



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

**INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN**

Indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas
Wistar con un consumo crónico de endulzantes
calóricos y no calóricos.

T E S I S

Que para obtener el título de
Licenciada en Nutrición

P R E S E N T A

PLN Jocelyn Gómez Castillo

Bajo la Dirección de:
Dra. Guadalupe López Rodríguez
Profesor Investigador, Instituto de Ciencias de la Salud,
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Codirector
Dra. Diana Patricia Olivo Ramírez
Profesor Investigador, Instituto de Ciencias de la Salud,
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Pachuca, Hgo., mayo, 2018





**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN**



De acuerdo con el artículo 134 del Reglamento de Control Escolar vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada

"Indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar con un consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos".

Que para obtener el Título de Licenciado de Nutrición sustenta la Pasante

C. Jocelyn Gómez Castillo.

**ATENTAMENTE
Pachuca, Hidalgo, 3 de mayo del 2018
"Amor, Orden y Progreso"**

PRESIDENTE:	DR. MARCO A. GONZÁLEZ UNZAGA
SECRETARIO:	DR. JOSÉ ALBERTO ARIZA ORTEGA
PRIMER VOCAL:	DRA. DIANA PATRICIA OLIVO RAMÍREZ
SEGUNDO VOCAL:	MTRA. ARIANNA OMAÑA COVARRUBIAS
TERCER VOCAL:	DRA. GUADALUPE LÓPEZ RODRÍGUEZ
PRIMER SUPLENTE:	MTRA TRINIDAD LORENA FERNÁNDEZ CORTÉS
SEGUNDO SUPLENTE:	M. EN C. TEODORO SUÁREZ DIÉGUEZ

RECONOCIMIENTOS

Para la realización del proyecto de investigación de esta tesis se recibió financiamiento de:

SEP-PRODEP Convocatoria Fortalecimiento de Cuerpos Académicos 2016, clave UAEH-CA-86.

SEP-PRODEP Convocatoria de Apoyo a la Incorporación de NPTC, convenio 511-6/17-8021.

DEDICATORIAS

A mi familia con todo mi amor y cariño.

A mi mamá Maribel Castillo y a mi papá Salvador Gómez por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, apoyándome incondicionalmente en mi vida, en mis sueños y en mi formación académica, por siempre estar a mi lado, por todo su esfuerzo, por creer en mi en cada etapa de mi vida y saber guiarme con buenos sentimientos y valores, siempre motivándome a lograr todo lo que me propongo.

Por darme su confianza y amor eternamente, todo este trabajo ha sido posible gracias a ustedes, porque sin duda son un excelente ejemplo de vida a seguir y unos grandes padres, los amo con todo el corazón.

A mis hermanos por ser parte de mi vida, a Chava por ser una gran persona y un gran ejemplo a seguir y a Kati por la bella persona que es y su inigualable forma de ser, son la mejor compañía que alguien pudiera tener, siempre alegrando mis días, dándome todo su amor y apoyándome cuando los necesito, los amo.

A mis abuelitos Mario Castillo y Emilia Gutiérrez y a mi tía Ivone Castillo por su gran amor y apoyo incondicional, por siempre estar dispuestos a ayudarme en cualquier momento y siempre tener las palabras correctas de motivación en mi vida y en mis estudios; estoy completamente agradecida por tenerlos, por ser parte esencial en mi vida y por demostrarme que siempre podre contar con ustedes, los amo mucho.

A Dios por guiar mi vida con amor, fortaleza, con una familia maravillosa y por permitirme llegar hasta este momento.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco sinceramente a todas las personas que a lo largo de este camino compartieron sus conocimientos y fueron parte esencial para la terminación de esta tesis.

Especialmente a mi directora de tesis la Dra. Guadalupe López Rodríguez, mi mayor agradecimiento por haberme permitido trabajar con ella y haber confiado en mí y guiarme en este camino, por su sabiduría, consejos, paciencia y todo el apoyo, gracias por hacer de esta experiencia una de la más especiales.

A mi codirectora y a cada uno de mis revisores de tesis por su tiempo y por cada una de sus valiosas aportaciones en la elaboración de este proyecto y por compartir sus conocimientos conmigo.

A mis amigos y compañeros de laboratorio:

A Karina Peña, Cony Palma, Karina Concha, Diego Guerrero, Silvia Rosales y Arely Vázquez por el gran equipo que formamos, sin ustedes no hubiera logrado esta meta. Por las incontables horas de trabajo, por permitirme aprender de ustedes tanto personalmente como profesionalmente y sobre todo por los buenos momentos que compartimos juntos. A Uli, Carlitos y Marco por ser tan buenos amigos, demostrándome su apoyo en todo momento y por siempre sacarme una sonrisa, gracias por estar.

A Karina Peña, mi amiga, compañera de toda la carrera y de tesis, por tanta paciencia, por motivarme siempre a seguir adelante, por tu desinteresada ayuda y por todos estos años de amistad los cuales nos llevaron hasta este momento y a mis amigas Moni Gutiérrez y Bety Portilla gracias a las tres por su bella amistad, por todos los momentos, por cada risa y el tiempo que me han dado, sin duda alguna esta amistad no tiene precio, por demostrarme su apoyo y estar en los momentos malos y en los buenos, las quiero mucho.

Gracias a todos por demostrarme que se puede ser grandes amigos y grandes compañeros de trabajo a la vez, por hacer de mi etapa universitaria un trayecto de vivencias que no olvidare y por ser parte significativa de mi vida.

A mi familia por tanto apoyo, amor, paciencia y fé que han depositado en mí.

A todas las personas que ayudaron de manera directa e indirectamente en la elaboración de esta tesis.

Sin todos ustedes no lo hubiera logrado, toda mi gratitud y respeto.

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	2
3. MARCO TEÓRICO.....	3
3.1 Síndrome metabólico.....	3
3.2 Obesidad	4
3.3 Indicadores de adipogénesis	7
3.3.1 Leptina	7
3.3.2 Adiponectina	9
3.4 Consumo de endulzantes calóricos y no calóricos en humanos.....	11
3.4.1 Sacarosa	15
3.4.2 Dextrosa.....	17
3.4.3 Sucralosa	18
3.4.4 Jarabe de maíz de alta fructosa	18
3.4.5 Estevia (<i>Stevia rebus</i>)	20
3.5 Efectos metabólicos de los azúcares añadidos	21
3.6 Efectos del consumo de endulzantes calóricos y no calóricos en el tejido adiposo	22
4. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	25
5. JUSTIFICACIÓN	26
6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	27
6.1 Objetivo general.....	27
6.2 Objetivos específicos	27
7. HIPÓTESIS	27
8. METODOLOGÍA.....	28
8.1 Tipo de estudio	28

8.2 Materiales y métodos.....	28
8.2.1 Animales y dietas	28
8.2.2 Mediciones basales y consecutivas	29
8.2.3 Registro de peso semanal.....	30
8.2.4 Sacrificio y obtención de sangre	30
8.2.5 Disección de tejido adiposo.....	30
8.2.6 Medición de indicadores bioquímicos.....	31
8.2.7 Análisis estadístico.....	31
8.3 Diseño metodológico	32
9. RESULTADOS	33
9.1 Ganancia de peso de ratas Wistar.....	33
9.2 Tejido adiposo en ratas Wistar	36
9.3 Indicadores bioquímicos y de adiposidad	37
9.4 Correlación entre el consumo de endulzantes calóricos y no calóricos con la grasa corporal e indicadores metabólicos y de adiposidad	39
10. DISCUSIÓN	43
11. CONCLUSIONES.....	48
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
13. ANEXOS	57
13.1 Anexo 1. Formulación de la dieta AIN 93M.....	57
13.2 Anexo 2. Dictamen del comité de ética de la UAEH.....	58
13.3 Anexo 3. Ganancia de peso semanal en ratas Wistar machos con consumo de endulzantes calóricos y no calóricos	59
13.4 Anexo 4. Ganancia de peso semanal en ratas Wistar hembras con consumo de endulzantes calóricos y no calóricos	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de endulzantes calóricos y no calóricos.....	11
Tabla 2. Descripción del contenido calórico de las soluciones con endulzantes y el alimento AIN 93M.....	29
Tabla 3. Cantidad de tejido adiposo en ratas Wistar con un consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos.....	36
Tabla 4. Indicadores metabólicos y de adiposidad provenientes de endulzantes calóricos y no calóricos en ratas Wistar macho.....	38
Tabla 5. Indicadores metabólicos y de adiposidad provenientes de endulzantes calóricos y no calóricos en ratas Wistar hembra.....	39
Tabla 6. Correlación de indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar con un consumo de endulzantes calóricos.	40
Tabla 7. Correlación de indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar con un consumo de endulzantes no calóricos.	40
Tabla 8. Correlación de indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar con un consumo crónico de sucralosa.....	41
Tabla 9. Correlación de indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar con un consumo crónico de estevia.....	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema del tratamiento con endulzantes calóricos y no calóricos en ratas Wistar.....	29
Figura 2. Diseño metodológico de ratas Wistar con endulzantes calóricos y no calóricos.....	32
Figura 3. Peso de las ratas macho alimentadas con endulzantes calóricos por 16 semanas.....	33
Figura 4. Peso de las ratas macho alimentadas con endulzantes no calóricos por 16 semanas	34
Figura 5. Peso de las ratas hembra alimentadas con endulzantes calóricos por 16 semanas	35
Figura 6. Peso de las ratas hembra alimentadas con endulzantes no calóricos por 16 semanas.	35

ABREVIATURAS

AIN 93 M	Dieta AIN 93M
CoHDL	Colesterol de Lipoproteínas de Alta Densidad
CoIT	Colesterol Total
DGAC	Dietary Guidelines Advisory Committee, por sus siglas en inglés
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
FDA	Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés
HMW	Complejo Proteico de Gran Peso Molecular
HTA	Hipertensión Arterial
IDA	Ingesta Diaria Admisible
IG	Índice Glucémico
IMC	Índice de Masa Corporal
INSP	Instituto Nacional de Salud Pública
JMAF	Jarabe de Maíz de Alta Fructosa
LDL-C	Colesterol de Lipoproteína de Baja Densidad
OMS	Organización Mundial Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAI-1	Inhibidor – 1 del Activador del Plasminógeno
RDE	Requerimiento Diario de Energía
SM	Síndrome Metabólico

TA	Tejido Adiposo
TAA	Tejido Adiposo Abdominal
TAG	Tejido Adiposo Gonadal
TAM	Tejido Adiposo Mesentérico
TAR	Tejido Adiposo Retroperitoneal
TNF α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
VLDL	Lipoproteínas de muy Baja Densidad

1. RESUMEN

Introducción: El sobrepeso y la obesidad son un problema de salud pública en México, así como en el mundo por lo cual el aumento del consumo de bebidas azucaradas puede estar asociado con un mayor riesgo de obesidad y de enfermedades metabólicas. **Objetivo:** Evaluar el efecto del consumo crónico de endulzantes calóricos (sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz de alta fructosa: JMAF) y no calóricos (estevia y sucralosa) en indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar. **Metodología:** Se evaluaron 84 ratas Wistar (machos y hembras), que consumieron bebidas con endulzantes calóricos y no calóricos durante 16 semanas; semanalmente se registró el peso del animal. Al final del tratamiento se cuantificó el tejido adiposo gonadal (TAG), mesentérico (TAM) y retroperitoneal (TAR); en suero se cuantificó: glucosa, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, insulina, leptina y adiponectina. Los datos se procesaron con el paquete estadístico SPSS© versión 21.0. **Resultados:** Los machos presentaron mayor cantidad de TAG (3.7 ± 0.61 vs 2.3 ± 0.33 mg/g) y TAM (2.8 ± 0.80 vs 1.7 ± 0.32 mg/g) en el grupo dextrosa y de TAR (4.6 ± 0.64 vs 2.7 ± 0.19 mg/g) en el grupo estevia en comparación al grupo control, respectivamente. El TAG fue mayor en hembras en los grupos de JMAF (4.7 ± 0.81 vs 2.2 ± 0.75 mg/g) y dextrosa (4.1 ± 0.24 vs 2.2 ± 0.75 mg/g) en relación al grupo control, respectivamente. Los machos presentaron mayor concentración de triglicéridos para todos los grupos en comparación con el grupo control (ANOVA, $p < 0.05$). Las hembras con tratamientos de sacarosa (105.8 ± 32.1 mg/dL), dextrosa (88.4 ± 22.8 mg/dL) y sucralosa (108.9 ± 15.7 mg/dL) mostraron mayores concentraciones de triglicéridos en comparación al grupo control (46.0 ± 6.1 mg/dL). **Conclusión:** El consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos en ratas Wistar condiciona una mayor acumulación de tejido adiposo; así como altos niveles séricos de triglicéridos en machos, mientras que en las hembras solo la sacarosa, dextrosa y sucralosa lo condicionaron.

Palabras clave: Endulzantes calóricos, endulzantes no calóricos, indicadores metabólicos, adiposidad, tejido adiposo, rata Wistar.

2. ABSTRACT

Introduction: Overweight and obesity are public health problems in Mexico, as well as in the world, for which the increase in the consumption of sugary drinks can be associated with an increased risk of obesity and metabolic diseases. **Objective:** To evaluate the effect of the chronic consumption of caloric sweeteners (sucrose, dextrose, high fructose corn syrup: HFCS) and non-caloric ones (stevia and sucralose) on metabolic and adiposity indicators in Wistar rats. **Methodology:** 84 Wistar rats (males and females) were evaluated, who consumed beverages with caloric and non-caloric sweeteners for 16 weeks; The weight of the animal was recorded weekly. At the end of the treatment, gonadal adipose tissue (GAT), mesenteric (TAM) and retroperitoneal (TAR) were quantified; serum was quantified: glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol, insulin, leptin and adiponectin. The data was processed with the statistical package SPSS © version 21.0. **Results:** Males showed a higher amount of TAG (3.7 ± 0.61 vs 2.3 ± 0.33 mg/g) and TAM (2.8 ± 0.80 vs 1.7 ± 0.32 mg/g) in the dextrose and ART group (4.6 ± 0.64 vs 2.7 ± 0.19 mg/g) in the stevia group compared to the control group, respectively. The TAG was higher in females in the HFCS groups (4.7 ± 0.81 vs 2.2 ± 0.75 mg/g) and dextrose (4.1 ± 0.24 vs 2.2 ± 0.75 mg/g) in relation to the control group, respectively. The males presented higher concentration of triglycerides for all groups compared to the control group (ANOVA, $p < 0.05$). The females with sucrose treatments (105.8 ± 32.1 mg/dL), dextrose (88.4 ± 22.8 mg/dL) and sucralose (108.9 ± 15.7 mg/dL) showed higher concentrations of triglycerides compared to the control group (46.0 ± 6.1 mg/dL). **Conclusion:** The chronic consumption of caloric and non-caloric sweeteners in Wistar rats causes a greater accumulation of adipose tissue; as well as high serum levels of triglycerides in males, whereas in females only sucrose, dextrose and sucralose conditioned it.

Key words: Caloric sweeteners, non-caloric sweeteners, metabolic indicators, adiposity, adipose tissue, Wistar rat.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) se define como el conjunto de factores de riesgo cardiovascular constituido por obesidad de distribución central, dislipidemia caracterizada por elevación de las concentraciones de triglicéridos (TG) y disminución de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (ColHDL), anomalías en el metabolismo de la glucosa e hipertensión arterial (HTA), estrechamente asociado a resistencia a la insulina (1). El principal detonante de este conglomerado de factores aterogénicos, protrombóticos, proinflamatorios y metabólicos es la obesidad (2).

La obesidad tiene un fuerte componente genético, que interactúa con la exposición ambiental (2). Es un problema importante de salud pública en todo el mundo con un mayor riesgo de diabetes tipo 2, morbilidad y mortalidad cardiovascular. Su prevalencia está aumentando rápidamente, estimándose que el 25% de la población adulta mundial presenta SM, probablemente debido a cambios en los factores de estilo de vida, estado socioeconómico y hábitos alimentarios (3).

La edad de los individuos propensos a padecer SM ha ido reduciendo, si antes se presentaba en pacientes de 50 años, ahora el grupo de riesgo está situado en torno a los 35 años; lo cual obedece a la tendencia desde etapas muy tempranas de la vida, hacia los malos hábitos de alimentación y escaso ejercicio físico de la población en general. Lo que es indudablemente cierto es que la prevalencia aumenta con la edad, siendo de un 24% a los 20 años, de un 30% o más en los mayores de 50 años y mayor del 40 % por encima de los 60 años (4).

Los factores de riesgo que componen el SM son dislipidemia aterógena, HTA, hiperglucemia, inflamación, trombosis, los antecedentes familiares y la edad, a excepción del tabaquismo. Por otro lado los factores que lo exacerban son la edad, los condicionantes genéticos y un estilo de vida inadecuado, en el que se incluye la inactividad física y el consumo de alimentos hipercalóricos ricos en grasas saturadas, hidratos de carbono simples y sal (5).

La relación entre el consumo de azúcares y los indicadores del SM en seres humanos es un tema actual entre profesionales de la salud (6). Se ha descrito que las bebidas endulzadas con azúcar juegan un papel en las epidemias de obesidad y SM, pero existe poca evidencia del efecto de los endulzantes no calóricos (7). En cinco estudios de cohorte, con 27,914 participantes se observó un mayor riesgo de SM en relación con el consumo de endulzantes no calóricos. Sin embargo, en tres ensayos controlados aleatorios, con 99 personas y un estudio de cohorte en 3,728 sujetos no encontraron una asociación estadísticamente significativa para la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa respectivamente en relación con el consumo de endulzantes no calóricos (8).

3.2 Obesidad

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2), sin embargo, el porcentaje de grasa corporal también es un indicador de sobrepeso y obesidad debido a que el IMC no indica los porcentajes de masa grasa y masa magra (9). La obesidad, es una enfermedad crónica tratable, con graves consecuencias en la salud: alto índice de morbilidad, alta tasa de mortalidad y aumento de su prevalencia, lo que constituye un factor de riesgo desencadenante del SM (10). La obesidad es una enfermedad muy común en sociedades industrializadas y su crecimiento es acelerado; su etiología es compleja y es el resultado de la combinación del efecto de genes, medio ambiente, estilo de vida y la interacción entre éstos. La adiposidad, que es la fracción total de la masa corporal compuesta por el almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo (TA), se encuentra estrechamente correlacionada con parámetros fisiológicos importantes como la presión sanguínea, la sensibilidad a la insulina, los niveles de TG y las concentraciones de leptina. Se ha asociado a la obesidad con condiciones médicas que pueden causar la muerte prematura, artritis, defectos al nacimiento, varios tipos de cáncer, infertilidad,

insuficiencia respiratoria, pancreatitis, diabetes, enfermedades cardiovasculares e hipertensión (11).

Estimaciones de la OMS indican que en el 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos. En general, en 2014 alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos. Por lo tanto, entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de la obesidad fue más que duplicada. De acuerdo con las estimaciones en el año 2014 unos 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso u obesidad. Si bien el sobrepeso y la obesidad se consideraban un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos aumentan en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos. En África, el número de niños con sobrepeso u obesidad prácticamente se ha duplicado: de 5,4 millones en 1990 a 10,6 millones en 2014. En ese mismo año, cerca de la mitad de los niños menores de cinco años con sobrepeso u obesidad vivían en Asia (9).

A nivel mundial, el sobrepeso y la obesidad están vinculados con un mayor número de muertes en comparación con la insuficiencia ponderal. En general, hay más personas con obesidad que con peso inferior al normal. Ello ocurre en todas las regiones, excepto en partes de África subsahariana y Asia (9).

La obesidad representa uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo actual. En México, se estimó que en el 2013 más del 70% de los hombres y mujeres comprendidos entre los 30 y los 60 años en el país padecían sobrepeso y obesidad (mujeres, 71,9%; hombres, 66,7%) (12). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016 (ENSANUT 2016) la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en la población de 5 a 11 años de edad es de 33.2%. La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue mayor en localidades urbanas que en las rurales (34.9% vs 29.0%). Mientras que en adolescentes de entre 12 y 19 años la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 36.3%. Para adultos de 20 años y más la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad es de 72.5%. Las prevalencias de exceso de peso fueron más altas en el sexo femenino (13).

La causa inmediata de la obesidad es un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas. A nivel mundial ha ocurrido un aumento en la ingesta de alimentos de alto contenido calórico que son ricos en grasa; y un descenso en la actividad física debido a la naturaleza cada vez más sedentaria de muchas formas de trabajo, los nuevos modos de transporte y la creciente urbanización (9).

A menudo los cambios en los hábitos alimentarios y de actividad física son consecuencia de cambios ambientales y sociales asociados al desarrollo y a la falta de políticas de apoyo en sectores como la salud; la agricultura; el transporte; la planificación urbana; el medio ambiente; el procesamiento, distribución y comercialización de alimentos, y la educación (9).

En la ENSANUT 2016 se observó un elevado consumo de alimentos no recomendables para consumo cotidiano asociados a los riesgos de obesidad o enfermedades crónicas en los escolares mexicanos, debido a que un 81.5% de ellos consumían regularmente bebidas azucaradas no lácteas, los adolescentes un 83.9% y los adultos un 83.9% (13). Esto es relevante ya que cuando el consumo de carbohidratos simples o complejos excede los requerimientos de un individuo, estos se convierten en grasas que se almacenan en el TA.

El notable incremento en el consumo de bebidas azucaradas observado entre los adultos y los niños en Estados Unidos y otros países se considera un potencial contribuyente a la pandemia de la obesidad. Existen datos recientes que señalan que la ingesta de sacarosa en las bebidas se acerca al 15% de la ingesta calórica diaria de la población estadounidense, llegando a aportar hasta 357 kcal por cada bebida. Todo ello hace necesario el estudio y el diseño de estrategias de regulación que limiten la venta y, consecuentemente, el consumo de estas bebidas (14).

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que el aumento del consumo de bebidas azucaradas puede estar asociado con un mayor riesgo de obesidad (15). En cuatro estudios de cohorte se informó sobre la ingesta de edulcorantes no nutritivos y un posterior cambio de peso asociado al consumo en un periodo de 2 a 4 años, en otro trabajo se mostró una correlación positiva entre la ingesta de edulcorantes no nutritivos

y el aumento de peso en 32,405 sujetos. Asimismo, tres estudios de cohorte observaron mayor incidencia de sobrepeso en 7,917 sujetos que consumían edulcorantes no nutritivos (8).

3.3 Indicadores de adipogénesis

El TA secreta varias moléculas bioactivas llamadas adipocinas, que participan en la homeostasis de varios procesos fisiológicos, como la acción de la insulina, el metabolismo de la glucosa, la regulación energética y la regulación de la presión sanguínea (11). Algunas de las adipocinas son: grelina, resistina, leptina, adiponectina y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1) entre otras (16).

Durante mucho tiempo el TA fue considerado un reservorio de lípidos, pero en la última década se ha reconocido el importante papel de los adipocitos en la homeostasis de energía corporal, la sensibilidad a la insulina, y el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Estudios experimentales en modelos animales y clínicos en humanos han demostrado que las hormonas y citocinas producidas por los adipocitos ejercen sus acciones en el sistema nervioso central, el músculo, el hígado, y el hueso entre otros muchos tejidos (17).

3.3.1 Leptina

Por su estructura bioquímica, se trata de un péptido compuesto por 167 aminoácidos, cuya secuencia resulta similar en diferentes especies. Tanto es así que la leptina del ratón y la rata mantienen el 84 y 83% de homología con la leptina del humano, respectivamente. A través de esta hormona, el hipotálamo ejerce un efecto regulador de la homeostasis energética del organismo, modulando la ingesta y contrarrestando un potencial balance energético positivo (18).

Para ello, la leptina provoca una activación de los sistemas efectores catabólicos. Estos van a provocar una reducción de la adiposidad por medio de una inhibición del apetito (efecto anorexígeno), estimulando con ello el gasto energético e inhabilitando los sistemas efectores anabólicos cuyo objetivo es aumentar la adiposidad corporal (vía aumento de apetito), favoreciendo así el proceso de lipólisis del TA. Su acción

anorexígena la ejerce a través de su receptor ubicado en las neuronas del núcleo infundibular del hipotálamo. Una vez activado el receptor se pondrán en marcha un mecanismo complejo. Entre ellos, una disminución de la secreción de neuropéptido y el estimulador del apetito endógeno más potente. En segundo lugar y de forma paralela, tendrá lugar una disminución en la secreción de la proteína relacionada con el gen *Agouti*. Dicha proteína es un antagonista de los receptores de la melanocortina 1 y 4, que a su vez son reguladores del apetito. La leptina, a través del hipotálamo, utiliza el sistema nervioso simpático para estimular la liberación de tirotrópina. Además, por mediación de la leptina, los receptores noradrenérgicos también modulan el peso corporal, mediante la estimulación de los receptores alfa 1 y beta 3 disminuyendo la ingesta y aumentando el gasto energético (18).

La leptina es una de las adipocinas sintetizada y secretada casi exclusivamente por el TA y la cantidad liberada es directamente proporcional a la masa del TA; algunas células inmunocompetentes y endoteliales también secretan leptina, aunque en menor proporción. En modelos animales, se ha observado que cuando se tiene una dieta alta en grasa se presenta hiperleptinemia, generando una obstrucción funcional de la hormona que recibe el nombre de bloqueo leptinérgico, que culmina en resistencia a la leptina, mayor consumo de alimento y desarrollo de obesidad (11).

Debido a que la leptina es producida en grandes proporciones en el TA, sus niveles circulantes son proporcionales a las reservas adiposas del organismo. Su producción es dependiente del buen estado nutricional y de maduración de los adipocitos, y de la intensidad y regulación del metabolismo del carbohidrato en estas células. La leptina ha sido considerada importante en el desarrollo de la obesidad por influir tanto en la ingesta como en el gasto energético. Además, promueve la reducción de la ingesta energética por medio de la señal de saciedad en el cerebro. La hormona estimula el "lipostato hipotalámico" enviando una señal de que existe TA suficiente, provocando, por lo tanto, reducción en la ingesta de alimentos y aumento en el gasto energético (19).

La leptina pasa por la barrera hematoencefálica por medio del transporte saturado, y presenta efecto central más pronunciado, subsecuente a la interacción con los

receptores de las neuronas del hipotálamo y de otras regiones del cerebro. También existen receptores en tejidos periféricos; entre ellos, el páncreas y los tejidos adiposos blanco y marrón, los cuales sufren los efectos directos de la hormona. Los sistemas neuronales que son más conocidos por la sensibilidad a la leptina se originan del núcleo arqueado del hipotálamo, donde se sitúan varias neuronas ricas en el receptor de leptina (19).

La producción de leptina por adipocitos, está regulada por el metabolismo de la glucosa mediada por insulina. La ingestión de fructosa no produce incrementos en la concentración de glucosa o insulina en las comidas, por lo que tanto los estudios cortos como los largos, demuestran que las comidas acompañadas de bebidas endulzadas con fructosa reducen las concentraciones de leptina en comparación con bebidas azucaradas con glucosa. La leptina actúa junto con la insulina, en el hipotálamo para regular la ingesta de alimentos y el metabolismo energético a través del sistema de neuropéptidos incluyendo neuropéptido-Y y melanocortinas. En consecuencia los pacientes deficientes de leptina presentan un aumento del hambre y saciedad alterada (7).

3.3.2 Adiponectina

Es la adipocitocina que presenta una mayor expresión en el adipocito y en condiciones fisiológicas normales, se expresa exclusivamente en éstos. La adiponectina es una proteína abundante en el plasma, pues se encuentra presente en concentraciones de 5-30 ng/mL, lo que constituye aproximadamente el 0,01% del total de las proteínas plasmáticas humanas. Su concentración en el plasma depende del sexo, ya que es menor en los varones que en las mujeres, y también influyen la edad o la etnia (20).

Es una proteína constituida por 244 aminoácidos que muestra similitudes estructurales con el colágeno y el factor de necrosis tumoral (TNF α), y se encuentra en la mayoría de los adipocitos. Está presente en la circulación en forma de un dímero trímero, o como un complejo proteico de gran peso molecular, (HMW) en la que los oligómeros controlan la actividad biológica de la proteína. La adiponectina puede existir en el

plasma en su forma completa o en fragmentos globulares, la primera parece ser la forma más común (17).

Su concentración plasmática presenta una correlación inversa con la masa corporal, con la resistencia a la insulina y con los estados inflamatorios. También se ha visto que modula numerosos procesos metabólicos, como la glicemia y el catabolismo de los ácidos grasos. Así, incrementa la sensibilidad a la insulina y produce un aumento en la β -oxidación de los ácidos grasos; lo que da como resultado, la reducción de la cantidad de ácidos grasos circulantes y de triglicéridos intracelulares contenidos en el hígado y en los músculos (16).

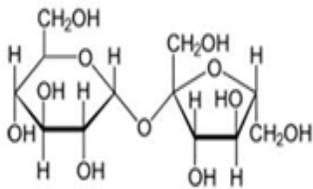
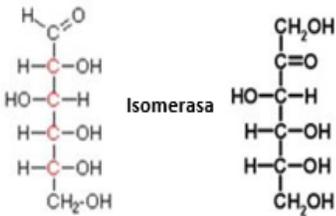
La deficiencia de adiponectina está asociada a la obesidad y puede acelerar los mecanismos de aterogénesis. Algunos trabajos en ratones con el gen de adiponectina inactivado demostraron que la aterosclerosis aparece con más facilidad, por lo que se piensa que la adiponectina es un factor de protección del sistema cardiovascular. Asimismo, se sugiere que los individuos con una elevada concentración de adiponectina son menos propensos a padecer diabetes mellitus tipo 2, que los que tienen concentraciones bajas; razón por la cual se considera que la adiponectina es un importante marcador tanto de resistencia a la insulina como de riesgo de enfermedad cardiovascular (16).

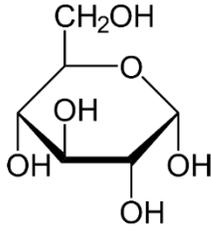
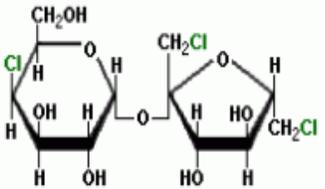
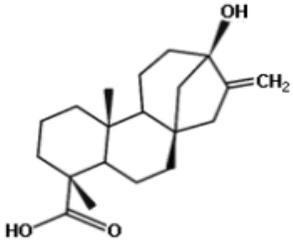
En condiciones patológicas de obesidad, ante la presencia de TA disfuncional, se altera el balance de diversas moléculas bioactivas, tales como: leptina, adiponectina, interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI1) y aumenta la liberación de leptina, IL-6 y TNF- α y disminuye la adiponectina; situación que contribuye de manera importante al desarrollo del síndrome metabólico, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares (21). No existe evidencia suficiente del consumo de endulzantes calóricos o no calóricos y la concentración de adiponectina en humanos o modelos animales.

3.4 Consumo de endulzantes calóricos y no calóricos en humanos

Desde tiempos ancestrales la humanidad ha tenido una marcada preferencia hacia los alimentos dulces. A fines del siglo XVII se decía que el azúcar era responsable de provocar un gran número de enfermedades y surgió la necesidad de buscar un aditivo que pudiera sustituir el azúcar de los alimentos, sumado a que durante la Segunda Guerra Mundial hubo una escasez importante de azúcar y un cambio de la estética a favor de una figura delgada animó a las mujeres a recurrir a sustitutos artificiales. Los endulzantes no calóricos debían proporcionar las mismas cualidades y sensaciones que producía el azúcar en los alimentos. Están divididos en 2 grandes grupos: Endulzantes calóricos y endulzantes no calóricos (22). Las características y fórmulas de endulzantes se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de endulzantes calóricos y no calóricos.

Endulzante	Dulzor	Fórmula	Características	IDA
Sacarosa Endulzante calórico	1.0		La sacarosa es hidrolizada en el intestino delgado a fructosa y glucosa, que son absorbidas.	5 g/kg de peso corporal por día para los adultos y los niños.
Jarabe de maíz de alta fructosa Endulzante calórico	1.30		Es un jarabe que se obtiene de la digestión del almidón de maíz, las glucosas obtenidas se someten a isomerización para obtener fructosa.	No establecido

<p>Dextrosa Glucosa dextrorrotatoria Endulzante calórico</p>	<p>0.75</p>		<p>Se utiliza como sustituto de otros edulcorantes como la sacarosa.</p>	<p>No establecido</p>
<p>Sucralosa 1,6-Dichloro-1,6-dideoxy-β-D-fructofuranosyl-4-chloro-4-deoxy-α-D-galactopyranoside Endulzante no calórico</p>	<p>~600</p>		<p>La sucralosa es muy estable y es capaz de retener su dulzor cuando se somete a una elevada temperatura y acidez.</p>	<p>15 mg/ kg de peso corporal al día.</p>
<p>Estevia Steviol Endulzante no calórico</p>	<p>200-300</p>		<p>La estevia es un compuesto natural con alto poder endulzante.</p>	<p>4 mg/kg peso corporal (expresados como esteviol).</p>

IDA= Ingesta Diaria Admisible (23).

Por otro lado, el término endulzante no calórico, hace referencia a aquel aditivo alimentario que es capaz de mimetizar el efecto dulce del azúcar y que habitualmente aporta menor energía. Algunos de ellos son extractos naturales mientras que otros son sintéticos, en este último caso se denominan endulzantes artificiales. El empleo de endulzantes no calóricos como sustitutos de todo o parte del contenido en azúcares de comidas y bebidas, ha tenido su máxima expansión en los últimos 35 años. Actualmente, no existen datos concluyentes sobre el efecto de los endulzantes sobre

factores cruciales como la ingesta energética, el apetito y su relación con el sabor dulce y, por otro lado, tampoco se conocen las cantidades exactas de estos endulzantes contenidas en los alimentos consumidos (14).

Los endulzantes no calóricos se encuentran cada vez más en otros alimentos, por lo que el consumo ha aumentado considerablemente en los últimos años (8). La OMS ha recomendado un límite superior del 10% de calorías de los azúcares añadidos con un objetivo final de una reducción del 5% de las calorías añadidas (15). En México en enero del 2014 se aplicó un impuesto sobre las bebidas endulzadas con azúcar (siete centavos por litro), la estrategia está dirigida a hacer frente a las epidemias de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en México, que están entre las más altas del planeta, para que de esta manera se vaya reduciendo el consumo de azúcar. Los primeros datos del Instituto Nacional de Salud Pública de México (INSP) sugieren que en los primeros tres meses del 2014, las compras de bebidas azucaradas disminuyeron un 10% en comparación con el mismo periodo del 2013 (7).

Los cambios acontecidos en los modelos de enfermedad en el tiempo y, asociados a las modificaciones en los estilos de vida de la población, han originado un incremento de la prevalencia de numerosas enfermedades crónicas como obesidad, diabetes tipo 2, síndrome metabólico que, en definitiva, determinan un incremento de la morbi-mortalidad cardiovascular. Ante esta situación de necesidad por encontrar alternativas que permitan la prevención y mantenimiento de un buen estado de salud, manteniendo la calidad de la dieta, surge el interés por el potencial papel de los endulzantes no calóricos (14). Ya que, aunque se supone que son metabólicamente inertes, el consumo de endulzantes no calóricos se ha asociado con el aumento de peso y la tolerancia a la glucosa o intolerancia en algunos estudios humanos y animales, lo que sugiere que los endulzantes no calóricos pueden tener efectos metabólicos adversos (24).

Desde el punto de vista del consumo de productos endulzados, existen datos procedentes de encuestas que afirman que, actualmente el empleo de endulzantes no calóricos se busca con el objeto de disminuir el valor calórico total de la dieta, promover un descenso del peso corporal y prevenir el desarrollo de enfermedades como la

diabetes o la caries dental. Sin embargo, entre los consumidores también existen dudas sobre los riesgos asociados a su uso, como elementos “artificiales o naturales” en el sentido de si implican o no riesgo para la salud (14).

A pesar de que el sabor dulce es una de las características principales de los azúcares, también pueden contener calorías (como es el caso de la glucosa y sacarosa) o no tenerlas (como la sacarina, el neotame y la sucralosa), lo que permite utilizar el contenido energético como una variable experimental. La mayor parte de la investigación experimental sobre el consumo de azúcares en ratas se ha producido a partir de la atracción extrema de estos animales hacia las propiedades energéticas y de sabor (que incluye el sabor, olor y textura) de la glucosa. También se ha demostrado que los endulzantes artificiales tienen un efecto sobre la conducta. No obstante, el potencial efecto de los endulzantes naturales o artificiales sobre la emisión de respuestas alimentarias no ha sido lo suficientemente estudiado (25).

Existen datos epidemiológicos que asocian el uso de endulzantes no calóricos a la ganancia de peso. Al parecer, la disociación de la sensación del sabor dulce y el aporte calórico deficiente producido por los endulzantes no calóricos, podría condicionar un incremento en el apetito, dando lugar a un mayor consumo energético y ganancia de peso. Por otro lado, se sabe, que el consumo de alimento provoca una respuesta termogénica reflejada en la fase cefálica de la digestión, la cual prepara al tracto gastrointestinal para la llegada de los nutrientes. Existe evidencia de que el uso continuado de endulzantes no calóricos en ratas puede causar una disminución de la citada respuesta originando, a su vez, un descenso del efecto termogénico de los alimentos y de otros factores del equilibrio metabólico (26).

Otros estudios realizados con animales han informado que la exposición crónica a endulzantes no nutritivos conduce a un mayor consumo de alimentos, aumento de peso y adiposidad. Sin embargo, la posición de la Academia de Nutrición y Dietética de Estados Unidos de América, es que los endulzantes no calóricos pueden ayudar a limitar la ingesta de energía como una estrategia para controlar el peso o la glucosa en sangre (8).

En tres estudios de cohorte en humanos a largo plazo se observó un modesto aumento de IMC con el consumo de bebidas endulzadas artificialmente, en los estudios se informó la ingesta de endulzantes no calóricos en personas sanas, mostrando una correlación positiva con el IMC en un periodo de 3 a 13 años; mientras que un tercer estudio encontró que los sujetos que consumían endulzantes no nutritivos en su dieta diaria tuvieron un mayor aumento de IMC durante 8 años de seguimiento, en comparación con aquellos sujetos que no los consumieron. Estos datos no se confirmaron en tres ensayos de cohorte aleatorios, debido a que en dos estudios en donde participaban sujetos con hipertensión que tomaban 36 mg de esteviosida y uno donde los sujetos tenían sobrepeso consumían bebidas endulzadas artificialmente no mostraron efecto significativo sobre en IMC durante 6 a 24 meses (27-30).

3.4.1 Sacarosa

Se denomina coloquialmente azúcar a la sacarosa, también llamado azúcar común o azúcar de mesa. La sacarosa es un disacárido formado por una molécula de glucosa y una de fructosa, que se obtiene principalmente de la caña de azúcar o de la remolacha. La azúcar blanca es sometida a un proceso de purificación final mecánico (por centrifugación), la azúcar morena no sufre este proceso.

El azúcar se puede clasificar por su origen (de caña de azúcar, de remolacha), pero también por el grado de refinación de éste. Normalmente la refinación se expresa visualmente a través del color (azúcar morena, azúcar rubia, blanca), que está dado principalmente por el porcentaje de sacarosa que se le ha extraído (31). La sacarosa tiene un moderado-alto índice glucémico (IG), además de ser un edulcorante calórico natural (14). Su consumo está relacionado con la acumulación de grasa ectópica, aumento de riesgo cardiovascular y de enfermedades metabólicas (32).

Un estudio reportó que hombres y mujeres que consumieron un litro al día de refresco de “cola” endulzada con sacarosa al 20% del Requerimiento Diario de Energía (RDE) durante seis meses junto con sus dietas *ad libitum* habituales tuvieron aumentos en triglicéridos hepáticos y concentraciones de triglicéridos plasmáticos en ayunas, en comparación con el grupo que consumió cantidades isocalóricas de leche con bajo

contenido de grasa o cantidades iso-volumétricas de bebida o agua endulzada con aspartamo. El consumo de sacarosa también provocó un aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol en comparación con el aspartamo y el consumo de agua (7).

Un grupo en Suiza, informó que hombres jóvenes y sanos presentaron niveles incrementados de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C) cuando consumían 80 g al día de sacarosa (13% del RDE) en la bebida junto con sus dietas *ad libitum* durante tres semanas, en comparación con los sujetos que consumían 80 g/d de glucosa en su bebida (7).

En un estudio transversal de seis semanas se comparó una dieta de sacarosa al 30% del RDE, con una dieta de almidón isocalórica en hombres y mujeres; presentando niveles aumentados de TG, colesterol en ayunas, glucosa e insulina durante la intervención con sacarosa, sin embargo, la Dietary Guidelines Advisory Committee (DGAC) informó que el 30% del RDE está por encima del nivel máximo sugerido de consumo de azúcares añadidos. En otro estudio en personas que consumieron dietas balanceadas en energía que contenían sacarosa al 5, 10 o 33% del RDE se mostró que las respuestas de parámetros como glucosa e insulina a la prueba oral de sacarosa, aumentaron durante las dietas al 10 y 33% del RDE comparadas con la dieta de sacarosa al 5% (7).

Por otro lado un estudio de seis semanas en donde participaron hombres sanos quienes consumieron dietas balanceadas con energía que contenía cantidades altas de sacarosa al 25% y cantidades bajas al 10% del RDE mostraron niveles aumentados de colesterol total y LDL-C durante la dieta alta de sacarosa al 25%; sin embargo, los autores mencionan que los aumentos se deben a una diferencia en el contenido de grasa de las dos dietas (7).

Un ensayo controlado aleatorizado en 355 sujetos con peso normal, sobrepeso y obesidad entre las edades de 20 a 60 años informó que el consumo de leche baja en grasa (1%) y azucarada con sacarosa al 8, 18 y 30 % de calorías requeridas para el mantenimiento de peso produjo aumentos en los niveles de TG; así como, una

disminución del colesterol HDL en un periodo de 10 semanas, no hubo diferencias en la respuesta a la concentración de glucosa sérica cuando lo evaluaron de forma independiente (15).

Los investigadores de un estudio de dosis-respuesta, en el que las dietas *ad libitum* de hombres y mujeres se suplementaron con bebidas que contenían sacarosa al 8, 18 o 30% del RDE durante 10 semanas, han informado que el consumo de azúcar añadido no incrementa el colesterol en ayunas, y que no hubo diferencias entre los tres niveles de azúcar en las concentraciones de TG en circulación de 24 horas (7).

El consumo de sacarosa se ve relacionado con un aumento en las concentraciones de algunos indicadores metabólicos en comparación con otros endulzantes calóricos y no calóricos.

3.4.2 Dextrosa

La dextrosa es un polvo cristalino blanco o casi blanco, que tiene un sabor dulce; es fácilmente soluble en agua y bastante soluble en etanol al 96%. Siendo un carbohidrato monosacárido, se absorbe rápidamente en el tubo digestivo (33).

Datos recientes indican que los endulzantes pueden tener efectos nocivos sobre el metabolismo de la glucosa sérica; en un estudio hecho en ratas Sprague-Dawley existe evidencia de que tanto la alta fructosa como la sacarosa aumentaron significativamente los niveles de glucosa en sangre en ayunas en comparación con el grupo control (140 ± 5 y 137 ± 6 frente a 118 ± 3 mg/dL, respectivamente, $p < 0,05$) (34). En el estudio realizado por Hernández y col en ratas macho Wistar se observó que aquellos animales que consumieron endulzantes aumentaron sus niveles de glucosa sérica en comparación al grupo control (35).

En un estudio realizado en adultos que consumían bebidas endulzadas con fructosa o dextrosa al 25% del RDE con dietas *ad libitum* durante ocho semanas, se observó una disminución inducida por fructosa en los niveles de leptina de 24 horas, y una disminución en el gasto energético en ayunas que no se presentó con el consumo de dextrosa (7).

3.4.3 Sucralosa

Edulcorante artificial descubierto en 1976, compuesto de 1,6 dicloro – 1,6 dideoxy - β -D- fructofuranosil – 4 - cloro – 4 deoxy - α D – galactopiranosido, obtenido por la halogenación selectiva de la molécula de sacarosa. Es entre 500 a 700 veces más dulce que el azúcar, no contiene aporte energético, es muy soluble en agua y estable bajo condiciones normales de proceso y almacenamiento de bebidas. En la industria alimentaria se usa en alimentos, bebidas en general y como edulcorante de mesa. Es pobremente absorbida a través del tracto gastrointestinal (22). Su uso se ha relacionado con la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes (24).

La sucralosa es muy estable y es capaz de retener su dulzor cuando se somete a alta temperatura y acidez. Sin embargo, numerosas pruebas han establecido un perfil de seguridad excelente para la sucralosa, que le permite ser utilizado en todos los grupos de población, incluyendo mujeres embarazadas y lactantes. La Ingesta Diaria Admisible (IDA) es de 15 mg/kg de peso corporal al día (22).

En un estudio hecho en ratas macho Sprague-Dawley, a las cuales se administró sucralosa y aspartamo en dosis bajas (las cuales cumplieron con la ingesta diaria aceptable definida por la Food and Drug Administration (FDA)); después de seis semanas de tratamiento informaron que la glucosa en ayunas y la insulina no fueron diferentes en ninguno de los dos grupos, de igual manera no se encontraron diferencias en ningún punto de tiempo para la respuesta de glucosa o insulina a la carga oral de glucosa. La curva de respuesta de glucosa y de insulina no fueron significativamente diferentes a la respuesta del control para los grupos que consumieron aspartamo o sucralosa; sin embargo, en otro estudio se menciona que hubo una respuesta hiperglucémica a una carga oral de glucosa cuando se administraron edulcorantes no nutritivos en la dieta o bien en agua potable (24).

3.4.4 Jarabe de maíz de alta fructosa

Desde los años 80 la fructosa, principalmente como Jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF) en sus dos presentaciones más comunes: 42% o 55% de fructosa, ha ido reemplazando a otros edulcorantes nutritivos y representa en la actualidad más de

40% de la totalidad del consumo de éstos a nivel mundial (36). En otras palabras el JMAF en los alimentos ha reemplazado alrededor de la mitad de la sacarosa dietética en los últimos 40 años (6).

La cantidad y la calidad de las dietas modernas, en particular el aumento de la ingesta de azúcar, se han asociado con la alta incidencia de trastornos metabólicos. El consumo de alta fructosa, principalmente a través de bebidas azucaradas, se ha relacionado con consecuencias metabólicas nocivas, como la resistencia a la insulina, dislipidemias, aumento de la masa del Tejido adiposo abdominal (TAA) y los cambios en el patrón del TA y la secreción de adipocina. El aumento de la masa de TAA, ha sido considerado uno de los principales trastornos asociados con el consumo excesivo de alta fructosa. La expansión del TA es el resultado de dos procesos independientes: hiperplasia e hipertrofia (37).

Estudios han concluido que la ingesta de JMAF se asoció con un mayor riesgo de obesidad o síndrome metabólico (6). Se ha informado que los sujetos que consumían bebidas endulzadas con fructosa durante diez semanas presentaron dislipidemia, altos niveles de ácido úrico en circulación y la reducción de las oxidaciones de ácidos grasos y alteración de la sensibilidad a la insulina, mientras que los sujetos que consumían bebidas azucaradas con glucosa no lo hicieron, a pesar del aumento de peso corporal (7).

Mientras que otro artículo describe que hombres y mujeres jóvenes, que consumían bebidas azucaradas con jarabe de maíz de alta fructosa al 10, 17.5 y 25% del RDE junto con dietas *ad libitum*, presentaron niveles aumentados en ayuno de triglicéridos, LDL y triglicéridos posprandiales en comparación con sus niveles basales y también comparados con el grupo de dosis al 0% (7).

Un estudio descriptivo presentó las relaciones de concentraciones séricas de TG ayunas de 8,065 adultos, los cuales consumían fructosa y azúcares no fructosa, los valores de concentración de TG variaron de entre 130 a 140 mg/dL, sin que se observara una tendencia significativa en relación con la ingesta de azúcar, por otro lado se mostraron las relaciones entre los datos de ColHDL en suero de 17,659

adultos, frente al consumo de fructosa y no fructosa, observando tendencias significativas ($P < 0.05$) entre los datos de la concentración de ColHDL y la ingesta de azúcar, debido a que se observaron descensos evidentes en estos datos con un aumento de la ingesta de azúcares tanto de fructosa como de no fructosa; por lo cual informaron que estos datos disminuyen con tendencias significativas (6).

En un ensayo controlado aleatorizado, se informó que a pesar de que los sujetos de entre 20 a 60 años consumieran fructosa al nivel de consumo del percentil 90, no presentaron ningún aumento en las cifras de colesterol o glucosa; sin embargo, mencionan que otros estudios han informado que el consumo de azúcar añadido puede aumentar el colesterol. En este estudio también se mostró un aumento del 10% de los TG en todos los sujetos que consumieron JMAF al 8, 18 y 30% de las calorías requeridas para el mantenimiento del peso; así como una disminución en el colesterol HDL (15).

Algunos datos sugieren que las diferencias de sexo influyen en la respuesta a la fructosa. En particular, las mujeres jóvenes parecen más resistentes a la hipertrigliceridemia inducida por la fructosa que los hombres (15). En un metanálisis concluyeron que el consumo total de fructosa y azúcar, aumenta los TG totales. Y tiene efectos significativos en la mayoría de los componentes del síndrome metabólico como lo son la glucosa en ayunas, TG y disminución de ColHDL (7).

3.4.5 Estevia (*Stevia rebaudiada*)

Stevia rebaudiada es una planta selvática subtropical del alto Paraná, nativa del noroeste de la provincia de Misiones, en Paraguay, donde era utilizada por los nativos como medicina curativa, llamada por las tribus de guaraníes como ka'a he'ê o "yerba dulce". El botánico suizo Moisés Santiago Bertoni fue el primero que la describió, en 1887, detallando su sabor dulce. En 1900, el químico paraguayo Ovidio Rebaudi, logró aislar los principios activos responsables del dulzor. Ante la creciente demanda de productos *light*, la estevia ha tomado un sitio muy importante en la canasta familiar, se emplea como edulcorante de mesa, en la elaboración de bebidas no alcohólicas, dulces, mermeladas, chicles, pastelería, confituras, yogures, entre otros. Entre sus

posibles efectos beneficiosos sobre la salud humana, incluye ser un posible anti-hipertensivo y anti-hiperglucémico (22).

La planta de estevia produce en las hojas un endulzante natural, cuyo poder es 300 veces mayor que la sacarosa. No contiene calorías y además las hojas pueden utilizarse en su estado natural, gracias a su gran poder endulzante, y sólo son necesarias pequeñas cantidades del producto. La IDA es de 4 mg/kg peso corporal (expresados como esteviol) (22). La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) dio un dictamen en donde se aprobaba definitivamente el uso de los derivados de la estevia, los glucósidos de esteviol, como endulzante natural no calórico en todo el mercado europeo. Podrá utilizarse como aditivo alimentario y de esta manera dar una alternativa sana y natural para endulzar alimentos, sobre todo a personas que padecen de diabetes o quieren mantener la línea, por ejemplo: bebidas aromatizadas o alimentos dietéticos destinados al control de peso (14).

En dos estudios aleatorios controlados en donde los sujetos con hipertensión consumían 36 mg de esteviosida, se muestra que no hubo efecto significativo en el IMC durante 6 a 24 meses (8).

3.5 Efectos metabólicos de los azúcares añadidos

La liberación de calorías de azúcares añadidos requiere nutrientes como la tiamina, riboflavina y niacina para la formación de coenzimas intermediarias en la producción de ATP (38). Los carbohidratos que han sido aislados de su alimento natural, carecen de nutrientes y fibra que podrían estar produciendo una mayor carga metabólica en el cuerpo, en particular cuando contienen hidratos de carbono adicionales en forma de agregado de azúcares, a partir de los granos refinados con azúcares adicionales y endulzantes no calóricos añadidos como conservantes y para mayor palatabilidad; pueden ser encontrados en las bebidas gaseosas, bizcochos, galletas, barras de pan, cereales de desayuno, granola, etc., (39).

Paradójicamente se ha descrito que en la obesidad existe un déficit de nutrientes y energía, lo que puede conducir a una menor movilización y oxidación de ácidos grasos del TA. El déficit de nutrientes y energía está relacionado al consumo excesivo de

bebidas endulzadas, lo que desplaza la ingesta de otros nutrientes como vitaminas y minerales (40).

El consumo de azúcares añadidos daña la mitocondria y perjudica la generación de energía, esto puede dar lugar a una especie de “inanición interna” mediada por leptina y la resistencia a la insulina, lo que promueve señalización de hambre en el cuerpo. Es por eso que los azúcares añadidos agotan la energía del cuerpo ya sea de las reservas de nutrientes de los tejidos o los obtenidos por los alimentos ingeridos (41).

Los azúcares añadidos también desplazan a los alimentos con mejor calidad nutricional de la dieta y al mismo tiempo, aumentan las necesidades nutricionales. Específicamente, vitaminas como la tiamina, la riboflavina, la niacina, las cuales son necesarias para la oxidación de la glucosa; los fosfatos se eliminan del ATP para metabolizar la fructosa, lo que conduce al agotamiento del ATP celular (40).

El azúcar también tiene la capacidad de alterar el apetito por alimentos de alta densidad energética, causando un mayor agotamiento de nutrientes. Esto es probablemente causado por la elevación de los niveles de insulina provocada por carbohidratos refinados, lo que puede conducir a presentar ansiedad por más carbohidratos debido a una resistencia a la insulina que modifica la utilización de carbohidratos e inhibe la generación de energía a partir de ácidos grasos (42).

El consumo de refrescos se asocia con una menor ingesta de calcio y otros nutrientes, lo que puede conducir a desnutrición, especialmente en niños. Adicionalmente el consumo de azúcares añadidos está relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina en humanos y animales. Lo que afecta la capacidad del cuerpo de utilizar glucosa como fuente de energía, en esencia, las células están ávidas de energía, debido a que está inhibida la oxidación de ácidos grasos por la resistencia a la insulina producida por el sobre consumo de bebidas endulzadas (43).

3.6 Efectos del consumo de endulzantes calóricos y no calóricos en el tejido adiposo

El tejido adiposo blanco tiene funciones endocrinas y desempeña un papel en la regulación del homeostasis energética y sensibilidad a la insulina. Se caracteriza por

su capacidad para adaptarse y expandirse en respuesta a la energía excedente a través de procesos de la hipertrofia de los adipocitos, el reclutamiento, así como la proliferación de las células precursoras en combinación con la irrigación vascular y remodelación de la matriz extracelular. Sin embargo, en el contexto de la obesidad crónica, sufre fibroinflamación, comprometiendo su funcionalidad, lo cual contribuye al aumento del riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (44, 45).

El TA está organizado en dos depósitos anatómicos: el adiposo subcutáneo y el tejido adiposo visceral; la suma de los dos contribuye a la obesidad y las complicaciones relacionadas con ésta. La cantidad y localización del TA varía en las diferentes etapas de la vida; el cuerpo humano tiene al momento de nacer aproximadamente 12% de grasa y puede llegar hasta el 17% a los 5 años de edad, a partir de esa edad, el TA se va incrementando constantemente alcanzando en la edad adulta entre 30 a 40% de la masa corporal, esta distribución del TA es diferente según el sexo; en las mujeres predomina en la región inferior del cuerpo (obesidad ginecoide) y en el tejido subcutáneo, mientras que en los varones se distribuye en la mitad superior del cuerpo con mayor tendencia a la obesidad abdominal (46).

El exceso de adiposidad abdominal se correlaciona con alteraciones metabólicas y cardiovasculares secundarias a la obesidad. Lo anterior se debe a que los adipocitos intra abdominales tienen una actividad lipolítica más elevada, de tal forma que promueve la movilización de ácidos grasos al hígado, el cual responde aumentando la tasa de síntesis de TG y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Desencadenando resistencia a la insulina, y como consecuencia un hiperinsulinismo (47).

A medida que el adipocito crece y aumentan sus depósitos de TG, aumenta también la secreción de sustancias que inhiben la diferenciación de preadipocitos a adipocitos, dificultando así la entrada de TG a su interior y facilitando la salida de éstos hacia la circulación por medio de la lipólisis (48).

El consumo de endulzantes calóricos y no calóricos se ha relacionado con la plasticidad del TA. Existe evidencia en animales del efecto de algunos endulzantes no

calóricos como la sucralosa o esteviol en el peso y la grasa corporal total, se ha mostrado que no existen diferencias en comparación con animales alimentados con agua (49).

En contraparte los edulcorantes calóricos tienen una mayor evidencia del consumo y el desarrollo de esteatosis hepática, este es el caso del JMAF. En animales de experimentación, como ratones, perros y primates, es conocido que dietas altas en energía a partir de fructosa o sacarosa inducen a la hiperlipidemia y HTA, lo cual eventualmente se asociaría con aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (50).

En los endulzantes calóricos existe una relación en la acumulación de TA, en el caso de la fructosa se incrementa la acumulación de tejido adiposo subcutáneo, visceral, y esquelético (51). En otros estudios realizados con sacarosa y glucosa han encontrado efectos similares en la acumulación de grasa en órganos sin especificar donde se almacena más masa grasa (52). En de los demás tipos de endulzantes no calóricos (sucralosa, estevia) no se han encontrado evidencias científicas en las cuales se demuestren el almacenamiento de TA en zonas específicas en humanos (53).

En contraste, en un estudio realizado con 40 ratas macho Sprague-Dawley se demostró que en el consumo de aspartame se asocia con una mayor acumulación de TAA en comparación de sucralosa y el control (54).

4. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

En México, se atribuyen más de 24,000 muertes al año a causa del consumo de bebidas azucaradas, entre hombres y mujeres menores de 45 años; las bebidas azucaradas causan entre el 22% y 33%, respectivamente; de todas las muertes relacionadas con diabetes, enfermedad cardiovascular y obesidad en el país. A nivel mundial, 184,000 muertes al año son relacionadas con el consumo de bebidas azucaradas, lo que representa 1.2% de todas las muertes asociadas con la diabetes, enfermedad cardiovascular y obesidad (55).

En general el consumo de bebidas azucaradas está asociado con el aumento de peso a largo plazo y con el desarrollo de diabetes. Cabe destacar que Latinoamérica y el Caribe son las regiones con mayor consumo de bebidas azucaradas en el mundo. De acuerdo al INSP, México es uno de los países con mayor consumo de bebidas azucaradas, con 163 litros de refrescos per cápita al año (55).

Se ha descrito que los endulzantes calóricos y no calóricos pueden afectar el peso, las concentraciones de TG, la acumulación de TA, sin embargo, el estudio pretende enriquecer esta información, ya que actualmente se genera información del efecto metabólico y de adiposidad tras un consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos. El consumo de endulzantes se ha incrementado en la población ya que se encuentran formando parte de una gran variedad de alimentos, como por ejemplo los jugos, las galletas, las bebidas lácteas, etc.

Debido a que el consumo de bebidas azucaradas se ha asociado con un aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad y esto a su vez conlleva al desarrollo de otras enfermedades, se requiere evaluar el efecto en la ganancia de peso e indicadores metabólicos y de adiposidad de forma aislada de cada uno de los endulzantes calóricos y no calóricos que más utiliza la industria para la preparación de alimentos y bebidas.

¿Los endulzantes calóricos y no calóricos tienen efectos similares con el tejido adiposo y los indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar?

5. JUSTIFICACIÓN

En un comunicado de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se explica que el azúcar no es un nutriente esencial y hay evidencia sólida que muestra que en realidad puede ser perjudicial al contribuir al sobrepeso, la obesidad y la caries dental. La OMS destaca la existencia de una marcada preocupación porque el consumo de azúcares libres (principalmente en bebidas azucaradas) aumente la ingesta calórica general y puede reducir el consumo de alimentos que contienen nutrientes esenciales para los individuos, ya que esto provocaría una dieta poco saludable, aumento de peso y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas (56, 57).

Las recomendaciones para reducir la ingesta de azúcares libres a lo largo del ciclo de vida se basan en el análisis de los últimos datos científicos. Estos datos muestran, en primer lugar, que los adultos que consumen menos azúcares tienen menor peso corporal y, en segundo lugar, que el aumento de la cantidad de azúcares en la dieta va asociado a un aumento de peso. Estas recomendaciones han modificado la oferta de alimentos, incrementando el uso de endulzantes no calóricos para mantener el sabor dulce sin incrementar los niveles de azúcares calóricos en los alimentos procesados, destinados para el consumo en todos los grupos de edad, incluyendo a los niños.

Por lo que el estudio del efecto de los endulzantes calóricos y no calóricos es importante debido a que los resultados proveerían de evidencia sobre su efecto en la ganancia de grasa o peso corporal, así como la relación con los indicadores metabólicos y de adiposidad. A partir de estos datos se puede obtener información de gran importancia, pues de esta manera los organismos que regulan los aditivos que son seguros para el consumo humano pueden tomar decisiones y en caso de ser necesario limitar aquellos endulzantes de los alimentos que conlleven a un riesgo para la salud. De igual forma los consumidores pueden tener mayor conocimiento e información que les permita tomar decisiones basadas en evidencia científica para saber que endulzantes pueden consumir sin riesgos para su salud.

6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

6.1 Objetivo general

Evaluar el efecto del consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos en indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar.

6.2 Objetivos específicos

1. Evaluar los cambios de peso de las ratas Wistar relacionados con el consumo de sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz de alta fructosa, estevia y sucralosa.
2. Determinar la grasa corporal total, mesentérica, gonadal, retroperitoneal de ratas Wistar con un consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos.
3. Evaluar el estado metabólico a través de la concentración en suero de glucosa, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, leptina, insulina y adiponectina en ratas Wistar con un consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos.
4. Analizar la relación entre el consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos con la grasa corporal y los indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar.

7. HIPÓTESIS

Las ratas Wistar que ingieren endulzantes calóricos y no calóricos incrementan su peso, en comparación con aquellas que consumen agua, lo que condiciona una mayor acumulación de tejido adiposo y alteración en los indicadores metabólicos y de adiposidad.

8. METODOLOGÍA

8.1 Tipo de estudio

Estudio experimental.

8.2 Materiales y métodos

Estudio con 84 ratas Wistar (42 machos y 42 hembras) realizado en el Bioterio de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, en el periodo de noviembre 2016 a junio 2017.

8.2.1 Animales y dietas

Para determinar la aceptación de los endulzantes calóricos y no calóricos, la cantidad de alimento consumido por efectos del endulzante y sus efectos secundarios, se realizó un estudio piloto durante 4 semanas, en 20 ratas macho y 20 ratas hembra de la cepa Wistar. Los resultados fueron útiles para determinar la aceptación del endulzante a utilizar durante el experimento siguiente.

Se incluyeron en el estudio 42 ratas Wistar macho y 42 ratas Wistar hembras de entre 40 y 50 gramos de peso, el experimento se realizó en un lapso de 16 semanas, el proyecto fue aprobado por el Comité Institucional Ético para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CIEQUAL) de la UAEH. Todos los animales se mantuvieron en jaulas a temperatura y ciclo de luz controlada y agua *ad libitum* durante una semana; posteriormente fueron alimentados durante 16 semanas conforme al grupo al que pertenecían y con una dieta controlada AIN 93M (58), anexo 1.

Se formaron 6 grupos cada uno con 7 ratas hembra y 7 ratas macho los cuales fueron asignados aleatoriamente. El grupo control de hembras y machos ingirió agua simple, otros 3 grupos recibieron soluciones con endulzantes calóricos al 7%: solución de sacarosa, dextrosa y jarabe de maíz de alta fructosa 55 (JMAF55); y los otros 2 grupos ingirieron endulzantes no calóricos: solución con estevia y sucralosa al 0.3%, tabla 2.

Figura 1. Esquema del tratamiento con endulzantes calóricos y no calóricos en ratas Wistar.

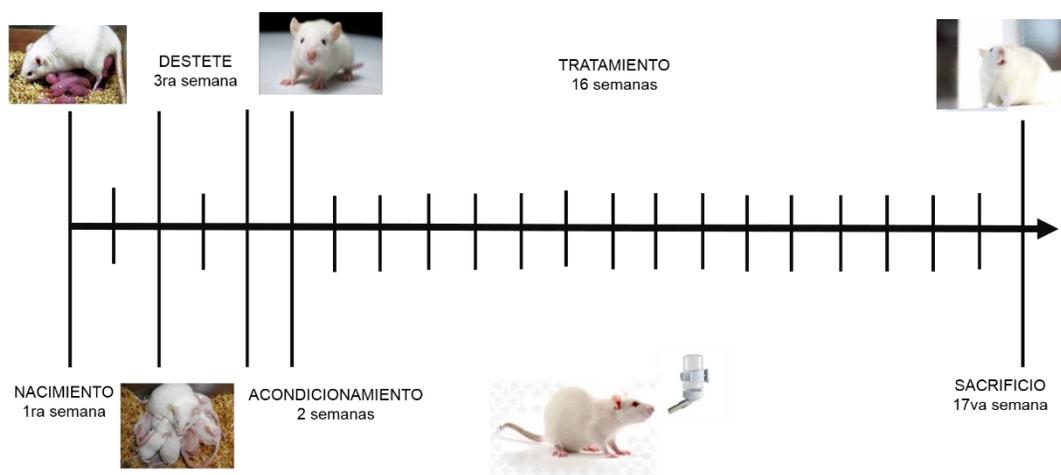


Tabla 2. Descripción del contenido calórico de las soluciones con endulzantes y el alimento AIN 93M.

Grupo	Soluciones	kcal (100 mL)	AIN 93 M (kcal/100 g)
Control	Agua	0	383.17
Sacarosa	Azúcar al 7%	39.9	383.17
Fructosa	JMAF55 al 7%	21.8	383.17
Dextrosa	Dextrosa al 7%	25.4	383.17
Sucralosa	Splenda® al 0.3%	0	383.17
Estevia	Stevia® al 0.3%	0	383.17

8.2.2 Mediciones basales y consecutivas

Al inicio del experimento se sacrificaron 6 ratas Wistar machos y 6 ratas Wistar hembras, una por cada grupo, las cuales fueron consideradas para las mediciones basales, estos no habían consumido endulzantes calóricos y no calóricos, dejando 6 ratas de cada grupo para realizar el experimento de 16 semanas. Al terminar las 16

semanas se sacrificaron a los animales para realizar la evaluación del efecto acumulado.

8.2.3 Registro de peso semanal

Se tomó un registro de peso corporal de cada rata cada siete días desde el inicio del proyecto hasta el final del mismo con la finalidad de observar cambios en la ganancia o pérdida de peso en los distintos grupos de estudio, para esta actividad se ocupó una balanza Triple beam 700/800 series OHAUS®, con una precisión de 0,1 g.

8.2.4 Sacrificio y obtención de sangre

Previo al inicio del sacrificio el alimento y la bebida fue retirado a todos los animales, solo se dejó agua simple a todos los grupos, las ratas fueron anestesiadas utilizando el anestésico ISOFLURAN marca Vedco®. Las ratas tenían un ayuno de 8 horas para tomar la muestra de sangre en condiciones post absorbidas. Los animales se sacrificaron por decapitación, la sangre obtenida fue centrifugada a 5000 rpm por 10 minutos para obtener el suero, el cual fue congelado a -30 grados centígrados.

8.2.5 Disección de tejido adiposo

Después del sacrificio y extracción de sangre, la rata se abrió de la parte media abdominal para obtener por disección el tejido adiposo mesentérico (TAM), que se encuentra en la parte abdominal del animal abarcando el mesenterio (yeyuno e íleon), mesocolon transverso y sigmoide y mesogástrico; el tejido adiposo gonadal (TAG) ubicado en la parte baja del animal donde están los órganos reproductores de las hembras (ovarios y cuernos uterinos) y los machos (sobre la superficie de los testículos y epidídimo); y el tejido adiposo retroperitoneal (TAR), el cual abarca la parte de la cavidad abdominal que se encuentra en el peritoneo parietal sobre la superficie de la pared abdominopélvica. Cada tejido se pesó por separado utilizando una báscula analítica marca OHAUS modelo Adventurer Pro® con precisión de 0.01 g.

8.2.6 Medición de indicadores bioquímicos

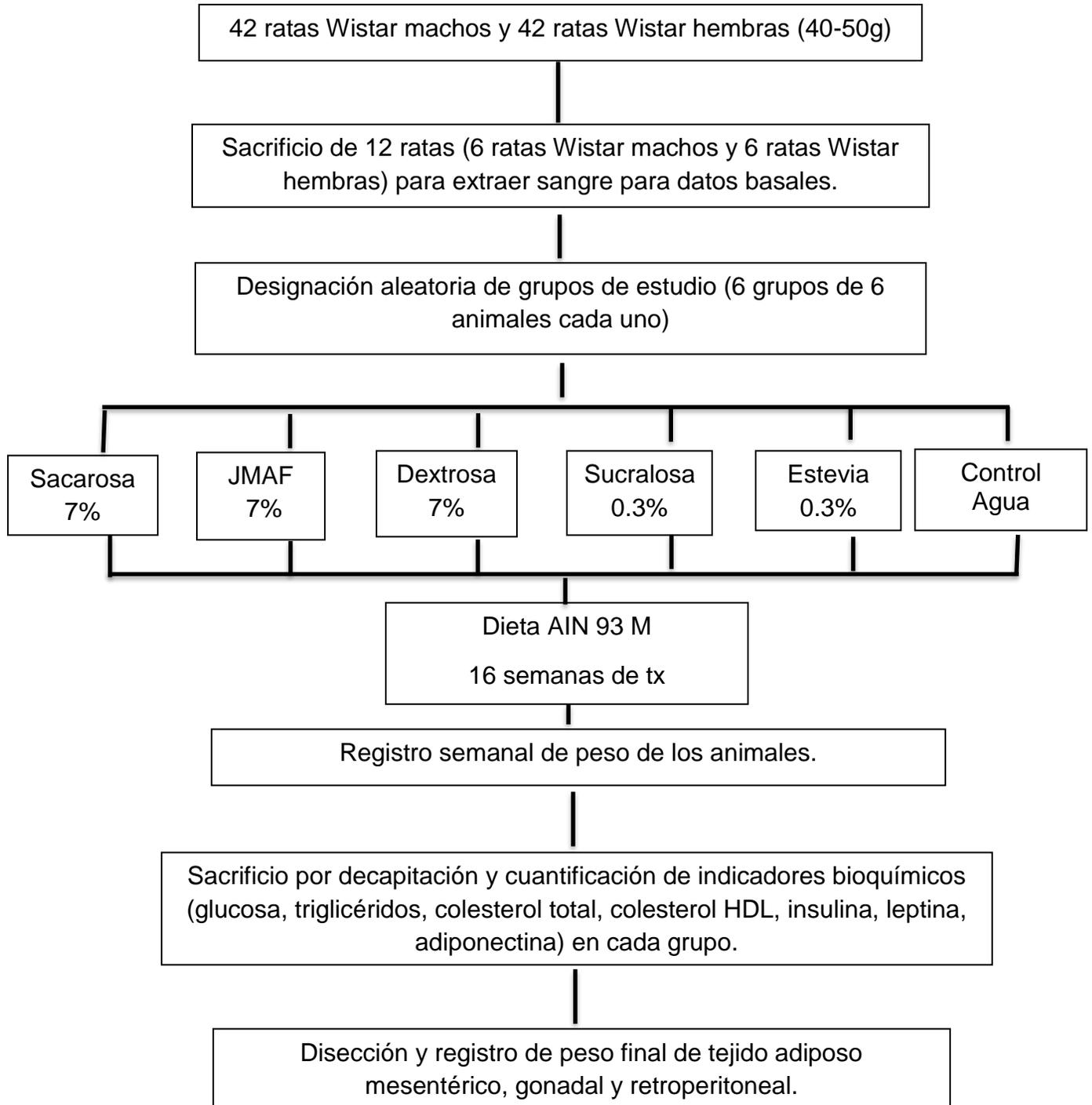
De la sangre del animal se obtuvo el suero para realizar las determinaciones analíticas por técnicas colorimétricas de glucosa, colesterol total (CoIT), colesterol HDL y triglicéridos (TG) utilizando kits enzimáticos marca Wiener Lab®. Indicadores metabólicos y de adiposidad fueron cuantificados en suero, leptina, adiponectina e insulina utilizando kits de ELISA marca Millipore ® siguiendo los protocolos que marca el fabricante.

8.2.7 Análisis estadístico

Para el análisis de resultados se utilizó el programa estadístico SPSS© (Statistical Package for Social Sciences) versión 21.0 para Windows. Se describen las variables en promedios \pm desviación estándar, se probó la homogeneidad de las variancias para decidir la prueba estadística que se aplicaría. Para comparar dos grupos se utilizó una prueba de t-Student o U de Mann-Whitney y las comparaciones transversalmente entre diferentes dietas y grupos en tratamiento se determinaron mediante ANOVA de una vía, post test Bonferroni. Se realizó un análisis de correlación de Pearson y las diferencias con valores de $P < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativas.

8.3 Diseño metodológico

Figura 2. Diseño metodológico de ratas Wistar con endulzantes calóricos y no calóricos.



9. RESULTADOS

9.1 Ganancia de peso de ratas Wistar

Al inicio de la intervención, se realizó el pesaje de cada uno de los animales, los cuales se encontraban recién destetados, todas las ratas pesaron entre 45 - 50 gramos, con un promedio de 49.1 ± 8.3 gramos. Los siguientes registros se realizaron durante 2 semanas de adaptación y posteriormente por 16 semanas para evaluar la ganancia de peso de los grupos de estudio de ratas Wistar machos y hembras, quienes consumieron bebidas con endulzantes calóricos y no calóricos.

En la figura 3 se presentan los promedios \pm desviación estándar (DE) de la ganancia de peso de las ratas macho con tratamiento de endulzantes calóricos. Al iniciar el tratamiento se registró un peso menor en las ratas que consumían dextrosa en comparación con el grupo control (ANOVA, $p < 0.05$), este cambio fue consistente de la semana 2 a la 5; en las siguientes 13 semanas no se encontraron diferencias en las ganancias de peso entre el grupo de ratas que consumieron sacarosa, JMAF (jarabe de maíz de alta fructosa) y dextrosa en comparación con el grupo control (figura 3, anexo 3).

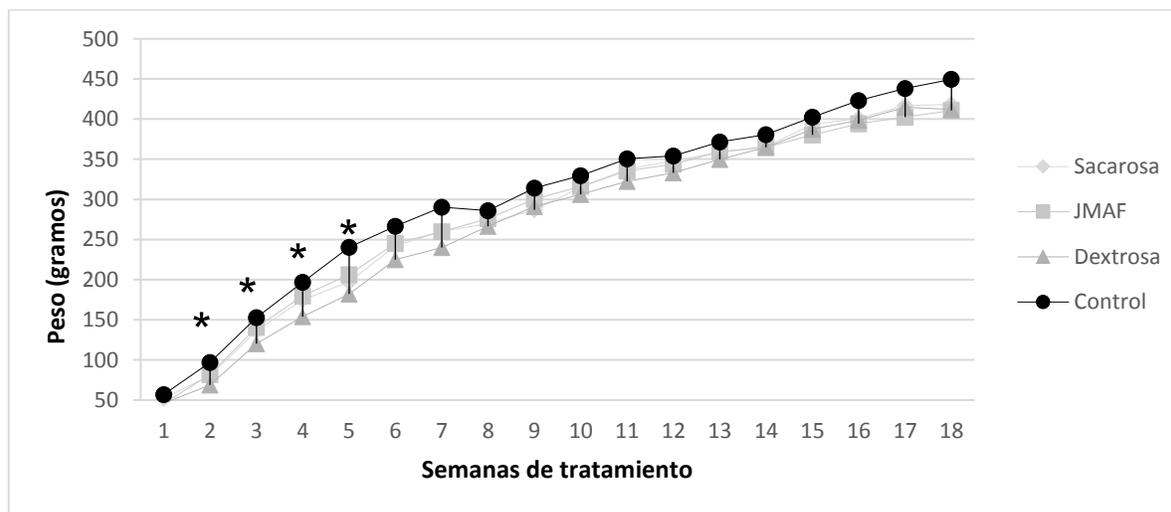


Figura 3. Peso de las ratas macho alimentadas con endulzantes calóricos por 16 semanas.

* = $P < 0.05$ para la prueba ANOVA.

En la siguiente figura se observan los promedios \pm DE de los cambios de peso de las ratas macho que consumieron endulzantes no calóricos. En el periodo del tratamiento no se identificaron cambios de peso con los grupos que consumieron sucralosa y estevia en relación al grupo control (figura 4, anexo 3).

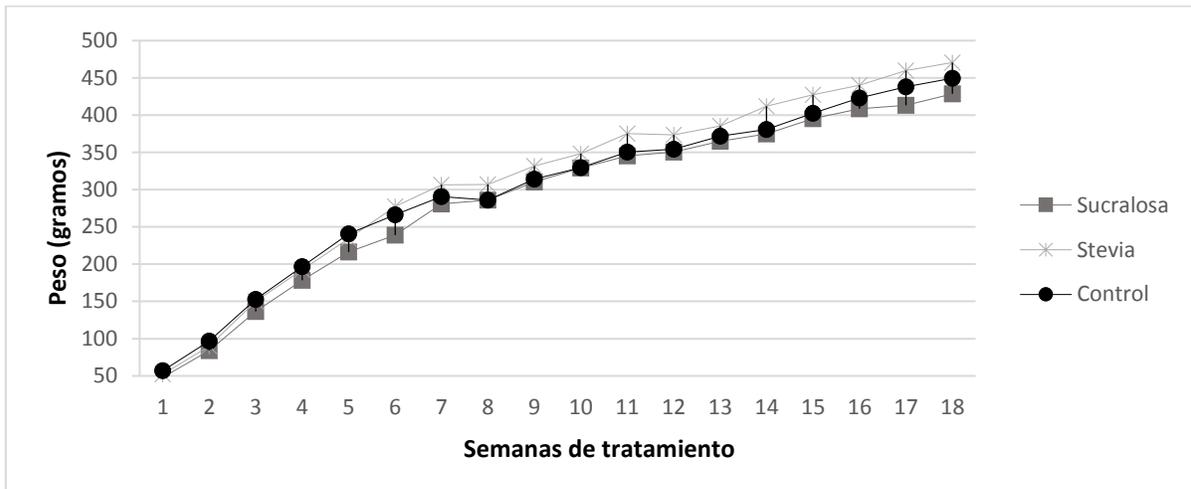


Figura 4. Peso de las ratas macho alimentadas con endulzantes no calóricos por 16 semanas.

* = $P < 0.05$ para la prueba ANOVA.

En la figura 5 se describen las medias \pm DE de la ganancia de peso de las ratas hembra que consumieron endulzantes calóricos. Los cambios de peso durante las 16 semanas fueron consistentes y por lo tanto no se encontraron aumentos mayores de peso con los grupos de sacarosa, JMAF y dextrosa en relación con el grupo control. Se observó una tendencia mayor de ganancia de peso sin ser significativas de las semanas 13 a 16 en las ratas que consumieron dextrosa, JMAF y sacarosa (anexo 4).

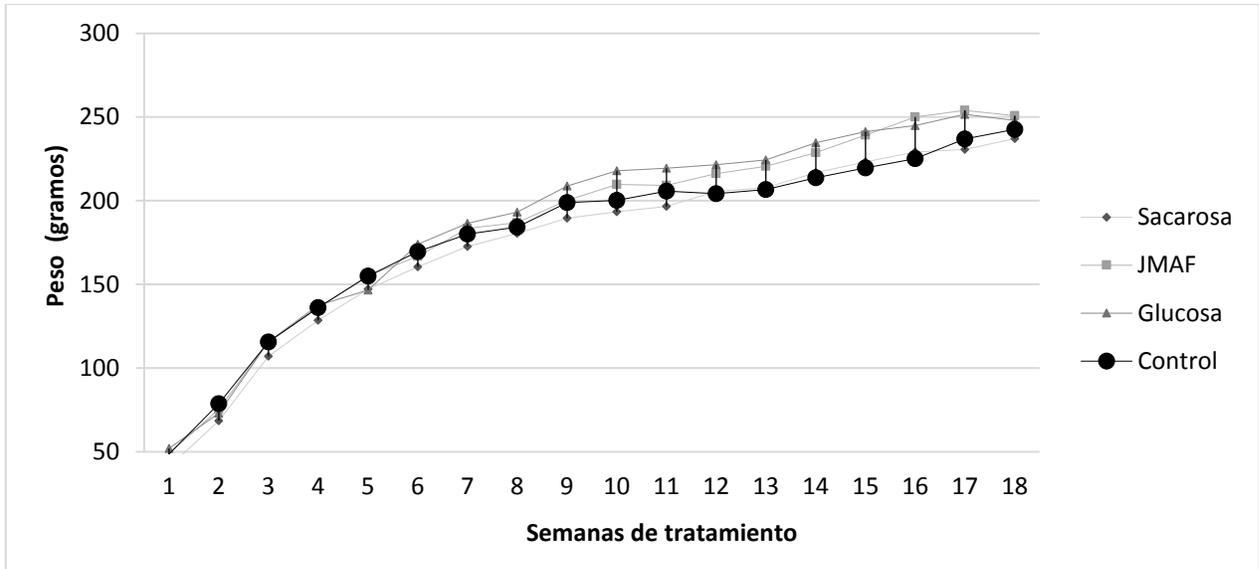


Figura 5. Peso de las ratas hembra alimentadas con endulzantes calóricos por 16 semanas.

* = $P < 0.05$ para la prueba ANOVA.

En la figura 6 se observan los promedios \pm DE del aumento de peso de las ratas hembra con tratamiento de endulzantes no calóricos. En el periodo del tratamiento no se encontraron diferencias mayores entre los grupos de sucralosa y estevia en relación con el grupo control, pero se identificó una tendencia de peso mayor de la semana 12 a la 17 con el consumo de sucralosa (anexo 4).

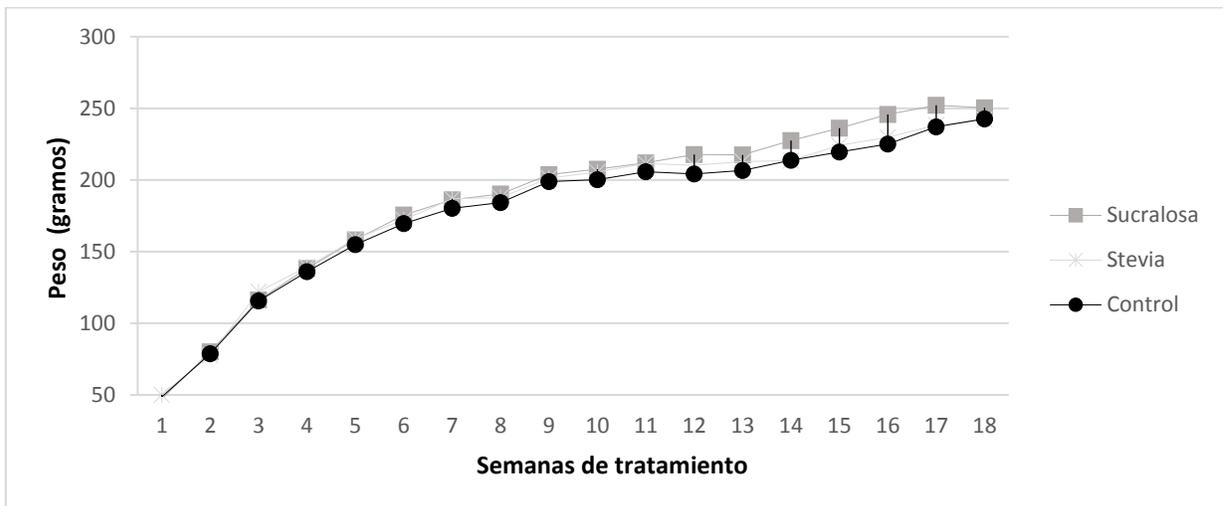


Figura 6. Peso de las ratas hembra alimentadas con endulzantes no calóricos por 16 semanas.

* = $P < 0.05$ para la prueba ANOVA.

9.2 Tejido adiposo en ratas Wistar

En la tabla 3 se describen los promedios \pm DE de la cantidad de grasa corporal del TAG, TAM y TAR en las ratas Wistar machos y hembras, que estuvieron en tratamiento con endulzantes calóricos y no calóricos durante 16 semanas. En las ratas macho se presentó una mayor cantidad (ANOVA, $p < 0.05$) de TAG (3.7 ± 0.61 mg/g de peso) y TAM (2.8 ± 0.80 mg/g de peso) en el grupo que consumió dextrosa en comparación con el grupo control (2.3 ± 0.33 mg/g de peso). Las ratas del grupo estevia presentaron mayor cantidad de grasa en el TAR (4.6 ± 0.64 mg/g de peso) en comparación con el grupo control (2.7 ± 0.19 mg/g de peso) (ANOVA, $p < 0.05$).

Tabla 3. Cantidad de tejido adiposo en ratas Wistar con un consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos.

Machos				
Grupo	Tejido Adiposo (mg/g de peso corporal)			Total
	Gonadal	Mesentérico	Retroperitoneal	
Sacarosa	2.8 ± 0.38	2.4 ± 0.31	3.5 ± 0.91	8.7 ± 1.2
JMAF	2.3 ± 0.29	2.2 ± 0.52	3.2 ± 0.34	7.7 ± 0.62
Dextrosa	3.7 ± 0.61^b	2.8 ± 0.80^b	3.1 ± 0.74	10.4 ± 2.5^b
Sucralosa	2.9 ± 0.26	1.9 ± 0.38	3.3 ± 0.49	8.0 ± 0.91
Estevia	3.1 ± 0.53	2.2 ± 0.21	4.6 ± 0.64^b	10 ± 1.16^b
Control	2.3 ± 0.33^a	1.7 ± 0.32^a	2.7 ± 0.19^a	6.7 ± 0.60^a

Hembras				
Grupo	Tejido Adiposo (mg/g de peso corporal)			Total
	Gonadal	Mesentérico	Retroperitoneal	
Sacarosa	3.3 ± 0.94	1.5 ± 0.56	1.6 ± 0.50	6.4 ± 1.9
JMAF	4.7 ± 0.81^b	1.9 ± 0.48	2.2 ± 0.56	8.9 ± 0.43^b
Dextrosa	4.1 ± 0.24^b	1.7 ± 0.45	2.2 ± 0.56	7.8 ± 0.45^b
Sucralosa	3.4 ± 0.49	1.8 ± 0.30	2.1 ± 0.56	7.3 ± 0.72
Estevia	1.7 ± 0.55	1.4 ± 0.14	1.6 ± 0.08	4.7 ± 0.64
Control	2.2 ± 0.75^a	1.2 ± 0.44	1.7 ± 0.66	5.2 ± 0.46^a

Los valores representan los promedios de tejido adiposo gonadal, mesentérico y retroperitoneal \pm desviación estándar de los grupos que consumieron alimento AIN 93 M, y solución al 7% de sacarosa, jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF), dextrosa y agua simple (control), letras distintas indican diferencias significativas entre los grupos según la prueba de ANOVA, $p < 0.05$.

En la suma total de los 3 tejidos adiposos anteriores (tabla 3), se observan diferencias significativas entre el grupo control (6.7 ± 0.60 mg/g de peso) de machos y los grupos de dextrosa (10.4 ± 2.5 mg/g de peso) y Stevia (10 ± 1.6 mg/g de peso) (ANOVA, $p < 0.05$).

En las ratas hembra se identificó un mayor almacenamiento de TAG (ANOVA, $p < 0.05$) en el grupo de JMAF (4.7 ± 0.81 mg/g de peso) y dextrosa (4.1 ± 0.24 mg/g de peso) en relación con el grupo control ($1.2 \pm .44$ mg/g de peso). En el TAM y TAR no se encontraron diferencias significativas para ninguno de los grupos en tratamiento. En la suma total de los tres TA anteriores se observó que existe una mayor cantidad de TA en los grupos de dextrosa ($7.8 \pm .45$ mg/g de peso) y JMAF ($8.9 \pm .43$ mg/g de peso) en comparación con el grupo control ($5.2 \pm .46$ mg/g de peso) (ANOVA, $p < 0.05$). Con una tendencia a ser mayor en las ratas hembra que consumieron sucralosa.

9.3 Indicadores bioquímicos y de adiposidad

La concentración de glucosa en las ratas Wistar al inicio del experimento fueron en promedio de 66.1 ± 18 mg/dL, 108.1 ± 35.9 mg/dL para triglicéridos, 112.6 ± 18.2 mg/dL de colesterol total y de 42.6 ± 8.9 mg/dL de colesterol HDL. Las concentraciones de insulina registradas fueron de 0.64 ± 0.19 ng/mL y de 0.45 ± 0.13 ng/dL de Adiponectina; sin diferencias entre hembras y machos.

En la tabla 4 se describen los promedios \pm DE de los indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar machos con un consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos en un periodo de 16 semanas. Se observó una mayor concentración en los niveles de TG para el grupo de sacarosa, JMAF, dextrosa, sucralosa y estevia en comparación con el grupo control (ANOVA, $p < 0.05$). En el grupo de estevia se identificó una mayor concentración de colesterol HDL en relación con el grupo control (45.0 ± 2.1 vs 28.7 ± 3.9 , $p < 0.05$ mg/dL). Mientras que, en los indicadores de glucosa, colesterol total, insulina, leptina y adiponectina no se encontraron diferencias significativas respecto al grupo control.

Tabla 4. Indicadores metabólicos y de adiposidad provenientes de endulzantes calóricos y no calóricos en ratas Wistar macho.

MACHOS							
Grupos	Glucosa (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	CoLT (mg/dL)	CoHDL (mg/dL)	Insulina (ng/mL)	Leptina (ng/mL)	Adiponectina (ng/mL)
Sacarosa	94.0 ± 9.8	253.7 ± 72.1 ^b	73.1 ± 12.9	27.5 ± 3.6	0.8 ± 0.4	18.7 ± 7.2	39.4 ± 6.6
JMAF	94.6 ± 11.8	259.2 ± 52.32 ^b	80.3 ± 15.4	32.7 ± 5.4	0.4 ± 0.1 ^c	16.0 ± 7.3	36.7 ± 4.9
Dextrosa	72.0 ± 8.0	299.1 ± 89.3 ^b	75.9 ± 9.5	27.0 ± 4.8	1.6 ± 0.8 ^d	20.2 ± 8.6	36.7 ± 5.8
Sucralosa	89.1 ± 16.3	313.3 ± 111.9 ^b	94.3 ± 7.0	26.6 ± 3.1	1.5 ± 1.0 ^d	19.2 ± 7.8	27.0 ± 7.2
Estevia	87.0 ± 7.2	269.2 ± 67.8 ^b	89.4 ± 6.3	45.0 ± 2.1 ^b	0.9 ± 0.2	22.0 ± 10.8	31.1 ± 7.5
Control	78.8 ± 7.0	177.1 ± 98.2 ^a	73.7 ± 7.4	28.7 ± 3.9 ^a	1.0 ± 0.6	15.2 ± 5.4	29.2 ± 11.8

Los datos representan los valores de glucosa, triglicéridos, colesterol total (CoLT), colesterol HDL (CoHDL), insulina, leptina y adiponectina, ± desviación estándar de los grupos que consumieron AIN 93 M y solución al 7% de sacarosa, jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF), dextrosa, y 0.3% en sucralosa y estevia, y agua simple (control); letras distintas indican que existen diferencias significativas entre los grupos según la prueba de ANOVA, $p < 0.05$.

Los promedios de glucosa no fueron estadísticamente distintos entre los grupos con endulzante calóricos y no calórico; sin embargo, se observa una mayor concentración en el grupo de sacarosa y de JMAF. Se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de insulina entre los grupos para los tratamientos de dextrosa y sucralosa, en comparación con el grupo que consumió JMAF.

En la tabla 5 se describen los promedios ± DE de los indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar hembra con un consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos en un periodo de 16 semanas. Para la glucosa se muestra una mayor concentración en el tratamiento de JMAF en relación al grupo control (90.4 ± 11.8 vs 65.1 ± 10.5 , ANOVA $p < 0.05$).

Se observa que en los tratamientos de sacarosa, dextrosa y sucralosa existen mayores concentraciones de TG en comparación al grupo control. No se muestran diferencias significativas para colesterol total, colesterol HDL, insulina, leptina, adiponectina entre el grupo control y el resto de los tratamientos. Se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de insulina entre los grupos para el tratamiento de dextrosa, en comparación con el grupo sucralosa.

Tabla 5. Indicadores metabólicos y de adiposidad provenientes de endulzantes calóricos y no calóricos en ratas Wistar hembra.

HEMBRAS							
Grupos	Glucosa (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	CoIT (mg/dL)	CoHDL (mg/dL)	Insulina (ng/mL)	Leptina (ng/mL)	Adiponectina (ng/mL)
Sacarosa	63.8 ± 12.0	105.8 ± 32.1 ^b	77.7 ± 11.2	33.6 ± 2.7	0.4 ± 0.1	5.2 ± 2.9	29.6 ± 4.2
JMAF	90.4 ± 11.8 ^b	61.2 ± 21.1	83.7 ± 18.3	34.4 ± 2.5	0.4 ± 0.1	4.9 ± 4.6	28.6 ± 8.4
Dextrosa	60.6 ± 19.2	88.4 ± 22.8 ^b	100.1 ± 18.4	39.9 ± 4.7	0.8 ± 0.4 ^d	6.8 ± 3.1	36.5 ± 5.0
Sucralosa	67.5 ± 9.9	108.9 ± 15.7 ^b	76.1 ± 12.9	34.3 ± 3.1	0.3 ± 0.1 ^c	3.0 ± 1.1	27.5 ± 8.5
Estevia	70.9 ± 10.0	53.4 ± 18.9	82.6 ± 12.3	36.6 ± 2.7	0.5 ± 0.1	2.4 ± 1.7	24.8 ± 4.6
Control	65.1 ± 10.5 ^a	46.0 ± 6.1 ^a	72.0 ± 9.1	36.8 ± 5.2	0.7 ± 0.1	2.8 ± 1.8	25.1 ± 5.8

Los valores representan los valores de glucosa, triglicéridos, colesterol total (CoIT), colesterol HDL (CoHDL), insulina, leptina y adiponectina ± Desviación estándar de los grupos que consumieron AIN 93 M y solución al 7% de sacarosa, jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF), dextrosa, y 0.3% en sucralosa y estevia, y agua simple (control); letras distintas indican que existen diferencias significativas entre los grupos según la prueba de ANOVA, $p < 0.05$. CoIT= Colesterol total.

9.4 Correlación entre el consumo de endulzantes calóricos y no calóricos con la grasa corporal e indicadores metabólicos y de adiposidad

En la tabla 6 y 7 se muestran las correlaciones del consumo de endulzantes calóricos y no calóricos con diferentes compartimentos del TA de las ratas Wistar. Se presentó una correlación positiva entre las concentraciones de glucosa y la cantidad de TAM ($r=0.729$) y el TAR ($r=0.519$) en hembras, pero no en machos, así mismo, se identificó una correlación positiva entre las concentraciones de TG y la cantidad de TAM ($r=0.514$) y el TAG ($r=0.716$) en machos, pero no en hembras. Se puede observar una correlación positiva en las concentraciones de colesterol total y la cantidad de TAM ($r=0.526$) para las hembras, pero no en los machos.

En los machos se observa que las concentraciones de insulina y leptina tienen una correlación positiva tanto para el TAM y TAG, mientras que en las hembras solo se identificó una correlación positiva para la cantidad de TAM y TAR en las concentraciones de leptina. No se presentó ninguna correlación positiva entre las concentraciones de colesterol HDL y de adiponectina con el TAM TAR y TAG.

Tabla 6. Correlación de indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar con un consumo de endulzantes calóricos.

	ENDULZANTES CALÓRICOS							
	MACHOS				HEMBRAS			
	TM	TR	TG	TAT	TM	TR	TG	TAT
Glucosa	-0.059	-0.174	-0.409	-0.25	0.729**	0.519*	0.46	0.640**
Triglicéridos	0.514*	0.326	0.716**	0.579*	0.313	0.072	0.21	0.215
ColT	0.042	0.143	0.002	0.074	0.526*	0.295	0.387	0.454
ColHDL	-0.011	-0.118	-0.228	-0.141	-0.303	0.218	0.001	0.016
Insulina	0.476*	0.390	0.805**	0.628**	-0.072	0.267	0.483	0.366
Leptina	0.668**	0.445	0.741**	0.688**	0.722*	0.819**	0.396	0.760**
Adiponectina	-0.107	0.077	-0.078	-0.033	0.125	0.241	-0.439	0.090

Tejido adiposo mesentérico (TM), Tejido adiposo gonadal (TAG), Tejido adiposo retroperitoneal (TAR), TAT= Tejido adiposo total (TAM+TAG+TAR), Colesterol total (ColT), colesterol HDL (ColHDL). * p<0.05, ** p<0.01 para la correlación de Pearson.

En la tabla 7 se observa que en los machos que consumieron endulzantes no calóricos, se encontró una correlación positiva en las concentraciones de leptina y la cantidad de TAM, TAR y TAG; mientras que en las hembras solo se encontró una correlación positiva para el TAR y TAG con la leptina. En el caso de las concentraciones de adiponectina se observó una correlación positiva con la cantidad de TAR y TAG en los machos, sin embargo, en las hembras no se observa una correlación significativa.

Tabla 7. Correlación de indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar con un consumo de endulzantes no calóricos.

	ENDULZANTES NO CALÓRICOS							
	MACHOS				HEMBRAS			
	TM	TR	TG	TAT	TM	TR	TG	TAT
Glucosa	0.079	0.04	0.177	0.098	0.308	-0.106	0.07	0.079
Triglicéridos	0.3	0.191	0.419	0.305	0.243	0.283	0.533	0.481
ColT	-0.106	0.274	0.19	0.19	0	0.505	0.044	0.205
ColHDL	0.355	0.574	0.43	0.525	-0.006	0.47	-0.179	0.056
Insulina	-0.085	0.072	0.209	0.093	0.420	-0.098	0.290	0.230
Leptina	0.658*	0.835**	0.796**	0.850**	0.509	0.755**	0.708*	0.818**
Adiponectina	0.528	0.715*	0.656*	0.712*	0.464	0.371	0.352	0.456

Tejido adiposo mesentérico (TM), Tejido adiposo gonadal (TAG), Tejido adiposo retroperitoneal (TAR), TAT= Tejido adiposo total (TAM+TAG+TAR), Colesterol total (ColT), colesterol HDL (ColHDL). * p<0.05, ** p<0.01 para la correlación de Pearson.

En la tabla 8 se observa una correlación positiva entre las concentraciones de adiponectina y cantidad de TM y TR para los machos, sin embargo, no se encontró una correlación positiva para el resto de los indicadores bioquímicos y de adiposidad. Para las hembras se muestra una correlación positiva entre la cantidad de TM y TG en relación a la concentración de leptina.

Tabla 8. Correlación de indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar con un consumo crónico de sucralosa.

	SUCRALOSA							
	MACHOS				HEMBRAS			
	TM	TR	TG	TAT	TM	TR	TG	TAT
Glucosa	0.127	-0.017	0.307	0.128	0.106	-0.293	0.082	-0.035
Triglicéridos	0.48	0.257	0.575	0.436	0.007	0.393	-0.064	0.119
ColT	-0.13	0.303	-0.057	0.09	0.278	0.501	0.521	0.54
ColHDL	0.084	0.401	0.226	0.286	0.098	0.609	0.11	0.317
Insulina	0.031	0.363	0.208	0.249	0.394	-0.097	0.717	0.411
Leptina	0.749	0.626	0.652	0.703	0.893*	0.721	0.852*	0.989**
Adiponectina	0.834*	0.908*	0.600	0.839*	0.549	0.309	0.095	0.343

Tejido adiposo mesentérico (TM), Tejido adiposo gonadal (TAG), Tejido adiposo retroperitoneal (TAR), TAT= Tejido adiposo total (TAM+TAG+TAR), Colesterol total (ColT), colesterol HDL (ColHDL). * p<0.05, ** p<0.01 para la correlación de Pearson.

Respecto a los animales que consumieron la solución con estevia en la tabla 9 se muestra una correlación positiva entre las concentraciones de leptina y cantidad de TR y TG para los machos; para las concentraciones de glucosa, TG, colesterol total, colesterol HDL, insulina y adiponectina no se observa ninguna correlación significativa. En las hembras no se presenta una correlación significativa en las concentraciones de glucosa, colesterol total, colesterol HDL, insulina, leptina y adiponectina y la cantidad de TM, TR y TG; mientras que en las concentraciones de TG si se presenta una correlación positiva con cantidad de TM y TG.

Tabla 9. Correlación de indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar con un consumo crónico de estevia.

	ESTEVIÁ							
	MACHOS				HEMBRAS			
	TM	TR	TG	TAT	TM	TR	TG	TAT
Glucosa	-0.566	-0.023	-0.115	-0.125	0.539	-0.022	0.148	0.18
Triglicéridos	0.209	0.522	0.303	0.427	0.858*	0.392	0.906*	0.868*
CoIT	0.511	0.832	0.824	0.831	-0.511	0.522	-0.257	-0.078
CoHDL	0.565	0.522	0.746	0.637	-0.28	0.376	-0.312	-0.123
Insulina	0.562	0.503	0.732	0.621	-0.243	-0.209	101	0.032
Leptina	0.524	0.986**	0.948*	0.965**	0.361	0.804	0.673	0.771
Adiponectina	0.026	0.534	0.719	0.569	0.419	0.673	0.758	0.792

Tejido adiposo mesentérico (TM), Tejido adiposo gonadal (TAG), Tejido adiposo retroperitoneal (TAR), TAT= Tejido adiposo total (TAM+TAG+TAR), Colesterol total (CoIT), colesterol HDL (CoHDL). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ para la correlación de Pearson.

10. DISCUSIÓN

En humanos el sabor dulce de los alimentos tiene una relación con el estado nutricional ya que después del ayuno el consumo de una solución con sacarosa se percibe como más agradable una vez que se presenta la saciedad (59); el sabor dulce es más atractivo también en ratones hambrientos (60), lo que indica que existe una preferencia a lo dulce tanto en humanos como en roedores.

En este trabajo el estado de nutrición se evaluó por la ganancia de peso ante el consumo de endulzantes calóricos y no calóricos, se observó un efecto diferenciado entre las ratas macho y las ratas hembra. En lo que respecta a los endulzantes calóricos en los machos el consumo de sacarosa, JMAF y dextrosa no favoreció una mayor ganancia de peso, en contraste con las hembras, las cuales muestran una tendencia a una mayor ganancia de peso por el consumo de JMAF y dextrosa, estos hallazgos pueden ser explicados por los excesivos consumos de calorías provenientes de las bebidas calóricas y por las diferencias hormonales, siendo la progesterona, estrógeno y la testosterona las involucradas en las preferencias de sabor dulce y la ganancia de peso (61).

El consumo de endulzantes no calóricos no afectó la ganancia de peso, sin embargo, las hembras que consumieron sucralosa presentaron una tendencia a mayor peso e ingesta de energía (estudio previo) en comparación con el control, el cual consumió agua simple. El consumo de endulzantes no calóricos favorece la ganancia de peso, esto se ha descrito en un estudio en ratas alimentadas con aspartame y sacarina, en el análisis ANOVA, el aumento de peso total fue 28% mayor en sacarina ($p < 0.003$) y 20% en aspartame ($p < 0.04$) (62) y en humanos que consumieron sacarina, aspartame, acelsufame K, neotame o sucralosa (63). Esto ha sido explicado con una dependencia y adicción al endulzante artificial que puede modificar el gasto energético total o favorecer un mayor consumo de alimentos como una respuesta compensatoria o pérdida de la regulación de energía, los resultados de Davidson y col apoyan la hipótesis de que consumir edulcorantes no calóricos puede promover una ingesta excesiva y un aumento de peso corporal al debilitar una relación predictiva entre el sabor dulce y las consecuencias calóricas de la comida (64, 65).

El consumo de endulzantes calóricos y no calóricos, no modificó el peso de las ratas macho y ratas hembra en comparación al control, sin embargo, si se observaron diferencias en el almacenamiento de tejido adiposo gonadal y mesentérico en las ratas macho que consumieron dextrosa y mayor tejido adiposo retroperitoneal con el consumo de estevia. En las hembras el tejido adiposo gonadal fue mayor en los grupos que consumieron JMAF y dextrosa y sin cambios en los grupos que consumieron endulzantes no calóricos. La acumulación de tejido adiposo por un consumo de carbohidratos simples estimula las vías glucolíticas y lipogénicas en la célula hepática, favoreciendo la síntesis de ácidos grasos, triglicéridos y colesterol, lo que promovería el aumento del tejido adiposo y la grasa ectópica (66).

El mecanismo de acumulación de tejido adiposo por la ingesta de endulzantes no calóricos se ha justificado por los efectos metabólicos no caracterizados sobre la diferenciación del metabolismo de los adipocitos y son independientes a los receptores clásicos del sabor dulce (67). Un estudio realizado en líneas celulares de adipocitos maduros, indica que la lipogénesis mediada por los endulzantes no calóricos es regulada por una menor lipólisis basal y mayor expresión de genes PPAR γ y C-EBP α , factores de transcripción que a su vez estimulan en los adipocitos la expresión de los genes FABP4 (proteína de unión de ácidos grasos) y el GLUT4 (proteína transportadora de glucosa, regulada por insulina), por un mecanismo independiente a los receptores del sabor dulce T1R2 T1R3.

Al evaluar los indicadores bioquímicos y de adiposidad se observó que el consumo crónico de endulzantes calóricos aumenta la concentración sérica de triglicéridos en ratas Wistar machos y hembras. Se ha descrito que el exceso de fructosa promueve la lipogénesis de *novo* hepática a través de la síntesis de triglicéridos hepáticos, en el hígado la fructosa es fosforilada a fructosa-1-fosfato por la enzima fructoquinasa para luego sintetizar glicerol-3-fosfato, molécula base de la síntesis de triglicéridos, lo que produce el incremento de triglicéridos plasmáticos (68-70). Los azúcares simples como la dextrosa o sacarosa se asocian a un incremento en la producción de triglicéridos en las VLDL (71, 72), debido a que el consumo de fructosa incrementa la síntesis de Apo B que antecede al aumento de las VLDL (73).

Por otro lado, en el estudio realizado por Kelley y Azhar (74), se menciona que el aumento en los triglicéridos sanguíneos puede deberse al efecto sobre la acción del receptor PPR α observado en animales de laboratorio luego de un consumo elevado de fructosa. En este estudio se registró un incremento en la concentración sérica de triglicéridos en ratas macho que consumieron sucralosa y estevia y en las hembras solo en aquellas que ingirieron sucralosa, estudios en humanos han reportado que no existen diferencias significativas entre el consumo agudo de fructosa, sacarosa o sucralosa con la concentración de triglicéridos (75); en un estudio con pollos de engorde Cobb machos alimentados con estevia no se observó un efecto en los triglicéridos plasmáticos (76), datos opuestos a lo encontrado en este estudio.

En este trabajo se observó también un aumento de los niveles séricos de insulina en ratas Wistar machos y hembras que consumieron endulzantes calóricos, tales como la dextrosa y endulzantes no calóricos como la sucralosa. Estudios en humanos en donde se administró fructosa (52 g), sacarosa (65 g) y sucralosa (0,1 g) en forma de *muffins* reportan que la fructosa tuvo una respuesta en la insulina significativamente menor en comparación a la sacarosa o la sucralosa (75). Esto se debe a que la fructosa, a diferencia de la glucosa, no estimula la secreción de insulina a partir de las células β pancreáticas (70). Niveles bajos de insulina se registraron también en las ratas hembra y machos evaluados en este estudio.

En el estudio realizado por Sylvetsky y col en el 2016 se reportó que las personas que consumieron diferentes endulzantes no calóricos diluidos en agua: sucralosa, Diet Rite Cola TM sin cafeína, Diet Mountain Dew TM con 18 mg de sucralosa, 18 mg de acesulfame-potasio, 57 mg de aspartamo; y agua mineral con endulzantes no calóricos (68 mg de sucralosa y 41 mg de acesulfame-potasio, equivalentes a Diet Rite Cola TM); las concentraciones de insulina fueron mayores después del consumo de todos los endulzantes no calóricos probados, con excepción de la sucralosa (77), otro estudio se contrapone con este resultado ya que reporta evidencia de que el consumo de sucralosa incrementa la insulina sérica (78). Al igual que un estudio reporta que las concentraciones de insulina en plasma aumentaron en ratones machos que consumieron sucralosa durante 16 semanas (79). En este trabajo observamos un

incremento en la concentración de insulina en ratas Wistar macho que consumieron sucralosa y dextrosa.

Ha sido documentado *in vitro* y en un ensayo clínico un aumento de los niveles de insulina después de la exposición a endulzantes no calóricos en humanos y una explicación plausible es la estimulación directa de la secreción de insulina en respuesta a la unión de endulzantes no calóricos a los receptores de sabor dulce (T1R2 / T1R3) en las células beta pancreáticas (80, 81).

En este trabajo de tesis se reporta una mayor concentración en los niveles séricos de colesterol HDL en ratas Wistar machos con un consumo crónico de endulzantes no calóricos, siendo estevia el endulzante que provocó este aumento. En un estudio en conejos se evaluó la actividad hipoglucémica del extracto de *Stevia rebaudiana*, tres grupos de animales se incluyeron en el estudio; el grupo no hiperglucémico, el grupo control hiperglucémico y el grupo experimental hiperglucémico al cual se le administró el extracto de *Stevia rebaudiana*. Se observó que el tratamiento con extracto de estevia aumentó el nivel de colesterol HDL, en comparación con el control hiperglucémico y los conejos no hiperglucémicos (82). De igual manera en el estudio realizado por Abdel y col en el 2009 en humanos, se observó un aumento en el colesterol HDL con el consumo de un pastel de yogur endulzado con estevia en lugar de sacarosa para el grupo de personas con diabetes en comparación con el grupo control (83). Datos similares fueron registrados en este trabajo.

En contraparte en un estudio en humanos en el cual se incorporó a su alimentación polvo de hojas de estevia se encontró que después de 30 días de consumo hubo una disminución en los niveles de colesterol HDL (84). Los datos obtenidos en este trabajo fueron opuestos a lo mencionado.

En este estudio al evaluar la relación entre el consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos con la grasa corporal y los indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar se encontró que el tejido adiposo gonadal aumentó en las ratas que consumieron endulzantes calóricos y no calóricos en comparación con los grupos control. En un trabajo con 40 ratones BALB/c machos los cuales consumían

bebidas con edulcorantes diluidos al 1% de sus presentaciones comerciales para consumo humano (sacarosa, aspartamo, estevia y sucralosa) en agua se encontró que en la semana 6 de tratamiento el grupo estevia tenía la mayor acumulación de masa grasa en la cavidad gonadal y muestra diferencias altamente significativas ($p \leq 0,0001$) con todos los demás grupos. De igual manera en el compartimento mesentérico, tanto la estevia como la sucralosa mostraron un aumento muy significativo ($p < 0,0001$) del tejido adiposo en comparación con el grupo control (78).

En un estudio reciente hecho en un modelo de ratones Balb/c con un consumo crónico de 6 semanas de aspartamo, sucralosa y estevia para el consumo humano diluido en agua se determinó la acumulación de tejido adiposo en los compartimentos mesentérico, inguinal y gonadal; se registró que la grasa en todos los compartimentos corporales aumentó con la sucralosa (85).

En el estudio hecho por Police y col en el 2009 se reportó que tras 16 semanas de consumo de sucralosa en ratones machos y hembras la masa del tejido adiposo gonadal aumentó en todos los ratones alimentados con sucralosa en comparación con el grupo que consumió D-Tagatosa y el grupo control; esta tendencia también se observó en el tejido adiposo retroperitoneal en machos, pero no en hembras (79). La diferenciación del tejido adiposo sigue un patrón definido que parece estar influenciado por endulzantes (86).

El tejido visceral está relacionado positivamente con el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina; a su vez es considerado como el principal sitio de almacenamiento de energía en forma de triglicéridos (78). Es relevante que con el consumo de endulzantes no calóricos se incrementen los triglicéridos en suero y se modifique la cantidad de los compartimentos adiposos en los animales evaluados, sin efectos en el peso corporal. Es necesario aclarar los mecanismos involucrados además de los riesgos para la salud de estas respuestas al consumo de endulzantes no calóricos.

11. CONCLUSIONES

1.- El consumo crónico de endulzantes de JMAF, sacarosa y dextrosa no tiene efecto en la ganancia de peso en las ratas macho y en las ratas hembra en relación con el grupo control. Mientras que, en las ratas macho, el consumo de estevia y sucralosa no produce una mayor ganancia de peso en comparación con las ratas que consumieron agua. En contraste en las ratas hembra se identifican cambios de peso mayores en el grupo de sucralosa.

2.- Las ratas macho que ingirieron dextrosa mostraron mayor cantidad de TAG y TAM. El grupo de ratas macho que consumió estevia fue el que más almacenó TAR. A diferencia de las hembras, los grupos de JMAF y dextrosa son los que almacenaron más TAG comparándolo con el grupo que consumió agua.

3.- En las ratas macho la sacarosa, JMAF, dextrosa, sucralosa y estevia producen una mayor concentración en los niveles séricos de triglicéridos, en las ratas hembra los endulzantes que condicionaron el aumento fue la sacarosa, dextrosa y sucralosa en relación al grupo control.

4.- Las concentraciones de insulina son mayores en las ratas macho y hembra que consumieron dextrosa, así como en el grupo de ratas macho del grupo de sucralosa. Por otro lado, las ratas macho con un consumo crónico de estevia aumentaron sus niveles séricos de colesterol HDL en relación al grupo control.

5.- Las ratas macho y hembra que consumieron endulzantes calóricos presentaron una correlación positiva en los niveles séricos de triglicéridos, leptina, insulina, glucosa y colesterol total en relación a la cantidad de TAM, TAG y TAR dependiente del sexo.

6.- Se observó una correlación positiva entre la concentración sérica de leptina y el TAR, TAG y TAM en ratas macho que consumieron sucralosa y estevia, esta correlación se mantiene en las ratas hembra solo para el TAR y TAG.

7.- Se observó una correlación entre los niveles séricos de triglicéridos y acumulación de TAM y TAG en hembras con un consumo crónico de estevia.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández J. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. CENIC Ciencias Biológicas. 2016;47(2):106-19.
2. Wacher N. Epidemiología del síndrome metabólico. Gac Méd Méx. 2009;145(5):384-91.
3. Mazidi M, Pennathur S, Afshinnia F. Link of dietary patterns with metabolic syndrome: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. Nutrition & Diabetes. 2017;255(7):1-8.
4. López M, Sosa M, Labrousse N. Síndrome metabólico. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 2007;174:12-5.
5. Alegría E, Castellano J, Alegría A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. Rev Esp Cardiol. 2008;61(7):752-64.
6. Sun S, Anderson H, Flicknger B, Williamson P. Fructose and non-fructose sugar intakes in the US population and their associations with indicators of metabolic syndrome. Food Chem Toxicol. 2011;49:2875-82.
7. Stanhope K. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. Crit Rev Clin Lab Sci. 2016;53(1):52-67.
8. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. CMAJ. 2017;189(28):E929-E39.
9. OMS. Obesidad y sobrepeso 2016 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>].
10. Ruano M, Silvestres V, Aguirregoica E, Criado L, Duque Y. Nutrición, síndrome metabólico y obesidad mórbida. Nutr Hosp. 2011;26(4):759-64.
11. Almanza J, Blancas G, García R, Alarcón F, Cruz M. Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Gac Méd Mex. 2008;144(6):535-42.
12. Irecta C, Álvarez G. Mecanismos moleculares de la obesidad y el rol de las adipocinas en las enfermedades metabólicas. Rev Cubana Invest Biomed. 2016;35(2):174-83.

13. ENSANUT. Informe final de resultados 2016 [Available from: http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/doctos_2016/ensanut_mc_2016-310oct.pdf].
14. García J, Gracia M, Casado F, García A. Una visión global y actual de los edulcorantes. Aspectos de regulación. *Nutr Hops*. 2013;28(4):17-31.
15. Lowndes J, Sinnott S, Yu Z, Rippe J. The effects of fructose-Containing sugars on weight, body composition and cardiometabolic risk factors when consumed at up to the 90th percentile population consumption level for fructose. *Nutrients*. 2014;6:3153-68.
16. Velázquez J, Huerta R. La adiponectina y su participación en procesos fisiopatológicos. *Encuentros en la Biología*. 2011;4(134).
17. Domínguez C. Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2007;15(3):149-55.
18. Gonzáles E. Obesidad: Análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(1):17-24.
19. Rosado E, Monteiro J, Chaia V, Do Lago M. Efecto de la leptina en el tratamiento de la obesidad e influencia de la dieta en la secreción y acción de la hormona. *Nutr Hosp*. 2006;21(6):686-93.
20. Palomer X, Pérez A, Blanco F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin*. 2005;124(10):388-95.
21. Contreras E, Santiago J. Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Biomed*. 2011;22(3):103-15.
22. Durán S, Cordón K, Rodríguez M. Edulcorantes no nutritivos, riesgos, apetito y ganancia de peso. *Rev Chil Nutr*. 2013;40(3):309-14.
23. T. RM, T S-Y. Do non-nutritive sweeteners influence acute glucose homeostasis in humans? A systematic review. *Physiology & Behavior*. 2017;182:17-26.
24. Tovar A, Navalta J, Kruskall L, Young J. The effect of moderate consumption of non-nutritive sweeteners on glucose tolerance and body composition in rats. *Nutr Metab*. 2017:1-11.
25. Martínez A, López A, Díaz F, Valdés E. Consumo de soluciones endulzadas en ratas albinas: sabor vs calorías. *ISSN*. 2009;21(2):191-8.

26. Cernuda J, Fernández A. Los edulcorantes y su papel sobre el metabolismo humano. SEAPA. 2016;4(2):13-22.
27. Field AE, Sonneville KR, Falbe J, Flint A, Haines J, Rosner B, et al. Association of sports drinks with weight gain among adolescents and young adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(10):2238-43.
28. Gearon E PA, Hodge A, Backholer K., . The role of dietary and physical activity behaviours in educational differences in weight gain among Australian adults – The Melbourne Collaborative Cohort Study. *Obesity Res Clin Practice* 2014;8(1):35-6.
29. Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1894-900.
30. Madjd A, Taylor MA, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, Farshchi HR. Effects on weight loss in adults of replacing diet beverages with water during a hypoenergetic diet: a randomized, 24-wk clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1305-12.
31. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos 2013 [16:[Available from: http://www.mapama.gob.es/es/ministerio/servicios/informacion/azucar_tcm7-315242.pdf.
32. Rivera J, Velasco A, Carriedo A. Consumo de refrescos, bebidas azúcaradas y el riesgo de obesidad y diabetes Cuernavaca, Morelos [Available from: http://www.paho.org/mex/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=presentaciones&alias=849-vfinal-consumo-de-bebidas-azucaradas&Itemid=493
33. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 1° edición ed2003.
34. Leibowitz A, Bier A, Gilboa M, Peleg E, Barshack I, Grossman E. Saccharin Increases Fasting Blood Glucose but Not Liver Insulin Resistance in Comparison to a High Fructose-Fed Rat Model. *Nutrients*. 2018;10(3).
35. Hernandez Garcia E, Osnaya Brizuela N, Valenzuela Peraza A, Calderon Guzman D, Ortiz Herrera M, Juarez Olguin H, et al. Biochemical and histological

changes produced by sweeteners and cytarabine in the brain of young rats. *Nutr Hosp.* 2018;35(1):194-200.

36. Olguin M, Posadas M, Revelant G, Labourdette V, Marinozzi D, Venezia M, et al. Efectos del consumo elevado de fructosa y sacarosa sobre parámetros metabólicos en ratas obesas y diabéticas. *Rev Chil Nutr.* 2015;42(2):151-6.

37. Zubiría M, Alzamendi A, Moreno G, Rey M, Spinedi E, Giovambattista A. Long-Term Fructose Intake Increases Adipogenic Potential: Evidence of Direct Effects of Fructose on Adipocyte Precursor Cells. *Nutrients.* 2016;8(198):1-15.

38. Guthrie J.F. MJF. Food sources of added sweeteners in the diets of Americans. *J Am Diet Assoc.* 2000:43-8.

39. Logue C. The potential application of a biomarker approach for the investigation of low-calorie sweetener exposure. *Proc Nutr Soc 2.* 2016:216.

40. Anderson G. The use of low-calorie sweeteners by adults: impact on weight management. *J Nutr.* 2012;6:3-9

41. Bonacchi K. Sucrose taste but not polycose taste conditions flavor preferences in rats. *Physiology & Behavior.* 2008;1-2:235–44.

42. Ashleigh E. Early Exposure to Nonnutritive Sweeteners and Long-term Metabolic Health: A Systematic Review *Physiology & Behavior.* 2017;137(1-12).

43. Robin M. Do non-nutritive sweeteners influence acute glucose homeostasis in humans? A systematic review *Physiology & Behavior.* 2017:17-26.

44. Cushman S. Structure-function relationship in the adipose cell. . *JCell Biol.* 2010;Vol 1:page 15.

45. Gartner L. *Histología. Texto y atlas.* McGraw-Hill Interamericana. 2008;3ª edición:page 22.

46. Geneser F. *Histology.* Editorial Medica Panamericana. 2010;3ª edición:page 33.

47. Arner E. Adipocyte Turnover: Relevance to Human Adipose Tissue Morphology. *American Diabetes Assosiation.* 2010;1:105-9.

48. Hocking S. Subcutaneous fat transplantation alleviates diet-induced glucose intolerance and inflammation in mice. *Dietology.* 2015;vol 2:56-9.

49. Swithers S. High-intensity sweeteners and energy balance. . *Physiol Behav.* 2010;1:55-72.

50. Magee L. Sugar and artificially sweetened beverage consumption and adiposity changes: National longitudinal study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2015;12:137.
51. Riveros M. Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico. *Nutrición Hospitalaria*. 2014;29(491-499).
52. Douard V. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:27-37.
53. Tovar A. The effect of moderate consumption of non-nutritive sweeteners on glucose tolerance and body composition in rats Department of Kinesiology and Nutrition Sciences 2010:1-11.
54. Mayor MC MM. Efecto de los edulcorantes no nutritivos (aspartame y sucralosa) en el peso de las ratas. Estudio prospectivo, controlado, aleatorizado, doble ciego. *Rev Sanid Milit*. 2011;65(4):168-75.
55. INSP. La carga de la enfermedad y muertes atribuibles al consumo de bebidas azucaradas en México 2015 [Available from: <https://www.insp.mx/epppo/blog/consumo-bebidas-azucaradas.html>].
56. INSP. El consumo de azúcar en México y la nueva directriz de la OMS para su reducción global Cuernavaca, Morelos. México2017 [Available from: <https://www.insp.mx/epppo/blog/3609-consumo-azucar-mexico-nueva-directriz-oms.html>].
57. OMS. Nota informativa sobre la ingesta de azúcares recomendada en la directriz de la OMS para adultos y niños 2015 [Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugar_intake_information_note_es.pdf?ua=1].
58. Reeves PG, Nielsen, F. H., & Fahey, G. C., Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr*,. 1993;123 (11):1939-51.
59. Schiffman SS, Gatlin CA. Sweeteners: state of knowledge review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 1993;17(3):313-45.

60. Berridge KC. Modulation of taste affect by hunger, caloric satiety, and sensory-specific satiety in the rat. *Appetite*. 1991;16(2):103-20.
61. Tenk CM, Felfeli T. Sucrose and fat content significantly affects palatable food consumption in adolescent male and female rats. *Appetite*. 2017;118:49-59.
62. Feijo FM, Ballard CR, Foletto KC, Batista BAM, Neves AM, Ribeiro MFM, et al. Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. *Appetite*. 2013;60(1):203-7.
63. Yang Q. Gain weight by "going diet?" Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings: *Neuroscience* 2010. *The Yale journal of biology and medicine*. 2010;83(2):101-8.
64. Swithers SE, Davidson TL. A role for sweet taste: calorie predictive relations in energy regulation by rats. *Behavioral neuroscience*. 2008;122(1):161-73.
65. Davidson TL, Martin AA, Clark K, Swithers SE. Intake of high-intensity sweeteners alters the ability of sweet taste to signal caloric consequences: implications for the learned control of energy and body weight regulation. *Quarterly journal of experimental psychology*. 2011;64(7):1430-41.
66. Ma J, Karlsen MC, Chung M, Jacques PF, Saltzman E, Smith CE, et al. Potential link between excess added sugar intake and ectopic fat: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition reviews*. 2016;74(1):18-32.
67. Simon BR, Parlee SD, Learman BS, Mori H, Scheller EL, Cawthorn WP, et al. Artificial sweeteners stimulate adipogenesis and suppress lipolysis independently of sweet taste receptors. *The Journal of biological chemistry*. 2013;288(45):32475-89.
68. Crapo PA, Kolterman OG, Henry RR. Metabolic consequence of two-week fructose feeding in diabetic subjects. *Diabetes Care*. 1986;9(2):111-9.
69. Figlewicz DP, Ioannou G, Bennett Jay J, Kittleson S, Savard C, Roth CL. Effect of moderate intake of sweeteners on metabolic health in the rat. *Physiol Behav*. 2009;98(5):618-24.
70. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2963-72.

71. Steiner G. Hypertriglyceridemia and carbohydrate intolerance: interrelations and therapeutic implications. *Am J Cardiol.* 1986;57(14):27G-30G.
72. Bray GA. Fructose and risk of cardiometabolic disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(6):570-8.
73. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutrition reviews.* 2005;63(5):133-57.
74. Kelley GL, Allan G, Azhar S. High dietary fructose induces a hepatic stress response resulting in cholesterol and lipid dysregulation. *Endocrinology.* 2004;145(2):548-55.
75. Gallagher C, Keogh JB, Pedersen E, Clifton PM. Fructose acute effects on glucose, insulin, and triglyceride after a solid meal compared with sucralose and sucrose in a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(6):1453-7.
76. Atteh JO, Onagbesan OM, Tona K, Decuypere E, Geuns JM, Buyse J. Evaluation of supplementary stevia (*Stevia rebaudiana*, *bertoni*) leaves and stevioside in broiler diets: effects on feed intake, nutrient metabolism, blood parameters and growth performance. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2008;92(6):640-9.
77. Sylvetsky AC, Brown RJ, Blau JE, Walter M, Rother KI. Hormonal responses to non-nutritive sweeteners in water and diet soda. *Nutr Metab (Lond).* 2016;13:71.
78. Sosa BC. Efecto de la suplementación de edulcorantes naturales y artificiales sobre el perfil histomorfológico y la distribución corporal del tejido adiposo en el ratón BALB/c. Toluca, Estado de México Universidad Autónoma del Estado de México; 2017.
79. Police SB, Harris JC, Lodder RA, Cassis LA. Effect of diets containing sucrose vs. D-tagatose in hypercholesterolemic mice. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(2):269-75.
80. Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, Hara A, Mogami H, Nikolaev VO, et al. Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta-cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. *PLoS One.* 2009;4(4):e5106.
81. Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2530-5.

82. Aghajanyan A, Movsisyan Z, Trchounian A. Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic Activity of Hydroponic *Stevia rebaudiana* Aqueous Extract in Hyperglycemia Induced by Immobilization Stress in Rabbits. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9251358.
83. Abdel AM, Ammar AS, Galal WK. Evaluation and properties of formulated low calories functional yoghurt cake. *Journal of Food, Agriculture & Environment* 2009;7(2):218-21.
84. Savita SM, Sheela K, Sunanda S, Shankar AG, Ramakrishna P, Sakey S. Health Implications of *Stevia rebaudiana*. *J Hum Ecol.* 2004;15(3):191-4.
85. Pliego FB, Sosa BC, Oteroy GB, Oros RB. The Non-Caloric Sweeteners Aspartame, Sucralose and *Stevia* sp. Induce Specific but Differential Responses to Compartmentalized Adipose Tissue Accumulation. *THE FASEB JOURNAL.* 2017;31(1).
86. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(12):885-96.

13. ANEXOS

13.1 Anexo 1. Formulación de la dieta AIN 93M

INGREDIENTES (%)	
Maicena	46.5692
Maltodextrina	15.5000
Prueba de Caseina-Vitamina	14.0000
Sacarosa	10.0000
Celulosa en polvo	5.0000
Aceite de soja	4.0000
Mezcla Mineral AIN 93M	3.5000
Mezcla de Vitamina AIN 93	1.0000
Bitartrato de colina	0.2500
L-Cistina	0.1800
t-Butilhidroquina	0.0008

13.2 Anexo 2. Dictamen del comité de ética de la UAEH



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
CIECUAL**

INSTITUCIÓN (Subdirección, Departamento o área de trabajo): Área Académica de Nutrición.		FECHA SOLICITUD: 02 de Diciembre de 2016		
PROYECTO – Efecto del consumo de edulzantes y edulcorantes en la regulación de la ingesta de energía y en la composición corporal de ratas Wistar		Responsable del Proyecto: Dra. Guadalupe López Rodríguez y PLN Consuelo Palma Lima		
ASPECTOS A EVALUAR:	RESULTADO:			
	ACEPTABLE	NO ACEPTABLE	SUGERENCIAS	
JUSTIFICACIÓN DEL USO DE ANIMALES DE LABORATORIO	X			
BIENESTAR Y ESTRÉS ANIMAL	X			
PROCEDIMIENTOS Y CUIDADOS APLICADOS EN EL ANIMAL	X			
ASPECTOS ÉTICOS DEL PROTOCOLO	X			
PUNTO FINAL Y EUTANASIA	X			
1. OBSERVACIONES GENERALES: ¿Explique cuál es la composición de la formulación AIN 93M?				
FECHA DE REVISIÓN:	RESULTADO	SI	NO	OBSERVACIONES:
1ª. 12/12/16		X		Ver observaciones generales
2ª. 13/01/17				
INVESTIGADOR Dra. Guadalupe López Rodríguez	PRESIDENTE DEL CIECUAL DR. Héctor A. Ponce Monter.		DIRECTORA DEL BIOTERIO Dr. Alejandro Manzano	

13.3 Anexo 3. Ganancia de peso semanal en ratas Wistar machos con consumo de endulzantes calóricos y no calóricos

MACHOS						
			SEMANAS			
	Peso Basal	Peso Inicio del Tx	1	2	3	4
Sacarosa	52.3 ± 9.4	80.3 ± 7.8	136.3 ± 12.4	174.8 ± 20.4	197.3 ± 23.5	242.1 ± 19.1
JMAF	45.6 ± 7.1	82.0 ± 8.6	140.5 ± 15.2	179.6 ± 18.3	206.5 ± 28.4	245.0 ± 22.6
Glucosa	46.0 ± 9.0	68.8 ± 8.7 ^b	120.5 ± 13.9 ^b	154.0 ± 19.8 ^b	182.1 ± 26.4 ^b	224.8 ± 32.6
Sucralosa	48.1 ± 10.9	84.0 ± 8.1	136.6 ± 17.2	178.3 ± 20.1	216.1 ± 20.4	239.0 ± 43.7
Estevia	52.3 ± 7.4	90.0 ± 8.6	150.1 ± 10.2	192.5 ± 14.6	234.3 ± 17.2	260.8 ± 24.0
Control	57.0 ± 10.4	97.0 ± 15.5 ^a	152.8 ± 22.7 ^a	196.8 ± 28.8 ^a	240.5 ± 28.4 ^a	266.5 ± 29.2

MACHOS						
	SEMANAS					
	5	6	7	8	9	10
Sacarosa	260.3 ± 26.2	269.6 ± 21.3	287.0 ± 15.8	315.0 ± 27.8	338.0 ± 28.2	347.8 ± 34.5
JMAF	260.0 ± 26.6	276.1 ± 20.5	300.3 ± 21.9	316.1 ± 27.8	335.5 ± 29.7	343.6 ± 31.8
Glucosa	240.0 ± 48.9	266.5 ± 41.9	291.3 ± 47.5	306.3 ± 50.9	322.5 ± 54.4	333.3 ± 59.0
Sucralosa	280.6 ± 24.2	286.0 ± 25.4	310.1 ± 26.4	329.0 ± 26.5	345.1 ± 29.5	350.6 ± 29.8
Estevia	306.6 ± 23.8	307.0 ± 24.8	331.8 ± 24.5	348.1 ± 29.3	375.3 ± 30.9	373.6 ± 31.9
Control	290.5 ± 30.3	286.0 ± 29.1	314.1 ± 28.5	329.6 ± 25.9	350.5 ± 27.8	354.3 ± 27.8

MACHOS						
	SEMANAS					
	11	12	13	14	15	16
Sacarosa	358.8 ± 39.1	365.5 ± 38.9	393.5 ± 42.3	400.8 ± 50.7	416.8 ± 54.9	418.3 ± 59.4
JMAF	359.1 ± 33.5	364.6 ± 39.3	380.5 ± 41.8	394.1 ± 44.3	402.5 ± 44.5	410.6 ± 44.3
Glucosa	349.8 ± 63.5	364.8 ± 68.0	387.3 ± 73.3	398.5 ± 77.4	414.6 ± 79.7	412.0 ± 82.7
Sucralosa	365.0 ± 31.3	374.8 ± 30.3	395.5 ± 32.1	408.3 ± 32.0	413.3 ± 33.8	428.5 ± 33.7
Estevia	385.5 ± 34.2	411.8 ± 37.6	427.2 ± 20.8	440.2 ± 18.5	459.6 ± 18.9	470.6 ± 16.2
Control	371.6 ± 28.3	380.6 ± 27.8	402.5 ± 25.8	423.0 ± 29.3	438.0 ± 32.2	449.5 ± 38.1

13.4 Anexo 4. Ganancia de peso semanal en ratas Wistar hembras con consumo de endulzantes calóricos y no calóricos

HEMBRAS						
			SEMANAS			
	Peso Basal	Peso Inicio del Tx	1	2	3	4
Sacarosa	41.0 ± 6.4	68.5 ± 4.8	107.0 ± 5.1	128.5 ± 5.4	147.1 ± 7.7	160.5 ± 7.5
JMAF	49.0 ± 6.0	75.3 ± 4.9	115.8 ± 4.7	136.0 ± 8.4	155.1 ± 5.9	166.8 ± 5.1
Glucosa	52.0 ± 5.3	68.5 ± 3.7	115.8 ± 4.6	137.5 ± 5.7	146.6 ± 7.9	174.0 ± 12.7
Sucralosa	47.3 ± 7.0	73.0 ± 5.6	116.3 ± 10.7	138.3 ± 13.5	158.3 ± 16.6	175.6 ± 17.7
Estevia	50.1 ± 8.4	80.0 ± 6.9	122.1 ± 7.7	139.5 ± 6.2	158.8 ± 5.1	172.3 ± 3.0
Control	48.6 ± 5.1	77.6 ± 6.1	115.6 ± 10.1	136.1 ± 11.7	155.0 ± 14.6	169.6 ± 12.1

HEMBRAS						
	SEMANAS					
	5	6	7	8	9	10
Sacarosa	172.6 ± 7.6	180.5 ± 10.7	189.6 ± 11.2	193.3 ± 14.4	196.6 ± 13.3	205.6 ± 14.0
JMAF	183.5 ± 7.5	187.0 ± 9.4	200.3 ± 10.1	209.8 ± 12.1	209.1 ± 14.3	216.1 ± 15.6
Glucosa	186.5 ± 10.4	193.1 ± 12.4	208.8 ± 14.1	218.0 ± 14.9	219.5 ± 15.3	221.5 ± 14.1
Sucralosa	186.3 ± 21.5	190.3 ± 21.7	203.8 ± 21.5	207.6 ± 22.3	212.0 ± 26.8	217.8 ± 24.9
Estevia	186.8 ± 7.4	187.8 ± 9.4	201.3 ± 11.9	205.6 ± 12.2	211.6 ± 10.1	210.1 ± 11.6
Control	180.1 ± 13.9	184.3 ± 15.6	198.8 ± 16.6	200.3 ± 13.6	205.8 ± 12.4	204.1 ± 15.0

HEMBRAS						
	SEMANAS					
	11	12	13	14	15	16
Sacarosa	207.8 ± 10.7	216.8 ± 13.1	223.1 ± 15.2	229.1 ± 14.7	230.6 ± 15.1	237.1 ± 16.4
JMAF	220.5 ± 15.7	228.8 ± 16.0	239.1 ± 19.0	250.0 ± 16.9	254.0 ± 19.5	250.8 ± 19.4
Glucosa	224.3 ± 19.5	234.6 ± 21.4	241.3 ± 22.8	245.0 ± 21.9	251.6 ± 21.6	248.0 ± 22.8
Sucralosa	217.5 ± 26.9	227.5 ± 26.3	236.1 ± 27.8	245.8 ± 33.9	252.1 ± 34.0	250.3 ± 34.1
Estevia	212.8 ± 9.6	213.6 ± 14.1	224.1 ± 13.0	229.6 ± 11.7	238.3 ± 15.6	242.1 ± 13.3
Control	206.6 ± 13.4	213.8 ± 17.9	219.6 ± 19.1	225.1 ± 21.5	237.0 ± 23.0	242.6 ± 26.7