adultas de Cerro de Pasco (4340 msnm) y de Lima (150 msnm)” studied concentration of metabolites of metabolic pathways of carbohydrates and lipids in plasma of adults from the department of Puno after consuming placebo, red maca and black maca for a period of 3 months using metabolomic techniques. The concentrations values of the pre- and post-intake metabolites of each group (placebo, red and black maca) were compared, concentration values also compared between groups.

In both metabolic pathways, changes were obtained in some concentrations of the metabolites in the comparisons between initial time(T0) and final time (T3) as well as between treatment groups; however, in most of the comparisons, they were kept in the same concentrations when we control the age and the pretreatment values, and in some cases excluding outliers. In conclusion, there are differences in plasma concentrations in the 3 treatments in some metabolites of both metabolic pathways in inhabitants of Puno.

Key Words: Lepidium meyenii, metabolites, metabolomic, carbohydrates, lipids

I. INTRODUCCION

La Maca (*Lepidium meyenii*) es una planta herbácea nativa de los Andes centrales del Perú, la cual se cultiva desde hace más de 2000 años (1).

Se sabe que los hipocótilos son consumidos desde la infancia debido a que se le atribuyen beneficios medicinales; usándolo también como suplemento nutricional (2).

Se conocen trece variedades de maca que van del color blanco al negro; mostrando algunas de ellas propiedades en la función sexual, metabolismo, en enfermedades como la osteoporosis, hiperplasia benigna entre otros (1).

Estudios en animales han demostrado los beneficios de la maca viéndose mejoría en el comportamiento sexual, incremento de crías, reducción de la hiperplasia prostática, beneficios contra las radiaciones UV (3) y resultados positivos en el metabolismo óseo en ratas ovariectomizadas (1,4).

En la investigación en humanos se pudo observar una mejora en la resistencia física en altura, incremento del deseo sexual (5) y en el conteo de espermatozoides; entre otros beneficios (6). En estudios nutricionales y de salud se observó beneficios en

las personas consumidoras de maca; sobre todo en personas que viven en altura. Por las propiedades que se le han atribuido; es un alimento que se exporta en diferentes presentaciones a diferentes lugares del mundo; teniendo restricciones para su libre consumo en Europa debido a que no se tienen estudios de seguridad y no se conoce la dinámica con la ruta metabólica luego del consumo de esta planta en consumidores que viven en altura y a nivel del mar. Uno de los métodos para conocer la interacción de la maca dentro del organismo en el humano es la metabolómica, por medio de la cual se puede analizar los diferentes metabolitos, lípidos, aminoácidos, péptidos, ácidos nucleicos, ácidos orgánicos, vitaminas, tioles y carbohidratos, entre otros y saber si existió un cambio de estas moléculas de bajo peso por la ingesta de la maca.

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION

Lepidium meyenii o maca es una planta consumida de manera tradicional por décadas en zonas de altura por sus residentes debido a los efectos benéficos que se le atribuyen. La maca se presenta en diferentes colores, siendo la roja, negra y amarilla los más estudiados y los que presentan diferentes efectos positivos en la salud.

Debido al interés en estos efectos; se han realizado muchos estudios en animales y en humanos de zonas de altura para comprobar los beneficios que tiene consumir esta planta; sin embargo, no se han realizado estudios de seguridad o de intervención en humanos, por lo cual algunos países tienen restricciones para su comercialización; como es el caso de países en Europa.

No se conoce además si existe un cambio en las características metabólicas en los humanos luego de ingerir este hipocótilo; para ello se requiere estudiar las características metabólicas de pobladores que consumen este hipocótilo por medio de la metabolómica. Las moléculas estudiadas que usan las técnicas de la metabolómica son diferentes; tenemos a los carbohidratos, lípidos, aminoácidos, metabolitos secundarios; el estudio de las concentraciones de estas moléculas nos

indicaría si existen modificaciones por efecto de la maca tanto para pobladores consumidores habituales como no consumidores habituales. Es por ello, que se debe realizar un estudio en una población no consumidora habitual del hipocótilo con características similares a los consumidores habituales y observar si existe algún cambio en las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de las diferentes rutas metabólicas; por ello se genera la pregunta de investigación:

¿Cuál es el efecto de la maca roja y negra en la concentración plasmática de los metabolitos de las rutas metabólicas de carbohidratos y lípidos de pobladores consumidores de la maca en la región de Puno?

III. MARCO TEORICO

3.1. LEPIDIUM MEYENII (Maca)

Durante las últimas décadas, se han investigado diferentes tipos de plantas para determinar sus propiedades, así como sus componentes y como pueden mejorar la salud del ser humano (7). Se sabe que los compuestos naturales presentan diversas estructuras que son más complejas que las drogas sintéticas; y que poseen una mayor actividad biológica específica (8). La maca es estudiada desde hace muchos años; es una planta andina que crece a una altitud entre los 3800 y 4500 msnm (9); es una crucífera que pertenece a la familia de las Brassicaceae (10), que posee una auto polinización con un genoma disómico octoploide (11).

Antiguamente, era consumida como alimento; sin embargo, ahora se consume tradicionalmente como un suplemento alimenticio; ya que posee no solo propiedades nutricionales sino medicinales (12).

Se ha incrementado el interés en esta planta en diferentes partes del mundo (9,10) debido a que presenta diferentes efectos positivos en el ser humano (13).

Los diferentes eco tipos de maca se diferencian en colores, que van desde el blanco hasta el negro. La importancia de esta característica es que dependiendo del color de la maca se va a obtener un efecto beneficioso para el ser humano (10). Actualmente los ecotipos de maca más estudiados son la maca negra, roja y amarilla, encontrándose que cada uno difiere en su composición química.

Se cree que la maca en sí mejoraría la función sexual (13), además de presentar algunos efectos neuro protectores (14); se ha observado también, que posee una actividad estrogénica muy marcada (15).

La maca roja y negra tienen un efecto protector sobre la arquitectura del hueso en ratones ovariectomizadas (4), además posee un efecto protector en las variaciones de las concentraciones de lípidos (16). La maca roja tiene efectos inhibitorios a un nivel post conversión de DHT en la hiperplasia prostática benigna (1,17).

La maca negra mejora el deterioro de la memoria inducido por la ovariectomía por medio de sus componentes poli fenólicos (18,19). Además, posee un efecto protector contra la radiación UV, por lo cual podría usarse como protector solar (3). Se ha visto un efecto en el incremento en la espermatogénesis (20), así como una mejoría en la motilidad espermática del epidídimo (3,6).

Otra variedad de maca es la amarilla; que en algunos estudios se ha observado que generado un incremento en el tamaño de las crías de ratón; lo cual demostraría un efecto beneficio en la fertilidad femenina (21).

La maca ha sido procesada de diferentes formas para poder estudiar sus propiedades; dentro de los diferentes procesos que se han utilizado para saber cuál es el método óptimo para obtener los beneficios de la maca, se tiene como el mejor

proceso al hervido; el cual genera un extracto acuoso (3). Se ha observado que este proceso incrementa los metabolitos activos (22).

En diferentes estudios sobre la Maca se han podido hallar sus diversos componentes como alcaloides de tipo indol y oxindol, flavonoides, glucosinolatos, esteroides, ácidos grasos poliinsaturados, carbolinas (23), alcanidas (12), entre otros.

Se ha estudiado la composición de la maca; donde se observó que los metabolitos primarios corresponden a los componentes nutricionales y los secundarios darían las propiedades biológicas y (22).

3.1.1 Composición de la Maca

La composición de la maca es de un 80% agua (24) y un 20% metabolitos como proteínas, lípidos, carbohidratos totales (25) e iones minerales; pero también contiene metabolitos secundarios como alcaloides, glucosinolatos (26) macaridina, macaena, macamidas, alcaloides (22, 27), entre otros; observa también que los flavonoides se encuentran en los hipocótilos morados y rojos respectivamente (28). Estos metabolitos secundarios son asociados a la respuesta beneficiosa de la maca (26).

Los carbohidratos constituyen un 59% de los nutrientes, un 2.2% de lípidos y 10.2% de proteínas (24). En el trabajo de Shimabuku se pudo observar que la maca negra tiene 0.29 g/100g de grasa siendo menor al 0.51g/100g de la maca roja; presentando además 50.22g y 55.78g de carbohidratos totales en maca negra y roja respectivamente (28).

Numerosos estudios han demostrado que la maca contiene benzil glucosinolato; el cual podría ser el responsable de algunos de los efectos de la maca; como el efecto inhibitorio de la maca roja en el tamaño de la próstata en la hiperplasia (27,29,30). En el caso de la mejora sexual dada por la maca; las macaenas y macamidas podrían ser los componentes responsables para este efecto (31). Este metabolito secundario se encuentra en mayor concentración en la maca roja en comparación de la maca negra (32); los derivados de los glucosinolatos presentes son los que por medio de la mirosinasa producen una molécula de glucosa y una aglicona inestable (33)

Diversos estudios han indicado la composición de la maca basándose en 100gr de material seco (tabla 01) (28).

Tabla 01. Composición de la maca de acuerdo con diferentes estudios

	Dini (1994)	Vilchez (2012)	Castaño-Corredor (2008)	García (2009)
Proteína (g)	10.20	14.61	8.87-11.60	----
Lípidos (g)	2.20	0.90	1.09-2.20	----
Fibra (g)	8.50	5.85	8.23-9.08	----
Carbohidratos (g)	59	69.53	54.60-60.00	----
Cenizas (g)	4.90	4.97	4.90-5.00	----
Hierro (mg)	16.60	----	----	14.70
Fósforo (mg)	----	----	----	183.00
Calcio (mg)	150.00	----	----	247.00
Manganeso (mg)	0.80	----	----	----
Cobre (mg)	5.90	----	----	----
Zinc (mg)	3.80	----	----	----
Sodio (mg)	18.70	----	----	----
Potasio (mg)	2050.0	----	----	----

Tabla tomada de artículo de Shimabuku. 2017 (28)

En un estudio con resonancia magnética, se pudo comparar los componentes de la maca roja y negra donde se encontraron 16 componentes. (tabla 02) (34)

Tabla 02. Composición de Maca Negra y Roja por resonancia magnética
Muestras de Maca

Componentes	Muestras de Maca	
	Maca Negra	Maca Roja
Ácido fórmico	4.10	6.94
Adenina	6.23	5.06
Ácido Fumárico	13.79	15.43
Uridina	10.82	10.71
Sucrosa	1632.36	1368.35
Glucotropaelina	77.50	72.08
Macamidas	55.21	39.86
Colina	327.44	366.99
GABA	40.09	76.59
Acido málico	83.88	92.81
Glutamina	132.01	118.27
Prolina	875.25	832.98
Ácidos grasos	504.55	378.76
Alanina	156.22	152.41
Valina	111.48	107.61
Fitoesteroles	24.23	21.10

Tabla tomada de artículo Gonzales y col; 2016 (34)

Además, se observó que los ácidos grasos y macadamias están en mayor concentración en la maca negra que en la roja. (34)

Contienen además concentraciones de diferentes minerales como calcio, sodio, hierro, zinc, manganeso, cobre y níquel (24,35)

Actualmente la maca se está exportando a diversos países en diferentes presentaciones como polvo, capsulas, pastillas, licor, harina y extractos (36); sin embargo, hay países donde se tiene preocupación por la comercialización de esta planta, debido a que no se tienen estudios de la seguridad alimentaria de este producto en poblaciones consumidores de maca que habitan en altura o a nivel del mar y de poblaciones que no son consumidoras habituales; por ello se requieren estudios evaluando la metabolómica, donde se pueda observar si los metabolitos o compuestos químicos van a modificarse por el consumo de esta planta.

3.2. REGIONES DE ALTURA

En la literatura médica, una gran altura es definida como una altitud mayor a los 2500 msnm debido a que en ese punto se pueden observar de manera más marcada los cambios fisiológicos en las personas que habitan en esas zonas y en las personas que no son habitantes perennes (37). Se ha visto que los humanos pueden aclimatarse temporalmente de manera exitosa hasta los 5500-6000 msnm; la aclimatación completa no ocurre sobre esta altura y un tiempo prolongado solo generaría un deterioro de los sistemas biológicos de la persona, dando a lugar a la pérdida de peso, disminución de la tolerancia al ejercicio y deterioro de la salud (37).

Se estima que 140 millones de personas residen en alturas mayores a los 2500 msnm (37) y se encuentran muchas poblaciones permanentes sobre los 4000msnm (38). El Perú es un país con diferentes zonas geográficas localizadas sobre los 2000 msnm (39); siendo una de las zonas más resaltantes los Andes; la cual se compone de mesetas, lagos de tierras altas y valles, expandiéndose 400 kilómetros de ancho

y con una elevación de 4000 metros. Debido a la elevación acelerada de los andes (más de 3000 metros durante 5-10 millones de años) se generó un clima distinto y una biodiversidad con varios ecosistemas (40,41); logrando así ser una zona difícil de habitar y generando que los seres vivos habitantes perennes de estas zonas presenten modificaciones fisiológicas para su subsistencia.

Aproximadamente el 30% de la población habita en zonas de gran altura; siendo la hipoxia una manifestación característica de estas zonas altas (36). Las características de las zonas de altura son la disminución de la presión barométrica, la baja temperatura, clima árido, alta radiación solar (11), baja humedad, un clima que varía y una geoquímica anormal; todas estas características causan un fuerte efecto sobre la salud y fisiología del ser humano (11). El efecto generado por la altura en el ser humano va a depender también de algunos patrones como la actividad física, nutrición, el consumo de alcohol y nicotina, sí como los cuidados médicos que tenga la persona (42).

Zonas como Junín, Cuzco, Puno, entre otros; tienen pobladores con características fisiológicas diferentes a las personas que viven a nivel del mar; como, por ejemplo, presentan una presión arterial pulmonar mayor (43) y una presión arterial sistémica menor (44). Tienen una mayor eritropoyesis por la menor presión de oxígeno, incrementando la expresión de la eritropoyetina (45) niveles mayores de hemoglobina (46); aparición de la menopausia de manera temprana comparada con la población que vive a nivel del mar (47) entre otras modificaciones fisiológicas. El mal de montaña crónica; es una característica de los nativos de altura o las personas que residen por tiempos prolongados en altura, caracterizándose por una hipoxia severa, excesiva eritrocitosis y síntomas como el desorden del sueño,

dolores de cabeza, mareos, tinnitus, parestesias, fatiga mental y física y deterioro cognitivo (48).

Para las personas que no habitan en altura; al cambiar de altitud; las características particulares generan diferentes "choques" dentro del cuerpo; como la disminución de la presión barométrica que conlleva a la disminución parcial de la presión de oxígeno causando la disminución de la presión parcial en todos los puntos de la cascada de transporte de oxígeno, comenzando en la inspiración del aire hasta el espacio alveolar, sangre arterial, tejidos y sangre venosa (49) generando hipoxemia (48); así también, debido al incremento a la exposición a los rayos ultravioletas, que en conjunto con la baja humedad y temperatura, generan quemaduras por los rayos solares y queratitis ultravioleta (49). Se ha visto también, que, en hipoxia, el sistema nervioso es el más sensible dándose alteraciones en la expresión genética (50).

En condiciones de altura, el cuerpo responde a la hipoxia por hiperventilación, conocido como la respuesta ventilatoria hipóxica, esta respuesta puede variar entre individuos y por la propia genética; se observa una elevación de las concentraciones de HIF-1 (factor inducible de hipoxia HIF) (45); este factor es el regulador de la transcripción que responde a la disminución del oxígeno adhiriéndose a sitios específicos de la secuencia de ADN (51). Además, en presencia de hipoxia, se da una disminución del consumo de oxígeno protegiendo a los órganos de daño tisular por falta de oxígeno y una supresión metabólica (52); se dan modificaciones en el sistema respiratorio, cardiovascular, renal y neuroendocrino para mantener la oxigenación celular (48).

La aclimatación a la altura genera una protección en el cuerpo a estos cambios ambientales debido a que el riesgo de desarrollar el mal de altura se puede dar a

elevaciones mayores a 2500 msnm (49); sin embargo, esta aclimatación tiene ciertas diferencias con los pobladores perennes de altura; que tienen las modificaciones fisiológicas mencionadas anteriormente.

La respuesta a la hipoxia o la aclimatación de pobladores no perennes va a depender de la velocidad de ascenso, altitud alcanzada, duración de la estadía en la zona, entre otros factores (38).

Es por ello, que las poblaciones que residen en altura; por tener una fisiología especial; son un grupo potencial para estudiar los efectos de la maca; Puno por ser una región ubicada a gran altitud como lo es la región de Junín - lugar donde crece la maca - tiene una población similar para poder determinar si la maca genera cambios en las moléculas de bajo peso como ácidos nucleicos, ácidos orgánicos, vitaminas, tioles, lípidos, carbohidratos, etc., en pobladores de altura no consumidores habituales de la maca.

3.3. METABOLÓMICA

La metabolómica es un término acuñado a finales de los 90's por Oliver et al (1998) para describir los cambios de las concentraciones relativas de metabolitos que acompañan la supresión o sobre expresión de un gen; siendo descrito explícitamente por Fiehn (2001) como el análisis exhaustivo y cuantitativo de moléculas pequeñas en un sistema biológico (53,54), acortando así la brecha entre el genotipo y el fenotipo (53). Es una de las áreas de más rápido crecimiento en la actualidad (55); llevándonos en la última década a conocer perfiles de diferentes metabolitos (56).

El metaboloma de las células consiste en componentes con diferentes grupos funcionales (carbonilos, hidroxilos, alcanos, fosfatos orgánicos e inorgánicos,

aminas y esterés, entre otros), los cuales son más difíciles de medir en comparación con las macromoléculas que son tipificados por el genoma, transcriptoma, proteoma y glicoma; los cuales tienen en común grupos funcionales como el DNA/RNA (uniones fosfodiésteres), proteínas (uniones peptídicas) y glicoconjugados (uniones glucosídicas) (53).

De acuerdo con el ‘dogma central’ de la biología molecular, el DNA es transcrito en ARN y luego en proteínas, las cuales generan moléculas pequeñas (metabolitos) (49). Estas moléculas de bajo peso pueden ser la glucosa, colesterol, lípidos (57).

La metabolómica estudia el perfil metabólico de una célula, tejido u organismo bajo determinadas condiciones (58). Se enfoca en las moléculas de bajo peso molecular (generalmente de < 1500Da) (59), los cuales son los productos de una larga red de vías metabólicas y representan las actividades de los procesos regulatorios de las células (60).

Los metabolitos se estudian mayormente usando NMR (resonancia magnética nuclear), GC-LC (cromatografía líquida/gas) y CE-MS (electroforesis capilar-espectrometría de masa) (61) entre otros métodos (60). Alternativamente, las medidas directas de muestras se pueden realizar sin la separación cromatográfica (53).

Actualmente, gracias a los avances tecnológicos en NMR espectroscopia, espectrometría de masa y separación de componentes es posible identificar y cuantificar miles de metabolitos de diferentes muestras biológicas (62). Se sabe que existen más de 200 000 moléculas pequeñas identificadas en las plantas, en

bacterias unos 1000, en hongos 730 (53) y en mamíferos aproximadamente 2900 (62).

La importancia de la metabolómica es que se puede ver reflejada la evolución fisiológica y el estado patológico de un sistema biológico; permitiéndonos "fotografiar" el genoma y sus interacciones con el medio ambiente y estudiar el estado metabólico de un organismo en determinadas condiciones fisiológicas como consecuencia de un tratamiento farmacológico, influencia medio ambiental, nutrición, estilo de vida y efectos genéticos (59).

Existe además la nutrimetabolómica que es el estudio del metaboloma animal en función al estado nutricional o en función a un reto nutricional, por medio del cual se puede analizar cambios inducidos por la dieta en la expresión genética, y modificando los nutrientes y biomoléculas de la dieta se puede ver la interacción de los nutrientes con el metabolismo humano y así mantener el mejor estado de salud (59).

3.3.1. Técnicas de la Metabolómica

Para el estudio del metaboloma, se requiere una muestra biológica obtenida de dos o más grupos comparadores; de estas muestras se extraerán los metabolitos; estos metabolitos son medidos usando las diversas técnicas, siendo la más usada la NMR y cromatografía líquida (LS)-MS. Se obtendrán diferentes espectros que son sometidos a técnicas de análisis estadísticos como el análisis de componentes (PCA) y proyección ortogonal sobre latente (OPLS) para determinar las características espectrales más significativas para cada grupo comparado; estas características espectrales pueden asignarse a distintos metabolitos y vías

metabólicas usando bibliotecas espectrales de metabolitos conocidas (63); pudiendo analizar así sistemas completos y la interacción que tienen con el medio ambiente.

La metabolómica se ha convertido en un recurso esencial para los sistemas biológicos debido a que da una perspectiva única; por ello métodos que midan directamente concentraciones de metabolitos dentro de las células, tejidos, órganos y otras muestras biológicas son cruciales para entender por completo un sistema, donde otras “omics” (genómica, proteómica, transcriptómica, etc.) (63); diferenciándose con los métodos analíticos; ya que la metabolómica utiliza instrumentos que pueden cuantificar simultáneamente miles de moléculas pequeñas de una muestra biológica, combinándose con herramientas matemáticas sofisticadas que identifican una señal molecular dentro de toda la gran data obtenida (64). En la actualidad, se tiene una base de datos del metaboloma humano, donde se tiene información de los metabolitos, su asociación con enzimas o transportadores (62).

En los recientes años, se han desarrollado una amplia variedad de métodos usados para separar y cuantificar componentes del metaboloma (64); siendo los más usados el NMR (resonancia magnética nuclear), GC-LC (cromatografía líquida/gas) y CE-MS (electroforesis capilar- espectrometría de masa) (61), espectroscopia infrarroja, espectroscopia Raman (63), entre otros métodos (60); cada uno de estos instrumentos tienen sus fortalezas y limitaciones (64).

La espectrometría de masas (MS) es la herramienta universal para caracterizar y cuantificar un amplio número de componentes (64). Debido a que la metabolómica requiere una apropiada separación de sus componentes se usan técnicas en conjunto

como la Cromatografía de gases (GC), cromatografía líquida (LC) o la electroforesis capilar; se ha visto también que el uso de la ionización por desorción con láser asistida por una matriz, en conjunto con la espectrometría de masas conlleva a un mejor análisis del metaboloma. (65).

Las técnicas de metabolómica son ampliamente usadas para el estudio de enfermedades humanas y los efectos de diferentes drogas (64); generalmente requiere un aislamiento selectivo del sustrato que se está estudiando, lo cual muchas veces puede ser difícil de conseguir; otra dificultad es que sufre de problemas de reproducibilidad debido a que los contaminantes pueden variar la eficiencia de ionización de los metabolitos (63).

La combinación de la espectrometría de masas con una técnica de separación como la cromatografía de gases o la líquida da un acercamiento analítico excelente de fluidos biológicos. Junto con la cromatografía de gases combinan la capacidad de la alta resolución de las columnas capilares de gas con la alta sensibilidad de detección de la MS, teniendo como limitación las mezclas de componentes que son volátiles; un ejemplo de la capacidad de detección por parte de la cromatografía de gases en conjunto con el MS fue la identificación de biomarcadores para el diagnóstico de fenilketonuria en 1970 (63). En combinación con la cromatografía líquida, se puede separar y detectar la parte polar de metabolitos no volátiles sin la necesidad de derivatización, teniendo como limitación la pobre resolución que presenta en comparación de la cromatografía de gases (66).

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) es una técnica no destructiva que es altamente efectiva para la elucidación estructural, sin embargo, es menos sensible que la MS (66). Al igual que la MS es combinada con métodos

estadísticos univariados y multivariados para identificar así los cambios de los metabolitos e identificar biomarcadores potenciales (63). NMR es una técnica altamente reproducible y cuantitativa y es de simple preparación; sin embargo, una de sus limitantes es que tiene poca sensibilidad, lo cual lleva a no medir los metabolitos más abundantes en una muestra.

Otra técnica usada es la de los isotopos estables, que sirve para rastrear metabolitos dentro de vías para profundizar los conocimientos sobre la patogénesis de las enfermedades (66).

La cromatografía líquida seguida de la detección de colorimetría tiene una gran sensibilidad y reproducibilidad y puede ser usada para estudiar vías de neurotransmisores, evaluando así enfermedades como la esquizofrenia, depresión, Alzheimer, Parkinson, entre otros (66). Se tiene una versión llamada cromatografía líquida de alta performance (UPLC) (67).

La data generada por la metabolómica es muy amplia y requiere herramientas especializadas para su análisis; existiendo diversos paquetes de preprocesamiento y análisis estadístico; sin embargo, no existe un solo software que pueda simultáneamente realizar todos los pasos críticos necesarios para un análisis de toda la data que pueda ser obtenida, teniendo que utilizar herramientas de preprocesamientos y algoritmos antes del modelamiento (60).

El uso de todas estas tecnologías ha generado nuevos conocimientos relacionados a los mecanismos de acción de las drogas; sin embargo, todavía hay muchos desafíos para desarrollar el potencial total de la metabolómica (66).

3.4 CARBOHIDRATOS

Son las moléculas más abundantes de la tierra; algunos de ellos son fundamentales en la dieta del ser humano (68) y su oxidación es la principal ruta de obtención de energía en la mayoría de las células no fotosintéticas (69).

Existen 3 clases de carbohidratos, los monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos.⁶⁹ De acuerdo con la FAO; la división dada para los carbohidratos se compone en azúcares (monosacáridos, disacáridos y polialcoholes), oligosacáridos y polisacáridos; esta clasificación es dada de acuerdo con su grado de polimerización. Los azúcares raros son definidos como monosacáridos; tienen funciones biológicas y aplicaciones en las industrias farmacéuticas, cosméticas, alimentarias, entre otras (70). Los monosacáridos dan lugar a los polisacáridos; por lo cual las combinaciones para dar lugar a estas moléculas más completas son importantes para su actividad biológica (71).

Los carbohidratos complejos son las glicoproteínas, glicolípidos y proteoglicanos; los cuales están en la superficie celular y constituyen la clase más prominente de toda la superficie celular, estos actúan como receptores para proteínas de unión como las lectinas (72).

Los metabolitos de la ruta metabólica de carbohidratos, debido a sus diferentes funciones pueden ser clasificados de acuerdo con las sub-vías metabólicas; las diferentes vías pueden ser: Metabolismo de glicolisis, gluconeogénesis, piruvato, pentosa, disacáridos, oligosacáridos, fructosa, entre otros.

Tabla 03: Clasificación de Metabolitos de Carbohidratos Según Sub-Vías Metabólicas

Sub vías Metabólicas	Metabolitos
Metabolismos de glicólisis, gluconeogénesis y piruvato	1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)
	Glucosa
	Piruvato
	Fosfoenolpiruvato
	Fosfoglicerato
	Lactato
	Glicerato
Metabolismo de pentosas	Ribitol
	Ribonato
	Arabitol/Xilitol
	Arabonato/Xilonato
	Arabinosa
	Xilosa
Disacáridos y oligosacáridos	Sucrosa
Metabolismo de Glicógeno	Maltosa
	Maltotriosa
Metabolismo fructosa, manosa y galactosa	Manitol/Sorbitol
	Fructosa
	Galactonato
	Manosa
Metabolismo amino azúcar	Glucuronato
	N Acetilneuraminato
	Eritronato
	N-Acetilglucosaminilasparagina
Producto final de glicación avanzada	N6-Carboximetilisina

Fuente: Elaboración propia.

3.5. LÍPIDOS

Se han definido como sustancias biológicas que son generalmente hidrofóbicas en la naturaleza y en muchos casos solubles en solventes orgánicos; esta definición abarca muchas moléculas como los ácidos grasos, fosfolípidos, esteroides, esfingolípidos, terpenos y otros; otra clasificación adicional es la división por lípidos simples y compuestos, siendo los simples aquellos que generen dos tipos de productos en la hidrolisis (ácidos libres, esteroides y acilgliceroles) y los compuestos aquellos que generen más de dos productos en la hidrolisis (glicerofosfolípidos y glicoesfingolípidos). (73)

La clasificación al igual que los metabolitos de la ruta de carbohidratos puede verse por las sub-vías metabólicas, teniendo dentro de ellas a las sub-rutas de ácidos grasos de cadena corta, cadena mediana, ácidos grasos poliinsaturados, metabolismo de carnitina, esteroides, entre otros.

Tabla 04: Clasificación de Metabolitos de Lípidos según sub-vías metabólicas

Sub vías metabólicas	Metabolitos
Metabolismo de Ácidos Grasos de Cadena Media	Undecenoato
	Caproato
	Caprilato
Metabolismo de Ácidos Grasos de Cadena Larga	Miristato
	Palmitato
	Palmitoleato
	Estearato
	Eicosenoato
	Erucato
Metabolismo de Ácidos Grasos Poliinsaturados	Estearidonato
	Docosadienoato
	Linoleato

	Adrenato
	Araquidonato
Metabolismo de Ácidos Grasos Dicarboxilados	Maleato
	Suberato
	Azelato
Metabolismo de Carnitina	Carnitina
	Deoxicarnitina
Metabolismo de Ácidos grasos (acilcarnitina)	Acetilcarnitina
Metabolismo de Glicerolípidos	Glicerol
	Glicerol 3-Fosfato
Metabolismo de Fosfolípidos	Colina
	Colina Fosfato
Metabolismo de Esteroles	Colesterol
	Campesterol
Metabolismo de Esteroides	Cortisol
	Cortisona
	4 Androsteno-3 Alfa 17 Alfa Diol monosulfato
	4 Androsteno-3 Beta 17 Beta Diol Disulfato
	4 Androsteno-3 Beta 17 Beta Diol Monosulfato
	5 alfa Androstreno 3 Alfa, 17 Beta Diol Disulfato
	5 alfa Androstreno 3 Alfa, 17 Beta Diol Monosulfato
Metabolismo de Ácidos Biliares	Colato
	Glicosodeoxicolato
	Glicocolato
	Glicodeoxicolato
	Deoxicolato

Fuente: Elaboración propia

IV. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El presente estudio generará mayor conocimiento sobre los efectos y/o cambios que podrían presentarse en las concentraciones de los metabolitos de la ruta metabólica de carbohidratos y lípidos en plasma de personas que viven en altura y consumen maca durante un lapso determinado de tiempo.

V. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la maca roja y negra en las concentraciones en plasma de metabolitos de la ruta metabólica de carbohidratos y lípidos en adultos de la región de Puno luego de la ingesta de placebo, maca roja y maca negra por un periodo de 3 meses.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los promedios de las mediciones en plasma de las concentraciones de metabolitos de la ruta metabólica de carbohidratos y lípidos según el tratamiento de toda la población.
- Comparar los valores pretratamiento versus los valores post tratamiento en plasma de las concentraciones de los metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos según el tratamiento de toda la población.
- Comparar los valores entre los grupos de maca roja, negra y placebo de las concentraciones en plasma de los metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos de toda la población.

- Comparar los valores pretratamiento versus los valores post tratamiento de las concentraciones en plasma de los metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos según el tratamiento de toda la población.
- Comparar los valores entre los grupos de maca roja, negra y placebo de las concentraciones en plasma de los metabolitos de la ruta metabólica de lípidos de toda la población.

VI. HIPOTESIS

El efecto del consumo del extracto hidroalcohólico de maca roja y negra por 3 meses modifica las concentraciones en plasma de los metabolitos de las rutas metabólicas de carbohidratos y lípidos en personas que viven en la región de Puno (3820 msnm).

VII. METODOLOGÍA

7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio secundario, retrospectivo el cual se basa en el estudio de intervención titulado “Metabólica, aceptabilidad y seguridad alimentaria al consumo de maca (*Lepidium meyenii*) en varones y mujeres adultas de Cerro de Pasco (4340 msnm) y de Lima (150 msnm)”, el cual luego fue ampliado a los departamentos de Puno e Iquitos. El estudio de intervención en el cual está basado este trabajo duró un año y tuvo como N muestral 70 residentes de la región Puno; los cuales cumplieron con los criterios de inclusión de estar en el rango de edad entre 18 y 65 años; no haber tenido alguna enfermedad en los últimos 3 meses, no haber recibido medicación en los últimos tres meses, ser residentes por lo menos 10 años en el lugar del estudio. Los criterios de exclusión fueron mujeres embarazadas, fumadores crónicos, mujeres amenorreicas, con dislipidemia, diabetes mellitus o síndrome metabólico, sujetos con presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y/o PA diastólica ≥ 90 mm Hg, sujetos que han consumido maca dentro de los últimos tres meses previos al inicio del estudio. Todos los pacientes voluntarios incluidos en el estudio de intervención

base firmaron un consentimiento informado y se siguieron las normas de la Declaración de Helsinki.

Los 70 pacientes del estudio de intervención base tuvieron 3 diferentes tratamientos asignados aleatoriamente:

- Tratamiento 1: Placebo (maltodextrina)
- Tratamiento 2: Extracto hidroalcohólico de maca roja
- Tratamiento 3: Extracto hidroalcohólico de maca negra

La dosis administrada diariamente fue de 1 sobre (3g de extracto hidroalcohólico atomizado) por un lapso de 3 meses; se utilizó el producto atomizado de maca de la empresa Cayetanur EIRL, con registro sanitario N8005210NNAA1DL.

El placebo (maltodextrina) es el excipiente usado para el atomizado de los extractos hidroalcohólicos de maca roja y maca negra. Se administró la misma concentración que se tiene en ambas presentaciones de maca como excipiente.

7.2 MÉTODOS

Para este estudio secundario; se tuvo como unidad de análisis las muestras de plasma de los 70 pacientes del estudio de intervención base. Se tuvieron 2 muestras plasmáticas por individuo; una muestra al inicio de los tratamientos (tiempo 0) y una segunda muestra a los 3 meses de tratamiento (tiempo 3).

Para obtener las 2 muestras se extrajo 15mL de sangre en ayunas (12 horas mínimo); la cual fue centrifugada (2000g por 15 min a 4°C) para obtener plasma; el cual se almacenó a -20°C.

Las muestras de plasma fueron enviadas a la empresa Metabolon® (Carolina del Norte, Estados Unidos) almacenadas a -80°C. La empresa utilizó la técnica de cromatografía líquida de alta performance (UHPLC) acoplado a espectrómetros de masa (MS/MS), para obtener el perfil metabólico de cada una de las muestras (2 muestras por paciente). Uno de estos equipos está acoplado a una columna de cromatografía adaptada a compuestos de ionización positiva LC-MS/MS (+ESI) y el otro a ionización negativa LC-MS/MS (-ESI); pasando también por un espectrómetro de masas GC-MS.

Se analizó las diferentes concentraciones plasmáticas de moléculas de aminoácidos, carbohidratos y lípidos, sin embargo, en esta investigación se estudiarán las concentraciones de moléculas pertenecientes a carbohidratos y lípidos. Los datos obtenidos fueron comparados con los datos de una librería standard y se usó el método Evans y col (2009) para identificar estructuras químicas y eliminar artefactos experimentales.

En este estudio de análisis de datos secundarios, se buscó evaluar el efecto de la maca roja y la maca negra sobre las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de las rutas metabólicas de carbohidratos y lípidos luego de su ingesta por 3 meses en los habitantes de la región Puno incluidos en la investigación.

7.3. ANALISIS PLASMATICOS DE METABOLITOS DE RUTAS METABOLICAS DE CARBOHIDRATOS Y LIPIDOS

Los metabolitos evaluados en las muestras plasmáticas fueron 25 metabolitos de la ruta metabólica de carbohidratos y 38 metabolitos de la ruta metabólica de lípidos.

7.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La data analizada fue normalizada por la empresa mediante el uso de una transformación logarítmica; donde se los datos fueron re escalados para establecer una mediana igual a 1. Las concentraciones de los metabolitos fueron medidas en μM .

Los resultados de los análisis estadísticos nos permitieron obtener porcentajes, media y desviación estándar analizando los 70 individuos.

Se analizó la data para obtener las diferencias entre el pre y post tratamiento; además se realizaron estudios de correlación para saber si existen factores que se deben controlar.

Se tiene en cuenta la edad como un factor posible a controlador, debido a que la diferencia en las edades podría darnos resultados incorrectos. En este estudio se tomaron sujetos mayores a 18 años. (joven, adulto y adulto mayor- Tabla 05)

Tabla 05: Distribución de rango de edades de acuerdo con las etapas de la vida (Grupos etarios) de acuerdo con el MINSA.

Etapas de la Vida	Rango de Edades
Niño	0-11 años
Adolescente	12-17 años
Joven	18-29 años
Adulto	30-59
Adulto Mayor	60 a más

Fuente: Elaboración propia de acuerdo con el MINSA

Se analizó los datos con el paquete estadístico SPSS v.22; se realizó la prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov.

Para la comparación entre T3 Y T0 de cada tratamiento en la muestra total, las variables se analizaron usando la prueba t de Student para muestras relacionadas.

Se utilizó el paquete estadístico R Statistical Software versión 3.4.1 (Programa de libre acceso bajo los términos de Foundation's General Public License [<https://www.r-project.org/>]) para los análisis de Correlación de Spearman (Anexo 1 y 2) para observar la relación entre el pretratamiento y post tratamiento, así como la relación entre la edad y los valores post tratamiento y saber si son variables por controlar. Se usó el mismo programa para realizar la regresión lineal múltiple - Método de mínimos cuadrados para comparar los valores de metabolitos postratamiento entre grupos controlando la edad y pretratamiento (anexo 7 y 8); finalmente se realizó el análisis de Regresión Robusta (Método de Huber) para el análisis de metabolitos postratamiento entre grupos eliminando los valores extremos (outliers) controlando la edad y los valores pretratamiento.

Para el análisis de Regresión Robusta; se consideró las siguientes variables:

- Variable dependiente: Concentración de Metabolitos
- Variables Independientes: Tratamientos (Maca Roja y Maca Negra)
- Variables Controladas: Concentraciones de metabolitos del pretratamiento y la Edad

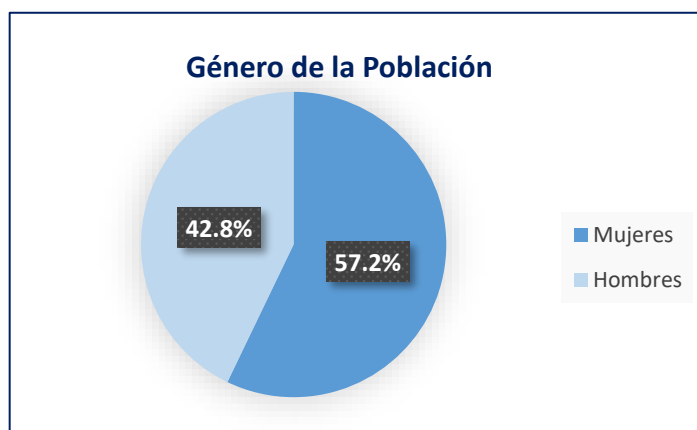
Todos los análisis consideraron un error tipo 1 igual a 0.05 con un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

VIII. RESULTADOS

8.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

8.1.1. Género de la población de estudio

Los participantes del estudio de intervención en el cual fue basado este trabajo fueron 70 personas entre hombres y mujeres; siendo un 42.8% hombres (n=30) y un 57.2% mujeres (n=40) residentes de la región Puno (3820msnm); los cuales se dividieron en 3 tratamientos (tratamiento 1: placebo; tratamiento 2: maca roja; tratamiento 3: maca negra).



Gráfica 01. Distribución del Género

Fuente: Elaboración propia

8.1.2. Edades de la población de estudio

El rango de edad estuvo entre los 18-65 años; se tiene una distribución equitativa entre las edades de los 3 grupos de tratamiento.

Tabla 06. Edades de la Población de Estudio

Tratamientos	Edades Media±Ds
Placebo	34.44 ±12.59 (n=23)
Maca roja	37± 12.52 (n=25)
Maca Negra	38.86± 15.13 (n=22)
Total	36.74 ±13.34 (n=70)

Fuente: Elaboración propia

8.2. ANÁLISIS DE LA CONCENTRACION PLASMÁTICA DE LOS METABOLITOS DE LA RUTA METABÓLICA DE CARBOHIDRATOS SEGÚN EL TRATAMIENTO

Se realizó la medición en el tiempo 0 (inicio de tratamiento) y el tiempo 3 (3 meses de tratamiento) de las concentraciones de metabolitos en la ruta metabólica de carbohidratos; con estas mediciones se realizó la comparación entre ambos tiempos (T0 y T3) de cada grupo.

Tabla 07: Comparación de la concentración plasmática de metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos según el tratamiento

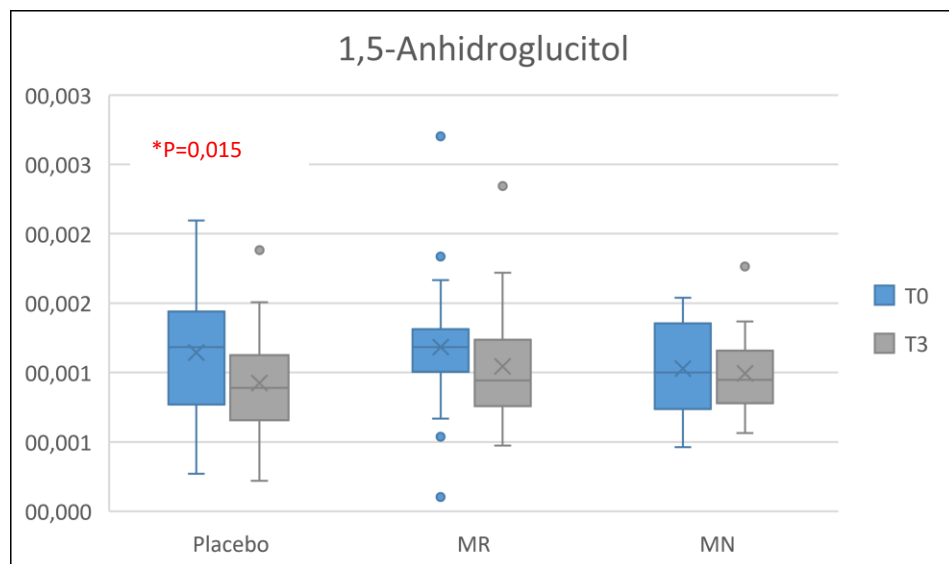
Metabolito	ANÁLISIS								
	Placebo			Maca Roja			Maca Negra		
	T0	T3	Sig.	T0	T3	Sig.	T0	T3	Sig.
	Media±Ds	Media±Ds		Media±Ds	Media±Ds		Media±Ds	Media±Ds	
1,5-Anhidroglucitol	1.14 ± 0.46	0.92 ± 0.39	0.015*	1.18 ± 0.47	1.04 ± 0.43	0.096	1.03 ± 0.31	0.99 ± 0.28	0.677
Glucosa	0.95 ± 0.15	0.94 ± 0.15	0.764	0.96 ± 0.27	1.03 ± 0.25	0.063	0.93 ± 0.15	0.84 ± 0.15	0.046*
Piruvato	0.98 ± 0.48	1.03 ± 0.27	0.663	0.91 ± 0.58	1.02 ± 0.32	0.420	0.89 ± 0.51	1.16 ± 0.38	0.090
Fosfoenolpiruvato	0.24 ± 0.23	0.19 ± 0.02	0.313	0.64 ± 1.53	0.22 ± 0.16	0.182	0.32 ± 0.39	0.24 ± 0.18	0.428
Fosfoglicerato	1.25 ± 1.00	1.32 ± 0.49	0.761	2.02 ± 2.65	1.74 ± 0.58	0.597	1.37 ± 1.32	1.78 ± 1.79	0.406
Lactato	1.38 ± 0.46	1.00 ± 0.28	0.002*	1.62 ± 0.61	1.13 ± 0.25	0.000*	1.41 ± 0.41	1.34 ± 0.44	0.623
Glicerato	0.91 ± 0.19	1.03 ± 0.25	0.068	0.95 ± 0.19	1.10 ± 0.24	0.003*	0.99 ± 0.22	1.04 ± 0.27	0.440
Ribitol	1.24 ± 0.64	0.93 ± 0.23	0.035*	1.11 ± 0.33	1.10 ± 0.35	0.955	1.07 ± 0.26	0.95 ± 0.32	0.062
Ribonato	1.08 ± 0.30	0.86 ± 0.31	0.010*	1.12 ± 0.33	1.00 ± 0.29	0.051*	1.21 ± 0.27	0.98 ± 0.26	0.003*
Arabitol / xilitol	1.12 ± 0.39	0.91 ± 0.22	0.014*	1.04 ± 0.23	1.17 ± 0.47	0.206	1.00 ± 0.18	0.99 ± 0.25	0.787
Arabonato / Xilonato	1.07 ± 0.36	0.90 ± 0.29	0.054	1.17 ± 0.45	1.08 ± 0.26	0.215	1.19 ± 0.29	1.07 ± 0.24	0.002*
Arabinosa	0.73 ± 0.57	0.60 ± 0.39	0.397	0.63 ± 0.37	0.71 ± 0.59	0.556	0.77 ± 0.46	0.66 ± 0.44	0.276
Xilosa	0.84 ± 0.43	0.65 ± 0.29	0.090	0.71 ± 0.28	0.84 ± 0.44	0.189	0.88 ± 0.43	0.76 ± 0.51	0.418
Sucrosa	1.24 ± 1.24	1.28 ± 0.94	0.901	1.25 ± 1.78	1.97 ± 2.34	0.067	0.83 ± 0.86	0.93 ± 0.43	0.545
Maltosa	1.13 ± 1.34	1.34 ± 1.37	0.601	0.93 ± 1.09	1.63 ± 1.71	0.062	0.89 ± 1.19	0.98 ± 0.91	0.729
Maltotriosa	0.87 ± 1.11	0.79 ± 1.04	0.797	0.80 ± 1.20	1.07 ± 1.35	0.208	0.58 ± 0.88	0.63 ± 0.66	0.789
Manitol/Sorbitol	1.19 ± 0.34	0.84 ± 0.17	0.000*	1.12 ± 0.49	1.34 ± 0.59	0.057	1.01 ± 0.20	1.47 ± 2.43	0.371
Fructosa	0.91 ± 0.28	0.93 ± 0.33	0.817	0.95 ± 0.37	1.46 ± 1.96	0.152	1.13 ± 0.96	1.59 ± 3.45	0.554
Galactonato	0.73 ± 0.69	0.65 ± 0.65	0.649	0.81 ± 1.02	0.61 ± 0.68	0.176	0.83 ± 1.06	0.83 ± 0.85	0.997
Manosa	0.86 ± 0.33	0.95 ± 0.35	0.078	0.98 ± 0.58	1.05 ± 0.41	0.475	0.87 ± 0.33	0.75 ± 0.25	0.184
Glucuronato	1.03 ± 0.42	0.95 ± 0.52	0.471	1.09 ± 0.72	1.03 ± 0.48	0.602	1.22 ± 0.88	0.98 ± 0.52	0.284
N-acetilneuraminato	1.38 ± 0.99	1.08 ± 0.37	0.180	1.3 ± 0.71	1.34 ± 0.56	0.809	1.20 ± 0.70	1.08 ± 0.49	0.425
Eritronato	1.27 ± 0.34	0.82 ± 0.12	0.000*	1.3 ± 0.30	0.97 ± 0.13	0.000*	1.29 ± 0.30	0.89 ± 0.17	0.000*
N-Acetilglucosaminil asparagina	0.62 ± 0.52	0.50 ± 0.23	0.315	0.79 ± 0.69	0.64 ± 0.43	0.219	0.75 ± 0.75	0.58 ± 0.40	0.280
N6-Carboximetilisina	0.47 ± 0.48	0.47 ± 0.48	0.971	0.41 ± 0.15	0.45 ± 0.43	0.629	0.39 ± 0.10	0.49 ± 0.44	0.259

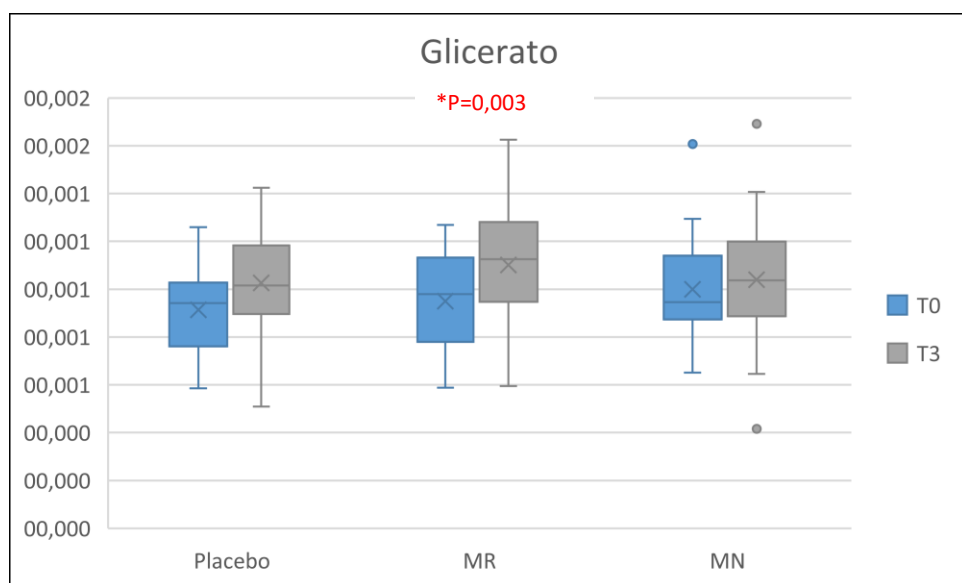
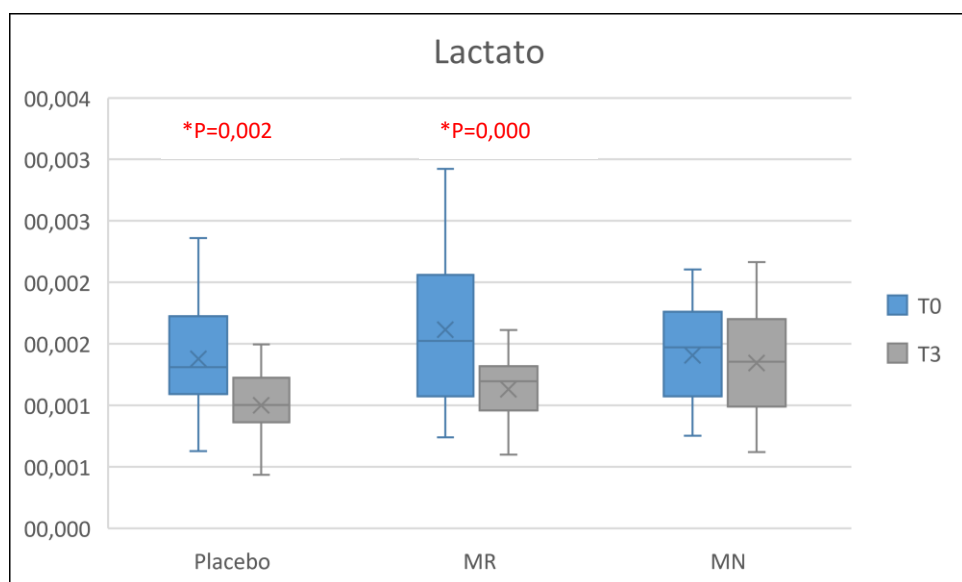
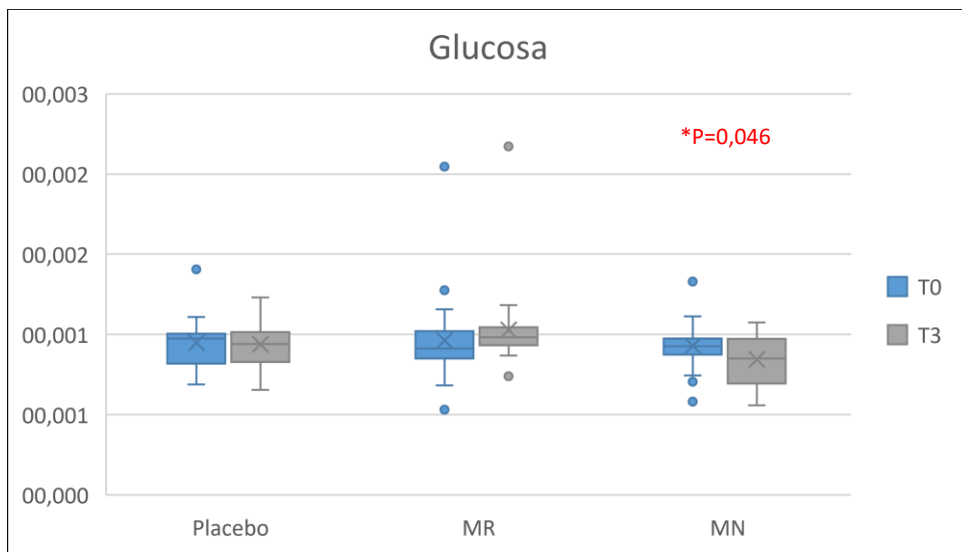
Fuente: Elaboración propia

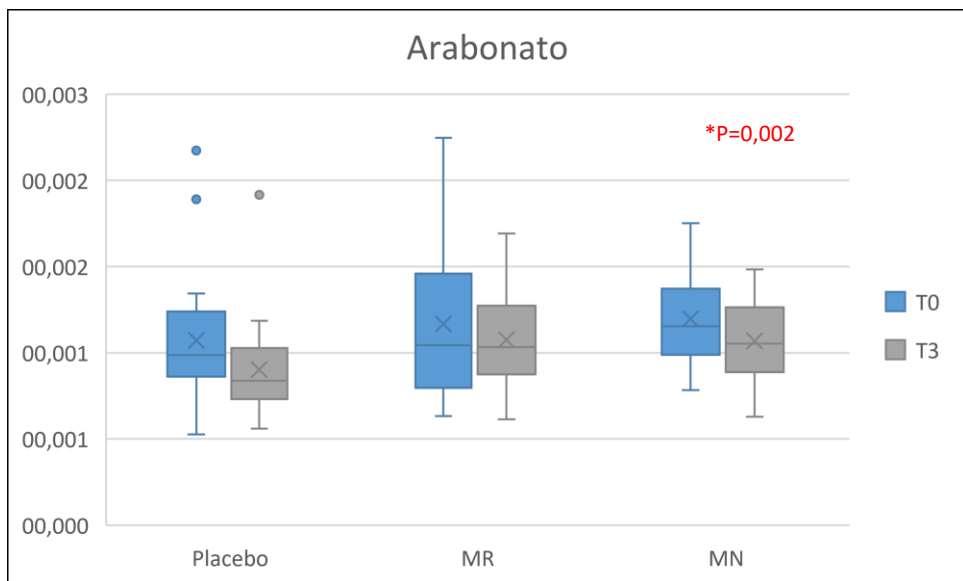
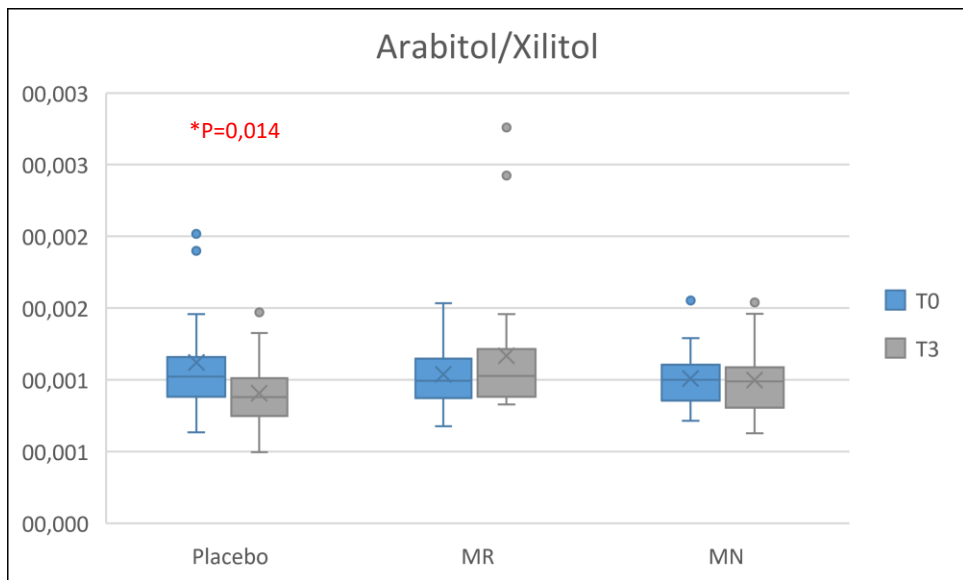
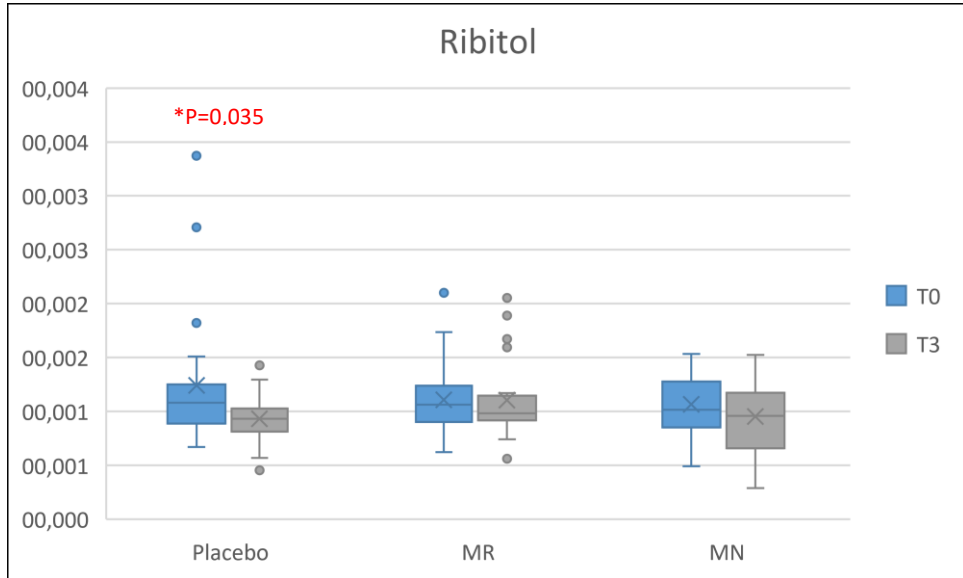
(*): P value ≤ 0.05. Prueba T-Student para muestras relacionadas.

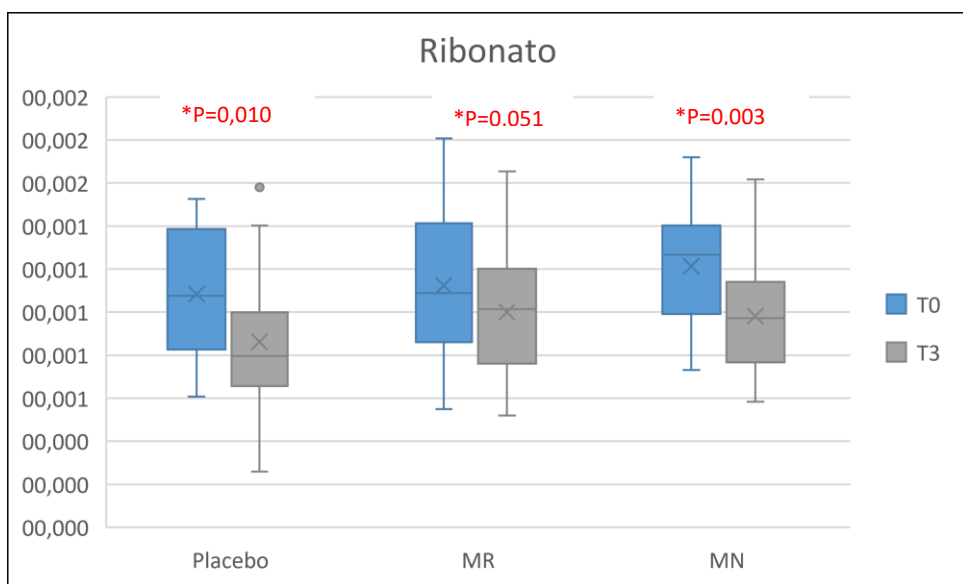
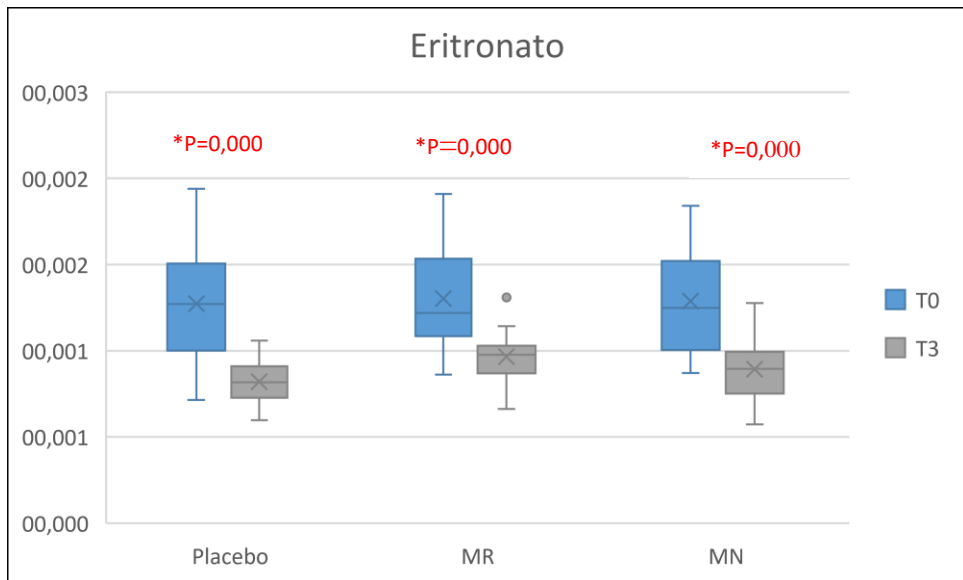
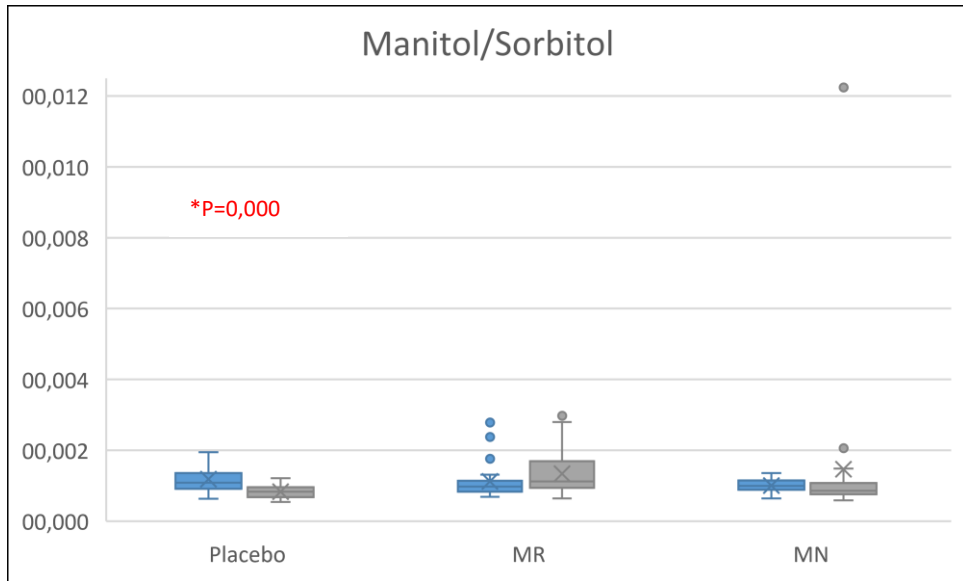
En la comparación del T1 y T3 en el tratamiento placebo, se observó una disminución del anhidroglucitol (0.015), lactato (0.002), ribitol (0.035), ribonato (0.010); arabitol/xilitol (0.014), manitol/sorbitol (0.000), eritronato (0.000) y en el tratamiento de maca roja se observó una disminución de lactato (0.000), eritronato (0.000) y ribonato (0.051) y un incremento de glicerato (0.003); en el tratamiento de maca negra, se observó una disminución de la glucosa (0.046), arabonato/xilonato (0.002), eritronato (0.000) y ribonato (0.003). Se pueden observar cambios similares en los otros metabolitos entre ambos tiempos y tiene una tendencia de disminución de metabolitos en el tiempo 3 de cada grupo. Uno de los cambios más importantes es la disminución de la glucosa que se ve con el tratamiento de maca negra.

Gráfica 02: Comparación de la concentración plasmática de metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos según el tratamiento









Fuente: Elaboracion propia.

8.3 ANÁLISIS DE LA CONCENTRACION PLASMÁTICA DE LOS METABOLITOS DE LA RUTA METABÓLICA DE CARBOHIDRATOS ENTRE LOS TRATAMIENTOS, CONTROLANDO LA EDAD Y VALORES DE LA CONCENTRACIÓN DE METABOLITOS PRETRATAMIENTO

Se realizó un análisis de correlación (anexo 1) para poder identificar si había variables que podrían estar interviniendo en el análisis entre grupos; se identificó que la edad y los valores de metabolitos de pretratamiento si tienen una influencia en los resultados. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple (cuadro completo: anexo 7) entre los tratamientos controlando ambas variables (valores pretratamiento y edad).

Al realizar el análisis de regresión lineal múltiple, se apreciaron valores extremos en algunos de los metabolitos, por lo cual se realizó un análisis de regresión lineal robusta (cuadro completo: anexo 8) para obtener resultados que no estén influenciados por los valores anómalos (outliers); además de controlar las variables edad y valores pretratamiento.

Tabla 08: Comparación de la concentración plasmática de metabolitos de ruta metabólica de Carbohidratos entre los tratamientos, controlando la edad y valores de la concentración de metabolitos pretratamiento

	Placebo vs Maca Roja	Placebo vs Maca Negra
Metabolito	Pr(> t)	Pr(> t)
1,5-Anhidroglucitol	0.375	0.210
Glucosa	0.144	0.027
Piruvato	0.840	0.411
Fosfoenolpiruvato	0.979	0.533
Fosfoglicerato	0.029	0.698

Lactato	0.323	0.006
Glicerato	0.440	0.651
Ribitol	0.089	0.665
Ribonato	0.085	0.345
Arabitol / xilitol	0.003	0.175
Arabonato / Xilonato	0.006	0.023
Arabinosa	0.691	0.616
Xilosa	0.141	0.739
Sucrosa	0.674	0.413
Maltosa	0.144	0.986
Maltotriosa	0.099	0.412
Manitol/Sorbitol	<0.001	0.067
Fructosa	0.222	0.104
Galactonato	0.944	0.564
Manosa	0.551	0.028
Glucuronato	0.714	0.432
N-acetilneuraminato	0.051	0.885
Eritronato	0.002	0.399
N-acetilglucosaminil asparagina	0.842	0.705
N6-Carboximetilisina	0.206	0.977

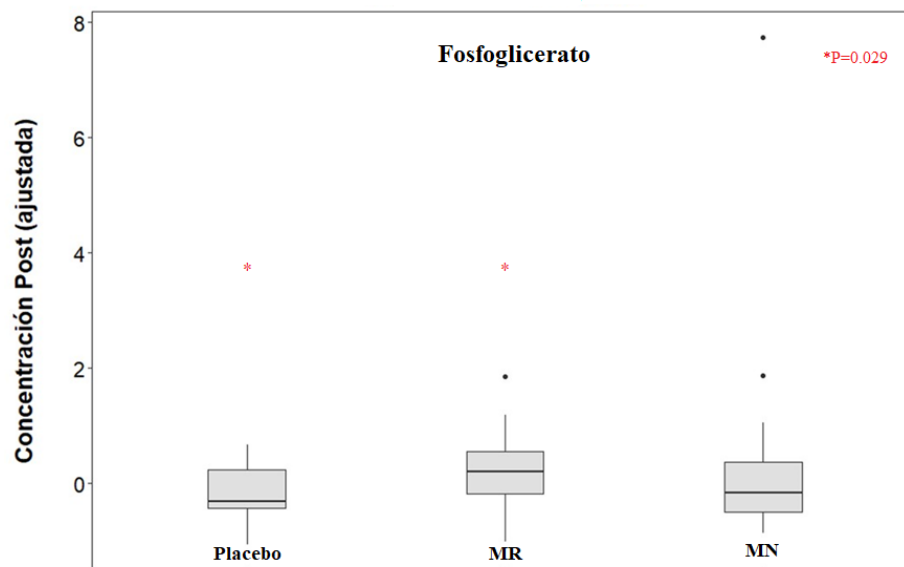
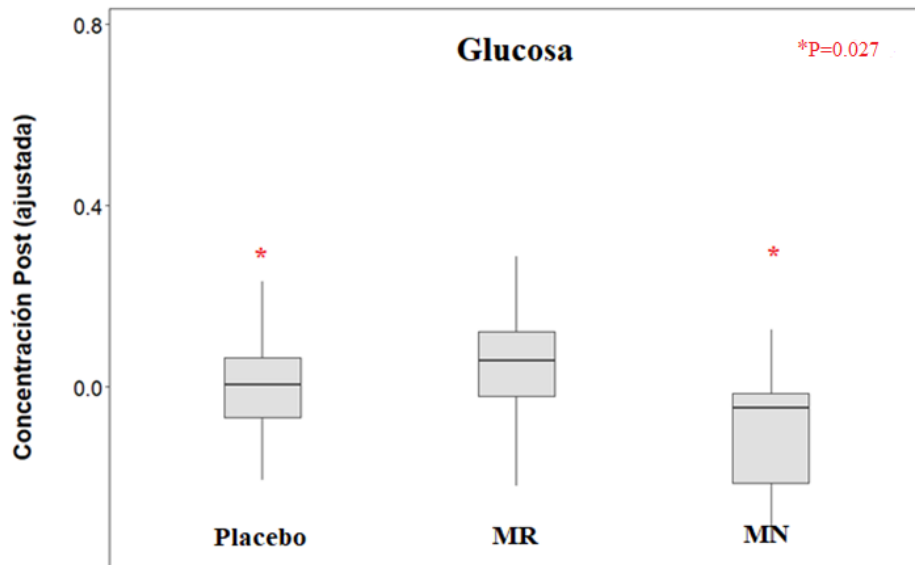
Fuente: Elaboración propia

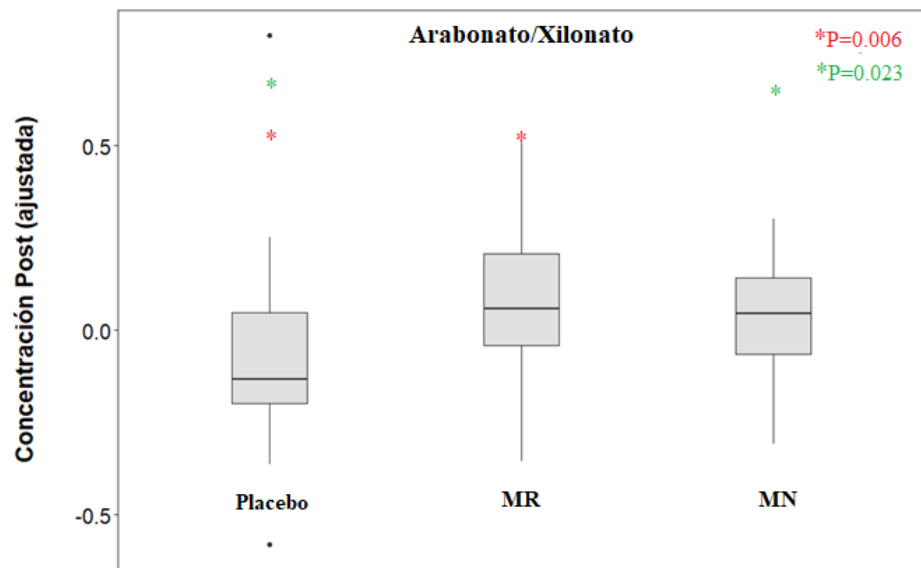
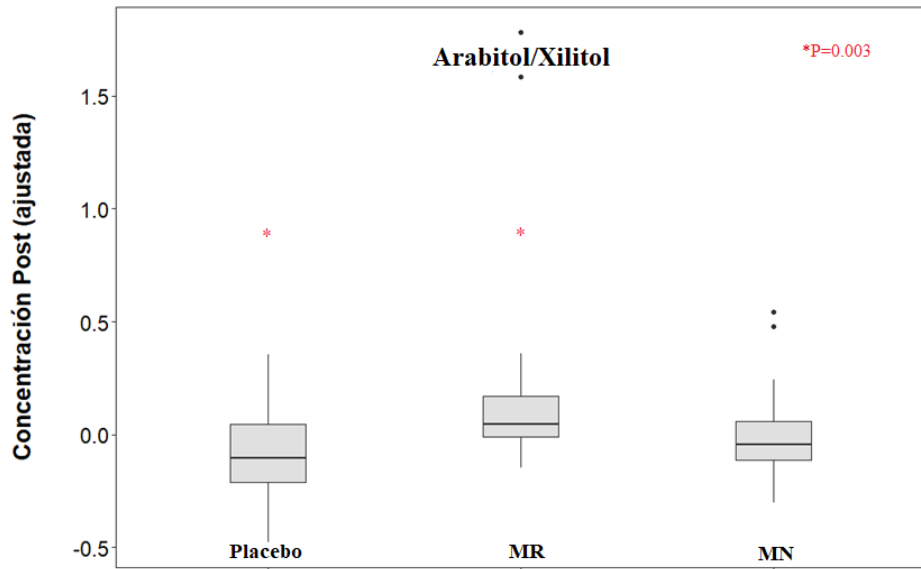
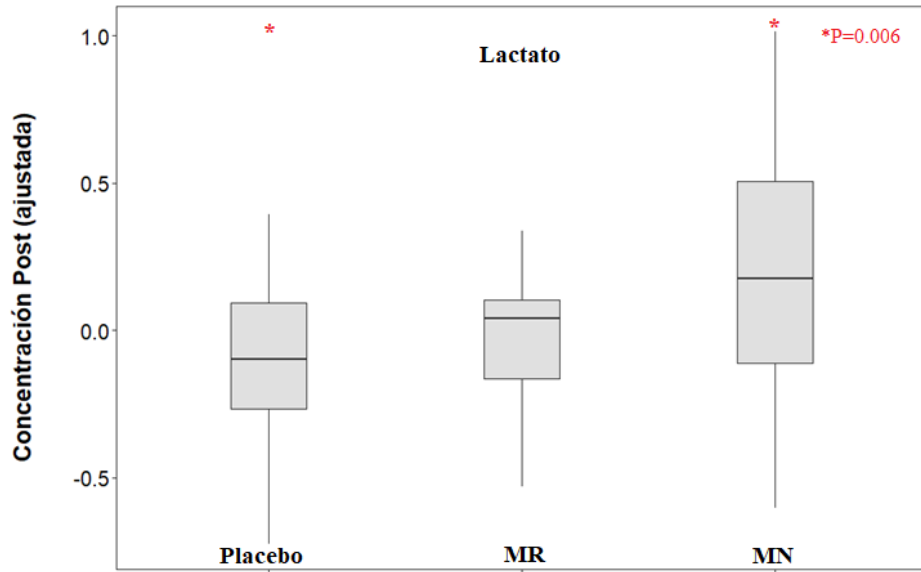
(*): P value ≤ 0.05 . Regresión lineal robusta (Método de Huber)

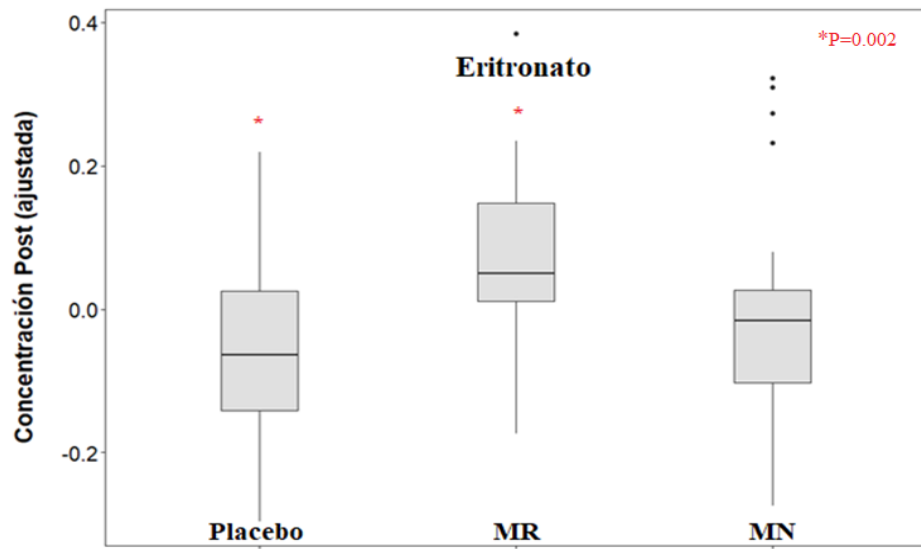
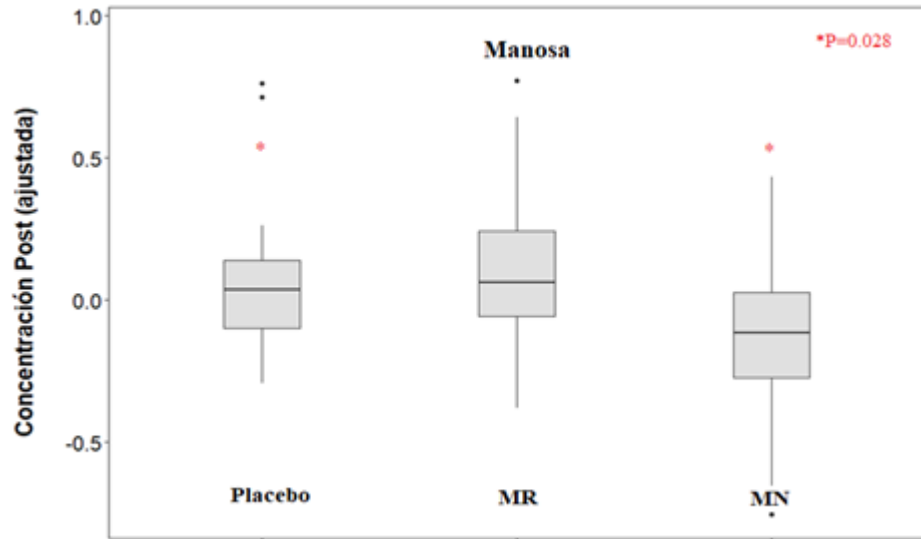
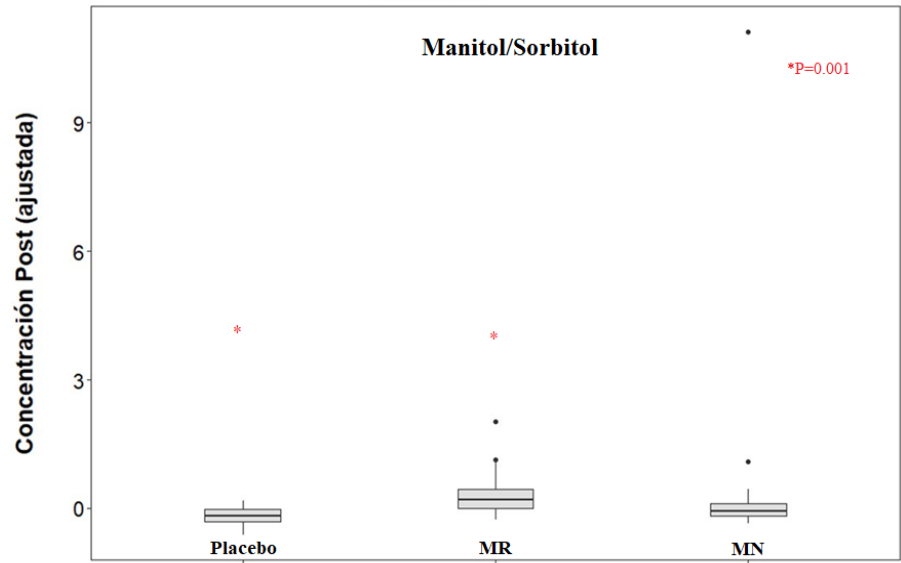
Se realizó un análisis de Regresión lineal robusta (Método de Huber) en el cual se controló la edad y los valores de los metabolitos en el pretratamiento (T0); además se evaluaron valores extremos que podrían intervenir en los resultados.

Los cambios encontrados en este análisis fueron fosfoglicerato ($p=0.029$), arabitol/xilitol ($p=0.003$), arabonato/xilonato ($p=0.006$), manitol/sorbitol ($p=0.001$) y eritronato ($p=0.002$) en las comparaciones entre maca roja y placebo; en el caso de placebo vs maca negra, se encontraron diferencias significativas en Glucosa ($p=0.027$), lactato ($p=0.006$), arabonato/xilonato ($p=0.023$) y manosa ($p=0.028$).

Gráfica 03: Comparación de la concentración plasmática de metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos entre los tratamientos, controlando la edad y valores de la concentración de metabolitos pretratamiento







8.4 ANÁLISIS DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE LOS METABOLITOS DE LA RUTA METABÓLICA DE LÍPIDOS SEGÚN EL TRATAMIENTO

Se realizó la medición en el tiempo 0 (inicio de tratamiento) y el tiempo 3 (3 meses de tratamiento) de las concentraciones plasmáticas de los metabolitos en la ruta metabólica de lípidos; con estas mediciones se realizó la comparación entre ambos tiempos (T0 y T3) de cada tratamiento.

Tabla 09: Comparación de la concentración plasmática de metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos según el tratamiento

Metabolito	ANÁLISIS								
	Placebo			Maca Roja			Maca Negra		
	T0	T3	Sig.	T0	T3	Sig.	T0	T3	Sig.
	Media±Ds	Media±Ds		Media±Ds	Media±Ds		Media±Ds	Media±Ds	
Undecenoato	1.33 ± 0.82	1.12 ± 0.48	0.292	1.28 ± 0.58	1.07 ± 0.54	0.141	1.57 ± 0.84	1.32 ± 0.71	0.359
Caproato	0.89 ± 0.72	0.67 ± 0.54	0.290	0.91 ± 0.66	0.79 ± 0.70	0.444	0.83 ± 0.49	0.72 ± 0.72	0.506
Caprilato	1.06 ± 0.66	1.05 ± 0.79	0.935	0.97 ± 0.50	0.99 ± 0.79	0.840	0.99 ± 0.46	1.00 ± 0.56	0.936
Miristato	1.11 ± 0.44	1.06 ± 0.28	0.609	1.04 ± 0.32	1.11 ± 0.36	0.485	1.22 ± 0.51	1.15 ± 0.36	0.416
Palmitato	0.99 ± 0.29	0.96 ± 0.23	0.651	1.05 ± 0.28	1.06 ± 0.33	0.980	1.13 ± 0.38	0.99 ± 0.28	0.088
Palmitoleato	1.17 ± 0.53	1.12 ± 0.47	0.735	1.12 ± 0.48	1.17 ± 0.58	0.754	1.49 ± 0.98	1.24 ± 0.78	0.103
Estearato	0.96 ± 0.27	0.96 ± 0.20	0.960	1.01 ± 0.23	1.03 ± 0.25	0.818	1.05 ± 0.29	0.97 ± 0.19	0.255
Eicosenoato	1.04 ± 0.49	1.01 ± 0.36	0.828	1.09 ± 0.43	1.14 ± 0.55	0.731	1.32 ± 0.61	1.06 ± 0.49	0.070
Erucato	1.01 ± 0.25	0.96 ± 0.20	0.466	1.13 ± 0.25	1.13 ± 0.22	0.984	1.19 ± 0.27	1.07 ± 0.29	0.066
Estearidonato	1.32 ± 0.81	1.22 ± 0.49	0.580	1.18 ± 0.53	1.24 ± 0.65	0.698	1.26 ± 0.59	1.25 ± 0.59	0.929
Docosadienoato	0.98 ± 0.44	0.93 ± 0.27	0.649	1.05 ± 0.32	1.06 ± 0.36	0.902	1.15 ± 0.43	0.99 ± 0.30	0.109
Linoleato	1.02 ± 0.41	0.98 ± 0.28	0.723	1.07 ± 0.42	1.12 ± 0.44	0.662	1.21 ± 0.45	0.95 ± 0.31	0.011*
Adrenato	0.95 ± 0.46	0.99 ± 0.46	0.759	1.10 ± 0.49	1.18 ± 0.58	0.549	1.07 ± 0.54	0.94 ± 0.34	0.273
Araquidonato	0.87 ± 0.36	0.99 ± 0.43	0.195	1.25 ± 0.71	1.18 ± 0.38	0.639	1.22 ± 0.61	1.04 ± 0.40	0.196
Maleato	1.19 ± 0.53	0.96 ± 0.18	0.023*	1.00 ± 0.21	1.23 ± 0.29	0.003*	1.06 ± 0.28	1.09 ± 0.49	0.716
Suberato	0.77 ± 0.53	0.56 ± 0.60	0.230	0.72 ± 0.59	0.72 ± 0.64	0.997	0.53 ± 0.50	0.61 ± 0.49	0.651
Azelato	1.21 ± 0.32	1.10 ± 0.32	0.311	1.26 ± 0.41	1.34 ± 0.66	0.581	1.25 ± 0.34	1.14 ± 0.38	0.331

Carnitina	0.95 ± 0.11	0.94 ± 0.09	0.834	1.04 ± 0.13	0.97 ± 0.10	0.002*	0.97 ± 0.14	0.98 ± 0.12	0.901
Deoxicarnitina	1.02 ± 0.28	0.95 ± 0.19	0.218	1.08 ± 0.19	1.06 ± 0.25	0.672	1.04 ± 0.27	0.98 ± 0.23	0.283
Acetilcarnitina	1.17 ± 0.48	0.93 ± 0.18	0.041*	1.19 ± 0.35	1.11 ± 0.32	0.369	1.21 ± 0.36	1.09 ± 0.33	0.201
Glicerol	0.96 ± 0.37	1.06 ± 0.47	0.260	0.98 ± 0.39	1.26 ± 0.44	0.023*	1.01 ± 0.45	1.08 ± 0.38	0.518
Glicerol 3 fosfato	1.34 ± 1.28	0.72 ± 0.57	0.043*	1.57 ± 1.53	0.95 ± 1.08	0.075	1.14 ± 0.86	0.99 ± 1.44	0.696
Colina	1.06 ± 0.18	0.98 ± 0.13	0.039*	1.17 ± 0.19	1.06 ± 0.21	0.026*	1.16 ± 0.23	1.08 ± 0.23	0.135
Colina Fosfato	1.26 ± 0.88	1.12 ± 0.49	0.480	1.15 ± 0.54	1.46 ± 0.81	0.080	1.06 ± 0.61	1.14 ± 0.52	0.523
Colesterol	1.12 ± 0.37	0.85 ± 0.34	0.010*	1.14 ± 0.31	0.98 ± 0.25	0.019*	1.12 ± 0.37	0.91 ± 0.34	0.009*
Campesterol	0.52 ± 0.30	0.47 ± 0.05	0.328	0.56 ± 0.39	0.49 ± 0.16	0.390	0.46 ± 0.05	0.47 ± 0.07	0.837
Cortisol	1.03 ± 0.48	0.95 ± 0.25	0.496	1.19 ± 0.39	1.10 ± 0.38	0.288	1.08 ± 0.39	0.97 ± 0.38	0.126
Cortisona	1.00 ± 0.32	0.86 ± 0.25	0.061	1.13 ± 0.37	0.98 ± 0.22	0.044*	1.01 ± 0.26	0.91 ± 0.27	0.083
4 Androsteno 3 alfa 17 alfa diol monosulfato	0.88 ± 0.57	0.68 ± 0.33	0.019*	0.92 ± 0.51	0.95 ± 0.42	0.667	0.86 ± 0.48	0.79 ± 0.44	0.466
4 androsteno 3 beta 17 beta diol disulfato	1.23 ± 0.95	0.84 ± 0.37	0.039*	1.63 ± 1.83	1.35 ± 1.03	0.172	1.33 ± 1.59	1.56 ± 2.61	0.406
4 androsteno 3 beta 17 beta diol monosulfato	1.19 ± 1.18	0.82 ± 0.33	0.118	1.18 ± 0.72	1.26 ± 0.93	0.665	1.17 ± 1.07	1.06 ± 0.86	0.341
5 alfa androsteno 3 alfa 17 beta diol disulfato	1.07 ± 1.72	0.51 ± 0.71	0.035*	0.92 ± 1.11	0.85 ± 0.87	0.494	1.02 ± 1.73	1.01 ± 1.42	0.953
5 alfa androsteno 3 alfa 17 beta diol monosulfato	1.19 ± 1.23	0.78 ± 0.55	0.106	1.29 ± 0.60	1.15 ± 0.64	0.329	1.01 ± 0.72	1.01 ± 1.95	0.997
Colato	1.42 ± 1.23	2.67 ± 0.52	0.209	3.65 ± 6.41	6.07 ± 10.70	0.296	1.78 ± 2.16	1.38 ± 1.59	0.320
Glicosnodeoxicolato	1.13 ± 1.74	0.84 ± 0.57	0.460	1.54 ± 1.52	2.04 ± 1.67	0.070	1.54 ± 1.44	1.58 ± 1.56	0.889
Glicocolato	1.35 ± 2.59	0.69 ± 0.65	0.231	2.03 ± 2.82	2.65 ± 2.96	0.077	1.63 ± 1.97	1.79 ± 2.16	0.691
Glicodeoxicolato	1.87 ± 4.49	1.08 ± 0.78	0.430	2.39 ± 3.13	2.56 ± 3.17	0.626	1.98 ± 1.71	2.08 ± 2.70	0.862
Deoxicolato	2.25 ± 5.05	1.05 ± 0.46	0.278	1.39 ± 0.73	1.29 ± 0.79	0.596	1.28 ± 0.83	1.12 ± 0.73	0.529

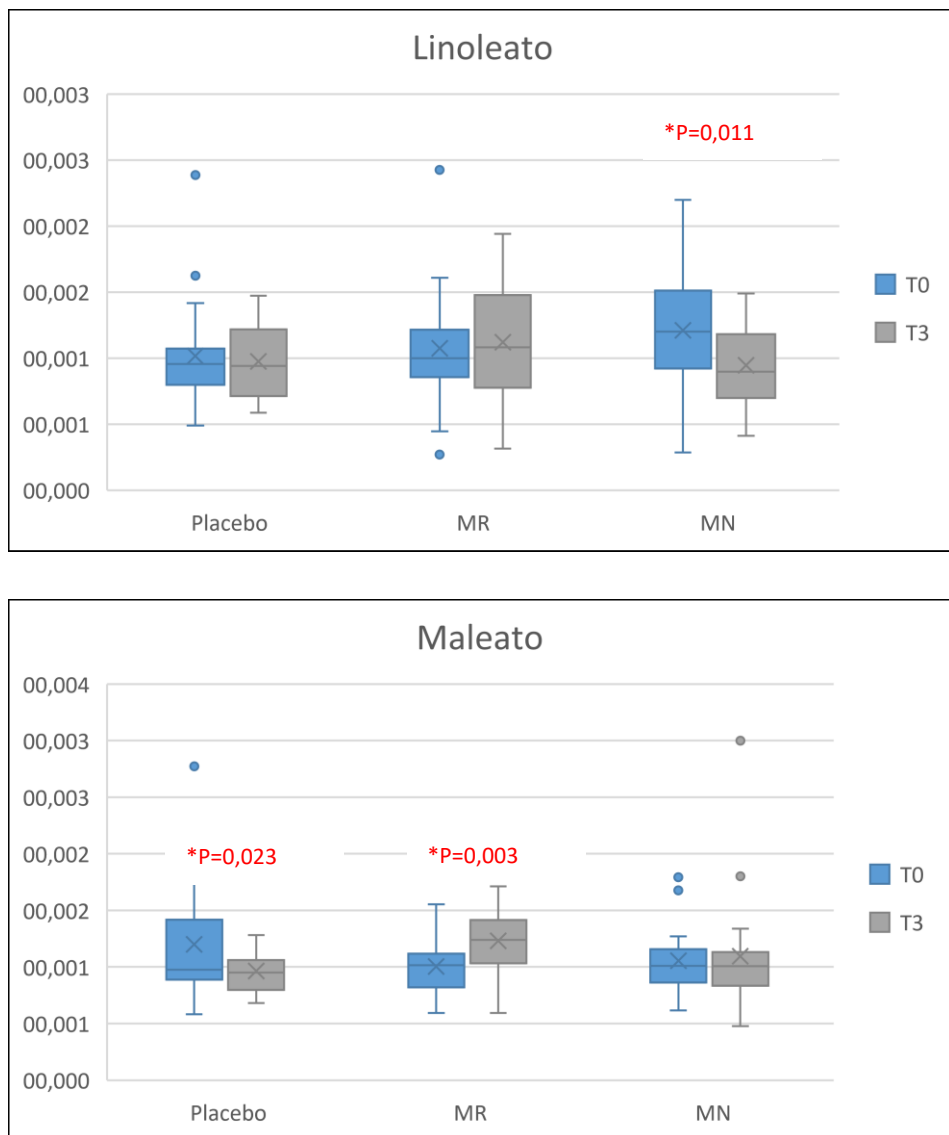
Fuente: Elaboración propia

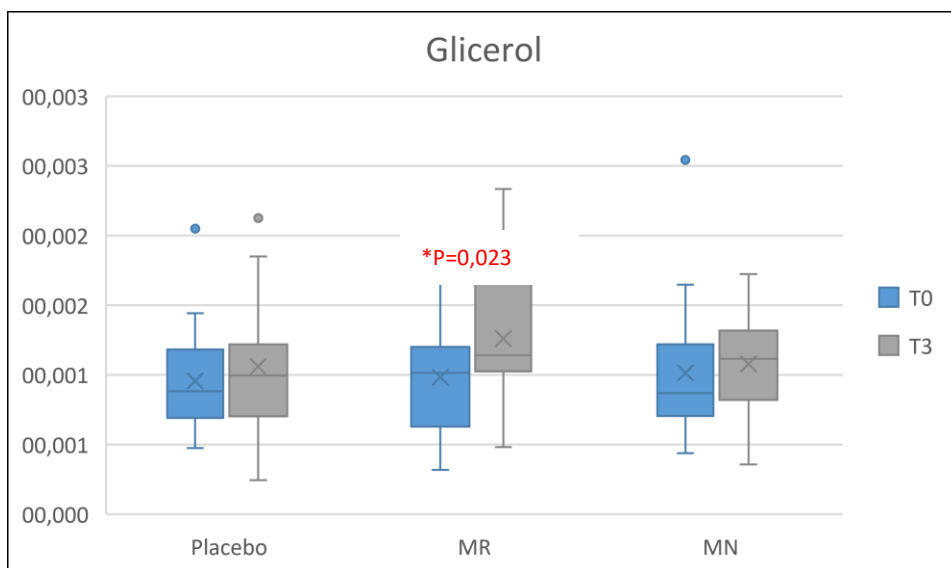
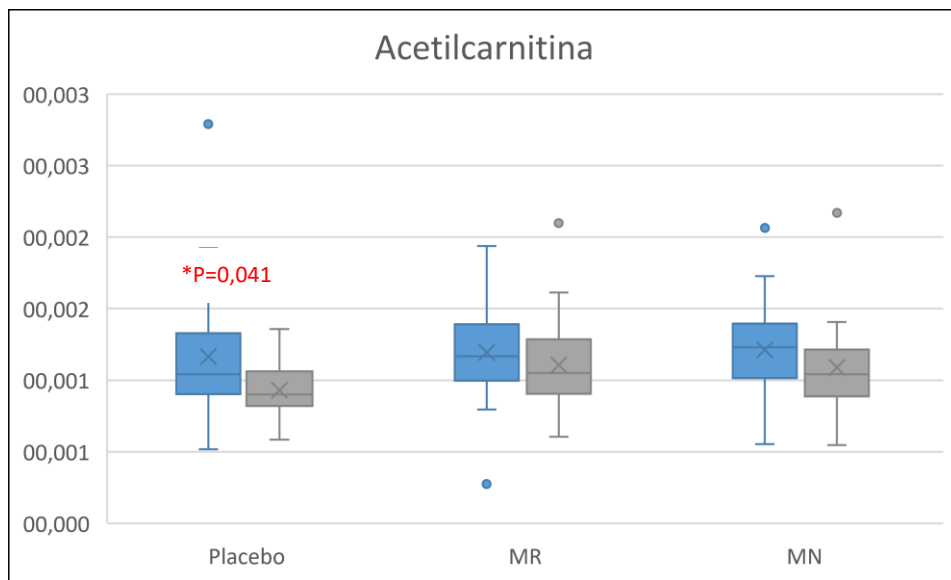
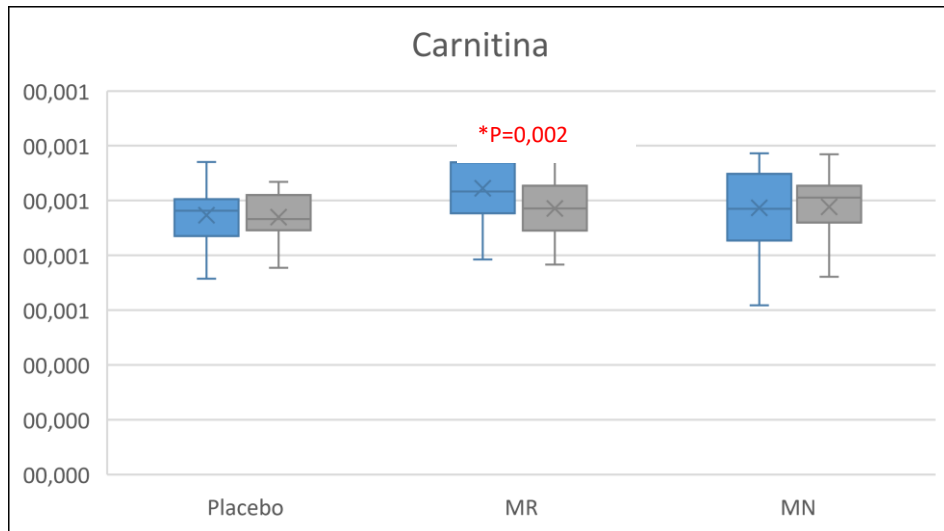
(*): P value ≤ 0.05. Prueba T-Student para muestras relacionadas

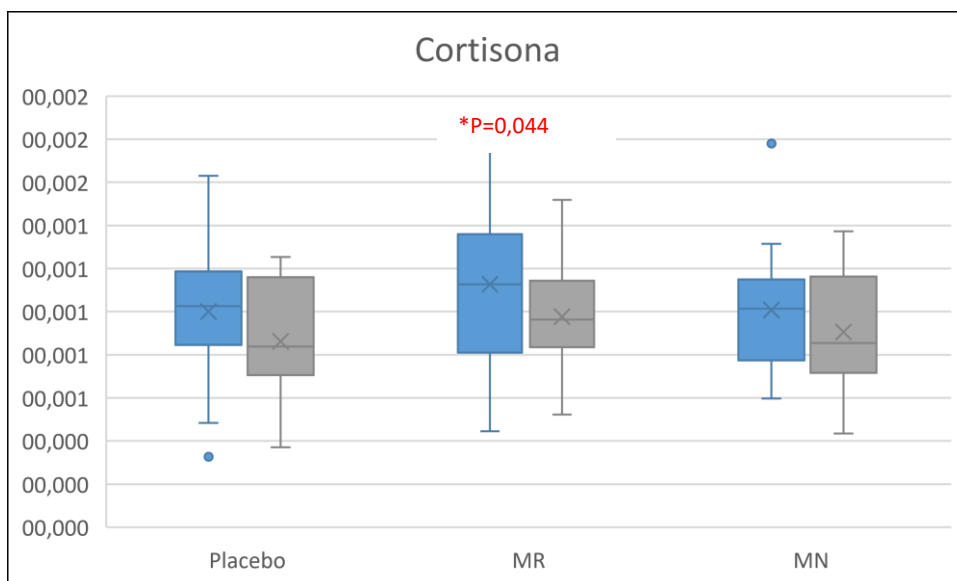
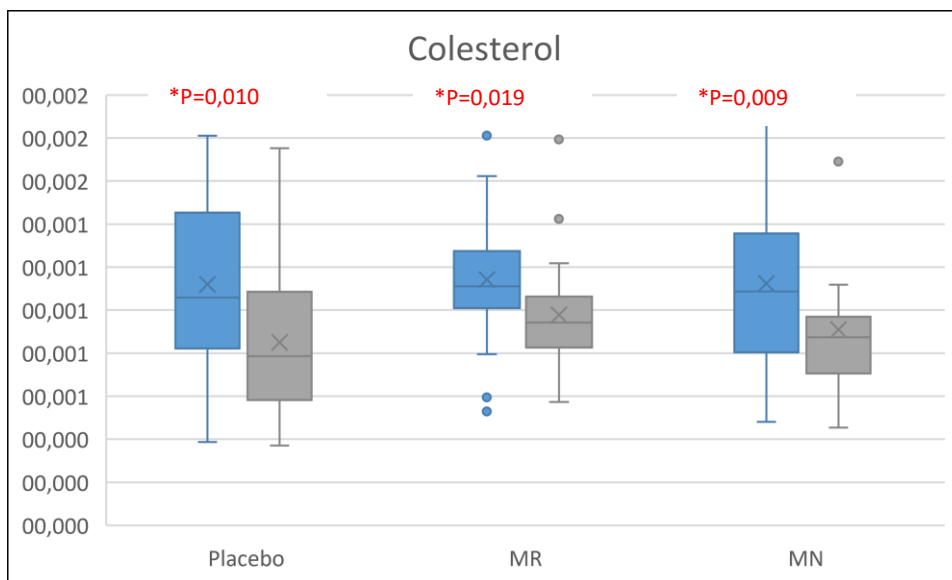
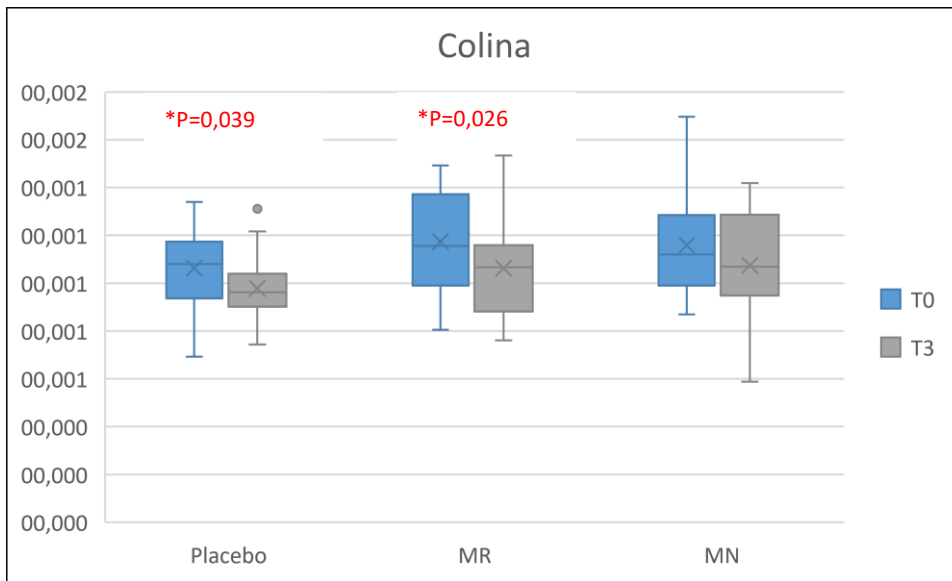
En la comparación del T1 y T3, en el tratamiento placebo, se observó disminuciones de maleato (0.023); acetilcarnitina (0.041), glicerol 3 fosfato (0.043), colina (0.039), colesterol (0.010), 4 Androsteno 3 alfa 17 alfa diol monosulfato (0.019), 4 androsteno 3 beta 17 beta diol disulfato (0.039) y 5 alfa androsteno 3 alfa 17 beta diol disulfato (0.035) en el tiempo 3; en el tratamiento de Maca Roja se observó una disminución de carnitina (0.002), colina (0.026), colesterol (0.019) y cortisona (0.044); además, se observó un incremento de maleato (0.003), glicerol (0.023) y glicocolato (0.028); en el tratamiento de maca negra, se observó una disminución del linoleato (0.011) y colesterol (0.009) en el tiempo 3. La diferencia más

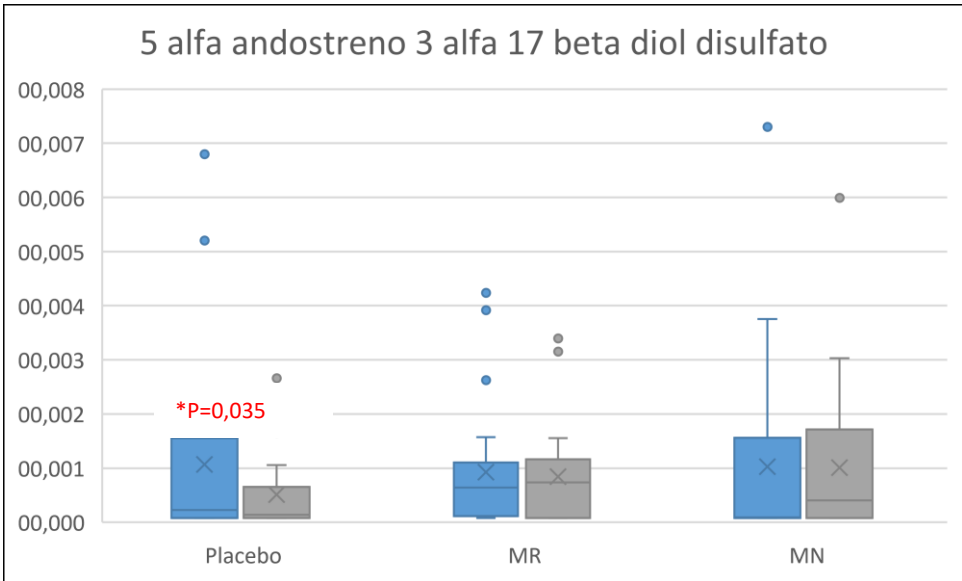
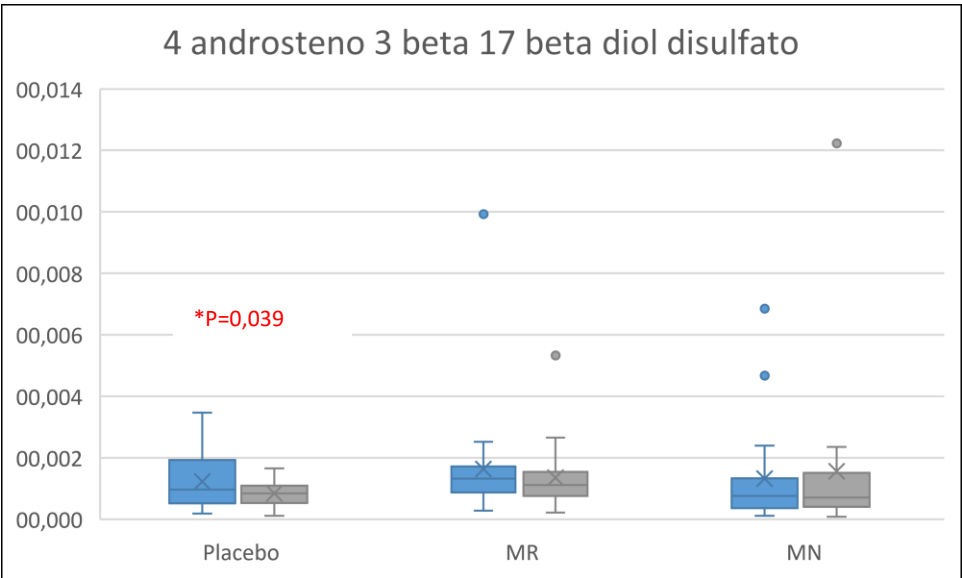
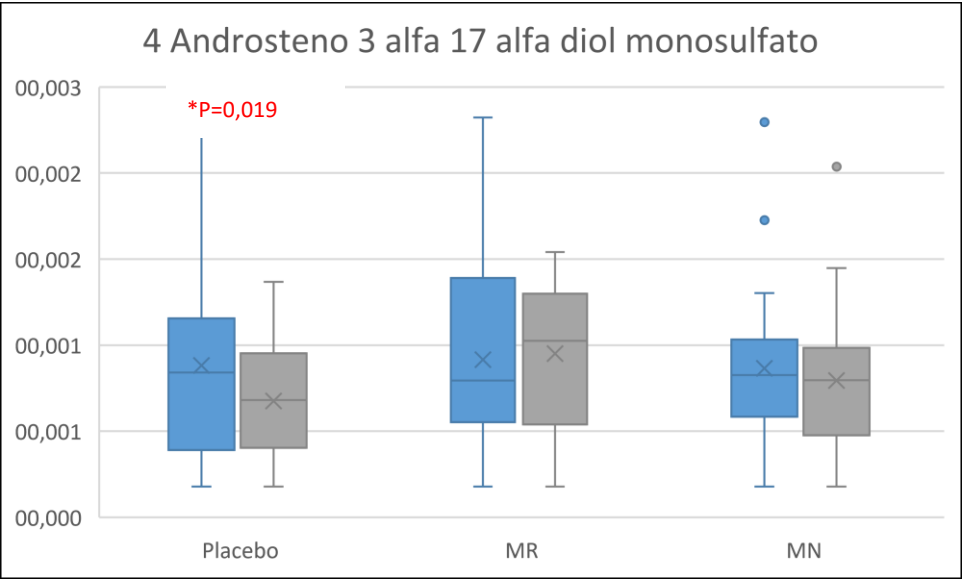
predominante se encuentra entre las concentraciones de los metabolitos del metabolismo de los esteroides, los grupos de placebo y maca roja difieren de las concentraciones pre y post tratamiento del placebo; siendo los dos tratamientos que varían al tiempo 3.

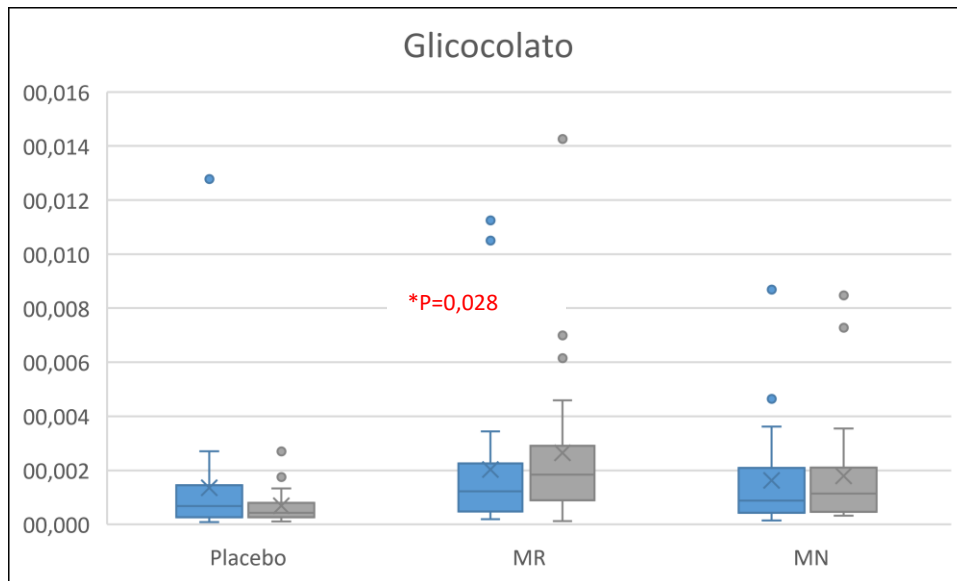
Gráfica 04: Comparación de la concentración plasmática de metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos según el tratamiento











Fuente: Elaboración propia

8.5 ANÁLISIS DE LA CONCENTRACION PLASMÁTICA DE LOS METABOLITOS DE LA RUTA METABÓLICA DE LIPIDOS ENTRE LOS TRATAMIENTOS CONTROLANDO LA EDAD Y VALORES DE LA CONCENTRACIÓN DE METABOLITOS PRETRATAMIENTO

Se realizó un análisis de correlación (anexo 2) para poder identificar si había variables que podrían estar interviniendo en el análisis entre grupos; se encontró que la edad y los valores de metabolitos de pretratamiento si tienen una influencia en los resultados. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple (cuadro completo: anexo 9) entre los tratamientos controlando ambas variables (valores pretratamiento y edad).

Al realizar el análisis de regresión lineal múltiple, se apreciaron valores extremos en algunos de los metabolitos, por lo cual se realizó un análisis de regresión lineal robusta (cuadro completo: anexo 10) para obtener resultados que no estén influenciados por los valores anómalos (outliers), además de controlar las variables edad y valores pretratamiento.

Tabla 10: Comparación de la concentración plasmática de metabolitos de ruta metabólica de Lípidos entre los tratamientos, controlando la edad y valores de la concentración de metabolitos pretratamiento

Metabolito	Placebo vs Maca Roja	Placebo vs Maca Negra
	Pr(> t)	Pr(> t)
Undecenoato	0.395	0.587
Caproato	0.473	0.931
Caprilato	0.881	0.802
Miristato	0.887	0.951
Palmitato	0.563	0.764
Palmitoleato	0.911	0.670
Estearato	0.751	0.459
Eicosenoato	0.807	0.659
Erucato	0.038	0.451
Estearidonato	0.750	0.454
Docosadienoato	0.309	0.809
Linoleato	0.346	0.437
Adrenato	0.220	0.869
Araquidonato	0.236	0.967
Maleato	<0.001	0.207
Suberato	0.300	0.829
Azelato	0.361	0.749
Carnitina	0.839	0.779
Deoxicarnitina	0.314	0.599
Acetilcarnitina	0.023	0.098
Glicerol	0.120	0.953
Glicerol 3 fosfato	0.528	0.886
Colina	0.416	0.528

Colina Fosfato	0.031	0.487
Colesterol	0.175	0.923
Campesterol	0.458	0.285
Cortisol	0.475	0.887
Cortisona	0.338	0.653
4 Androsteno 3 alfa 17 alfa diol monosulfato	0.002	0.131
4 androsteno 3 beta 17 beta diol disulfato	0.266	0.488
4 androsteno 3 beta 17 beta diol monosulfato	0.096	0.482
5 alfa andostreno 3 alfa 17 beta diol disulfato	0.024	0.078
5 alfa andostreno 3 alfa 17 beta diol monosulfato	0.130	0.615
Colato	0.071	0.861
Glicosenodeoxicolato	0.020	0.518
Glicocolato	<0.001	0.128
Glicodeoxicolato	0.136	0.565
Deoxicolato	0.502	0.724

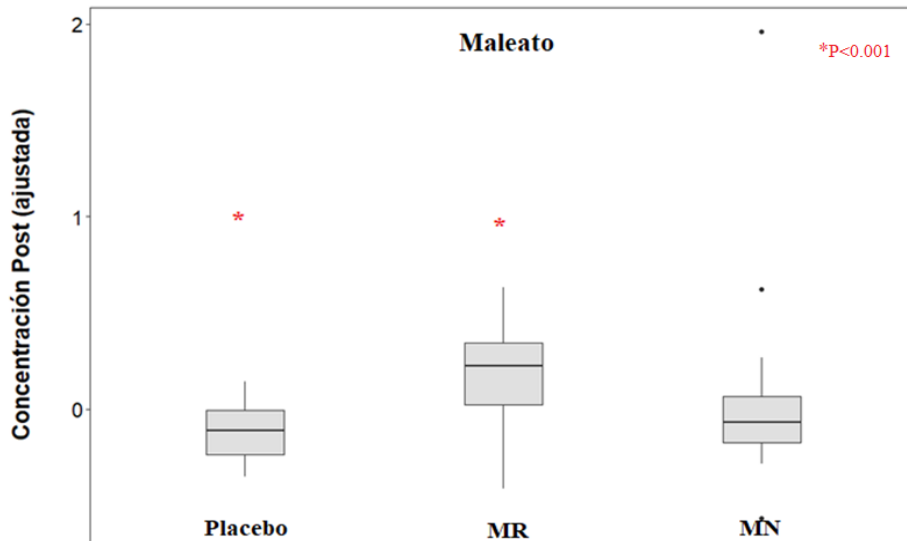
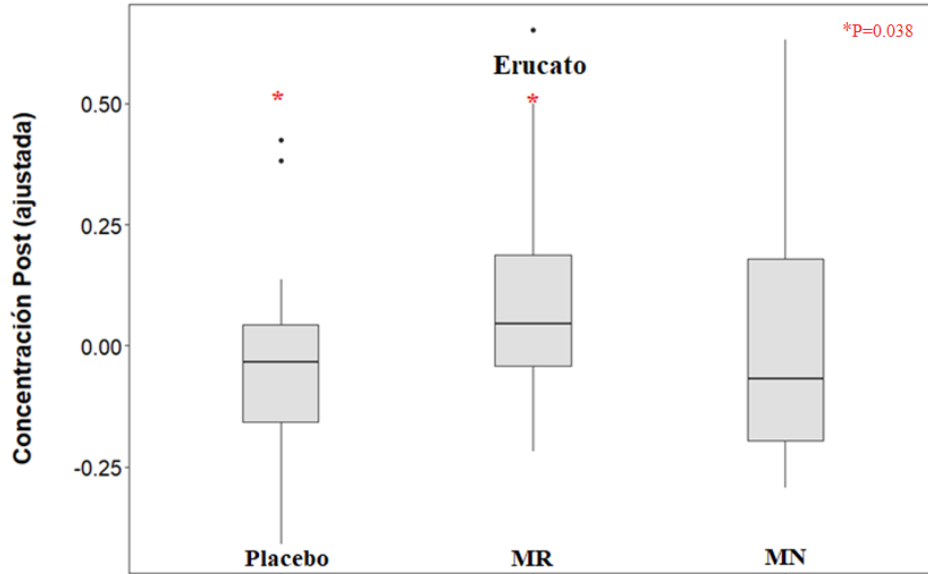
Fuente: Elaboración propia

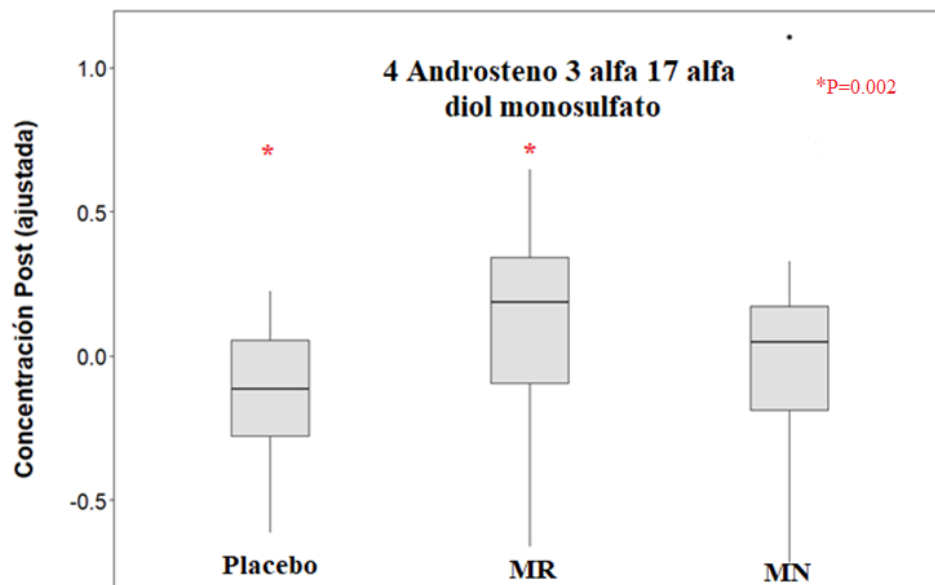
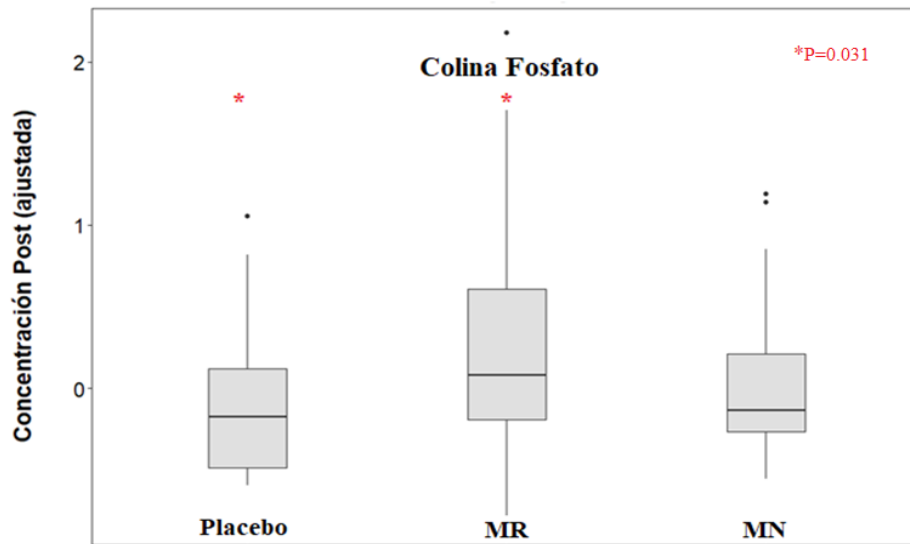
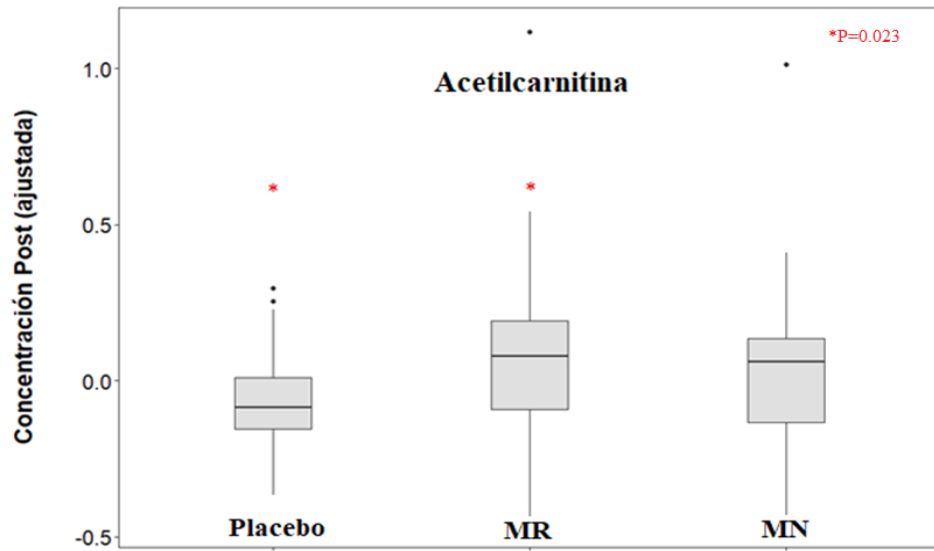
(*): P value \leq 0.05. regresión lineal robusta (Método de Huber)

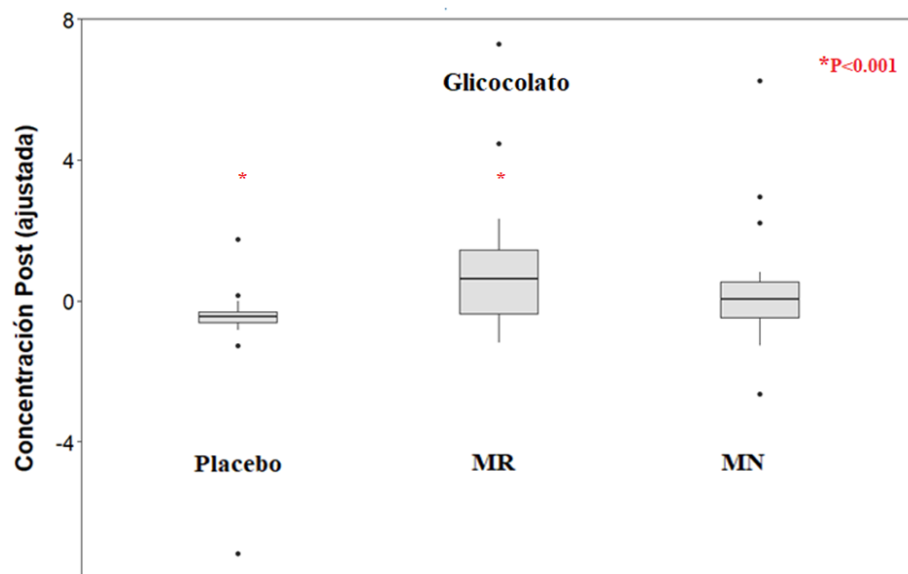
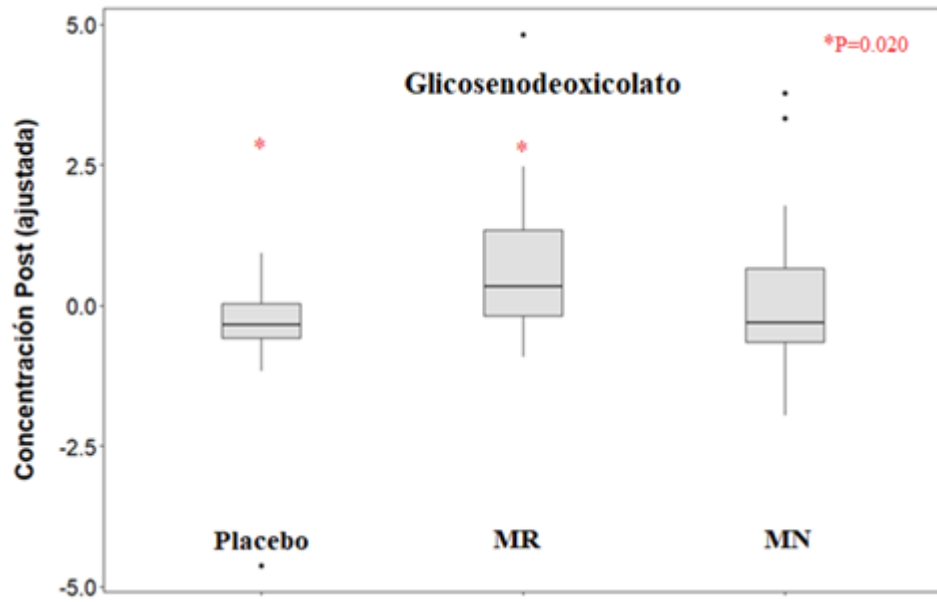
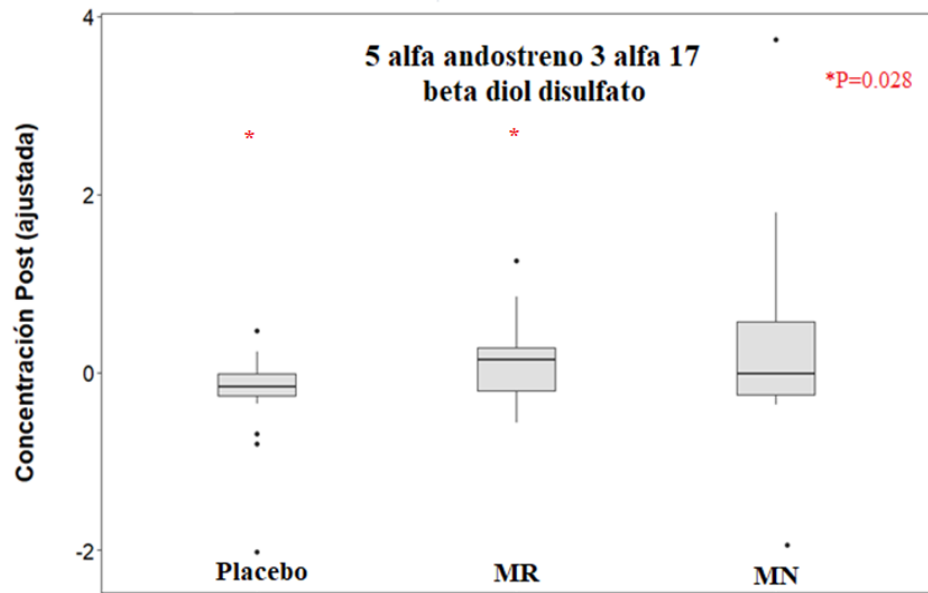
Se realizó un análisis de Regresión lineal robusta (Método de Huber) en el cual se controló la edad y los valores de los metabolitos en el pretratamiento (T0); además se evaluaron valores extremos que podrían intervenir en los resultados.

Se encontró una diferencia significativa entre el placebo y maca roja para el metabolito erucato (p=0.038), maleato (<0.001), acetilcarnitina (p=0.023), colina fosfato (p=0.031), 4 Androsteno 3 alfa 17 alfa diol monosulfato (p=0.002), 5 alfa andostreno 3 alfa 17 beta diol disulfato (p=0.024), glicosenodeoxicolato (p=0.020), glicocolato (p<0.001); por el contrario, no se encontraron diferencias significativas entre la maca negra y placebo.

Gráfica 05: Comparación de la concentración de metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos entre los tratamientos, controlando la edad y valores de la concentración de metabolitos pretratamiento







IX. DISCUSION

Lepidium meyenii o maca; es una de las pocas plantas de la familia *Lepidium* que se ha reportado en áreas tropicales y elevadas; es una especie que se dispersó en el periodo cenozoico por todo el mundo gracias a su auto polinización con un genoma octoploide disómico (11).

Es una planta peruana que ha sido estudiada por más de 20 años por las propiedades beneficiosas que se le han atribuido, las cuales han sido corroborados por varios estudios farmacológicos y nutricionales (22). Los colores que presenta como el color blanco, amarillo, negro, rojo; entre otros; tienen diferentes efectos sobre la salud.

Algunos de sus efectos beneficiosos son el incremento del conteo espermático en ratas por parte de la maca negra (74,75); además presenta propiedades antioxidantes (76) mejora la memoria, y genera mayor capacidad física entre otras propiedades (77).

La maca roja por su parte genera una reducción de la próstata en la hiperplasia prostática en ratas, así como la disminución de los niveles de zinc (22). Además, tiene un efecto en el aumento del INF- γ en ratas ovariectomizadas (78).

Es una planta de gran interés debido a que crece en condiciones especiales en zonas de altura y sus consumidores tienen características fisiológicas diferentes a los pobladores que viven en zonas a nivel del mar.

Es un alimento rico en metabolitos primarios y secundarios importantes para el ser humano y es consumida de manera tradicional en diferentes zonas de altura como Junín desde hace más de 1000 años (22).

Debido a que se conocen muchas de las propiedades de la maca, este alimento podría ser usado como suplemento y nutracéutico, sin embargo, no se han realizado estudios de seguridad, donde se evalúe si la maca modifica los niveles de ciertas moléculas importantes en las personas que lo consumen de manera tradicional y cotidiana así como en personas que no son consumidoras habituales de este hipocótido; es por ello que este trabajo se enfoca en evaluar si se tiene diferencias en los niveles de algunos metabolitos luego de la ingesta de maca en una población no consumidora de esta planta; para ello evaluamos por medio de la metabolómica las rutas metabólicas de carbohidratos y lípidos en una muestra de una población no consumidora habitual con características similares a la población que consume tradicionalmente maca.

Se han realizado diferentes estudios de seguridad, donde evalúan las interacciones de las moléculas de diferentes plantas al ser ingeridas por el ser humano; para ello utilizan métodos como la proteómica o metabolómica (79).

La metabolómica es un análisis exhaustivo y cuantitativo de las moléculas pequeñas de un sistema biológico (53,54) por el cual se va a estudiar el perfil metabólico de una célula, tejido u organismo bajo determinadas condiciones (58).

Estos estudios deben ser realizados no solo en personas en normoxia sino también en personas que viven en altura tanto en pobladores consumidores tradicionales de esta planta como pobladores de altura que no lo son; debido a ello en este análisis secundario de datos, se estudiaron diferentes metabolitos divididos en rutas metabólicas; tomando algunos metabolitos más representativos para su análisis y así evaluar si existe una modificación de estos metabolitos en los pobladores habitantes de altura.

En los análisis encontrados, se puede observar algunas diferencias significativas, que podrían estar dándose debido a que los pobladores consumidores de esta planta son habitantes perennes de zonas de altura; en este caso de la región de Puno; y presentan modificaciones fisiológicas que se esperan encontrar en este tipo de poblaciones.

Para este estudio, se realizó un análisis donde se estudiaron los tiempos T0 (antes del consumo de maca o placebo) y T3 (3 meses luego del consumo de maca o placebo). Se realizaron análisis de correlación, donde analizamos las posibles variables que pueden estar interviniendo en los resultados obtenidos al comparar entre grupos, encontrándose las variables edad y valores pretratamiento como variables a controlar por medio de una regresión lineal múltiple; al tener además algunos valores extremos (outliers) en algunas de los metabolitos analizados; se realizó una regresión lineal robusta controlando las mismas variables (edad y valores pre tratamiento) y excluyendo los valores extremos que podrían interferir en las diferencias.

Los tratamientos evaluados fueron 3; placebo, Maca Roja y Maca negra; para no generar *bias* en los resultados por el excipiente que contienen los sobres de tratamiento de maca roja y negra; este excipiente (maltrodextrina) se usó como placebo.

Análisis de los Metabolitos de la Ruta de Carbohidratos

En el Análisis de las concentraciones de los metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos se vieron algunos metabolitos con concentraciones diferentes y significativos entre el tiempo 0 (antes de tratamiento) y el tiempo 3 (3 meses de tratamiento); donde en el metabolismo de la glicolisis, gluconeogénesis y piruvato; se observó que el 1,5 anhidroglucitol (tabla 7) esta disminuido en el tratamiento de placebo; en las otras comparaciones se observa que el componente se mantiene en concentraciones similares en el tiempo 3, así como en las comparaciones entre grupos usando la regresión robusta (tabla 08)

El 1,5 anhidroglucitol es un polialcohol encontrado en casi todos los alimentos; tiene una estructura similar a la glucosa con la primera posición del hidroxilo reducida; además es reabsorbida por los mismos cotransportadores de manosa/fructosa (80); la disminución que vemos en los pobladores al consumir Maca Roja y Negra podría darse por un aumento de glucosa en sangre de algunos individuos; en las concentraciones que se mantienen similares o disminuyen podría estar dándose una regulación de la glucosa, ya que por estudios anteriores, se sabe que la maca tendría un efecto en el control de la glucemia (74). Además, debido a que esta molécula está directamente asociada a los niveles de glucosa; podría funcionar como un biomarcador de la diabetes, ya que ambas moléculas comparten

estructuras similares y se unen a las mismas proteínas de transporte; por lo cual cuando se tienen concentraciones elevadas de glucosa no se da una reabsorción del 1,5- anhidroglucitol en los riñones y sus concentraciones se ven disminuidas en sangre (81,82); siendo diferente cuando se tiene concentraciones normales de glucosa en plasma, el 1,5-AG es filtrado en el riñón y reabsorbido completamente manteniéndose constante en sangre (83). Las comparaciones de este compuesto nos podrían estar indicando que se está dando una regulación del compuesto en todos los grupos; se debe tener en cuenta que en el análisis de maca roja (pre vs post) si bien no se tiene una diferencia significativa, se observa una disminución en el tiempo 3.

Otro compuesto del metabolismo de glicolisis, gluconeogénesis y piruvato es la glucosa, la cual se encuentra en concentraciones menores en el tiempo 3 en el grupo de maca negra (tabla 07) y de igual manera se observa una diferencia significativa entre el placebo y maca negra (tabla 08) donde se observa una menor concentración de este metabolito en la maca negra; obteniendo así una confirmación de que la maca negra interviene en el metabolismo de la glucosa.

La concentración baja de glucosa es una característica esperada en los pobladores de altura, sin embargo, es una característica desconocida, y en muchos estudios se le atribuye a un mayor consumo de glucosa en el musculo esquelético y por una menor producción de glucosa hepática (84); además se sabe por estudios previos que la maca podría estar regulando las concentraciones de glucosa elevadas en algunas personas; además en estudios experimentales en animales con diabetes inducida; se tienen resultados donde la maca negra tiene un efecto en una disminución de los niveles de glucosa (74). Los resultados de la disminución de

glucosa en el grupo de consumo de maca negra, podría ser una forma de regulación para personas con hiperglucemia. En algunos estudios conducidos en zonas de altura como Nepal, se pueden observar que las concentraciones de glucosa varían entre dicha población; confirmando también que es importante el estilo de vida de la población que la altitud donde viven para poder analizar las variaciones de las concentraciones de este componente (85); sin embargo, se observa un consumo de glucosa mayor en altura manteniendo aun así el % de personas prediabéticas en zonas de altura. (86) En este estudio, podría ser importante ver la correlación entre las concentraciones de glucosa, así como la predisposición genética de la población y analizar si la maca como en otros estudios indican podría favorecer la regulación de dicho carbohidrato. Este metabolito podría ser estudiado a profundidad, ya que podría ser usado como un suplemento para el control de la diabetes en personas con esta patología.

Se debe tener en cuenta que los carbohidratos están en su mayoría en el hipocótilo; con un 50% aproximadamente; donde en algunos estudios de las fracciones de polisacáridos, se encontraron concentraciones de galactosa y glucosa entre otros (25) además por otros estudios sabemos que los glucosinolatos al pasar por el proceso de hervido pasan completos por la vía digestiva, debido a que la mirosina; la cual es encargada de hidrolizar al glucosinolato en glucosa y otros componentes; es inactivada por altas temperaturas; se observa que un remanente del glucosinolato puede ser hidrolizado en el intestino delgado y generarse la absorción de la glucosa (33). En el caso de la maca roja se tiene un mayor porcentaje de glucosinolatos a comparación de la maca negra; esto podría explicar el incremento de glucosa (no

significativo) luego del consumo de maca roja; por lo cual también encontramos niveles bajos (no significativos) del anhidroglucitol en sangre.

El lactato es una molécula producida normalmente en el cuerpo; en ejercicio se produce un incremento de este, así como en condiciones de altura llevando a un empeoramiento de la acidosis (87); siendo el L (+) lactato el producto de la glicolisis (88).

En estudios anteriores se ha observado que, en personas perennes de altura como los tibetanos, se ve un incremento de la glicolisis con un subsiguiente aumento del lactato (89); además se ve en la aclimatación en altura, un incremento de los transportadores de lactato y mayor actividad del lactato deshidrogenasa (86). En nuestros resultados se observa que el grupo placebo y el grupo de maca roja en el tiempo 3 (tabla 07) las concentraciones son más bajas; se obtuvo también una diferencia significativa entre el placebo y maca negra (tabla 08) donde los niveles de lactato en el grupo con maca negra son mayores. En el caso del lactato, las concentraciones de maca negra son similares en el T0 y T3, estos resultados podrían estar indicando una regulación por parte de la maca negra para que los niveles de lactato se mantengan estables y no sean consumidos activamente como se aprecia en los otros dos grupos. Esta regulación podría funcionar como una molécula para el control de la diabetes, ya que las concentraciones elevadas de lactato podrían indicarnos el comienzo de la resistencia a la insulina generada muchas veces por la obesidad (90); además existen estudios donde se postula que el lactato podría funcionar como un regulador de la insulina, diabetes e inflamación tumoral (90). Observando la reacción de la maca negra, se puede ver que estaría disminuyendo la glucosa y manteniendo las concentraciones del lactato en sangre; tanto la maca roja

y maca negra no generan incrementos del lactato en los pobladores; ya que si se diera dicho incremento podría acarrear problemas metabólicos disminuyendo la regulación del uso de la glucosa y de ácidos grasos como sustratos de energía como se ve en el ejercicio. (91)

El piruvato es el producto final de la glicolisis, se puede obtener esta molécula desde el fosfoenolpiruvato, lactato y alanina+ alfa quetoglutarato (92) y es crítico para las múltiples vías metabólicas para la biosíntesis y homeostasis de NAD⁺. La vía metabólica del piruvato para producir lactato se da en hipoxia; donde se requiere una conversión alta de este componente al lactato. Sin embargo, se ha visto en algunos estudios que el piruvato endógeno en hipoxia no es suficiente para oxidar NADH conllevando a un severo agotamiento de NAD⁺ inhibiendo también la glicolisis y ATP (93). En los resultados se observa concentraciones similares del piruvato en todos los tratamientos (tabla 07) en el tiempo 3, indicando que tanto el placebo como la maca negra y roja donde se mantienen elevados para tratar de mantener la conversión a lactato; por otro lado a pesar de que la maca roja tiene concentraciones similares a los otros dos tratamientos, sus concentraciones de lactato son menores, es decir la conversión de piruvato no es suficiente para mantener las concentraciones de lactato. Se podría estudiar las concentraciones del piruvato para mantener el intercambio al lactato y observar si es suficiente las concentraciones de piruvato endógeno para lograr lo mencionado. El fosfoenolpiruvato, tiene concentraciones similares en todos los grupos (tabla 07), así como en el análisis comparativo entre grupos (tabla 08).

El Glicerato presentan un incremento en el tiempo 3 de la maca roja (tabla 07); perdiendo esta diferencia en los análisis de regresión lineal robusta (tabla 08), donde las concentraciones de metabolitos son similares entre grupos.

En el metabolismo de las pentosas, se ven unos cambios significativos en el ribitol, arabitol y xilitol en el grupo placebo; estas moléculas son polialcoholes que tienen diferentes funciones y los encontramos en los endulzantes artificiales funcionando como reemplazos del azúcar usado en la dieta (94); sus dosis elevadas en el tiempo 3 en el tratamiento de maca roja y negra (tabla 07) a la posible ingesta de alimentos con estos polialcoholes; en el comparativo entre grupos se observa una diferencia significativa entre el placebo y maca roja de los metabolitos arabitol/xilito y arabonato/xilonato; en el caso del arabonato/xilonato se observa también una diferencia significativa entre placebo y maca roja.

La xilosa, es un azúcar pentosa, que, junto con la arabinosa, constituyen la estructura principal de la hemicelulosa (95), este componente es similar en todos los tratamientos, su presencia podría deberse consumo de este compuesto en la dieta de los pobladores.

Así mismo, la sucrosa es la molécula de bajo peso más disponible en la naturaleza; este componente se usa como edulcorante; se ha observado que su consumo excesivo, está asociada con problemas de caries dentales, obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (96); se obtienen resultados similares en el tipo T0 y T3 (tabla 07) así como en las comparaciones entre grupos.

En el metabolismo fructosa, manosa y galactonato; la fructosa se mantiene similar entre todas las comparaciones; este metabolito es importante de identificar si se

mantiene constante o esta disminuido, debido a que es un monosacárido que tiene un rol importante en el aumento de la prevalencia de la obesidad y desarrollo de diabetes mellitus tipo, debido a que se tiene un consumo de este carbohidrato en la dieta (97) como en las bebidas gaseosas, cereales, condimentos, dulces entre. La manosa se encuentra en concentraciones similares en el T0 y T3 de los 3 tratamientos, sin embargo, se distingue una diferencia significativa en la regresión lineal robusta entre el placebo y maca negra (tabla 08), al controlar no solo la edad y valores pretratamiento sino también los valores extremos. La manosa no es una fuente significativa de energía en el humano; sin embargo, es requerida para la proteína de la glicosilación; en este caso debería analizarse si se está dando una mayor glicosilación por lo que se tendría una disminución de esta molécula en el grupo de maca negra.

Otro metabolito que tiene diferencias significativas es el N-acetilneuraminato; este amino azúcar no tiene una diferencia significativa en las comparaciones entre grupo.

El N6-Carboximetilisina, es un producto final de la glicación avanzada; no se observan diferencias significativas al tiempo 3 ni entre los grupos; este compuesto es importante debido a que puede ser usado para medir el envejecimiento así como las patologías que conlleva el mecanismo del envejecimiento (98); en diversos estudios se ha observado que el consumo de alimentos ricos en productos finales de la glicación avanzada están asociados a la diabetes, anemia, enfermedad crónica renal, fractura de huesos, menor fuerza del musculo esquelético entre otros (98).

Se puede observar así, que, en la ruta metabólica de los carbohidratos, las diferencias son pocas, sin embargo, las diferencias en algunos metabolitos pueden

ayudarnos a manejar enfermedades como la obesidad, diabetes, envejecimiento entre otros. Se debe realizar correlaciones con algunos de los metabolitos de la ruta metabólica de carbohidratos con las patologías presentes en la muestra de la población estudiada, así como con los alimentos consumidos en los meses de tratamiento.

Análisis de los Metabolitos de la Ruta de Lípidos

Las condiciones de hipoxia y condiciones hipobáricas, alteran el uso de energía; causando como se explicó anteriormente el uso de glucosa y disminuyendo así la ingesta de ácidos grasos libres alterándose la oxidación hepática (85);

Al realizar el análisis, las concentraciones de los metabolitos de la ruta metabólica de los lípidos, en la sub vía metabólica de los ácidos grasos de cadena larga, se ven concentraciones similares en los grupos y entre los grupos en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena mediana; lo cual es importante por las funciones que cumplen estos metabolitos.

El palmitato es elegido el ácido graso oxidativo más usado para generar energía ya que genera 2.8 ATP (86) sin embargo, en estudios realizados a personas con sobrepeso y con niveles altos de palmitato, se ha podido observar que promueve inflamación, estrés del retículo endoplasmático y resistencia a la insulina conllevando a una disfunción metabólica (99). El estearato es una sal, que puede ser encontrada en diferentes formas; se ha observado en estudios de miotubos cultivados de musculo esquelético humano, que su alta concentración puede

incrementar la expresión de la glucosamina 6 fosfato sintasa cuando los ácidos grasos insaturados y glucosa no generan un efecto (100)

Ambos lípidos pueden ser usados como marcadores para ver problemas de salud como la resistencia a la insulina o problemas intracelulares.

El erucato, tiene una diferencia significativa en el análisis de regresión lineal robusta donde se observa una diferencia entre el placebo y maca roja (tabla 10); este compuesto se encuentra en la dieta.

En el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados, el linoleato es un octadecadienoato y es la base conjugada del ácido linoleico; tiene un rol importante como metabolito del plasma de la sangre humana y es un ácido graso esencial; el cual al estar en concentraciones menores en el cuerpo podría generar un retardo en el crecimiento, descamación de la piel, retención de agua, problemas en la reproducción e incremento de la proporción de concentraciones de eicosatrienoato; estos síntomas se atribuyen a la ausencia en la dieta del linoleato y por consiguiente la pérdida de este y del araquidonato en la membrana lipídica. (101). El linoleato tiene una concentración menor en el tiempo 3 de la maca negra (tabla 09). Además, se observa una diferencia en el araquidonato entre el placebo y maca negra. Las concentraciones de estos metabolitos podrían ser usados como marcadores para ver algunas patologías.

El maleato es un dicarboxilato, el cual tiene un rol importante en el metabolismo de las plantas y se puede encontrar en la dieta; y de acuerdo con los resultados existen diferencias significativas en el tiempo 3 en el placebo (disminuye) y en la maca roja (aumenta) (tabla 09); además se observa una diferencia significativa entre el

placebo y maca roja en la regresión (tabla 10). En caso de la disminución, podría deberse a la eliminación de este elemento o la baja concentración de este elemento en la dieta.

La carnitina es una amina que tiene vías metabólicas dependientes de ella, además tiene rol importante en la producción de energía (102). Es un nutriente esencial de la dieta, que actúa como un transportador de los ácidos grasos a través de la membrana interna de la mitocondria, donde ocurre la β -oxidación (malaguarnera). Este metabolito puede existir como carnitinas o como acilcarnitinas como la acetilcarnitina. Se ha observado en diversos estudios que la administración de este componente mejora la eliminación de la glucosa estimulada por insulina; esto sugiere una acción como intermediario entre el metabolismo de ácidos grasos y de la glucosa (100). Los niveles de carnitina bajos generan una falla en la oxidación de ácidos grasos generando intolerancia al ejercicio con episodios de rhabdomiólisis y mioglobinuria; además de cardiomiopatías en el adulto mayor; se puede observar también una acumulación en órganos como el tejido, corazón y musculo esquelético (99) En la muestra de la población estudiada, se observa una disminución de este metabolito en el tratamiento con maca roja en el tiempo 3 (tabla 09).

La acetilcarnitina, es importante también para el estudio de la resistencia a la insulina y el efecto que podría tener en diferentes neuropatías, así como su función en la reducción del estrés oxidativo (103), podría ser un marcador en personas con diabetes, donde se ve concentraciones elevadas de acetilcarnitina y bajas de carnitina; también como marcador para el estudio de oxidación y como marcador de daño celular, así como la formación de radicales libres en los músculos (104).

En los resultados la carnitina y acetilcarnitina se ven disminuidos en el tiempo 3 en el grupo placebo y en grupo de maca roja respectivamente; siendo la maca negra la que se mantiene igual en los tiempos 0 y 3 (tabla 09) así como con las comparaciones entre grupos; tanto como la carnitina y deoxicarnitina no tienen diferencias significativas entre grupos; sin embargo, la acetilcarnitina tiene una diferencia entre placebo y maca roja (tabla 10); estos cambios nos dan a conocer que se podría estar dando un rol importante en el consumo de maca negra, ya que se ha observado que este disminuye los niveles de glucosa y mantiene los de carnitina y acetilcarnitina, los cuales también funcionarían como marcadores para estudiar la diabetes.

En el metabolismo de glicerolípidos, el glicerol tiene concentraciones mayores en el tiempo 3 en el tratamiento de maca roja (tabla 09); por su lado el glicerol 3 fosfato tiene concentraciones menores en el tiempo 3 en el tratamiento con placebo (tabla 09).

Tanto el glicerol como el glicerol 3 fosfato, tienen importantes roles en la producción de energía, siendo el glicerol el sustrato para la gluconeogénesis y generación de triacilgliceroles en varios tejidos. Se ha observado que, al haber un reservorio elevado de glucosa, se genera una síntesis estable de glicerol para la subsiguiente síntesis de acilglicerol (105) Además el glicerol puede sintetizar glicerol 3 fosfato gracias al glicerol Quinasa (106). Los resultados obtenidos son similares a lo que indica la literatura, ya que los niveles con mayor concentración de glucosa están en el grupo de maca roja en la muestra total.

En el grupo de los fosfolípidos, podemos encontrar que el placebo y maca roja tienen concentraciones menores en el tiempo 3 (tabla 09) de la colina.

La colina, es un nutriente soluble en agua, es importante en la síntesis de fosfolípidos de la membrana celular, lipoproteínas en plasma, en la señalización celular y en la síntesis del neurotransmisor acetilcolina (107). Un metabolito importante en el hígado es la fosfatidilcolina, la cual es necesaria para el empaquetamiento y envío de triglicéridos en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), así como para la solubilización de sales biliares por secreción (10). Se ha observado que la deficiencia de este metabolito conlleva a desarrollar hígado graso, muerte de células hepáticas o daño del músculo esquelético (109). Se encuentran diferencias en el tiempo 3 en el grupo placebo y maca roja; se observa además que si bien no se tiene diferencias significativas en el tiempo 3 de la colina fosfato; se observa una diferencia entre el placebo y maca roja en la regresión lineal.

Del metabolismo de los esteroides podemos observar que el colesterol tiene concentraciones menores en el tiempo 3 (tabla 09) en todos los tratamientos. En altura se observa un incremento de colesterol en comparación a los niveles encontrados a nivel del mar (110); se ve además un incremento de triglicéridos y una reducción de HDL (22); sin embargo, en nuestros resultados podemos observar que existe una reducción del colesterol en todos los grupos, que si bien es un resultado significativo, se deben realizar las comparaciones tomando en cuenta el IMC y tipo de dieta (22); ya que se ha observado que al tener una dieta rica en esteroides derivados de plantas, se generaría una disminución del colesterol y LDL (111); en este caso tenemos concentraciones similares entre los grupos del campesterol, el cual junto con el B-sitosterol son los principales esteroides de plantas encontrados en el plasma y tejidos humanos (112). El campesterol de la dieta, podría estar jugando un papel importante en la disminución del colesterol, por su

efecto hipocolesterolémico, donde tanto el colesterol endógeno como de la dieta es encapsulado en micelas en el intestino delgado (111). Los niveles de campesterol en los grupos estudiados se ven en concentraciones similares entre todos los tratamientos. Es importante estudiar la relación entre el campesterol y colesterol, ya que el campesterol podría funcionar como un marcador para adultos mayores, debido a que, en grupos mayores a 80 años con problemas de hipercolesterolemia, se ha visto que no funcionan como tales (113).

En el grupo de los esteroides se pueden observar a los corticoesteroides producidas por la corteza adrenal, con muchos roles los diferentes procesos como en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, en el proceso de inflamación, regulación de agua entre otros (114). La cortisona es un corticosteoride sintético usado mundialmente como inmunosupresor (115); sin embargo, se ha visto que tiene algunos eventos adversos como desgaste muscular, hiperglicemia entre otros.

El cortisol, el cual es una importante hormona glucocorticoide asociado a diferentes funciones psicológicas, fisiológicas y físicas (116), la biosíntesis de este metabolito es estimulado por la hormona adreno corticotrópica activando el colesterol desmolasa, la cual cataliza al colesterol a pregnenolona siendo el primer paso para la producción de cortisol (116). La concentración de la cortisona se ve disminuido con el tratamiento de maca roja (tabla 09).

Dentro del grupo de los esteorides tenemos metabolitos importantes como 4-androsteno-3alfa,17alfa-diol monosulfato, 4-androsteno-3beta,17beta-diol disulfato, 4-androsteno-3beta,17beta-diol monosulfato, 5alfa-androstano-3alfa,17beta-diol disulfato, 5alfa-androstano-3alfa,17beta-diol monosulfato. El 5alfa-androstano-3alfa,17beta-diol disulfato es un metabolito de la

dihidrotestosterona, se ha observado su importancia ya que es afín al receptor de estrógeno Beta inhibiéndola migración de células cancerígenas en la próstata de acuerdo con los estudios de la página pubchem de pubmed. Estos metabolitos están en concentraciones menores en el tratamiento de placebo (tabla 09) mientras que el en tratamiento con maca roja y maca negra se ven concentraciones similares. En las comparaciones entre grupos, solo se observa que existe una diferencia significativa de 5alfa-androstano-3alfa,17beta-diol disulfato entre el placebo y maca roja (tabla 10).

Todos estos metabolitos podrían ser útiles como marcadores para ciertas deficiencias hormonales o inclusive para enfermedades como el cáncer o en perfiles de personas que ingieren esteroides.

En el metabolismo de los ácidos biliares podemos encontrar a los colatos; dentro de los colatos, podemos identificar a los primarios y secundarios; estos son sintetizados a partir del colesterol. Los primarios son el colato y glicosenodeoxicolato y los secundarios se forman a partir de los primarios como el deoxicolato luego de la infusión intraduodenal (117), estos colatos están usualmente unidos a la glicina o taurina como el glicodeoxicolato (118); todos estos colatos se mantienen iguales en el tiempo 0 y 3; solo se observa una diferencia entre el placebo y maca roja en la regresión lineal robusta (tabla 10) del glicosenodeoxicolato y deoxicolato, teniendo una concentración mayor de ambos metabolitos en la maca roja.

Los ácidos biliares son esenciales para la absorción de los lípidos, colesterol y vitaminas liposolubles de la dieta (119, 120); sin embargo, se ha observado que no solo tienen una función de detergente de lípidos sino funcionan como moléculas de

señalización ya que actúan sobre diversos receptores e intervienen en diferentes vías como la de los carbohidratos y lípidos. (121). En personas sanas, el 95% de la sales biliares son recicladas por absorción a través de la pared intestinal del intestino delgado (121), pero en situaciones donde se ve un incremento, se ha observado que son tóxicos para las células, en algunos estudios se ha visto que estimulan el cáncer del tracto biliar (120), en otros estudios se observó que activan vías de señalización en el cáncer de páncreas; el glixosenodeoxicolato está asociado con la carcinogénesis de tumores gastrointestinales; además en algunos estudios se ha observado que induce la sobrevivencia y la quimio resistencia de las células cancerígenas en el hígado. (122)

Los metabolitos de la ruta metabólica de los lípidos tienen ciertas variaciones en las concentraciones. Así como en el caso de los carbohidratos, se debe tener en cuenta que la maca posee dentro de sus componentes 2.2% de lípidos (28), con una concentración mayor de ácidos grasos en la maca negra (34), lo cual podría generar ciertas modificaciones en las concentraciones obtenidas en el análisis.

Se puede observar que el análisis de regresión lineal y robusta nos da un enfoque más exacto de las diferencias entre los tratamientos para poder observar mejor los cambios dados, así como si estos pudieran generar cambios en el metabolismo de las personas al consumir maca.

El uso de la maltodextrina en este estudio fue para mantener a los 3 grupos con el mismo aditivo y no generar *bias* al momento de analizar algún cambio en las concentraciones de los metabolitos; sin embargo, se debe tener en cuenta la concentración de este componente ya que se trata de un polisacárido (123), que en altas concentraciones puede generar picos de glicemia mayores a la glucosa;

además existen estudios donde se ha estudiado su relación con la formación de caries (124), inflamación intestinal, síndrome metabólico (123), entre otros; Actualmente, el uso de la maltodextrina está aprobado por la FDA (food and drug administration).

Este estudio realizado en una muestra de una población residente de altura no consumidores habituales de maca, nos ayuda a evaluar y poder observar los diferentes metabolitos y sus concentraciones y como estas concentraciones pueden ser afectadas por el consumo de un alimento o el medio ambiente donde se encuentren los sujetos de estudio. Es importante saber si existen cambios en las mismas personas que consumen este alimento para luego poder compararlos con diferentes personas y observar si existen diferencias significativas entre estas dos poblaciones.

Es importante el estudio de estos diferentes metabolitos debido a que muchos de ellos pueden ser estudiados para entender diversas enfermedades o como se va a generar una interacción biológica.

Muchos de estos metabolitos están entrelazados entre ellos y podrían funcionar como marcadores o moléculas de señalización para estudiar personas saludables y personas con alteraciones. Se tiene dentro de este análisis diversos metabolitos para estudiar la diabetes y la resistencia a la insulina.

La maca tanto roja como negra, generan ciertos cambios en algunos de los metabolitos y manteniéndose igual en la mayoría de ellos; sin embargo, se deben tomar en cuenta los cambios observados en algunos de los metabolitos para así poder comprender porque se da esta alteración y de qué forma puede ser benéfico en las personas residentes de altura o si el incremento disminución de estos

metabolitos puede afectar de manera directa al consumidor. Además, diferentes metabolitos pueden ser usados como marcadores para ciertas patologías como la diabetes, estrés oxidativo, entre otros.

X. CONCLUSIONES

1. Existen diferencias en las concentraciones plasmáticas en los tratamientos de algunos metabolitos de las rutas metabólicas de los carbohidratos y lípidos en habitantes de la región puno.
2. El tratamiento por 3 meses de maca roja produce una disminución de la concentración plasmática de lactato, ribonato y eritronato y un incremento de la concentración plasmático del Glicerato.
3. El tratamiento por 3 meses de maca negra produce una disminución de la concentración plasmática de glucosa, ribonato, arabonato/xilonato y eritronato.
4. El tratamiento con maca roja produce un incremento de la concentración plasmática de fosfoglicerato, arabitol/xilitol, arabonato/xilonato, manitol/sorbitol y eritronato respecto al tratamiento con placebo.
5. El tratamiento con maca negra produce una disminución de la concentración plasmática de glucosa y manosa; además de un incremento de la concentración plasmática de lactato con respecto al placebo.

6. El tratamiento por 3 meses de maca roja produce un incremento plasmático de la concentración de maleato y glicerol; además de una disminución plasmática de la carnitina, colina, colesterol y cortisona.
7. El tratamiento por 3 meses de maca negra produce una disminución de las concentraciones plasmáticas del linoleato y colesterol.
8. El tratamiento con maca roja produce un incremento de la concentración plasmática del erucato, maleato, acetyl carnitina, colina fosfato, 4 androsteno 3 alfa 17 alfa diol monosulfato, 5 alfa androsteno 3 alfa 17 beta diol disulfato, glicosnodeoxicolato y glicocolato con respecto al tratamiento con placebo.
9. No se encontraron diferencias significativas de las concentraciones de metabolitos de la ruta metabólica de lípidos con el tratamiento de maca negra con respecto al placebo.

XI. LIMITACIONES

Los diferentes resultados encontrados deben ir de la mano con información de cada uno de los participantes; como antecedentes de enfermedades personales y familiares, consumo de medicamentos, dieta, factores ambientales, entre otros.

Si bien se tiene como grupo comparador el tiempo 0 de ingesta de maca roja, negra y placebo; se deben realizar comparaciones de los habitantes de altura con los residentes a nivel del mar para poder saber si existen también cambios entre poblaciones con diferentes medios ambientes.

El placebo utilizado podría tener un efecto sobre las concentraciones de los metabolitos.

XI. RECOMENDACIONES

- 1.** Realizar un estudio específico para cada uno de los tipos de maca roja y negra con un tiempo de consumo más prolongado.
- 2.** Realizar estudios de los metabolitos de la maca que podrían estar actuando sobre las concentraciones de metabolitos de las rutas metabólicas estudiadas.
- 3.** Se debe agrupar los metabolitos que tienen diferencias significativas para observar posibles patologías.
- 4.** En estudios futuros con la información recabada se pueden estudiar poblaciones con enfermedades específicas para analizar cómo se comportan estos metabolitos a lo largo del tiempo luego de la ingesta de maca.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Gonzales GF, Villaorduña L, Gasco M, Rubio J, Gonzales C.** “*Maca (Lepidium meyenii Walp), a review of its biological properties*”. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014;31(1):100-10.
2. **Esparza E, Hadzich A, Kofer W, Mithöfer A, Cosio EG.** “*Bioactive maca (Lepidium meyenii) alkamides are a result of traditional Andean postharvest drying practices*”. Phytochemistry. 2015 Aug; 116:138-148.
3. **Gonzales-Castañeda C, Gonzales GF.** “*Hypocotyls of Lepidium meyenii (maca), a plant of the Peruvian highlands, prevent ultraviolet A-, B-, and C-induced skin damage in rats*”. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2008 Feb;24(1):24-31.
4. **Gonzales C, Cárdenas-Valencia I, Leiva-Revilla J, Anza-Ramirez C, Rubio J, Gonzales GF.** “*Effects of different varieties of Maca (Lepidium*

meyenii) on bone structure in ovariectomized rats”. *Forsch Komplementmed.* 2010;17(3):137-43.

5. **Dording CM, Schettler PJ, Dalton ED, Parkin SR, Walker RS, Fehling KB, Fava M, Mischoulon D.** “*A double-blind placebo-controlled trial of maca root as treatment for antidepressant-induced sexual dysfunction in women*”. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015:949036.
6. **Gonzales GF, Cordova A, Gonzales C, Chung A, Vega K, Villena A.** “*Lepidium meyenii (Maca) improved semen parameters in adult men*”. *Asian J Androl.* 2001 Dec;3(4):301-3.
7. **Ranilla LG, Kwon YI, Apostolidis E, Shetty K.** “*Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America*”. *Bioresour Technol.* 2010 Jun;101(12):4676-89.
8. **Gonzales C, Rubio J, Gasco M, Nieto J, Yucra S, Gonzales GF.** “*Effect of short-term and long-term treatments with three ecotypes of Lepidium meyenii (MACA) on spermatogenesis in rats*”. *J Ethnopharmacol.* 2006 Feb 20;103(3):448-54.
9. **Clément C, Diaz Grados DA, Avula B, Khan IA, Mayer AC, Ponce Aguirre DD, Manrique I, Kreuzer M.** “*Influence of colour type and previous cultivation on secondary metabolites in hypocotyls and leaves of maca (Lepidium meyenii Walpers)*”. *J Sci Food Agric.* 2010 Apr 15;90(5):861-9.
10. **Gonzales GF, Gasco M, Tapia V, Gonzales-Castañeda C.** “*High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic*

mountain sickness in men". Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009 Jun;296(6): E1319-25.

- 11. Zhang JL, Li XY.** "A review of drug metabolism under hypoxia environment at high altitude". Yao Xue Xue Bao. 2015 Sep;50(9):1073-9.
- 12. Zhao J, Muhammad I, Dunbar DC, Mustafa J, Khan IA.** "New alkamides from maca (*Lepidium meyenii*)". J Agric Food Chem. 2005 Feb 9;53(3):690-3.
- 13. Shin BC, Lee MS, Yang EJ, Lim HS, Ernst E.** "Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review". BMC Complement Altern Med. 2010 Aug 6; 10:44. **Pino-Figueroa A1, Nguyen D, Maher TJ.** Neuroprotective effects of *Lepidium meyenii* (Maca). Ann N Y Acad Sci. 2010 Jun; 1199:77-85. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05174. x.
- 14. Pino-Figueroa A1, Nguyen D, Maher TJ.** "Neuroprotective effects of *Lepidium meyenii* (Maca)". Ann N Y Acad Sci. 2010 Jun; 1199:77-85. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05174. x.
- 15. Valentová K, Buckiová D, Kren V, Peknicová J, Ulrichová J, Simánek V.** "The *in vitro* biological activity of *Lepidium meyenii* extracts". Cell Biol Toxicol. 2006 Mar;22(2):91-9.
- 16. Wang Z, Yang J, Wang G, Bian L.** "Influence of *Lepidium meyenii* walp on lipid and bone mass in ovariectomized rats". Wei Sheng Yan Jiu. 2009 Jul;38(4):420-2, 425.
- 17. Gasco M, Villegas L, Yucra S, Rubio J, Gonzales GF.** "Dose-response effect of Red Maca (*Lepidium meyenii*) on benign prostatic hyperplasia

induced by testosterone enanthate". *Phytomedicine*. 2007 Aug;14(7-8):460-4.

18. Rubio J, Dang H, Gong M, Liu X, Chen SL, Gonzales GF. "*Aqueous and hydroalcoholic extracts of Black Maca (Lepidium meyenii) improve scopolamine-induced memory impairment in mice*". *Food Chem Toxicol*. 2007 Oct;45(10):1882-90.

19. Rubio J, Yucra S, Gasco M, Gonzales GF. "*Dose-response effect of black maca (Lepidium meyenii) in mice with memory impairment induced by ethanol*". *Toxicol Mech Methods*. 2011 Oct;21(8):628-34. doi: 10.3109/15376516.2011.583294. Epub 2011 Jul 22.

20. Yucra S, Gasco M, Rubio J, Nieto J, Gonzales GF. "*Effect of different fractions from hydroalcoholic extract of Black Maca (Lepidium meyenii) on testicular function in adult male rats*". *Fertil Steril*. 2008 May;89(5 Suppl):1461-7.

21. Ruiz-Luna AC, Salazar S, Aspajo NJ, Rubio J, Gasco M, Gonzales GF. "*Lepidium meyenii (Maca) increases litter size in normal adult female mice*". *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 May 3; 3:16.

22. Gonzales GF. "*Ethnobiology and Ethnopharmacology of Lepidium meyenii (Maca), a Plant from the Peruvian Highlands*". *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012:193496.

23. Valerio LG Jr, Gonzales GF. "*Toxicological aspects of the South American herbs cat's claw (Uncaria tomentosa) and Maca (Lepidium meyenii): a critical synopsis*". *Toxicol Rev*. 2005;24(1):11-35.

- 24. Dini A, Migliuolo G, Rastrelli L, Saturnino P, Schettino O.** “*Chemical composition of *Lepidium meyenii**”. *Food Chemistry*, 31 Dec 1993, 49(4):347-349
- 25. Wang S, Zhu F.** “*Chemical composition and health effects of maca (*Lepidium meyenii*)*”. *Food Chem.* 2019 Aug 1; 288:422-443. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.02.071. Epub 2019 Feb 22.
- 26. Jieying Li, Longfei Chen, Jinwei Li, Zhenhua Duan, Song Zhu, and Liuping Fan.** “*The Composition Analysis of Maca (*Lepidium meyenii* Walp.) from Xinjiang and Its Antifatigue Activity*”. *Journal of Food Quality* Volume 2017, Article ID 2904951,
- 27. Gonzales GF, Valerio LG Jr.** “*Medicinal plants from Peru: a review of plants as potential agents against cancer*”. *Anticancer Agents Med Chem.* 2006 Sep;6(5):429-44.
- 28. Shimabuku N.** “*Composición química de *Lepidium meyenii* Walp (maca): Comparando procedencias y colores del órgano de reserva*”. Lima-Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2017
- 29. Gonzales GF, Miranda S, Nieto J, Fernández G, Yucra S, Rubio J, Yi P, Gasco M.** “*Red maca (*Lepidium meyenii*) reduced prostate size in rats*”. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005 Jan 20; 3:5.
- 30. Zou Y, Aboshora W, Li J, Xiao T, Zhang L.** “*Protective Effects of *Lepidium meyenii* (Maca) Aqueous Extract and Lycopene on Testosterone Propionate-Induced Prostatic Hyperplasia in Mice*”. *Phytother Res.* 2017 Jun 20.

31. Zheng BL, He K, Kim CH, Rogers L, Shao Y, Huang ZY, Lu Y, Yan SJ, Qien LC, Zheng QY. “Effect of a lipidic extract from *lepidium meyenii* on sexual behavior in mice and rats”. *Urology*. 2000 Apr;55(4):598-602.
32. Meissner HO, Mscisz A, Mrozikiewicz M, Baraniak M, Mielcarek S, Kedzia B, Piatkowska E, Jólkowska J, Pisulewski P. “Peruvian Maca (*Lepidium peruvianum*): (I) Phytochemical and Genetic Differences in Three Maca Phenotypes”. *Int J Biomed Sci*. 2015 Sep;11(3):131-45.
33. Barba FJ, Nikmaram N, Roohinejad S, Khelfa A, Zhu Z, Koubaa M. “Bioavailability of Glucosinolates and Their Breakdown Products: Impact of Processing”. *Front Nutr*. 2016 Aug 16; 3:24. doi: 10.3389/fnut.2016.00024. eCollection 2016.
34. Gonzales-Arimborgo C, Yupanqui I, Montero E, Alarcón-Yaquette DE, Zevallos-Concha A, Caballero L, Gasco M, Zhao J, Khan IA, Gonzales GF. “Acceptability, Safety, and Efficacy of Oral Administration of Extracts of Black or Red Maca (*Lepidium meyenii*) in Adult Human Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study”. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 Aug 18;9(3). pii: E49. doi: 10.3390/ph9030049.
35. Valentová K, Stejskal D, Bartek J, Dvorácková S, Kren V, Ulrichová J, Simánek V. “Maca (*Lepidium meyenii*) and yacon (*Smallanthus sonchifolius*) in combination with silymarin as food supplements: in vivo safety assessment”. *Food Chem Toxicol*. 2008 Mar;46(3):1006-13. Epub 2007 Nov 1.

- 36. Gonzales GF, Gonzales C, Gonzales-Castañeda C.** *“Lepidium meyenii (Maca): a plant from the highlands of Peru--from tradition to science”*. Forsch Komplementmed. 2009 Dec;16(6):373-80.
- 37. Murdoch DR.** *“Prevention and Treatment of High-altitude Illness in Travelers”*. Curr Infect Dis Rep. 2004 Feb;6(1):43-49.
- 38. Hainsworth R, Drinkhill MJ.** *“Cardiovascular adjustments for life at high altitude”*. Respir Physiol Neurobiol. 2007 Sep 30;158(2-3):204-11.
- 39. Gonzales GF, Vasquez V, Rodriguez D, Maldonado C, Mormontoy J, Portella J, Pajuelo M, Villegas L, Gasco M.** *“Effect of two different extracts of red maca in male rats with testosterone-induced prostatic hyperplasia”*. Asian J Androl. 2007 Mar;9(2):245-51.
- 40. Antonelli, A., Nylander, J.A., Persson, C., and Sanmartin, I.** *“Tracing the impact of the Andean uplift on Neotropical plant evolution”*. Proc. Natl. Acad. Sci. 2009 USA 2009 Jun 16;106(24):9749-54
- 41. Garzione, C.N., Hoke, G.D., Libarkin, J.C., Withers, S., MacFadden, B., Eiler, J., Ghosh, P., Mulch, A.** *“Rise of the Andes”*. Science. 2008, 320:1304-1307
- 42. Burtcher M.** *“Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review”*. Aging Dis. 2013 Dec 5;5(4):274-80.
- 43. Soria R, Egger M, Scherrer U, Bender N, Rimoldi SF.** *“Pulmonary artery pressure and arterial oxygen saturation in people living at high or low altitude: systematic review and meta-analysis”*. J Appl Physiol (1985). 2016 Nov 1;121(5):1151-1159.

- 44. Rhodes HL, Chesterman K, Chan CW, Collins P, Kewley E, Pattinson KT, Myers S, Imray CH, Wright AD; Birmingham Medical Research Expeditionary Society.** “Systemic blood pressure, arterial stiffness and pulse waveform analysis at altitude”. J R Army Med Corps. 2011 Mar;157(1):110-3.
- 45. Xu Q, Zhang C, Zhang D, Jiang H, Peng S, Liu Y, Zhao K, Wang C, Chen L.** “Analysis of the erythropoietin of a Tibetan Plateau schizothoracine fish (*Gymnocypris dobula*) reveals enhanced cytoprotection function in hypoxic environments”. BMC Evol Biol. 2016 Jan 15;16:11
- 46. Garvican-Lewis LA, Halliday I, Abbiss CR, Saunders PU, Gore CJ.** “Altitude Exposure at 1800 m Increases Haemoglobin Mass in Distance Runners”. J Sports Sci Med. 2015 May 8;14(2):413-7
- 47. Gonzales GF, Goñez C.** “High serum follicle stimulating hormone (FSH) during perimenopause at high altitude”. Int J Gynaecol Obstet. 2000 Feb;68(2):159-61.
- 48. León-Velarde F, Villafuerte FC, Richalet JP.** “Chronic mountain sickness and the heart”. Prog Cardiovasc Dis. 2010 May-Jun;52(6):540-9.
- 49. Johnson NJ, Luks AM.** “High-Altitude Medicine”. Med Clin North Am. 2016 Mar;100(2):357-69.
- 50. Appenzeller O, Minko T, Qualls C, Pozharov V, Gamboa J, Gamboa A, Pakunlu RI.** “Chronic hypoxia in Andeans; are there lessons for neurology at sea level?”. J Neurol Sci. 2006 Aug 15;247(1):93-9.

- 51. West JB.** *“Physiological Effects of Chronic Hypoxia”*. N Engl J Med. 2017 May 18;376(20):1965-1971.
- 52. Cadena V, Tattersall GJ.** *“Body temperature regulation during acclimation to cold and hypoxia in rats”*. J Therm Biol. 2014 Dec; 46:56-64.
- 53. Bowne J, Bacic A, Tester M and Roessner U.** *“Abiotic stress and Metabolomics”* in: Annual Plant Reviews. Vol.43, Biology of plant metabolomics, First Edition. Estados Unidos Pp: 61-85. Blackwell Publishing Ltd. 2011. P.61-85
- 54. Gong ZG, Hu J, Wu X, Xu YJ.** *“The Recent Developments in Sample Preparation for Mass Spectrometry-Based Metabolomics”*. Crit Rev Anal Chem. 2017 Feb 8:1-7.
- 55. Mayr M.** *“Metabolomics: ready for the prime time?”* Circ Cardiovasc Genet. 2008 Oct;1(1):58-65.
- 56. Kopka J, Schauer N, Krueger S, Birkemeyer C, Usadel B, Bergmüller E, Dörmann P, Weckwerth W, Gibon Y, Stitt M, Willmitzer L, Fernie AR, Steinhauser D.** *“GMD@CSB.DB: the Golm Metabolome Database”*. Bioinformatics. 2005 Apr 15;21(8):1635-8.
- 57. Gomase VS, Changbhale SS, Patil SA, Kale KV.** *“Metabolomics”*. Curr Drug Metab. 2008 Jan;9(1):89-98.
- 58. Rochfort S.** *“Metabolomics reviewed: a new “omics” platform technology for systems biology and implications for natural products research”*. J Nat Prod. 2005 Dec;68(12):1813-20.

- 59. Dessì A, Cesare Marincola F, Masili A, Gazzolo D, Fanos V.** "*Clinical metabolomics and nutrition: the new frontier in neonatology and pediatrics*". Biomed Res Int. 2014; 2014:981219
- 60. Hall R.** "*Plant Metabolomics in a Nutshell: Potential and future challenges*" in: Annual Plant Reviews. Vol.43, Biology of Plant Metabolomics. First Edition. Estados Unidos. Blackwell Publishing Ltd. 2011. p.1-24
- 61. Kopka J, Walther D, Allwood J, Goodare R.** "*Progress in chemometrics and biostatistics for plant applications, or: A good red wine is a bad white wine*". Annual Plant Reviews. 2011; 43:317-342
- 62. Wishart DS, Knox C, Guo AC, Eisner R, Young N, Gautam B, Hau DD, Psychogios N, Dong E, Bouatra S, Mandal R, Sinelnikov I, Xia J, Jia L, Cruz JA, Lim E, Sobsey CA, Shrivastava S, Huang P, Liu P, Fang L, Peng J, Fradette R, Cheng D, Tzur D, Clements M, Lewis A, De Souza A, Zuniga A, Dawe M, Xiong Y, Clive D, Greiner R, Nazyrova A, Shaykhutdinov R, Li L, Vogel HJ, Forsythe I.** "*HMDB: a knowledgebase for the human metabolome*". Nucleic Acids Res. 2009 Jan; 37:603-10.
- 63. Riekeberg E, Powers R.** "*New frontiers in metabolomics: from measurement to insight*". F1000Research. 2017, 6:1148
- 64. Kaddurah-Daouk R, Kristal BS, Weinshilboum RM.** "*Metabolomics: a global biochemical approach to drug response and disease*". Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008; 48:653-83.

- 65. König S.** “Urine molecular profile distinguishes health and disease: new methods in diagnostics?” *Focus on UPLC–MS. K*. Expert Rev Mol Diagn. 2011 May;11(4):383-91
- 66. Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum RM;** “Pharmacometabolomics Research Network. Pharmacometabolomics: implications for clinical pharmacology and systems pharmacology”. Clin Pharmacol Ther. 2014 feb;95(2):154-67. doi: 10.1038/clpt.2013.217. Epub 2013 Nov 5.
- 67. Dunn WB, Broadhurst D, Begley P, Zelena E, Francis-McIntyre S, Anderson N, Brown M, Knowles JD, Halsall A, Haselden JN, Nicholls AW, Wilson ID, Kell DB, Goodacre R; Human Serum Metabolome (HUSERMET) Consortium.** “Procedures for large-scale metabolic profiling of serum and plasma using gas chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry”. Nat Protoc. 2011 Jun 30;6(7):1060-83.
- 68. Wiercigroch E, Szafraniec E, Czamara K, Pacia MZ, Majzner K, Kochan K, Kaczor A, Baranska M, Malek K.** “Raman and infrared spectroscopy of carbohydrates: A review”. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2017 Oct 5; 185:317-335.
- 69. Nelson D, Cox M, Cuchillo M,** “Lehninger A. Lehninger: Principios de Bioquímica”. Barcelona, Omega, 2001.
- 70. Xu Z, Li S, Feng X, Liang J, Xu H.** “L-Arabinose isomerase and its use for biotechnological production of rare sugars”. Appl Microbiol Biotechnol. 2014 Nov;98(21):8869-78.

- 71. Wang Q, Wang F, Xu Z, Ding Z.** “*Bioactive Mushroom Polysaccharides: A Review on Monosaccharide Composition, Biosynthesis and Regulation*”. *Molecules*. 2017 Jun 13;22(6). pii: E955.
- 72. Bucior I, Burger MM.** “*Carbohydrate-carbohydrate interactions in cell recognition*”. *Curr Opin Struct Biol*. 2004 Oct;14(5):631-7.
- 73. Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, Glass CK, Merrill AH Jr, Murphy RC, Raetz CR, Russell DW, Seyama Y, Shaw W, Shimizu T, Spener F, van Meer G, VanNieuwenhze MS, White SH, Witztum JL, Dennis EA.** “*A comprehensive classification system for lipids*”. *J Lipid Res*. 2005 May;46(5):839-61.
- 74. Gonzales GF1, Gonzales-Castañeda C, Gasco M.** “*A mixture of extracts from Peruvian plants (black maca and yacon) improves sperm count and reduced glycemia in mice with streptozotocin-induced diabetes*”. *Toxicol Mech Methods*. 2013 Sep;23(7):509-18.
- 75. Inoue N, Farfan C, Gonzales GF.** “*Effect of butanolic fraction of yellow and black maca (Lepidium meyenii) on the sperm count of adult mice*”. *Andrologia*. 2016 Oct;48(8):915-21.
- 76. Rodríguez-Huamán Á, Casimiro-Gonzales S, Chávez-Pérez JA, Gonzales-Arimborgo C, Cisneros-Fernández R, Aguilar-Mendoza LÁ, Gonzales GF.** “*Antioxidant and neuroprotector effect of Lepidium meyenii (maca) methanol leaf extract against 6-hydroxy dopamine (6-OHDA)-induced toxicity in PC12 cells*”. *Toxicol Mech Methods*. 2017 May;27(4):279-285.

77. **Zevallos-Concha A, Nuñez D, Gasco M, Vasquez C, Quispe M1 Gonzales GF.** “*Effect of gamma irradiation on phenol content, antioxidant activity and biological activity of black maca and red maca extracts (Lepidium meyenii walp)*”. *Toxicol Mech Methods*. 2016;26(1):67-73.
78. **Leiva-Revilla J, Guerra-Castañón F, Olcese-Mori P, Lozada I, Rubio J, Gonzales C, Gonzales GF.** “*Effect of red maca (Lepidium meyenii) on INF- γ levels in ovariectomized rats*”. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014 Oct-Dec;31(4):683-8.
79. **Feussner I, Polle A.** “*What the transcriptome does not tell - proteomics and metabolomics are closer to the plants' patho-phenotype*”. *Curr Opin Plant Biol*. 2015 Aug; 26:26-31.
80. **Koga M.** “*1,5-Anhydroglucitol and glycated albumin in glycemia*”. *Adv Clin Chem*. 2014; 64:269-301.
81. **Li M, Maruthur NM, Loomis SJ, Pietzner M, North KE, Mei H, Morrison AC, Friedrich N, Pankow JS, Nauck M, Boerwinkle E, Teumer A, Selvin E, Köttgen A.** “*Genome-wide association study of 1,5-anhydroglucitol identifies novel genetic loci linked to glucose metabolism*”. *Sci Rep*. 2017 Jun 6;7(1):2812.
82. **Lee JE.** “*Alternative biomarkers for assessing glycemic control in diabetes: fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol*”. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Jun;20(2):74-8.
83. **Hashimoto K, Koga M.** “*Indicators of glycemic control in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant women with diabetes mellitus*”. *World J Diabetes*. 2015 Jul 25;6(8):1045-56.

- 84. Woolcott OO, Ader M, Bergman RN.** “*Glucose homeostasis during short-term and prolonged exposure to high altitudes*”. *Endocr Rev.* 2015 Apr;36(2):149-73.
- 85. Aryal N, Weatherall M, Bhatta YKD, Mann S.** “*Lipid Profiles, Glycated Hemoglobin, and Diabetes in People Living at High Altitude in Nepal*”. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Sep 10;14(9). pii: E1041.
- 86. Braun B.** “*Effects of high altitude on substrate use and metabolic economy: ¿cause and effect?*” *Med Sci Sports Exerc.* 2008 Aug;40(8):1495-500.
- 87. Foucher CD, Tubben RE.** “*Lactic Acidosis*”. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [citado 6 de agosto de 2018].
- 88. Ferguson BS, Rogatzki MJ, Goodwin ML, Kane DA, Rightmire Z, Gladden LB.** “*Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding*”. *Eur J Appl Physiol.* 2018 Apr;118(4):691-728.
- 89. Ge RL, Simonson TS, Gordeuk V, Prchal JT, McClain DA.** “*Metabolic aspects of high-altitude adaptation in Tibetans*”. *Exp Physiol.* 2015 Nov;100(11):1247-55.
- 90. Wu Y, Dong Y, Atefi M, Liu Y, Elshimali Y, Vadgama JV.** “*Lactate, a Neglected Factor for Diabetes and Cancer Interaction*”. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:6456018.
- 91. Hall MM, Rajasekaran S, Thomsen TW, Peterson AR.** “*Lactate: Friend or Foe*”. *PM R.* 2016 Mar;8(3 Suppl): S8-S15.

- 92. Gray LR, Tompkins SC, Taylor EB.** “*Regulation of pyruvate metabolism and human disease*”. Cell Mol Life Sci. 2014 jul;71(14):2577-604.
- 93. Yin C, He D, Chen S, Tan X, Sang N.** “*Exogenous pyruvate facilitates cancer cell adaptation to hypoxia by serving as an oxygen surrogate*”. Oncotarget. 2016 jul 26;7(30):47494-47510. doi: 10.18632/oncotarget.10202.
- 94. Kordowska-Wiater M.** “*Production of arabitol by yeasts: current status and future prospects*”. J Appl Microbiol. 2015 Aug;119(2):303-14.
- 95. Huntley NF, Patience JF.** “*Xylose: absorption, fermentation, and post-absorptive metabolism in the pig*”. J Anim Sci Biotechnol. 2018 Jan 7; 9:4.
- 96. Tian Y, Deng Y, Zhang W, Mu W.** “*Sucrose isomers as alternative sweeteners: properties, production, and applications*”. Appl Microbiol Biotechnol. 2019 oct 6. doi: 10.1007/s00253-019-10132-6.
- 97. Legeza B, Marcolongo P, Gamberucci A, Varga V, Bánhegyi G, Benedetti A, Odermatt A.** “*Fructose, Glucocorticoids and Adipose Tissue: Implications for the Metabolic Syndrome*”. Nutrients. 2017 Apr 26;9(5). pii: E426
- 98. Richard D Semba 1, Emily J Nicklett, Luigi Ferrucci.** “*Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype?*”. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010 Sep;65(9):963-75. doi: 10.1093/gerona/gdq074. Epub 2010 May 17.
- 99. Tse EK, Salehi A, Clemenzi MN, Belsham DD.** “*Role of the saturated fatty acid palmitate in the interconnected hypothalamic control of energy homeostasis and biological rhythms*”. Am J Physiol Endocrinol Metab.

2018 Aug 1;315(2): E133-E140. doi: 10.1152/ajpendo.00433.2017. Epub
2018 Apr 6.

- 100. Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Pedre-Piñeiro AM.** “Significance of l-carnitine for human health. *IUBMB Life*”. 2017 Aug;69(8):578-594. doi: 10.1002/iub.1646.
- 101. Cunnane SC, Anderson MJ.** “Pure linoleate deficiency in the rat: influence on growth, accumulation of n-6 polyunsaturates, and [1-14C] linoleate oxidation”. *J Lipid Res.* 1997 Apr;38(4):805-12.
- 102. Pekala J, Patkowska-Sokoła B, Bodkowski R, Jamroz D, Nowakowski P, Lochyński S, Librowski T.** “L-carnitine--metabolic functions and meaning in humans’ life”. *Curr Drug Metab.* 2011 Sep;12(7):667-78.
- 103. Malaguarnera M.** “Carnitine derivatives: clinical usefulness”. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012 Mar;28(2):166-76.
- 104. Fielding R, Riede L, Lugo JP, Bellamine A.** “l-Carnitine Supplementation in Recovery after Exercise”. *Nutrients.* 2018 Mar 13;10(3).
- 105. Rotondo F, Ho-Palma AC, Remesar X, Fernández-López JA, Romero MDM, Alemany M.** “Glycerol is synthesized and secreted by adipocytes to dispose of excess glucose, via glycerogenesis and increased acyl-glycerol turnover”. *Sci Rep.* 2017 Aug 21;7(1):8983.
- 106. Neeland IJ, Hughes C, Ayers CR, Malloy CR, Jin ES.** “Effects of visceral adiposity on glycerol pathways in gluconeogenesis”. *Metabolism.* 2017 feb; 67:80-89.

- 107. Hollenbeck CB.** “An introduction to the nutrition and metabolism of choline”. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2012 Jun;12(2):100-13.
- 108. Corbin KD, Zeisel SH.** “*Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression*”. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012 Mar;28(2):159-65.
- 109. Kohlmeier M, da Costa KA, Fischer LM, Zeisel SH.** “Genetic variation of folate-mediated one-carbon transfer pathway predicts susceptibility to choline deficiency in humans”. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Nov 1;102(44):16025-30.
- 110. Miron N, Tirosh O.** “*Cholesterol Prevents Hypoxia-Induced Hypoglycemia by Regulation of a Metabolic Ketogenic Shift*”. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Sep 11; 2019:5829357.
- 111. Klingberg S, Ellegård L, Johansson I, Hallmans G, Weinehall L, Andersson H, Winkvist A.** “Inverse relation between dietary intake of naturally occurring plant sterols and serum cholesterol in northern Sweden”. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):993-1001.
- 112. Tilvis RS, Miettinen TA.** “*Serum plant sterols and their relation to cholesterol absorption*”. *Am J Clin Nutr.* 1986 Jan;43(1):92-7.
- 113. Jakulj L, Mohammed H, van Dijk TH, Boer T, Turner S, Groen AK, Vissers MN, Stroes ES.** “*Plasma plant sterols serve as poor markers of cholesterol absorption in man*”. *J Lipid Res.* 2013 Apr;54(4):1144-50.
- 114. Adkins C.** “*Corticosteroids and steroid therapy, new research*”. Nova Science publishers, New York, 2015

- 115. Khondker A, Hub JS, Rheinstädter MC.** “*Steroid-steroid interactions in biological membranes: Cholesterol and cortisone*”. Chem Phys Lipids. 2019 jul; 221:193-197.
- 116. Boolani A, Channaveerappa D, Dupree EJ, Jayathirtha M, Aslebagh R, Grobe S, Wilkinson T, Darie CC.** “*Trends in Analysis of Cortisol and Its Derivatives*”. Adv Exp Med Biol. 2019; 1140:649-664.
- 117. Scheibner J, Fuchs M, Schiemann M, Stange EF.** “Deoxycholate and cholate modulate the source of cholesterol substrate for bile acid synthesis in the rat”. Hepatology. 1995 feb;21(2):529-38.
- 118. Neves MC, Filipe HAL, Reis RL, Prates Ramalho JP, Coreta-Gomes F, Moreno MJ, Loura LMS.** “*Interaction of Bile Salts with Lipid Bilayers: An Atomistic Molecular Dynamics Study*”. Front Physiol. 2019 Apr 9; 10:393.
- 119. Alrefai WA, Gill RK.** “*Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications*”. Pharm Res. 2007 oct;24(10):1803-23.
- 120. Zhou H, Hylemon PB.** “*Bile acids are nutrient signaling hormones*”. Steroids. 2014 Aug; 86:62-8.
- 121. Bayati S, Galantini L, Knudsen KD, Schillén K.** “*Effects of Bile Salt Sodium Glycodeoxycholate on the Self-Assembly of PEO-PPO-PEO Triblock Copolymer P123 in Aqueous Solution*”. Langmuir. 2015 Dec 22;31(50):13519-27.
- 122. Wang J, Zhou M, Jin X, Li B, Wang C, Zhang Q, Liao M, Hu X, Yang M.** “*Glycochenodeoxycholate induces cell survival and chemoresistance via*

phosphorylation of STAT3 at Ser727 site in HCC". J Cell Physiol. 2019 Sep 9.

123. Arnold A, Chassaing B. "*Maltodextrin, Modern Stressor of the Intestinal Environment*". Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2019;7(2):475-476. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.09.014. Epub 2018 Oct 17.

124. Rezende G, Arthur RA, Lazzaron Lamers M, Hashizume L. "*Structural Organization of Dental Biofilm Formed in Situ in the Presence of Sucrose Associated to Maltodextrin*". Braz Dent J. Jan-Feb 2019;30(1):36-42. doi: 10.1590/0103-6440201902183.

ANEXOS

Anexo 1: Análisis de Correlación de Spearman (r_s) entre Valores pretratamiento (T0) y post tratamiento (T3) de metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos

	ANÁLISIS POR TRATAMIENTO					
	Placebo		Maca Roja		Maca Negra	
	r_s	Valor p	r_s	Valor p	r_s	Valor p
1,5-Anhidroglucitol	0,623	0,002	0,448	0,026	-0,005	0,984
Glucosa	0,299	0,165	0,281	0,174	0,246	0,269
Piruvato	-0,107	0,627	-0,031	0,882	-0,264	0,235
Fosfoenolpiruvato	-0,066	0,766	-0,089	0,673	-0,125	0,579
Fosfoglicerato	-0,149	0,495	-0,079	0,708	0,164	0,463
Lactato	-0,009	0,969	0,190	0,363	0,030	0,896
Glicerato	0,199	0,362	0,472	0,018	0,390	0,074
Ribitol	0,235	0,279	0,236	0,256	0,583	0,005
Ribonato	0,283	0,191	0,498	0,012	0,264	0,235
Arabitol / xilitol	0,322	0,134	0,240	0,247	0,439	0,042
Arabonato / Xilonato	0,438	0,038	0,496	0,013	0,805	0,000
Arabinosa	-0,005	0,981	0,007	0,972	0,394	0,069
Xilosa	0,165	0,451	-0,024	0,911	0,131	0,562
Sucrosa	0,048	0,828	0,400	0,047	0,428	0,047
Maltosa	0,491	0,018	0,091	0,667	0,344	0,117
Maltotriosa	0,477	0,021	0,458	0,021	0,318	0,149
Manitol/Sorbitol	0,208	0,340	0,313	0,128	0,506	0,017
Fructosa	0,116	0,598	0,585	0,003	0,327	0,138
Galactonato	0,242	0,266	0,514	0,009	0,483	0,023
Manosa	0,685	0,000	0,078	0,709	0,042	0,852
Glucuronato	0,570	0,004	0,773	0,000	0,235	0,290
N-acetilneuraminato	-0,010	0,966	0,222	0,286	0,408	0,060
Eritronato	-0,092	0,676	0,723	0,000	0,154	0,492
N-Acetilglucosaminil asparagina	0,097	0,659	0,372	0,067	0,480	0,024
N6-Carboximetilisina	0,657	0,001	-0,060	0,775	-0,086	0,702

Se observó una relación entre el tratamiento pre y post en los metabolitos con $p < 0.05$. Se considera el valor pretratamiento como una variable a controlar para que no interfiera en los análisis entre grupos.

El índice R nos muestra en la mayoría de los metabolitos una asociación positiva.

Anexo 2. Análisis de Correlación de Spearman (r_s) entre Valores post tratamiento (T3) y Edad de metabolitos de la ruta metabólica de Carbohidratos

	POBLACION GENERAL					
	Placebo		Maca Roja		Maca Negra	
	r_s	Valor p	r_s	Valor p	r_s	Valor p
1,5-Anhidroglucitol	-0,138	0,531	0,203	0,331	0,452	0,035
Glucosa	0,560	0,005	-0,035	0,869	0,412	0,057
Piruvato	0,579	0,004	-0,014	0,946	0,226	0,313
Fosfoenolpiruvato	-0,064	0,770	0,199	0,341	0,263	0,237
Fosfoglicerato	0,261	0,229	-0,262	0,205	0,178	0,427
Lactato	-0,126	0,567	0,555	0,004	0,152	0,499
Glicerato	0,241	0,268	-0,593	0,002	0,006	0,978
Ribitol	0,034	0,877	0,024	0,910	0,192	0,392
Ribonato	0,300	0,165	0,115	0,585	0,356	0,104
Arabitol / xilitol	0,341	0,111	0,453	0,023	0,541	0,009
Arabonato / Xilonato	0,357	0,095	-0,026	0,901	0,350	0,110
Arabinosa	0,224	0,303	-0,067	0,749	-0,013	0,955
Xilosa	0,089	0,686	0,075	0,721	-0,045	0,841
Sucrosa	-0,009	0,966	-0,044	0,833	0,133	0,554
Maltosa	-0,316	0,142	-0,508	0,010	-0,328	0,136
Maltotriosa	-0,304	0,159	-0,547	0,005	-0,417	0,053
Manitol/Sorbitol	0,220	0,314	-0,175	0,403	0,442	0,039
Fructosa	0,159	0,468	0,135	0,519	0,312	0,157
Galactonato	-0,191	0,382	0,300	0,145	-0,092	0,683
Manosa	0,303	0,160	-0,254	0,221	0,498	0,018
Glucuronato	0,308	0,153	0,206	0,323	0,365	0,095
N-acetilneuraminato	-0,227	0,298	-0,395	0,051	-0,036	0,874
Eritronato	0,328	0,126	-0,388	0,055	0,304	0,168
N-Acetilglucosaminil asparagina	-0,192	0,381	-0,233	0,262	0,361	0,098
N6-Carboximetilisina	0,318	0,139	0,000	1,000	0,098	0,664

Se puede observar una relación entre el tratamiento post tratamiento (T3) y la edad en varios metabolitos, se considera para ser una variable controlada en el análisis entre grupos. El índice R nos muestra en algunos los metabolitos una asociación positiva y en otros una asociación negativa. Ambos análisis nos indican que se van a encontrar diferencias al separar la muestra por grupos Etarios; se debe tener en cuenta en los análisis entre grupos ya que la variable pretratamiento es una variable que controlar.

Anexo 3. Análisis de Correlación de Spearman (r_s) entre Valores pretratamiento (T0) y post tratamiento (T3) de metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos

	POBLACION GENERAL					
	Placebo		Maca Roja		Maca Negra	
	r_s	Valor p	r_s	Valor p	r_s	Valor p
Undecenoato	0.043	0.844	0.245	0.238	-0.295	0.182
Caproato	-0.341	0.112	0.496	0.012	0.404	0.062
Caprilato	0.436	0.038	0.256	0.217	0.331	0.132
Miristato	0.138	0.527	-0.057	0.787	0.233	0.295
Palmitato	0.065	0.767	0.150	0.472	0.416	0.055
Palmitoleato	0.199	0.362	0.036	0.864	0.519	0.015
Estearato	0.298	0.166	0.033	0.876	0.277	0.211
0.975Eicosenoato	0.295	0.171	0.325	0.113	0.301	0.173
Erucato	-0.031	0.890	-0.007	0.975	0.241	0.278
Estearidonato	0.122	0.579	-0.101	0.631	0.368	0.093
Docosadienoato	0.033	0.883	0.007	0.975	0.352	0.109
Linoleato	-0.149	0.495	0.212	0.309	0.433	0.045
Adrenato	-0.105	0.633	0.048	0.818	0.325	0.140
Araquidonato	0.591	0.004	0.127	0.544	0.317	0.151
Maleato	0.546	0.007	0.084	0.689	0.173	0.439
Suberato	-0.049	0.823	-0.338	0.099	-0.227	0.310
Azelato	-0.151	0.489	0.389	0.055	0.004	0.988
Carnitina	0.179	0.412	0.581	0.003	0.441	0.040
Deoxicarnitina	0.509	0.013	0.592	0.002	0.531	0.012
Acetilcarnitina	0.004	0.987	0.037	0.861	0.305	0.167
Glicerol	0.586	0.004	-0.022	0.916	0.378	0.084
Glicerol 3 fosfato	0.414	0.049	0.359	0.078	0.018	0.936
Colina	0.318	0.139	0.243	0.241	0.415	0.056
Colina Fosfato	0.292	0.177	0.280	0.175	0.442	0.041
Colesterol	0.240	0.269	0.060	0.755	0.414	0.057
Campesterol	1.000	<0.001	0.488	0.013	-0.048	0.833
Cortisol	-0.039	0.862	0.280	0.175	0.453	0.035
Cortisona	0.379	0.075	0.388	0.056	0.501	0.019
4 Androsteno 3 alfa 17 alfa diol monosulfato	0.753	<0.001	0.743	<0.001	0.655	0.001
4 androsteno 3 beta 17 beta diol disulfato	0.636	0.001	0.790	<0.001	0.467	0.030
4 androsteno 3 beta 17 beta diol monosulfato	0.596	0.003	0.694	<0.001	0.468	0.029
5 alfa androsteno 3 alfa 17 beta diol disulfato	0.784	<0.001	0.666	<0.001	0.812	<0.001
5 alfa androsteno 3 alfa 17 beta diol monosulfato	0.428	0.042	0.428	0.034	0.569	0.006
Colato	0.390	0.066	0.315	0.125	0.407	0.061
Glicosenodeoxicolato	0.199	0.362	0.563	0.004	0.447	0.038
Glicocolato	0.608	0.003	0.425	0.034	0.483	0.024
Glicodeoxicolato	0.095	0.666	0.451	0.024	0.383	0.079

Deoxicolato	0.180	0.410	0.179	0.390	0.077	0.732
-------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

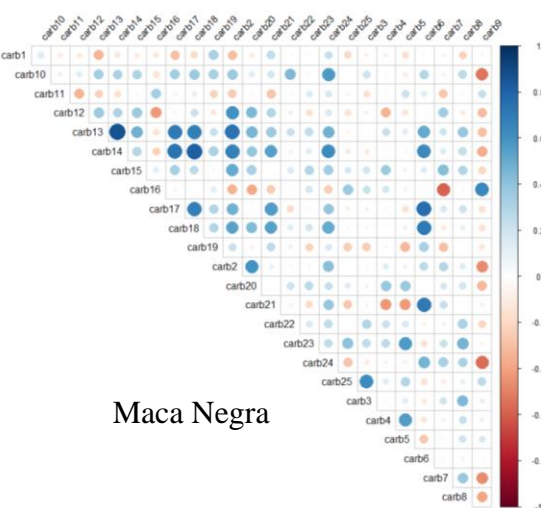
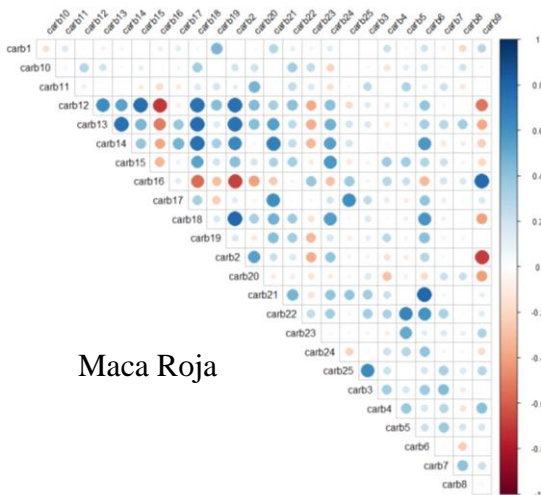
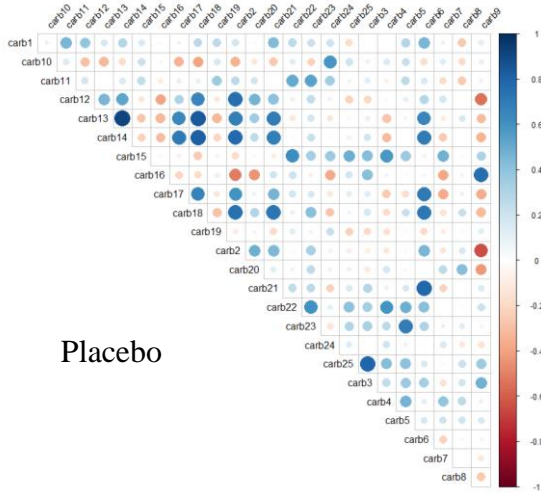
Se observó una relación entre el tratamiento pre y post en los metabolitos con $p < 0.05$. Se considera el valor pretratamiento como una variable a controlar para que no interfiera en los análisis entre grupos.

Anexo 4. Análisis de Correlación de Spearman (r_s) entre Valores post tratamiento (T3) y Edad de metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos

	POBLACION GENERAL					
	Placebo		Maca Roja		Maca Negra	
	r_s	Valor p	r_s	Valor p	r_s	Valor p
Undecenoato	0.304	0.158	0.232	0.265	0.464	0.030
Caproato	0.029	0.897	0.082	0.697	0.225	0.314
Caprilato	0.003	0.989	0.051	0.810	-0.112	0.620
Miristato	0.554	0.006	0.283	0.171	0.318	0.149
Palmitato	0.455	0.029	0.272	0.189	0.512	0.015
Palmitoleato	0.606	0.002	0.205	0.325	0.465	0.025
Estearato	0.355	0.097	0.311	0.131	0.348	0.113
Eicosenoato	0.460	0.027	0.238	0.252	0.534	0.010
Erucato	0.175	0.425	0.151	0.472	0.473	0.026
Estearidonato	0.486	0.019	0.475	0.016	0.346	0.115
Docosadienoato	0.116	0.598	0.062	0.770	0.432	0.045
Linoleato	0.492	0.017	0.102	0.627	0.508	0.016
Adrenato	0.138	0.531	0.238	0.252	0.153	0.495
Araquidonato	0.492	0.017	0.049	0.818	0.402	0.064
Maleato	-0.084	0.703	-0.193	0.354	-0.155	0.491
Suberato	-0.262	0.228	0.002	0.991	0.029	0.900
Azelato	-0.267	0.218	-0.132	0.529	-0.131	0.562
Carnitina	0.491	0.017	0.168	0.423	0.555	0.007
Deoxicarnitina	0.340	0.112	0.134	0.523	0.452	0.035
Acetilcarnitina	0.365	0.087	0.411	0.041	0.513	0.015
Glicerol	0.477	0.021	0.303	0.142	0.386	0.076
Glicerol 3 fosfato	0.342	0.111	0.136	0.518	0.382	0.079
Colina	0.372	0.081	0.609	0.001	0.675	0.001
Colina Fosfato	-0.250	0.250	-0.446	0.025	-0.294	0.185
Colesterol	0.537	0.008	0.033	0.876	0.689	<0.001
Campesterol	-0.064	0.770	-0.057	0.788	0.156	0.489
Cortisol	0.090	0.684	-0.080	0.703	0.077	0.733
Cortisona	-0.151	0.491	-0.420	0.037	-0.182	0.418
4 Androsteno 3 alfa 17 alfa diol monosulfato	-0.175	0.426	-0.548	0.005	-0.194	0.386
4 androsteno 3 beta 17 beta diol disulfato	-0.294	0.173	-0.149	0.477	0.170	0.450
4 androsteno 3 beta 17 beta diol monosulfato	-0.481	0.020	-0.320	0.119	-0.019	0.934
5 alfa andostreno 3 alfa 17 beta diol disulfato	-0.101	0.648	0.124	0.554	0.168	0.454
5 alfa andostreno 3 alfa 17 beta diol monosulfato	-0.090	0.682	-0.213	0.307	0.154	0.494
Colato	0.222	0.309	-0.117	0.577	0.364	0.096
Glicosenodeoxicolato	-0.149	0.497	-0.117	0.578	0.347	0.114
Glicocolato	-0.079	0.721	-0.202	0.332	0.379	0.082

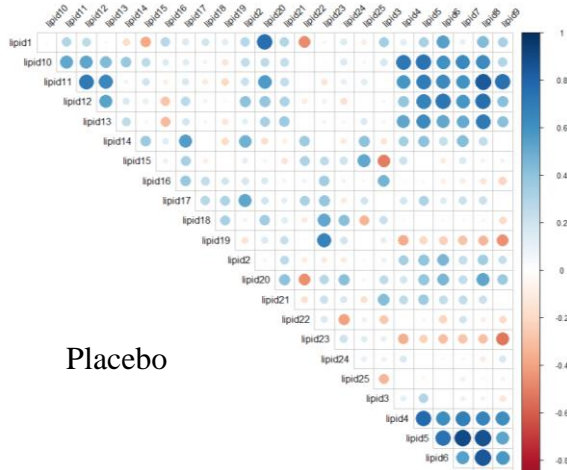
Se puede observar una relación entre el tratamiento post tratamiento (T3) y la edad en varios metabolitos, se considera para ser una variable controlada en el análisis entre grupos. El índice R nos muestra en algunos los metabolitos una asociación positiva y en otros una asociación negativa.

**Anexo 5: Gráfica de Correlaciones de los valores Pretratamiento Placebo,
Maca Roja, Maca Negra en los metabolitos de la ruta metabólica de
Carbohidratos**

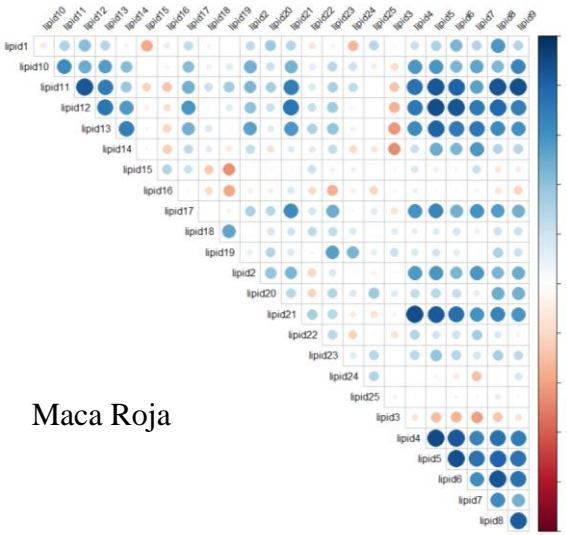


Codificación de Metabolitos	
carb1	1.5-Anhidroglucitol
carb2	3-fosfoglicerato
carb3	Arabinosa
carb4	Arabitol/xilitol
carb5	Arabonato/xilonato
carb6	Eritronato
carb7	Fructosa
carb8	Galactonato
carb9	Glucosa
carb10	Glucuronato
carb11	Glicerato
carb12	Lactato
carb13	Maltoso
carb14	Maltotrioso
carb15	Mannitol/sorbitol
carb16	Manosa
carb17	N-Acetilglucosaminilasaragina
carb18	N-Acetilneuraminato
carb19	N6-carboximethillisina
carb20	Fosfoenolpiruvato (PEP)
carb21	Piruvato
carb22	Ribitol
carb23	Ribonato
carb24	Sucrosa
carb25	Xilosa

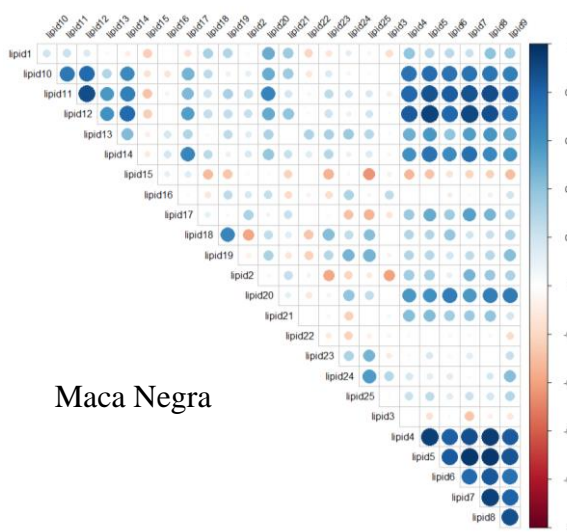
Anexo 6: Gráfica de Correlaciones de los valores Pretratamiento Placebo, Maca Roja, Maca Negra en los metabolitos de la ruta metabólica de Lípidos



Placebo



Maca Roja



Maca Negra

Codificación de Metabolitos	
Lipid1	Undecenoato
Lipid2	Caproato
Lipid3	Caprilato
Lipid4	Miristato
Lipid5	Palmitato
Lipid6	Palmitoleato
Lipid7	Estearato
Lipid8	Eicosenoato
Lipid9	Erucato
Lipid10	Estearidonato
Lipid11	Docosadienoato
Lipid12	Linoleato
Lipid13	Adrenato
Lipid14	Araquinato
Lipid15	Maleato
Lipid16	Suberato
Lipid17	Azelato
Lipid18	Carnitina
Lipid19	Deoxicarnitina
Lipid20	Acetilcarnitina
Lipid21	Glicerol
Lipid22	Glicerol 3 fosfato
Lipid23	Colina
Lipid24	Colina Fosfato
Lipid25	Colesterol
Lipid26	Campesterol
Lipid27	Cortisol
Lipid28	Cortisona
Lipid29	4 Androsteno 3 alfa 17 alfa diol monosulfato
Lipid30	4 androsteno 3 beta 17 beta diol disulfato
Lipid31	4 androsteno 3 beta 17 beta diol monosulfato
Lipid32	5 alfa andostreno 3 alfa 17 beta diol disulfato
Lipid33	5 alfa andostreno 3 alfa 17 beta diol monosulfato
Lipid34	Colato
Lipid35	Glicosodeoxicolato
Lipid36	Glicocolato
Lipid37	Glicodeoxicolato
Lipid38	Deoxicolato

Anexo 7: Cuadro Completo de Regresión lineal múltiple - Método de mínimos cuadrados de metabolitos de la Ruta Metabólica de Carbohidratos

Metabolito	Variables	Valor T	Pr(> t)	R ² _{ajustado}
1.5-anhidroglucitol (1.5-AG)	Intercepto	0,226	0,822	0,320
	Pre	5,708	< 0.001	
	Edad	2,887	0,005	
	Maca Roja	0,874	0,385	
	Maca Negra	1,004	0,319	
Glucosa	Intercepto	2,533	0,014	0,517
	Pre	7,076	< 0.001	
	Edad	2,606	0,011	
	Maca Roja	1,735	0,087	
	Maca Negra	-2,242	0,028	
Piruvato	Intercepto	4,362	< 0.001	0,032
	Pre	-0,270	0,788	
	Edad	1,390	0,169	
	Maca Roja	-0,259	0,796	
	Maca Negra	1,068	0,289	
Fosfoenolpiruvato	Intercepto	2,219	0,030	0,009
	Pre	-0,573	0,569	
	Edad	1,769	0,082	
	Maca Roja	0,656	0,514	
	Maca Negra	0,883	0,380	
3 Fosfoglicerato	Intercepto	2,244	0,028	-0,001
	Pre	-0,286	0,776	
	Edad	1,137	0,260	
	Maca Roja	1,259	0,212	
	Maca Negra	1,294	0,200	
Lactato	Intercepto	4,708	< 0.001	0,130
	Pre	0,897	0,373	
	Edad	1,032	0,306	
	Maca Roja	1,099	0,276	
	Maca Negra	3,313	0,002	
Glicerato	Intercepto	4,127	< 0.001	0,166
	Pre	3,909	< 0.001	
	Edad	-1,285	0,203	
	Maca Roja	0,919	0,361	
	Maca Negra	-0,305	0,761	
Ribitol	Intercepto	3,652	0,001	0,072
	Pre	2,050	0,044	
	Edad	1,013	0,315	
	Maca Roja	2,156	0,035	

	Maca Negra	0,428	0,670	
Ribonato	Intercepto	2,338	0,022	0,167
	Pre	2,996	0,004	
	Edad	1,952	0,055	
	Maca Roja	1,473	0,146	
	Maca Negra	0,694	0,490	
Arabitol/xilitol	Intercepto	2,409	0,019	0,120
	Pre	1,616	0,111	
	Edad	1,642	0,105	
	Maca Roja	2,792	0,007	
	Maca Negra	0,948	0,346	
Arabonato/Xilonato	Intercepto	3,956	< 0.001	0,328
	Pre	4,751	< 0.001	
	Edad	1,605	0,113	
	Maca Roja	2,047	0,045	
	Maca Negra	1,622	0,110	
Arabinosa	Intercepto	1,882	0,064	-0,026
	Pre	1,104	0,274	
	Edad	0,775	0,441	
	Maca Roja	0,794	0,430	
	Maca Negra	0,277	0,783	
Xilosa	Intercepto	3,281	0,002	-0,021
	Pre	0,348	0,729	
	Edad	-0,224	0,823	
	Maca Roja	1,602	0,114	
	Maca Negra	0,896	0,374	
Sucrosa	Intercepto	0,671	0,504	0,216
	Pre	3,928	< 0.001	
	Edad	0,738	0,463	
	Maca Roja	1,637	0,106	
	Maca Negra	-0,461	0,646	
Maltosa	Intercepto	3,242	0,002	0,049
	Pre	1,193	0,237	
	Edad	-1,590	0,117	
	Maca Roja	0,949	0,346	
	Maca Negra	-0,558	0,578	
Maltotriosa	Intercepto	2,590	0,012	0,175
	Pre	2,823	0,006	
	Edad	-1,803	0,076	
	Maca Roja	1,262	0,212	
	Maca Negra	0,045	0,964	
Manitol/Sorbitol	Intercepto	-0,784	0,436	0,045
	Pre	1,422	0,160	

	Edad	1,451	0,152	
	Maca Roja	1,256	0,213	
	Maca Negra	1,575	0,120	
Fructosa	Intercepto	0,453	0,652	-0,024
	Pre	1,135	0,26	
	Edad	0,003	0,998	
	Maca Roja	0,774	0,442	
	Maca Negra	0,783	0,436	
Galactonato	Intercepto	1,510	0,136	0,143
	Pre	3,733	< 0.001	
	Edad	0,104	0,917	
	Maca Roja	-0,360	0,720	
	Maca Negra	0,709	0,481	
Manosa	Intercepto	3,599	0,001	0,371
	Pre	5,060	< 0.001	
	Edad	1,700	0,094	
	Maca Roja	0,458	0,648	
	Maca Negra	-2,584	0,012	
Glucuronato	Intercepto	1,078	0,285	0,200
	Pre	3,506	0,001	
	Edad	3,293	0,002	
	Maca Roja	0,238	0,813	
	Maca Negra	-0,609	0,545	
N-acetilneuraminato	Intercepto	5,412	< 0.001	0,083
	Pre	1,358	0,179	
	Edad	-1,569	0,121	
	Maca Roja	2,063	0,043	
	Maca Negra	0,311	0,757	
Eritronato	Intercepto	3,850	< 0.001	0,199
	Pre	2,800	0,007	
	Edad	1,788	0,078	
	Maca Roja	3,292	0,002	
	Maca Negra	1,368	0,176	
Acetilglucosaminilasparagina	Intercepto	1,799	0,077	0,092
	Pre	3,033	0,003	
	Edad	0,934	0,354	
	Maca Roja	0,911	0,366	
	Maca Negra	0,331	0,742	
N6-carboximetilisina	Intercepto	1,610	0,112	-0,034
	Pre	-0,141	0,888	
	Edad	1,259	0,212	
	Maca Roja	-0,266	0,791	
	Maca Negra	0,007	0,994	

**Anexo 8: Cuadro Completo de Regresión Lineal Robusta – Método Hubert
de metabolitos de la Ruta Metabólica de Carbohidratos**

Metabolito	Variables	Estimación	Error Estándar	Valor t	Pr(> t)
1.5-anhidroglucitol	Intercepto	0,037	0,165	0,223	0,824
	pre	0,524	0,086	6,064	< 0,001
	AGE	0,008	0,003	2,927	0,005
	Maca Roja	0,075	0,084	0,894	0,375
	Maca Negra	0,111	0,088	1,265	0,210
Glucosa	Intercepto	0,193	0,164	1,180	0,242
	pre	0,289	0,066	4,359	< 0,001
	AGE	0,013	0,004	3,726	< 0,001
	Maca Roja	0,040	0,110	0,368	0,714
	Maca Negra	-0,091	0,115	-0,791	0,432
Piruvato	Intercepto	0,654	0,156	4,195	< 0,001
	pre	0,541	0,145	3,741	< 0,001
	AGE	-0,003	0,002	-1,459	0,149
	Maca Roja	0,054	0,070	0,777	0,440
	Maca Negra	-0,033	0,073	-0,454	0,651
Fosfoenolpiruvato	Intercepto	0,803	0,175	4,574	< 0,001
	pre	0,053	0,083	0,630	0,531
	AGE	0,004	0,003	1,288	0,202
	Maca Roja	0,101	0,102	0,996	0,323
	Maca Negra	0,296	0,104	2,858	0,006
3 Fosfoglicerato	Intercepto	1,858	0,348	5,334	< 0,001
	pre	0,076	0,086	0,887	0,379
	AGE	-0,028	0,008	-3,553	0,001
	Maca Roja	0,357	0,242	1,478	0,144
	Maca Negra	0,004	0,251	0,018	0,986
Lactato	Intercepto	1,040	0,335	3,103	0,003
	pre	0,262	0,093	2,818	0,006
	AGE	-0,020	0,008	-2,685	0,009
	Maca Roja	0,379	0,226	1,676	0,099
	Maca Negra	0,194	0,235	0,825	0,412
Glicerato	Intercepto	0,291	0,139	2,097	0,040
	pre	0,401	0,088	4,564	< 0,001
	AGE	0,002	0,002	0,957	0,342
	Maca Roja	0,383	0,077	4,951	< 0,001

	Maca Negra	0,152	0,082	1,861	0,067
Ribitol	Intercepto	0,503	0,107	4,694	< 0.001
	pre	0,374	0,071	5,258	< 0.001
	AGE	0,003	0,002	1,166	0,248
	Maca Roja	0,044	0,074	0,600	0,551
	Maca Negra	-0,171	0,076	-2,254	0,028
Ribonato	Intercepto	0,261	0,110	2,369	0,021
	pre	0,236	0,049	4,821	< 0.001
	AGE	0,002	0,002	0,987	0,327
	Maca Roja	0,015	0,074	0,200	0,842
	Maca Negra	-0,029	0,077	-0,380	0,705
Arabitol/xilitol	Intercepto	1,382	0,207	6,670	< 0.001
	pre	0,037	0,068	0,545	0,588
	AGE	-0,010	0,004	-2,528	0,014
	Maca Roja	0,255	0,128	1,991	0,051
	Maca Negra	-0,019	0,133	-0,145	0,885
Arabonato/Xilonato	Intercepto	0,347	0,000	10231882,5	-
	pre	0,050	0,000	1501573,5	-
	AGE	0,000	0,000	2,196	0,032
	Maca Roja	0,000	0,000	-1,279	0,206
	Maca Negra	0,000	0,000	0,029	0,977
Arabinosa	Intercepto	1,327	0,231	5,753	< 0.001
	pre	0,000	0,040	0,007	0,994
	AGE	0,000	0,006	-0,014	0,989
	Maca Roja	0,394	0,177	2,232	0,029
	Maca Negra	0,070	0,180	0,390	0,698
Xilosa	Intercepto	0,188	0,000	426374,441	-
	pre	0,000	0,000	-0,459	0,648
	AGE	0,000	0,000	1,159	0,251
	Maca Roja	0,000	0,000	-0,027	0,979
	Maca Negra	0,000	0,000	0,627	0,533
Sucrosa	Intercepto	0,826	0,191	4,334	< 0.001
	pre	-0,010	0,086	-0,118	0,906
	AGE	0,006	0,003	1,749	0,085
	Maca Roja	0,018	0,088	0,202	0,840
	Maca Negra	0,075	0,091	0,828	0,411
Maltosa	Intercepto	0,447	0,141	3,160	0,002

	pre	0,289	0,072	4,043	< 0.001
	AGE	0,004	0,002	1,760	0,083
	Maca Roja	0,127	0,074	1,729	0,089
	Maca Negra	0,033	0,077	0,435	0,665
Maltotriosa	Intercepto	0,328	0,152	2,159	0,035
	pre	0,334	0,111	3,002	0,004
	AGE	0,004	0,003	1,702	0,094
	Maca Roja	0,139	0,079	1,748	0,085
	Maca Negra	0,079	0,083	0,951	0,345
Manitol/Sorbitol	Intercepto	0,683	0,332	2,058	0,044
	pre	0,409	0,076	5,378	< 0.001
	AGE	0,003	0,008	0,397	0,692
	Maca Roja	0,104	0,246	0,423	0,674
	Maca Negra	-0,212	0,258	-0,825	0,413
Fructosa	Intercepto	0,544	0,163	3,328	0,001
	pre	0,104	0,115	0,900	0,372
	AGE	0,000	0,003	0,023	0,982
	Maca Roja	0,157	0,106	1,489	0,141
	Maca Negra	0,036	0,109	0,335	0,739
Galactonato	Intercepto	0,420	0,183	2,301	0,025
	pre	0,145	0,108	1,337	0,186
	AGE	0,001	0,004	0,341	0,734
	Maca Roja	0,049	0,122	0,400	0,691
	Maca Negra	0,064	0,126	0,505	0,616
Manosa	Intercepto	0,394	0,112	3,513	0,001
	pre	0,233	0,081	2,893	0,005
	AGE	0,007	0,002	4,060	< 0.001
	Maca Roja	0,164	0,054	3,039	0,003
	Maca Negra	0,078	0,057	1,372	0,175
Glucuronato	Intercepto	0,383	0,099	3,875	< 0.001
	pre	0,378	0,068	5,580	< 0.001
	AGE	0,002	0,002	1,275	0,207
	Maca Roja	0,169	0,060	2,820	0,006
	Maca Negra	0,145	0,062	2,322	0,023
N-acetilneuraminato	Intercepto	0,469	0,123	3,813	< 0.001
	pre	0,194	0,064	3,025	0,004
	AGE	0,003	0,002	2,023	0,047

	Maca Roja	0,128	0,039	3,310	0,002
	Maca Negra	0,034	0,040	0,850	0,399
Eritronato	Intercepto	0,583	0,111	5,271	< 0,001
	pre	0,194	0,052	3,734	< 0,001
	AGE	0,005	0,002	2,068	0,043
	Maca Roja	0,091	0,074	1,234	0,222
	Maca Negra	-0,128	0,078	-1,649	0,104
Acetilglucosaminilasparagina	Intercepto	0,387	0,264	1,467	0,147
	pre	0,331	0,090	3,692	< 0,001
	AGE	-0,001	0,006	-0,166	0,869
	Maca Roja	-0,014	0,200	-0,071	0,944
	Maca Negra	0,120	0,207	0,579	0,564
N6-carboximetilisina	Intercepto	0,456	0,089	5,137	< 0,001
	pre	0,388	0,080	4,882	< 0,001
	AGE	0,003	0,001	2,732	0,008
	Maca Roja	0,057	0,038	1,480	0,144
	Maca Negra	-0,090	0,040	-2,265	0,027

Anexo 9: Cuadro Completo de Regresión lineal múltiple - Método de mínimos cuadrados de metabolitos de la Ruta Metabólica de Lípidos

Metabolitos	Variables	Estimación	Error estandar	Valor T	Pr(> t)	R ² _{ajustado}
Undecenoato	Intercepto	0.518527	0.237715	2181	0.03278	0.1232
	Pre	0.029849	0.088549	0.337	0.73714	
	Edad	0.016369	0.004954	3304	0.00155	
	Maca Roja	-0.089203	0.157714	-0.566	0.57361	
	Maca Negra	0.121415	0.165048	0.736	0.46460	
	F-statistic: 3.425 en 4 y 65 DF, p-value: 0.0133					
Caproato	Intercepto	0.723780	0.266530	2.716	0.00847	-0.02197
	Pre	0.153571	0.128430	1.196	0.23614	
	Edad	-0.005633	0.006045	-0.932	0.35488	
	Maca Roja	0.131426	0.191624	0.686	0.49524	
	Maca Negra	0.084516	0.199198	0.424	0.67276	
	F-statistic: 0.6292 on 4 and 65 DF, p-value: 0.6434					
Caprilato	Intercepto	0.600030	0.309637	1.938	0.05699	0.104
	Pre	0.514644	0.151819	3.390	0.00119	
	Edad	-0.002825	0.006204	-0.455	0.65037	
	Maca Roja	0.005881	0.197588	0.030	0.97635	
	Maca Negra	0.001103	0.204848	0.005	0.99572	
	F-statistic: 3.001 on 4 and 65 DF, p-value: 0.02458					
Miristato	Intercepto	0.541359	0.149342	3.625	0.000568	0.1537
	Pre	0.178962	0.089462	2.000	0.049635	
	Edad	0.009258	0.002819	3.284	0.001649	
	Maca Roja	0.039491	0.089815	0.440	0.661622	
	Maca Negra	0.025526	0.093407	0.273	0.785504	
	F-statistic: 4.133 on 4 and 65 DF, p-value: 0.004804					
Palmitato	Intercepto	0.570314	0.133563	4.270	6.5e-05	0.1161
	Pre	0.161158	0.105149	1.533	0.1302	
	Edad	0.006606	0.002498	2.645	0.0102	
	Maca Roja	0.070856	0.077984	0.909	0.3669	
	Maca Negra	-0.013624	0.081709	-0.167	0.8681	
	F-statistic: 3.266 on 4 and 65 DF, p-value: 0.01675					
Palmitoleato	Intercepto	0.209311	0.214335	0.977	0.33241	0.2464
	Pre	0.306347	0.096094	3.188	0.00220	
	Edad	0.015930	0.004955	3.215	0.00203	
	Maca Roja	0.028008	0.154338	0.181	0.85656	

	Maca Negra	-0.044922	0.162187	-0.277	0.78267	
F-statistic: 6.639 on 4 and 65 DF, p-value: 0.0001523						
Estereato	Intercepto	0.713671	0.115458	6.181	4.71e-08	0.04388
	Pre	0.142455	0.100095	1.423	0.159	
	Edad	0.003262	0.001964	1.660	0.102	
	Maca Roja	0.046691	0.061590	0.758	0.451	
	Maca Negra	-0.021869	0.064181	-0.341	0.73	
F-statistic: 1.792 on 4 and 65 DF, p-value: 0.1412						
Eicosenoato	Intercepto	0.539742	0.198655	2.717	0.00843	0.06348
	Pre	0.111945	0.109864	1.019	0.31201	
	Edad	0.010248	0.004177	2.453	0.01685	
	Maca Roja	0.099254	0.132388	0.750	0.45613	
	Maca Negra	-0.029878	0.140288	-0.213	0.83201	
F-statistic: 2.169 on 4 and 65 DF, p-value: 0.08225						
Erucato	Intercepto	0.563997	0.138854	4.062	0.000133	0.1657
	Pre	0.206729	0.106807	1.936	0.057277	
	Edad	0.005408	0.002041	2.650	0.010091	
	Maca Roja	0.133697	0.066231	2.019	0.047651	
	Maca Negra	0.050652	0.070488	0.719	0.474966	
F-statistic: 4.427 on 4 and 65 DF, p-value: 0.003165						
Estearidonato	Intercepto	0.5312918	0.2289655	2.320	0.02347	0.1139
	Pre	0.0987898	0.1014728	0.974	0.33388	
	Edad	0.0161214	0.0049578	3.252	0.00182 **	
	Maca Roja	-	0.1566513	-0.006	0.99527	
	Maca Negra	-	0.1620558	-0.224	0.82367	
F-statistic: 3.218 on 4 and 65 DF, p-value: 0.01795						
Docosadienoato	Intercepto	0.743910	0.156886	4.742	1.2e-05 ***	-0.0001252
	Pre	0.073884	0.097289	0.759	0.450	
	Edad	0.003236	0.002892	1.119	0.267	
	Maca Roja	0.123331	0.092149	1.338	0.185	
	Maca Negra	0.031858	0.096902	0.329	0.743	
0.9978 on 4 and 65 DF, p-value: 0.4152						
Linoleato	Intercepto	0.654330	0.157280	4.160	9.52e-05	0.06883
	Pre	0.103190	0.098872	1.044	0.3005	
	Edad	0.006284	0.003153	1.993	0.0505	
	Maca Roja	0.123638	0.099927	1.237	0.2204	

	Maca Negra	-0.076804	0.105128	-0.731	0.4677	
F-statistic: 2.275 on 4 and 65 DF, p-value: 0.07058						
Adrenato	Intercepto	0.773949	0.206456	3.749	0.00038	0.01648
	Pre	0.131284	0.116911	1.123	0.26559	
	Edad	0.002905	0.004359	0.667	0.50742	
	Maca Roja	0.153031	0.139408	1.098	0.27638	
	Maca Negra	-0.091986	0.144233	-0.638	0.52587	
F-statistic: 1.289 on 4 and 65 DF, p-value: 0.2835						
Araquinato	Intercepto	0.729257	0.148449	4.912 6.38e-06	4.912 6.38e-06	0.06457
	Pre	0.127355	0.098400	1.294	0.200	
	Edad	0.004268	0.004289	0.995	0.323	
	Maca Roja	0.129499	0.118445	1.093	0.278	
	Maca Negra	-0.009085	0.120971	-0.075	0.940	
F-statistic: 2.191 on 4 and 65 DF, p-value: 0.07973						
Maleato	Intercepto	0.827882	0.191185	4.330	5.26e-05	0.1015
	Pre	0.198548	0.113815	1.744	0.08580	
	Edad	-0.002989	0.003067	-0.975	0.33332	
	Maca Roja	0.313064	0.099756	3.138	0.00255	
	Maca Negra	0.174450	0.102281	1.706	0.09286	
F-statistic: 2.949 on 4 and 65 DF, p-value: 0.02653						
Suberato	Intercepto	0.7144773	0.2285774	3.126	0.00265	0.002374
	Pre	-	0.1321773	-1.785	0.07888	
	Edad	0.0008546	0.0053562	0.160	0.87373	
	Maca Roja	0.1434466	0.1679869	0.854	0.39629	
	Maca Negra	-	0.1777877	-0,087	0,93096	
F-statistic: 1.041 on 4 and 65 DF, p-value: 0.393						
Azelato	Intercepto	1.308729	0.230535	5.677	3.45e-07	0.1056
	Pre	0.201609	0.166874	1.208	0.23137	
	Edad	-0.013032	0.004477	-2.911	0.00493	
	Maca Roja	0.257263	0.134336	1.915	0.05989	
	Maca Negra	0.080857	0.139407	0.580	0.56392	
F-statistic: 3.036 on 4 and 65 DF, p-value: 0.02336						
Carnitina	Intercepto	0.5965571	0.0828409	7.201	7.64e-10	0.2304
	Pre	0.2928267	0.0893089	3.279	0,00168	
	Edad	0.0019217	0.0008481	2.266	0.02680	

		-				
	Maca Roja	0.0018539	0.0270233	-0.069	0.94552	
	Maca Negra	0.0206575	0.0267843	0.771	0.44335	
	F-statistic: 6.164 on 4 and 65 DF, p-value: 0.0002872					
Deoxicarnitina	Intercepto	0.225383	0.115635	1.949	0.055603	0.3957
	Pre	0.505645	0.087008	5.811	2.04e-07	
	Edad	0.006131	0.001622	3.780	0.000343	
	Maca Roja	0.064688	0.051663	1.252	0.215021	
	Maca Negra	-0.006622	0.053387	-0.124	0.901668	
	F-statistic: 12.29 on 4 and 65 DF, p-value: 1.678e-07					
Acetilcarnitina	Intercepto	0.588705	0.144607	4.071	0.000129	0.1561
	Pre	0.059696	0.081856	0.729 0	.468449	
	Edad	0.007891	0.002447	3.225	0.001971	
	Maca Roja	0.155389	0.077544	2.004	0.049252	
	Maca Negra	0.120506	0.080584	1.495	0.139646	
	F-statistic: 4.19 on 4 and 65 DF, p-value: 0.00443					
Glicerol	Intercepto	0.36732	0.17970	2.044	0.04501	0.2127
	Pre	0.29730	0.11640	2.554	0.01300	
	Edad	0.01186	0.00353	3.359	0.00131	
	Maca Roja	0.16090	0.11224	1.434	0.15650	
	Maca Negra	-0.05051	0.11663	-0.433	0.66637	
	F-statistic: 5.661 on 4 and 65 DF, p-value: 0.0005682					
Glicerol 3 fosfato	Intercepto	0.079740	0.425006	0,188	0.852	4.95e-05
	Pre	0.073606	0.103705	0.710	0.480	
	Edad	0.015628	0.009814	1.592	0.116	
	Maca Roja	0.171927	0.312944	0.549	0.585	
	Maca Negra	0.226123	0.324870	0.696	0.489	
	F-statistic: 1.001 on 4 and 65 DF, p-value: 0.4136					
Colina	Intercepto	0.466825	0.107806	4.330	5.26e-05	0.3655
	Pre	0.246787	0.094490	2.612	0.0112	
	Edad	0.007222	0.001448	4.987	4.83e-06	
	Maca Roja	0.039462	0.046209	0.854	0.3963	
	Maca Negra	0.041355	0.047556	0.870	0.3877	
	F-statistic: 10.94 on 4 and 65 DF, p-value: 7.669e-07					
Colina Fosfato	Intercepto	1.364369	0.289227	4.717	1.31e-05	0.1508
	Pre	0.176099	0.108419	1.624	0.1092	
	Edad	-0.013637	0.005577	-2.445	0.0172	
	Maca Roja	0.395406	0.172247	2.296	0.0249	

	Maca Negra	0.118776	0.179323	0.662	0.5101	
F-statistic: 4.064 on 4 and 65 DF, p-value: 0.005301						
Colesterol	Intercepto	0.167379	0.142028	1.178	0.2429	0.2863
	Pre	0.296573	0.091096	3.256	0.0018	
	Edad	0.010182	0.002379	4.281	6.26e-05	
	Maca Roja	0.095390	0.075731	1.260	0.2123	
	Maca Negra	0.012937	0.078592	0.165	0.8698	
F-statistic: 7.92 on 4 and 65 DF, p-value: 2.901e-05						
Campesterol	Intercepto	0.4089950	0.0486793	8.402	5.65e-12	0.00679
	Pre	0.0866112	0.0436953	1.982	0.0517	
	Edad	0.0003302	0,0009652	0,342	0,7334	
	Maca Roja	0.0159918	0.0302514	0.529	0.5989	
	Maca Negra	0.0061044	0.0313524	0.195	0.8462	
F-statistic: 1.118 on 4 and 65 DF, p-value: 0.3558						
Cortisol	Intercepto	0.637186	0.179644	3.547	0.000729	0.08165
	Pre	0.262617	0.099086	2.650	0.010086	
	Edad	0.001192	0.003117	0.382	0.703497	
	Maca Roja	0.104077	0.097719	1.065	0.290788	
	Maca Negra	0.001073	0.099916	0.011	0.991464	
F-statistic: 2.534 on 4 and 65 DF, p-value: 0.04852						
Cortisona	Intercepto	0.615498	0.175898	3.499	0.000848	0.137
	Pre	0.277409	0.104466	2.655	0.009950	
	Edad	-0.000912	0.002532	-0.360	0.719855	
	Maca Roja	0.082665	0.069177	1.195	0.236439	
	Maca Negra	0.045483	0.070007	0.650	0.518183	
F-statistic: 3.738 on 4 and 65 DF, p-value: 0.00846						
4 Androsteno 3 alfa 17 alfa diol monosulfato	Intercepto	0.400238	0.167829	2.385	0.02001	0.4188
	Pre	0.443194	0.081275	5.453	8.23e-07	
	Edad	-0.003373	0.003171	-1.063	0.29154	
	Maca Roja	0.269370	0.091049	2.959	0.00431	
	Maca Negra	0.141548	0.094416	1.499	0.13867	
F-statistic: 13.43 on 4 and 65 DF, p-value: 4.928e-08						
4 androsteno 3 beta 17 beta diol disulfato	Intercepto	-0.75248	0.44965	-1.673	0.0990	0.5233
	Pre	0.73781	0.08554	8.625	2.27e-12	

	Edad	0.01891	0.01024	1.847	0.0693	
	Maca Roja	0.12330	0.32470	0.380	0.7054	
	Maca Negra	0.48834	0.33493	1.458	0.1496	
	F-statistic: 19.93 on 4 and 65 DF, p-value: 9.502e-11					
4 androsteno 3 beta 17 beta diol monosulfato	Intercepto	0.580217	0.328749	1.765	0.082274	0.2402
	Pre	0.398027	0.107266	3.711	0.000431	
	Edad	-0.006401	0.006618	-0.967	0.337026	
	Maca Roja	0.490623	0.194404	2.524	0.014065	
	Maca Negra	0.302650	0.201833	1.500	0.138584	
	F-statistic: 6.453 on 4 and 65 DF, p-value: 0.000195					
5 alfa andostreno 3 alfa 17 beta diol disulfato	Intercepto	-0.249133	0.280465	-0.888	0.3777	0.5132
	Pre	0.483771	0.057656	8.391	5.91e-12	
	Edad	0.007017	0.006587	1.065	0.2907	
	Maca Roja	0.388242	0.209744	1.851	0.0687	
	Maca Negra	0.488253	0.217602	2.244	0.0283	
	F-statistic: 19.19 on 4 and 65 DF, p-value: 1.841e-10					
5 alfa andostreno 3 alfa 17 beta diol monosulfato	Intercepto	-0.136513	0.307115	-0.444	0.6582	0.242
	Pre	0.440206	0.094099	4.678	1.51e-05	
	Edad	0.011315	0.006242	1.813	0.0745	
	Maca Roja	0.303193	0.185372	1.636	0.1068	
	Maca Negra	0.263571	0.192001	1.373	0.1745	
	F-statistic: 6.509 on 4 and 65 DF, p-value: 0.0001812					
Colato	Intercepto	2.27319	2.71305	0.838	0.405	0.02855
	Pre	0.05906	0.07646	0.772	0.443	
	Edad	0.00913	0.06586	0.139	0.890	
	Maca Roja	3.23848	2.09216	1.548	0.126	
	Maca Negra	-1.57468	2.18511	-0.721	0.474	
	F-statistic: 1.507 on 4 and 65 DF, p-value: 0.2105					
Glicosnodeoxicolato	Intercepto	0.308574	0.475932	0.648	0.519037	0.2455
	Pre	0.376598	0.098174	3.836	0.000285	
	Edad	0.002981	0.011502	0.259	0.796322	
	Maca Roja	1.039237	0.365160	2.846	0.005917	

	Maca Negra	0.579263	0.378640	1.530	0.130906	
F-statistic: 6.614 on 4 and 65 DF, p-value: 0.0001576						
Glicocolato	Intercepto	-0.200257	0.658686	-0.304	0.76208	0.425
	Pre	0.533633	0.085541	6.238	3.75e-08	
	Edad	0.004935	0.015963	0.309	0.75819	
	Maca Roja	1.579877	0.507945	3.110	0.00277	
	Maca Negra	0.930939	0.524626	1.774	0.08067	
F-statistic: 13.75 on 4 and 65 DF, p-value: 3.536e-08						
Glicodeoxicolato	Intercepto	-0.47697	0.85308	-0.559	0.57801	0.1872
	Pre	0.27349	0.08434	3.243	0.00187	
	Edad	0.03050	0.02090	1.459	0.14935	
	Maca Roja	1.25511	0.65694	1.911	0.06048	
	Maca Negra	0.83229	0.68104	1.222	0.22609	
F-statistic: 4.972 on 4 and 65 DF, p-value: 0.00147						
Deoxicolato	Intercepto	0.462770	0.255905	1.808	0.07518	0.08971
	Pre	-0.007082	0.026769	-0.265	0.79218	
	Edad	0.017562	0.005917	2.968	0.00419	
	Maca Roja	0.186670	0.188853	0.988	0.32660	
	Maca Negra	-0.012870	0.196218	-0.066	0.94790	
F-statistic: 2.7 on 4 and 65 DF, p-value: 0.0381						

**Anexo 10: Cuadro Completo de Regresión Lineal Robusta – Método Hubert
de metabolitos de la Ruta Metabólica de Lípidos**

Metabolito	Coefficientes	Estimación	Error estándar	Valor t	Pr(> t)
Undecenoato	Intercepto	0,638	0,196	3,254	0,002
	pre	0,033	0,073	0,457	0,649
	Edad	0,012	0,004	2,876	0,005
	Maca Roja	-0,111	0,130	-0,856	0,395
	Maca Negra	0,074	0,136	0,546	0,587
Caproato	Intercepto	0,440	0,165	2,669	0,010
	pre	0,107	0,080	1,341	0,185
	Edad	0,002	0,004	0,480	0,633
	Maca Roja	0,086	0,119	0,723	0,473
	Maca Negra	0,011	0,123	0,087	0,931
Caprilato	Intercepto	0,370	0,285	1,299	0,199
	pre	0,544	0,140	3,891	< 0,001
	Edad	0,000	0,006	0,067	0,947
	Maca Roja	-0,027	0,182	-0,150	0,881
	Maca Negra	0,048	0,189	0,252	0,802
Miristato	Intercepto	0,502	0,165	3,047	0,003
	pre	0,190	0,099	1,920	0,059
	Edad	0,010	0,003	3,203	0,002
	Maca Roja	0,014	0,099	0,143	0,887
	Maca Negra	0,006	0,103	0,061	0,951
Palmitato	Intercepto	0,556	0,140	3,963	< 0,001
	pre	0,134	0,110	1,213	0,230
	Edad	0,008	0,003	2,987	0,004
	Maca Roja	0,048	0,082	0,582	0,563
	Maca Negra	-0,026	0,086	-0,302	0,764
Palmitoleato	Intercepto	0,281	0,216	1,298	0,199
	pre	0,233	0,097	2,404	0,019
	Edad	0,016	0,005	3,226	0,002
	Maca Roja	-0,018	0,156	-0,113	0,911
	Maca Negra	-0,070	0,164	-0,428	0,670
Estereato	Intercepto	0,701	0,117	5,990	< 0,001
	pre	0,129	0,102	1,267	0,210
	Edad	0,004	0,002	2,105	0,039
	Maca Roja	0,020	0,062	0,318	0,751
	Maca Negra	-0,049	0,065	-0,745	0,459
Eicosenoato	Intercepto	0,575	0,176	3,273	0,002
	pre	0,037	0,097	0,379	0,706
	Edad	0,011	0,004	2,930	0,005
	Maca Roja	0,029	0,117	0,246	0,807

	Maca Negra	-0,055	0,124	-0,443	0,659
Eurcato	Intercepto	0,641	0,131	4,887	< 0.001
	pre	0,140	0,101	1,389	0,170
	Edad	0,005	0,002	2,489	0,015
	Maca Roja	0,133	0,063	2,124	0,038
	Maca Negra	0,051	0,067	0,758	0,451
Estearidonato	Intercepto	0,546	0,206	2,652	0,010
	pre	0,111	0,091	1,216	0,228
	Edad	0,015	0,005	3,371	0,001
	Maca Roja	-0,045	0,141	-0,320	0,750
	Maca Negra	-0,110	0,146	-0,754	0,454
Docosadienoato	Intercepto	0,703	0,156	4,510	< 0.001
	pre	0,061	0,097	0,635	0,528
	Edad	0,004	0,003	1,505	0,137
	Maca Roja	0,094	0,092	1,025	0,309
	Maca Negra	0,023	0,096	0,242	0,809
Linoleato	Intercepto	0,630	0,157	4,021	< 0.001
	pre	0,086	0,099	0,875	0,385
	Edad	0,007	0,003	2,338	0,022
	Maca Roja	0,095	0,100	0,950	0,346
	Maca Negra	-0,082	0,105	-0,783	0,437
Adrenato	Intercepto	0,668	0,178	3,761	< 0.001
	pre	0,080	0,101	0,797	0,428
	Edad	0,005	0,004	1,314	0,194
	Maca Roja	0,149	0,120	1,239	0,220
	Maca Negra	-0,021	0,124	-0,165	0,869
Araquinato	Intercepto	0,686	0,143	4,798	0,000
	pre	0,138	0,095	1,458	0,150
	Edad	0,004	0,004	1,058	0,294
	Maca Roja	0,136	0,114	1,195	0,236
	Maca Negra	0,005	0,117	0,041	0,967
Maleato	Intercepto	0,874	0,127	6,891	< 0.001
	pre	0,170	0,076	2,252	0,028
	Edad	-0,003	0,002	-1,643	0,105
	Maca Roja	0,330	0,066	4,983	< 0.001
	Maca Negra	0,087	0,068	1,274	0,207
Suberato	Intercepto	0,666	0,213	3,125	0,003
	pre	-0,238	0,123	-1,930	0,058
	Edad	0,000	0,005	0,088	0,930
	Maca Roja	0,164	0,157	1,044	0,300
	Maca Negra	0,036	0,166	0,217	0,829
Azelato	Intercepto	1,117	0,185	6,030	< 0.001
	pre	0,199	0,134	1,480	0,144

	Edad	-0,008	0,004	-2,167	0,034
	Maca Roja	0,099	0,108	0,920	0,361
	Maca Negra	0,036	0,112	0,321	0,749
Carnitina	Intercepto pre	0,577	0,084	6,860	< 0.001
		0,323	0,091	3,566	0,001
	Edad	0,002	0,001	2,197	0,032
	Maca Roja	-0,006	0,027	-0,204	0,839
	Maca Negra	0,008	0,027	0,282	0,779
Deoxicarnitina	Intercepto pre	0,187	0,119	1,569	0,122
		0,543	0,090	6,064	< 0.001
	Edad	0,006	0,002	3,808	< 0.001
	Maca Roja	0,054	0,053	1,014	0,314
	Maca Negra	-0,029	0,055	-0,528	0,599
Acetilcarnitina	Intercepto pre	0,580	0,114	5,081	< 0.001
		0,075	0,065	1,158	0,251
	Edad	0,007	0,002	3,811	< 0.001
	Maca Roja	0,142	0,061	2,325	0,023
	Maca Negra	0,107	0,064	1,679	0,098
Glicerol	Intercepto pre	0,362	0,172	2,100	0,040
		0,281	0,112	2,517	0,014
	Edad	0,011	0,003	3,352	0,001
	Maca Roja	0,170	0,108	1,575	0,120
	Maca Negra	0,007	0,112	0,059	0,953
Glicerol 3 fosfato	Intercepto pre	0,322	0,109	2,963	0,004
		0,051	0,027	1,914	0,060
	Edad	0,006	0,003	2,513	0,014
	Maca Roja	0,051	0,080	0,635	0,528
	Maca Negra	-0,012	0,083	-0,144	0,886
Colina	Intercepto pre	0,480	0,107	4,487	< 0.001
		0,245	0,094	2,615	0,011
	Edad	0,007	0,001	4,957	< 0.001
	Maca Roja	0,038	0,046	0,819	0,416
	Maca Negra	0,030	0,047	0,635	0,528
Colina Fosfato	Intercepto pre	1,364	0,265	5,157	< 0.001
		0,168	0,099	1,690	0,096
	Edad	-0,015	0,005	-2,847	0,006
	Maca Roja	0,348	0,158	2,210	0,031
	Maca Negra	0,115	0,164	0,699	0,487
Colesterol	Intercepto pre	0,250	0,132	1,893	0,063
		0,256	0,085	3,026	0,004
	Edad	0,009	0,002	3,891	< 0.001
	Maca Roja	0,097	0,070	1,372	0,175
	Maca Negra	0,007	0,073	0,097	0,923

Campesterol	Intercepto	0,454	0,000	5,83E+16	0,000
	pre	0,000	0,000	55,236	0,000
	Edad	0,000	0,000	2,387	0,020
	Maca Roja	0,000	0,000	-0,747	0,458
	Maca Negra	0,000	0,000	1,079	0,285
Cortisol	Intercepto	0,663	0,176	3,773	< 0.001
	pre	0,240	0,097	2,471	0,016
	Edad	0,001	0,003	0,354	0,725
	Maca Roja	0,069	0,096	0,719	0,475
	Maca Negra	-0,014	0,098	-0,143	0,887
Cortisona	Intercepto	0,610	0,178	3,427	0,001
	pre	0,299	0,106	2,824	0,006
	Edad	-0,001	0,003	-0,335	0,739
	Maca Roja	0,068	0,070	0,965	0,338
	Maca Negra	0,032	0,071	0,451	0,653
4 Androsteno 3 alfa 17 alfa diol monosulfato	Intercepto	0,336	0,156	2,148	0,035
	pre	0,492	0,076	6,500	< 0.001
	Edad	-0,003	0,003	-0,878	0,383
	Maca Roja	0,275	0,085	3,246	0,002
	Maca Negra	0,135	0,088	1,529	0,131
4 androsteno 3 beta 17 beta diol disulfato	Intercepto	-0,018	0,197	-0,092	0,927
	pre	0,498	0,037	13,292	< 0.001
	Edad	0,008	0,005	1,874	0,065
	Maca Roja	0,160	0,142	1,123	0,266
	Maca Negra	0,102	0,147	0,698	0,488
4 androsteno 3 beta 17 beta diol monosulfato	Intercepto	0,413	0,222	1,858	0,068
	pre	0,471	0,073	6,500	< 0.001
	Edad	-0,001	0,005	-0,299	0,766
	Maca Roja	0,222	0,131	1,691	0,096
	Maca Negra	0,097	0,136	0,708	0,482
5 alfa andostreno 3 alfa 17 beta diol disulfato	Intercepto	-0,264	0,159	-1,663	0,101
	pre	0,543	0,033	16,653	< 0.001
	Edad	0,008	0,004	2,077	0,042
	Maca Roja	0,274	0,119	2,305	0,024
	Maca Negra	0,221	0,123	1,793	0,078
5 alfa andostreno 3 alfa 17 beta diol monosulfato	Intercepto	0,029	0,246	0,117	0,907
	pre	0,435	0,076	5,757	< 0.001
	Edad	0,008	0,005	1,564	0,123
	Maca Roja	0,228	0,149	1,534	0,130
	Maca Negra	0,136	0,154	0,886	0,379
Colato	Intercepto	0,330	0,653	0,506	0,615

	pre	0,020	0,018	1,079	0,284
	Edad	0,022	0,016	1,392	0,169
	Maca Roja	0,925	0,503	1,838	0,071
	Maca Negra	-0,093	0,526	-0,176	0,861
Glicosnodeoxicolato	Intercepto	0,498	0,362	1,374	0,174
	pre	0,449	0,075	6,004	< 0.001
	Edad	-0,001	0,009	-0,160	0,874
	Maca Roja	0,662	0,278	2,382	0,020
	Maca Negra	0,187	0,288	0,650	0,518
Glicocolato	Intercepto	0,263	0,381	0,692	0,492
	pre	0,506	0,049	10,232	< 0.001
	Edad	-0,003	0,009	-0,289	0,774
	Maca Roja	1,117	0,294	3,804	< 0.001
	Maca Negra	0,468	0,303	1,543	0,128
Glicodeoxicolato	Intercepto	0,087	0,443	0,196	0,845
	pre	0,415	0,044	9,477	< 0.001
	Edad	0,015	0,011	1,418	0,161
	Maca Roja	0,515	0,341	1,511	0,136
	Maca Negra	0,205	0,353	0,579	0,565
Deoxicolato	Intercepto	0,514	0,230	2,233	0,029
	pre	-0,008	0,024	-0,339	0,736
	Edad	0,016	0,005	2,963	0,004
	Maca Roja	0,115	0,170	0,676	0,502
	Maca Negra	-0,063	0,176	-0,355	0,724