



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN

Evaluación del peso corporal, tejido adiposo y
preferencias alimentarias en ratas Wistar expuestas a
bebidas con endulzantes calóricos durante la gestación y la
lactancia

TESIS

Que para obtener el título de
Licenciada en Nutrición

P R E S E N T A

PLN Carmina Margot Quintero Naranjo

Bajo la Dirección de:

Dra. Diana Patricia Olivo Ramírez

Profesor Investigador, Instituto de Ciencias de la Salud,
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

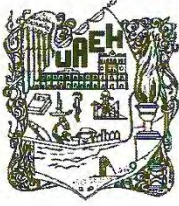
Codirector

Dra. Guadalupe López Rodríguez

Profesor Investigador, Instituto de Ciencias de la Salud,
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo



Pachuca de Soto, Hgo., marzo, 2019



**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

“Evaluación del peso corporal, tejido adiposo y preferencias alimentarias en ratas Wistar expuestas a bebidas con endulzantes calóricos durante la gestación y la lactancia.”

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

C. Carmina Margot Quintero Naranjo

**ATENTAMENTE
Pachuca, Hidalgo, 27 de febrero del 2019
“Amor, Orden y Progreso”**

| | |
|-------------------|--|
| PRESIDENTE: | DRA. GUADALUPE LÓPEZ RODRÍGUEZ |
| SECRETARIO: | DR. MARCO A. GONZÁLEZ UNZAGA |
| PRIMER VOCAL: | DR. LUIS DELGADO OLIVARES |
| SEGUNDO VOCAL: | DR. JOSÉ ALBERTO ARIZA ORTEGA |
| TERCER VOCAL: | DRA. DIANA PATRICIA OLIVO RAMÍREZ |
| PRIMER SUPLENTE: | MTRA. TRINIDAD LORENA FERNÁNDEZ CORTÉS |
| SEGUNDO SUPLENTE: | MTRA. ZULI GPE. CALDERÓN RAMOS |

Este proyecto de investigación se realizó en el laboratorio de Nutrición Molecular y en el Bioterio del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección de la Dra. Diana Patricia Olivo Ramírez y la Dra. Guadalupe López Rodríguez, asimismo, se recibió financiamiento de: SEP-PRODEP: Convocatoria de Apoyo a la Incorporación de NPTC (DPOR), convenio 511-6/17-8021 y SEP-PRODEP: Beca a estudiante CMQN, convenio 511-6/17-8021, acta 1249.

Dedicatorias

Sin duda, este trabajo es dedicado a Alejandro y Beatriz, mis padres, quienes han sido valientes siempre y me han dejado ser, me han guiado sin decidir por mí y me han enseñado que la perseverancia trae consigo las mejores recompensas.

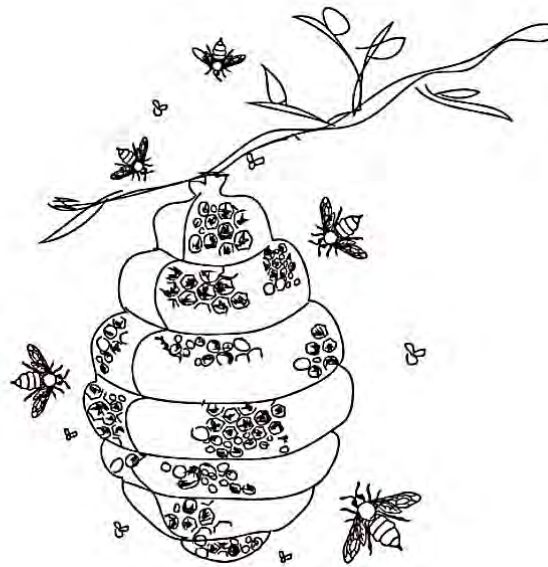
Hacer este trabajo involucró horas de constancia y dedicación, pero siempre pensando en ustedes, buscando de alguna manera retribuir todo el apoyo que me han brindado. Gracias por inspirarme, por escucharme en todo momento y contribuir a la realización de este trabajo. Gracias por quedarse conmigo tardes y noches, por acompañarme y alentarme a seguir.

También está dedicado a mi hermana, Iris, ojalá pudieras estar aquí para compartir conmigo esto y ver que todo lo que alguna vez me dijiste que hiciera se está volviendo realidad. Siempre me sentí orgullosa de ti y de la excelente alumna que fuiste en tus años de estudio, todo eso me inspiró a seguir adelante con este trabajo y sé que sigues estando orgullosa de mí desde donde estés. Tu junto con mis papás, son y serán siempre la razón principal para ser mejor en todos los ámbitos de mi vida.

Con todo mi amor.

of course i want to be successful
but i don't crave success for me
i need to be successful to gain
enough milk and honey
to help those around
me succeed

- rupi kaur



Agradecimientos

Mi reconocimiento y gratitud a la Dra. Diana, autora de este proyecto, quien desde el principio confió en mí y en Laura para emprender juntas la realización de este. Aprendimos juntas en muchos sentidos que van más allá del ámbito escolar y de la formación profesional y eso es algo que personalmente considero invaluable. Gracias por su paciencia y disposición para orientarnos y resolver nuestras inquietudes siempre, gracias por su cariño y su amistad.

Agradezco también a la Dra. Guadalupe por su disposición para enseñarnos los procedimientos que permitieron la ejecución de este proyecto, por su tiempo invertido y sobre todo por compartir su conocimiento y experiencia con nosotros.

A mis amigos y compañeros que hicieron ameno el trabajo del laboratorio, que siempre tuvieron palabras de aliento y que se interesaron en nuestro proyecto. Gracias a Xóchitl, Kanek, Héctor y Mikel, por apoyarnos en el trabajo del bioterio, aunque parecía infinito, con su ayuda se volvió práctico y posible. Gracias a Ulises, Lalo, Carlitos, Tony, Jocelyn, Kary y Silvia por las charlas y risas que compartimos dentro y fuera del laboratorio. A mi mejor amiga de la licenciatura, Mildreth, gracias por siempre escucharme y alentarme en cada plática, ojalá Lili estuviera aquí para compartir las tres este momento. Gracias también a Jalil, por animarme en todo momento y recordarme cuan valioso es este trabajo.

Y especialmente, a mi compañera y amiga Laura. Realizar este proyecto de investigación juntas nos permitió forjar una linda amistad que siempre voy a recordar con cariño. Gracias por ser paciente conmigo, por lo que aprendimos juntas, por todas las horas que compartimos, las anécdotas personales que nos unieron aún más, gracias por todas las risas, las lágrimas, los buenos y malos ratos que pasamos. Gracias por llegar juntas hasta el final de este proyecto.

Índice general

| | |
|---|----|
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Abstract..... | 2 |
| 3. Marco teórico | 3 |
| 3.1 Impacto del sobrepeso y la obesidad en el mundo | 3 |
| 3.2 El sobrepeso y la obesidad en México | 4 |
| 3.3 Relación entre la obesidad y el consumo de bebidas con endulzantes calóricos..... | 6 |
| 3.4 Generalidades de los endulzantes calóricos | 10 |
| 3.5 Efectos en el metabolismo del consumo de los endulzantes calóricos | 13 |
| 3.6 Influencia de la alimentación materna en las preferencias alimentarias | 14 |
| 4. Problema de investigación..... | 19 |
| 5. Justificación | 20 |
| 6. Objetivos..... | 21 |
| 6.1 Objetivo general | 21 |
| 6.2 Objetivos específicos | 21 |
| 7. Hipótesis | 21 |
| 8. Diseño metodológico | 22 |
| 8.1 Tipo de estudio..... | 22 |
| 8.2 Diagrama de flujo de la metodología..... | 22 |
| 8.3 Animales de experimentación | 22 |
| 8.4 Condiciones de alojamiento | 23 |
| 8.5 Etapas experimentales..... | 23 |
| 8.5.1 Consumo de endulzantes calóricos previo a la gestación | 23 |
| 8.5.2 Apareamiento | 24 |
| 8.5.3 Consumo de endulzantes calóricos durante la gestación y la lactancia | 24 |
| 8.5.4 Test de alimento | 25 |
| 8.5.5 Sacrificio de animales | 26 |
| 8.5.6 Determinación de indicadores metabólicos | 26 |
| 8.5.7 Obtención del tejido adiposo..... | 27 |

| | |
|--|----|
| 8.6 Aspectos éticos | 28 |
| 8.7 Análisis de resultados | 28 |
| 9. Resultados | 29 |
| 9.1 Peso corporal de las crías de rata Wistar 7 días después del destete | 29 |
| 9.2 Indicadores metabólicos de las crías de rata Wistar 7 días después del destete | 29 |
| 9.3 Test de alimento: consumo promedio diario en Kilocalorías de las crías de rata Wistar | 30 |
| 9.3.1 Machos | 30 |
| 9.3.2 Hembras | 31 |
| 9.4 Test de alimento: consumo promedio semanal en Kilocalorías de las crías de rata Wistar | 32 |
| 9.4.1 Machos | 32 |
| 9.4.2 Hembras | 33 |
| 9.5 Ganancia de peso corporal de las crías de rata Wistar durante el test de alimento | 36 |
| 9.5.1 Machos | 36 |
| 9.5.2 Hembras | 37 |
| 9.6 Peso relativo del tejido adiposo de las crías de rata Wistar al final del test de alimento | 39 |
| 9.7 Indicadores metabólicos en las crías de rata Wistar al final del test de alimento | 40 |
| 10. Discusión | 42 |
| 11. Conclusiones | 52 |
| 12. Referencias bibliográficas | 54 |
| Anexos | 59 |
| Anexo 1. Peso de las crías de rata Wistar 7 días después del destete | 59 |
| Anexo 2. Indicadores metabólicos de las crías de rata Wistar 7 días después del destete | 60 |
| Anexo 3. Peso corporal de las crías de rata Wistar macho y hembra durante el test de alimento | 61 |
| Anexo 4. Formulación del alimento estándar para roedor (AE) y del alimento alto en grasa (AAG) | 62 |

| | |
|--|----|
| Anexo 5. Peso corporal promedio de las ratas Wistar | 63 |
| Anexo 6. Dictamen de aprobación del protocolo experimental | 64 |

Índice de tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Clasificación de los hidratos de carbono según el número de unidades de azúcar..... | 11 |
| Tabla 2. Poder endulzante, valor calórico e índice glucémico de los endulzantes calóricos..... | 12 |
| Tabla 3. Composición de las bebidas con endulzantes calóricos suministradas a los grupos experimentales | 24 |
| Tabla 4. Peso corporal de las crías de rata Wistar 7 días después del destete..... | 29 |
| Tabla 5. Indicadores metabólicos de las crías de rata Wistar 7 días después del destete..... | 30 |
| Tabla 6. Consumo promedio diario en Kilocalorías de las crías de rata Wistar aportado por el alimento estándar, el alimento alto en grasa y el promedio total durante el <i>test</i> de alimento..... | 31 |
| Tabla 7. Consumo promedio semanal en Kilocalorías de las crías de rata Wistar aportado por el alimento estándar, el alimento alto en grasa y el promedio total durante el <i>test</i> de alimento..... | 35 |
| Tabla 8 Peso relativo (%) del tejido adiposo de las crías de rata Wistar al final del <i>test</i> de alimento..... | 40 |
| Tabla 9. Indicadores metabólicos de las crías de rata Wistar al final del <i>test</i> de alimento..... | 41 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Venta al menudeo anuales <i>per cápita</i> de alimentos ultra-procesados y bebidas azucaradas en 13 países latinoamericanos..... | 7 |
| Figura 2. Estructura química de los principales endulzantes calóricos..... | 10 |
| Figura 3. Diagrama de flujo de la metodología experimental..... | 22 |
| Figura 4. Tratamiento y asignación de los grupos experimentales para el <i>test</i> de alimento..... | 26 |
| Figura 5. Cavidad ventromedial de la rata Wistar..... | 27 |
| Figura 6. Ganancia peso corporal de las crías macho de rata Wistar durante el <i>test</i> de alimento..... | 37 |
| Figura 7. Ganancia de peso corporal de las crías hembra de rata Wistar durante el <i>test</i> de alimento..... | 38 |
| Figura 8. Cavidad abdominal de una rata Wistar hembra del grupo AF..... | 39 |

Abreviaturas

AAG: alimento alto en grasa

AE: alimento estándar

AF: grupo alta fructosa

ANOVA: análisis de la varianza

CO: grupo control

CT: colesterol total

DEX: grupo dextrosa

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

IMC: Índice de Masa Corporal

INSP: Instituto Nacional de Salud Pública

JMAF: jarabe de maíz de alta fructosa

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

SA: grupo sacarosa

TG: triacilglicéridos

1. Resumen

El consumo de bebidas con endulzantes calóricos es asociado a la obesidad y a la influencia en las preferencias alimentarias de la descendencia. El objetivo de este trabajo fue evaluar el peso corporal, tejido adiposo (TA), indicadores metabólicos y preferencias alimentarias en las crías de rata Wistar expuestas durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos. Ratas Wistar tuvieron acceso durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos al 10% [grupos: sacarosa (SA), alta fructosa (AF) y dextrosa (DEX)] o agua destilada (grupo control: CO); 7 días después del destete se evaluó en sus crías el peso corporal. Al resto de las crías nacidas de los 3 grupos y el CO, se les realizó un *test* de alimento durante 6 semanas y se evaluó semanalmente el peso y el consumo promedio diario de dos tipos de alimento [alimento estándar (AE) y alimento alto en grasa (AAG)]. Al final del *test* se cuantificó el TA e indicadores metabólicos. Los datos se procesaron mediante un análisis de varianza de una vía y una prueba *post hoc* de Tukey. El peso de las crías 7 días después del destete fue mayor en todos los grupos con respecto al CO (SA: 69.79±1.47, AF: 65.34±1.28, DEX: 57.65±2.01 y CO: 48.80±1.46 g). Durante el *test* de alimento, las crías macho y hembra de los grupos AF y DEX consumieron en promedio más Kcal provenientes del AAG con respecto CO (Machos: AF: 65.69±5.97, DEX: 63.17±3.93 y CO: 43.95±4.35 Kcal. Hembras: AF: 51.28±3.52, DEX: 61.40±3.60 y CO: 38.88±3.07 Kcal; ANOVA, $p<0.05$), las hembras de los 3 grupos experimentales fueron más pesadas respecto a su CO (SA: 198.66±6.07, AF:184.00±8.06, DEX:193.83±5.51 y CO:163.33±3.81 g; ANOVA, $p<0.05$) y acumularon más porcentaje de TA (SA: 3.33±0.40, AF: 4.10±0.30, DEX: 3.81±0.40 y CO: 2.13±0.16; ANOVA, $p<0.05$). Los machos de los grupos experimentales no mostraron diferencias en el peso corporal, sin embargo, aquellos expuestos durante la gestación y la lactancia, acumularon más TA retroperitoneal respecto al CO (SA:1.63±0.11, AF:1.32±0.12, DEX:1.40±0.10 y CO:0.87±0.10; ANOVA, $p<0.05$). Estos resultados sugieren que el consumo de endulzantes calóricos durante la gestación y la lactancia influye en las preferencias alimentarias, el peso y la acumulación de TA en la descendencia de la rata Wistar, siendo más notorio entre las hembras. **Palabras clave:** obesidad, endulzantes calóricos, gestación y lactancia, preferencias alimentarias.

2. Abstract

Consumption of beverages sweetened with caloric-sweeteners is associated with obesity and the influence of food preferences in the offspring. The aim of this study was to evaluate body weight, adipose tissue (TA), metabolic indicators and food preferences in Wistar rat offspring exposed during pregnancy and lactation to sugar sweetened beverages. Wistar rats had access to drinks with caloric sweeteners during pregnancy and lactation [sucrose (SA), high fructose corn syrup (AF) and dextrose (DEX)] 10% v/w; 7 days after weaning body weight and metabolic indicators (glucose, total cholesterol and triglycerides) were evaluated in the pups. The rest of pups born of each group (CO, SA, AF y DEX) were evaluated with a food test [standard food (AE) and high fat diet (AAG)] for 6 weeks (week 6 to 10 life), body weight and food consumption were measured weekly. At the end of the test adipose tissue (TA) and metabolic indicators were measured. The data was processed with the statistical package SPSS v.16.0. 7 days after weaning pups' weight was higher than the CO group (SA: 69.79±1.47, AF: 65.34±1.28, DEX: 57.65±2.01 y CO: 48.80±1.46 g). During the food test, male and female offspring of the AF and DEX groups consumed on average more Kcal from the AAG than the CO group (Male: AF: 65.69±5.97, DEX: 63.17±3.93 y CO: 43.95±4.35 Kcal. Female: AF: 51.28±3.52, DEX: 61.40±3.60 y CO: 38.88±3.07 Kcal; ANOVA, $p<0.05$), female of each experimental group was heavier than the CO group (SA: 198.66±6.07, AF:184.00±8.06, DEX:193.83±5.51 y CO:163.33±3.81 g; ANOVA, $p<0.05$) and accumulated more percentage of adipose tissue (TA) (SA: 3.33±0.40, AF: 4.10±0.30, DEX: 3.81±0.40 y CO: 2.13±0.16; ANOVA, $p<0.05$). The males of the experimental groups did not show differences in body weight, however, those exposed during pregnancy and lactation accumulated more retroperitoneal TA compared to CO (SA:1.63±0.11, AF:1.32±0.12, DEX:1.40±0.10 y CO:0.87±0.10; ANOVA, $p<0.05$). These results suggest that the consumption of caloric sweeteners during pregnancy and lactation influences the food preferences, weight and accumulation of TA in the Wistar rat offspring, being more notorious among females.

Key words: obesity, caloric sweeteners, gestation and lactation, food preferences.

3. Marco teórico

3.1 Impacto del sobrepeso y la obesidad en el mundo

El sobrepeso y la obesidad tienen un origen multifactorial que involucra diferentes aspectos relacionados con el estilo de vida, el entorno en el que se desarrolla un individuo y su susceptibilidad genética. Factores como la globalización, la cultura, la condición económica, la educación, la urbanización y el entorno político-social influyen tanto en el comportamiento individual como en el entorno familiar y son estos mismos factores los que pueden conducir a la aparición del sobrepeso y la consecuente obesidad (1). A su vez, estas condiciones han alcanzado un gran impacto social relacionado con la transición nutricional que se experimenta en todo el mundo, teniendo como principales características las siguientes: aumento en la disponibilidad de alimentos procesados y adicionados con altas cantidades de azúcares, grasas y sal, así como la publicidad y oferta de estos, disminución del tiempo disponible para la preparación de alimentos en casa y la inactividad física (2,3).

El sobrepeso y la obesidad se caracterizan por una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud; ambos padecimientos son reconocidos actualmente como uno de los retos de mayor importancia para la salud pública a nivel mundial, debido a las cifras que han alcanzado, la rapidez de su incremento y, primordialmente, al efecto negativo que ejercen sobre la salud de la población (4). Se considera sobrepeso cuando el IMC es igual o mayor a 24.9 kg/m² y obesidad cuando es igual o mayor a 30 kg/m² (5), no obstante, el riesgo no está en el incremento de la grasa corporal por sí solo, sino en el impacto que este exceso de adiposidad genera en otros sistemas (6).

Está evidenciado que un IMC elevado es un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades no transmisibles, reducción de la calidad de vida, mortalidad prematura y el costo social de la salud (7). Se estima que la obesidad genera del 1 al 3% del total de los gastos de atención médica en la mayoría de los países (5 a 10% en Estados Unidos de Norteamérica), sin embargo, estos

porcentajes parecen ir en aumento debido a las enfermedades que son asociadas con la obesidad (8).

Los efectos metabólicos adversos que traen consigo el sobrepeso y la obesidad son variados, entre ellos están el aumento en las concentraciones séricas de lípidos (colesterol y triglicéridos) así como la aparición temprana de diabetes mellitus tipo 2, además, han sido catalogados como factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, osteoartritis, apnea del sueño y algunos tipos de cáncer (7).

De acuerdo con los datos de la Asociación Internacional de Estudios de la Obesidad, se estima que en el año 2014 la cifra de adultos que presentaban sobrepeso fue de aproximadamente mil millones, mientras que la cifra de los que padecían obesidad fue de 475 millones. En 2012 la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad se registró en la región de las Américas (sobrepeso y obesidad en ambos sexos: 62 y 26%, respectivamente) y las más bajas, en la región de Asia Sudoriental (sobrepeso y obesidad en ambos sexos: 14 y 3% respectivamente); estas cifras ponen de manifiesto que no son afecciones exclusivas de países desarrollados y el por qué estas condiciones son denominadas por la OMS como la epidemia del siglo XXI (8).

Un informe de la OMS en 2018 reportó que las enfermedades no transmisibles, las cuales se asocian con la obesidad, son responsables del 77% del total de muertes en México. A nivel mundial son la principal causa de discapacidad y mortalidad prevenible, alcanzando casi 38 millones de decesos por año, lo que equivale a casi el 70% de los decesos globales (9).

3.2 El sobrepeso y la obesidad en México

En México se han encontrado que existen claras diferencias entre los patrones dietéticos y el riesgo de padecer sobrepeso y obesidad en las diferentes subpoblaciones, por nivel socioeconómico, localidad rural o urbana, así como por región; por ejemplo, se ha puesto de manifiesto que las prevalencias más altas de sobrepeso y obesidad en escolares se encuentran en los estados del norte (Baja

California Sur y Durango) en comparación con los estados del sur (Oaxaca y Guerrero), asimismo, han mostrado un incremento constante de la prevalencia de sobrepeso y obesidad a lo largo del tiempo, triplicándose de 1980 a la fecha y alcanzado proporciones alarmantes entre todos los grupos de edad (8,10).

De acuerdo con los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016 (10), se encontró que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad es mayor en las mujeres (75.6%) que en los hombres (69.4%) y que la prevalencia de obesidad es también más alta en el sexo femenino (38.6%) con respecto al sexo masculino (27.7%). Asimismo, la categoría de obesidad mórbida ($IMC \geq 40.0 \text{ kg/m}^2$) es 2.4 veces más alta en mujeres que en hombres. Aunado a esto, el sobrepeso y la obesidad son problemas de salud que afectan cada vez más a poblaciones en edades tempranas; de acuerdo con datos de la OMS, el número de lactantes y niños pequeños (de 0 a 5 años) que padecen sobrepeso u obesidad aumentó de 32 millones en 1990 a 41 millones en el 2016, si esta tendencia continúa se espera que para el año 2025 el número de niños con sobrepeso alcance los 70 millones (9).

Actualmente México ocupa el primer lugar en obesidad infantil a nivel mundial; este problema no sólo está presente en la infancia y la adolescencia, sino también en población preescolar donde las cifras parecen ir en aumento (11). Para el caso particular del estado de Hidalgo, según la ENSANUT 2012 la prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de cinco años fue de 8.2% (12).

Las enfermedades que causan el 32% de las defunciones anuales en nuestro país tienen un trasfondo ligado al sobrepeso y la obesidad, condiciones que afectan a por lo menos el 70% de la población de 20 años o más (2). En México, las tasas estandarizadas de mortalidad para diabetes mellitus, hipertensión arterial e infarto agudo al miocardio han aumentado en paralelo con el incremento de la obesidad. Lo anterior reafirma la asociación de la obesidad y su impacto sobre la evolución de estas tres enfermedades no transmisibles (13). En algunos casos resulta complicado hacer una distinción entre la obesidad que es causa de un padecimiento determinado y la que constituye un fenómeno que lo acompaña, sin embargo, lo

que sí está demostrado es que el riesgo de morbilidad y mortalidad aumenta en la población con dicho padecimiento (14).

Bajo este contexto, se sabe que: dependiendo de la edad y la etnia, la obesidad está asociada con la disminución de la esperanza de vida entre 6 y 20 años, las personas con obesidad grave mueren de 8 a 10 años antes que aquellas con un peso normal; también se estima que por cada 15 kilogramos extra aumenta el riesgo de muerte temprana aproximadamente en un 30% (15). En el caso particular del estado de Hidalgo, en el año 2009, se reportó que los decesos fueron principalmente a causa de las enfermedades isquémicas del corazón, seguido de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cerebrovascular (16).

Las condiciones que determinan la incidencia y el curso clínico de las enfermedades no transmisibles son, entre otros factores, el sobrepeso y la obesidad, además ha sido demostrado que la obesidad es la causa más frecuente de incapacidad prematura (17).

El sobrepeso y la obesidad tienen un trasfondo ligado al desequilibrio entre la cantidad de energía consumida y la cantidad de energía gastada, aunado a esto, se sabe que a nivel mundial existe una tendencia hacia la preferencia del consumo de alimentos ricos en grasas y azúcares los cuales se caracterizan por un alto contenido energético, además, se ha comprobado que el aumento en la prevalencia de obesidad ha ido en paralelo al aumento en la ingesta de alimentos densamente calóricos y bebidas con endulzantes calóricos, combinado con una disfunción en el control del apetito y la falta de actividad física (18).

3.3 Relación entre la obesidad y el consumo de bebidas con endulzantes calóricos

En el documento de *Alimentos y bebidas ultra-procesados en América Latina: tendencias, efecto sobre la obesidad e implicaciones para las políticas públicas*, de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se muestra el incremento en las ventas *per cápita* del año 2000 a 2013, donde las botanas saladas y dulces, los

cereales en caja, las golosinas y bebidas con endulzantes calóricos en general, aumentaron en un 26.7% en todos los países latinoamericanos estudiados, incluido México, que es actualmente, el mayor consumidor de productos ultra-procesados de la región con aproximadamente 214 kilogramos al año por persona (Figura 1) (19).

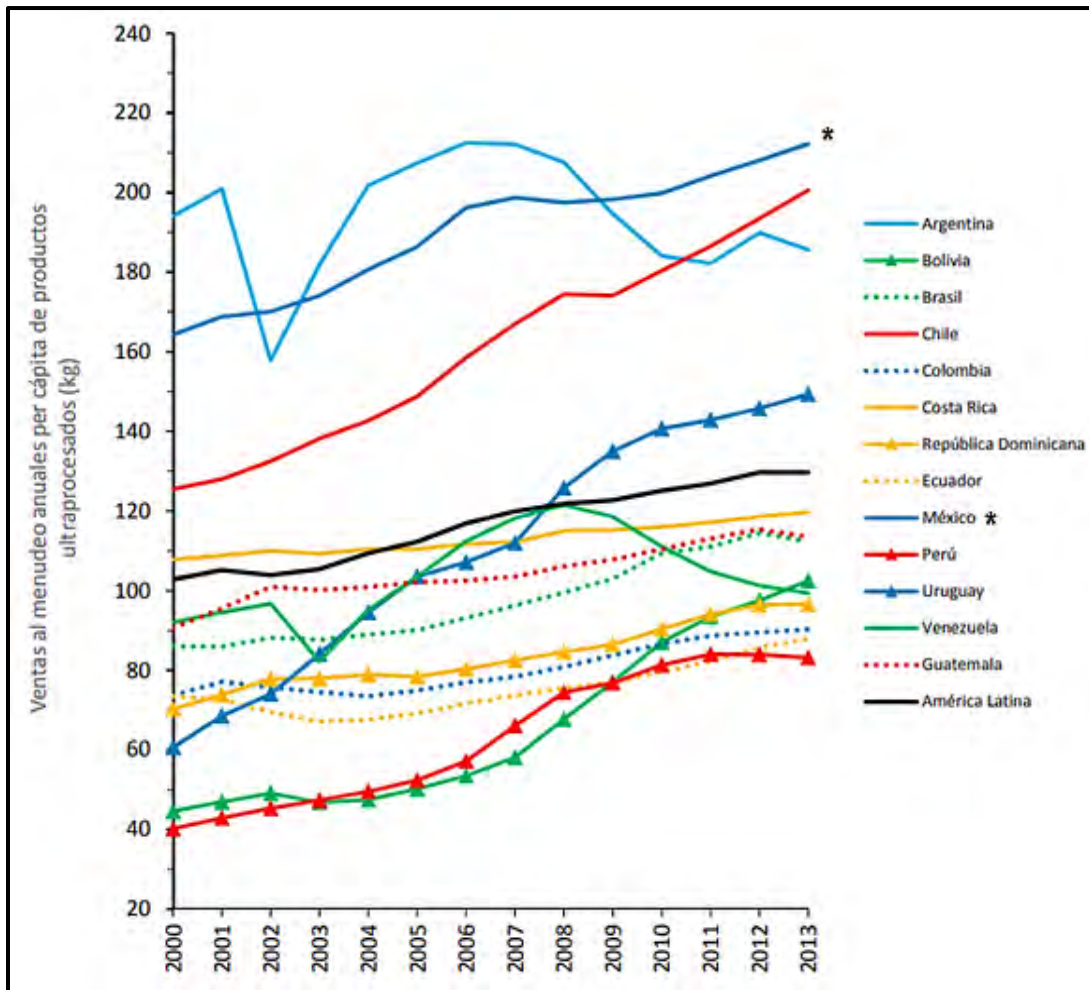


Figura 1. Venta al menudeo anuales *per cápita* de alimentos ultra-procesados y bebidas azucaradas en 13 países latinoamericanos. Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Alimentos y bebidas ultra-procesados en América Latina: tendencias, efecto sobre la obesidad e implicaciones para las políticas 2000-2013.

Asimismo, en este estudio, también fue resaltado que cuanto más altas eran las ventas en las naciones en las que se realizó la investigación, mayor era la media

del IMC de sus habitantes y de acuerdo con los resultados, cada aumento de 20 unidades en las ventas anuales promedio *per cápita* de productos ultra-procesados, se asoció con un incremento de 0.28 kg/m² en los puntajes de IMC de la población (19). Por otro lado, en un estudio realizado en Estados Unidos sobre el consumo de bebidas embotelladas en general se encontró que tanto la ingesta de bebidas con endulzantes calóricos como la prevalencia de obesidad incrementaron a más del doble de 1970 a la fecha (20). En México, el consumo *per cápita* anual de refrescos durante el 2004 fue de 148.1 litros, el segundo más alto en el mundo. Para 2017 se reportó que, en promedio, un mexicano consume 400 mililitros de refresco diariamente (21).

El incremento en el consumo de azúcares en alimentos sólidos y en especial en bebidas y sus vínculos con la obesidad han resultado alarmantes entre las autoridades sanitarias nacionales e internacionales (22). La OMS, en conjunto con la FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*) y el *World Cancer Research Fund*, coincidieron en que las razones fundamentales que han propiciado el incremento de peso, la obesidad y las enfermedades asociadas, son la ingesta elevada de productos de alto contenido calórico y bajo valor nutricional como las bebidas azucaradas, así como la actividad física insuficiente (19). La información anterior se fortalece gracias a la evidencia científica sobre el consumo de este tipo de alimentos y ensayos clínicos controlados que han señalado una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de azúcares añadidos y el aumento de peso, además de una correlación positiva de la ingesta de bebidas azucaradas con la aparición de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico (23).

De acuerdo con los resultados de la ENSANUT 2016 sobre la frecuencia de consumo de bebidas azucaradas se encontró que, del total de la población, el 39.1% consume bebidas azucaradas diariamente, el 33.2% semanalmente, el 18.7% de una a tres veces al mes, y el 9% menos de una vez o nunca. En cuanto a la población que consume este tipo de bebidas diariamente, se encontraron diferencias por localidad y por región; la frecuencia de consumo diario tiende a ser

mayor en la localidad urbana (40.6%) que en la rural (33.8%), así como tiende a ser mayor en la región Norte (52.5%) en comparación con las regiones Centro (35.5%), Ciudad de México (35.7%) y Sur (35.2%) del país (10).

Actualmente, la Asociación Americana del Corazón, recomienda limitar el consumo de azúcar añadida a no más de 100 Kilocalorías por día para las mujeres, y 150 para los hombres, lo cual equivale a aproximadamente al 5% de la ingesta calórica total diaria. Cabe destacar que, al respecto, no se habla de una “ingesta diaria recomendada” sino de un límite de esta ingesta. No es que una persona necesite 25 gramos de azúcar al día para estar saludable, sino que, en pro de su salud, no debería consumir más que esa cantidad (24).

Un estudio de la Universidad de Yale en Estados Unidos reportó que el consumo de bebidas es la principal fuente de Kilocalorías de la dieta entre los mexicanos, aportando éstas en promedio 50 gramos de azúcar equivalentes a 200 Kilocalorías extras (25). En otro estudio por James y Kerr en 2005 se observó una asociación entre el consumo de bebidas azucaradas y la obesidad infantil, donde los niños que consumían bebidas con endulzantes calóricos tenían un consumo de energía más alto y, por lo tanto, eran más propensos a tener sobrepeso. Dos estudios publicados en la revista *New England Journal of Medicine*, mostraron que niños escolares y adolescentes que consumían una bebida endulzada (8 onzas/250 mL) por día durante un lapso de 12 a 18 meses, aumentaron de peso más que los niños y adolescentes de la misma edad que recibieron bebidas libres de endulzantes calóricos (25).

La ingesta de este tipo de bebidas puede causar obesidad en cualquier grupo de edad (26). Es ampliamente conocido que los niños prefieren el dulzor, sobre otros tipos de sabores básicos, y aunque esto puede cambiar con la edad, el sabor dulce, es en general, el más deseado para la mayoría de los individuos (27). Se ha encontrado, además, que el 7.4% del consumo total de energía de los niños entre 5 y 11 años proviene principalmente de la ingestión de refrescos y bebidas azucaradas (28). Otros estudios realizados también en infantes han demostrado

que la ingesta de bebidas azucaradas es un predictor en la ganancia de exceso de peso, obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 (20).

3.4 Generalidades de los endulzantes calóricos

Los azúcares son hidratos de carbono que están formados por carbono, hidrógeno y oxígeno, su fórmula empírica es $(CH_2O)_n$; su estructura química (Figura 2) puede ser de polihidroxialdehído o de polihidroxiacetona, esta estructura es la que determina su funcionalidad y características, mismas que repercuten de diferentes maneras en los alimentos, principalmente en el sabor (32).

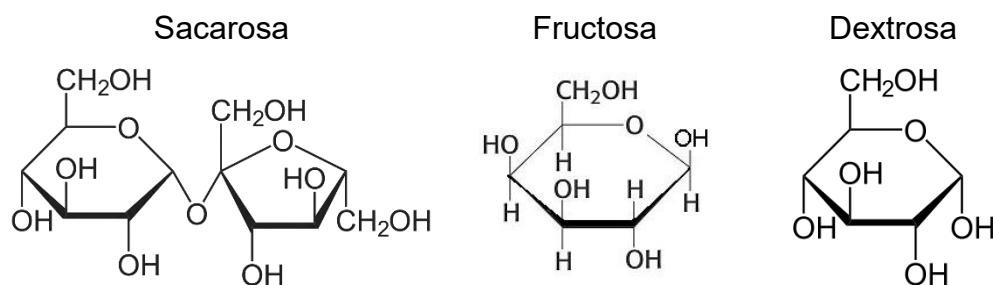


Figura 2. Estructura química de los principales endulzantes calóricos.

Existen diferentes formas para clasificar a los hidratos de carbono, cada una con distintos criterios. De las más utilizadas son: por su estructura química (clasificándose en polihidroxialdehído o polihidroxiacetona), por el número de átomos de carbono (treosas, tetrasas, pentosas, hexosas) y por la cantidad de unidades de azúcar que la conforman. Al respecto de esta última, los hidratos de carbono pueden ser monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos (Tabla 1) (32).

En la clasificación de monosacáridos y disacáridos, los cuales son la forma más simple de los hidratos de carbono, se encuentran los azúcares dextrosa, fructosa y sacarosa. Su valor calórico promedio es de 4 Kilocalorías por gramo y según su índice glucémico se les asigna un número, típicamente entre 1 y 100, que indica la velocidad con la que el cuerpo digiere, absorbe y metaboliza los alimentos que contienen hidratos de carbono. Adicionalmente, tomando como referencia el grado de dulzor de la sacarosa como igual a uno, se asigna un valor el cual es utilizado

como referencia para medir el poder endulzante de otros endulzantes alternativos (Tabla 2) (29).

Tabla 1. Clasificación de los hidratos de carbono según el número de unidades de azúcar

| Hidrato de Carbono | Unidades de azúcar | Ejemplos |
|--------------------|--------------------|--|
| Monosacáridos | 1 | -Aldohexosas: glucosa o dextrosa*, galactosa, manosa, etc. -Cetohexosas: fructosa, sorbosa, etc. |
| Oligosacáridos | 2 a 10 | -Disacáridos: lactosa, sacarosa, maltosa, etc. -Trisacáridos: rafinosa -Tetra y pentasacáridos: estaquiosa, verbascosa, etc. |
| Polisacáridos | más de 10 | -Homopolisacáridos: almidón, glucógeno, celulosa, etc. -Heteropolisacáridos: hemicelulosa, pectinas, etc. |

*La glucosa también es nombrada dextrosa debido a que es dextrorrotatoria, es decir, gira a la derecha sobre el plano de la luz polarizada. Fuente: Badui, 2006 (32).

Otras clasificaciones de los endulzantes son por su origen (agentes naturales o sintéticos), función tecnológica (endulzantes y rellenos) y textura (polvos y jarabes). Los polvos y jarabes también se conocen como azúcares agregados, ya que generalmente son añadidos durante el proceso de elaboración de alimentos y bebidas en la industria. Estos se utilizan principalmente para mejorar las características sensoriales del producto, como, por ejemplo, dar dulzura y con ello mejorar el sabor o para formar la textura y viscosidad adecuadas de los productos (30).

Otras clasificaciones de los endulzantes son por su origen (agentes naturales o sintéticos), función tecnológica (endulzantes y rellenos) y textura (polvos y jarabes). Los polvos y jarabes también se conocen como azúcares agregados, ya que generalmente son añadidos durante el proceso de elaboración de alimentos y bebidas en la industria. Estos se utilizan principalmente para mejorar las

características sensoriales del producto, como, por ejemplo, dar dulzura y con ello mejorar el sabor o para formar la textura y viscosidad adecuadas de los productos (30).

Tabla. 2 Poder endulzante, valor calórico e índice glucémico de los endulzantes calóricos

| Endulzante | Fórmula química | Poder endulzante | Valor calórico (Kcal/g) | Índice glucémico |
|------------|----------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| Dextrosa | $C_6H_{12}O_6$ | 0.75 | 4 | 100 |
| Fructosa | $C_6H_{12}O_6$ | 1.7 | 4 | 23 |
| Sacarosa | $C_{12}H_{22}O_{11}$ | 1 | 4 | 65 |

Tomado de Grembecka, 2015 (29).

A principios del siglo XX, la sacarosa (azúcar de mesa) se convirtió en el principal endulzante utilizado por los consumidores y la industria alimentaria, debido a su fácil obtención principalmente a partir de la caña de azúcar y la remolacha, sin embargo, ha sido reemplazada por el jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF), este último se obtiene a partir de un proceso enzimático aplicado al almidón. El JMAF tiene un poder endulzante mayor que la sacarosa, menor costo y mayor capacidad para mejorar las propiedades sensoriales del alimento como el sabor, color y olor y las propiedades funcionales, como la estabilidad y la conservación (31).

Las formas más comunes del JMAF contienen un 42% o un 55% de fructosa, se conocen en la industria como HFCS 42 y HFCS 55 (*High Fructose Corn Syrup*, por sus siglas en inglés). El resto del JMAF es glucosa y agua. HFCS 42 se usa principalmente en alimentos procesados, cereales, productos horneados y algunas bebidas, mientras que el JMAF 55 se utiliza en las bebidas azucaradas (29, 32).

La dextrosa se obtiene de la hidrólisis controlada del almidón y también es denominada como azúcar de la uva ya que es muy abundante en esta fruta: de los azúcares totales en esta, el 95% es dextrosa (32).

3.5 Efectos en el metabolismo del consumo de los endulzantes calóricos

Los efectos adversos de los azúcares sobre la salud han sido de gran interés científico por mucho tiempo y en las últimas décadas se ha establecido con mayor claridad que un alto consumo de azúcares simples se asocia con el desarrollo de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (33).

Además, el consumo excesivo de monosacáridos y disacáridos, presentes principalmente en las bebidas industrializadas como los refrescos, se relaciona con diferentes anormalidades metabólicas (34). Este exceso del consumo podría deberse a que la ingesta de energía proveniente de las bebidas con endulzantes calóricos no es compensada por completo como las consumidas en forma de alimento sólido, puesto que el mecanismo que se relaciona con el aumento de peso a causa del consumo de estas bebidas es la disminución de la saciedad. Esto también puede explicarse por el hecho de que el consumo de líquidos es desencadenado por la sed, en respuesta a la disminución de fluidos corporales o una hiperosmolaridad, mientras que el consumo de alimentos sólidos es desencadenado principalmente por el hambre en respuesta a bajos niveles de glucosa e insulina en sangre, así como de leptina (35).

Bajo este contexto, se sabe que el consumo de este tipo de bebidas propicia una rápida absorción de los azúcares contenidos en ellas, esto induce aumentos rápidos en los niveles de glucosa e insulina en sangre, que en combinación con las altas cantidades de la bebida consumida contribuyen a una alta carga glucémica en la dieta (36), al respecto, se piensa que este tipo de líquidos estimulan el apetito y promueven el aumento de peso debido a la mayor respuesta de insulina postprandial después de la ingestión de una comida con alta carga glucémica y se ha demostrado que promueven la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina (37).

Al mismo tiempo, se ha demostrado que una carga glucémica alta exacerba biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, los cuales se han asociado con un mayor riesgo de diabetes y enfermedad coronaria, esta última a consecuencia de la inflamación que influye en la aterosclerosis, la estabilidad de las

placas y la trombosis. Además, el consumo excesivo de este tipo de bebidas podría estimular una respuesta inflamatoria a través de la hiperglucemia, que puede activar la cadena transportadora de electrones para producir radicales superóxidos (38,39).

Como se describió previamente, los endulzantes calóricos comúnmente utilizados como “azúcares añadidos” en la industria, son monosacáridos y disacáridos. Sin embargo, difieren en su metabolismo, lo que podría conducir a diferentes efectos metabólicos a corto y largo plazo (38).

En el caso de la dextrosa y la sacarosa, ambos endulzantes son absorbidos en forma de glucosa a través de un mecanismo activo que requiere energía, mediado por el transportador de hexosa dependiente de sodio, conocido como SGLUT-1 (38). Por otro lado, el JMAF se metaboliza en el hígado principalmente a lípidos y puede provocar un aumento de la lipogénesis hepática, dislipidemia aterogénica y resistencia a la insulina. El aumento en el contenido de lípidos hepáticos promueve la producción y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad, lo que induce a un aumento de las concentraciones de triglicéridos postprandiales (39).

Aunado a lo anterior, en los últimos años se ha evidenciado con más claridad que la susceptibilidad de un individuo a desarrollar alteraciones en el perfil metabólico, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares está influenciada por la exposición a un entorno adverso de desarrollo durante la vida intrauterina y la vida posnatal. Esto se ha estudiado principalmente en roedores, y se ha establecido que el ambiente materno, particularmente, la nutrición durante el embarazo y la lactancia, son factores críticos que influyen en el desarrollo de enfermedades en la descendencia (50).

3.6 Influencia de la alimentación materna en las preferencias alimentarias

En diferentes estudios se ha reportado que el sobrepeso y la obesidad son condiciones preexistentes con mayor frecuencia en las mujeres que inician el embarazo (40); la mayoría de los factores de riesgo para la aparición de la obesidad

se desarrollan durante las primeras fases de la vida, en los periodos prenatal y posnatal (3).

Estudios realizados recientemente han atribuido este riesgo, en parte, a la programación fetal producida por la obesidad materna, adicionalmente también se relaciona con la nutrición durante los periodos de gestación y de lactancia, los cuales pueden afectar las preferencias dietéticas en la descendencia (41). Esto último debido a que tanto el líquido amniótico como la leche materna reflejan en un grado variable la composición de los alimentos de la dieta de la madre, por lo tanto, una exposición repetida a sus sabores aumenta la aceptación de los alimentos por parte de la descendencia (3).

Las experiencias con los alimentos comienzan prenatalmente, ya que los sistemas quimiosensoriales tienen un papel adaptativo y evolutivo, y son funcionales desde antes del nacimiento (41). Bajo este contexto, se sabe que el impulso de consumir alimentos altamente apetecibles (altos en azúcares y grasas) tiene una base sólida biológica que va más allá de la necesidad de satisfacer el hambre. La razón de esto es que este tipo de alimentos tienen la capacidad de activar los circuitos neuronales centrales involucrados en la regulación de la motivación y la recompensa (el sistema de recompensa mesolímbica). También se ha demostrado que la ingesta de azúcar y grasa produce aumentos agudos en la síntesis y secreción de opioides y dopamina dentro del sistema de recompensa central (42).

La similitud entre los efectos de los alimentos y los de las drogas ha llevado al concepto de que la sobreexposición a los alimentos altamente apetecibles también podría dar lugar a alteraciones a largo plazo en la sensibilidad de la vía de recompensa. Se ha sugerido que la dificultad para el control del apetito que es experimentada por algunos individuos podría relacionarse con alguna alteración de la vía cerebral ya mencionada (43). Aunado a lo anterior, la regulación del apetito puede convertirse incluso en un reto, debido a la abundancia y fácil acceso de los alimentos ultraprocesados, los cuales se caracterizan por ser densos en energía y con un nulo o poco contenido de vitaminas y nutrientes esenciales (44).

Diversos estudios respaldan la teoría de que la susceptibilidad de un individuo a la obesidad puede tener su origen en la vida temprana, además, puede verse influida por la experiencia nutricional durante los periodos críticos del desarrollo fetal y posnatal (45). La mayoría de los estudios sobre programación fetal, se han enfocado principalmente en la desnutrición materna, sin embargo, la influencia de una dieta alta en grasas y en azúcares sobre el comportamiento alimentario y el peso corporal aún no ha sido caracterizado con claridad (46).

Estudios en humanos y en animales han demostrado que el ambiente nutricional que experimenta un individuo antes del nacimiento y/o durante la infancia temprana es un factor clave que determina su salud metabólica en la vida adulta (47). Esto se ha visto particularmente en aquellos individuos hijos de madres que mostraron desnutrición durante el periodo perinatal los cuales son propensos a desarrollar un exceso en la ingesta de alimentos y mayor ganancia de peso en la niñez y en la vida adulta (41), además han sugerido que la obesidad materna ejerce una influencia significativa que predispone la aparición de enfermedades no transmisibles en la descendencia y existen varios mecanismos que actúan juntos para producir estos problemas de salud, sin embargo, todos ellos se encuentran vinculados al estado nutricional de la madre (48).

Otras investigaciones han encontrado que los individuos expuestos a dietas altas en azúcares y grasas antes del nacimiento tienen un mayor riesgo de obesidad en etapas posteriores de la vida ya que exhiben una mayor preferencia por la grasa, lo cual sugiere que la exposición perinatal a alimentos con alto contenido de grasa y azúcar resulta en cambios permanentes que impactan en sus preferencias alimentarias, lo que conduce al consumo excesivo de alimentos altamente apetecibles (49).

Estudios en animales, han demostrado que la exposición perinatal a dietas altas en grasa y/o altas en azúcar también pueden predisponer a los individuos a consumir más energía, y en general, a aumentar su preferencia hacia cierto tipo de alimentos. Lo anterior pone de manifiesto que no solo las dietas deficientes tienen un efecto

negativo en la descendencia, sino también aquellas caracterizadas por el exceso de energía (47).

Un estudio clínico desarrollado por Brion y colaboradores en 2010 informó que la preferencia por la grasa, los hidratos de carbono y las proteínas en los niños podría predecirse mediante la ingesta materna de estos nutrientes durante el embarazo, proporcionando evidencia de que este fenómeno encontrado en modelos animales también ocurre en los seres humanos (50).

En un estudio realizado por Chang y colaboradores (51), demostraron que las crías de rata que habían estado expuestas a una dieta alta en grasas durante el periodo de gestación mostraron un mayor peso corporal, mayor masa grasa y mayor preferencia de alimento alto en grasa, independientemente de si fueron amamantadas por una hembra que consumió un alimento control o un alimento con alto contenido de grasa. Adicionalmente, este estudio demostró que la exposición a una dieta alta en grasa antes del nacimiento, pero no durante el período de lactancia, condujo a aumentos significativos en la proliferación de células neuronales involucradas en la regulación de la ingesta de grasas (por ejemplo, las neuronas de galanina), localizadas en el centro hipotalámico regulador del apetito. Estos resultados llevaron a los autores a concluir que la exposición a una dieta alta en grasas antes del nacimiento es suficiente para programar una preferencia por los alimentos ricos en grasa y, por lo tanto, predisponen a la descendencia a la obesidad inducida por la dieta (51).

La mayoría de los estudios que se han centrado en la programación de las preferencias alimentarias solo han considerado descendientes masculinos para evitar cualquier posible complicación en la interpretación de los resultados obtenidos por las fluctuaciones hormonales que acompañan el ciclo estral en las hembras. Sin embargo, hay evidencia que sugiere que la descendencia responde de manera diferente a las alteraciones nutricionales de la vida temprana y no es apropiado extrapolar los resultados obtenidos de machos a hembras (46, 41, 65).

Por ejemplo, los estudios realizados por Gugusheff y colaboradores (46) han demostrado que el consumo materno de una dieta altamente apetecible durante la lactancia aumenta la preferencia por alimentos con alto contenido de grasa en los machos, pero no en las hembras cuando llegan a la juventud, pero aumenta la propensión a desarrollar obesidad inducida por la dieta solo en las hembras. Esto resalta la importancia de separar a los machos y las hembras en el análisis de estos experimentos.

4. Problema de investigación

La obesidad se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes del siglo a nivel mundial debido a que es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de enfermedades no transmisibles. A su vez el aumento del consumo de bebidas con endulzantes calóricos ha sido vinculado al incremento en la prevalencia de obesidad debido al consumo excesivo de azúcares añadidos presentes en dichas bebidas. Las consecuencias para la salud que han sido relacionadas con este consumo son el aumento de peso, los factores de riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 en los adultos mientras que los estudios en niños han demostrado, en general, que las principales consecuencias son el aumento de peso y las caries dentales, sin embargo, aún es limitada la información que existe sobre las consecuencias que tiene el consumo de este tipo de bebidas durante el periodo de embarazo y lactancia.

Por otro lado, estudios con roedores sugieren que el entorno nutricional al que un sujeto está expuesto antes del nacimiento y/o en la vida posnatal temprana es un factor de riesgo determinante para el desarrollo de obesidad y enfermedades metabólicas en la vida adulta, además, el apetito y la masa corporal también pueden ser influenciados por la alimentación materna durante la vida intrauterina y el periodo de lactancia, al modificar la preferencia del consumo de ciertos alimentos, hacia aquellos que son ricos en grasas y azúcares. Sin embargo, aún no ha sido caracterizado con claridad el efecto del consumo de bebidas con endulzantes calóricos durante la gestación y la lactancia y la instauración de las preferencias alimentarias, la ganancia de peso, adiposidad e indicadores metabólicos en la descendencia. Por lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el efecto que tendrá el consumo materno de bebidas con endulzantes calóricos, durante la gestación y la lactancia, sobre el peso corporal, el tejido adiposo, las preferencias alimentarias e indicadores metabólicos en la descendencia de la rata Wistar?

5. Justificación

El incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad se asocia con el consumo excesivo de bebidas con endulzantes calóricos, en parte, por el aporte extra de energía que dichas bebidas aportan. Puesto que estas prevalencias han alcanzado cifras elevadas a nivel mundial y que además condicionan a la población a efectos adversos sobre la salud, resulta importante analizar dentro de la etiología de la obesidad, factores que pueden predisponer o contribuir a su aparición precoz. Asimismo, resulta importante destacar que las recomendaciones dadas por organismos internacionales como la OMS con respecto a la ingesta de azúcares simples, indican que se debe limitar su consumo a no más del 10% de las Kilocorías totales de la dieta y preferentemente a no más del 5% debido a que los azúcares simples son prescindibles de la dieta. Estas recomendaciones, se dirigen principalmente a niños y adultos en general, sin embargo, las recomendaciones de ingesta durante periodos importantes como el embarazo y la lactancia no están especificadas.

Aunado a lo anterior, existe evidencia científica que indica que la ingesta materna de alimentos altamente calóricos (altos en azúcares simples y grasas) durante el embarazo y la lactancia puede influir en la preferencia de su descendencia hacia ese mismo tipo de alimentos. No obstante, la información documentada hasta ahora con modelos animales sobre la posible influencia del consumo materno de bebidas con endulzantes calóricos (durante la gestación y lactancia) sobre las preferencias alimentarias y su posible riesgo a la salud de la descendencia resulta insuficiente para establecer estas posibles consecuencias.

Por lo tanto, el estudio de la evaluación del peso corporal, tejido adiposo y preferencias alimentarias en ratas Wistar expuestas a bebidas con endulzantes calóricos durante la gestación y la lactancia resulta justificable para ampliar la evidencia sobre la posible influencia del consumo de dichas bebidas en esos periodos y las posibles consecuencias en la descendencia.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

- Evaluar el peso corporal, tejido adiposo, indicadores metabólicos y preferencias alimentarias en las crías de ratas Wistar expuestas durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos.

6.2 Objetivos específicos

- Evaluar 7 días después del destete el peso corporal e indicadores metabólicos, (glucosa, triglicéridos y colesterol total), en las crías expuestas durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos.
- Determinar mediante un *test* de alimento, la ingesta calórica de alimento estándar y alimento alto en grasa en crías de rata Wistar para evaluar su preferencia de alimento.
- Medir el peso corporal de las crías de rata Wistar expuestas durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos para analizar la ganancia de peso durante el *test* de alimento.
- Determinar en las crías de rata Wistar la acumulación de tejido adiposo gonadal, retroperitoneal y mesentérico, así como los indicadores metabólicos al final del *test* de alimento.

7. Hipótesis

El consumo materno de bebidas con endulzantes calóricos durante la gestación y la lactancia incrementa en las crías de rata Wistar las preferencias alimentarias hacia una dieta alta en grasa, el peso corporal y la acumulación de tejido adiposo además de alterar los indicadores metabólicos.

8. Diseño metodológico

8.1 Tipo de estudio

El estudio realizado fue de tipo experimental-longitudinal, con una duración aproximada de 17 semanas.

8.2 Diagrama de flujo de la metodología

En la siguiente figura se representa gráficamente la metodología del protocolo experimental donde se pueden observar de manera secuencial los procedimientos realizados y las etapas experimentales del estudio (Figura 3).

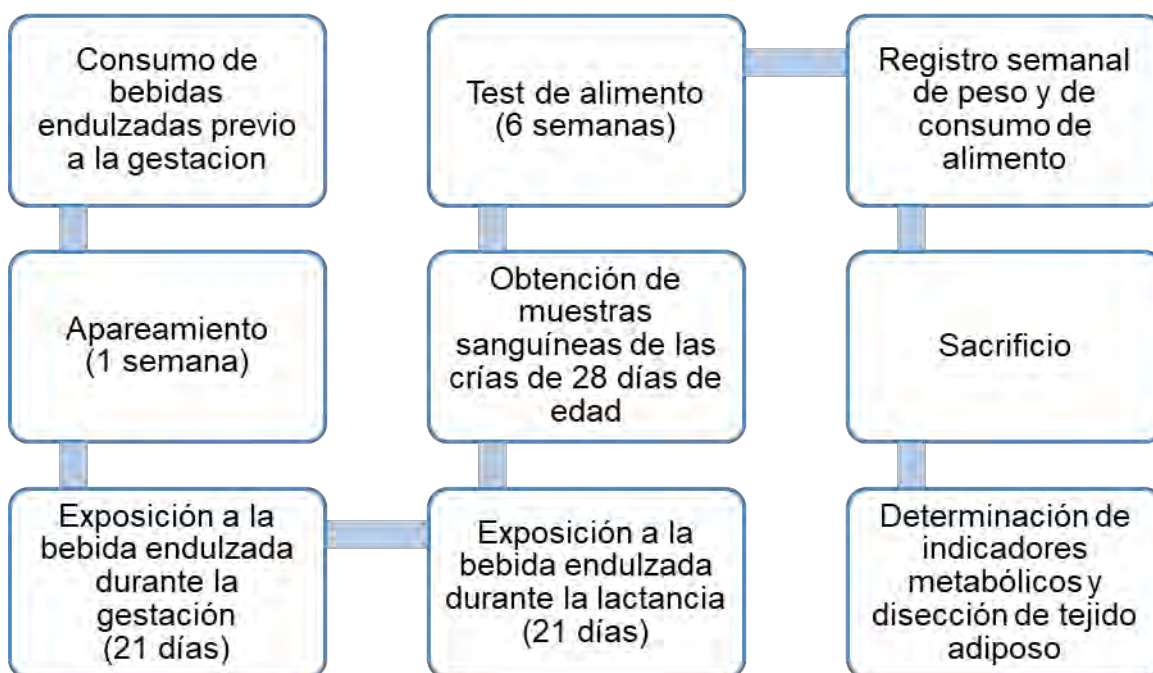


Figura 3. Diagrama de flujo de la metodología experimental.



8.3 Animales de experimentación

Los animales se obtuvieron del bioterio del Instituto de Ciencias de la Salud (ICSa) de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH). Inicialmente se utilizaron 24 ratas hembra de 8 semanas de edad y aproximadamente 180 gramos de peso y 14 ratas macho de aproximadamente 250 gramos pertenecientes a la

cepa Wistar Han (RccHan®: WIS, Envigo). Estas hembras se indujeron al apareamiento colocando a cada hembra con un macho durante un periodo de una semana, para asegurar la gestación y la obtención de crías para continuar con el experimento.

Se utilizaron un total de 96 crías, de las cuales 48 crías (24 machos y 24 hembras) fueron sacrificadas una semana después del destete para la obtención de muestras sanguíneas y las 48 crías restantes continuaron para la realización del *test* de alimento, con estas 48 ratas se formaron 4 grupos de 12 crías cada uno (ajustado a 6 machos y 6 hembras por grupo), al finalizar el experimento las ratas fueron sacrificadas a la décima semana de vida.

8.4 Condiciones de alojamiento

Durante todo el experimento los animales fueron alojados en el bioterio del ICsA-UAEH, en cajas de acrílico, bajo condiciones controladas de temperatura ($22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$), humedad (40-70%) y ciclos de luz/oscuridad de 12/12 horas respectivamente (6 a.m. a 6 p.m.), teniendo libre acceso a agua y alimento. Dependiendo de la etapa del experimento, los animales fueron alojados en grupos de tres integrantes: durante las etapas de exposición previa a la gestación y *test* de alimento, o de manera individual, específicamente durante las etapas de gestación y lactancia.

8.5 Etapas experimentales

8.5.1 Consumo de endulzantes calóricos previo a la gestación

Para esta etapa se utilizaron 24 ratas hembra de 8 semanas de vida. Se formaron 4 grupos (1 control y 3 experimentales) y se ajustó a 6 el número de ratas para cada grupo ($n= 24$).

Las hembras estuvieron expuestas durante 4 semanas al consumo de una bebida de acuerdo con el grupo experimental (CO, SA, AF y DEX) al que fueron asignadas aleatoriamente. Se colocaron 3 hembras por caja y tuvieron libre acceso a la bebida y al alimento estándar para roedor (Rodent Diet AIN-93M). Las características de

las bebidas suministradas a los grupos, así como las abreviaciones de estos son especificadas en la Tabla 3.



Tabla 3. Composición de las bebidas con endulzantes calóricos suministradas a los grupos experimentales

| Grupo | Soluciones | Kcal/100 mL |
|--------------------|-----------------|-------------|
| Control (CO) | Agua | 0 |
| Sacarosa (SA) | Sacarosa al 10% | 41.25 |
| Alta Fructosa (AF) | JMAF* al 10% | 41.25 |
| Dextrosa (DEX) | Dextrosa al 10% | 41.25 |

*JMAF: jarabe de maíz de alta fructosa al 55% de fructosa

8.5.2 Apareamiento

Las hembras vírgenes fueron inducidas al apareamiento con machos adultos. Para esto, se utilizaron 14 ratas macho y se colocó a cada uno de forma individual junto a una hembra durante una semana. El apareamiento fue confirmado por la presencia del tapón espermático en la vagina de la hembra; este evento se consideró como el inicio de la gestación.

8.5.3 Consumo de endulzantes calóricos durante la gestación y la lactancia

Desde el inicio y hasta el final de la gestación y, durante el periodo de lactancia, las hembras fueron alojadas en cajas individuales y tuvieron libre acceso al alimento y a la bebida en función del grupo experimental al que ya habían sido asignadas. La

gestación tuvo una duración de aproximadamente 21 días. Un día después del parto, se ajustó a 6 el número de crías por camada (el ajuste se realizó a 3 machos y 3 hembras). La lactancia continuó durante 3 semanas y a los 21 días del nacimiento las crías fueron destetadas y separadas según su sexo y grupo en jaulas de tres integrantes, tuvieron libre acceso a agua y alimento estándar para hembras gestantes y lactantes.

8.5.4 Test de alimento

Para evaluar en las crías la influencia de la exposición durante la gestación y la lactancia a soluciones con endulzantes calóricos sobre las elecciones respecto al consumo, se realizó un *test* de alimento cuya duración fue de 6 semanas (Figura 4).

El *test* consistió en la colocación de cantidades previamente pesadas de 2 tipos de alimento, ambos ajustados al 100% de los requerimientos diarios de vitaminas y minerales para dietas AIN-93: AE (alimento estándar para roedor, formulación AIN 93-M) y AAG (alimento alto en grasa, formulado a partir de alimento AIN 93M, pero con un 40% de contenido de grasa); como bebida se les colocó agua. Los animales podían consumir libremente el alimento de su predilección. Los lunes, miércoles y viernes de cada semana se tomaron registros del consumo en gramos de cada tipo de alimento y el resultado fue dividido por el número de animales en cada caja.

Con base en estos consumos y en el aporte calórico de cada gramo de alimento (AE: 3.77 Kcal/g; AAG 6.67 Kcal/g) se calculó la ingesta de energía diaria y semanal en Kilocalorías ingerida para cada tipo de alimento, así como ingesta total de energía la cual se calculó sumando el aporte calórico de cada alimento. Desde el inicio del *test* y hasta su culminación se registró semanalmente el peso corporal de cada cría utilizando una balanza Triple Beam 700/800 series OHAUR. Se formaron 4 grupos de 12 integrantes cada uno (n=48) y se ajustó a 6 machos y 6 hembras por grupo, asimismo cada grupo fue nombrado tomando como referencia la solución que fue suministrada a sus madres durante la gestación y la lactancia (Tabla 3).

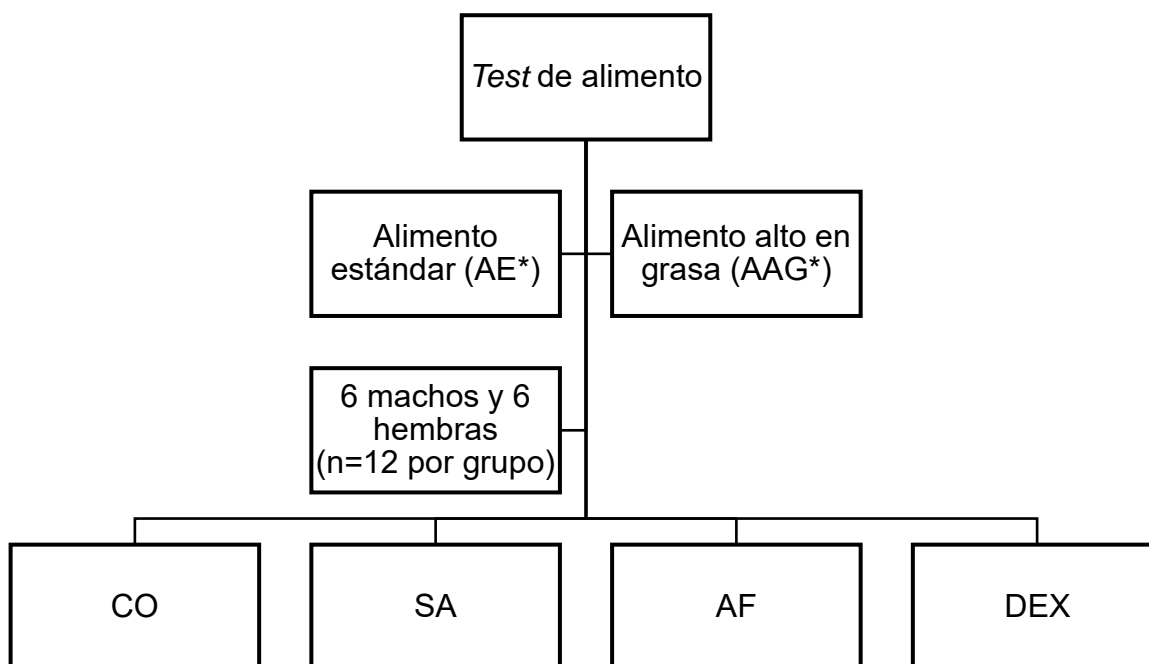


Figura 4. Tratamiento y asignación de los grupos experimentales para el *test* de alimento. CO: control, SA: sacarosa, AF: alta fructosa y DEX: dextrosa. *Ajustado al 100% de los requerimientos diarios de vitaminas y minerales para dietas AIN 93-M.

8.5.5 Sacrificio de animales

7 días después del destete, 12 crías por grupo (6 machos y 6 hembras; n=48) fueron pesadas y sacrificadas para la obtención de datos de peso y de muestras sanguíneas para la determinación de indicadores metabólicos. Asimismo, al finalizar el *test* de alimento las ratas de 10 semanas de vida (n=48) también fueron sacrificadas. Todas las ratas fueron anestesiadas por inhalación de Isoflurano (1-clor-2,2,2-trifluoroetil diflurometil éter) y sacrificadas por decapitación para la obtención de muestras de sangre.

8.5.6 Determinación de indicadores metabólicos

La obtención de sangre para el análisis de indicadores metabólicos se realizó después de la anestesia y decapitación de las ratas y contemplando un ayuno de 8 horas, con la finalidad de obtener datos en condiciones post absorbidas. Las muestras sanguíneas de los animales se sometieron a centrifugación, usando un equipo Hermie® Z216K. a una velocidad de 6000 rpm durante 10 minutos, para la

obtención de suero el cual se almacenó en microtubos a una temperatura de -35°C . Las determinaciones metabólicas en el suero se realizaron en tubos del 15 mL mediante técnicas enzimáticas colorimétricas para glucosa, triacilglicéridos y colesterol total. Se utilizaron kits enzimáticos de la marca Wiener Lab® siguiendo las indicaciones metodológicas del fabricante.

8.5.7 Obtención del tejido adiposo

Al final del *test* de preferencia, posterior al sacrificio y la obtención de sangre, se realizó una incisión en la parte media abdominal de los animales para obtener mediante disección el tejido adiposo mesentérico, gonadal y retroperitoneal (Figura 5).

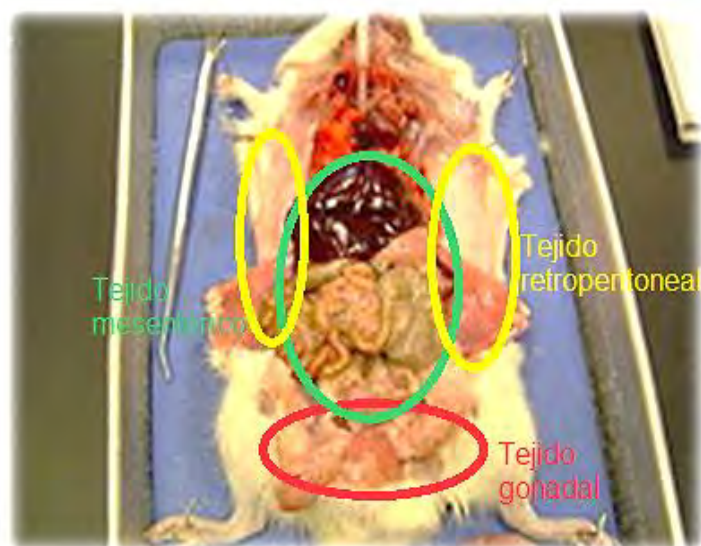


Figura 5. Cavidad ventromedial de la rata Wistar.

El tejido mesentérico se encuentra en la parte abdominal, abarcando el mesenterio (yeyuno e íleon), mesocolon transverso y sigmoide y mesogástricos; el tejido adiposo gonadal se localiza en la parte inferior de los animales, unido al útero y los ovarios en las hembras y al epidídimo y testículos en los machos; y el tejido retroperitoneal, el cual abarca parte de la cavidad abdominal que se encuentra en el peritoneo parietal sobre la superficie de la pared abdominopélvica. Cada tejido fue pesado por separado utilizando una báscula analítica marca OHAUS modelo Adventurer Pro®, posteriormente fueron almacenados a -20° centígrados. Tomando

como referencia el peso del animal al final del *test* de preferencia, se calcularon los pesos relativos de cada tejido con la siguiente ecuación:

$$\text{Peso relativo de tejido (\%)} = [\text{peso del tejido (g)} / \text{peso corporal total (g)}] \times 100 \quad (31)$$

Adicionalmente, se sumaron los pesos absolutos de cada tipo de tejido y se calculó con la misma ecuación el porcentaje de tejido adiposo “total”.

8.6 Aspectos éticos

El presente proyecto de investigación 130317 fue sometido a evaluación por el CICUAL (Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la UAEH) el 13 de marzo de 2017 y aprobado el 17 de marzo de 2017.

8.7 Análisis de resultados

Para el análisis de resultados se utilizó el programa estadístico SPSS© (*Statistical Package for Social Studies*) versión 18.0 para Windows. Inicialmente se realizó un análisis exploratorio y gráfico de los datos de cada variable, verificándose su distribución normal. Los datos se presentaron como medias \pm error estándar de la media (EE). La significación estadística, se determinó mediante el ANOVA de una vía y un análisis *post hoc* de Tukey para realizar las comparaciones de los resultados del consumo del AE, AAG, peso corporal, indicadores metabólicos y tejido adiposo entre los diferentes grupos. Las diferencias que tuvieron valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativas. Las comparaciones entre el consumo calórico de AE y AAG dentro de cada grupo se realizaron mediante una prueba *t* de Student.

9. Resultados

9.1 Peso corporal de las crías de rata Wistar 7 días después del destete

Al analizar el promedio del peso corporal alcanzado por cada grupo de estudio (SA, AF, DEX y CO) se observó que los grupos expuestos durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos presentaron un peso significativamente mayor con respecto al CO (ANOVA, $p < 0.05$). Las crías pertenecientes a los grupos SA y AF fueron quienes presentaron el peso más alto seguido del grupo DEX, mientras que el grupo CO presentó el menor peso. Debido a que no se encontraron diferencias significativas de peso al realizar la prueba t por sexo los datos se presentan de forma general en la Tabla 4 (44). Los pesos de las crías 7 días después del destete se presentan por sexo y grupo en el Anexo 2.

Tabla 4. Peso corporal de las crías de rata Wistar 7 días después del destete

| | Grupos ($n=48$) | | | |
|----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| | Control ($n=12$) | Sacarosa ($n=12$) | Alta Fructosa ($n=12$) | Dextrosa ($n=12$) |
| Peso en gramos | 48.80±1.46 ^a | 69.79±1.47 ^c | 65.34±1.28 ^c | 57.65±2.01 ^b |

Los valores representan el promedio \pm el error estándar de la media de los pesos. Las letras diferentes indican diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de una vía *Post Hoc* Tukey, $p < 0.05$).

9.2 Indicadores metabólicos de las crías de rata Wistar 7 días después del destete

Los datos obtenidos de la concentración de glucosa en plasma mostraron que el grupo AF presentó un valor significativamente menor (ANOVA $p < 0.05$) con respecto al CO, mientras que los grupos SA y DEX no mostraron diferencias significativas respecto al CO (ANOVA $p > 0.05$). En cuanto a los valores de la concentración sérica de TG no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (ANOVA $p > 0.05$). Para el caso del CT, el grupo DEX presentó un valor significativamente menor con respecto al CO (ANOVA $p < 0.05$), los grupos SA y AF

no mostraron diferencias significativas con respecto al CO (ANOVA $p>0.05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexo por lo que se presentan los datos de forma general en la Tabla 5 (44). Los valores séricos de los indicadores metabólicos por sexo y grupo se encuentran en el Anexo 3.

Tabla 5. Indicadores metabólicos de las crías de rata Wistar 7 días después del destete

| Indicador (mg/dL) | Grupos (n=48) | | | |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | Control (n=12) | Sacarosa (n=12) | Alta Fructosa (n=12) | Dextrosa (n=12) |
| Glucosa | 83.41±5.08 ^b | 102.54±7.36 ^b | 75.44±7.06 ^a | 90.13±4.79 ^b |
| TG | 210.41±4.37 ^a | 190.90±8.24 ^a | 206.33±10.5 ^a | 212.42±7.88 ^a |
| CT | 188.58±5.40 ^b | 193.50±6.72 ^b | 177.83±6.99 ^{ab} | 161.14±3.32 ^a |

Los valores representan el promedio ± el error estándar de la media de las concentraciones de glucosa, triacilglicéridos (TG) y colesterol total (CT). Las letras diferentes en cada fila indican diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de una vía *Post Hoc* Tukey, $p<0.05$).

9.3 Test de alimento: consumo promedio diario en Kilocalorías de las crías de rata Wistar

9.3.1 Machos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA, $p<0.05$) del consumo diario de AE y de AAG entre los grupos de las crías macho.

En cuanto al AE se observó que el grupo CO y el grupo AF tuvieron un mayor consumo en Kilocalorías de este alimento con respecto a los grupos SA y DEX. Asimismo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA, $p<0.05$) en el consumo de AAG, donde los grupos de SA, AF y DEX presentaron un mayor consumo de este alimento en comparación con el grupo CO. Con relación al consumo calórico total aportado por ambos tipos de alimento no se observaron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA, $p>0.05$) entre los grupos (Tabla 6).

9.3.2 Hembras

En el caso de las hembras no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA, $p > 0.05$) del consumo en Kilocalorías de AE entre los grupos, sin embargo, se observó que el consumo de AAG fue mayor en los grupos AF, DEX, y SA con respecto al CO. En cuanto al consumo calórico total aportado por ambos tipos de alimento se observaron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA, $p > 0.05$), donde los grupos AF, DEX, y SA tuvieron un mayor consumo con respecto al CO (Tabla 6).

Tabla 6. Consumo promedio diario en Kilocalorías de las crías de rata Wistar aportado por el alimento estándar, el alimento alto en grasa y el promedio total durante el *test* de alimento

| Machos | | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Grupos ($n=24$) | | | | |
| Energía aportada por cada tipo de alimento (Kcal) | Control ($n=6$) | Sacarosa ($n=6$) | Alta Fructosa ($n=6$) | Dextrosa ($n=6$) |
| AE | 55.13±2.85 ^{abX} | 46.88±1.63 ^{ab} | 57.90±3.35 ^b | 43.53±3.63 ^a |
| AAG | 43.95±4.35 ^a | 54.79±3.63 ^{abX} | 65.69±5.97 ^{bX} | 63.17±3.93 ^{bX} |
| Total | 99.10±5.45 ^a | 101.67±3.45 ^a | 123.58±9.07 ^a | 106.70±6.92 ^a |
| Hembras | | | | |
| Grupos ($n=24$) | | | | |
| Energía aportada por cada tipo de alimento (Kcal) | Control ($n=6$) | Sacarosa ($n=6$) | Alta Fructosa ($n=6$) | Dextrosa ($n=6$) |
| AE | 36.54±1.90 ^a | 38.46±1.42 ^a | 40.03±1.22 ^a | 38.23±2.41 ^a |
| AAG | 38.88±3.07 ^a | 45.82±2.58 ^{abX} | 51.28±3.52 ^{bcX} | 61.40±3.60 ^{cX} |
| Total | 75.42±2.14 ^a | 84.29±2.61 ^{ab} | 91.31±4.20 ^{bc} | 99.64±5.48 ^c |

Los valores representan el promedio \pm el error estándar de la media del consumo de alimento estándar (AE) y de alimento alto en grasa (AAG) en Kilocalorías (Kcal). Las letras diferentes en cada fila indican diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de una vía *Post Hoc* Tukey, $p < 0.05$). La letra "X" representa las diferencias significativas de consumo entre el AE y el AAG dentro de cada grupo, se analizó con una prueba *t* de Student ($p < 0.05$).

Tanto en las crías macho como en hembra, cuando se compararon los consumos entre AE y AAG dentro del mismo grupo de estudio (prueba *t*, $p < 0.05$) se encontró que las crías del grupo CO tuvieron un mayor consumo de AE con respecto al AAG.

Por otro lado, el consumo de AAG fue mayor entre los grupos SA, AF y DEX con respecto al consumo de AE (Tabla 6).

9.4 Test de alimento: consumo promedio semanal en Kilocalorías de las crías de rata Wistar

9.4.1 Machos

En cuanto al AE, se encontraron diferencias estadísticamente significativas del consumo entre los grupos de estudio (ANOVA $p < 0.05$). Se observó que durante las semanas 1 y 2 del *test* de alimento los grupos CO, AF y SA consumieron una mayor cantidad de energía proveniente de este alimento, mientras que el grupo DEX tuvo un menor consumo (ANOVA $p < 0.05$). Durante las semanas 3 y 4 se observó que los grupos DEX y AF tuvieron un mayor consumo del AE con respecto a los grupos SA y CO. En la semana 5 se encontró que el grupo AF fue quien tuvo un mayor consumo del AE en comparación con los grupos CO y SA (ANOVA $p < 0.05$); no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p > 0.05$) entre estos dos grupos, pero sí con el grupo DEX que presentó el menor consumo durante esa semana (ANOVA $p < 0.05$). Para la semana 6 del *test* de alimento se encontró que el mayor consumo del AE, nuevamente lo tuvo el grupo CO (ANOVA $p < 0.05$), mientras que el menor consumo lo tuvieron el resto de los grupos, donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas descritas en la Tabla 7.

El consumo promedio de las 6 semanas mostró que los grupos CO y AF tuvieron el mayor consumo del AE (ANOVA $p < 0.05$) en comparación con los grupos SA y DEX.

Con relación al consumo del AAG también se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p < 0.05$) entre todos los grupos durante las 6 semanas del *test* de alimento. En la semana 1 y 2 del *test* los grupos que mostraron un mayor consumo del AAG fueron AF y DEX con respecto a los grupos SA y CO (ANOVA $p < 0.05$), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos. En la semana 3 y 6 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de consumo entre los grupos (ANOVA $p > 0.05$). Durante la semana 4 de se observó que tanto el grupo AF como el grupo DEX

presentaron un mayor consumo (ANOVA $p < 0.05$) del alimento AAG, mientras que los grupos CO y SA presentaron un menor consumo. En la semana 5, se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo del AAG (ANOVA $p < 0.05$), este fue mayor entre los grupos AF y SA, mientras que los grupos CO y DEX presentaron un menor consumo. El consumo promedio de las 6 semanas mostró que los grupos AF y DEX tuvieron el mayor consumo del AAG (ANOVA $p < 0.05$) con respecto al CO. El consumo de este tipo de alimento entre los grupos CO y SA no mostro diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p > 0.05$; Tabla 7).

9.4.2 Hembras

Para el caso de las hembras el consumo del AE presentó diferencias a lo largo de las seis semanas del *test* de alimento. Durante la semana 1 y 2 se observaron diferencias estadísticamente significativas de consumo (ANOVA $p < 0.05$), donde los grupos CO, SA y AF presentaron un mayor consumo en comparación con el grupo DEX. En las semanas 3 y 4 se observaron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p < 0.05$) del consumo de AE, los grupos AF y DEX tuvieron un mayor consumo de este alimento, con respecto a los grupos CO y SA. Durante la semana 5 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de consumo entre los grupos (ANOVA $p > 0.05$). Para la semana 6, el grupo DEX tuvo un mayor consumo de AE en comparación con el resto de los grupos, los cuales no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos (ANOVA $p > 0.05$).

El consumo promedio de las 6 semanas mostró que no hubo diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p > 0.05$) de este tipo de alimento entre los grupos (Tabla 7).

En cuanto al consumo del AAG, durante la semana 1 se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos (ANOVA $p < 0.05$), el grupo DEX tuvo el mayor consumo del AAG seguido del grupo AF, por otro lado, los grupos CO y SA presentaron un menor consumo de este tipo de alimento. En la semana 2 del *test* se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p < 0.05$)

de consumo, donde los grupos DEX, SA y AF tuvieron un mayor consumo del AAG con respecto al CO. En la semana 3 se observaron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p < 0.05$), los grupos CO, AF y DEX presentaron un mayor consumo de este tipo de alimento con respecto al grupo de SA. En la semana 4 del *test* los grupos que tuvieron un mayor consumo fueron AF y DEX, seguido del grupo SA. El grupo CO presentó el menor consumo del AAG durante esta semana. Para la semana 5 se observó que el grupo SA tuvo un mayor consumo, seguido del grupo CO. Por otro lado, los grupos DEX y AF presentaron un menor consumo del AAG durante esta semana. Durante la semana 6 se observó que el grupo DEX presentó un consumo significativamente mayor (ANOVA $p < 0.05$) con respecto al resto de los grupos y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre (ANOVA $p > 0.05$).

El consumo promedio de las 6 semanas mostró que los grupos AF y DEX tuvieron el mayor consumo del AAG (ANOVA $p < 0.05$) en comparación con el grupo CO, este último no presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo SA (ANOVA $p > 0.05$).

Tabla 7. Consumo promedio semanal en Kilocalorías de las crías de rata Wistar aportado por el alimento estándar, el alimento alto en grasa y el promedio total durante el *test* de alimento

| Machos n=24 | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| S | Control n=6 | | | Sacarosa n=16 | | | Alta Fructosa n=6 | | | Dextrosa n=6 | | |
| | AE | AAG | Total | AE | AAG | Total | AE | AAG | Total | AE | AAG | Total |
| 1 | 457.22± 0.04 ^{dX} | 190.57± 0.20 ^a | 648.21± 0.04 ^b | 298.20± 1.34 ^{bX} | 152.42± 1.64 ^a | 450.63± 2.99 ^a | 378.51± 21.70 ^{cX} | 355.72± 55.27 ^b | 734.23± 70.70 ^b | 160.45± 9.50 ^a | 259.32± 7.47 ^{abX} | 419.78± 16.98 ^a |
| 2 | 412.04± 0.08 ^{bX} | 182.23± 0.04 ^a | 594.30± 0.03 ^a | 421.48± 5.39 ^{bX} | 255.27± 6.60 ^{ab} | 676.75± 2.69 ^a | 427.31± 27.94 ^{bX} | 360.19± 69.03 ^b | 787.51± 96.97 ^a | 304.53± 13.31 ^a | 369.10± 52.18 ^{bX} | 673.63± 8.02 ^a |
| 3 | 286.21± 0.04 ^{ab} | 401.32± 0.05 ^X | 687.55± 0.04 ^a | 272.38± 4.46 ^a | 500.49± 7.49 ^{aX} | 740.04± 4.46 ^a | 377.65± 47.44 ^{bc} | 528.94± 60.32 ^{aX} | 906.59± 107.76 ^a | 395.55± 1.39 ^c | 440.56± 17.51 ^{aX} | 836.11± 18.88 ^a |
| 4 | 386.81± 0.05 ^a | 467.67± 0.05 ^X | 854.46± 0.05 ^a | 395.47± 7.92 ^a | 500.49± 7.49 ^{aX} | 895.96± 15.41 ^{ab} | 600.88± 67.12 ^b | 794.26± 113.38 ^{bX} | 1395.15± 180.51 ^c | 584.49± 11.23 ^b | 689.43± 0.89 ^{abX} | 1273.92± 12.12 ^{bc} |
| 5 | 275.21± 0.08 ^{bX} | 178.22± 0.05 ^a | 454.43± 0.02 ^a | 262.58± 1.09 ^b | 473.35± 28.01 ^{bX} | 735.93± 29.11 ^b | 360.36± 37.57 ^c | 351.08± 75.49 ^{ab} | 711.44± 113.06 ^b | 172.70± 5.90 ^a | 283.18± 7.05 ^{aX} | 455.89± 1.16 ^b |
| 6 | 498.36± 0.02 ^{cX} | 426.13± 0.02 ^a | 924.51± 0.07 ^b | 318.94 ±32.53 ^b | 451.91± 75.35 ^{aX} | 770.85± 42.81 ^{ab} | 287.27± 22.78 ^{ab} | 368.50± 82.05 ^{aX} | 655.77± 103.62 ^a | 210.86± 8.43 ^a | 611.78± 35.98 ^{aX} | 822.65± 7.48 ^{ab} |
| Total | 385.99± 90.13 ^a | 307.75± 56.12 ^a | 693.91± 70.32 ^a | 328.17 ±65.77 ^a | 388.98± 40.49 ^{aX} | 711.69± 60.06 ^a | 405.33± 43.27 ^a | 459.33± 43.27 ^{aX} | 865.11± 11.54 ^a | 304.76± 66.72 ^a | 442.22± 71.63 ^{aX} | 746.99± 127.60 ^a |
| Hembras n=24 | | | | | | | | | | | | |
| S | Control n=6 | | | Sacarosa n=6 | | | Alta Fructosa n=6 | | | Dextrosa n=6 | | |
| | AE | AAG | Total | AE | AAG | Total | AE | AAG | Total | AE | AAG | Total |
| 1 | 255.59± 10.44 ^{bX} | 117.92± 0.01 ^a | 373.52± 10.45 ^a | 264.84± 7.33 ^{bX} | 156.44± 4.34 ^a | 421.28± 2.98 ^b | 273.07± 2.53 ^b | 279.83± 4.62 ^b | 552.90± 2.10 ^d | 166.29± 19.89 ^a | 351.00± 22.80 ^{cX} | 517.30± 7.51 ^c |
| 2 | 382.27± 10.12 ^{bX} | 98.48± 8.38 ^a | 480.76± 1.79 ^a | 339.48± 9.86 ^{bX} | 239.86± 16.47 ^b | 579.34± 6.61 ^b | 325.72± 8.16 ^{bX} | 253.33± 2.43 ^b | 579.06± 5.73 ^b | 230.59± 35.31 ^a | 366.86± 30.36 ^{cX} | 597.46± 4.96 ^b |
| 3 | 156.24± 12.70 ^a | 423.10± 7.93 ^{bX} | 579.36± 8.34 ^a | 262.39± 13.48 ^b | 253.33± 2.43 ^{aX} | 602.41± 2.84 ^a | 249.15± 13.22 ^b | 406.61± 5.52 ^{bX} | 655.76± 18.75 ^a | 251.71± 24.18 ^b | 394.25± 9.45 ^{bX} | 645.96± 33.64 ^a |
| 4 | 275.39± 14.24 ^a | 349.07± 19.47 ^{aX} | 624.47± 5.22 ^a | 321.58± 16.01 ^{ab} | 462.30± 12.58 ^{bX} | 783.88± 3.43 ^b | 344.82± 17.12 ^{bc} | 662.77± 5.09 ^{cX} | 1007.60± 12.02 ^c | 387.55± 4.72 ^c | 663.52± 2.36 ^{cX} | 1051.08± .36 ^d |
| 5 | 196.19± 23.86 ^a | 351.44± 27.41 ^{bX} | 547.64± 3.55 ^{ab} | 189.44± 19.64 ^a | 415.06± 1.94 ^{cX} | 604.50± 17.69 ^b | 239.26± 7.00 ^a | 256.34± 10.93 ^{aX} | 495.61± 3.93 ^{ab} | 211.70± 47.47 ^a | 231.63± 7.04 ^{aX} | 443.34± 54.51 ^a |
| 6 | 269.1± 18.20 ^a | 293.12± 118.42 ^{aX} | 562.30± 36.63 ^a | 238.01± 14.28 ^a | 310.88± 20.37 ^{aX} | 548.89± 6.12 ^a | 249.40± 23.34 ^a | 294.80± 0.04 ^{aX} | 544.20± 23.41 ^a | 358.02± 3.95 ^b | 571.58± 2.99 ^{bX} | 929.60± 0.96 ^b |
| Total | 255.82± 31.63 ^a | 272.18± 54.57 ^a | 528.00± 36.33 ^a | 269.29± 22.42 ^a | 306.31± 46.85 ^{aX} | 590.05± 47.68 ^a | 280.23± 18.15 ^a | 358.94± 64.97 ^{aX} | 639.18± 76.74 ^a | 267.64± 35.39 ^a | 429.80± 64.66 ^{aX} | 697.45± 98.08 ^a |

Los valores representan el promedio ± el error estándar de la media del consumo en Kilocalorías (Kcal) de alimento estándar para roedor (AE, color azul), alimento alto en grasa (AAG, color naranja) y el total. Las letras diferentes en cada fila y del mismo color indican diferencias significativas entre los grupos al comparar el mismo tipo de alimento (ANOVA de una vía Post Hoc Tukey, $p < 0.05$). La letra "X" representa las diferencias significativas de consumo entre el AE y el AAG dentro de cada grupo, se analizó con una prueba *t* de Student ($p < 0.05$).

9.5 Ganancia de peso corporal de las crías de rata Wistar durante el test de alimento

9.5.1 Machos

Antes de comenzar el *test* de alimento, se registró el peso inicial de las crías que conformaron a cada grupo de estudio y posteriormente se realizó un registro semanal. Se observaron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p < 0.05$) entre los pesos iniciales de las crías de rata Wistar macho. Las crías pertenecientes a los grupos de SA, AF y DEX (SA: 70.66 ± 1.35 , AF: 69.80 ± 1.59 y DEX: 53.50 ± 2.24 g) presentaron un mayor peso inicial con respecto al CO (48.5 ± 2.38 g).

Durante la semana 1 del *test* de alimento las crías pertenecientes a los grupos de SA (115.00 ± 2.32 g) y AF (106.40 ± 2.67 g) presentaron un peso significativamente mayor (ANOVA $p < 0.05$) con respecto al CO (75.33 ± 0.88 g) y al grupo DEX (53.50 ± 2.24 g). En la semana 2 se observó que los grupos SA (148.00 ± 2.48 g), AF (140.00 ± 3.56 g) y DEX (121.50 ± 4.09 g) presentaron un peso significativamente mayor (ANOVA $p < 0.05$) en comparación al CO (106.33 ± 3.17 g). Durante las semanas de tratamiento 3, 4 y 5 los grupos SA (190.00 ± 3.27 , 220.50 ± 3.92 y 251.66 ± 4.56 g) y AF (177.60 ± 3.14 , 208.00 ± 8.36 y 249.00 ± 2.70 g) presentaron un peso significativamente mayor (ANOVA $p < 0.05$) en comparación con el grupo CO (140.00 ± 4.72 , 184.33 ± 6.64 y 219.00 ± 7.57 g) y el grupo DEX (150.00 ± 4.87 , 192.33 ± 6.65 y 220.16 ± 7.50 g). Para la semana 6 de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p > 0.05$) del peso entre los grupos (Figura 6).

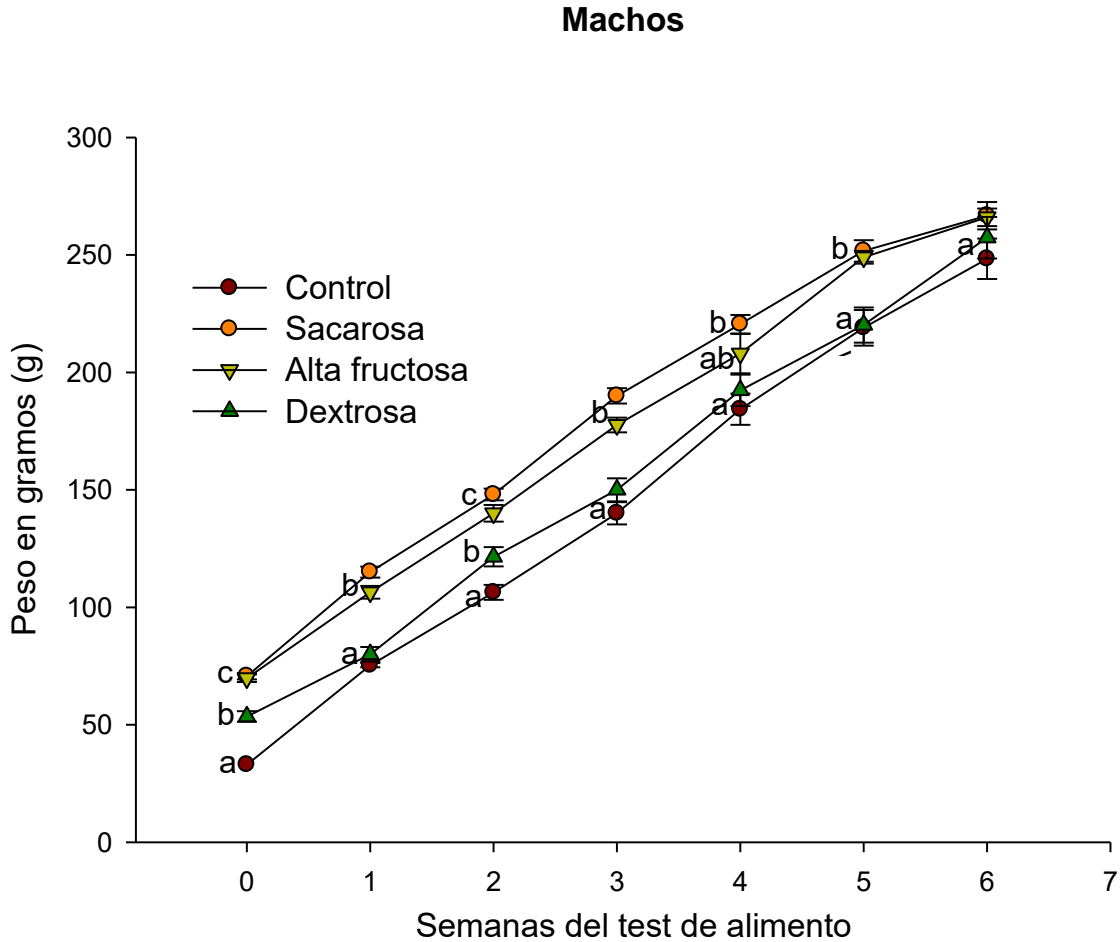


Figura 6. Guanacia de peso corporal de las crías macho de rata Wistar durante el *test* de alimento. Las letras diferentes indican diferencias significativas del peso corporal en cada semana (ANOVA de una vía *Post Hoc* Tukey, $p < 0.05$).

9.5.2 Hembras

Se observaron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p < 0.05$) del peso inicial en las crías de rata Wistar hembra. Las crías pertenecientes a los grupos SA, AF y DEX (SA: 72.00 ± 2.81 g, AF: 60.50 ± 0.84 g y DEX: 57.50 ± 4.09 g) presentaron un mayor peso inicial con respecto al CO (49.04 ± 1.88 g).

En la semana 1 y 2 del *test* de alimento el grupo SA (104.83 ± 3.40 g y 129.50 ± 3.52 g) presentó un peso significativamente mayor (ANOVA $p < 0.05$) en comparación con los demás grupos (CO: 79.33 ± 1.38 g y 104.83 ± 1.86 g; AF: 88.66 ± 3.97 g y 111.16 ± 4.55 g; DEX: 79.00 ± 4.87 g y 110.16 ± 6.51 g). Durante la semana 3 y 4 se observaron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p < 0.05$) entre los

grupos, donde el grupo SA ($153.66 \pm 5.25g$ y $177.83 \pm 4.00g$) y AF ($136.33 \pm 6.74g$ y $159.16 \pm 6.75g$) presentaron los pesos más altos, con respecto al CO ($127.00 \pm 2.03g$ y $145.00 \pm 2.36g$) y DEX ($124.66 \pm 5.95g$ y $155.33 \pm 6.03g$). En la semana 5 y 6 se observaron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p < 0.05$) entre los pesos, donde el grupo SA ($192.66 \pm 5.60g$ y $198.66 \pm 6.07g$) fue quien presentó el mayor peso, seguido de los grupos AF ($172.33 \pm 7.78g$ y $184.00 \pm 8.06g$) y DEX ($170.83 \pm 6.02g$ y $193.83 \pm 5.51g$) con respecto al CO (157.50 ± 3.37^a y 163.33 ± 3.81^a) (Figura 7).

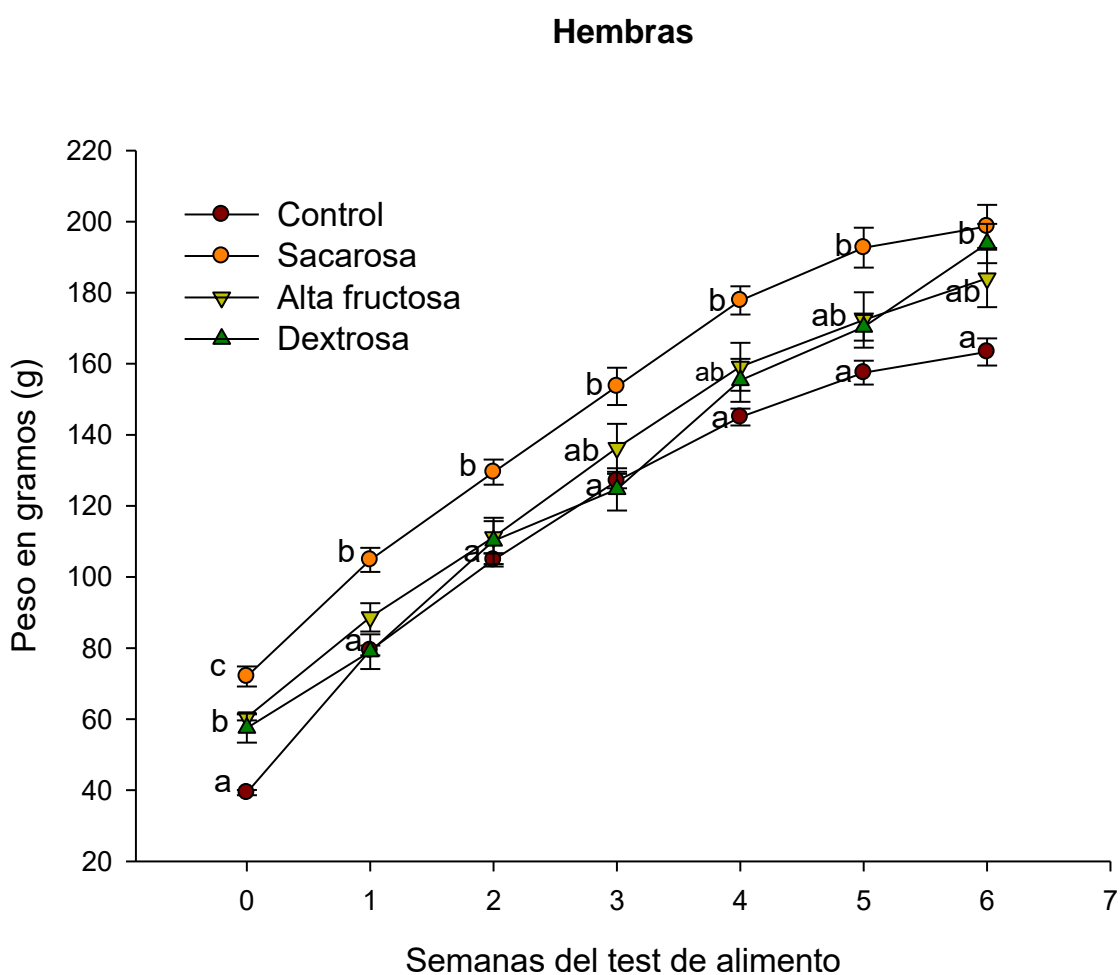


Figura 7. Ganancia de peso corporal de las crías hembra de rata Wistar durante el *test* de alimento. Las letras diferentes indican diferencias significativas del peso corporal en cada semana (ANOVA de una vía *Post Hoc* Tukey, $p < 0.05$).

9.6 Peso relativo del tejido adiposo de las crías de rata Wistar al final del test de alimento

Al analizar el tejido adiposo de las crías macho de rata Wistar se observó que el tejido gonadal, mesentérico y total no mostraron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p>0.05$) entre los grupos con respecto al CO, no obstante, se observó que el tejido adiposo retroperitoneal fue significativamente mayor (ANOVA $p<0.05$) en los grupos SA, AF y DEX con respecto al CO (Tabla 8). En el caso de las hembras, se observó que los grupos DEX, AF y SA tuvieron una mayor acumulación (ANOVA $p<0.05$) de tejido adiposo retroperitoneal, gonadal y total con respecto al CO. El tejido adiposo mesentérico no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto al CO (ANOVA $p>0.05$) (Tabla 8).



Figura 8. Cavidad abdominal de una rata Wistar hembra del grupo AF. Se puede apreciar el tejido adiposo mesentérico y gonadal además del estómago, intestinos e hígado.

Tabla 8. Peso relativo (%) del tejido adiposo de las crías de rata Wistar al final del test de alimento

| Machos | | | | |
|-----------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Grupos (n=24) | | | | |
| Tipo de tejido | Control (n=6) | Sacarosa (n=6) | Alta Fructosa (n=6) | Dextrosa (n=6) |
| Mesentérico | 1.30±0.10 ^a | 1.28±0.05 ^a | 1.25±0.02 ^a | 1.34±0.12 ^a |
| Retroperitoneal | 0.87±0.10 ^a | 1.63±0.11 ^b | 1.32±0.12 ^{ab} | 1.40±0.10 ^b |
| Gonadal | 1.19±0.25 ^a | 1.28±0.05 ^a | 1.20±0.11 ^a | 1.10±0.17 ^a |
| Total | 3.37±0.29 ^a | 4.20±0.17 ^a | 3.78±0.24 ^a | 3.85±0.30 ^a |
| Hembras | | | | |
| Grupos (n=24) | | | | |
| Tipo de tejido | Control (n=6) | Sacarosa (n=6) | Alta Fructosa (n=6) | Dextrosa (n=6) |
| Mesentérico | 0.98±0.05 ^a | 1.15±0.12 ^a | 1.28±0.16 ^a | 1.17±0.12 ^a |
| Retroperitoneal | 0.48±0.04 ^a | 1.10±0.26 ^{ab} | 1.38±0.16 ^b | 1.01±0.07 ^{ab} |
| Gonadal | 0.66±0.09 ^a | 1.07±0.23 ^{ab} | 1.44±0.10 ^{ab} | 1.63±0.28 ^b |
| Total | 2.13±0.16 ^a | 3.33±0.40 ^{ab} | 4.10±0.30 ^b | 3.81±0.40 ^b |

Los valores representan el promedio ± error estándar de la media del peso relativo (%) de cada tipo de tejido y peso relativo (%) de tejido adiposo total. Las letras diferentes en cada fila indican diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de una vía *Post Hoc* Tukey, $p < 0.05$).

9.7 Indicadores metabólicos en las crías de rata Wistar al final del test de alimento

Para el caso de las crías de rata Wistar macho se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p < 0.05$) en los valores de la concentración sérica de glucosa. El grupo AF presentó un valor significativamente menor con respecto al CO (ANOVA $p < 0.05$), mientras que los grupos SA y DEX no presentaron diferencias significativas con respecto al CO (ANOVA $p > 0.05$). En los indicadores metabólicos de TG y CT ningún grupo difirió de manera significativa con respecto al CO (ANOVA $p > 0.05$ en todos los casos).

En cuanto a las hembras no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de glucosa y TG de los grupos SA, AF y DEX con respecto al CO (ANOVA $p > 0.05$).

Los datos de CT mostraron que los grupos SA y DEX no presentaron diferencias significativas con respecto al CO (ANOVA $p>0.05$), mientras que el grupo AF mostró valores significativamente más altos con respecto al CO (ANOVA $p<0.05$).

Tabla 9. Indicadores metabólicos de las crías de rata Wistar al final del *test* de alimento

| Machos | | | | |
|-------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Indicador (mg/dL) | Grupos (n=24) | | | |
| | Control (n=6) | Sacarosa (n=6) | Alta Fructosa (n=6) | Dextrosa (n=6) |
| Glucosa | 133.53±18.15 ^b | 121.27±10.97 ^{ab} | 88.03±6.74 ^a | 111.89±6.22 ^{ab} |
| TG | 216.00±33.0 ^a | 256.00±8.53 ^a | 238.33±5.33 ^a | 268.66±20.8 ^a |
| CT | 97.00±14.00 ^a | 105.60±8.11 ^a | 117.75±13.62 ^a | 95.83±6.81 ^a |
| Hembras | | | | |
| Indicador (mg/dL) | Grupos (n=24) | | | |
| | Control (n=6) | Sacarosa (n=6) | Alta Fructosa (n=6) | Dextrosa (n=6) |
| Glucosa | 113.90±9.94 ^a | 125.86±5.58 ^a | 117.29±12.70 ^a | 116.56±7.99 ^a |
| TG | 252.60±23.20 ^a | 235.50±7.92 ^a | 246.00±23.08 ^a | 222.16±17.26 ^a |
| CT | 95.00±10.25 ^{ab} | 98.00±11.35 ^{ab} | 115.60±6.65 ^b | 76.80±3.39 ^a |

Los valores representan el promedio ± el error estándar de la media de las concentraciones glucosa, triacilglicéridos (TG) y colesterol total (CT). Las letras diferentes en cada fila indican diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de una vía *Post Hoc* Tukey, $p < 0.05$).

10. Discusión

En este trabajo se evaluó la exposición vía materna a bebidas con endulzantes calóricos durante la gestación y la lactancia sobre el peso corporal e indicadores metabólicos a los 7 días después del destete y sobre las preferencias alimentarias, peso corporal, tejido adiposo e indicadores metabólicos al final del *test* de alimento (10 semanas de vida) en las crías de rata Wistar. Esta evaluación se realizó entre los grupos de machos y hembras y se observaron resultados diferenciados entre ellos.

Peso corporal de las crías e indicadores metabólicos 7 días después del destete

Los resultados del peso de las crías 7 días después del destete mostraron que aquellas expuestas durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos presentaron un peso significativamente mayor (ANOVA $p < 0.05$) en comparación con el grupo CO (Tabla 4); las crías con mayor peso pertenecían, en orden descendente, a los grupos SA, AF y DEX. Estos resultados se relacionan con un estudio realizado en ratas donde se demostró que la descendencia, tanto masculina como femenina, expuesta durante la lactancia a una mayor proporción de hidratos de carbono simples en la dieta se asocia con un mayor peso al destete, adicionalmente, el estudio fue realizado con dietas altas en grasa, altas en proteína o altas en hidratos de carbono y se determinó que, dentro de todos los macronutrientes, el contenido de hidratos de carbono fue el único predictor que se vinculó con este peso aumentado (52).

En nuestro estudio, las madres de las crías consumieron durante la gestación y la lactancia una dieta estándar para roedor, acompañada de una exposición permanente a bebidas con sacarosa, dextrosa o jarabe de maíz de alta fructosa, las cuales representaron un aporte “extra” de energía, así como una fuente adicional de hidratos de carbono simples, comparado con las madres del grupo CO. Al comparar estas evidencias, es posible que los pesos más altos observados en las

crías se deban al aporte de hidratos de carbono consumidos por sus madres a través de las bebidas con endulzantes calóricos.

Con relación a los indicadores metabólicos, se observó el grupo de AF presentó concentraciones séricas de glucosa menores con respecto al CO, mientras que los grupos SA y DEX presentaron valores similares al CO. Esto resulta contrario a lo reportado en un estudio por Toop y colaboradores (53) donde crías de rata Wistar expuestas a alta fructosa durante el periodo de gestación y lactancia no presentaron diferencias en cuanto a la concentración de glucosa con respecto a su grupo de referencia, mientras que aquellas expuestas a sacarosa mostraron valores más bajos con respecto a su grupo control a las 3 semanas de vida.

Las discrepancias entre nuestros resultados y el estudio mencionado podrían explicarse por las diferencias en el consumo materno del endulzante, el periodo de exposición y la edad a la cual las crías fueron evaluadas. Cabe mencionar que en este trabajo el consumo materno del endulzante no fue evaluado.

En el caso de los TG no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos SA, AF y DEX con respecto al CO, estos resultados son similares a los hallazgos reportados por Ribbaroff y colaboradores (52), donde encontraron que ratas expuestas a soluciones de sacarosa durante el periodo de gestación y lactancia presentaron concentraciones séricas de TG similares a su grupo de referencia a las 3 semanas de vida.

Los resultados de peso de las crías 7 días después del destete sugieren que la exposición a bebidas con endulzantes calóricos durante la gestación y la lactancia provoca en ellas un mayor peso corporal con respecto al CO. Lo anterior podría explicarse por el aporte de energía extra que las bebidas con endulzantes calóricos sumaron a la dieta de sus madres. Adicionalmente, nuestros resultados sugieren que la exposición materna a las bebidas utilizadas en esta investigación no parece tener efecto en la concentración sérica de glucosa, CT y TG al menos en la cuarta semana de vida.

Test de alimento: promedio del consumo diario de energía, peso corporal, tejido adiposo e indicadores metabólicos de las crías de rata Wistar

En el *test* de alimento realizado, se encontró que las crías de rata Wistar macho y hembra pertenecientes a los grupos expuestos (SA, AF y DEX) durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos tuvieron, en promedio, un consumo diario en Kilocalorías significativamente mayor (ANOVA $p < 0.05$) proveniente del AAG en comparación al CO (Tabla 6), al respecto, se ha demostrado que la descendencia de ratas alimentadas con una dieta alta en grasa y azúcares durante la gestación y la lactancia desarrollaron durante la adultez una preferencia exacerbada por alimentos densamente calóricos (44, 63).

En el estudio realizado por Bayol y colaboradores se reportó que ratas de 10 semanas de edad exhibieron una mayor preferencia hacia alimentos altos en grasa y una mayor ingesta de energía proveniente de estos cuando sus madres fueron alimentadas durante la gestación y la lactancia con dietas altamente apetecibles, estas incluían galletas, malvaviscos, donas de mermelada, papas fritas y barras de caramelo y chocolate. Estos alimentos están caracterizados por contener altas cantidades de grasa y de azúcar (44).

Por su parte, Ong y Muhlhausler, (49) encontraron que la exposición a dietas altamente apetecibles durante la gestación y la lactancia se asociada con una mayor ingesta de grasa, hidratos de carbono e ingesta total de energía en ratas que fueron evaluadas con un *test* de alimento a los 2 meses de edad (8 semanas de vida). Estas evidencias coinciden con los resultados encontrados en nuestro estudio, los cuales adicionalmente, pueden relacionarse con una alteración del desarrollo de la vía central de recompensa, particularmente del sistema dopamina-opioide (64).

Aunado a lo anterior, diferentes estudios con modelos animales han demostrado que el exceso de alimentos altos en grasa o altos en azúcar durante el embarazo programa en la descendencia un incremento en la preferencia de alimentos densamente calóricos (54, 64). Además, se sabe que, en la rata, los receptores de opioides y dopamina pueden ser detectados en el sistema mesolímbico de

recompensa en la vida embrionaria temprana-media, pero se vuelven funcionales durante el estado embrionario tardío o en el estado postnatal, alcanzando la configuración adulta entre la 3^o y 4^o semana postnatal (49, 64, 63).

Teegarden y colaboradores (55) demostraron que las crías de ratones expuestas a una dieta alta en grasas solo durante la cuarta semana de vida exhibieron en la adultez una preferencia significativa por esta misma dieta. Dicha preferencia por la grasa se asoció con aumentos en la expresión estriatal de genes Cdk5 y fósforo-DARPP-32, que son reguladores negativos de la transmisión de dopamina. Los autores propusieron que esto pudiera explicarse por una reducción en la señalización de dopamina, lo que conduce al aumento del consumo de grasa como una respuesta compensatoria para estimular la liberación de este neurotransmisor (56, 63, 64).

La exposición a una dieta altamente apetecible para programar preferencias de alimento durante la cuarta semana de vida se demostró también en un estudio realizado por Silveira y colaboradores (57), donde las ratas recién nacidas alimentadas con un cereal azucarado desde el día 22-27 posnatal mostraron una mayor preferencia por este mismo alimento en la edad adulta.

Vinculado a lo anterior, en este trabajo las ratas fueron expuestas vía materna durante el periodo de gestación y lactancia a bebidas con endulzantes calóricos, por lo que es posible que las diferencias encontradas en cuanto a los consumos de AAG entre las crías de rata Wistar se deban a la reducción de la expresión dopaminérgica central (63). Estudios posteriores deberán corroborar esta hipótesis.

Asimismo, los resultados de la medición inicial de peso de estas crías (antes de comenzar el *test* de alimento) mostraron que, los grupos de SA, AF y DEX presentaron un peso significativamente mayor (ANOVA $p < 0.05$) con respecto al CO (Figura 6 y 7). Estos hallazgos son similares a los obtenidos entre las crías de rata 7 días después del destete, las cuales también estuvieron expuestas durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos, pero que no fueron evaluadas con el *test* de alimento.

Al comparar estas observaciones se puede corroborar y reforzar el planteamiento explicado anteriormente, donde los pesos altos que presentaron las crías se deben al aporte de hidratos de carbono consumidos por sus madres a través de las bebidas con endulzantes calóricos las cuales aportaron una cantidad extra de energía, y propicio un mayor peso entre las crías de rata Wistar que estuvieron expuestas (52).

Igualmente, se evaluó el peso final alcanzado por las crías al final del *test* de alimento (a las 10 semanas de vida). Se observó que el peso alcanzado en los machos (Figura 6) no presentó diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p > 0.05$) entre los grupos, caso contrario a lo encontrado entre las hembras, donde los grupos SA, DEX y AF registraron pesos significativamente más altos con respecto al CO (Figura 6). El incremento de peso para ambos sexos estuvo acompañado por una mayor acumulación de tejido adiposo en el compartimento mesentérico para el caso de los machos y en los compartimentos gonadal y retroperitoneal en las hembras (Tabla 8). Estas diferencias de peso entre machos y hembras observadas en nuestro estudio son similares a las presentadas por Bayol y colaboradores (44) donde ratas hembra expuestas prenatal y posnatalmente a una dieta altamente apetecible ganaron más peso que los machos cuando a ambos se les ofertó AE y AAG. En dicho estudio, al igual que en el nuestro, las mediciones de peso fueron realizadas a las 10 semanas de vida. Asimismo, encontraron que el IMC de las ratas expuestas pre y posnatalmente a ese tipo de dieta fue significativamente mayor con respecto al CO, tanto en machos como en hembras, además, las diferencias entre los valores del IMC del grupo control y del grupo pre expuesto fueron mayores entre las hembras que entre los machos. Los autores de dicho estudio sugieren que las hembras fueron más propensas a ganar peso que los machos en las condiciones de exposición mencionadas.

Los resultados encontrados en nuestro estudio coinciden con los hallazgos reportados por Bayol, y refuerza la hipótesis de que las hembras son más propensas que los machos a ganar peso cuando consumen dietas altas en grasa, ya que el peso alcanzado al final del *test* de alimento entre los grupos de los machos no presentó diferencias estadísticamente significativas (Figura 6), caso contrario a las

hembras donde se observó que fueron más pesadas aquellas que estuvieron expuestas vía materna a las bebidas con endulzantes calóricos con respecto al CO (Figura 7), adicionalmente, se observó que los grupos SA, AF, y DEX tuvieron un mayor consumo de energía proveniente del AAG con respecto al CO (Tabla 6) en ambos sexos.

En cuanto a la acumulación de tejido adiposo al finalizar el *test* de alimento en los compartimentos gonadal, mesentérico, retroperitoneal y el total, se observó que las crías de rata expuestas durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos tuvieron una mayor acumulación de este tejido con respecto al CO (ANOVA $p < 0.05$) (Tabla 8).

Estos resultados pueden ser explicados debido a que tanto machos como hembras, tuvieron un mayor consumo diario en Kilocalorías de AAG (Tabla 6), lo cual condujo a la mayor acumulación de tejido adiposo en los compartimentos ya mencionados. Lo anterior coincide con el estudio realizado por Tang y colaboradores (58), donde se analizó el efecto de una dieta alta en grasa o alta en sacarosa sobre el desarrollo de obesidad y la acumulación de tejido adiposo en ratones C57BL/6 en el cual se encontró que las ratas expuestas prenatalmente a la dieta alta en grasa fueron más propensas a desarrollar obesidad y una mayor acumulación de tejido adiposo que aquellas alimentadas con una dieta alta en sacarosa.

Adicionalmente, en nuestro estudio, se observó que la acumulación de tejido adiposo fue diferenciada entre machos y hembras; los resultados indicaron que en el caso del tejido adiposo retroperitoneal fue significativamente mayor (ANOVA $p < 0.05$) en los machos expuestos durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos (SA, AF y DEX) con respecto al CO (Tabla 8). Por su parte, Alzamendi y colaboradores (59), encontraron que el tejido adiposo retroperitoneal en ratones macho adultos expuestos durante la lactancia a una dieta isocalórica pero elevada en alta fructosa fue similar a su grupo control, no obstante, al analizar el diámetro, volumen y área de los adipocitos, estos fueron significativamente más grandes en los ratones expuestos a alta fructosa. Aunque en nuestro trabajo no se determinó el tamaño de los adipocitos, la acumulación de grasa en el compartimento

retroperitoneal se vio incrementado en los machos al igual que en el estudio previamente mencionado.

En otro estudio, realizado por Castellanos y colaboradores (60), donde se evaluó la redistribución de tejido adiposo en ratas macho con una exposición temprana a sacarosa, se observó que la acumulación de tejido adiposo retroperitoneal fue significativamente más abundante en ellos, además, estas ratas presentaron una mayor acumulación de grasa alrededor de los órganos, así como dentro de la cavidad torácica. De este modo, nuestros hallazgos resultan similares con lo reportado en los estudios previamente mencionados, donde la exposición temprana a endulzantes calóricos tuvo efectos en la acumulación de tejido adiposo retroperitoneal de los machos.

Para el caso de las hembras, se observó que tanto el tejido adiposo retroperitoneal, gonadal y total fueron significativamente mayor (ANOVA $p < 0.05$) en las ratas expuestas a bebidas con endulzantes calóricos con respecto al CO, pero no para el tejido adiposo mesentérico, el cual no presentó diferencias significativas entre los grupos con respecto al CO (Tabla 8).

Un estudio realizado en ratas (53), reportó que hembras gestantes y en periodo de lactancia, fueron expuestas a soluciones de sacarosa y JMAF-55%, ambas al 10% (al igual que en nuestro estudio), y se analizó el efecto en la descendencia a las 3 y 12 semanas de vida. La exposición se realizó en tres condiciones, la primera fue únicamente durante la gestación, la segunda solo durante la lactancia y la tercera en ambos periodos. Sus resultados mostraron que el tejido adiposo visceral fue mayor en las hembras que en los machos a las 3 semanas de edad y solo en aquellas que estuvieron expuestas a las bebidas con endulzantes calóricos durante el periodo de lactancia. No obstante, estos efectos no permanecieron cuando se analizó el tejido adiposo en la semana 12. Los autores sugirieron que la exposición a sacarosa y JMAF durante el periodo de lactancia tiene un mayor efecto sobre la acumulación de tejido adiposo en las hembras y no en los machos a la tercera semana de vida.

A pesar de que en nuestro estudio la medición de tejido adiposo en machos y hembras se llevó a cabo en la semana 10 de vida, los resultados indicaron que el efecto fue más notorio en las hembras (Tabla 8), tal como se reportó para la semana 3 en el estudio de Toop y colaboradores (53), sin embargo, nuestros resultados mostraron que la exposición a las bebidas con endulzantes calóricos en la semana 10 de vida difieren a lo reportado por el estudio previamente mencionado a la semana 12 de vida, ya que en el nuestro las diferencias en la acumulación de tejido adiposo entre machos y hembras sí permanecieron hasta la semana 10.

En nuestro estudio las ratas tuvieron libre acceso a AE y AAG, mientras que en el experimento de Toop y colaboradores (53) solo tuvieron acceso a alimento estándar. Con esto podemos inferir que una dieta balanceada podría “corregir” a mediano plazo los efectos atribuidos a la exposición materna de bebidas con endulzantes calóricos en la acumulación de tejido adiposo. Por otra parte, no se encontró evidencia que respalde los efectos de la exposición durante la gestación y la lactancia a DEX sobre la descendencia, sin embargo, en ese mismo estudio se señala que la exposición a cualquier azúcar simple durante el periodo de lactancia promueve una mayor acumulación de tejido adiposo.

Por todo lo anterior, nuestros resultados sugieren que la exposición vía materna, durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos, podría condicionar en las crías un gusto aumentado por alimentos con mayor densidad calórica (debido a que los grupos expuestos mostraron una mayor preferencia por el AAG), lo cual condujo a un mayor consumo de energía con el consecuente acúmulo de tejido adiposo y aumento de peso corporal, esto último principalmente en hembras.

Al evaluar los indicadores metabólicos de las crías macho de rata Wistar a las 10 semanas de vida (finalizado el *test* de alimento) se observó que las concentraciones séricas de TG y CT no presentaron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA, $p > 0.05$) de los grupos con respecto al CO, mientras que en el caso de la glucosa el grupo AF presentó un valor significativamente menor (ANOVA, $p < 0.05$) con respecto al CO, no obstante, los grupos de SA y DEX no mostraron diferencias

significativas con respecto al CO (Tabla 9). En cuanto a las hembras, se observó que el grupo AF mostró valores significativamente más altos con respecto al CO (ANOVA $p < 0.05$) en las concentraciones de CT. Las concentraciones de glucosa y TG no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto al CO (ANOVA, $p > 0.05$).

En un estudio realizado por Sari y colaboradores (61) ratas gestantes recibieron una dieta estándar y una dieta alta en jarabe de maíz de alta fructosa, las crías provenientes de las madres expuestas a cada tipo de dieta fueron agrupadas conforme el mismo protocolo empleado para las ratas gestantes y encontraron que al día 50 de vida aquellas expuestas durante la gestación y la lactancia a una dieta alta en JMAF no presentaron alteraciones en las concentraciones plasmáticas de glucosa, TG, CT, colesterol LDL y VLDL.

Por otro lado, Toop y colaboradores (53) evaluaron las concentraciones plasmáticas de glucosa, TG y CT en ratas expuestas a soluciones de sacarosa durante la gestación y la lactancia, sin embargo, no encontraron alteraciones importantes a las 12 semanas de vida. En contraparte, un estudio realizado por Alzamendi y colaboradores (59) reportó que ratas macho expuestas a una solución de JMAF-55% al 10% y dieta estándar durante la gestación y la lactancia presentaron una severa hiperglicemia, hipertrigliceridemia e hiperleptinemia, cuando se les realizó la medición de estos indicadores en el día 60 de vida (aproximadamente a las 8 semanas y media de vida).

Asimismo, se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de glucosa en los machos, donde los grupos AF, SA y DEX presentaron valores significativamente menores con respecto al CO. Esto resulta contrario a lo reportado por Sari (61) y Toop (53), quienes en sus estudios reportan niveles plasmáticos similares al grupo de referencia en los indicadores metabólicos ya mencionados en crías expuestas a sacarosa y JMAF-55%, caso contrario a los hallazgos reportados por Alzamendi (62), ya que reportó que los niveles plasmáticos de glucosa, TG y CT se encontraron por encima de los valores que presentó el grupo de referencia bajo estas condiciones similares de exposición.

No encontramos evidencia que respaldara la exposición durante la gestación y la lactancia a soluciones con dextrosa, sin embargo, los resultados obtenidos para el caso de los indicadores metabólicos fueron similares entre los grupos de SA y AF.

De acuerdo con los resultados obtenidos y las referencias citadas, podemos inferir que la exposición a bebidas con endulzantes calóricos durante la gestación y la lactancia no es un factor que contribuya por sí solo a la alteración de los parámetros metabólicos en las crías de las ratas a las 10 semanas de vida, sino el tipo de dieta es lo que determinará las alteraciones en los indicadores metabólicos.

Como se expuso previamente en la discusión de la ingesta calórica, la exposición materna pudo haber influido en el apetito de las crías, lo cual condujo a una mayor ingesta de alimento alto en grasa entre los grupos expuestos a los endulzantes calóricos.

En este trabajo no se observó que a las 10 semanas de vida hubiera cambios importantes en el perfil metabólico de las ratas, no obstante, si la tendencia de consumo de alimentos altos en grasa continuara podría traer consigo la alteración metabólica en etapas posteriores.

11. Conclusiones

El consumo materno de bebidas con endulzantes calóricos (sacarosa, alta fructosa y dextrosa) durante el periodo de gestación y lactancia condujo a un mayor peso en las crías de rata Wistar 7 días después del destete en comparación a las crías cuyas madres consumieron solo agua.

Las ratas macho y hembra que estuvieron expuestas durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos (sacarosa, alta fructosa y dextrosa) tuvieron un mayor consumo diario de energía proveniente del AAG con respecto al CO durante el *test* de alimento.

Las ratas Wistar hembra que estuvieron expuestas durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos y que durante el *test* de alimento tuvieron un mayor consumo diario de AAG, presentaron un mayor peso corporal al final del *test*, con respecto a las hembras del CO. El peso corporal de las ratas Wistar macho no mostró diferencias significativas entre los grupos experimentales al final del *test* de alimento.

Las ratas Wistar macho y hembra que estuvieron expuestas durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos presentaron una mayor acumulación de tejido adiposo con respecto a sus controles; en el caso de los machos, acumularon una mayor cantidad de tejido adiposo en el compartimento retroperitoneal, mientras que las hembras acumularon más tejido adiposo en los compartimentos retroperitoneal, gonadal y total.

En las ratas Wistar macho y hembra expuestas durante la gestación y la lactancia a bebidas con endulzantes calóricos, no se encontraron alteraciones en las concentraciones plasmáticas de glucosa, triacilglicéridos y colesterol total respecto al control al analizaron en la semana 4 y 10 de vida.

Por todo lo anterior se concluye que el consumo de bebidas con endulzantes calóricos por parte de la madre durante los periodos de gestación y lactancia tiene una influencia importante en el desarrollo de las preferencias alimentarias de la

descendencia, hacia una dieta densa en energía, mismas que pueden propiciar una mayor acumulación de peso y grasa corporal.

12. Referencias bibliográficas

1. Cecchini, M., Sassi, F., Lauer, JA., Lee, YY., Guajardo- Barron, V. y Chisholm, D. 2010. Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost-effectiveness. *Lancet*. 376(9754):1775-84.
2. Soto-Estrada, G., Moreno-Altamirano, L., y Pahua, D. 2016. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Facultad de Medicina de la UNAM. 59(6): 8-14.
3. De Cosmi, V., Scaglioni, S., y Agostoni, C. 2017. Early Taste Experiences and Later Food Choices. *Nutrientes*. 107(9): 1-9.
4. Ortiz-Hernández, L., Delgado-Sánchez, G., y Hernández-Briones, A. 2006. Cambios en factores relacionados con la transición alimentaria y nutricional en México. *Gac. Méd. Méx.* 3(142): 181-193.
5. Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. NOM-008-SSA3-2010. Diario Oficial de la Federación. 04/08/2010.
6. Kaufer-Horwitz, M., Tavano-Colaizzi, L., y Ávila-Rosas, H. 2008. Obesidad en el adulto. En: *Nutriología Médica*. (ed) Casanueva, E., Pérez-Lizaur, A. B., Arroyo, P. Panamericana. México. pp:349-388.
7. Barrera-Cruz, A., Rodríguez-González, A., y Molina-Ayala, M. 2013. Escenario actual de la obesidad en México. *Rev Med Inst. Mex. Seguro Soc.* 51(3): 292-99.
8. Dávila-Torres J, González-Izquierdo JJ, Barrera-Cruz A. Panorama de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex. Seguro. Soc.* 2015;53(2):240-9.
9. Enfermedades no transmisibles. Dirección: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Actualización: 01/06/2018; Acceso: 21/07/2017
10. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016. Dirección: <http://ensanut.insp.mx/informes.php#.WcflkMgjHIU>. Actualización: 16/08/2016; Acceso: 21/08/2017.
11. Instituto Nacional de Salud Pública. Dirección: <https://www.insp.mx/ensanut/medio-camino-16.html>. Actualización: 16/08/2016; Acceso: 21/08/2017.
12. Noble, P., Osorio, M., y Copca, J. 2014. Panorama en Hidalgo. En: *Estrategia Estatal para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes*. Secretaria de Salud del Estado de Hidalgo, México. pp: 12-22.
13. Córdova-Villalobos, J., Barriguete-Meléndez, J., Lara-Esqueda, A., Barquera, S. et al. 2008. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Sal Públ de Méx.* 50(5): 419-427.
14. Casanueva, E., y Bourges-Rodríguez, H. 2016. Los nutrimentos. En: *Nutriología Médica*. (ed) Casanueva, E., Kaufer-Horwitz, M., Pérez-Lizaur, A.B., y Arroyo, P. Panamericana. México. pp: 571-596.

15. Vartanian L., Schwartz, M. 2007. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: A systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health.* 97(4):667-675.
16. Secretaría de Salud. Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria. Estrategia contra el sobrepeso y la obesidad. México: Secretaría de Salud. 2010.
17. Alwan, A. 2010. Burden: mortality, morbidity and risk factors. En: Global status report on noncommunicable diseases 2010. Alwan, A. World Health Organization. Switzerland. pp: 9-32.
18. Wang, Z., Yuan, D., Li, S., y Hou, S. 2017. Key factors involved in obesity development. *Springer.* 82(4): 201-208.
19. Organización Panamericana de la Salud. 2015. Alimentos y bebidas ultra-procesados en América Latina: tendencias, efecto sobre la obesidad e implicaciones para las políticas públicas. 2015. Dirección: http://www.iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/7698/9789275318645_esp.pdf. Fecha de actualización: 14/08/17. Acceso: 21/08/108
20. Qi, Q., Chu, A., Kang, J., Jensen, M., Curham, G., et al. 2012. Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity. *N. Engl. J. Med.* 367(15): 3-17.
21. Asociación Nacional de Productores de Refrescos y Aguas Carbonatadas. Dirección: <http://anprac.org.mx>. Fecha de actualización: 15/08/17. Acceso: 21/08/2018
22. Bray, G.A. 2013. Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or high fructose corn syrup pose a health risk for some people. *Adv Nutr.* 4: 220-225.
23. Malik, V., Popkin, B., Bray, G., Després, J., Willet, W. y Hu, F. 2010. Sugar-Sweetened Beverages and Risk of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 33 (11):2477-2483.
24. Carocho, M., Morales, P., y Ferreira, I. 2017. Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come. *Elsevier.* 107(1): 302-317.
25. Rodríguez-Burelo, M., Avalos-García, M. y López-Ramón, C. 2014. Consumo de bebidas de alto contenido calórico en México: un reto para la salud pública. *Redalyc.* (20) 1: 28-33.
26. Dubois, L., Girard, M. y Peterson, K. 2007. Regular sugar-sweetened beverage consumption between meals increases risk of overweight among preschool-aged children. *J Am Diet Assoc.* 107: 924-934.
27. Kim, J., Prescott, J. y Kim, K. 2017. Emotional responses to sweet food according to sweet liker status. *Food Qual.* 59: 1-7.
28. Plazas, M., y Johnson, S. 2008. Nutrición del preescolar y el escolar. En: *Nutriología Médica. 3ra Edición.* (ed) Casanueva, E., Kaufer-Horwitz, M., Pérez-Lizaur, A., y Arroyo, P. Panamericana, México. pp. 77-118

29. Grembecka, M. 2015. *Natural sweeteners in a human diet*. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 66(3): 195-202.
30. Cabezas-Zabala, C.C., Hernández-Torres, B.C., y Vargas-Zárate, M. 2016. Azúcares adicionados a los alimentos: efectos en la salud y regulación mundial. Revisión de la literatura. *Rev. Fac. Med.* 64(2): 319-329.
31. Olguín, M., Posadas, M., Revelant, G., Labourdette, V., Marinozzi, D., Venezia, M. y Zingale, M. 2015. Efectos del consumo elevado de fructosa y sacarosa sobre parámetros metabólicos en ratas obesas y diabéticas. *Rev Chil Nutr.* (42) 2: 151-156.
32. Valdés, S. 2006. Hidratos de carbono. En: *Química de los alimentos*. 4ta edición. (ed). Quintanar, E. y Badui, S. PEARSON. México, pp: 29-37.
33. Vasanti, S. 2015. 2015. Fructose and cardiometabolic health: what the evidence from sugar-sweetened beverages tell us. *J Am Coll Cardiol.* 66(14): 1615-1624.
34. Zhang, Y.H., An, T., Zhang, R.C., Zhou, Q., Huang, Y. y Zhang, J. 2013. Very high fructose intake increases serum LDL-cholesterol and total cholesterol: a meta-analysis of controlled feeding trials. *J Nutr.* 143:1391-1398.
35. Tappy, L. y Lé, K.A. 2010. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev.* 90:23-46.
36. DellaValle, D., Roe, L. y Rolls, B. 2005. Does the consumption of caloric and non-caloric beverages with a meal affect energy intake? *Appetite.* 44(2):187-93.
37. Ludwig, D. 2002. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA.* 287(18):2414-23.
38. Michael, I., Goran, L. y TaK-A, L. 2015. Dietary Sugars and Health. *J Nutr.* 1(2015): 12-27.
39. Stanhope, K., Medici, V. y Bremer, A. 2015. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr.* 101(6):1144-1154.
40. Bocarsly, M., Barson, J., Hauca, J., Hoebele, B., Leibowitz, S. y Avena, N. 2012. Effects of perinatal exposure to palatable diets on body weight and sensitivity to drugs of abuse in rats. *Elsevier.* 107 (2012): 568-575.
41. Gugusheff, J., Vithayahthil, M., Ong, Z. y Mulhausler, B. 2013. The effects of prenatal exposure to a "junk food" diet on offspring food preferences and fat deposition can be mitigated by improved nutrition during lactation. *J Dev Orig Health Dis.* 4(5): 348-357.
42. Adinoff, B. 2004. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv. Rev. Psychiatry.* 12 (1): 305-320.
43. Erlanson-Albertsson, C. 2005. How palatable food disrupts appetite regulation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* (97) 2: 61-73.
44. Bayol, S., Farrington, S., y Stickland, N. 2007. A maternal junk food diet in pregnancy and lactation exacerbated taste for junk food and a greater propensity for obesity in rat offspring. *Br. J. Nut.* 98(1): 843-851.

45. McMillen I. C., Robinson J. S. 2005. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol.* 85: 571–633.
46. Gugusheff, J., Yi Ong, Z., y Muhlhausler, B. 2015. The early origins of food preferences: targeting the critical windows of development. *FASEB JOURNAL.* 29: 365-373.
47. Wei-Li, L., Meng-Ling, C., Si-Si, L., Guo-Liang, L., Tian-Yuan, G., Pei, L., Yu-Mei, Q., Yue-Hua, Z., Ying, Q. y Gen-Hua, Z. 2013. Sweet Preference Modified by Early Experience in Mice and the Related Molecular Modulations on the Peripheral Pathway. *J Mol Neurosci.* (51):225-236.
48. Brion, M., Ness, A. R., Rogers, I., Emmett, P., Cribb, V., Davey-Smith, G. y Lawlor, D. A. 2010. Maternal macronutrient and energy intakes in pregnancy and offspring intake at 10 y: exploring parental comparisons and prenatal effects. *Am. J. Clin. Nutr.* 91: 748–756.
49. Ong, Z. Y., y Muhlhausler, S. 2011. Maternal “junk-food” feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB Journal.* 25(7): 2167-2179.
50. Kendig, M., Ekayanti, W., Stewart, H., Boakes, R. y Rooney, K. 2015. Metabolic effects of access to sucrose drink in female rats and transmission of some effects to their offspring. *PLoS ONE.* 10(7): 1-20.
51. Chang, G., Gaysinskaya, V. y Karatayev O. 2008. Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. *J Neurosci.* 28(46): 12107-12119.
52. Ribaroff, G.A., Wastnedge, E., Drake, A.J., Sharpe, R.M. y Chambers, T.J. 2017. Animal models of maternal high fat diet exposure and effects on metabolism in offspring: a meta-regression analysis. *Ob Rev.* 18: 673-686.
53. Toop, C.R., Muhlhausler, B.S., O’Dea, K. y Gentili, S. 2017. Impact of perinatal exposure to sucrose or high fructose corn syrup (HFCS-55) on adiposity and hepatic lipid composition in rat offspring. *J Physiol.* 13 (595): 4379-4398.
54. Mennella, J. A., y Beauchamp, G. K. 2002. Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Hum.* 68: 71-82.
55. Teegarden, S.L., Scott, A.N. y Bale, T.L. 2009. Early life exposure to a high fat diet promotes long-term changes in dietary preferences and central reward signaling. *Neuroscience.* (162) 2009: 924-932.
56. Geiger, B. M., Haburcak, M., Avena, N. M., Moyer, M. C., Hoebel, B. G., y Pothos, E. N. 2009. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience.* 159:1193–1199.
57. Silveira, P.P., Portella, A.K., Crema, L., Correa, M., Nieto, F.B., Diehl, L., Lucion, A.B., y Dalmaz, C. 2008. Both infantile stimulation and exposure to sweet food lead to an increased sweet food ingestion in adult life. *Physiol Behav.* 93: 877-882.

58. Tang, L., Tang, X., Xia, L., Hai-bo., YU., Zhi-guo, X., Xin-yuan, L., y Zhi-guang, Z. 2014. Effect of high-fat or high-glucose diet on obesity and visceral adipose tiddue in mice. *J Metab Dis.* 36(6): 614-619.
59. Alzamendi, A., Zubiría, G., Moreno, G., Portales, A., Spinedi, E. y Giovambattista, A. 2016. High risk of metabolic and adipose tissue dysfunctions in adult male progeny, due to prenatal and adulthood malnutrition induced by fructose rich diet. *Nutrients.* 8 (178): 1-15x.
60. Castellanos-Jankiewics, A., Rodríguez, S., Cardoso, G., Díaz, E., Tejero, B., del Bosque, L. y Carbó, R. 2015. Adipose tissue redistribution caused by an early consumption of a high sucrose diet in a rat model. *Nutr Hosp.* 31(6): 2546-2553.
61. Sari, E., Yesilkaya, E., Bolat, A., Topal, T., Altan, B., Fidanci, K., Saldir, M., Erdem, G., Gülgün, M., Gülcan-Kurt, Y. y Güven, A. 2015. Metabolic and histopathological effects of fructose intake during pregestation, gestation and lactation in rats and their offspring. *J Clin Ras Pediatr Endocrinol.* 7(1): 19-26.
62. Alzamendi, A., Zubiría, G., Moreno, G., Portales, A., Spinedi, E. y Giovambattista, A. 2016. High risk of metabolic and adipose tissue dysfunctions in adult male progeny, due to prenatal and adulthood malnutrition induced by fructose rich diet. *Nutrients.* 8 (178): 1-15.
63. Vucetic, Z., Kimmel, J., Totoki, K., Hollenbeck, E., y Reyes, T. 2010. Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. *Endo. J.* 151(10): 4756-4764.
64. Sahr, A. E., Sindelar, D. K., Alexander-Chacko, J. T., Eastwood, B. J., Mitch, C. H., and Statnick, M. A. 2008. Activation of mesolimbic dopamine neurons during novel and daily limited access to palatable food is blocked by the opioid antagonist LY255582. *Am. J. Physiol.* (295): 463-471.
65. Ong, Z. Y. y Muhlhausler, B. S. 2014. Consuming a low-fat diet from weaning to adulthood reverses the programming of food preferences in male, but not in female, offspring of 'junk food'-fed rat dams. *Acta Physiol.* (210):127–141.
66. Envigo. Product guide. Research models and services. Dirección: <https://www.envigo.com/>. Fecha de actualización: 01/10/2018. Acceso: 14/12/2018.

Anexos

Anexo 1. Peso de las crías de rata Wistar 7 días después del destete

| Machos | | | | |
|------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Grupos (<i>n</i> =24) | | | | |
| | Control (<i>n</i> =12) | Sacarosa (<i>n</i> =12) | Alta Fructosa (<i>n</i> =12) | Dextrosa (<i>n</i> =12) |
| Peso en gramos | 48.50±2.38 ^a | 71.91±2.18 ^c | 68.90±1.49 ^c | 56.91±3.12 ^b |
| Hembras | | | | |
| Grupos (<i>n</i> =24) | | | | |
| | Control (<i>n</i> =12) | Sacarosa (<i>n</i> =12) | Alta Fructosa (<i>n</i> =12) | Dextrosa (<i>n</i> =12) |
| Peso en gramos | 49.04±1.88 ^a | 67.66±1.88 ^c | 62.08±1.54 ^c | 58.45±2.61 ^b |

Los valores representan el promedio de los pesos ± el error estándar de la media. Las letras diferentes indican diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de una vía *Post Hoc* Tukey, $p < 0.05$).

Anexo 2. Indicadores metabólicos de las crías de rata Wistar 7 días después del destete

| Machos | | | | |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Indicador (mg/dL) | Grupos <i>n</i> =24 | | | |
| | Control (<i>n</i> =6) | Sacarosa (<i>n</i> =6) | Alta Fructosa (<i>n</i> =6) | Dextrosa (<i>n</i> =6) |
| Glucosa | 89.48±6.67 ^{ab} | 110.90±9.43 ^b | 61.81±3.36 ^a | 85.03±13.69 ^{ab} |
| TG | 208.62±6.59 ^a | 201.50±10.71 ^a | 218.83±3.97 ^a | 2014.50±12.29 ^a |
| CT | 192.75±5.04 ^b | 202.00±15.00 ^b | 199.33±19.53 ^b | 161.87±5.40 ^a |
| Hembras | | | | |
| Indicador (mg/dL) | Grupos <i>n</i> =24 | | | |
| | Control (<i>n</i> =6) | Sacarosa (<i>n</i> =6) | Alta Fructosa (<i>n</i> =6) | Dextrosa (<i>n</i> =6) |
| Glucosa | 71.28±1.51 ^a | 96.98±10.57 ^a | 83.06±13.60 ^a | 81.91±4.44 ^a |
| TG | 214.00±9.24 ^{ab} | 183.33±9.43 ^a | 193.83±6.70 ^{ab} | 223.00±7.47 ^b |
| CT | 188.16±9.17 ^{ab} | 188.16±8.69 ^b | 153.33±3.80 ^a | 160.16±3.49 ^a |

Los datos representan el valor promedio ± error estándar de la media de glucosa, triacilglicéridos (TG) y colesterol total (CT). Las letras diferentes en cada fila indican diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de una vía *Post Hoc* Tukey, *p* <0.05).

Anexo 3. Peso corporal de las crías de rata Wistar macho y hembra durante el *test* de alimento

| Machos (n=24) | | | | |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Peso en gramos | | | | |
| Semana | Control n=6 | Sacarosa n=6 | Alta Fructosa n=6 | Dextrosa n=6 |
| 0 | 48.5±2.38 ^a | 70.66±1.35 ^c | 69.80±1.59 ^c | 53.50±2.24 ^b |
| 1 | 75.33±0.88 ^a | 115.00±2.32 ^b | 106.40±2.67 ^b | 80.00±3.09 ^a |
| 2 | 106.33±3.17 ^a | 148.00±2.48 ^c | 140.00±3.56 ^c | 121.50±4.09 ^b |
| 3 | 140.00±4.72 ^a | 190.00±3.27 ^b | 177.60±3.14 ^b | 150.00±4.87 ^a |
| 4 | 184.33±6.64 ^a | 220.50±3.92 ^b | 208.00±8.36 ^{ab} | 192.33±6.65 ^a |
| 5 | 219.00±7.57 ^a | 251.66±4.56 ^b | 249.00±2.70 ^b | 220.16±7.50 ^a |
| 6 | 248.33±8.56 ^a | 266.66±5.85 ^a | 266.00±3.70 ^a | 257.33±8.84 ^a |

| Hembras (n=24) | | | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Peso en gramos | | | | |
| Semana | Control n=6 | Sacarosa n=6 | Alta Fructosa n=6 | Dextrosa n=6 |
| 0 | 49.04±1.88 ^a | 72.00±2.81 ^c | 60.50±0.84 ^b | 57.50±4.09 ^b |
| 1 | 79.33±1.38 ^a | 104.83±3.40 ^b | 88.66±3.97 ^a | 79.00±4.87 ^a |
| 2 | 104.83±1.86 ^a | 129.50±3.52 ^b | 111.16±4.55 ^a | 110.16±6.51 ^a |
| 3 | 127.00±2.03 ^a | 153.66±5.25 ^b | 136.33±6.74 ^{ab} | 124.66±5.95 ^a |
| 4 | 145.00±2.36 ^a | 177.83±4.00 ^b | 159.16±6.75 ^{ab} | 155.33±6.03 ^a |
| 5 | 157.50±3.37 ^a | 192.66±5.60 ^b | 172.33±7.78 ^{ab} | 170.83±6.00 ^{ab} |
| 6 | 163.33±3.81 ^a | 198.66±6.07 ^b | 184.00±8.06 ^{ab} | 193.83±5.51 ^b |

Los valores representan el promedio del peso registrado durante el *test* de alimento ± error estándar de la media. Las letras diferentes en cada fila indican diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de una vía *Post Hoc* Tukey, $p < 0.05$).

Anexo 4. Formulación del alimento estándar para roedor (AE) y del alimento alto en grasa (AAG).

Alimento estándar (AE) Ingredientes para 100 gramos

| Ingrediente | gramos |
|-----------------|--------|
| Alimento 5008 | 60.0 |
| Almidón de maíz | 18.6 |
| Dextrina | 7.5 |
| Maltodextrina | 7.5 |
| Sacarosa | 5.0 |
| Minerales | 1.4 |
| Vitaminas | 0.4 |

Alimento alto en grasa (AAG) Ingredientes para 100 gramos

| Ingrediente | gramos |
|-----------------|--------|
| Alimento 5008 | 50.0 |
| Almidón de maíz | 13.3 |
| Dextrina | 5.0 |
| Maltodextrina | 5.0 |
| Caseína | 2.2 |
| Mantequilla | 36.7 |
| Minerales | 1.7 |
| Vitaminas | 0.5 |

Anexo 5. Peso corporal promedio de las ratas Wistar

| Wistar Han [®] | | |
|---|-------------------|---------|
| NOMENCLATURE: RccHan [®] :WIST | | |
| WEIGHT (g) | Approx age (days) | |
| | MALE | FEMALE |
| 35-49 | 21 - 24 | 21 -24 |
| 50-74 | 25 - 30 | 25 - 31 |
| 75-99 | 31 - 36 | 32 - 43 |
| 100-124 | 37 - 42 | 44 - 54 |
| 125-149 | 43 - 47 | 55 - 65 |
| 150-174 | 48 - 54 | 66 - 76 |
| 175-199 | 55 - 60 | 77 - 85 |
| 200-224 | 61 - 66 | 86+ |
| 225-249 | 67 - 73 | |
| 250-274 | 74 - 79 | |
| 275-299 | 80 - 85 | |
| 300-324 | 86+ | |
| 325-349 | | |
| 350-374 | | |
| 375-399 | | |
| Untimed pregnant* | | |
| Timed mated* | | |
| Female with litter | | |
| Proven breeder | | |
| Retired breeder | | |

Fuente: *Envigo us product guide. Research models and services*. Envigo. Dirección: <https://www.envigo.com/>. Fecha de actualización: 01/10/2018. Acceso: 14/12/2018.

Anexo 6. Dictamen de aprobación del protocolo experimental



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
CIECUAL
RESULTADO DE LA REVISIÓN Y EVALUACIÓN

| | | | | |
|---|----------------------|---|-------------|---------------|
| INSTITUCION (Subdirección, Departamento o área de trabajo): ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN, IC Sa. | | FECHA SOLICITUD: 13/3/2017 | | |
| PROYECTO: <i>Efecto de la exposición a dietas altas en grasas, bebidas calóricas y no calóricas durante la gestación y lactancia materna en preferencias de alimentos, indicadores metabólicos, adiposidad y expresión de genes de la vía dopaminérgica en las crías de ratas Wistar</i> | | Responsable del Proyecto: 130317 Dra. Diana Patricia Olivo Ramírez Dra. Guadalupe López Rodríguez Ext. 4316 | | |
| ASPECTOS A EVALUAR: | RESULTADO | | | |
| | ACEPTABLE | NO ACEPTABLE | SUGERENCIAS | |
| JUSTIFICACION DEL USO DE ANIMALES DE LABORATORIO | X | | | |
| BIENESTAR Y ESTRÉS ANIMAL | X | | | |
| PROCEDIMIENTOS Y CUIDADOS APLICADOS EN EL ANIMAL | X | | | |
| ASPECTOS ETICOS DEL PROTOCOLO | X | | | |
| PUNTO FINAL Y EUTANASIA | X | | | |
| OBSERVACIONES GENERALES: <i>Se sugiere utilizar un mapa del cerebro de la rata para la localización y extracción de la región del estriado ventral y el hipotálamo.</i> | | | | |
| FECHA DE REVISIÓN: | RESULTADO | SI | NO | OBSERVACIONES |
| 17/3/2017 | Aprobado | X | | |
| | Negado | | | |
| | Propuesta de Cambios | | | |
| Presidentes del CIECUAL Dr. Héctor Antonio Ponce Monter | | Director del Bioterio Ing. Daniel Ramírez Rico. | | |

[Handwritten signature of Dr. Héctor Antonio Ponce Monter]

[Handwritten signature of Ing. Daniel Ramírez Rico]

Recibi original
[Handwritten signature]
Dra Aranzobel
28/03/17

