



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EFFECTO DEL CONSUMO CRÓNICO DE EDULCORANTES
CALÓRICOS SOBRE LA HOMEOSTASIS ENERGÉTICA EN
RATAS WISTAR: PATRONES DE GANANCIA DE MASA
CORPORAL Y LOS NIVELES SÉRICOS DE GLUCOSA Y
TRIGLICÉRIDOS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO DE ALIMENTOS

PRESENTA

DIEGO AUGUSTO TERCERO REYES



Ciudad de México, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dra. María del Carmen Durán Domínguez de Bazúa

VOCAL: M. en C. Agustín Reyo Herrera

SECRETARIO: M. en A.I. Landy Irene Ramírez Burgos

1er SUPLENTE: Dra. Marisela Bernal González

2do SUPLENTE: M. en C. Rolando Salvador García Gómez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

- Laboratorios 301, 302 y 303 del Conjunto E de la Facultad de Química, UNAM
- Unidad de Experimentación Animal (UNEXA), Conjunto E, Facultad de Química, UNAM

ASESORA DEL TEMA:

Dra. María del Carmen Durán Domínguez de Bazúa

SUPERVISOR TÉCNICO:

M en C. Rolando Salvador García Gómez

SUSTENTANTE

Diego Augusto Tercero Reyes

RECONOCIMIENTOS

Al proyecto PAPIIT IN217619 de la DGAPA de la UNAM “Efecto del consumo de edulcorantes sobre la actividad de las enzimas reguladoras de la glucólisis y lipogénesis en extractos de hepatocitos y sus implicaciones metabólicas sobre el exceso de masa corporal y la obesidad” por el apoyo recibido para la adquisición de los materiales y reactivos conducentes para la realización de esta tesis. Asimismo, se recibió apoyo de la DGAPA de la UNAM mediante los proyectos PAPIME Claves EN-103704, PE-101709 y PE-1005-14 y del Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM (PAIP) Claves 50009065 y 50009067 para los materiales y equipos pequeños para la innovación en la docencia (asignatura Estancia Estudiantil)

A la Dra. María del Carmen Durán Domínguez de Bazúa por su orientación y apoyo a lo largo de la realización de esta tesis

Al Maestro Rolando García Gómez por el apoyo, la supervisión técnica recibida en todo momento y su ayuda durante la parte experimental de esta tesis

Al Cand. Dr. M. en C. Samuel Mendoza Pérez, por el apoyo recibido y su gran amistad

Al personal de la Unidad de Experimentación Animal (UNEXA) del Conjunto E de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM por su apoyo incondicional en todas las fases de la investigación, así como al personal de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, especialmente al M. en C. Gerardo Salas Garrido

Al personal académico, administrativo y operativo de los Laboratorios 301, 302 y 303 de Ingeniería Química Ambiental y de Química Ambiental por el apoyo de material y equipo brindado

A los honorables miembros del jurado revisor por sus valiosas aportaciones a este trabajo

Código de Ética

"Declaro conocer el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, plasmado en la Legislación Universitaria. Con base en las definiciones de integridad y honestidad ahí especificadas, aseguro mediante mi firma al calce que el presente trabajo es original y enteramente de mi autoría. Todas las citas de, o referencias a, las obras de otros autores aparecen debida y adecuadamente señaladas, así como acreditadas mediante los recursos editoriales convencionales"

Diego Augusto Tercero Reyes

ÍNDICE

	Página
Resumen	xv
1. PROBLEMÁTICA	1
1.1. Introducción	1
1.2. Hipótesis	2
1.3. Objetivo general	2
1.4. Objetivos específicos	2
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Obesidad y exceso de masa corporal	3
2.1.1. Exceso de masa corporal y obesidad en México	7
2.1.2. Diabetes mellitus	11
2.1.2.1. El papel de la insulina en el metabolismo de la glucosa	12
2.1.2.2. Clasificación de la <i>diabetes mellitus</i>	13
2.2. Justificación del tema	15
3. ANTECEDENTES	16
3.1. Edulcorantes nutritivos o que proveen energía	16
3.2. Monosacáridos o monoglúcidos	16
3.2.1. Glucosa	17
3.2.1.1. Obtención de glucosa en la industria alimentaria	19
3.2.2. Fructosa	20
3.2.2.1. Obtención de fructosa en la industria alimentaria	22
3.2.3. Sacarosa	23
3.2.3.1. Obtención de la sacarosa en la industria alimentaria	24
3.4. Triglicéridos o triacilglicéridos	24
3.5. Metabolismo de carbohidratos y lípidos	26
4. METODOLOGÍA	28
4.1. Diseño experimental	29
4.2. Análisis estadísticos	31
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33
5.1. Incremento de la masa corporal para ratas hembra y macho	33
5.2. Ingesta de la bebida en ratas macho y hembra	38
5.3. Ingesta de alimento para ratas macho y hembra	42
5.4. Ingesta energética calculada para ratas macho y hembra	47
5.5. Niveles séricos de glucosa y triglicéridos en ratas macho y hembra	51
5.5.1. Glucosa	51
5.5.2. Triglicéridos	57
5.6. Resultados globales sobre la ingesta energética, de bebida y de alimento	66

	Página	
6.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	69
6.1.	Conclusiones	69
6.2.	Recomendaciones	70
ANEXOS		71
Anexo A	Evidencia fotográfica	71
Anexo B	Resultados estadísticos	72
Anexo C	Pertinencia de usar el IMC como referente oficial	77
	Datos de las conferencias del PUAL y artículo de Nuttal (2015)	
Anexo D	Disposición controlada de los residuos de esta investigación	96
BIBLIOGRAFÍA		97

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA		Página
2.1	Clasificación de exceso de masa corporal y obesidad calculados con el IMC (DOF, 2010; OMS, 2019a)	4
2.2	Principales factores de riesgo para el desarrollo de <i>diabetes mellitus</i> gestacional (Duarte-Gardea et al., 2004)	15
3.1	Niveles séricos de triglicéridos en ayuno (American Heart Association, 2012)	26
4.1	Composición nutrimental de la dieta Teklad Global 18s (Envigo, 2015)	29
5.1	Análisis de Varianza (ANDEVA) de la masa corporal en ratas macho y hembra al día 289, con un 95% de confianza	33
5.2	Medias por mínimos cuadrados para ganancia de masa corporal con intervalos de confianza del 95.0%	34
5.3	Resumen estadístico sobre el incremento en masa corporal de ratas hembras al día 289	34
5.4	Análisis de varianza (ANDEVA), del incremento de masa coporal en ratas hembra al día 289 con un 95.0% de confianza	37
5.5	Resumen estadístico sobre el incremento en masa corporal de ratas macho al día 289 de experimentación	37
5.6	Análisis de varianza (ANDEVA) del incremento de la masa coporal en ratas macho al día 289 con un 95.0% de confianza	38
5.7	Prueba de la mediana de Mood para bebida ingerida acumulada en ratas macho al día 289 de experimentación con un 95.0% de confianza	40
5.8	Prueba de la Mediana de Mood para bebida ingerida por ratas hembra al día 289 de experimentación con un 95.0% de confianza	41
5.9	Prueba de la mediana de Mood para alimento ingerido en ratas macho al día 289 de experimentación con un 95.0% de confianza	45
5.10	Prueba de la mediana de Mood para alimento ingerido en ratas hembra al día 289 de experimentación con un 95.0% de confianza	46

TABLA		Página
5.11	Prueba de la mediana de Mood para ingesta de energía en ratas macho al día 289 de experimentación con un 95.0% de confianza	49
5.12	Prueba de la mediana de Mood para ingesta de energía en ratas hembra al día 289 de experimentación con un 95.0% de confianza	50
5.13	Análisis de varianza (ANDEVA) de tres vías de los niveles séricos de glucosa en ratas macho y hembra a los 4 y 9 meses de experimentación con un 95.0% de confianza	52
5.14	Determinación de medias por mínimos cuadrados para los niveles séricos de glucosa	54
5.15	Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de glucosa en ratas macho a los 4 y 9 meses de experimentación con un 95.0% de confianza	55
5.16	Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de glucosa en ratas hembra a los 4 y 9 meses de experimentación con un 95.0% de confianza	56
5.17	Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho y hembra a los 4 y 9 meses de experimentación con un 95.0% de confianza	58
5.18	Determinación de medias por mínimos cuadrados para los niveles séricos de glucosa	59
5.19	Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho a los 4 meses de experimentación con un 95.0% de confianza	60
5.20	Resumen estadístico sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho tras 4 meses de experimentación	61
5.21	Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho a los 9 meses de experimentación con un 95.0% de confianza	62
5.22	Resumen estadístico sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho tras 9 meses de experimentación	62
5.23	Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra a los 4 meses de experimentación con un 95.0% de confianza	63
5.24	Resumen estadístico sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra tras 4 meses de experimentación	63
5.25	Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra a los 9 meses de experimentación con un 95.0% de confianza	65
5.26	Resumen estadístico sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra tras 9 meses de experimentación	65
5.27	Porcentaje de variación sobre ganancia de masa corporal y glucosa y triglicéridos y las ingestas de alimento, de bebida y de energía, con respecto del grupo control de ratas macho	67
5.28	Porcentaje de variación sobre ganancia de masa corporal y glucosa y triglicéridos, las ingestas de alimento, de bebida y de energía, con respecto del grupo control de ratas hembra	68

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURAS		Página
2.1	Proyecciones del porcentaje de obesidad en distintas poblaciones según la OCDE obtenidos de encuestas específicas (Devaux et al., 2017)	6
2.2	Prevalencia del exceso de masa corporal y obesidad en diferentes grupos de varias edades encuestados (INSP, 2016) *Encuestada y a la que se le determinó el IMC (Ver Anexo C y artículo del Nutall, 2015)	8
2.3	Porcentaje de alimentos ingeridos por la población escolar, adolescente y adulta encuestada en México (INSP, 2016)	9
2.4	Número de casos de <i>diabetes mellitus</i> en México por cada 100 mil habitantes (INEGI, 2018)	12
2.5	Principales causas de mortalidad en México (FMD, 2018)	12
2.6	Homeostasis de la glucosa (Modificada de Ahmad, 2013)	13
3.1	Estructura de la glucosa (Derrickson, 2018)	17
3.2	Ecuación general de la oxidación de la glucosa (Derrickson, 2018)	17
3.3	Rutas metabólicas involucradas en la respiración celular. 1: Glucólisis, 2: Formación de acetil-CoA, 3: Ciclo de Krebs, 4. Cadena de transporte de electrones (Derrickson, 2018)	18
3.4	Estructura de la fructosa (Badui-Dergal, 2012)	20
3.5	Ruta metabólica de la fructosa (Modificada de Harper et al., 2013)	22
3.6	Estructura de la sacarosa (Harper <i>et al.</i> , 2013)	23
3.7	Estructura general de los triacilgliceroles (Harper <i>et al.</i> , 2013)	25
4.1	Diagrama de bloques referente al consumo crónico de edulcorantes calóricos en ratas macho y hembra de ratas Wistar	28
4.2	Diagrama de bloques para la medida de los niveles séricos de glucosa y triglicéridos	29
5.1	Curva de ganancia de masa corporal en ratas hembra tras 289 días de experimentación	35
5.2	Curva de ganancia de masa corporal en ratas macho tras 289 días de experimentación	36
5.3	Ingesta diaria de bebida al día 289 en ratas macho	38
5.4	Ingesta diaria de bebida al día 289 en ratas hembra	39
5.5	Diagrama de cajas y bigotes de bebida ingerida por ratas macho al día 289	41
5.6	Diagrama de cajas y bigotes de bebida ingerida por ratas hembra al día 289	42
5.7	Ingesta diaria de alimento al día 289 en ratas macho	43
5.8	Ingesta diaria de alimento al día 289 en ratas hembra	44
5.9	Diagrama de cajas y bigotes sobre ingesta de alimento para ratas macho, al día 289	45
5.10	Diagrama de cajas y bigotes sobre la ingesta de alimento para ratas hembra al día 289	46
5.11	Media de ingesta diaria energética para ratas macho al día 289	48
5.12	Media de ingesta diaria energética para ratas hembra al día 289	48
5.13	Diagrama de cajas y bigotes sobre la ingesta energética para ratas	50

FIGURAS		Página
	macho al día 289	
5.14	Diagrama de cajas y bigotes sobre la ingesta energética para ratas hembra al día 289	51
5.15	Interacciones sobre los niveles séricos de glucosa en ratas machos y hembras a los 4 y 9 meses con un 95% de confianza	53
5.16	Diagrama de cajas y bigotes sobre los niveles séricos de glucosa en ratas macho a los 4 y 9 meses de experimentación	55
5.17	Diagrama de cajas y bigotes sobre los niveles séricos de glucosa en ratas hembra a los 4 y 9 meses de experimentación	56
5.18	Interacciones sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho y hembra a los 4 y 9 meses de experimentación	60
5.19	Diagrama de cajas y bigotes sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho al cuarto mes de experimentación	61
5.20	Diagrama de cajas y bigotes sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho al noveno mes de experimentación	62
5.21	Diagrama de cajas y bigotes sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra al cuarto mes de experimentación	64
5.22	Diagrama de cajas y bigotes sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra al noveno mes de experimentación	65
A1.	Acomodo de ratas hembra en sus jaulas	71
A2.	Acomodo de ratas macho en sus jaulas	71
A3.	Soluciones de edulcorantes	71
A4.	Desinfección de cola con etanol	71
A5.	Punción con aguja en cola de rata hembra	71
A6.	Análisis de niveles séricos de triglicéridos	71
A7.	Análisis de niveles séricos de glucosa	71

Glosario de términos

Ad libitum: Expresión del latín que significa a voluntad o al gusto.

Aditivos alimentarios: Son sustancias empleadas en la producción de un alimento con la finalidad de impartir un sabor, mejorar sus atributos sensoriales y mantener o mejorar la inocuidad de un alimento.

ANDEVA: Análisis de varianza, por sus siglas en inglés (*ANOVA, analysis of variance*).

ATP: Adenosín trifosfato, como su nombre lo indica, es una molécula formada por un grupo adenosina y un grupo trifosfato.

Caloría: Unidad de medida para expresar la cantidad de energía requerida para elevar 1°C la temperatura de 1 gramo de agua.

Carbohidratos: Son compuestos orgánicos formados por carbono, hidrógeno y oxígeno. De fórmula general $C_x(H_2O)_n$.

Colesterol: Es el lípido más abundante en alimentos de origen animal y es precursor para la formación de vitamina D y de otras hormonas.

Colesterol HDL: Por sus siglas en inglés, *high density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidad). También es conocido por el nombre de colesterol bueno debido al transporte reverso de colesterol dentro del torrente sanguíneo.

Defunciones: Se refiere a la muerte de una o más personas.

***Diabetes mellitus* tipo 1**: Condición en la que la producción de insulina es deficiente o nula debido al mal funcionamiento de las células beta del páncreas. Las personas que padecen esta enfermedad necesitan administrarse insulina.

***Diabetes mellitus* tipo 2**: Condición con la que el páncreas aún produce insulina, pero el organismo es incapaz de utilizarlo para nivelar los niveles de glucosa en la sangre. La capacidad del páncreas se ve mermada conforme la diabetes tipo 2 avanza.

Edulcorantes: Aditivos alimentarios que se emplean para impartir y resaltar el sabor dulce en un alimento.

Enfermedades crónico-degenerativas: Son enfermedades de larga duración y en casi todos los casos, su progresión es lenta.

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en México.

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, por sus siglas en inglés, *Food and Agriculture Organization*.

FMD: Federación Mexicana de Diabetes.

Glúcidos: Grupo de moléculas químicas con estructuras provenientes de la glucosa.

Glucagón: Hormona producida por las células α del páncreas y que se encarga de regular los niveles de glucosa en sangre.

Glucógeno: Polisacárido formado por moléculas de glucosa que se encuentran unidas por enlaces α (1,4).

Glucólisis: Proceso metabólico en el que se lleva a cabo la oxidación de la glucosa con la finalidad de obtener energía en forma de ATP.

GLUT 4: Transportador de glucosa tipo 4 (*glucose transporter 4*, por sus siglas en inglés).

Grasa saturada: Lípidos (ver lípidos), que en su estructura no presentan dobles enlaces. Estas grasas son sólidas o semisólidas a temperatura ambiente

HFCS: Jarabe de maíz alto en fructosa, (*high fructose corn syrup*, por sus siglas en inglés).

Hiperglucemia: Estado clínico en el cual los niveles de glucosa en sangre son elevados.

Homeostasis: Es la capacidad que el organismo tiene para regular y mantener sus condiciones internas.

Homocedasticidad: Es una propiedad fundamental del modelo de regresión lineal general y está dentro de sus supuestos clásicos básicos. Es un escalar constante para todo i , lo que significaría que habría una distribución de probabilidad de idéntica amplitud para cada

variable aleatoria. Es la característica de un modelo, matemático o estadístico, en el que la varianza de los errores es constante en función del tiempo.

IDF: Federación Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, por sus siglas en inglés).

IMC: Índice de masa corporal.

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía (antes Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática), de México.

INSP: Instituto Nacional de Salud Pública (México).

Insulina: Hormona producida por las células β del páncreas encargada de regular los niveles de glucosa en sangre.

kcal: Unidad de medida térmica, kilocalorías.

Lípidos: Compuestos orgánicos constituidos por carbono, oxígeno e hidrógeno que integran cadenas hidrocarbonadas alifáticas o aromáticas.

Lipogénesis: Proceso metabólico en el que el exceso de glucosa en la sangre es almacenado en forma de grasa.

Masa corporal: Se refiere a la masa de los especímenes.

Metabolismo: Se refiere a todos los procesos físicos o químicos que un organismo lleva a cabo para la obtención o liberación de energía.

Morbimortalidad: Muertes causadas por enfermedades crónicas.

Obesidad: Es un estado patológico caracterizado por el exceso de masa corporal y grasa en el cuerpo.

Obesidad abdominal: Se refiere a la acumulación de grasa en la región abdominal del cuerpo.

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Patogénesis: Se refiere al origen y desarrollo de enfermedades.

Polidipsia: Es la necesidad exagerada de beber agua. Generalmente es patológica y está relacionada con enfermedades como la *diabetes mellitus*.

Polifagia: Sensación incontenible del hambre que se presenta durante la diabetes.

Poliuria: Estado en el que cuerpo excreta orina en abundancia.

Presión arterial: Fuerza que la sangre ejerce sobre las paredes de las arterias.

Sedentarismo: Se refiere a la disminución o la falta de actividad física de un individuo.

Seguridad alimentaria: Es cuando todos los individuos de una población tienen acceso físico, social y económico permanente a alimentos seguros, inocuos y nutritivos.

Síndrome metabólico: Síndrome que se presenta cuando un individuo presenta resistencia a la insulina, alteraciones en los niveles de glucosa en la sangre, hipertensión arterial, obesidad y altos niveles de triglicéridos, principalmente.

TAG: Triacilglicéridos o triglicéridos

Triglicéridos: Son los principales tipos de lípidos que abundan en el cuerpo y están formados por una molécula de glicerol y tres moléculas de ácidos grasos.

UNEXA: Unidad de Experimentación Animal de la Facultad de Química, UNAM.

Nota: Esta tesis usa el punto decimal (DOF, 2009)

RESUMEN

Dentro de la industria de los alimentos, los edulcorantes naturales tales como la sacarosa, (popularmente conocida como azúcar de mesa), la fructosa y la glucosa, son ampliamente utilizados en la producción de una gran variedad de alimentos con el objetivo de impartirles el dulzor a los mismos. Sin embargo, el consumo desmedido de estos glúcidos puede tener un impacto primordial dentro de la salud del individuo que los consume; principalmente en la ganancia de masa corporal. Las principales causas de mortalidad en México están relacionadas tanto con la obesidad, así como con otras enfermedades que se derivan a partir del exceso de masa corporal de un individuo. En esta tesis de investigación se estudiaron los efectos a largo plazo que pudiera ocasionar el consumo crónico de edulcorantes calóricos en ratas hembra y macho de la estirpe Wistar. Para ello, se suministraron soluciones endulzadas con fructosa (7%), glucosa (14%), sacarosa (10%) y un grupo control (agua potable) por separado. Cada grupo de estudio tuvo 5 ratas macho y 5 ratas hembra (40 ratas en total). Tras 289 días de experimentación se analizaron los patrones de ingesta de alimento y de bebida, la ingesta energética y los niveles séricos de glucosa y triglicéridos. Estos últimos se analizaron a los 4 y 9 meses de experimentación. Entre los resultados sobresalientes se encontró que, para las hembras, el grupo que presentó la mayor ganancia de masa corporal fue el de glucosa; sin embargo, ningún grupo presentó diferencias estadísticamente significativas ($P > 0.05$) y todos los grupos se encontraron dentro de los rangos normales reportados por el proveedor. Los grupos de glucosa y de sacarosa de las ratas hembra, fueron las que presentaron la mayor ingesta de bebida a los 289 días, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los mismos. Para el caso de la ingesta de alimento para las ratas hembra, el grupo control fue el que presentó la mayor cantidad de alimento ingerido, siendo estadísticamente diferente a los demás grupos de estudio ($P < 0.05$). El grupo de ratas hembra que ingirió glucosa presentó la mayor ingesta energética calculada, siendo estadísticamente diferente a todos los demás ($P < 0.05$). Por otra parte, hubo diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.05$) en cuanto a los niveles séricos de glucosa en sangre para las ratas hembra a los 4 y 9 meses, siendo el grupo que bebió glucosa el que presentó los mayores niveles de glucosa sérica. En cuanto a los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra, el grupo que presentó los niveles más altos de triglicéridos tras 4 y 9 meses de experimentación fueron los grupos de sacarosa y glucosa respectivamente, y únicamente fueron estadísticamente diferentes ($P < 0.05$) los grupos monitoreados tras 4 meses. En cuanto a las ratas macho, el grupo que presentó la mayor ganancia de masa corporal fue el grupo que bebió fructosa, no presentando alguna diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.05$) con los demás grupos que ingirieron edulcorantes y encontrándose fuera de los rangos normales reportados por el proveedor. En cuanto a la ingesta de bebida en ratas macho, el grupo que consumió la mayor cantidad de bebida al día 289 fue el grupo que bebió sacarosa, el cual presentó diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.05$) frente al grupo control y el grupo de fructosa, no así el grupo que bebió glucosa. El grupo control fue el grupo que ingirió la mayor cantidad de alimento a lo largo del bioensayo y todos los grupos fueron estadísticamente diferentes entre sí ($P < 0.05$). El grupo que bebió glucosa fue el grupo que obtuvo la mayor ingesta energética calculada tras 289 días, este mismo grupo presentó una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$) en comparación con los demás grupos bajo estudio. El grupo de ratas macho que bebió glucosa fue el que presentó los niveles séricos de glucosa más altos; sin embargo, este grupo no presentó una diferencia estadísticamente significativa entre sí ($P > 0.05$). Por último, en cuanto a los niveles séricos de triglicéridos, el grupo que presentó los niveles más altos a los 4 y 9 meses fue el grupo que bebió glucosa. Tras 4 y 9 meses ambos seguimientos presentaron diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$ y $P < 0.05$), respectivamente. El consumo crónico de edulcorantes calóricos, junto con el consumo de una dieta balanceada, no necesariamente promueve la ganancia de masa corporal, pero en este caso sí provocó cambios en las tendencias de consumo de alimento y bebida debido a la ingesta de bebida endulzada con edulcorante, así como cambios en las concentraciones de parámetros metabólicos como los niveles triglicéridos en suero sanguíneo.

Palabras clave: Edulcorante, sacarosa, glucosa, fructosa, triglicéridos, ratas Wistar, ganancia de masa corporal, homeostasis energética

CAPÍTULO 1

PROBLEMÁTICA

1.1. Introducción

Durante los últimos años, la *diabetes mellitus* (DM) ha cobrado millones de vidas alrededor del mundo. Actualmente México ocupa el segundo lugar con el mayor número de personas que padecen DM dentro de América del Norte, de acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (*IDF* por sus siglas en inglés), donde 1 de cada 7 personas adultas padecen esta enfermedad siendo una de las principales causas de decesos en México (*IDF*, 2017).

El incremento de la prevalencia del exceso de masa corporal y la obesidad, así como sus comorbilidades (dos o más enfermedades en un individuo) ha tenido un rápido incremento en México. Tan sólo en el periodo de 1987 a 2000 se registró un incremento del 47% de los decesos asociados con DM tipo 2. Esta epidemia avanzó del noveno hasta el segundo lugar en decesos causados por DM tipo 2 con cerca de 83,000 defunciones (*Aguilar-Salinas et al.*, 2013).

En la actualidad, se sabe que la DM se encuentra relacionada con un conjunto de alteraciones metabólicas que se definen como “síndrome metabólico”. El síndrome metabólico se diagnostica cuando al menos 3 de las siguientes alteraciones metabólicas se presentan: obesidad abdominal, bajos niveles de colesterol (*HDL*), aumento en la presión arterial y aumento en la concentración de triglicéridos (*Standen y Anderson*, 2019).

Dentro del conjunto de aditivos alimentarios que son empleados en la industria alimentaria se encuentran los edulcorantes que imparten el sabor dulce a los alimentos. Algunos de ellos son de tipo natural (edulcorantes nutritivos o calóricos) y otros que son de origen sintético (edulcorantes no nutritivos o hipocalóricos) (*García-Almeida et al.*, 2013).

La FAO define como edulcorantes a los productos utilizados para endulzar, derivados de cultivos azucareros, remolacheros, de cereales, de frutas o de la leche o los producidos por insectos (*FAO*, 2019). Actualmente, de manera sobre-simplista, se ha atribuido que la

principal causa de exceso de masa corporal y obesidad se debe a un balance energético positivo por el supuesto consumo excesivo de alimentos ricos en glúcidos simples y en grasas saturadas. Nadie ha comentado sobre la ingestión de muchas sustancias químicas que se adicionan a los alimentos y que en los últimos cincuenta años inundan el mercado de alimentos y bebidas procesadas.

1.2. Hipótesis

Debido al consumo crónico de soluciones de edulcorantes nutritivos o calóricos como lo son la fructosa, la glucosa y la sacarosa; el balance homeostático energético y metabólico en ratas hembra y macho de la cepa Wistar se verá modificado de manera que las ratas ganarán más masa corporal al pasar los días de experimentación en contraste con un grupo control que únicamente ingiere agua potable.

1.3. Objetivo general

Estudiar el efecto del consumo crónico de edulcorantes nutritivos o calóricos sobre la homeostasis energética de ratas Wistar mediante patrones de ganancia de masa corporal y niveles séricos de glucosa y triglicéridos

1.4. Objetivos específicos

- Suministrar los edulcorantes nutritivos o calóricos: fructosa, glucosa y sacarosa, diluidos en el agua para beber de manera *ad libitum* usando como control dos grupos de ratas macho y hembra que únicamente bebieron agua potable de manera *ad libitum*
- Evaluar los patrones de ganancia de masa corporal de ratas macho y hembra de la cepa Wistar.
- Analizar los niveles séricos de glucosa y triglicéridos de acuerdo con los edulcorantes suministrados considerando los dos grupos control de agua potable, a partir de los 4 y hasta los 9 meses de experimentación.
- Determinar si el género, el tiempo de experimentación y el tipo de edulcorante suministrado influyen sobre los patrones de ganancia en masa corporal y los niveles séricos de glucosa y triglicéridos en las ratas de la estirpe Wistar.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1. Obesidad y exceso de masa corporal

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, OMS, el exceso de masa corporal y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

La obesidad y el exceso de masa corporal han sido atribuidos a un desequilibrio entre las calorías ingeridas y el gasto de estas mismas aunque se sabe que sustancias químicas sintéticas como los corticosteroides provocan estos problemas. Esto ha dado lugar a que, en los últimos 15 años, se haya supuesto que el consumo de alimentos con alto contenido calórico (altos en azúcar y altos en grasas saturadas) y la disminución de la actividad física debido al creciente estilo de vida sedentario se consideren como las principales causas (OMS, 2018).

No hace mucho tiempo se pensaba que la pobreza estaba asociada con enfermedades causadas por la escasez de los alimentos; pero, aunque los países más desarrollados lograron disminuir estos problemas, en países en vías de desarrollo continúan observándose enfermedades asociadas con la ingesta excesiva de alimentos y bebidas procesadas que contienen sustancias químicas que no han sido estudiadas a cabalidad. Esto evidencia que el exceso de masa corporal y la obesidad no son solamente causados por una gran disponibilidad de alimentos, sino que son propiciados por un ambiente obesogénico (López-Alarcón y Rodríguez-Cruz, 2008).

Es importante destacar que factores como la creciente urbanización y la falta de políticas de apoyo a sectores como la salud, la agricultura, el ambiente, la planificación de la urbanización (para hacer llegar a las poblaciones más vulnerables alimentos nutritivos y saludables) y la educación también influyen en el estilo de vida de una población (OMS, 2018).

De acuerdo con el *Magill's Medical Guide*, la obesidad es una condición en la que el cuerpo acumula cantidades excesivas de grasa o tejido adiposo y se encuentra definida como una enfermedad crónica multifactorial donde la interacción de factores sociales, culturales, metabólicos, psicológicos y genéticos juegan un papel importante para dar paso a esta enfermedad. En la actualidad se sabe que padecer de obesidad aumenta el riesgo de desarrollar otras enfermedades cardiovasculares como la diabetes, algunos tipos de cánceres y desórdenes musculoesqueléticos como la osteoartritis (Adlin et al., 2019).

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador que se utiliza para identificar, de manera sobresimplificada, el exceso de masa corporal o la obesidad. Esto se hace de acuerdo con la talla y la masa corporal del individuo. Sin embargo, es un indicador que no toma en cuenta el género, la edad, el grupo racial, etc. Este indicador presuntivo se calcula dividiendo la masa corporal en kilogramos entre el cuadrado de la talla o estatura del individuo en metros (kg/m^2). Es importante mencionar que el IMC es un indicador que no representa la distribución de grasa corporal en una persona y que además no diferencia entre la masa magra corporal y la masa grasa corporal, por lo que un individuo puede tener un IMC considerado alto y aún así tener un porcentaje de grasa muy bajo y viceversa (Nuttal, 2015). De acuerdo con la OMS, un $\text{IMC} \geq 25$ se considera como exceso de masa corporal mientras que, un $\text{IMC} \geq 30$ es considerado como obesidad (OMS, 2018).

En la Tabla 2.1 se observa la clasificación del exceso de masa corporal y obesidad, establecida por la OMS, así como el definido por la NOM-015-SSA2-2010, tomando como referencia el índice de masa corporal (DOF, 2010).

Tabla 2.1. Clasificación de exceso de masa corporal y obesidad calculados con el IMC (DOF, 2010; OMS, 2019a)

	Insuficiencia ponderal* (kg/m^2)	Normal (kg/m^2)	Exceso de masa corporal (kg/m^2)	Preobesidad (kg/m^2)	Obesidad (kg/m^2)		
					Tipo I	Tipo II	Tipo III
OMS	<18.5	18.5-24.9	≥ 25.0	25.0-29.9	30.0-34.9	35-39.9	≥ 40.0
NOM	N/A	18.5-24.9	25.0-29.9	N/A	≥ 30		

*Insuficiencia ponderal: Masa corporal inferior al que corresponde la edad (OMS, 2016a)

*N/A: No aplica

Durante las últimas décadas, la prevalencia de obesidad y el exceso de masa corporal se han incrementado, de acuerdo con estos índices de masa corporal, convirtiéndose en un problema de salud pública de primer orden. A nivel mundial, estos padecimientos se han duplicado a desde 1980 y también se han asociado con el aumento de defunciones por enfermedades crónicas (morbimortalidad), el empobrecimiento de la salud y la calidad de vida que dan como consecuencia un aumento en el gasto sanitario (Ramón-Arbúes et al., 2019). Dentro de los países miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), uno de cada cinco adultos padece obesidad y uno de cada seis niños presenta exceso de masa corporal o padecen obesidad. El 32.4% de la población mexicana padece de obesidad según las valoraciones del IMC; situando a México como el segundo país con estos padecimientos dentro de la OCDE. Así mismo, la prevalencia de estos padecimientos es mayor en mujeres que en hombres, donde el 37.5% de las mujeres mexicanas padecen de obesidad o tienen exceso de masa corporal mientras que, para los hombres mexicanos, es de 26.8%. Los índices de estos padecimientos se han incrementado rápidamente en México, Estados Unidos e Inglaterra desde la década de los noventa del siglo XX hasta la actualidad (Devaux et al., 2017).

En la Figura 2.1 se aprecian las proyecciones de obesidad realizadas por la OCDE, en donde se estima que este incremento continúe al menos hasta el año 2030 y se espera que los países con mayor prevalencia de exceso de masa corporal y obesidad sean Estados Unidos, México e Inglaterra con un 47, 39 y 35%, respectivamente (Devaux et al., 2017). Ante esta problemática, la OMS señala que la obesidad y el exceso de masa corporal pueden prevenirse si una persona limita su ingesta energética de grasa y carbohidratos, que es una solución simplista, especialmente para los sectores más pobres de la población. Señala la OMS que se debiera aumentar el consumo de frutas, vegetales, cereales integrales y legumbres, además de realizar una actividad física periódicamente. Esta responsabilidad individual sólo es posible si una persona tiene una buena calidad de vida, por lo que el entorno social, la educación y los ingresos económicos representan un papel importante en el combate de estos fenómenos fisiológicos.

Hay, sin embargo, referencias que previenen a los gobiernos de tomar estos índices de masa corporal como algo oficial como ha ocurrido en México (Romero-Martínez *et al.*, 2019). En el Anexo C se transcribe un artículo sobre el IMC, originalmente en inglés, así como la forma en que se han realizado las encuestas en México que, ciertamente, tienen ciertos factores de sesgo que deben ser reconsiderados antes de que el Gobierno de México siga cometiendo errores que, lejos de evitar los cambios metabólicos de la población, los está exacerbando provocando el síndrome metabólico (hipertensión, obesidad, hiperglucemia, trigliceridemia, hipercolesterolemia, etc.).

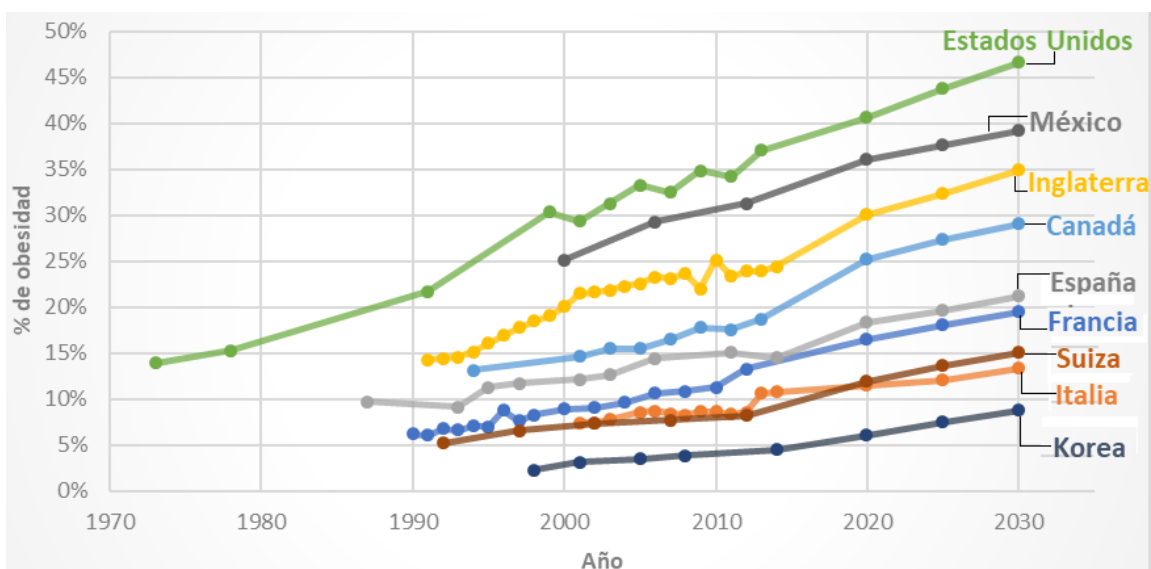


Figura 2.1. Proyecciones del porcentaje de obesidad en distintas poblaciones según la OCDE obtenidos de encuestas específicas (Devaux *et al.*, 2017)

Sumado a la responsabilidad individual, el exceso de masa corporal y la obesidad se pueden prevenir y controlar si se establecen políticas que informen y orienten a la población para mejorar sus hábitos alimenticios y estilo de vida, así como el establecimiento de políticas enfocadas en la seguridad alimentaria; es decir, que las poblaciones marginadas tengan acceso a alimentos sanos y sean **asequibles** al mismo tiempo (OMS, 2018). En México, por ejemplo, las personas de bajos ingresos han reducido su consumo de frijol ya que su cocción requiere energía calorífica y el precio del kilogramo de gas LP se ha incrementado tanto que ahora consumen sopas de trigo que se cuecen más rápidamente, creando problemas de reducción del consumo de vitaminas del complejo B incluyendo el ácido fólico y los folatos. Además, ya no hay autosuficiencia en la producción de maíz y frijol en México (Comunicación personal, 2020).

2.1.1. Exceso de masa corporal y obesidad en México

La población mexicana está cambiando sus hábitos alimenticios tradicionales por un consumo desmedido de alimentos y bebidas procesadas que contienen sustancias químicas como grasas trans, saborizantes, espesantes, colorantes, conservadores, antioxidantes, de los que no se conocen los efectos en el metabolismo todavía. Muchos de ellos contienen sodio en exceso y son pobres en vitaminas, minerales y otros nutrientes indispensables. Esta tendencia de consumo desmedido se ha asociado con el aumento de la prevalencia de enfermedades como la obesidad, la diabetes y la hipertensión, entre otras (González-Bernal et al., 2016).

La situación nutricional en México ha sido documentada durante los últimos 28 años por medio de las encuestas a un sector específico a nivel nacional, realizadas desde 1988 por la Secretaría de Salud en conjunto con el Instituto Nacional de Salud Pública. Se ha podido establecer un panorama general acerca del estado de salud de la población mexicana estratificada por el género, la edad, la región, el nivel socioeconómico y la localidad (Barquera et al., 2010)¹.

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT-MC, 2016), se definieron tres grupos de edad de la población mexicana; escolares (entre 5 y 11 años), adolescentes (entre 10 y 19 años) y adultos (20 años en adelante) con el objetivo de conocer el estado de nutrición de estos grupos de población. Es importante señalar que para toda la población escolar y adolescente encuestada se calculó el IMC de acuerdo con los patrones establecidos por la OMS (masa corporal, y estatura) (INSP, 2016; OMS, 2018).

En la Figura 2.2 se muestra la prevalencia del exceso de masa corporal y obesidad en los tres diferentes grupos de la población mexicana encuestados, reportados por la ENSANUT

¹ Se asistió a la presentación de datos de las encuestas de poblaciones de <100k (2012 y 2018) por parte de personal del INSP (México) y se informó que en ellas el muestreo fue de 20,357 personas (ver Anexo C) de una población estimada del 48% de la totalidad de México (casi 60 millones). Esto daría una proporción de 0.035% de la población total que fue encuestada; lo que permitiría inferir que los datos son solamente indicativos pero no conclusivos (nota de la asesora)

en 2012 y 2016 de medio camino. En ella se observa que la prevalencia combinada con el exceso de masa corporal y obesidad, para la población adolescente, aumentó 1.4 puntos porcentuales durante el 2016; por otro lado, en la población adulta se observó un aumento de 1.3 puntos porcentuales más que lo reportado en el 2012 (INSP, 2016). No se menciona si fueron las mismas familias las encuestadas en 2012 y 2016 ya que es un universo muy pequeño de la población (ver Anexo C).

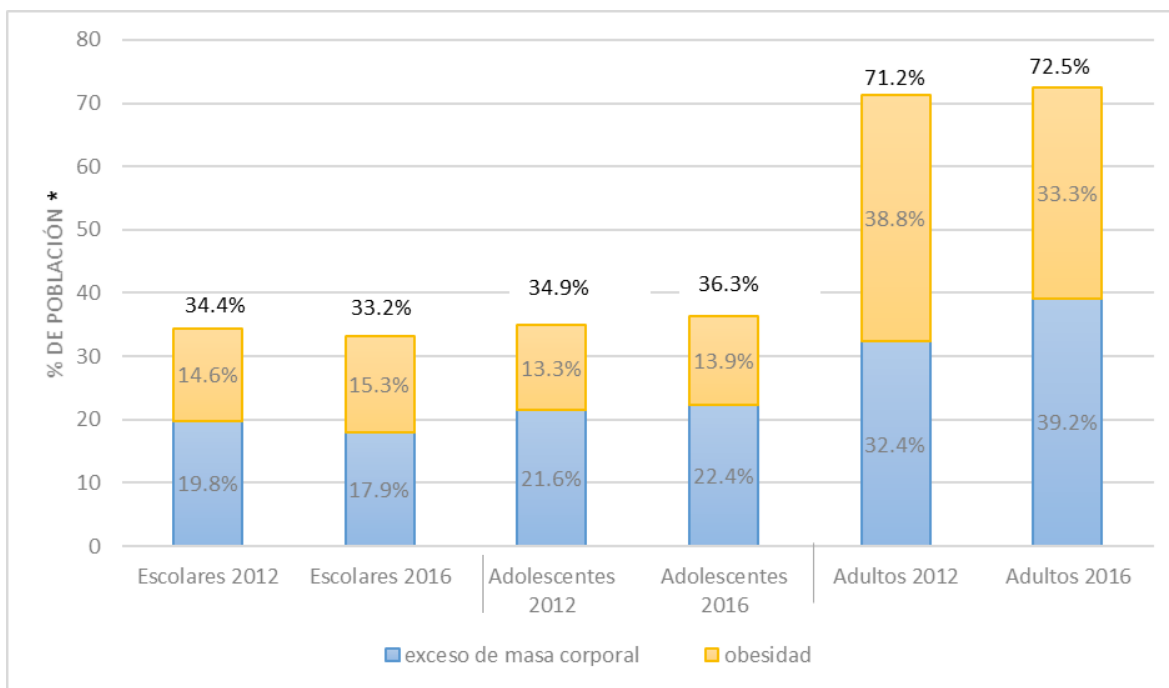


Figura 2.2. Prevalencia del exceso de masa corporal y obesidad en diferentes grupos de varias edades encuestados (INSP, 2016) *Encuestados a los que se les determinó el IMC (Ver Anexo C y artículo de Nuttal, 2015)

Como se ha mencionado anteriormente, contar con un exceso de masa corporal u obesidad, aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónico-degenerativas. Las altas prevalencias de estos padecimientos en la población escolar encuestada a la que se le midió el IMC son alarmantes, si se considera que estas prevalencias durante la edad escolar aumentan el riesgo de las mismas durante la adultez y por lo tanto, el riesgo de sufrir enfermedades crónico-degenerativas como hipertensión, *diabetes mellitus*, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. Una manera de enfrentar esta problemática es fomentar buenos hábitos alimenticios y la actividad física diaria desde edades tempranas, ya que durante la

edad escolar se establecen las conductas relacionadas con la salud y se mantienen relativamente estables durante toda la vida (Briz-Pintos et al., 2004).

En la Figura 2.3 se muestran los patrones de consumo de alimentos en los 3 grupos poblacionales encuestados y reportados en la ENSANUT-MC 2016.

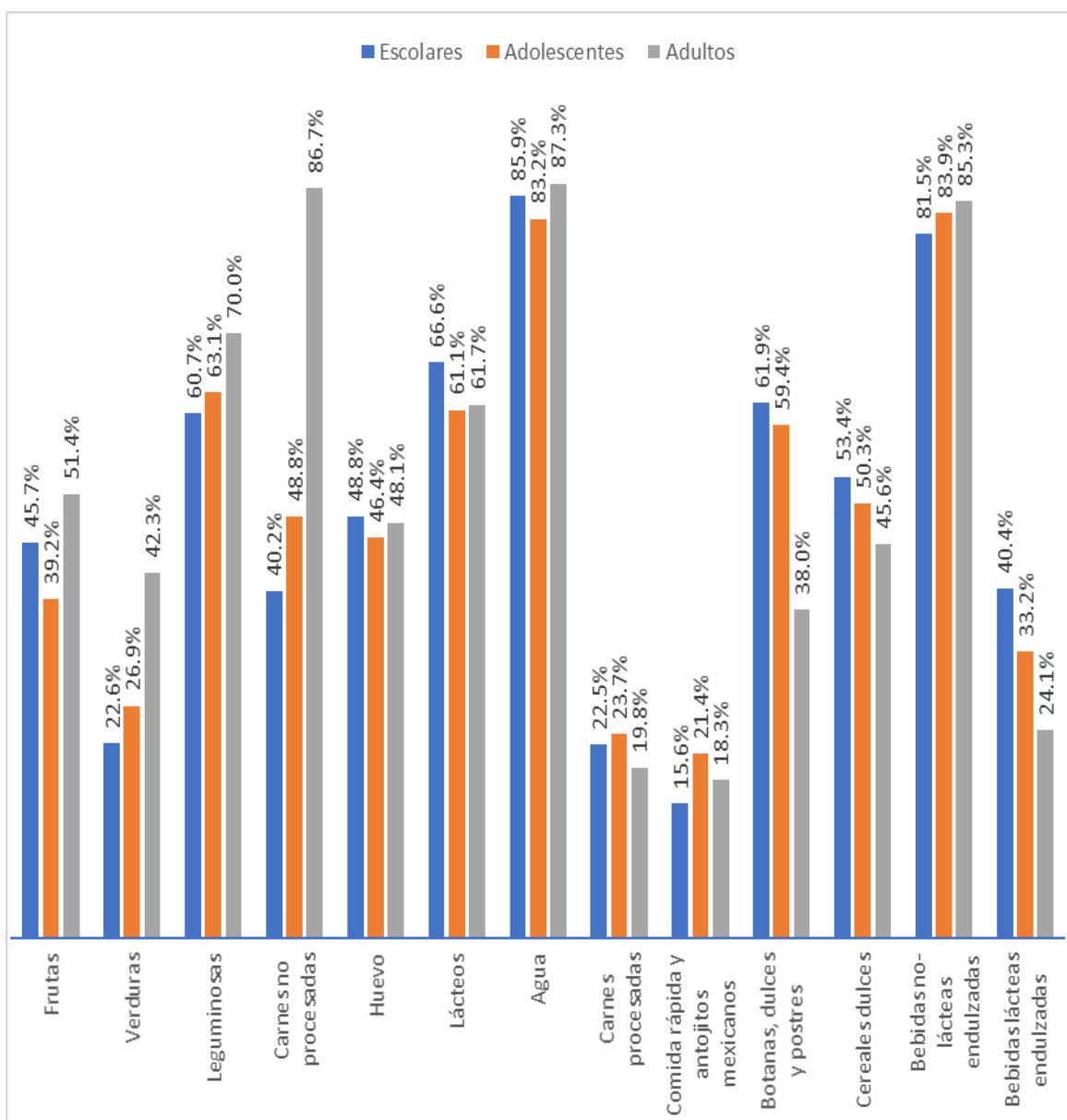


Figura 2.3. Porcentaje de alimentos ingeridos por la población escolar, adolescente y adulta encuestada en México (INSP, 2016)

Aquí puede verse que las frutas, verduras, leguminosas, carnes no procesadas, huevo, lácteos y el agua, que son considerados como alimentos recomendados para su consumo cotidiano, son sustituidos por las carnes procesadas, las comidas rápidas, las botanas, los dulces, los cereales procesados industrialmente, las bebidas no-lácteas endulzadas y las bebidas lácteas saborizadas que son considerados como alimentos no recomendados para su consumo cotidiano debido a que este grupo de alimentos no solamente son ricos en carbohidratos y grasas sino que contienen aditivos químicos combinados, principalmente saborizantes, colorantes, espesantes, antioxidantes, conservadores, etc. (Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2017; INSP, 2016).

Resulta alarmante que más del 50% de la población escolar y adolescente encuestados consuma de manera cotidiana alimentos como botanas, dulces, postres y cereales dulces industrializados; mismos que, por su composición alta en grasas y carbohidratos, poseen un alto contenido calórico y bajo contenido de fibra dietética. Por otro lado, más del 80% de los tres grupos poblacionales consume bebidas endulzadas no-lácteas (jugos, néctares y bebidas carbonatadas saborizadas) que, en relación con los alimentos mencionados anteriormente, comparten una similitud en cuanto a su composición de carbohidratos y sobre todo, de sustancias químicas de las que no se saben todavía sus efectos. Lo importante es que solamente se insiste en estos documentos en la presencia de grasas y carbohidratos pero no se menciona la presencia de aditivos químicos de los que no han sido evaluados sus efectos en forma combinada. Resulta preocupante que entidades públicas insistan en que en el consumo de bebidas endulzadas solamente los factores de carbohidratos sean los responsables, cuando solamente evidencian la realidad de una dieta paupérrima debido a que, en la mayoría de los casos, contienen una gran cantidad de glúcidos simples como la glucosa y la fructosa o incluso edulcorantes artificiales pero siempre acompañados de sustancias químicas saborizantes, conservadoras, colorantes, etc., que podrían ser todavía peores. Estos glúcidos aportan y generan sensación de saciedad como lo haría la ingesta de un alimento sólido de buena calidad nutricional. Según la OMS (2019b), esto causa que una persona ingiera una mayor cantidad de calorías e incremente su masa corporal, lo que se debe comprobar y, por ello, en esta investigación se estudiaron dos glúcidos simples, la glucosa y la fructosa y un diglúcido, el azúcar.

2.1.2. *Diabetes mellitus*

La *diabetes mellitus* es una enfermedad crónica grave que se desarrolla cuando el páncreas es incapaz de producir insulina suficiente o cuando el organismo es incapaz de utilizar la insulina de manera eficaz. Esta condición comprende un grupo diverso y complejo de alteraciones metabólicas caracterizada por altos niveles séricos de glucosa (hiperglucemia) que, a la larga, pueden lesionar gravemente el corazón, los riñones, los ojos, los vasos sanguíneos y los nervios, si no se tiene un buen control de la enfermedad. Por lo tanto, el mal control de la diabetes puede causar discapacidad y muerte prematura (OMS, 2016a).

La diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 (más común) son enfermedades diferentes en cuanto a su patogénesis y tratamiento. En los dos casos existe un fallo en la acción de la hormona insulina, en la secreción de la misma o en ambas. En otras palabras, esta enfermedad reduce la capacidad de un individuo para regular los niveles de glucosa en sangre (Ahmad, 2013; Darwish y Kharroubi, 2015; Poretsky, 2017).

Los síntomas más comunes que se presentan en una persona diabética son: Incremento en el volumen habitual de orina (poliuria) que normalmente está acompañado de un incremento en la sensación de hambre (polifagia), incremento en la sensación de sed (polidipsia), pérdida inexplicable de masa corporal, visión borrosa y aumento en la susceptibilidad a contraer infecciones (American Diabetes Association, 2010).

De acuerdo con datos obtenidos por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía, (INEGI), a partir de 2010 se observó una tendencia de decremento de número de casos de *diabetes mellitus* por cada 100 mil habitantes (Figura 2.4). Pero, en 2017, se observó un incremento donde se registraron 331 casos de *diabetes mellitus* por cada 100 mil habitantes (INEGI, 2018). El INEGI también señaló que las tres principales causas de defunción en México son las enfermedades del corazón (141,619), la *diabetes mellitus* (106,525) y los tumores malignos (84,142) (INEGI, 2018). En la Figura 2.5 se muestran las tres primeras causas de mortalidad en México según la Federación Mexicana de Diabetes (FMD, 2018).

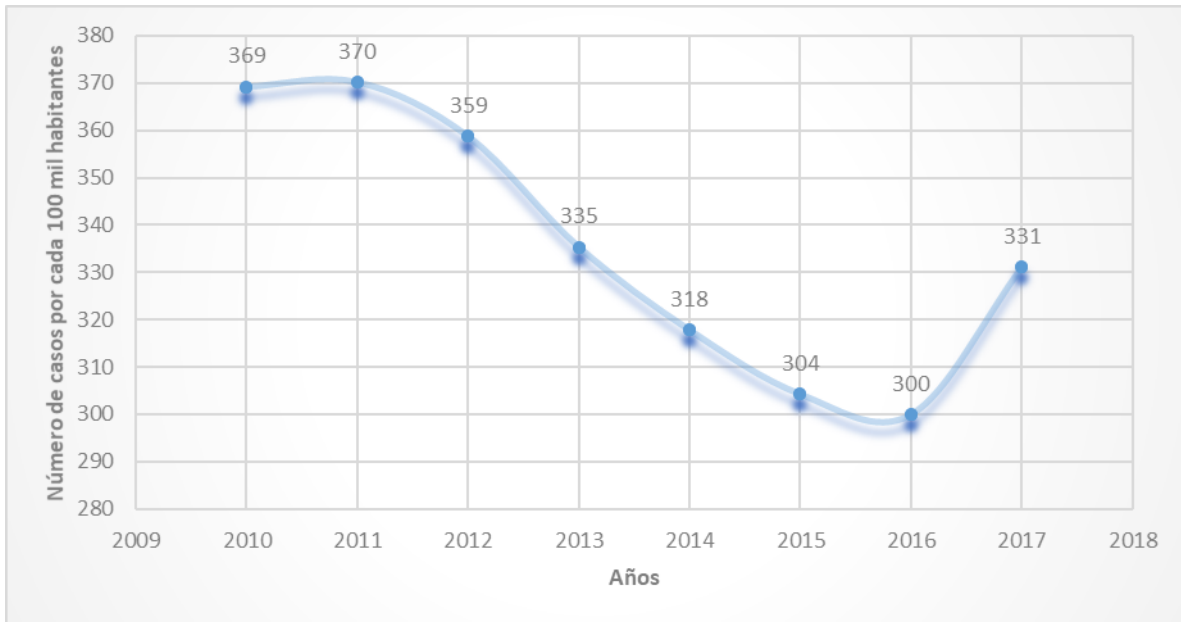


Figura 2.4. Número de casos de *diabetes mellitus* en México por cada 100 mil habitantes (INEGI, 2018)



Figura 2.5. Principales causas de mortalidad en México (FMD, 2018)

2.1.2.1. El papel de la insulina en el metabolismo de la glucosa

La insulina es una hormona producida por el páncreas, específicamente en las glándulas endócrinas llamadas islotes pancreáticos, conocidas también como islotes de Langerhans. Estos islotes actúan como sensores de manera que, cuando existen altos niveles de glucosa

en la sangre, las células beta de los islotes segregan insulina (Marieb, 2008). La insulina regula el metabolismo de la glucosa a través de su unión con sus receptores en el hígado, el riñón, el tejido muscular y el tejido adiposo, activando diferentes rutas de señalización (Figura 2.6). Esto causa que la liberación de insulina proveniente del hígado y de los riñones se detenga y que se internalice más glucosa al tejido muscular y al tejido adiposo a través de la translocación del transportador de glucosa GLUT 4 (Poretzky, 2017). Cuando los niveles plasmáticos de glucosa se encuentran por encima de la normalidad, la insulina es la encargada de activar la ruta de señalización para que el hígado almacene el exceso de glucosa en forma de glucógeno. Por otro lado, si los niveles de glucosa en la sangre caen por debajo de la normalidad, las células alfa del páncreas estimulan la liberación de glucagón. El glucagón es la hormona encargada de enviar la señalización al hígado para que se libere glucosa al torrente sanguíneo a través de la degradación de glucógeno (Figura 2.6). Estos procesos de señalización ayudan a mantener la glucosa sérica en niveles normales evitando así un desequilibrio homeostático en el cuerpo humano (Ahmad, 2013).

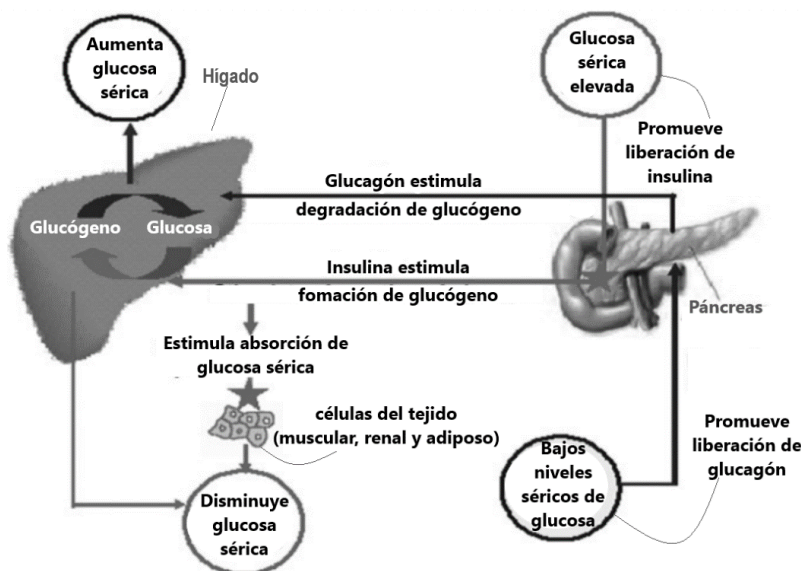


Figura 2.6. Homeostasis de la glucosa (Modificada de Ahmad, 2013)

2.1.2.2. Clasificación de la *diabetes mellitus*

Gracias a las investigaciones que se han realizado sobre esta enfermedad, hoy en día es posible clasificar esta enfermedad como *diabetes mellitus* tipo 1, *diabetes mellitus* tipo 2 y diabetes gestacional (America Diabetes Association, 2003, 2010)

Diabetes mellitus tipo 1. Anteriormente, esta forma de diabetes se conocía como diabetes insulino-dependiente debido a que las personas diagnosticadas con este tipo de diabetes deben someterse a un tratamiento de insulina para sobrevivir. Es causada por la deficiencia absoluta de secreción de insulina debido a la destrucción autoinmune de las células β del páncreas. Aunque aún no se conocen con exactitud las causas de la diabetes tipo 1 pero se ha visto que esta condición es originada por numerosas predisposiciones genéticas así como factores ambientales que incrementan el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 (Chakraborty et al., 2016). Esta condición también era conocida como diabetes juvenil o diabetes de inicio en la infancia debido a que la mayoría de los casos se presentan en niños y adolescentes. Los síntomas que se presentan son: Diuresis y sed excesiva, cansancio, pérdida de masa corporal, hambre insaciable y complicaciones de la vista (OMS, 2016b).

Diabetes tipo 2. Esta forma de diabetes se caracteriza por el desorden de la acción de la insulina (resistencia a la insulina) y su secreción. Anteriormente se conocía como diabetes no insulino-dependiente debido a que los individuos que sufren de esta enfermedad no necesitan tratamientos con insulina para sobrevivir. Los síntomas que se presentan son similares a los de la diabetes tipo 1 pero con menor intensidad y, por lo tanto, la enfermedad es diagnosticada cuando comienzan las complicaciones de esta enfermedad. La razón por la que existe resistencia a la insulina se ha asociado con el exceso de masa corporal o con la obesidad según la American Diabetes Association (2003, 2010).

La interacción de factores genéticos con factores metabólicos determinan el riesgo para desarrollo diabetes tipo 2. Actualmente se sabe que antecedentes familiares de diabetes y el grupo étnico son factores que aumentan el riesgo de diabetes tipo 2 cuando se combinan con tabaquismo, exceso de masa corporal y obesidad, una dieta inadecuada y falta de actividad física (sedentarismo). Aunque se han relacionado distintos factores con el desarrollo de la diabetes tipo 2, el exceso de masa corporal y la obesidad comprenden los factores de mayor importancia que se asocian con un mayor riesgo de padecer esta condición según la OMS (2016b). Lo que la OMS no ha evaluado es la adición de sustancias químicas a la dieta justamente desde que se ha dado este incremento.

Diabetes gestacional. La diabetes mellitus gestacional se encuentra definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que es detectada por primera vez durante el embarazo (Medina-Pérez et al., 2017). Para que exista un correcto desarrollo del feto, durante la segunda mitad de la gestación, el cuerpo de la madre entra en un estado fisiológico de resistencia a la insulina que resulta necesario para dirigir los nutrientes almacenados en la madre hacia la unidad fetoplacentaria. Cuando una mujer presenta diabetes gestacional, esta resistencia a la insulina se ve acentuada (García-García, 2008). Este trastorno existe cuando los niveles séricos de glucosa se encuentran por encima de la normalidad pero por debajo del establecido para el diagnóstico de la diabetes (OMS, 2016b). En la Tabla 2.2 se presentan los factores de riesgo más importantes para desarrollar esta condición. Es importante mencionar que contar con un conocimiento previo acerca de los riesgos que aumentan la probabilidad de desarrollar *diabetes mellitus* gestacional durante el embarazo ayudan a su detección precoz y reducir las complicaciones a la salud tanto de la madre como del feto (Valdés-Ramos y Blanco-Rojas, 2011).

Tabla 2.2. Principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus gestacional (Duarte-Gardea et al, 2004)

Factores de riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 25 años de edad • ≤ 25 años de edad e $IMC \geq 27$ kg/m² • Antecedentes familiares de diabetes mellitus en primer grado y antecedentes de diabetes mellitus gestacional en embarazos anteriores

2.2. Justificación del tema

Dado el contexto anterior, en este estudio, que es una continuación de un experimento biológico realizado con ratas de la cepa Wistar recién destetadas, se evaluó el efecto del consumo crónico de edulcorantes nutritivos o calóricos disueltos en agua potable sobre la homeostasis energética de ratas hembra (n=15) y macho (n=15), por grupo de edulcorantes comparando sus cambios metabólicos con dos grupos control (5 hembras y 5 machos), que consumieron agua potable sin la adición de esos edulcorantes. En esta fase se están evaluando los resultados de la segunda etapa de este experimento.

CAPÍTULO 3

ANTECEDENTES

3.1. Edulcorantes nutritivos o que proveen energía

El término edulcorante hace referencia a aquel aditivo alimentario que es capaz de impartir sabor dulce en un alimento; algunos de ellos son extractos naturales (edulcorantes nutritivos calóricos) y otros son no nutritivos o sintéticos (edulcorantes artificiales) (García-Almeida et al., 2013). Por otro lado, la FAO los define como productos que son empleados para endulzar (FAO, 2019).

Dentro de estos aditivos alimentarios se encuentran los carbohidratos que comúnmente son divididos en monoglúcidos (antes sacáridos) de 1 unidad de glucosa u otros glúcidos, oligoglúcidos de 2-10 unidades de glucosa u otros glúcidos y poliglúcidos. La estructura química de los carbohidratos determina la funcionalidad que tendrán en un alimento como el sabor, la textura, la viscosidad y su estabilidad (Baduí-Dergal, 2012). En esta investigación solamente se hablará de los carbohidratos que son empleados en la industria alimentaria para impartir y/o resaltar el sabor dulce en los alimentos. El uso de edulcorantes nutritivos calóricos en la industria alimentaria es una práctica habitual en el desarrollo de un alimento para mejorar su vida de anaquel, ya que son el conservador por excelencia contra microorganismos debido al aumento de la presión osmótica y, como valor agregado, imparten o resaltan el sabor dulce (Navarro, 2006). Por otro lado, múltiples estudios relacionan el abuso del consumo de glúcidos simples con el desarrollo de *diabetes mellitus* (Castañeda, 2017; Luna-López et al., 2014; Gibson, 2008).

3.2. Monosacáridos o monoglúcidos

Los monoglúcidos que no se pueden hidrolizar en unidades más simples son denominados así. Se pueden clasificar en triosas, tetrosas, pentosas, hexosas o heptosas, de acuerdo con el número de átomos de carbonos que los conforman. Por otro lado, también se les clasifica como aldosas, que contienen un grupo aldehído en su cadena carbonada y en cetosas, que contienen un grupo cetona dentro de su cadena carbonada (Harper et al., 2013).

3.2.1. Glucosa

Es el monoglúcido más abundante en la naturaleza. Se encuentra en frutas y vegetales y su concentración depende del grado de madurez en el que se encuentren estos alimentos. También es posible encontrarla en la miel de abeja (Baduí-Dergal, 2012).

La glucosa es la principal fuente de energía para la mayoría de los seres vivos: Por lo tanto, es el combustible por excelencia de la célula. Es un monoglúcido de fórmula general $C_6H_{12}O_6$ (Figura 3.1).

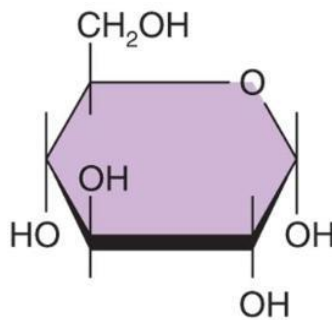


Figura 3.1. Estructura de la glucosa (Derrickson, 2018)

A pesar de que es la principal fuente de energía de las células, la energía química que poseen sus enlaces no puede ser asimilada directamente: La energía liberada durante la oxidación de la glucosa es captada por moléculas de ATP (adenosín trifosfato).

En la Figura 3.2 se muestra la oxidación de la glucosa de manera general. A este proceso de oxidación de la glucosa se le conoce como respiración celular, en donde intervienen cuatro grupos de reacciones: glucólisis, formación de acetil coenzima A, ciclo de Krebs y la cadena transportadora de electrones.

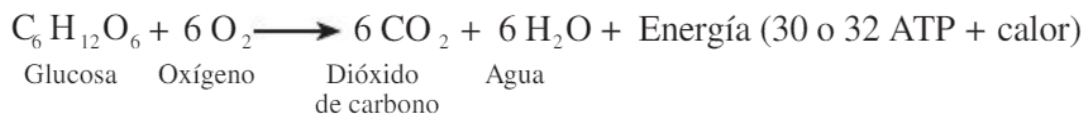


Figura 3.2. Ecuación general de la oxidación de la glucosa (Derrickson, 2018)

En la Figura 3.3 se observan las reacciones involucradas en el metabolismo de la oxidación de la glucosa. En el primer paso, una molécula de glucosa es transformada en dos moléculas de ácido pirúvico (1). Las reacciones de la glucólisis también producen ATP por fosforilación a nivel sustrato y $\text{NADH} + \text{H}^+$.

En el segundo paso, el ácido pirúvico se transforma en una molécula de dos carbonos llamada grupo acetilo. Posteriormente, el grupo acetilo se une a la coenzima A para formar la acetil coenzima A (acetil CoA). Al mismo tiempo, se producen CO_2 y $\text{NADH} + \text{H}^+$ como resultado de las reacciones de la formación de la acetil coenzima A. Se generan dos moléculas de acetil CoA por cada molécula de glucosa catabolizada (2).

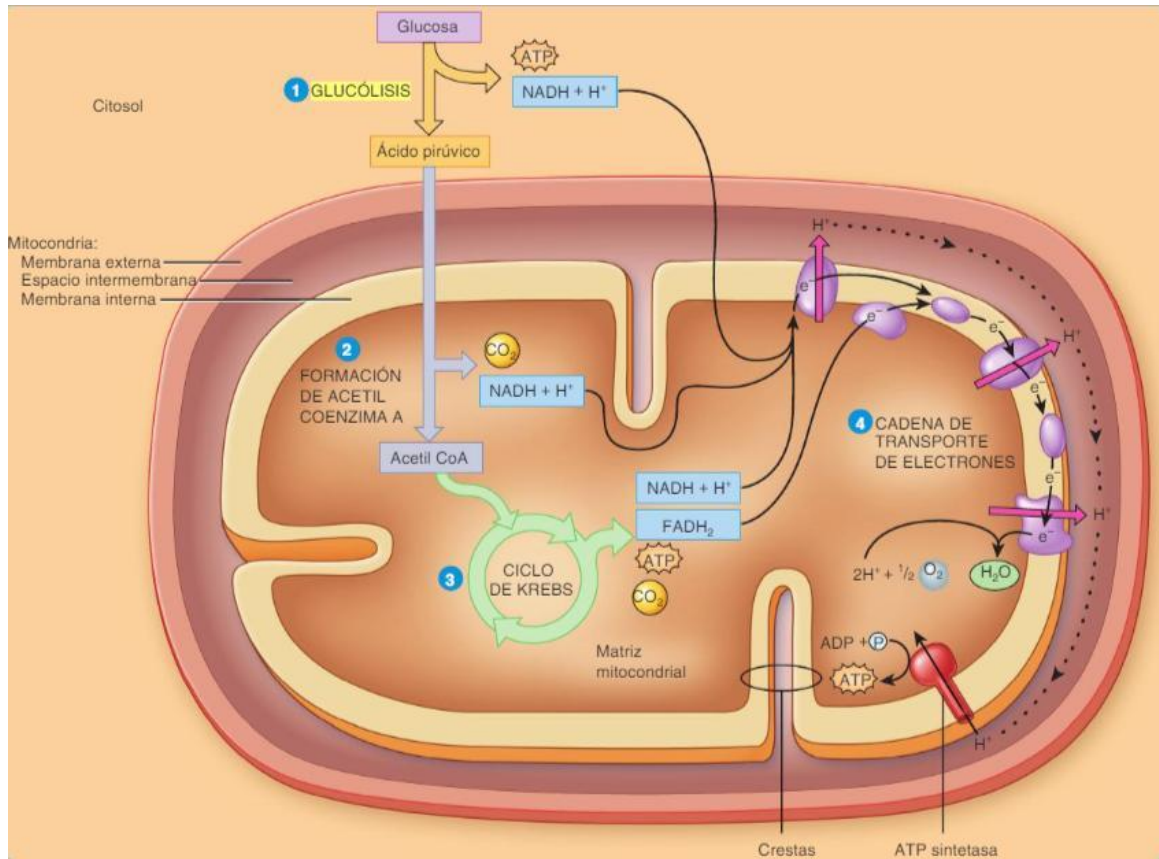


Figura 3.3. Rutas metabólicas involucradas en la respiración celular. 1: Glucólisis, 2: Formación de acetil-CoA, 3: Ciclo de Krebs, 4. Cadena de transporte de electrones (Derrickson, 2018)

En el tercer paso, se producen ATP, $\text{NADH} + \text{H}^+$, FADH_2 y CO_2 provenientes de las reacciones involucradas en el ciclo de Krebs (3). El ciclo se inicia cuando la acetil CoA

ingresa al ciclo y se rompe el enlace entre el grupo acetilo y la coenzima A. El grupo acetilo se une a una molécula de ácido oxaloacético para formar ácido cítrico que posteriormente se irá transformando secuencialmente en otros ácidos.

En el cuarto y último paso, las coenzimas $\text{NADH} + \text{H}^+$, FADH_2 se reoxidan y transfieren sus electrones a los complejos I, II, III, y IV para que, finalmente, el oxígeno se reduzca a agua (4). Durante el transporte de electrones, se transfieren H^+ de la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal de la mitocondria generando un gradiente de H^+ que sirve para impulsar la síntesis de ATP a partir de $\text{ADP} + \text{Pi}$ (Derrickson, 2018; Feduchi-Canosa et al., 2015; Harper et al., 2013).

La homeostasis de la concentración de glucosa en sangre es muy importante. De manera que si existen concentraciones elevadas de glucosa en la sangre, el sobrante es almacenado en el hígado, principalmente en células musculares en forma de glucógeno. Si los niveles de glucosa siguen siendo elevados, la glucosa es almacenada en el tejido adiposo en forma de grasa en un proceso llamado lipogénesis. Por otro lado, si la concentración de glucosa en sangre es deficiente, el hígado descompone el glucógeno liberando glucosa en la sangre para que de esta manera se encuentre disponible para las células (Baduí-Dergal y Pedroza-Islas, 2015; Marieb, 2008).

3.2.1.1. Obtención de glucosa en la industria alimentaria

Existen dos maneras de obtener glucosa en forma de jarabe o glucosa líquida: 1) por hidrólisis ácida o 2) por hidrólisis enzimática del almidón y del azúcar de caña, comúnmente conocido como azúcar de mesa o sacarosa (Solís-Fuentes et al., 2016). Las principales materias primas empleadas para este proceso son maíz, papa y avena debido a que son materias primas ricas en almidón, pero actualmente se ha propuesto la obtención de la glucosa a partir de otras fuentes ricas en almidón como son el camote y la yuca (Mera y Carrera-Cataño, 2005).

El almidón es un poliglúcido compuesto por unidades de glucosa que se unen fácilmente entre sí y se encuentra en las plantas, frutas y vegetales. En las plantas, el almidón es la

reserva energética similar a lo que es el glucógeno en los animales; por lo tanto, es posible obtener glucosa a partir del almidón y viceversa (Wade, 2012).

Actualmente, la manera más sencilla de obtener glucosa es a partir de la hidrólisis enzimática de los almidones con enzimas α -amilasas. Este proceso es similar al que se lleva a cabo cuando ingerimos alimentos que contienen almidón; las α -amilasas presentes en la saliva comienzan la hidrólisis del almidón a monoglúcidos para su posterior absorción en el sistema digestivo. Por otro lado, la hidrólisis completa del almidón tiene como producto final la obtención de glucosa pura; mientras que la hidrólisis parcial del almidón resulta en fragmentos de polímeros de glucosa que van desde una sola molécula de glucosa hasta 15-20 unidades de glucosa (Hartel y Hartel, 2014).

3.2.2. Fructosa

Al igual que la glucosa, la fructosa es una hexosa de fórmula general $C_6H_{12}O_6$, es decir, es isómero de la glucosa (Figura 3.4). Estos monoglúcidos son estructuralmente diferentes debido al carbono aldehídico en posición 1 que posee la glucosa en su cadena carbonada y al carbono cetónico que posee la fructosa en posición 2 de su cadena carbonada (Tappy y Lê, 2010). Esto le confiere una enorme diferencia en su asimilación en el organismo humano con respecto del de la glucosa.

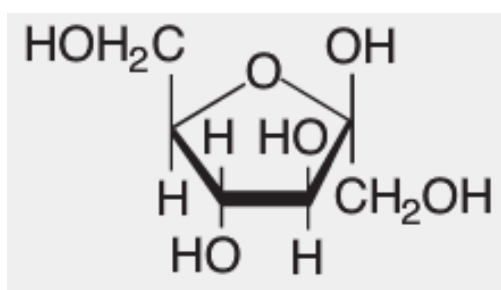


Figura 3.4. Estructura de la fructosa (Badui-Dergal, 2012)

La fructosa se encuentra de manera natural en frutas, pero también se pueden encontrar en vegetales, hortalizas y principalmente en la miel. Dentro de la industria de alimentos la fructosa es comúnmente utilizada en forma de jarabes para la producción de cereales, bebidas, productos de panificación y en productos de confitería para impartir el gusto dulce.

Esto se debe a que el poder edulcorante de la fructosa es 1.3 veces mayor que el de la sacarosa. Sin embargo, no es la única aplicación de este monoglúcido, sino que también se utiliza para mejorar texturas, encapsular grasas y retener humedad debido a que es más higroscópica que la sacarosa. Tiene una cristalización reducida y puede modificar las propiedades coligativas por su alta solubilidad (Lancho-Ruiz, 2015).

Se puede encontrar también en los alimentos a los que se agrega en forma de sacarosa que contiene el 50% de fructosa y el 50% de glucosa que pudiera, por razones químicas, hidrolizarse. Como se mencionó en el párrafo anterior, también se encuentra en forma de jarabes altos en fructosa (*HFCS*, por sus siglas en inglés). Los *HFCS* están disponibles a diferentes concentraciones de fructosa libre: 42, 55 y 90% de este monoglúcido. Estos jarabes son usados cada vez más en México para la elaboración de bebidas no alcohólicas, productos de panificación y cereales. Se encuentran enmascarados con el término “azúcares”, permitido por entidades internacionales (Codex Alimentarius, OMS, FAO, entre otros) por el cabildeo de los EE.UU. (Cozma y Sievenpiper, 2013), que es el principal país exportador de estos jarabes.

Un consumo desmedido de alimentos que contengan elevadas concentraciones de fructosa en su composición es perjudicial para la salud del consumidor. Esto se debe a que, a pesar de que la glucosa y la fructosa tienen la misma estructura, la fructosa sigue un camino diferente dentro de la glucólisis.

En la Figura 3.5 se muestra la ruta metabólica de la fructosa y de la glucólisis. En ella se puede observar que por medio de la enzima fructoquinasa la fructosa se fosforila a fructosa 1-fosfato para que posteriormente se divida en D-gliceraldehído y dihidroxiacetona-fosfato por acción de una aldolasa. Estos sustratos ahora son capaces de penetrar en la glucólisis; sin embargo, esto genera una complicación debido a que la fructosa sortea el paso regulatorio de la glucólisis que es catalizado por la enzima fosfofructoquinasa. En otras palabras, el metabolismo de la fructosa es una vía no regulada y, por lo tanto, la fructosa satura el hígado promoviendo la síntesis y la esterificación de ácidos grasos a partir del D-

gliceraldehído y la fosfato-dihidroxiacetona, respectivamente (Baynes y Dominiczak, 2015; Harper et al., 2013).

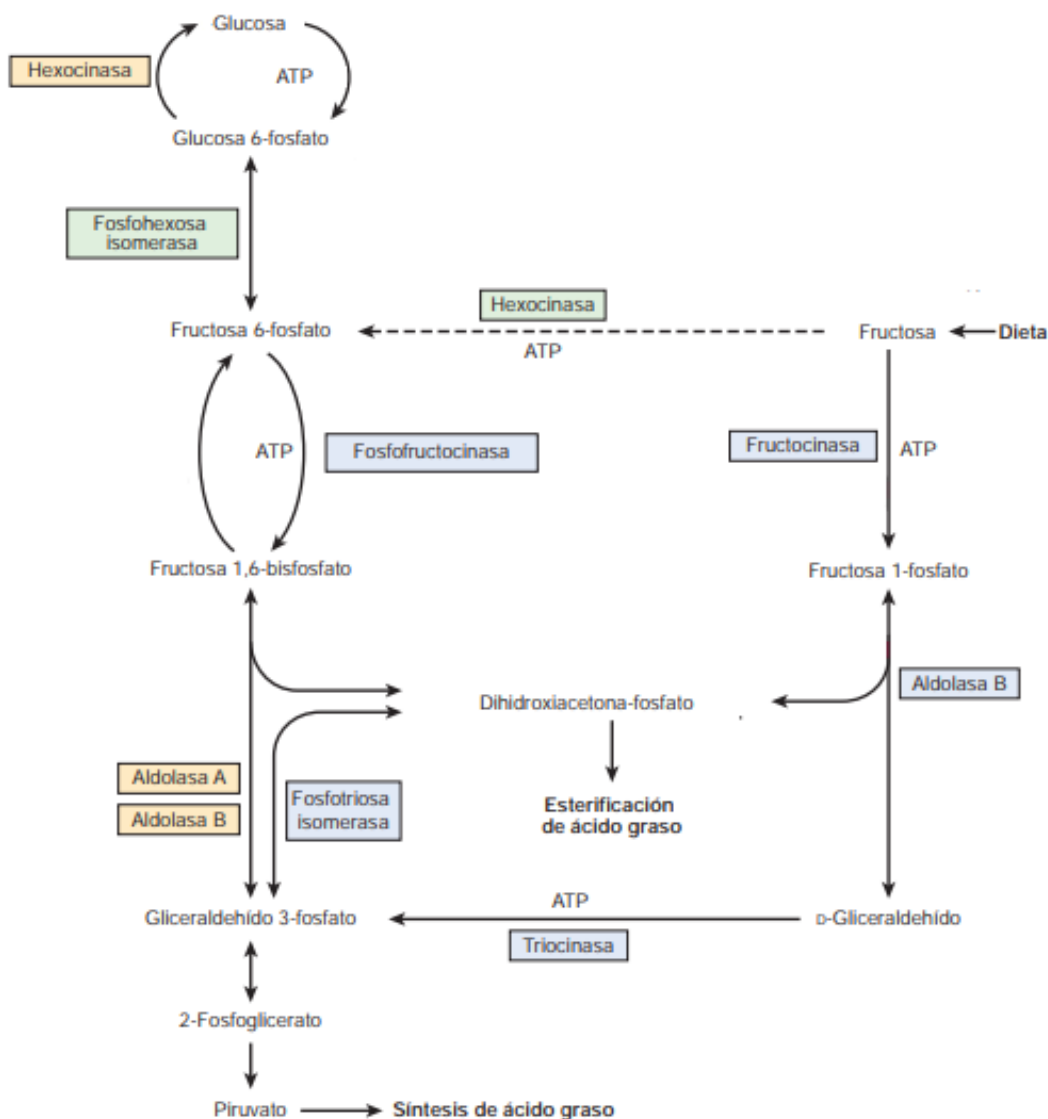


Figura 3.5. Ruta metabólica de la fructosa (Modificada de Harper et al., 2013)
 Nota de la asesora: En México se usa la palabra quinasa más que cinasa

3.2.2.1. Obtención de fructosa en la industria alimentaria

Actualmente, la forma más usual de obtener fructosa en forma de jarabes es a partir de la hidrólisis del almidón del maíz. Una vez que se obtiene el almidón, este es hidrolizado enzimáticamente por la enzima α -amilasa a glucosa. Finalmente, mediante una reacción enzimática, la glucosa se isomeriza a fructosa por acción de una glucosa isomerasa (Solís-Fuentes et al., 2010). También es posible obtener fructosa a partir de la hidrólisis de azúcar

de caña o remolacha e inulina y a partir de la isomerización enzimática del jarabe de glucosa (Harper et al., 2013; Solís-Fuentes et al., 2016).

Sin embargo, la comunidad científica se ha empeñado en buscar nuevas alternativas desde el punto de vista de materias primas ricas en almidón para la obtención de jarabes de fructosa como son los camotes, los maíces de colores, la yuca y el tiquisque (Hernández-Peñaranda y Quezada-Salazar, 2012).

3.2.3. Sacarosa

Popularmente llamada azúcar de mesa, la sacarosa es uno de los diglúcidos más abundantes en la naturaleza y es una de las principales fuentes de obtención de energía dentro de la dieta debido a su alta disponibilidad en gran parte de los alimentos. En la Figura 3.6 se muestra la unión del carbono aldehídico de una molécula de glucosa y el carbono cetónico de la fructosa, formando un enlace glucosídico entre ambos monoglúcidos.

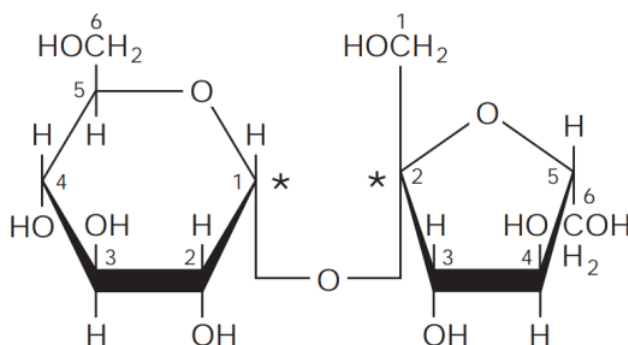


Figura 3.6. Estructura de la sacarosa (Harper et al., 2013)

El resultado de esta reacción es una molécula de sacarosa que posee una solubilidad de 179.2 g/100 g de H₂O; una capacidad de hidratación de 20 mol de H₂O/ mol de sacarosa y es menos higroscópica que la fructosa. Debido a estas propiedades, la sacarosa es el glúcido más ampliamente distribuido en la naturaleza, principalmente en plantas, hojas, tallos, frutos, semillas, raíces y rizomas. Las fuentes más importantes para la obtención de sacarosa a nivel industrial son la caña de azúcar (*Saccharum officinarum*) y la remolacha azucarera (*Beta vulgaris var. Altissima*) (Bellitz et al., 2009).

Era uno de los aditivos más empleado en el desarrollo de alimentos hasta la década de los años sesenta del siglo XX cuando fue sustituido progresivamente por las mieles fructosadas de maíz, primero en los EE.UU. y de ahí están siendo importadas estas últimas a México (Baduí-Dergal, 2012; García-Chávez y col., 2019).

3.2.3.1. Obtención de la sacarosa en la industria alimentaria

A diferencia de la glucosa y la fructosa, que se obtienen químicamente, la sacarosa se obtiene mediante una serie de tratamientos físicos en los que la caña de azúcar o la remolacha se someten a una molienda, para posteriormente sus jugos ser clarificados y purificados con lechada de cal. Posteriormente, ese jugo clarificado y purificado extraído mecánicamente de caña o remolacha, es concentrado mediante evaporación para, finalmente, cristalizarlo, secarlo y empacarlo. En México, la agroindustria azucarera es llevada a cabo en 22 entidades federativas dentro de las cuales se encuentran 61 ingenios azucareros que, en conjunto, producen alrededor de 350,000 empleos para productores, trabajadores de fábrica y jornaleros. Por otro lado, México se encuentra dentro de los 10 principales países productores de azúcar a nivel mundial. Tan sólo en el 2018, la producción nacional de caña de azúcar ascendió a 57 millones de toneladas (García-Chávez *et al.*, 2019; Hernández y Barajas, 200; SIAP, 2018).

3.4. Triglicéridos o triacilglicéridos

Los lípidos se encuentran dentro de las principales clases de biomoléculas distribuidas en la naturaleza. En este grupo, se encuentran diversos compuestos estructuralmente diferentes entre sí, así como la función que realizan dentro del organismo, pero que parten de la misma estructura carbonada. En la mayoría de los mamíferos, la glucosa es la base de origen de la lipogénesis. La glucosa, a través de la glucólisis, se transforma en ácido pirúvico, el cual se emplea en la síntesis de compuestos más complejos, dentro de los cuales se encuentran los lípidos (Harper *et al.*, 2013).

Los triglicéridos o triacilglicerol (TAG) son uno de los lípidos más abundantes dentro del cuerpo humano y están compuestos por tres moléculas de ácidos grasos que se unen por

esterificación a una molécula de glicerol. En la Figura 3.7 se muestra la estructura general de una molécula de triacilglicerol.

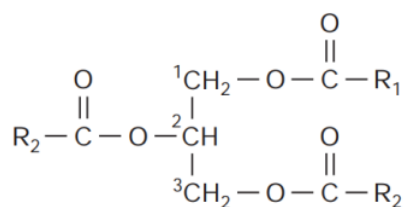


Figura 3.7. Estructura general de los triacilgliceroles (Harper *et al.*, 2013)

Una de las funciones principales de los TAG es servir como reserva energética para el organismo. Aunque los carbohidratos son una fuente de fácil disponibilidad de energía, la misma masa de lípidos aporta más energía al organismo haciendo más eficiente este almacenamiento. La oxidación completa de 1g de lípidos produce cerca de 9 kcal (Wade, 2012). Una ingesta rica en carbohidratos, como son los edulcorantes nutritivos calóricos, produce un aumento de concentración de glucosa en sangre. Como se ha mencionado anteriormente, el estado nutricional del organismo es uno de los principales factores que promueven o deprimen la lipogénesis. De esta manera, una dieta alta en carbohidratos aumenta el índice de la lipogénesis y una dieta alta en grasas deprime el índice de lipogénesis. Sin embargo, cuando la ingesta de carbohidratos consta de sacarosa y fructosa, existe un incremento en la lipogénesis debido a que la fructosa sortea el paso regulado por la fosfofructoquinasa en la glucólisis inundando la vía lipogénica. Por otro lado, tener ayunos e intervalos de tiempo prolongados entre cada comida junto con una dieta alta en carbohidratos promueve la lipogénesis debido a que el cuerpo se prepara para la deficiencia energética entre cada comida. El hígado es el órgano encargado de almacenar la glucosa ya sea en forma de glucógeno o en forma de triglicéridos cuando el organismo ha saturado los depósitos de glucosa (Stanfield, 2011).

La *American Heart Association* señala que las personas que exceden el límite normal de triglicéridos en ayunas corren mucho más riesgo de sufrir enfermedades del corazón y de ataque al cerebro (American Heart Association, 2012). En la Tabla 3.1 se muestran los

parámetros de las concentraciones de triglicéridos en ayuna establecidos por la *American Heart Association*.

Tabla 3.1. Niveles séricos de triglicéridos en ayuno (American Heart Association, 2012)

Niveles séricos de triglicéridos en ayuno
<ul style="list-style-type: none">• Menos de 150 mg/dL = Normal• 150 a 199 mg/dL = Límite elevado• 200 a 499 mg/dL = Elevado• 500 mg/dL y superior = Muy elevado

Las concentraciones anormales de triglicéridos (por encima de la normalidad), tienen como consecuencia daño de las células hepáticas (*esteatosis hepática*) dando paso a la resistencia a la insulina y a enfermedades como hígado graso no alcohólico, cirrosis y cáncer hepático (Fox y Rivera-Muñoz, 2014; Harper et al., 2013; Kaufer-Horwitz et al., 2015; Marieb, 2008).

3.5. Metabolismo de carbohidratos y lípidos

El metabolismo es la suma de todas las reacciones químicas de un organismo para obtener energía de la ingesta de un alimento. Las reacciones metabólicas son clasificadas en catabólicas y anabólicas. Las primeras liberan energía por la degradación de moléculas grandes, mientras que las segundas, sintetizan las moléculas que almacenan energía a partir de moléculas de menor tamaño.

La degradación de glucógeno a glucosa es un ejemplo de una reacción catabólica, mientras que la síntesis de ácidos grasos a partir de sustratos como la glucosa, piruvato, lactato y acetil CoA es un ejemplo de una reacción anabólica (Stanfield, 2011).

Los carbohidratos son absorbidos principalmente como glucosa, el cual es el combustible por excelencia para el organismo. Si las concentraciones de glucosa en el cuerpo se encuentran dentro de la normalidad, los tejidos la usan como fuente de energía para realizar sus funciones. Si existe un exceso de glucosa, es almacenada como glucógeno. En caso de que las concentraciones en el organismo disminuyan, el organismo puede disponer del

glucógeno como reserva energética a través de la degradación del glucógeno a moléculas de glucosa. Cuando los depósitos de glucógeno se han saturado, el exceso de glucosa es convertida en grasa mediante la lipogénesis (Fox y Rivera-Muñoz, 2014; Silverthorn et al., 2013) como ya se mencionó antes.

Los lípidos son la principal reserva de energía para el cuerpo debido a que 1 g de lípidos aporta 9 kcal en comparación con las 4 kcal que 1 g de carbohidratos o 1 g de proteínas aportan. La enzima lipasa degrada los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos libres. Estos últimos ahora se pueden transportar a donde se requieran como combustible energético. Es importante hacer hincapié en que para que las lipasas realicen la hidrólisis de los TAG es necesario que las sales biliares de la bilis, que se secretan en el hígado, emulsionen las grasas por descomposición física en glóbulos de grasa más pequeños para que, de esta manera, se aumente la superficie de contacto entre las enzimas y los glóbulos de grasa. Esta degradación se conoce como lipólisis. Otra ventaja que presenta el almacenamiento de lípidos como reserva energética es que los lípidos, al ser hidrofóbicos y, por lo tanto, no hidratados, el organismo no necesita cargar con la masa extra del agua como en el caso de los poliglúcidos (Nelson y Cox, 2004; Michael y Sircar, 2012).

A continuación, en el siguiente capítulo se presenta la metodología seguida en esta investigación.

CAPÍTULO 4

METODOLOGÍA

En la Figura 4.1 se presenta el diagrama de bloques de la estrategia experimental. Se representa el procedimiento del bioensayo que se siguió en un periodo de 120 días. Al principio del experimento biológico las ratas fueron pesadas por primera vez y distribuidas de manera aleatoria dentro de los grupos de edulcorantes con ayuda del paquete estadístico Statgraphics Centurion XVI.I.

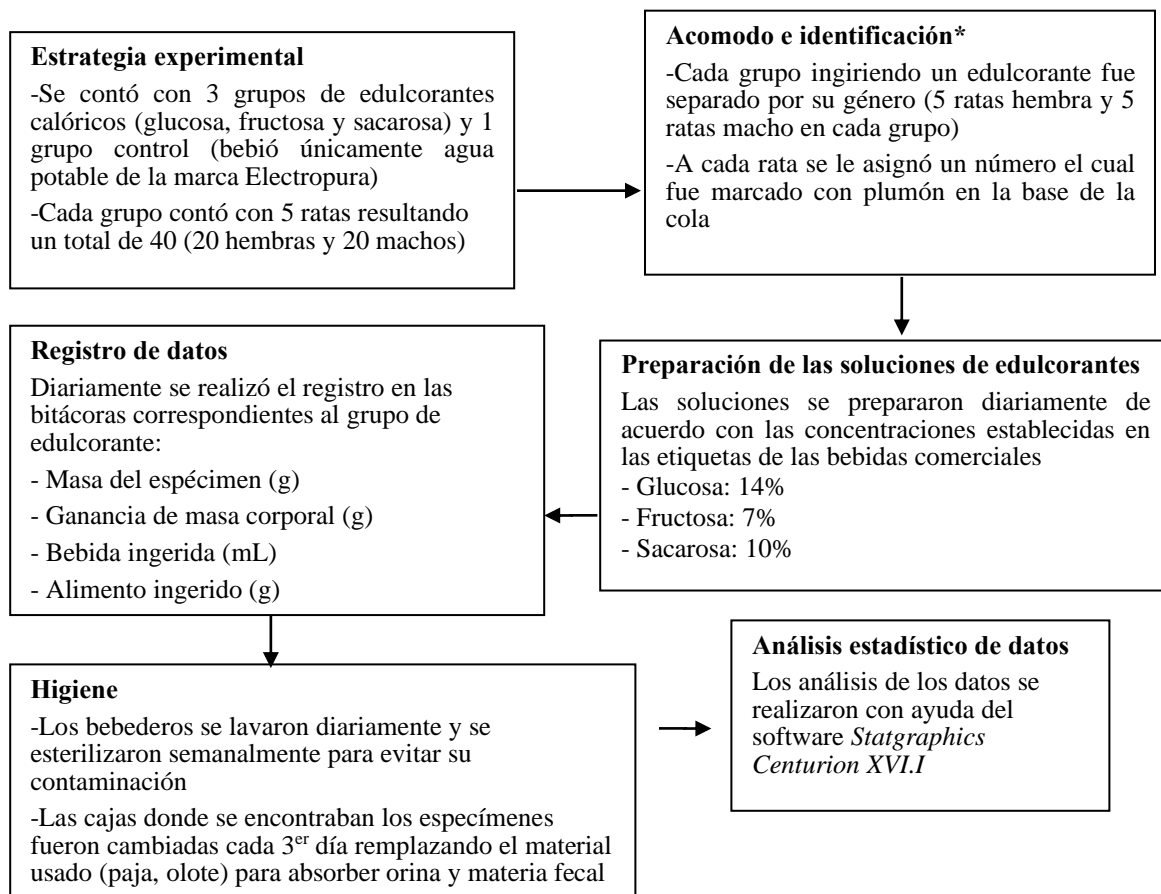


Figura 4.1. Diagrama de bloques referente al consumo crónico de edulcorantes calóricos en ratas macho y hembra de rata Wistar

En la Figura 4.2 se muestra el diagrama de bloques que se siguió para la toma de plasma sanguíneo con objeto de determinar los valores de glucosa y de triglicéridos.

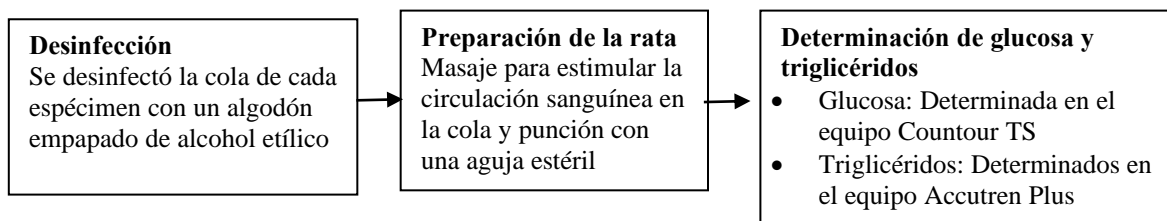


Figura 4.2. Diagrama de bloques para la medida de los niveles séricos de glucosa y triglicéridos

4.1. Diseño experimental

Dado que este proyecto de tesis experimental forma parte de un proyecto global que evaluará el efecto sobre el consumo crónico de edulcorantes calóricos e hipocalóricos de 80 ratas macho y 80 ratas hembra de la estirpe Wistar (HsdRccHanTM: WIST, Wistar Hannover Rats), fue necesario suministrar a un grupo de ratas recién destetadas con una $n=20$, con masa corporal entre 30-60 g, una serie de edulcorantes en forma de soluciones acuosas y con porcentajes similares a los que se emplean en bebidas comerciales. Para facilitar la identificación de las ratas, después de haberlas pesado, se procedió a marcarlas con plumón permanente en la base de la cola con un número completamente aleatorio obtenido del software estadístico Statgraphics XVI.I para, finalmente, realizar una muesca en las orejas, ya que compartían sus espacios y era importante no confundirlas.

Los edulcorantes calóricos empleados en este estudio fueron: fructosa (7%), glucosa (14%) y sacarosa (10%) disueltos en el agua de beber. Adicionalmente, se usó un grupo control para cada género al que únicamente se le suministró agua sin edulcorante. La distribución se realizó de tal manera que se tomaron 4 grupos de estudio separando las ratas hembra de las ratas macho. En cada grupo se colocaron 10 ratas que se alimentaron de manera *ad libitum* con la dieta Teklad Global 18s. En la Tabla 4.1 se encuentra la composición nutrimental detallada de la dieta.

Tabla 4.1. Composición nutrimental de la dieta Teklad Global 18s (Envigo, 2015)

Densidad energética	13.0 kJ/g o 3.1 cal /g
Proteína cruda	18.6 %
Grasa	6.2%
Carbohidratos	44.2%
Fibra cruda	3.5%

Tras la eutanasia humanitaria realizada de manera aleatoria de un total de 80 ratas (hembras y macho) transcurridos 165 días del inicio del experimento, se continuó con el estudio de las 40 ratas restantes, dentro de las cuales, a 15 ratas hembra y a 15 ratas macho (5 por cada grupo de estudio) se les suministraron tres bebidas nutritivas calóricas y un grupo control, 5 ratas macho y 5 ratas hembra que solamente bebieron agua potable.

Las variables fueron el género y el tipo de edulcorante, así como el tiempo y las respuestas medidas fueron la ganancia de masa corporal y los contenidos de glucosa y triglicéridos en plasma sanguíneo y el efecto del consumo de alimento y bebida.

Para la cuantificación de los patrones de ganancia de masa corporal, se pesaron diariamente los especímenes bajo estudio y se cuantificaron los gramos de alimento ingerido con ayuda de una balanza analítica, así como los mililitros de bebida ingeridos diariamente, en probetas de 250 mL. Adicionalmente, se calculó la energía consumida expresada en kilocalorías. Los datos se recababan en una libreta de bitácora y posteriormente se capturaban en una hoja de datos en Microsoft Excel.

Las soluciones fueron preparadas y colocadas diariamente en los bebederos lavados, esterilizados y marcados, con base en el grupo de edulcorante y género de las ratas. Las ratas se encontraron sometidas a condiciones de luz, humedad y temperatura controladas en la sala No. 519 de la Unidad de Experimentación Animal (UNEXA), ubicada en el Conjunto E de la Facultad de Química de la UNAM. Cabe mencionar que, este protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio: Oficio/FQ/CICUAL/346/18 y se encuentra clasificado como de categoría B “Experimentos que causan dolor o estrés leve o dolor de poca duración”.

Pasados 4 y 9 meses de experimentación se realizó el análisis de glucosa y triglicéridos a las 40 ratas mediante espectrometría de reflectancia (tiras reactivas). La muestra sanguínea se obtuvo mediante una punción en la punta de la cola. Para obtener las concentraciones de triglicéridos se empleó el equipo Accutren Plus de la marca Roche®. El fundamento de este equipo se encuentra basado en la cuantificación del cambio en la concentración de un

colorante, el cual es oxidado durante la reacción enzimática de desdoblamiento de los triglicéridos y el cambio cromático de la reacción se determina mediante fotometría de reflexión (Roche, 2011). Por otro lado, para conocer la concentración de glucosa en sangre se usó el equipo Contour TS de la marca Bayer®. El fundamento de este equipo es la medición de la corriente eléctrica producida por la reacción de la glucosa con los reactivos que se encuentran en el electrodo de la tira reactiva (Bayer, 2017).

Las evidencias fotográficas del acomodo de los especímenes, la experimentación en sí, la preparación de las soluciones con endulzante y la ubicación de los especímenes al interior de la sala del bioterio se presentan en el Anexo A.

4.2. Análisis estadístico

El diseño experimental planteado fue de tipo multifactorial categórico, en el cual los factores considerados fueron el edulcorante ingerido y el género del espécimen. El factor edulcorante presentó 4 niveles (fructosa, glucosa, sacarosa y control) mientras que el factor género presentó 2 niveles (macho y hembra).

El análisis estadístico de los datos experimentales se realizó con el Software Statgraphics XVI.I. Los gráficos de ganancia de masa corporal, alimento ingerido, bebida ingerida e ingesta energética se realizaron con el software GraphPad Prism 6.

Para los análisis estadísticos de los datos, se realizó un análisis de varianza (ANDEVA). Para ello, primero se verificaron que se cumplieran los siguientes principios:

1. Contar con una independencia entre las muestras,
2. Poseer una homocedasticidad (igualdad de varianzas) mediante la prueba de Levene.
3. Presentar una distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Para corroborar lo anterior, las pruebas fueron realizadas con ayuda del software Statgraphics XVI.I y, con la finalidad de observar los grupos que resultaron

estadísticamente diferentes y/o iguales entre sí, se realizó la prueba de Duncan, con un 95% de confianza, la cual realiza una comparación entre las medias con rangos múltiples.

En los casos donde no existiera una distribución normal en los datos, se aplicó la prueba no paramétrica de las medianas de Mood.

Los resultados correspondientes al tratamiento estadístico de los datos experimentales se presentan en el Anexo B.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se muestra como antecedente el incremento de la masa corporal de las ratas hembra (Figura 5.1) y macho (Figura 5.2) desde el inicio de esta parte del bioensayo hasta el día 289.

En los siguientes apartados, se muestran los resultados de los 120 días de experimentación correspondientes a los 289 días desde el inicio del bioensayo con las 40 ratas de la estirpe Wistar que quedaron después de la primera eutanasia.

5.1. Incremento de la masa corporal para ratas hembra y macho

En la Tabla 5.1 se presentan los resultados del análisis de varianza de dos vías para la ganancia de masa corporal por género. En ella se observa que el el factor género presentó una diferencia significativa debido a que el valor-P fue menor que 0.05. Por otro lado, el factor edulcorante, así como su interacción con el género, no representó una diferencia significativa ya que sus valores-P fueron mayores que 0.05.

Tabla 5.1. Análisis de Varianza (ANDEVA) de la masa corporal en ratas macho y hembra al día 289, con un 95% de confianza

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>g.l*</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Edulcorante	2247	3	749	0.33	0.801
B: Género	830304	1	830304	370.13	0.0000
INTERACCIONES					
AB	583	3	194	0.09	0.967
RESIDUOS	71786	32	2243		
TOTAL (CORREGIDO)	904920	39			

*g.l: grados de libertad

En la Tabla 5.2 se observa que las ratas hembras presentaron un menor incremento en su masa corporal (273.2 ± 28.8 g) en comparación con las ratas macho (561.3 ± 55.7 g). Esto era de esperarse debido a que, por su naturaleza, los machos crecen más que las hembras. Lo anterior se puede apreciar con lo reportado por el proveedor Envigo (2008).

Tabla 5.2. Medias por mínimos cuadrados para ganancia de masa corporal con intervalos de confianza del 95.0%

<i>Nivel</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Error estadístico</i>	<i>Límite inferior</i>	<i>Límite superior</i>
MEDIA GLOBAL	40	417			
Grupo					
Control	10	417	14.5	386	447
Fructosa	10	426	14.5	395	456
Glucosa	10	421	14.5	390	452
Sacarosa	10	406	14.5	375	436
Género					
Hembra	20	273	10.6	252	295
Macho	20	561	10.6	540	583

En la Tabla 5.3 se presenta el resumen estadístico sobre el incremento de masa corporal para las ratas hembra. En ella se observa que el grupo que presentó un mayor incremento de masa corporal fue el grupo de glucosa (279 ± 37 g), mientras que el grupo que tuvo el menor incremento fue el grupo de sacarosa (263 ± 32 g). Mendoza-Pérez (2017), realizó un estudio con ratas hembra de la cepa Wistar que bebieron edulcorantes calóricos e hipocalóricos durante 120 días. En ese estudio, el grupo de sacarosa fue el grupo que obtuvo una menor ganancia de masa corporal, mientras que el grupo de glucosa fue el que presentó la mayor ganancia de masa corporal. De acuerdo con el proveedor y únicamente considerando las desviaciones negativas, todos los grupos de estudio se encontraron dentro del rango normal (288 ± 28 g), no así con las desviaciones positivas (Envigo, 2018).

Tabla 5.3. Resumen estadístico sobre el incremento en masa corporal de ratas hembras al día 289

<i>Edulcorante</i>	<i>Recuento</i>	<i>Promedio (g)</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Coefficiente de variación</i>	<i>Mínimo</i>
Control	5	276	22	7.8%	247
Fructosa	5	275	30	11.1%	244
Glucosa	5	279	37	13.1%	244
Sacarosa	5	263	32	12.1%	238
Total	20	273	29	10.5%	238

Ganancia de masa corporal Ratas hembra

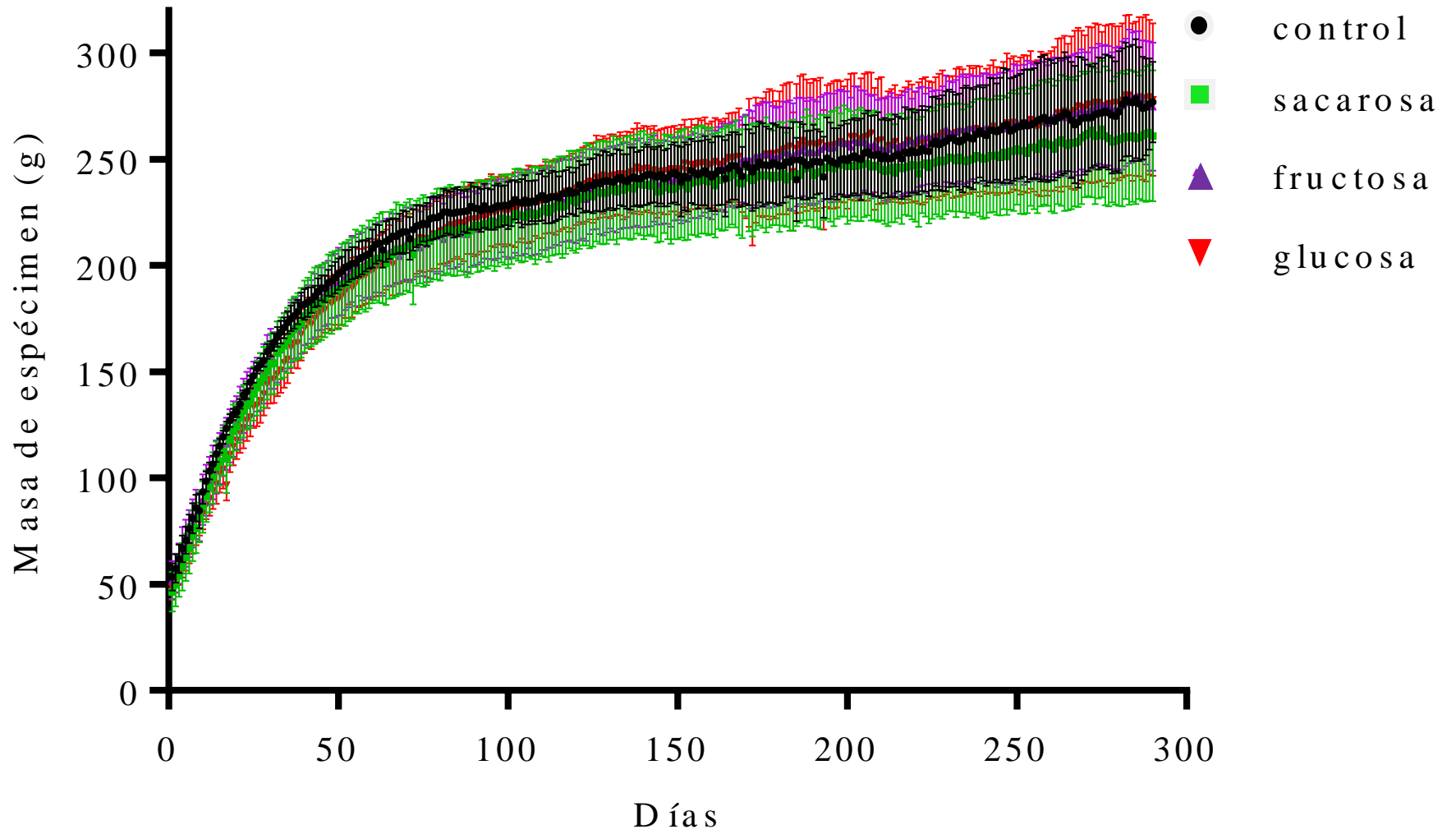


Figura 5.1. Curva de ganancia de masa corporal en ratas hembra tras 289 días de experimentación

Incremento de masa corporal Ratas macho

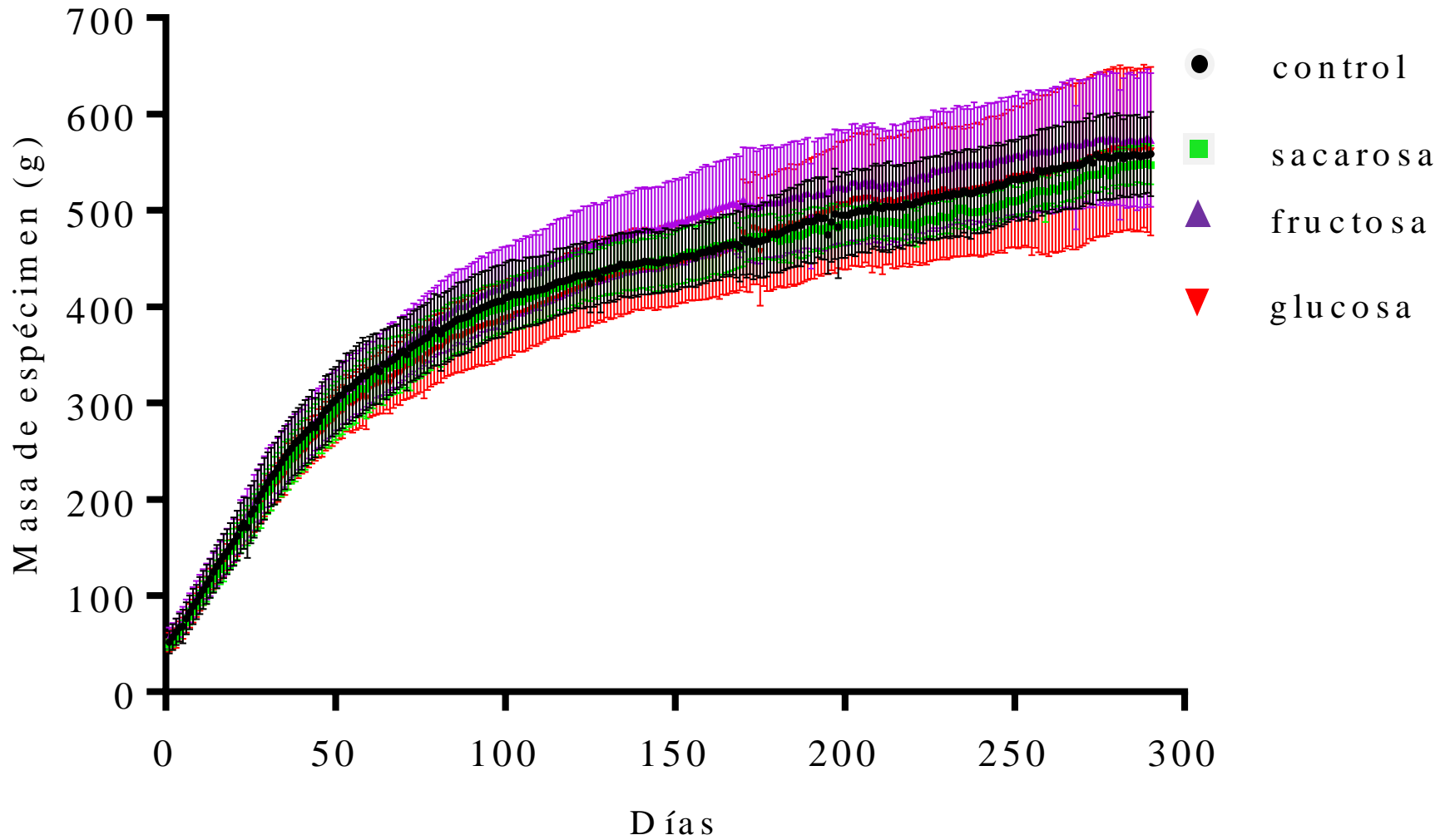


Figura 5.2. Curva de ganancia de masa corporal en ratas macho tras 289 días de experimentación

Por otro lado, al realizar el análisis estadístico, ANDEVA (Tabla 5.4), se observó que no hubo una diferencia estadísticamente significativa sobre el incremento de masa corporal para las ratas hembra, por consumo de edulcorantes debido a que el valor-P de la prueba fue mayor a 0.05.

Tabla 5.4. Análisis de varianza (ANDEVA) del incremento de masa corporal en ratas hembra al día 289 con un 95.0% de confianza

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>g.l</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	791.682	3	264	0.28	0.838
Intra grupos	14,973	16	936		
Total (Corr.)	15,765	19			

*g.l: grados de libertad

Por otro lado, en la Tabla 5.5 se observa que para el incremento de la masa corporal de las ratas macho, el grupo de fructosa presentó el mayor incremento (576 ± 70 g), mientras que el grupo de sacarosa fue el que obtuvo un menor incremento (548 ± 21 g). La tendencia anterior concuerda con los estudios experimentales realizados por Guzmán-Gómez y Pineda-Jiménez (2013), donde se reportó que los especímenes machos que bebieron soluciones de sacarosa presentaron una menor ganancia de masa corporal entre los edulcorantes calóricos, mientras que las ratas que consumieron fructosa, fueron el grupo que presentaron la mayor ganancia de masa corporal. De acuerdo con el proveedor y únicamente considerando las desviaciones negativas, todos los grupos de estudio se encontraron dentro del rango normal (538 ± 58 g), no así las desviaciones positivas de los grupos que ingirieron fructosa, glucosa y agua potable (Envigo, 2018). Es importante hacer hincapie en que diversos estudios (Carvallo et al., 2017; Loza-Medrano et al., 2018; Rönn et al., 2013) señalan que una dieta con alto contenido de fructosa conlleva a una mayor ganancia de masa corporal y a un aumento de contenido lipídico en la sangre debido a la rápida metabolización de la fructosa, como se mencionó en el capítulo 3.

Tabla 5.5. Resumen estadístico sobre el incremento en masa corporal de ratas macho al día 289 de experimentación

<i>Edulcorante</i>	<i>Recuento</i>	<i>Promedio (g)</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Coefficiente de variación</i>
Control	5	558	39.5	7.1%
Fructosa	5	576	70.2	12.2%
Glucosa	5	563	85.4	15.2%
Sacarosa	5	548	20.8	3.8%
Total	20	561	55.7	9.9%

En la Tabla 5.6 se muestra el análisis de varianza sobre el incremento de masa corporal para ratas macho al día 289. En ella se aprecia que no hubo una diferencia estadísticamente significativa atribuible al tipo de edulcorante de consumo, ya que el valor de P fue mayor que 0.05. Como se mencionó anteriormente, los resultados experimentales corroboran lo obtenido por Guzmán-Gómez y Pineda-Jiménez (2013).

Tabla 5.6. Análisis de varianza (ANDEVA) del incremento de masa coporal en ratas macho al día 289 con un 95.0% de confianza

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>g.l</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	2,038	3	679.343	0.19	0.9008
Intra grupos	56,813	16			
Total (Corr.)	58,851	19			

*g.l: grados de libertad

5.2. Ingesta de la bebida en ~~Catas macho e bebida M~~

A continuación se muestran las medias de patrones de consumo de cada grupo de edulcorante por género al día 289 (Figuras 5.3 y 5.4).

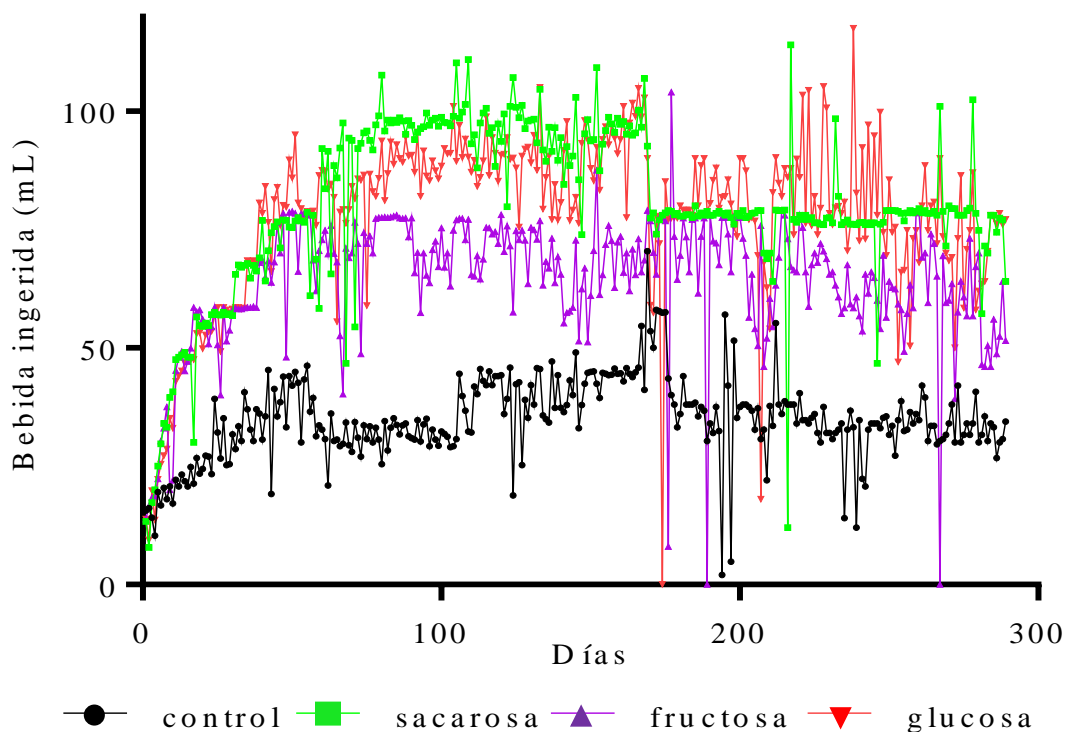


Figura 5.3. Ingesta diaria de bebida al día 289 en ratas macho

Es importante mencionar que para la comparación de los patrones de ingesta de bebida de los grupos controles, tanto para hembras como para machos, se tomó en cuenta que al iniciar esta fase del bioensayo los especímenes tenían ya aproximadamente 4 semanas de vida (estaban recién destetadas). En la Figura 5.3 se observa que la tendencia de consumo en el grupo de sacarosa y de glucosa disminuyó en el día 170. Lo anterior se debe a que durante la experimentación animal se tuvieron que separar algunas ratas con la finalidad de evitar que se afectaran los patrones de ganancia de masa corporal e ingesta de bebida y alimento ya que los especímenes se peleaban por la bebida y por el alimento. Por otro lado, Envigo (2008) reporta que a las 44 semanas de vida (308 días), la media de consumo de agua en ratas macho es de 25.3 ± 3.5 mL, mientras que lo obtenido en este proyecto al día 280 la media de consumo fue de 30 mL. La diferencia observada entre lo obtenido a lo largo del proyecto y lo reportado por Envigo, se puede atribuir a que no se conoce con exactitud la edad de los especímenes de estudio, sino que la edad con la que se realizó fue un estimado.

Curva de bebida H

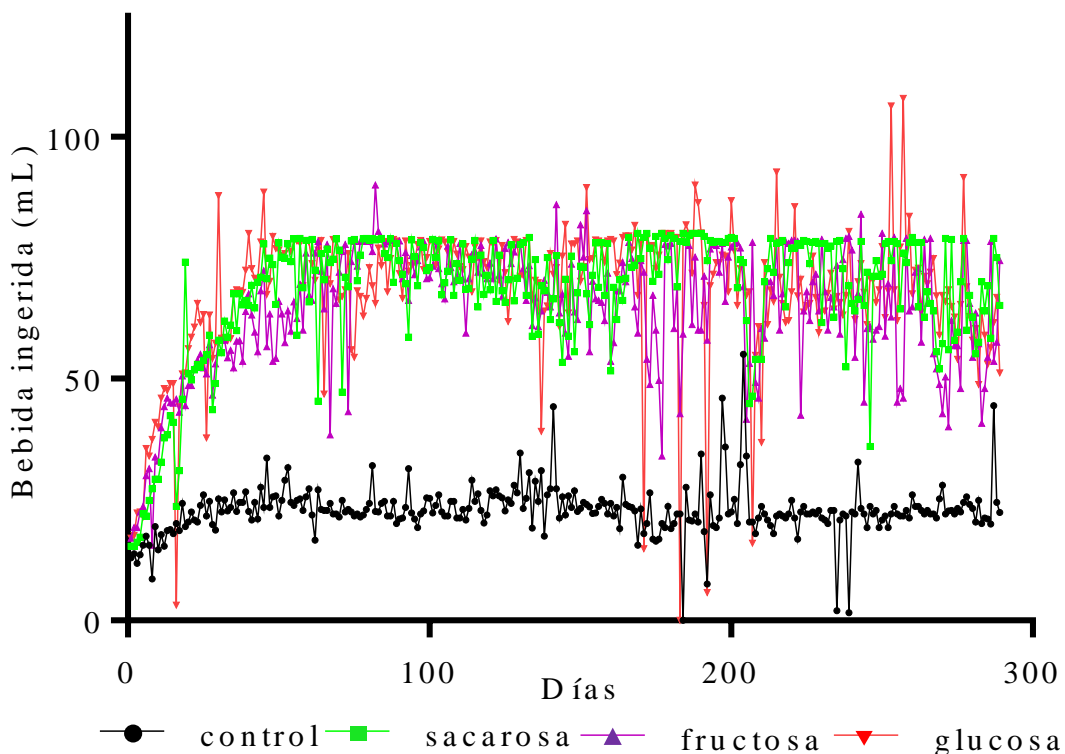


Figura 5.4. Ingesta diaria de bebida al día 289 en ratas hembra

En el caso de las ratas hembra, la media de consumo de agua reportada por Envigo (2008), a las 44 semanas de vida (280 días) fue de 22.4 ± 1.7 mL, mientras que la media de

consumo del grupo control de ratas hembra al día 280 fue de 23.2 mL. Esto permitió corroborar lo reportado por Envigo vs. lo obtenido experimentalmente. Sin embargo, es importante recordar que estas comparaciones son un estimado del consumo de bebida de acuerdo con la edad de las ratas.

Los datos experimentales obtenidos sobre la ingesta de bebida acumulada (mL), es decir la suma de todos los volúmenes ingeridos hasta el día 289, por género, fueron analizados con el programa estadístico Statgraphics, empleando la prueba de Shapiro-Wilk (Anexo B, pruebas de normalidad sobre la ingesta de bebida), con el objetivo de conocer si los datos provenían de una distribución normal. Al realizar la prueba se percató de que los datos no eran provenientes de una distribución normal, por lo cual, no se pudieron analizar mediante una prueba paramétrica de análisis de varianza (ANDEVA). Por ello, fue necesario recurrir como análisis estadístico a la prueba no paramétrica de la mediana de Mood, la cual evalúa la hipótesis de que las medianas de ingesta de bebida en los 4 grupos de edulcorante son iguales. En la Tabla 5.7 se presenta la prueba de la mediana de Mood realizada para el consumo de bebida en las ratas macho. En ella se aprecia que el grupo control tuvo una menor ingesta de bebida acumulada ($10,933.1 \pm 941$ mL) mientras que el grupo de sacarosa presentó la mayor ($23,351 \pm 2,252$ mL). Dado que el valor-P para la prueba de chi-cuadrada (16.97×10^{-5}) fue menor que 0.05, las medianas del consumo de bebida de los 4 grupos de edulcorante fueron significativamente diferentes con un 95.0% de confianza.

Tabla 5.7. Prueba de la mediana de Mood para bebida ingerida acumulada en ratas macho al día 289 de experimentación con un 95.0% de confianza

<i>Edulcorante</i>	<i>Tamaño de muestra</i>	<i>n<=</i>	<i>n></i>	<i>Mediana (mL)</i>	<i>Media (mL)</i>	<i>Desviación estándar</i>
Control	5	5	0	10,933	10,252	941
Fructosa	5	5	0	18,337	18,522	293
Glucosa	5	0	5	22,624	22,515	885
Sacarosa	5	0	5	23,351	22,961	2,252

*Estadístico = 20.0; Valor-P = 16.97×10^{-5} ; Total n = 20; Gran mediana = 19,845

A continuación se presenta la comparación de los grupos de edulcorantes sobre la ingesta de bebida en ratas macho al día 289 de experimentación. Los grupos que comparten la misma letra fueron estadísticamente iguales mientras que los que presentaron un letra

diferente fueron significativamente diferentes entre sí. En la Figura 5.5 se observa que los grupos de sacarosa ($22,963 \pm 2,252$ mL) y de glucosa ($22,515 \pm 885$ mL) no presentaron una diferencia estadísticamente significativa, mientras que los grupos que recibieron fructosa ($18,52 \pm 293$ mL) y el grupo control ($10,252 \pm 941$ mL) fueron estadísticamente diferentes a los demás grupos.

Por otro lado, la prueba de Mood realizada para el consumo de bebida en ratas hembras se presenta en la Tabla 5.8. En ella se observa que el grupo de sacarosa presentó la mayor ingesta acumulada de bebida ($20,052 \pm 495$ mL), mientras que el grupo control presentó la menor ($6,312 \pm 241$ mL) dentro de los grupos de edulcorantes. Las medianas de consumo de bebida para los 4 grupos de edulcorante fueron estadísticamente diferentes con un 95.0% de confianza debido a que el valor-P de la prueba de chi-cuadrada (16.97×10^{-5}) fue menor a 0.05.

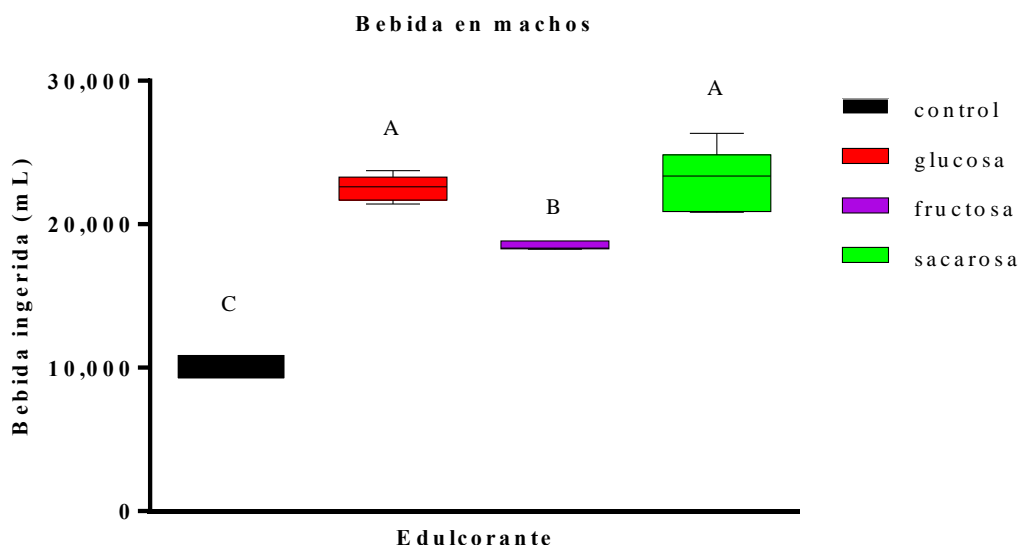


Figura 5.5. Diagrama de cajas y bigotes de bebida ingerida por ratas macho al día 289

Tabla 5.8. Prueba de la Mediana de Mood para bebida ingerida por las ratas hembra al día 289 de experimentación con un 95.0% de confianza

<i>Edulcorante</i>	<i>Tamaño de muestra</i>	<i>n</i> ≤	<i>n</i> >	<i>Mediana (mL)</i>	<i>Media (mL)</i>	<i>Desviación Estándar</i>
Control	5	5	0	6,312	6,462	241
Fructosa	5	5	0	18,486	18,546	179
Glucosa	5	0	5	19,506	19,750	942
Sacarosa	5	0	5	20,052	19,705	496

*Estadístico = 20.0; Valor-P = 16.97×10^{-5} ; Total n = 20; Gran mediana = 18885

En el Figura 5.6 se presenta la comparación por grupo de edulcorante sobre la ingesta de bebida para las ratas hembra al día 289 de experimentación. En ella se observa que los grupos: glucosa ($19,750 \pm 942$ mL), sacarosa ($19,705 \pm 496$ mL) y fructosa ($18,550 \pm 179$ mL) obtuvieron la mayor ingesta en comparación con el grupo control ($6,462 \pm 241$ mL); sin embargo, los grupos de glucosa y sacarosa no presentaron una diferencia estadísticamente significativa ya que comparten la misma letra. Por otro lado, fructosa y control presentaron una diferencia estadísticamente significativa. La tendencia de consumo observada a lo largo del bioensayo, coincide con el estudio realizado por Mendoza-Pérez (2017) en donde también se reportó que los grupos de glucosa, sacarosa y fructosa presentaron una mayor ingesta acumulada de bebida en un período de 120 días; además, también se reportó que los grupos de sacarosa y glucosa fueron estadísticamente iguales y, al mismo tiempo, estos mismos dos grupos de estudio fueron diferentes al control y a la fructosa .

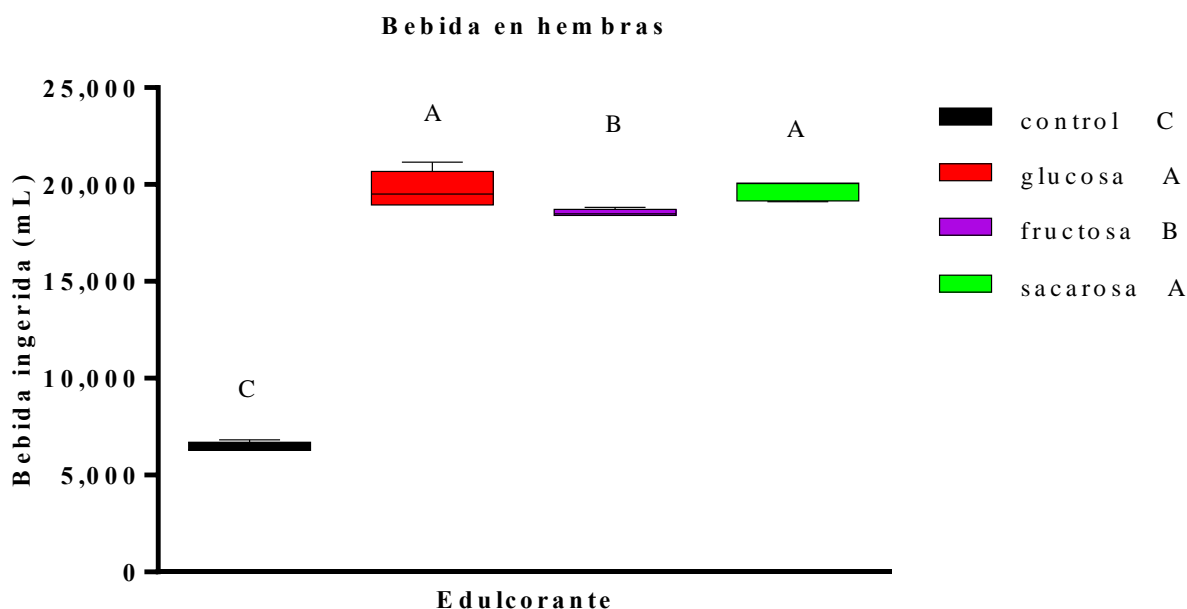


Figura 5.6. Diagrama de cajas y bigotes de bebida ingerida por ratas hembra al día 289

5.3. Ingesta de alimento para ratas macho y hembra

A continuación se presentan las medias de consumo diario de alimento por género al día 289 (Figuras 5.7 y 5.8). En ellas, es posible visualizar que, para los 4 grupos de estudio, los machos consumieron una mayor cantidad de alimento en comparación con las hembras debido a su naturaleza. En ambos géneros, los grupos que consumieron únicamente agua

potable (control) presentaron una mayor ingesta de alimento. Los grupos que consumieron glucosa presentaron la menor ingesta de alimento en ambos géneros. Estos mismos patrones de consumo coinciden con lo reportado por Mendoza-Pérez (2017), Guzmán-Gómez y Pineda-Jiménez (2013) y Martínez et al. (2010).

Por otro lado, Envigo (2018), reporta que a las 44 semanas de vida, los machos consumen en promedio una cantidad de 21.4 ± 1.1 g de alimento mientras que en el caso de la presente investigación el grupo control consumió 19.7 g de alimento al día 289. En el caso de las hembras reporta que, a las 44 semanas de vida, los especímenes consumieron en promedio 14.8 ± 1.2 g de alimento, mientras que, las ratas hembras que fueron manejadas como grupo control en este bioensayo presentaron un consumo promedio de 13.0 g de alimento para el día 289. Es importante recalcar que se estableció como criterio que, cuando se inició el bioensayo, los especímenes de ambos géneros tenían aproximadamente 4 semanas de edad; por lo que las diferencias de consumo de alimento mostradas entre ambos grupos controles del bioensayo y las reportadas en la literatura se pueden atribuir a la edad exacta del espécimen.

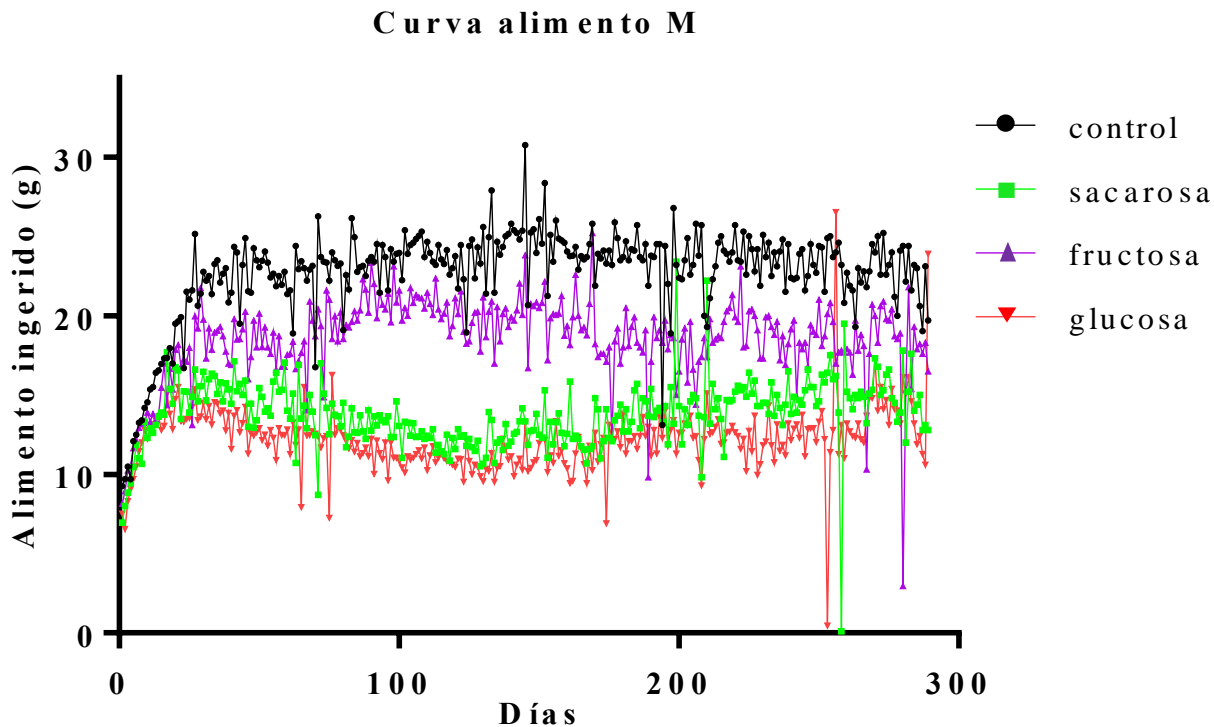


Figura 5.7. Ingesta diaria de alimento al día 289 en ratas macho

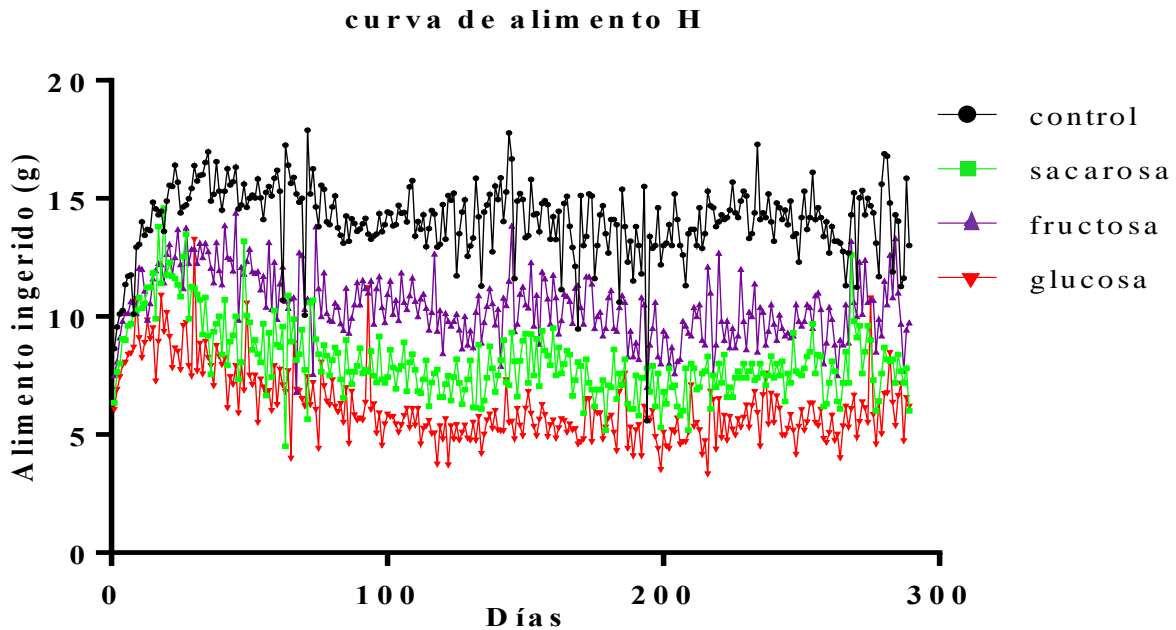


Figura 5.8. Ingesta diaria de alimento al día 289 en ratas hembra

Para realizar el análisis estadístico sobre los datos de ingesta de alimento fue necesario utilizar el programa estadístico Statgraphics con la prueba de Shapiro-Wilk. Esta prueba indicó que los datos no provenían de una distribución normal (ver Anexo B). Por lo tanto, se procedió a realizar la prueba no paramétrica de la mediana de Mood que, como ya se mencionó, evalúa la hipótesis de que las medianas de ingesta de alimento de los 4 grupos de edulcorante son iguales.

En la Tabla 5.9 se presentan los resultados de la prueba de medianas de Mood sobre la ingesta de alimento en ratas macho (g). En ella se observa que el grupo control presentó la mayor ingesta ($6,589 \pm 179$ g), mientras que el grupo de glucosa presentó la menor ingesta ($3,510 \pm 260$ g) dentro de los 4 grupos de edulcorante. Por otro lado, también se aprecia que el valor-P de la mediana de Mood (16.97×10^{-5}) fue menor a 0.05, por lo cual, existió una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de consumo de alimento de los 4 grupos diferentes que consumieron edulcorantes y agua sola.

Es de remarcar que el grupo control fue el grupo que menor cantidad de bebida ingirió durante el bioensayo, pero también fue el grupo que obtuvo la mayor ingesta de alimento. Esto es debido a que la bebida del grupo control (agua potable) no tuvo ningún aporte

calórico y, por lo tanto este grupo consumió mayor cantidad de alimento a diferencia de los grupos con edulcorantes que si les aportaron calorías.

Tabla 5.9. Prueba de la mediana de Mood para alimento ingerido en ratas macho al día 289 de experimentación con un 95.0% de confianza

<i>Edulcorante</i>	<i>Tamaño de muestra</i>	<i>n<=</i>	<i>n></i>	<i>Mediana (g)</i>	<i>Media (g)</i>	<i>Desviación estándar</i>
Control	5	0	5	6,710	6,590	179
Fructosa	5	0	5	5,378	5,367	19
Glucosa	5	5	0	3,567	3,510	260
Sacarosa	5	5	0	3,814	3,960	272

*Estadístico = 20.0; Valor-P = 16.97×10^{-5} ; Total n = 20; Gran mediana = 4803.4

En la Figura 5.9 se presenta la comparación de los valores experimentales, sobre la ingesta acumulada de alimento, obtenidos al día 289. En ella, se observa que todos los grupos presentaron una diferencia estadísticamente significativa entre sí debido a que los grupos no compartieron las mismas letras.

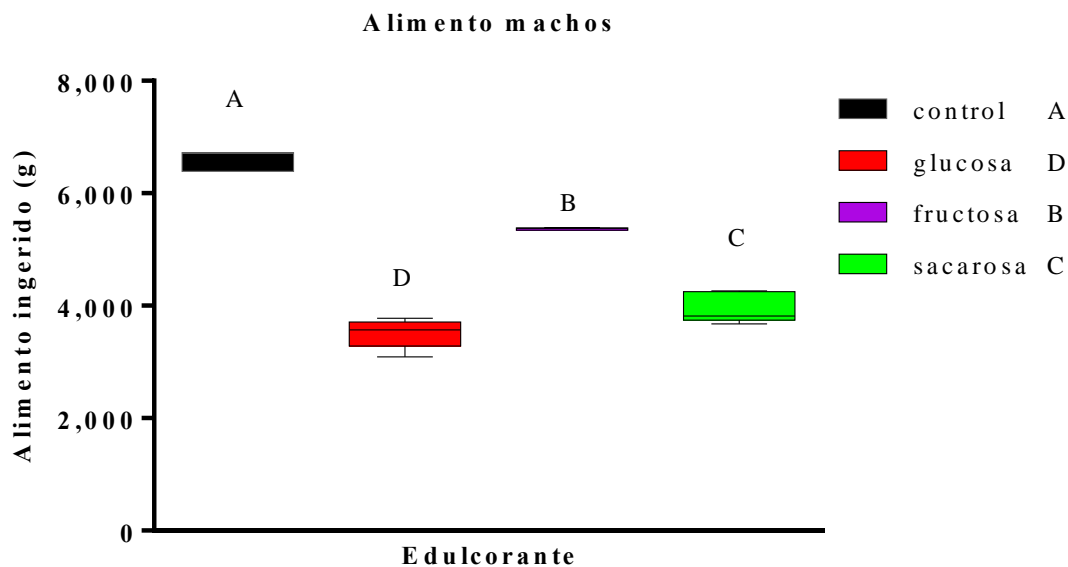


Figura 5.9. Diagrama de cajas y bigotes sobre ingesta de alimento para ratas macho al día 289

Por otra parte, los resultados obtenidos a partir de la prueba de las medianas de Mood sobre la ingesta de alimento para las ratas hembra se aprecian en la Tabla 5.10. Visualizando que el grupo que presentó la menor ingesta de alimento, dentro de los 4 grupos de edulcorante,

fue el grupo de glucosa (1,797±31 g), mientras que, el grupo control (4,074±17 g) fue el que presentó la mayor ingesta. Finalmente, debido a que el valor-P del estadístico (16.97×10^{-5}) fue menor a 0.05, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre las 4 medianas de los grupos analizados sobre el consumo de alimento en las ratas hembra.

Tabla 5.10. Prueba de la mediana de Mood para alimento ingerido en ratas hembra al día 289 de experimentación con un 95.0% de confianza

<i>Edulcorante</i>	<i>Tamaño de muestra</i>	<i>n<=</i>	<i>n></i>	<i>Mediana (g)</i>	<i>Media (g)</i>	<i>Desviación estándar</i>
Control	5	0	5	4,077	4,074	16.6
Fructosa	5	0	5	3,005	3,023	30.4
Glucosa	5	5	0	1,805	1,797	31.0
Sacarosa	5	5	0	2,346	2,347	29.4

*Estadístico = 20.0; Valor-P = 16.97×10^{-5} ; Total n = 20; Gran mediana = 2691

En la Figura 5.10 se presentan las comparaciones sobre la ingesta de alimento para las ratas hembra al día 289 de experimentación, siendo el grupo control el que presentó una mayor ingesta de alimento mientras que el grupo que presentó la menor cantidad fue el de glucosa. También se aprecia que no se observó que los grupos fueran iguales significativamente, sino que todos los grupos fueron estadísticamente diferentes entre sí debido a que ningún grupo compartió la misma letra.

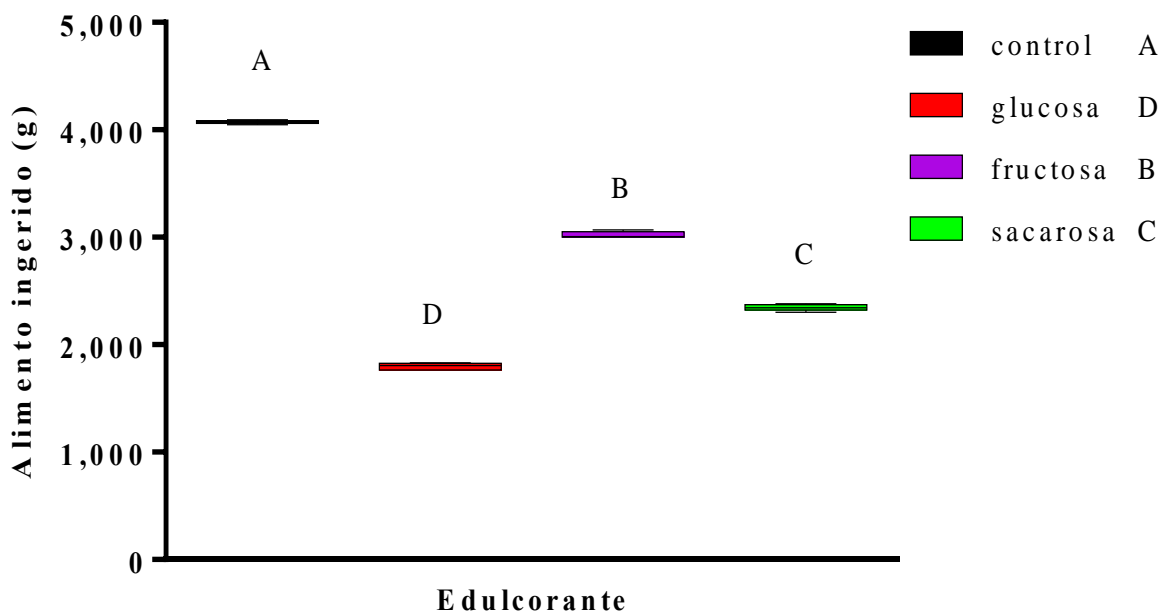


Figura 5.10. Diagrama de cajas y bigotes sobre la ingesta de alimento para ratas hembra al día 289

Lo anterior no resultó del todo concordante con lo reportado por Mendoza-Pérez (2017), ya que el grupo que presentó una mayor ingesta de alimento fue el grupo de fructosa mientras que el grupo que consumió una menor cantidad de alimento fue el grupo de sacarosa. Por lo que tal vez, por ello, fueron diferentes los resultados. Unas de las variables que difieren entre estas investigaciones fue la duración del experimento, ya que el bioensayo de Mendoza-Pérez (2017) duró 120 días y en el de la presente investigación se reportan datos experimentales hasta el día 289. Sin embargo, es importante resaltar que lo reportado por Mendoza-Pérez sobre las tendencias de consumo de alimento por ratas hembra de los grupos de edulcorantes calóricos frente al grupo control, fueron menores. Es decir, que al igual que en la presente investigación, los grupos que bebieron edulcorantes calóricos presentaron una menor ingesta de alimento mientras que el grupo control fue el grupo que tuvo la mayor ingesta de alimento. Como se mencionó anteriormente, estos patrones de consumo eran los esperados debido al aporte energético que proporcionan las bebidas endulzadas.

5.4. Ingesta energética calculada para ratas macho y hembra

Para el cálculo de la ingesta energética se consideró el aporte energético de la dieta Teklad Global 18S (13 kJ/g) y el aporte calórico de las bebidas, considerando que 1 g de carbohidratos aporta 4 kcal (16.8 kJ). Con esta consideración cada mL de solución de sacarosa al 10% aportó 1.67 kJ, por lo que cada mL de solución de glucosa al 14% aportó 2.34 kJ/mL y cada mL de solución de fructosa al 7% aportó 1.17 kJ/mL.

En las Figuras 5.11 y 5.12 se presentan las medias del consumo energético diario calculado de los especímenes macho y hembra, respectivamente. En ellas se aprecia con claridad que los machos presentaron una mayor ingesta energética que las hembras, lo cual era lo esperado debido a la naturaleza del género del espécimen.

Debido a que el proveedor no reporta un control sobre la ingesta energética promedio de los especímenes, no fue posible comparar con la literatura los patrones de consumo energético a lo largo del tiempo de vida de los especímenes (semanas de vida o días de vida).

Curva energía M

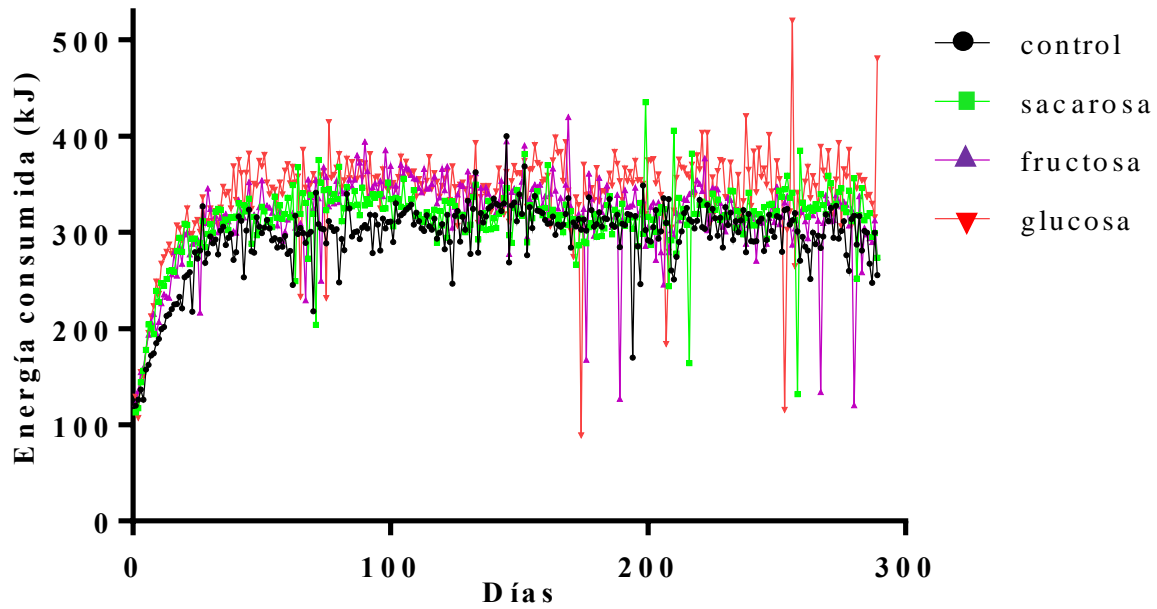


Figura 5.11. Media de ingesta diaria energética para ratas macho al día 289

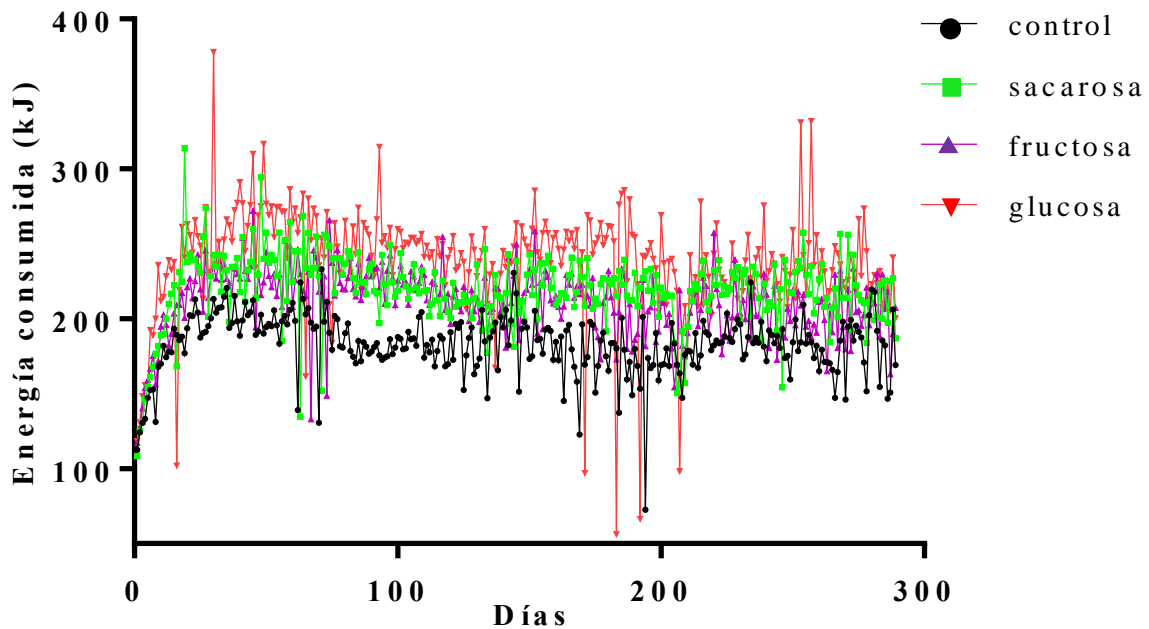


Figura 5.12. Media de ingesta diaria energética para ratas hembra al día 289

Es importante señalar que en ambos géneros, los especímenes que se encontraban bebiendo los edulcorantes nutritivos presentaron una mayor ingesta energética calculada y que, al mismo tiempo, estos mismos grupos corresponden a los grupos que presentaron una menor ingesta de alimento. Es decir, que los especímenes de los grupos de edulcorantes prefirieron

beber las soluciones endulzadas que ingerir la dieta suministrada debido a que, mientras la energía proveniente de las bebidas significaba un aporte energético más rápido que la dieta, los especímenes disminuían su ingesta de alimento.

Los datos experimentales en cuanto a la energía consumida acumulada calculada (kJ), es decir, la suma total de energía que han consumido desde el día cero hasta el día 289, también fueron analizados mediante el estadístico de la prueba de Shapiro-Wilk. Esta prueba dio como resultado que los datos de energía consumida no provinieron de una distribución normal (Anexo B). A continuación se muestra el análisis estadístico de los datos sobre la energía consumida por las ratas macho y las ratas hembra. Debido a que los datos no siguieron una distribución normal, se realizó la prueba no paramétrica de la mediana de Mood. Esta prueba evalúa la hipótesis de que la mediana de consumo acumulado de energía sea igual para los 4 grupos de ratas que ingirieron edulcorante.

En la Tabla 5.11 se presenta la prueba de la mediana de Mood realizada para la ingesta energética en ratas macho. En ella se observa que, dentro de los 4 grupos, el que ingirió glucosa ($98,311.8 \pm 2,107.3$ kJ) tuvo la mayor ingesta energética, mientras que el grupo control obtuvo la menor ($85,660.5 \pm 2,331.4$ kJ). Dado que el valor-P fue menor a 0.05, existió una diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de energía ingerida.

Tabla 5.11. Prueba de la mediana de Mood para ingesta de energía en ratas macho al día 289 de experimentación con un 95.0% de confianza

<i>Edulcorante</i>	<i>Tamaño de muestra</i>	<i>n</i> ≤	<i>n</i> >	<i>Mediana (kJ)</i>	<i>Media (kJ)</i>	<i>Desviación estándar</i>
Control	5	5	0	87,227	85,661	2,331
Fructosa	5	2	3	91,393	91,445	99
Glucosa	5	0	5	99,212	98,312	2,107
Sacarosa	5	4	1	89,966	90,026	1,453

*Estadístico = 11.92; Valor-P = 76.6×10^{-4} Total n = 20; Gran mediana = 91368

Por otro lado, se realizó la comparación de las medianas de la ingesta energética de las ratas macho de los 4 grupos con la finalidad de saber la existencia de diferencias estadísticamente significativas (Figura 5.13), observándose que los grupos de sacarosa

(89,957±1,453 kJ) y fructosa (91,393±99 kJ) no presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la ingesta energética, no así los grupos de glucosa (99,212±2,107 kJ) y el grupo control (87,227±2,331 kJ).

Para el caso de las ratas hembra, se observó que el grupo que obtuvo la mayor ingesta energética fue el de glucosa (69,441±2,531 kJ), mientras que el grupo control, fue el que obtuvo la menor (52,959±216 kJ). En la Tabla 5.12 se presentan los resultados de la prueba de la mediana de Mood sobre la ingesta energética en las ratas hembra al día 289 de experimentación. Esta prueba indicó la existencia de una diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de energía ingerida por las ratas hembra al día 289 debido a que el Valor-P fue menor a 0.05.

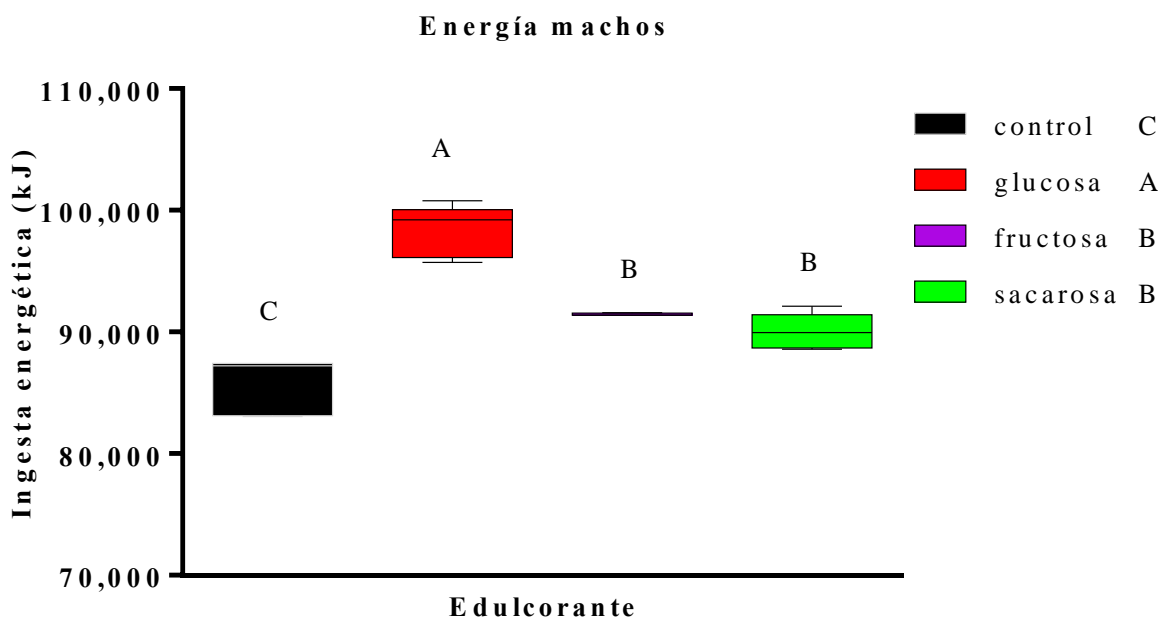


Figura 5.13. Diagrama de cajas y bigotes sobre la ingesta energética para ratas macho al día 289

Tabla 5.12. Prueba de la Mediana de Mood para ingesta de energía en ratas hembra al día 289 de experimentación con un 95.0% de confianza

<i>Edulcorante</i>	<i>Tamaño de muestra</i>	<i>n<=</i>	<i>n></i>	<i>Mediana (kJ)</i>	<i>Media (kJ)</i>	<i>Desviación estándar</i>
Control	5	5	0	52,959	52,947	216
Fructosa	5	5	0	60,775	61,102	659
Glucosa	5	0	5	69,441	69,628	2,531
Sacarosa	5	0	5	63,409	63,471	573

*Estadístico = 20; Valor-P = 1.69 x10⁻⁴ ; Total n = 20; Gran mediana =62279.2

En el Figura 5.14 se presenta la comparación de las medianas de consumo energético acumulado al día 289 para ratas hembra. En ella se observa que todos los grupos fueron estadísticamente distintos entre sí en los niveles de energía ingerida ya que ningún grupo compartió la misma letra.

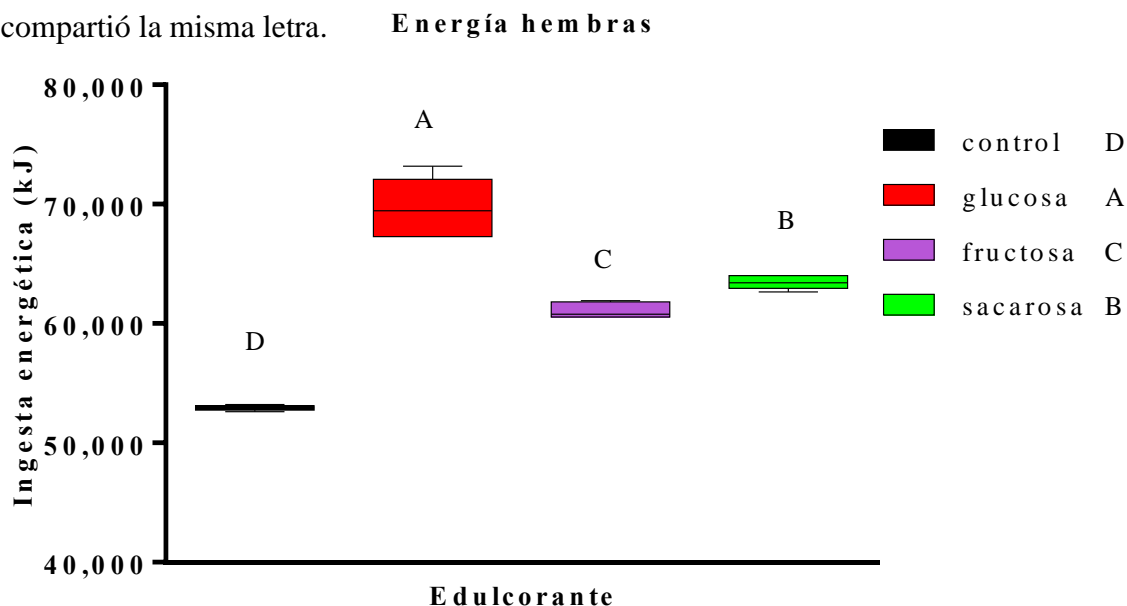


Figura 5.14. Diagrama de cajas y bigotes sobre la ingesta energética para ratas hembra al día 289

5.5. Niveles séricos de glucosa y triglicéridos en ratas macho y hembra

5.5.1. Glucosa

Al igual que los otros parámetros analizados con anterioridad, se tomó como criterio de comparación que los especímenes contaban ya con 4 semanas de vida aproximadamente. Dicho esto, a continuación, se presentan los resultados obtenidos de los grupos controles de ambos géneros sobre las concentraciones de glucosa sérica a los 4 y 9 meses, 16 y 36 semanas, respectivamente, de haber iniciado el bioensayo.

Envigo (2018) reportó que en un periodo de 19-40 semanas de vida, las ratas macho presentaron una concentración de glucosa sérica de 45.2 a 196.4 mg/dL, mientras que las ratas hembra obtuvieron una concentración de 48.6 a 165.6 mg/dL. En este experimento la concentración de glucosa sérica del grupo control de ratas macho a los 4 y 9 meses fue de 80.4 ± 10.1 mg/dL y 83.0 ± 11.7 mg/dL, respectivamente, mientras que los especímenes del

grupo control de las ratas hembra presentaron una concentración sérica de glucosa de 71.1±13.1 mg/dL y 69.0±18.1 mg/dL a los 4 y 9 meses de experimentación, respectivamente. Se observa que los valores experimentales concordaron con el rango reportado por el proveedor. Es importante resaltar que existen factores que pueden significar una diferencia entre lo reportado por el proveedor y los resultados experimentales obtenidos como son el tiempo de vida de los especímenes y la población total de estudio.

En la Tabla 5.13 se presentan los resultados obtenidos del análisis de varianza de tres vías correspondientes a los niveles séricos de glucosa en ratas macho y hembra a los 4 y 9 meses de experimentación. En ella se observa que los factores que presentaron una diferencia estadísticamente significativa fueron edulcorante y género debido a que los valores-P fueron menores de 0.05. Para el caso del género, las ratas macho tuvieron en promedio una concentración sérica de 80.5±11.6 mg/dL mientras que las ratas hembra tuvieron una concentración de 70.2±11.7 mg/dL.

Tabla 5.13. Análisis de varianza (ANDEVA) de tres vías de los niveles séricos de glucosa en ratas macho y hembra a los 4 y 9 meses de experimentación con un 95.0% de confianza

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>g.l.*</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Edulcorante	1302.85	3	434	3.33	0.0248
B: Género	2101.25	1	2101.	16.1	0.0002
C: Tiempo	16.2	1	16.2	0.12	0.7255
INTERACCIONES					
AB	323.05	3	108	0.83	0.4840
AC	572.5	3	191	1.47	0.2324
BC	12.8	1	12.8	0.10	0.7549
ABC	56.9	3	18.97	0.15	0.9321
RESIDUOS	8336.0	64	130.3		
TOTAL (CORREGIDO)	12721.5	79			

*g.l.: grados de libertad

Lo anterior era lo esperado debido a que en el estudio de Mauvais-Jarvis (2018) los niveles de glucosa difirieron por el género debido a la composición muscular, la masa corporal y las hormonas gonadales. Por otro lado, se observó que las interacciones entre los tres factores (edulcorante, género y tiempo) no representaron una diferencia significativa.

En la Figura 5.15 se presenta el gráfico de interacción entre el género y el edulcorante suministrado, observándose que no hubo una interacción entre las ratas hembras y las ratas macho sobre los niveles séricos de glucosa tal como lo indicó el análisis de varianza de tres

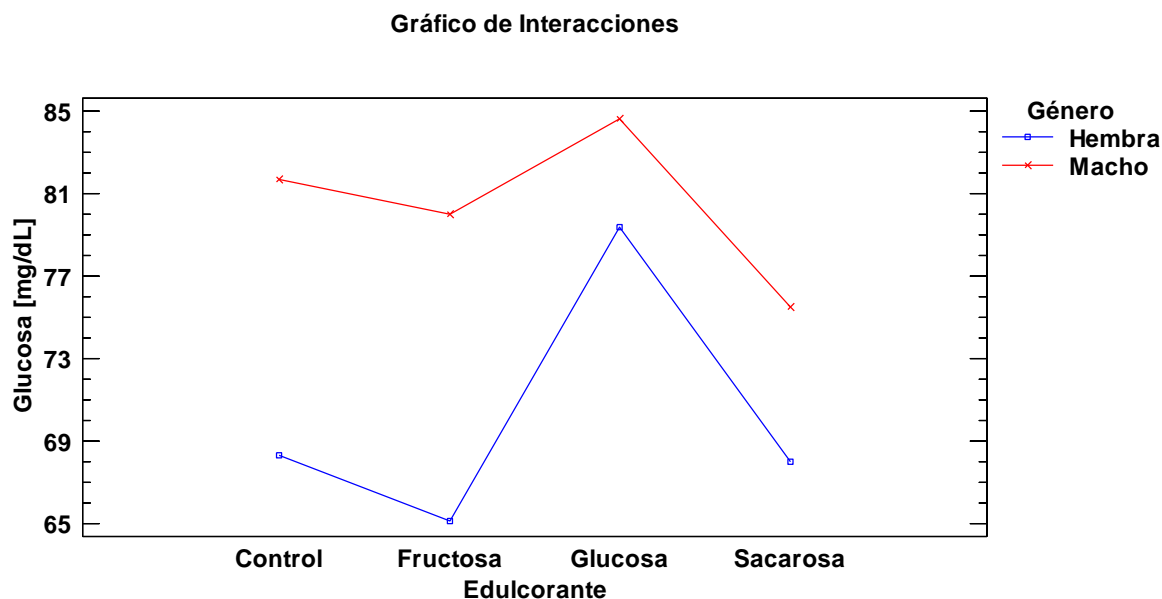


Figura 5.15. Interacciones sobre los niveles séricos de glucosa en ratas machos y hembras a los 4 y 9 meses con un 95% de confianza

Para el caso de las hembras y su interacción con el tipo de edulcorante, el grupo que presentó el mayor nivel sérico de glucosa fue el grupo que ingirió glucosa (79.4 ± 10.3 mg/dL) mientras que el grupo de fructosa fue el menor (65.1 ± 9.8 mg/dL). Por otro lado, en el caso de los machos el grupo que presentó el mayor nivel de glucosa sérica fue el grupo que ingirió glucosa (84.6 ± 9.4 mg/dL) mientras que el menor fue el de sacarosa (75.5 ± 12.2 mg/dL) (Tabla 5.14). En cuanto a la interacción del edulcorante con el tiempo, el grupo de edulcorante que presentó la mayor concentración sérica de glucosa a los 4 meses de experimentación fue el de glucosa (86.3 ± 8.2 mg/dL), mientras que sacarosa fue el menor (68.9 ± 10.3 mg/dL). El grupo de edulcorante que presentó la mayor concentración sérica de glucosa a los 9 meses de experimentación siguió siendo el de glucosa (77.7 ± 10.0 mg/dL) mientras que el de la fructosa fue el menor (71.2 ± 10.5 mg/dL) (Tabla 5.14).

Tabla 5.14. Determinación de medias por mínimos cuadrados para los niveles séricos de glucosa

<i>Nivel</i>	<i>Casos</i>	<i>Media (mg/dL)</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Límite inferior</i>	<i>Límite superior</i>
MEDIA GLOBAL	80	75.3			
Edulcorante					
Control	20	75.0	14.0	69.9	80.1
Fructosa	20	72.6	13.9	67.5	77.6
Glucosa	20	82.0	9.9	76.9	87.1
Sacarosa	20	71.8	10.6	66.7	76.8
Género					
Hembra	40	70.2	11.7	66.6	73.8
Macho	40	80.5	11.6	76.8	84.1
Tiempo (meses)					
4 meses	40	75.8	13.6	72.2	79.4
9 meses	40	74.9	11.9	71.3	78.5
Edulcorante por género					
Control, Hembra	10	68.3	14.3	61.1	75.5
Control, Macho	10	81.7	10.4	74.5	88.9
Fructosa, Hembra	10	65.1	9.8	57.9	72.3
Fructosa, Macho	10	80.0	13.8	72.8	87.2
Glucosa, Hembra	10	79.4	10.3	72.2	86.6
Glucosa, Macho	10	84.6	9.4	77.4	91.8
Sacarosa, Hembra	10	68.0	7.6	60.8	75.2
Sacarosa, Macho	10	75.5	12.2	68.3	82.7
Edulcorante por tiempo (meses)					
Control, 4 meses	10	74.0	12.2	66.8	81.2
Control, 9 meses	10	76.0	16.1	68.8	83.2
Fructosa, 4 meses	10	73.9	17.2	66.7	81.1
Fructosa, 9 meses	10	71.2	10.5	64.0	78.4
Glucosa, 4 meses	10	86.3	8.2	79.1	93.5
Glucosa, 9 meses	10	77.7	10.0	70.5	84.9
Sacarosa, 4 meses	10	68.9	10.3	61.7	76.1
Sacarosa, 9 meses	10	74.6	10.7	67.4	81.8
Género por Tiempo (meses)					
Hembra, 4 meses	20	71.1	13.1	66.0	76.1
Hembra, 9 meses	20	69.4	10.5	64.3	74.4
Macho, 4 meses	20	80.5	12.7	75.4	85.6
Macho, 9 meses	20	80.4	11.7	75.3	85.5

Finalmente, en cuanto a la interacción del género con el tiempo, las ratas hembra presentaron un nivel de glucosa de 71.1 ± 13.1 mg/dL a los 4 meses y de 69.4 ± 10.5 mg/dL a los 9 meses de experimentación. Así mismo, los machos presentaron un nivel de 80.5 ± 12.7 mg/dL a los 4 meses y de 80.4 ± 11.7 mg/dL a los 9 meses de experimentación (Tabla 5.14).

Debido a que el factor tiempo no resultó ser significativo ($P=0.77$) ni ninguna de sus interacciones, edulcorante-tiempo ($P=0.23$) y género-tiempo ($P=0.75$), se realizó el análisis de varianza de una vía para los niveles séricos de glucosa obtenidos tanto al cuarto como al noveno mes de experimentación. Es decir, este análisis de varianza contempla los datos de las 2 tomas sin hacer distinción entre ellos. En la Tabla 5.15 se presentan los resultados del ANDEVA para las ratas macho, notándose que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de edulcorante debido a que el valor-P (0.37) fue mayor a 0.05.

Tabla 5.15 Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de glucosa en ratas macho a los 4 y 9 meses de experimentación con un 95.0% de confianza

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>g.l.*</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	434.9	3	144.967	1.08	0.368
Intra grupos	4817	36	133.806		
Total (Corr.)	5251.9	39			

*g.l: grados de libertad

Tal como lo indicó el análisis de varianza sobre los niveles séricos de glucosa a los 4 y 9 meses de experimentación, en la Figura 5.16 se observa que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los los grupos de edulcorantes sobre los niveles séricos de glucosa, ya que todos los grupos comparten la misma letra.

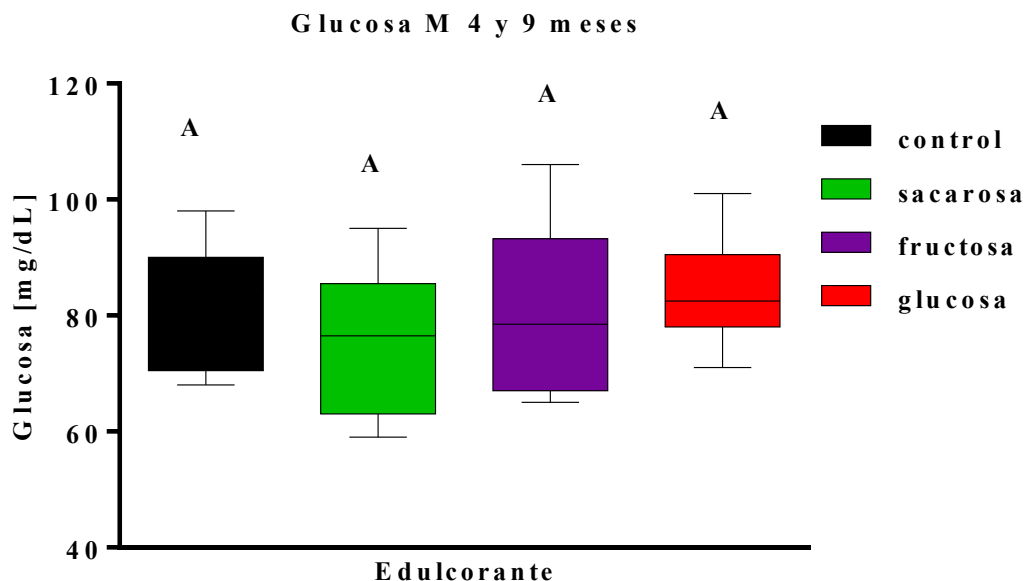


Figura 5.16. Diagrama de cajas y bigotes sobre los niveles séricos de glucosa en ratas macho a los 4 y 9 meses de experimentación

Los especímenes machos que ingirieron glucosa, presentaron el mayor nivel de glucosa sérica (84.6 ± 9.4 mg/dL) en comparación con el grupo que ingirió sacarosa (75.5 ± 12.2 mg/dL). Todos los grupos de edulcorantes se encontraron dentro de los valores normales en los niveles de glucosa (**45.2 a 196.4 mg/dL**) (Envigo, 2018). La prueba de Duncan al 95%, también indicó que no hubieron diferencia estadísticamente significativa (Anexo B).

Por otro lado, en la Tabla 5.16 se presentan los resultados del ANDEVA para los niveles séricos de glucosa de las ratas hembra al cuarto y noveno mes de experimentación, observándose que los niveles séricos presentaron una diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de edulcorante debido a que el valor-P (0.027) fue menor a 0.05.

Tabla 5.16. Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de glucosa en ratas hembra a los 4 y 9 meses de experimentación con un 95.0% de confianza

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>g.l*</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	1191.0	3	397.0	3.42	0.0273
Intra grupos	4177.4	36	116.039		
Total (Corr.)	5368.4	39			

*g.l: grados de libertad

En la Figura 5.17 se observa que el grupo debido a que no comparten la misma letra.

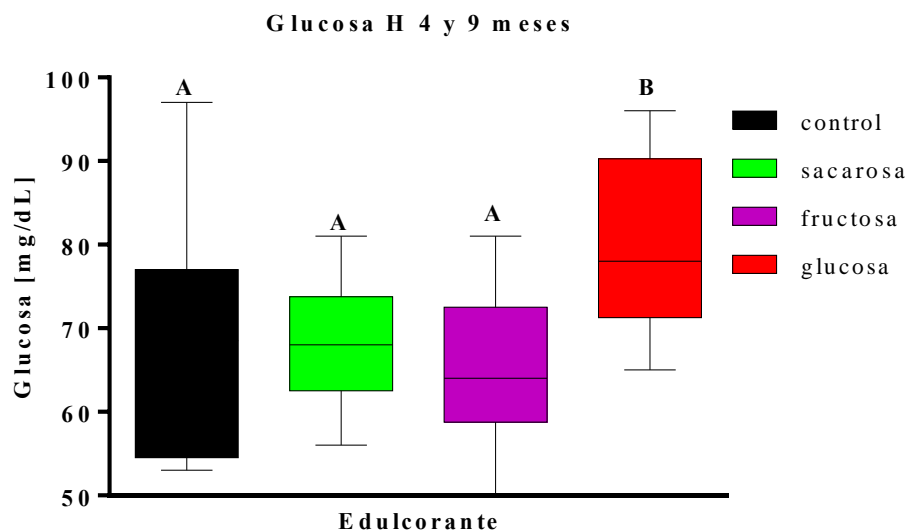


Figura 5.17. Diagrama de cajas y bigotes sobre los niveles séricos de glucosa en ratas hembra a los 4 y 9 meses de experimentación

De la misma forma, la prueba de Duncan indicó que el grupo de glucosa resultó estadísticamente diferente a los demás grupos de estudio en cuanto a los niveles séricos de

glucosa, al cuarto y noveno mes de experimentación, con un 95% de confianza (Anexo B). Dado lo anterior, el grupo que presentó el mayor nivel de glucosa sérica fue el que bebió glucosa disuelta en agua (79.4 ± 10.3 mg/dL) mientras que el grupo de fructosa fue el que presentó el menor nivel sérico de glucosa (65.1 ± 9.8 mg/dL). De acuerdo con lo reportado por la empresa Envigo, todos los grupos se encontraron dentro de los valores normales en los niveles séricos de glucosa (**48.6 a 165.6 mg/dL**) (Envigo, 2018).

5.5.2. Triglicéridos

Envigo (2018) reportó que en un periodo de 19-40 semanas de vida, las ratas macho presentaron una concentración sérica de triglicéridos de **11.5-215.1 mg/dL** mientras que las ratas hembra obtuvieron una concentración de **9.7-132.8 mg/dL**. En este bioensayo, las ratas macho presentaron una concentración sérica de triglicéridos a los 4 y 9 meses, de 147.6 ± 16.4 y 158.4 ± 20.7 mg/dL respectivamente. Las ratas hembra presentaron una concentración sérica de triglicéridos, a los 4 y 9 meses, de 175.6 ± 46.5 mg/dL y de 164.0 ± 35.2 mg/dL, respectivamente. De acuerdo con lo reportado por el proveedor, se observó que la concentración sérica de triglicéridos de los especímenes machos, tanto a los 4 y 9 meses, se encontraron dentro del rango, mientras que los especímenes hembra presentaron concentraciones séricas de triglicéridos, a los 4 y 9 meses, fuera del mismo. Es de remarcar que, a pesar de que los niveles séricos de triglicéridos en las ratas hembras no coincidieron con lo reportado por el proveedor, la media de estos niveles no sobrepasan los límites patológicos establecidos por la *American Heart Association* (2012) para seres humanos. De igual manera, los niveles séricos de triglicéridos que presentaron las ratas macho se encontraron dentro del límite máximo establecido. En la Tabla 5.17 se muestran los resultados del análisis de varianza de tres vías correspondiente a los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho y hembra a los cuatro y nueve meses de experimentación. En ella se aprecia que el factor edulcorante presentó una diferencia estadísticamente significativa debido a que su valor-P (0.0001), fue menor a 0.05 sobre los niveles de triglicéridos. Las interacciones ABC (edulcorante-género-tiempo) obtuvieron un valor-P=0.0301 siendo menor a 0.05, por lo que existieron diferencias estadísticamente significativas entre las interacciones ABC (edulcorante-género-tiempo).

Tabla 5.17. Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho y hembra a los 4 y 9 meses de experimentación con un 95.0% de confianza

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>g.l.*</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Edulcorante	48931	3	16310	7.88	0.0001
B: Género	3200	1	3200	1.55	0.2181
C: Tiempo	125	1	125	0.06	0.8066
INTERACCIONES					
AB	15836	3	5277	2.55	0.0634
AC	4398	3	1466	0.71	0.5503
BC	4410	1	4410	2.13	0.1491
ABC	19682	3	6560	3.17	0.0301
RESIDUOS	132388	64	2069		
TOTAL (CORREGIDO)	228966	79			

*g.l: grados de libertad

En cuanto a la interacción del tiempo (meses) y el género de los especímenes, se observa que las ratas macho presentaron el nivel más alto de triglicéridos en plasma (212.1 ± 65.8 mg/dL) al cuarto mes de experimentación a diferencia de las ratas hembra (186.4 ± 56.5 mg/dL) (Tabla 5.18). Sin embargo, las ratas hembra presentaron el nivel más alto de TGA en plasma al noveno mes de experimentación (201.9 ± 46.8 mg/dL) a diferencia de las ratas macho (199.7 ± 43.9 mg/dL) (Tabla 5.18). Para la interacción entre el tipo de edulcorante suministrado y el tiempo de experimentación (meses), se observa que los grupos que ingirieron sacarosa presentaron los niveles séricos más altos de triglicéridos (228.1 ± 64.6 mg/dL) mientras que los grupos que ingirieron únicamente agua potable fueron los que naturalmente presentaron el menor nivel de triglicéridos en sangre (164.6 ± 36.1 mg/dL) durante los primeros cuatro meses de experimentación (Tabla 5.18). Al noveno mes de experimentación, los grupos que ingirieron glucosa presentaron los niveles más altos de triglicéridos séricos (230.6 ± 43.9 mg/dL), no así los grupos que ingirieron únicamente agua potable (161.2 ± 27.4 mg/dL) (Tabla 5.18). Finalmente, para la interacción del género de los especímenes y el tipo de edulcorante suministrado, las hembras que presentaron un mayor nivel sérico de triglicéridos fue el grupo que ingirió sacarosa (222.5 ± 66.2 mg/dL) con respecto al grupo control.

Tabla 5.18. Determinación de medias por mínimos cuadrados para los niveles séricos de triglicéridos

<i>Nivel</i>	<i>Casos</i>	<i>Media (mg/dL)</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Límite Inferior</i>	<i>Límite Superior</i>
--------------	--------------	----------------------	----------------------------	------------------------	------------------------

<i>Nivel</i>	<i>Casos</i>	<i>Media (mg/dL)</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Límite Inferior</i>	<i>Límite Superior</i>
MEDIA GLOBAL	80	199.6			
Tiempo (meses)					
4	40	198.3	62.1	183.9	212.7
9	40	200.8	44.8	186.4	215.2
Género					
Hembra	40	193.2	51.9	178.9	207.6
Macho	40	205.9	55.6	191.5	220.2
Edulcorante					
Control	20	161.4	31.2	141.1	181.7
Fructosa	20	194.3	51.2	174.0	214.6
Glucosa	20	224.6	53.0	204.2	244.9
Sacarosa	20	218.0	55.4	197.6	238.3
Tiempo por género (meses)					
Hembra, 4 meses	20	184.6	56.5	164.2	204.9
Macho, 4 meses	20	212.1	65.8	191.7	232.4
Hembra, 9 meses	20	201.9	46.8	181.6	222.2
Macho, 9 meses	20	199.7	43.9	179.4	220.0
Edulcorante por tiempo (meses)					
Control, 4 meses	10	161.6	36.1	132.9	190.3
Fructosa, 4 meses	10	185.0	64.7	156.3	213.7
Glucosa, 4 meses	10	218.5	62.7	189.8	247.2
Sacarosa, 4 meses	10	228.1	64.6	199.4	256.8
Control, 9 meses	10	161.2	27.4	132.5	189.9
Fructosa, 9 meses	10	203.6	34.0	174.9	232.3
Glucosa, 9 meses	10	230.6	43.9	201.9	259.3
Sacarosa, 9 meses	10	207.8	45.6	179.1	236.5
Género por edulcorante					
Hembra, Control	10	169.8	39.4	141.1	198.5
Hembra, Fructosa	10	183.2	40.9	154.5	211.9
Hembra, Glucosa	10	197.4	48.9	168.7	226.1
Hembra, Sacarosa	10	222.5	66.2	193.8	251.2
Macho, Control	10	153.0	18.5	124.3	181.7
Macho, Fructosa	10	205.4	59.9	176.7	234.1
Macho, Glucosa	10	251.7	43.7	223.0	280.4
Macho, Sacarosa	10	213.4	45.4	184.7	242.1

En el caso de los especímenes macho, el grupo que presentó el mayor nivel sérico de triglicéridos fue el grupo que ingirió glucosa (251.7 ± 43.7 mg/dL) (Tabla 5.18). Como se mencionó anteriormente, el análisis de varianza (Tabla 5.17) indicó que el factor edulcorante presentó una diferencia estadísticamente significativa.

En la Figura 5.18 se presenta el gráfico de interacción entre el género y el tipo de edulcorante suministrado, en este gráfico se observa que hubo interacción entre el tipo de

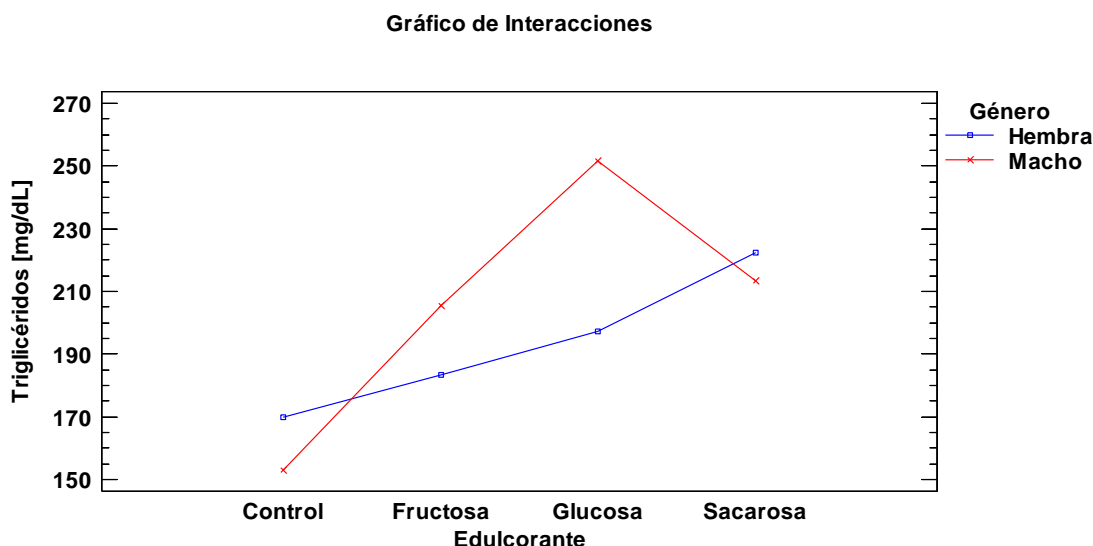


Figura 5.18. Interacciones sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho y hembra a los 4 y 9 meses de experimentación

En la Tabla 5.19 se presenta el análisis de varianza de una vía sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho al cuarto mes de experimentación. Debido a que el valor-P (0.0264) fue menor a 0.05, el factor edulcorante presentó una diferencia estadísticamente significativa en las ratas macho al cuarto mes de experimentación.

Tabla 5.19. Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho a los 4 meses de experimentación con un 95.0% de confianza

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>g.l.*</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	35330	3	11777	4.01	0.0264
Intra grupos	47031	16	2940		
Total (Corr.)	82361	19			

*g.l: grados de libertad

Por otro lado, en la Tabla 5.20 se presenta el resumen estadístico sobre los niveles séricos de triglicéridos tras 4 meses, apreciándose que el grupo que presentó el nivel mayor de triglicéridos fue el grupo de glucosa (265.0 ± 48.1 mg/dL), mientras que control fue el menor (147.6 ± 16.4 mg/dL).

Tabla 5.20. Resumen estadístico sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho tras 4 meses de experimentación

Grupo	Recuento	Media (mg/dL)	Desviación estándar
Control	5	147.6	16.4
Fructosa	5	222.4	75.4
Glucosa	5	265.0	48.1
Sacarosa	5	213.2	59.1
Total	20	212.0	65.8

En la Figura 5.19 se observa que hubieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los grupos control-glucosa debido a que no compartieron la misma letra tal como lo indicó la prueba de rangos múltiples de Duncan con un 95% de confianza (ANEXO B). De acuerdo con Envigo, los grupos que ingirieron glucosa (265.0 ± 48.1 mg/dL), fructosa (222.4 ± 75.4 mg/dL) y sacarosa (213.2 ± 59.1 mg/dL) presentaron niveles fuera de un rango normal que reporta el proveedor (11.5 a 215.1 mg/dL) si se consideran las desviaciones positivas y dentro del rango normal si se consideran las desviaciones negativas de los grupos estudiados (Envigo, 2018).

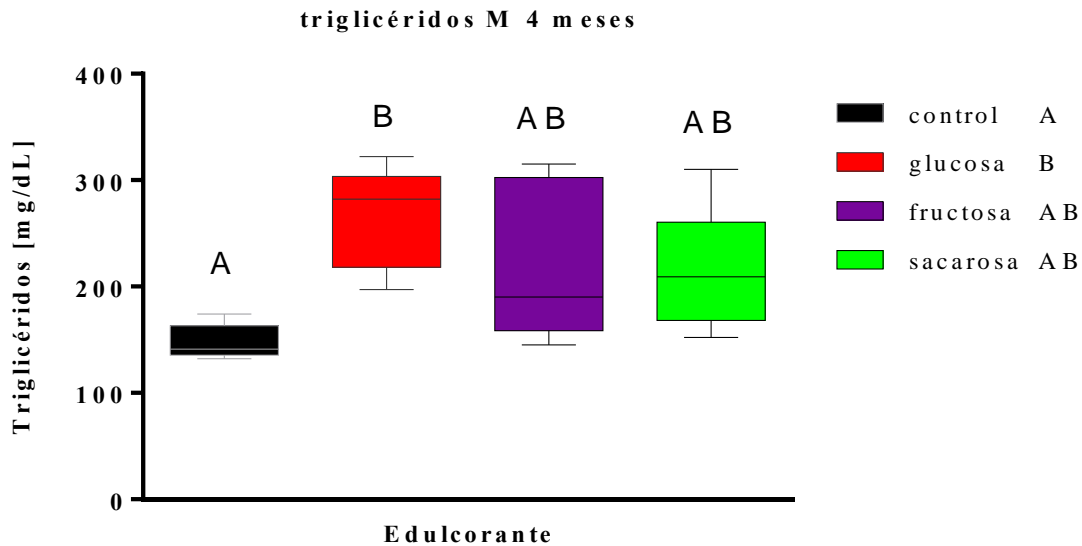


Figura 5.19. Diagrama de cajas y bigotes sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho al cuarto mes de experimentación

Los resultados del análisis de varianza para los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho al noveno mes de experimentación son presentados en la Tabla 5.21. En esta tabla se aprecia que el factor edulcorante presentó una diferencia estadísticamente significativa debido a que el valor-P fue menor a 0.05 (0.0130).

Tabla 5.21. Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho a los 9 meses de experimentación con un 95.0% de confianza

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>g.l.*</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	17621.4	3	5873.8	4.93	0.0130
Intra grupos	19048.8	16	1190.55		
Total (Corr.)	36670.2	19			

*g.l: grados de libertad

El grupo que presentó el mayor nivel sérico de triglicéridos tras 9 meses fue el grupo que ingirió glucosa (238.4 ± 39.2 mg/dL), mientras que el grupo control fue el menor (158.4 ± 20.7 mg/dL) (Tabla 5.22). Los niveles séricos de triglicéridos de todos los grupos fueron considerados dentro del rango normal que reporta el proveedor (11.5 a 215.1 mg/dL) considerando las sus desviaciones negativas y fuera del rango normal considerando sus desviaciones positivas a excepción del grupo control según Envigo (2018).

Tabla 5.22. Resumen estadístico sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho tras 9 meses de experimentación

<i>Grupo</i>	<i>Casos</i>	<i>Media (mg/dL)</i>	<i>Desviación estándar</i>
Control	5	158.4	20.7
Fructosa	5	188.4	40.8
Sacarosa	5	213.6	33.6
Glucosa	5	238.4	39.2

En la Figura 5.20 se observa que las medianas de los niveles de triglicéridos en los grupos control-fructosa; fructosa-sacarosa y glucosa-sacarosa no presentaron diferencias estadísticamente significativas; no así, los grupos control-glucosa; control-sacarosa y fructosa-glucosa (Anexo B).

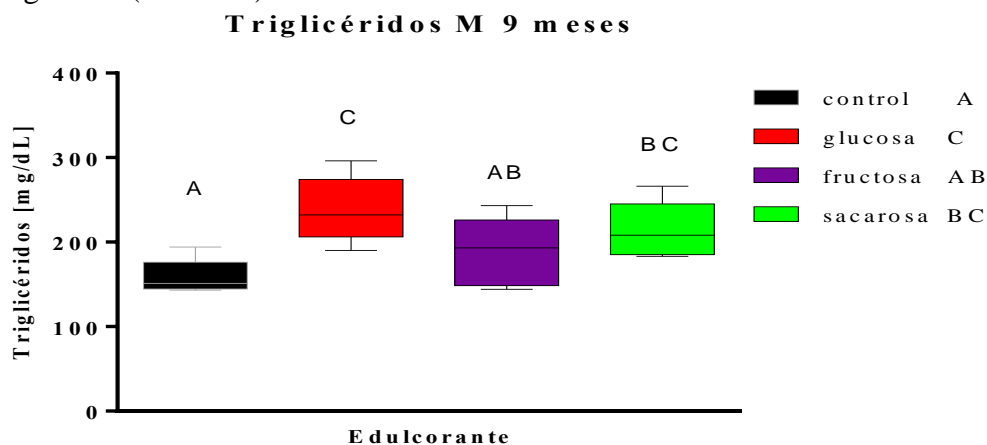


Figura 5.20. Diagrama de cajas y bigotes sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho al noveno mes de experimentación

Los niveles séricos de triglicéridos en las ratas hembra al cuarto mes de experimentación presentaron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de edulcorante debido a que el valor-P (0.0321) fue menor a 0.05 (Tabla 5.23).

Tabla 5.23. Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra a los 4 meses de experimentación con un 95.0% de confianza

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>g.l.*</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	25096.5	3	8366	3.77	0.0321
Intra grupos	35520.4	16	2220		
Total (Corr.)	60617.0	19			

*g.l: grados de libertad

En la Tabla 5.24 se aprecia que los especímenes que bebieron sacarosa presentaron el mayor nivel de triglicéridos (243.0±73.1 mg/dL) en comparación con los que bebieron fructosa (147.6±15.7 mg/dL). Los niveles con desviaciones negativas son considerados dentro del rango normal de triglicéridos reportado por el proveedor (9.7 a 132.8 mg/dL) a excepción del grupo que bebió sacarosa. Por otro lado, los niveles de todos los grupos de estudio con desviaciones positivas se encuentran fuera del rango normal que reporta el proveedor (Envigo, 2018)

Tabla 5.24. Resumen estadístico sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra tras 4 meses de experimentación

<i>Grupo</i>	<i>Casos</i>	<i>Media (mg/dL)</i>	<i>Desviación estándar</i>
Fructosa	5	147.6	15.7
Glucosa	5	172.0	33.5
Control	5	175.6	46.5
Sacarosa	5	243.0	73.1

En la Figura 5.21 se observa que la mediana de los niveles séricos de triglicéridos en las ratas hembra a los 4 meses de experimentación del grupo de sacarosa, fueron estadísticamente diferente a todos los grupos debido a que no compartió ninguna letra dentro de los grupos estudiados mientras que los grupos que bebieron glucosa, fructosa y agua potable (grupo control) no presentaron diferencia estadísticamente significativa entre ellos debido a que compartieron la misma letra.

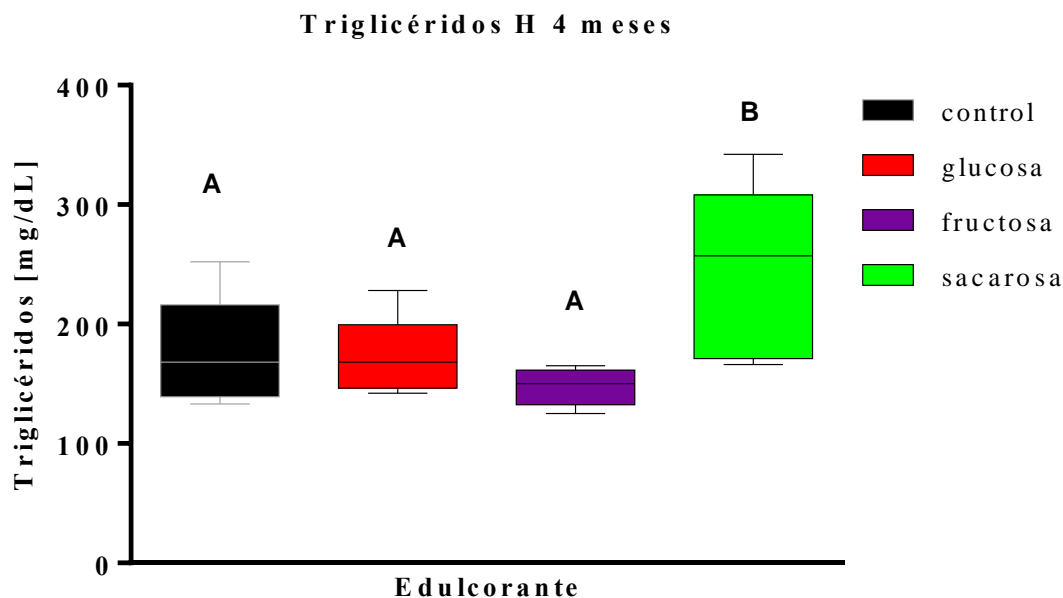


Figura 5.21. Diagrama de cajas y bigotes sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra al cuarto mes de experimentación

De acuerdo con la media sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra al cuarto mes de experimentación (Tabla 5.24), todos los grupos incluido el grupo control fueron considerados fuera del rango normal de acuerdo con lo reportado por Envigo (2018).

Asimismo, de acuerdo con el análisis de varianza de una vía para los niveles séricos de triglicéridos al noveno mes de experimentación en ratas hembra, mostrado en la Tabla 5.25, se observó que no hubo una diferencia estadísticamente significativa debido a que el valor-P fue mayor a 0.05. El grupo que presentó los mayores niveles séricos de triglicéridos a los nueve meses de experimentación fue el que bebió glucosa (222.8 ± 51.4 mg/dL) en comparación con el grupo control (164.0 ± 35.2 mg/dL) (Tabla 5.26). Todas las desviaciones negativas de los grupos estudiados se encontraron dentro de los rangos considerados normales (9.7 a 132.8 mg/dL) mientras que las desviaciones positivas se encontraron fuera del rango normal de acuerdo con lo reportado por Envigo (2018).

Tabla 5.25. Análisis de varianza (ANDEVA) de los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra a los 9 meses de experimentación con un 95.0% de confianza

Fuente	Suma de Cuadrados	g.l	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	10794.2	3	3598.07	1.87	0.1754
Intra grupos	30787.6	16	1924.22		
Total (Corr.)	41581.8	19			

*g.l: grados de libertad

Tabla 5.26. Resumen estadístico sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra tras 9 meses de experimentación

<i>Grupo</i>	<i>Casos</i>	<i>Media (mg/dL)</i>	<i>Desviación estándar</i>
Fructosa	5	218.8	18.9
Glucosa	5	222.8	51.4
Control	5	164.0	35.2
Sacarosa	5	202.0	58.8

En la Figura 5.22 se aprecia que los niveles séricos de triglicéridos en los grupos edulcorantes de ratas hembra, tras 9 meses de experimentación, no presentaron diferencia estadísticamente significativa, tal como lo indicó el análisis de varianza (Tabla 5.25).

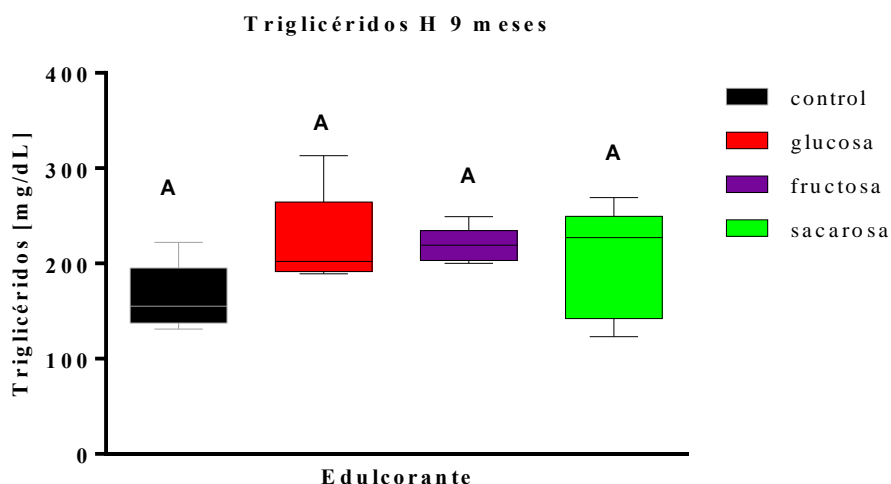


Figura 5.22. Diagrama de cajas y bigotes sobre los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra al noveno mes de experimentación

5.6. Resultados globales sobre la ingesta energética, de bebida y de alimento

Grupo de ratas macho

Con base en el incremento de masa corporal, el grupo que ingirió fructosa fue el grupo que tuvo el mayor incremento en masa corporal, mientras que el grupo que ingirió sacarosa fue el que presentó el menor incremento. Sin embargo, no hubo ninguna diferencia significativa en cuanto al incremento de masa corporal.

En cuanto a la ingesta de bebida, el grupo de sacarosa fue el que presentó la mayor ingesta mientras que el grupo control fue el que tuvo la menor. El análisis estadístico arrojó que sí hubo diferencia significativa en la ingesta de la bebida.

Por otro lado, el grupo control fue el que presentó la mayor ingesta de alimento mientras que el de glucosa fue el que presentó la menor. De igual manera, si existió una diferencia significativa en cuanto a la ingesta acumulada de alimento entre todos los grupos, debido a que no compartieron el mismo grupo estadístico.

En el caso de la ingesta energética, el grupo de glucosa presentó la mayor ingesta energética mientras que el grupo control fue el que presentó la menor. Es importante recordar que para la cuantificación de la energía ingerida se tomó en cuenta el aporte energético proveniente de la dieta Teklad Global 18s (13 kJ/g) y de la bebida edulcorante (16.8 kJ/g de carbohidrato). A pesar de que la ingesta energética tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estudiados, esta no se vio reflejada en los patrones de masa corporal. Los resultados obtenidos al día 289 de experimentación concordaron con lo reportado por Guzmán-Gómez y Pineda-Jiménez (2013), donde también evaluaron el efecto del consumo crónico de edulcorantes nutritivos calóricos y no nutritivos o hipocalóricos durante 270 días sobre la ganancia de masa corporal. Finalmente, los niveles séricos de glucosa en ratas macho no presentaron interacción con el tiempo por lo que se evaluaron en conjunto sin hacer distinción del tiempo. Se observó que no existió una diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de edulcorante ingerido y que los niveles séricos de glucosa se encontraron dentro del intervalo considerado como normal por el proveedor. Los niveles séricos de triglicéridos presentaron una diferencia estadísticamente significativa debido a la interacción del tiempo-edulcorante-género. Se observó que tanto a 4 meses y a 9 meses de haber iniciado el experimento los límites inferiores de los niveles séricos de triglicéridos se encontraron dentro del rango normal, no así los límites superiores.

En la Tabla 5.27 se presenta de manera general el porcentaje de variación que presentaron los grupos de edulcorantes de las ratas macho tras 289 días de experimentación, con

respecto del grupo control. Es de remarcar que el porcentaje de ingesta energética no se ve reflejado en la ganancia de masa corporal como es el caso del grupo que ingirió glucosa.

Tabla 5.27. Porcentaje de variación sobre ganancia de masa corporal y glucosa y triglicéridos y las ingestas de alimento, de bebida y de energía, con respecto del grupo control de ratas macho

Parámetro	Fructosa	Glucosa	Sacarosa
% de ganancia de masa corporal	+3.4%	+1.0%	-1.6%
% de ingesta de alimento	-18.5%	-46.7%	-39.9%
% de ingesta de bebida	+80.7%	+119.6%	+124.0%
% de ingesta energética	+6.8%	+14.8%	+5.1%
% de glucosa (4 meses)	0.0%	+0.1%	-0.1%
% de triglicéridos (4 meses)	+0.5%	+0.8%	0.0%
% de glucosa (9 meses)	-0.1%	0.0%	0.0%
% de triglicéridos (9 meses)	+0.2%	+0.5%	+0.3%

Por lo tanto, existen otros factores que, junto con la ingesta de edulcorantes calóricos, promueven la ganancia de masa corporal y otros desórdenes metabólicos. Este hallazgo deberá ser estudiado a futuro.

Grupos de ratas hembra

En cuanto al incremento de masa corporal, el grupo de glucosa fue el que presentó el mayor incremento de masa, mientras que el de sacarosa fue el que presentó el menor; sin embargo, no se presentó ninguna diferencia significativa en cuanto al incremento de masa entre los grupos de hembras que bebieron edulcorantes calóricos.

Para la ingesta de bebida, el grupo que presentó la mayor ingesta fue el de sacarosa mientras que el grupo control fue el que presentó la menor ingesta. El análisis estadístico indicó que la bebida acumulada si presentó diferencias significativas.

En cuanto a la ingesta de alimento, el grupo control fue el que presentó la mayor ingesta, mientras que el grupo de glucosa fue el de menor. De igual manera, sí hubo una diferencia estadísticamente significativa entre todos los grupos ya que no compartieron el mismo grupo estadístico.

Finalmente, el grupo que presentó una mayor ingesta energética acumulada fue el de glucosa y el que presentó la menor fue el grupo control. Las diferencias en la cantidad de energía ingerida acumulada fueron significativas debido a que no compartieron el mismo grupo estadístico. Sin embargo, esta diferencia no se vio reflejada en la ganancia de masa corporal a lo largo de este bioensayo. Al igual que los machos, para cuantificar la ingesta energética, se consideraron los aportes energéticos tanto de la dieta suministrada (13 kJ/g) así como de la bebida de edulcorante (16.8 kJ/g de carbohidrato).

En la Tabla 5.28 se presenta de manera general el porcentaje de variación de los patrones de ganancia de masa corporal, la ingesta de alimento, de bebida y energía y de glucosa y triglicéridos en plasma para las ratas hembra al día 289 de experimentación respecto con el grupo control. Al igual que para las ratas macho, el porcentaje de cambio de ingesta energética no se vio reflejado la ganancia de masa corporal como es el caso del grupo que bebió glucosa. Esto indica, como se mencionó antes, que existen otros factores que junto con la ingesta de edulcorantes nutritivos calóricos influyen en la ganancia de masa corporal y el desorden metabólico de un individuo. Es importante mencionar que los valores negativos son la comparación del porcentaje de cambio frente al grupo control.

Tabla 5.28. Porcentaje de variación sobre ganancia de masa corporal y glucosa y triglicéridos, las ingestas de alimento, de bebida y energética, con respecto del grupo control de ratas hembra

Parámetro	Fructosa	Glucosa	Sacarosa
% de ganancia de masa corporal	+1.0%	-0.3%	-4.9%
% de ingesta de alimento	-25.8%	-55.9%	-42.4%
% de ingesta de bebida	+187.1%	+205.6%	+882.3%
% de ingesta energética	+15.4%	+31.5%	+19.9%
% de glucosa (4 meses)	0.0%	+0.3%	0.0%
% de triglicéridos (4 meses)	-0.2%	0.0%	+0.6%
% de glucosa (9 meses)	-0.1%	+0.1%	0.0%
% de triglicéridos (9 meses)	+0.3%	+0.3%	+0.2%

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

De acuerdo con el objetivo general de la investigación el cual era “estudiar el efecto del consumo crónico de edulcorantes nutritivos o calóricos sobre la homeostasis energética de ratas Wistar mediante patrones de ganancia de masa corporal y niveles séricos de glucosa y triglicéridos, es posible concluir lo siguiente:

1. El análisis de varianza indicó que los machos presentaron un incremento de masa corporal significativa en comparación con las hembras considerado como normal en esta estirpe.
2. El tipo de edulcorante suministrado no fue un factor que contribuyera a la existencia de una diferencia estadísticamente significativa sobre los patrones de ganancia de masa corporal para ambos géneros.² Por lo tanto, la hipótesis de que las ratas hembra y macho ganarían masa corporal al pasar los días de experimentación debido al consumo crónico de edulcorantes calóricos no se cumplió por lo mencionado anteriormente.
3. El tipo de edulcorante suministrado sí modificó los patrones de ingesta de alimento y de bebida en ambos géneros.
4. El tipo de edulcorante suministrado sí fue un factor significativo sobre los niveles séricos de triglicéridos tanto en hembras como en machos.
5. El factor tiempo tuvo una diferencia estadísticamente significativa sobre los niveles séricos de triglicéridos para ambos géneros. A los 4 y 9 meses las ratas hembra presentaron niveles fuera del rango normal que reporta Envigo para ratas sanas mientras que los machos se encontraron dentro del rango normal a los 4 y 9 meses.

² Nota de la asesora: Nadie señala que los alimentos procesados y las bebidas no alcohólicas comerciales contienen además de los edulcorantes otros aditivos como colorantes artificiales, edulcorantes artificiales, saborizantes artificiales y conservadores químicos que, probablemente, estén influyendo en la ganancia en masa corporal y la obesidad y no solamente debidas a un consumo excesivo de alimentos ricos en glúcidos simples y grasas saturadas o, como señala la OMS, que la obesidad y el exceso de masa corporal son consecuencia de consumo de alimentos con alto contenido calórico y el creciente estilo de vida sedentario. Habrá que estudiarse el efecto sinérgico de ellos

Estos resultados revelaron que una dieta alta en carbohidratos no necesariamente aumenta la masa corporal de los especímenes, pero sí modifican los niveles de triglicéridos en suero debido a la formación de TGA en tejido adiposo a partir de glucosa.

6. No hubo una diferencia estadísticamente significativa debido al factor tiempo sobre los niveles séricos de glucosa en ninguno de los grupos estudiados en ambos géneros. No existió diferencia estadísticamente significativa a los 4 y 9 meses de experimentación (considerando las dos tomas sanguíneas como una sola) en el caso de las ratas macho mientras que en las hembras sí existió diferencia estadísticamente significativa siendo, para este caso, el grupo glucosa el único grupo diferente a todos los demás grupos. Se encontró que los niveles de glucosa en sangre para ambos géneros se encontraron dentro del rango normal que reporta el proveedor que suministra los especímenes.
7. El factor género y el tipo de edulcorante suministrado sí contribuyeron a la existencia de una diferencia estadísticamente significativa sobre los niveles séricos de glucosa para ambos géneros; sin embargo, las concentraciones de glucosa sérica se encontraron dentro del límite considerado como normal que reporta el proveedor.

6.2. Recomendaciones

Será necesario continuar con las determinaciones de glucosa y triglicéridos en las 30 ratas de edulcorantes calóricos hasta llegar a los 480 días, así como también observar los patrones de ganancia de masa corporal para poder conocer el efecto que tiene un consumo crónico de edulcorantes calóricos desde el destete, pasando por las etapas juvenil, adulta y senil debido a que el metabolismo de los especímenes se ve modificado al pasar el tiempo.

Por otro lado, se recomienda estudiar los cambios en los patrones de ganancia de masa corporal, los patrones de ingesta de bebida y alimento, así como los niveles séricos de glucosa y triglicéridos debido al consumo crónico de edulcorantes nutritivos con diferentes matrices alimentarias a las ocupadas en este estudio y otros aditivos como colorantes artificiales, saborizantes artificiales, edulcorantes artificiales y conservadores que se emplean actualmente en la industria alimentaria.

ANEXOS

ANEXO A: EVIDENCIA FOTOGRÁFICA



Figura A1. Acomodo de ratas hembra en sus jaulas



Figura A2. Acomodo de ratas macho en sus jaulas



Figura A3. Soluciones de edulcorantes



Figura A4. Desinfección de cola con etanol



Figura A5. Punción con aguja en cola de rata hembra



Figura A6. Análisis de niveles séricos de triglicéridos



Figura A7. Análisis de niveles séricos de glucosa

ANEXO B: RESULTADOS ESTADÍSTICOS

Pruebas de normalidad sobre la ganancia de masa corporal (g)

Tabla A.4.2.1. Prueba de Shapiro-Wilk. Ganancia de masa corporal. Control machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.9048	0.433247

Tabla A.4.2.2. Prueba de Shapiro-Wilk. Ganancia de masa corporal. Control hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.933898	0.629888

Tabla A.4.2.3. Prueba de Shapiro-Wilk. Ganancia de masa corporal. Glucosa machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.9304	0.604757

Tabla A.4.2.4. Prueba de Shapiro-Wilk. Ganancia de masa corporal. Glucosa hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.852873	0.200494

Tabla A.4.2.5. Prueba de Shapiro-Wilk. Ganancia de masa corporal. Fructosa machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.974985	0.894805

Tabla A.4.2.6. Prueba de Shapiro-Wilk. Ganancia de masa corporal. Fructosa hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.892579	0.367603

Tabla A.4.2.7. Prueba de Shapiro-Wilk. Ganancia de masa corporal. Sacarosa machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.934399	0.633493

Tabla A.4.2.8. Prueba de Shapiro-Wilk. Ganancia de masa corporal. Sacarosa hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.781973	0.0578784

Pruebas de normalidad sobre la ingesta de alimento (g)

Tabla A.4.2.9. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de alimento. Control machos.

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.711403	0.0143168

Tabla A.4.2.10. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de alimento. Control hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.917397	0.515072

Tabla A.4.2.11. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de alimento. Glucosa machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.920576	0.536131

Tabla A.4.2.12. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de alimento. Glucosa hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.856233	0.211769

Tabla A.4.2.13. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de alimento. Fructosa machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.856412	0.212386

Tabla A.4.2.14. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de alimento. Fructosa hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.795805	0.0745568

Tabla A.4.2.15. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de alimento. Sacarosa machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.824754	0.124666

Tabla A.4.2.16. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de alimento. Sacarosa hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.929833	0.600701

Pruebas de normalidad sobre la ingesta de bebida (mL)

Tabla A.4.2.17. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de bebida. Control machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.686576	0.00814299

Tabla A.4.2.18. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de bebida. Control hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.800886	0.0817246

Tabla A.4.2.19. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de bebida. Glucosa machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.986669	0.95461

Tabla A.4.2.20. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de bebida. Glucosa hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.888151	0.345328

Tabla A.4.2.21. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de bebida. Fructosa machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.759524	0.0379371

Tabla A.4.2.22. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de bebida. Fructosa hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.866498	0.24945

Tabla A.4.2.23. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de bebida. Sacarosa machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.882719	0.319203

Tabla A.4.2.24. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta de bebida. Sacarosa hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.732406	0.0222294

Pruebas de normalidad sobre la ingesta de energética (kJ)

Tabla A.4.2.25. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta energética. Control machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.711529	0.0143558

Tabla A.4.2.26. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta energética. Control hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.956757	0.788106

Tabla A.4.2.27. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta energética. Glucosa machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.914856	0.498805

Tabla A.4.2.28. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta energética. Glucosa hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.908752	0.455623

Tabla A.4.2.29. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta energética. Fructosa machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.831253	0.139474

Tabla A.4.2.30. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta energética. Fructosa hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.805229	0.0883496

Tabla A.4.2.31. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta energética. Sacarosa machos

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.936585	0.649238

Tabla A.4.2.32. Prueba de Shapiro-Wilk. Ingesta energética. Sacarosa hembras

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Valor-P</i>
Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.901998	0.417695

Verificación de la varianza (homocedasticidad)

Tabla A.4.2.33. Test de Levene. Ganancia de masa corporal. Ratas macho

	<i>Prueba</i>	<i>Valor-P</i>
Levene's	1.9201	0.167033

Tabla A.4.2.34. Test de Levene. Ganancia de masa corporal. Ratas hembra

	<i>Prueba</i>	<i>Valor-P</i>
Levene's	0.0899751	0.964511

Tabla A.4.2.35. Test de Levene. Ingesta de alimento. Ratas macho

	<i>Prueba</i>	<i>Valor-P</i>
Levene's	1.23012	0.331285

Tabla A.4.2.36. Test de Levene. Ingesta de alimento. Ratas hembra

	<i>Prueba</i>	<i>Valor-P</i>
Levene's	0.418784	0.741975

Tabla A.4.2.37. Test de Levene. Ingesta de bebida. Ratas macho

	<i>Prueba</i>	<i>Valor-P</i>
Levene's	1.96002	0.160706

Tabla A.4.2.38. Test de Levene. Ingesta de bebida. Ratas hembra

	<i>Prueba</i>	<i>Valor-P</i>
Levene's	2.01895	0.151835

Tabla A.4.2.39. Test de Levene. Ingesta energética. Ratas macho

	<i>Prueba</i>	<i>Valor-P</i>
Levene's	1.42791	0.271463

Tabla A.4.2.40. Test de Levene. Ingesta energética. Ratas hembra

	<i>Prueba</i>	<i>Valor-P</i>
Levene's	5.79961	0.0070117

Pruebas de rangos múltiples sobre la ganancia de masa corporal (g).

Tabla A.4.2.41. Prueba de rangos múltiples sobre el incremento de masa corporal en ratas macho.

Duncan al 95% de confianza

<i>Nivel</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos homogéneos</i>
Sacarosa	5	548.38	X
Control	5	557.56	X
Glucosa	5	563.0	X
Fructosa	5	576.26	X

Tabla A.4.2.42. Prueba de rangos múltiples sobre el incremento de masa corporal en ratas hembra.

Duncan al 95% de confianza

<i>Nivel</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos homogéneos</i>
Sacarosa	5	262.52	X
Fructosa	5	275.16	X
Control	5	276.02	X
Glucosa	5	278.9	X

Tabla A.4.2.43. Prueba de rangos múltiples sobre los niveles séricos de glucosa tras 4 y 9 meses de experimentación en ratas macho. Duncan al 95% de confianza

<i>Nivel</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos homogéneos</i>
Sacarosa	10	75.5	X
Fructosa	10	80.0	X
Control	10	81.7	X
Glucosa	10	84.6	X

Tabla A.4.2.44. Prueba de rangos múltiples sobre los niveles séricos de glucosa tras 4 y 9 meses de experimentación en ratas hembra. Duncan al 95% de confianza.

<i>Nivel</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
Fructosa	10	65.1	X
Sacarosa	10	68.0	X
Control	10	68.3	X
Glucosa	10	79.4	X

Tabla A.4.2.45. Prueba de rangos múltiples sobre los niveles séricos de triglicéridos tras 4 meses de experimentación en ratas macho. Duncan al 95% de confianza.

<i>Nivel</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
Control	5	147.6	X
Sacarosa	5	213.2	XX
Fructosa	5	222.4	XX
Glucosa	5	265.0	X

Tabla A.4.2.46. Prueba de rangos múltiples sobre los niveles séricos de triglicéridos tras 9 meses de experimentación en ratas macho. Duncan al 95% de confianza.

<i>Nivel</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
Control	5	158.4	X
Fructosa	5	188.4	XX
Sacarosa	5	213.6	XX
Glucosa	5	238.4	X

Tabla A.4.2.47. Prueba de rangos múltiples sobre los niveles séricos de triglicéridos tras 4 meses de experimentación en ratas hembra. Duncan al 95% de confianza.

<i>Nivel</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
Fructosa	5	147.6	X
Glucosa	5	172.0	X
Control	5	175.6	X
Sacarosa	5	243.0	X

Tabla A.4.2.48. Prueba de rangos múltiples sobre los niveles séricos de triglicéridos tras 9 meses de experimentación en ratas hembra. Duncan al 95% de confianza.

<i>Nivel</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
Control	5	164.0	X
Sacarosa	5	202.0	X
Fructosa	5	218.8	X
Glucosa	5	222.8	X

ANEXO C

Pertinencia de usar el IMC como referente oficial
Datos de las conferencias del PUAL y artículo de Nuttal (2015)

Metodología de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición para localidades con menos de 100 000 habitantes (Ensanut 100k)

Martín Romero-Martínez, PhD,⁽¹⁾ Teresa Shamah-Levy, PhD,⁽¹⁾ Lucía Cuevas-Nasu, MSc,⁽¹⁾
Elsa Berenice Gaona-Pineda, MSc,⁽¹⁾ Luz María Gómez-Acosta, MSc,⁽¹⁾ Laura R. Mendoza-Alvarado, MDU,⁽¹⁾
Ignacio Méndez Gómez-Humarán, MSc,⁽²⁾ Juan Rivera-Dommarco, PhD.⁽³⁾

Romero-Martínez M, Shamah-Levy T,
Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB,
Gómez-Acosta LM, Mendoza-Alvarado LR,
Méndez Gómez-Humarán I, Rivera-Dommarco J.
Metodología de la Encuesta Nacional
de Salud y Nutrición para localidades con
menos de 100 000 habitantes (Ensanut 100k).
Salud Publica Mex. 2019;61:678-684.
<https://doi.org/10.21149/10539>

Romero-Martínez M, Shamah-Levy T,
Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB,
Gómez-Acosta LM, Mendoza-Alvarado LR,
Méndez Gómez-Humarán I, Rivera-Dommarco J.
Methodology of the National Health and
Nutrition Survey for localities with less than
100 000 inhabitants (Ensanut 100k).
Salud Publica Mex. 2019;61:678-684.
<https://doi.org/10.21149/10539>

Resumen

Objetivo. Describir el diseño metodológico de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en localidades con menos de 100 000 habitantes (Ensanut 100k). **Material y métodos.** La Ensanut 100k es una encuesta probabilística que sobrerrepresenta a los hogares con menos capacidades económicas. Se describe el alcance de la encuesta, los procedimientos de muestreo, medición e inferencia y la organización logística. **Resultados.** Se obtuvieron 10 461 entrevistas de hogar y 26 161 de individuos. La tasa de respuesta de hogar fue 89% y de individuos 92%. **Conclusiones.** El diseño probabilístico de la Ensanut 100k permite hacer inferencias estadísticas válidas sobre parámetros de interés para la salud pública en localidades con menos de 100 000 habitantes, localidades donde vive 52% de la población según el censo de 2010. La comparabilidad de los resultados con la Ensanut 2012 facilita evaluar las acciones de apoyo que otorga el gobierno a poblaciones con menores capacidades económicas en el periodo 2012-2018.

Palabras clave: encuestas poblacionales; pobreza; México

Abstract

Objective. To describe the methodological design of the National Health and Nutrition Survey in localities with less than 100 000 inhabitants (Ensanut 100k). **Materials and methods.** The Ensanut 100k is a probabilistic survey that over-represents households with less economic capabilities. This paper describes the scope of the survey, sampling procedures, measurement and inference and logistics organization. **Results.** 10 461 home interviews and 26 161 individual interviews were obtained. The household response rate was 89 and 92% from individuals. **Conclusions.** The probabilistic design of the Ensanut 100k allows to make valid statistical inferences about parameters of interest for public health in localities with less than 100 000 inhabitants, localities where 52% of the population lives according to the 2010 census. The comparability of the results with the Ensanut 2012 facilitates the assessment of the government's support actions to populations with lower economic capacities in the period 2012-2018.

Keywords: population surveys; poverty; Mexico

México es un país que se ha caracterizado por presentar una enorme desigualdad en el ingreso, el nivel educativo y el acceso a oportunidades. Como ejemplo, en 2010,¹ más de 60% de la población en localidades rurales y de entre 2 500 y 15 000 habitantes vivía en condición de pobreza, comparado con 49.4% en ciudades de entre 15 000 y 100 000 y 30.9% en ciudades con más de 100 000 habitantes. Aunado a lo anterior, la Organización Mundial de la Salud² ha demostrado la fuerte relación entre la salud de los individuos y sus condiciones de vida. Por ello resulta relevante describir de modo cuantitativo la relación entre los estados de salud y nutrición con las condiciones de vida, en especial de las personas con mayor vulnerabilidad.

En México, las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición, Ensanut 2006, Ensanut 2012 y Ensanut MC 2016³⁻⁵ han sido un insumo fundamental para la planificación y desarrollo de políticas públicas porque han estudiado a profundidad y de manera conjunta los estados de salud y nutrición, además de las condiciones de vida y la efectividad de los programas de asistencia social que ha establecido el gobierno mexicano con el fin de paliar las vulnerabilidades derivadas de las desigualdades existentes.⁶ Entonces, ante la siempre imperiosa necesidad de contar con información sobre la población con mayores vulnerabilidades, el Instituto Nacional de Salud Pública, en colaboración con el programa *Prospera*, diseñaron una encuesta (*Ensanut Prospera 2018*) representativa de los beneficiarios de dicho programa y de la población en general que habita en localidades con menos de 100 000 habitantes.

En este artículo se presenta de forma detallada la metodología de la *Ensanut 100k*, la cual es una submuestra de la *Ensanut Prospera 2018*, que puede ayudar a plantear acciones que permitan entender las problemáticas de salud y a buscar soluciones efectivas para las personas que habitan en localidades con menos de 100 000 habitantes, donde vive 52% de la población y tienen la mayor prevalencia de pobreza.

Material y métodos

Ensanut Prospera 2018

La *Ensanut Prospera 2018* es una encuesta que tuvo como objetivo estudiar de modo prioritario la salud y nutrición de los habitantes de los hogares beneficiarios del programa *Prospera*. El tamaño de muestra planeado fue de 14 000 hogares, de los cuales 10 000 serían beneficiarios del programa. La *Ensanut Prospera 2018* visitó 13 043 hogares, de los cuales 9 487 fueron identificados como beneficiarios de *Prospera*; la reducción en el tamaño

de muestra de hogares se debió a la veda electoral de las elecciones federales de julio de 2018 y no impactó en el número esperado de cuestionarios completos individuales. Los resultados de la *Ensanut Prospera 2018* se presentan en su informe final.⁶ En esta investigación, toda la información se acota a las localidades con menos de 100 000 habitantes con el fin de tener una presentación coherente con los datos a analizar, otorgándole a esta submuestra el nombre de *Ensanut 100k*. Las localidades de 100 000 o más habitantes se excluyeron de este análisis porque la *Ensanut Prospera 2018* tuvo una cobertura baja (36%) en dichas localidades.

Población objetivo

La población objetivo de este análisis se definió como la unión de dos subconjuntos de habitantes de viviendas particulares: a) viviendas en localidades rurales (localidades con menos de 2 500 habitantes) y b) viviendas en localidades con menos de 100 000 habitantes donde la frecuencia de hogares *Prospera* es mayor a 8%, misma que se aproximó como el cociente entre el número de hogares beneficiarios de *Prospera* al finalizar 2016⁷ y el número de viviendas habitadas en el censo de 2010.

Alcances de la encuesta

En la *Ensanut 100k* se estudiaron temas importantes para la salud y nutrición que han sido abordados en encuestas previas.³⁻⁵ Se aplicaron los siguientes cuestionarios a todos los grupos de edad: variables sociodemográficas, condición laboral, escolaridad, características de la vivienda, condición indígena, funcionalidad y discapacidad; accidentes, lesiones y violencia; utilización de servicios de salud, antropometría, hemoglobina capilar (1+ años), ingesta de alimentos y bebidas de siete días, seguridad alimentaria y programa de ayuda alimentaria. Para los preescolares (0 a 4 años) se indagó sobre vacunación, infecciones respiratorias agudas y diarrea; atención prenatal, al nacer y en la primera infancia; deficiencia de micronutrientes, desarrollo infantil temprano (DIT), plomo en sangre y prácticas de lactancia y alimentación complementaria en menores de tres años. Para los escolares (5 a 9 años), vacunación y uso de disciplina violenta; para los adolescentes (10 a 19 años), salud sexual y reproductiva, consumo de tabaco y alcohol, uso de disciplina violenta, actividad física (15 a 19 años). En adultos, vacunación (20 a 59 años), salud sexual y reproductiva, tensión arterial, atención del paciente diabético/hipertenso, enfermedades crónicas, actividad física (20 a 69 años) y etiquetado de alimentos y bebidas.

Procedimiento de muestreo

Tamaño de muestra

Después de excluir los hogares que pertenecían a localidades con más de 100 000 habitantes, el número estimado para la Ensanut 100k fue de 11 542 (cuadro I). El 77.4% (8 937/11 542) de ellos era beneficiario del programa *Prospera*, mientras que 22.6% restante no lo era. La mayor parte de los hogares se concentraron en la zona sur (56.8%) y centro (26.9%), seguido de la zona norte (13.5%) y la Ciudad de México (2.7%).

Domínios de estudio

La población objetivo se dividió en cuatro regiones (Norte, Centro, Ciudad de México-Estado de México conurbado y Sur), las cuales han sido utilizadas en encuestas previas sobre salud y nutrición.^{3,4,5} Las regiones son grupos de estados que pueden usarse para estudiar variaciones geográficas de modo compatible con otras encuestas, pero es posible formar nuevas regiones porque los estados fueron estratos muestrales.

Selección de unidades primarias y secundarias

Las unidades primarias de muestreo fueron las áreas geoestadísticas básicas (AGEB) y se clasificaron de acuerdo con el tamaño de la localidad a la que pertenecían. Las localidades con menos de 2 500 habitantes fueron clasificadas como rurales y el resto como urbanas. Las AGEB urbanas pertenecen al censo de 2010. Las AGEB rurales corresponden al Censo de Población y Vivienda 2005, pero agrupan a las localidades rurales del censo de 2010. Las AGEB se seleccionaron con probabilidad proporcional a su población total según el censo de

Cuadro I
ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA EN
VIVIENDAS. MÉXICO, ENSANUT 100K

Región nutrición	Muestra		
	Prospera	No Prospera	Total
Norte	1 223	340	1 563
Centro	2 405	699	3 104
DF-Mex	213	105	317
Sur	5 097	1 460	6 557
Total	8 937	2 605	11 542

Ensanut: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (100k para localidades con menos de 100 000 habitantes)

2010. Las unidades secundarias de muestreo fueron las localidades en las AGEB rurales y en las urbanas fueron las manzanas. Las unidades secundarias de muestreo fueron seleccionadas con probabilidad proporcional a su población según el censo de 2010. El número de manzanas/localidades a seleccionar por AGEB fue diferente por región; se seleccionaron más manzanas/localidades en las regiones donde los hogares *Prospera* son menos frecuentes (Norte, Ciudad de México-Estado de México conurbado).

Selección de viviendas

En las localidades rurales se contabilizaron los espacios con el potencial de ser viviendas y se seleccionaron entre 40 y 60 espacios en campo, donde se preguntó si pertenecían al programa *Prospera*. Luego, conociendo la pertenencia a *Prospera*, se seleccionaron en promedio 29 viviendas *Prospera* y siete viviendas no *Prospera* o sin información por AGEB. De modo similar, en las manzanas urbanas se seleccionaron entre 35 y 45 espacios en campo, donde se preguntó la pertenencia a *Prospera*; a continuación, se seleccionaron en promedio 20 viviendas *Prospera* y 16 viviendas no *Prospera* o sin información por AGEB. Así, la muestra de viviendas generada por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) sobrerrepresentó a los hogares *Prospera* y subrepresentó a los hogares no *Prospera*. La selección de AGEB, manzanas, localidades y viviendas se realizó en las oficinas del INSP.

Selección de individuos en las viviendas

Siempre que fue posible, en cada hogar se seleccionaron a los siguientes individuos, especificados mediante edades en años cumplidos: a) todos los preescolares (0 a 4 años) para el cuestionario DIT, b) un escolar (5 a 9 años), c) un preescolar (0 a 4 años), d) un adolescente (10 a 19 años) y e) un adulto (20 años o más). Adicionalmente, se definieron las siguientes submuestras: a) el cuestionario de utilizador se aplicó en 70% de los hogares, seleccionando un habitante que hubiera experimentado algún problema de salud o lesión en el último mes; b) el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos se aplicó en hasta dos personas (escolar, adolescente o adulto) seleccionadas en cada hogar.

Procedimiento de medición

El procedimiento de medición consta de dos elementos: diseño de cuestionarios y aplicación de los mismos. Los cuestionarios se diseñaron teniendo presente la comparabilidad de resultados; por ello, la gran mayoría de las

preguntas aplicadas provienen de otras encuestas cuyos resultados han sido validados. El cuestionario de DIT nunca había sido utilizado en una Ensanut, pero ha sido probado en las encuestas de indicadores múltiples por conglomerados (MICS) desarrolladas por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF).⁹ También se hicieron mediciones de plomo en sangre a niños y niñas de 1 a 4 años. Los cuestionarios fueron aplicados por equipos que recibieron una capacitación muy cuidadosa en técnicas de entrevista y en el marco conceptual de los temas de investigación. Adicionalmente, los entrevistadores encargados de hacer las mediciones antropométricas, de tensión arterial y de toma de muestras sanguíneas fueron sometidos a un proceso de estandarización. La capacitación de los entrevistadores fue realizada por los investigadores especialistas del INSP en cada tema. Las entrevistas se aplicaron cara a cara y fueron registradas mediante un sistema de cómputo desarrollado por el INSP.

Diseño logístico de la encuesta

El trabajo de campo lo realizaron tres equipos: cartografía, salud y nutrición. Cada equipo tuvo una coordinación independiente para evitar sesgos de selección. El equipo de cartografía se encargó de hacer los listados de espacios con el potencial de ser viviendas e identificar los hogares beneficiarios de *Prospera* en una muestra de espacios. El equipo de salud recibió la muestra que sobrerrepresentaba a los hogares *Prospera* y aplicó los cuestionarios de hogar e individuales (preescolar, escolar, adolescentes, adultos, utilizadores y desarrollo infantil temprano). También obtuvo el consentimiento informado de los adultos y el asentimiento informado de los responsables de los menores de edad (10 a 17 años). La tercera etapa estuvo a cargo del equipo de nutrición, el cual, después de la visita de salud, acudió a los hogares y obtuvo las mediciones antropométricas y de tensión arterial, aplicó cuestionarios sobre actividad física y dieta, y recolectó muestras de sangre venosa y capilar para la medición de los niveles de hemoglobina y plomo. El operativo en campo tuvo una duración de 21 semanas. El equipo de campo estuvo formado por 18 cartógrafos y 18 brigadas. Cada brigada estuvo integrada por ocho entrevistadores, un supervisor, un apoyo de cómputo y un chofer. El operativo contó con el seguimiento de ocho coordinadores en campo y cuatro más en oficina.

Procedimientos de inferencia

Ponderación

El ponderador w_i es un número asociado con cada medición Y_i . Los ponderadores sirven para estimar el

total del atributo Y mediante $\sum_i w_i Y_i$.¹⁰ Los ponderadores se construyeron considerando tres elementos: la probabilidad de selección, las tasa de respuesta y los factores de calibración, los cuales sirvieron para hacer que los totales estimados de individuos reproduzcan resultados censales. En la Ensanut 100k, los factores de ponderación son esenciales para el análisis porque los hogares *Prospera* están sobrerrepresentados y los hogares no *Prospera* están subrepresentados.

Evaluación de sesgos potenciales debido a exclusiones

La población objetivo de la Ensanut 100k no incluyó a todas las localidades con menos de 100 000 habitantes, por lo tanto, deben evaluarse los sesgos potenciales. Usando los datos de la Ensanut 2012,⁴ se calcula el estimador restringido a la población objetivo de Ensanut 100k y se contrasta el estimador restringido a las localidades con menos de 100 000 habitantes contra los parámetros de interés.

Tasas de respuesta

Las tasas de respuesta se calculan como la fracción de viviendas/individuos con resultados exitosos. También se considera a las viviendas o individuos añadidos para compensar la no respuesta. Con el fin de simplificar la información, no se presentan tasas de respuesta desagregadas por tipo de muestra, ya sea original o adicional, donde la muestra adicional son las viviendas o individuos añadidos.

Construcción del índice de capacidades económicas

La estratificación de hogares se hizo mediante un índice construido a partir de un análisis de componentes principales que consideró a las variables que describen las condiciones de la vivienda (tipo de piso, de techo y de paredes, número de cuartos, disponibilidad de agua y posesión de autos), el número de aparatos electrónicos que se poseen (TV, cable, computadora, radio, teléfono) y el número de equipos domésticos (refrigerador, estufa, lavadora, boiler, horno de microondas). El índice construido se denominó "de capacidades económicas" porque la posesión de bienes y condiciones de una vivienda pueden considerarse como una aproximación a las capacidades económicas de un hogar. Las variables incluidas en el análisis de componentes principales se eligieron por dos razones: a) han sido usadas para construir estratos en la Ensanut 2006 y Ensanut 2012, y b) están disponibles en otras encuestas, lo que facilita la comparabilidad de resultados. El índice de capacidades económicas se construyó utilizando los datos de

la Ensanut 2012;⁴ luego, con los coeficientes obtenidos se calculó el índice en los hogares de la Ensanut 100k. Se formaron tres estratos con igual número de hogares a partir del índice de capacidades; el de menores capacidades se denominó tercil 1 y el de mayores tercil 3.

Validación de los resultados

Las encuestas probabilísticas son el único método con la capacidad de generar muestras representativas,¹¹ esto es, muestras que repliquen de modo aproximado la distribución de casi cualquier variable en la población. Por otra parte, el sexo y la edad son dos factores condicionantes del estado de salud y nutrición. Cabe destacar que la muestra de la Ensanut 100k reproduce la distribución por edad y sexo de la Ensanut 2012.

Procedimientos éticos

Los procedimientos operativos de la encuesta fueron autorizados por las Comisiones de Ética, Investigación y Bioseguridad del INSP. Adicionalmente, la Dirección General de Epidemiología revisó el diseño de la encuesta. La voluntariedad de la participación para cada cuestionario quedó registrada en formatos de consentimiento informado o asentimiento.

Resultados

Alcances de la Ensanut 100k

La Ensanut 100k es una encuesta cuya cobertura depende del tamaño de la localidad (cuadro II). La Ensanut 100k cubre 100% de las localidades con menos de 2 500 habitantes y a 86% de la población que vive en localidades de entre 2 500 y 99 999 habitantes. De modo agregado, la población objetivo de la Ensanut 100k representa 48% del total nacional y es un subconjunto de las localidades con menos de 100 000 habitantes, las cuales representan 52% de la población nacional. La Ensanut 100k tiene las coberturas siguientes en las localidades con menos de 100 000 habitantes: 92.1% de todos los hogares, 98.7% de todos los hogares *Prospera* y 97.6% de los hogares en el primer tercil económico.

Selección de unidades primarias y viviendas

La muestra de la Ensanut 100k quedó distribuida en 32 entidades, 296 municipios, 777 localidades y 323 AGEB. Se visitaron 40 422 viviendas en la etapa de cartografía; 13 284 reportaron tener algún beneficiario de *Prospera*. Se seleccionaron 11 501 viviendas y 8 813 de éstas afirmaron

tener algún beneficiario de *Prospera*. Se visitaron un total de 11 761 hogares, de los cuales se obtuvo respuesta en 10 461 y 7 825 fueron clasificados como hogares *Prospera* en la entrevista de hogar.

Tasas de respuesta y número esperado de sujetos

La tasa de respuesta de cartografía contabiliza las viviendas seleccionadas para la encuesta en las que se logró asignar al menos un cuestionario. La tasa de respuesta de cartografía fue de 94% de los hogares planeados (43 384/46 189 hogares). La tasa de respuesta de hogar fue calculada en 89% (10 461 hogares de 11 761 hogares visitados). El cuadro III presenta las tasas de respuesta y tamaños de muestra conseguidos para los grupos poblacionales de interés. Se obtuvieron más adolescentes y niños de los planeados por hogar, lo cual es explicable porque los hogares *Prospera* están sobrerrepresentados en la muestra y tienen mayor número de menores. Por ejemplo, en la Ensanut 2012,⁴ el promedio de personas de entre 0 y 19 años por hogar *Prospera* fue de 2.18; en contraste, fue de 1.32 en viviendas sin *Prospera*. Adicionalmente, se obtuvieron tasas de respuesta mayores a las planeadas.

La sobrerrepresentación de hogares obligó a hacer una selección de hogares donde no se entrevistó a niños (0 a 9 años) o adolescentes. De modo aproximado, la selección mencionada ocurrió en 40% de hogares visitados y la fracción de selección fue de 15%. La selección no tiene efecto en las inferencias porque fue considerada en la construcción de los ponderadores y se cumplieron los tamaños de muestra planeados.

Evaluación de sesgos

Aunque la cobertura de la Ensanut 100k no es de 100% (respecto a las localidades con menos de 100 000 habitantes), el cuadro IV ilustra que los sesgos no son de significancia práctica para tres variables relevantes: escolaridad, morbilidad y pertenencia a *Prospera*.

Índice de capacidades económicas

El primer componente principal, definido como índice de carencias, explicó 40% de la variabilidad de las variables. En la Ensanut 100k la distribución ponderada de hogares según el índice de carencias fue tercil 1, 57%; tercil 2, 26%; tercil 3, 17%. En contraste, la distribución referida en la Ensanut 2012 fue tercil 1, 53%; tercil 2, 31%; tercil 3, 16%. Entonces, se pueden considerar como similares, de acuerdo con el índice de capacidades económicas, a los hogares visitados en la Ensanut 100k y a los de la Ensanut 2012 restringidos al dominio de

Cuadro II
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN MEXICANA
SEGÚN TAMAÑO DE LOCALIDAD E INCLUSIÓN EN
LA ENSANUT 100K. DATOS DEL CENSO 2010.
MÉXICO, ENSANUT 100K

Tamaño de la localidad (habitantes)	Excluido Ensanut 100k %	Ensanut 100k %	Nacional (todas las localidades) %
1 a 2 499		23	23
2 500 a 99 999	4	25	29
100 000 o más	48		48
Nacional	52	48	100

Ensanut: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

Ensanut 100k. En consecuencia, es plausible hacer un análisis de tendencias entre 2012 y 2018.

Validación de los resultados

El panel A de la figura 1 presenta la distribución de edad y sexo en los hogares urbanos de *Prospera* en la Ensanut 100k. El panel B presenta la distribución de edad y sexo en los hogares urbanos de *Prospera* de la Ensanut 2012 para el dominio de estudio de la Ensanut 100k. Se observa que las diferencias entre las distribuciones de la figura 1 no son mayores a 1% para todos los grupos de edad. Por ello, se considera que la Ensanut 100k reproduce la distribución de edad de la Ensanut 2012 en los hogares urbanos de *Prospera*. Se obtienen resultados similares para los hogares rurales de *Prospera* y los hogares rurales/urbanos que no son de *Prospera* (datos no mostrados).

Cuadro IV
COMPARACIÓN ENTRE ESTIMACIONES* EN EL
DOMINIO ENSANUT 100K (●_{100k}) Y ESTIMACIONES
EN LOCALIDADES CON MENOS DE 100 000
HABITANTES (●). MÉXICO, ENSANUT 100K

Dominio de estimación	Escolaridad hasta secundaria %	Recibe beneficios de Prospera %	Marbilidad en últimas dos semanas %
Localidades 100k	80.0	20.1	12.8
Ensanut 100k	81.0	21.5	12.8

* Estimaciones obtenidas de Ensanut 2012 en personas de cinco años o más. Ensanut: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

Resultados de la ponderación

Los ponderadores se calibraron para replicar los siguientes parámetros poblacionales: a) total de hogares beneficiarios por estado en el padrón del Programa *Prospera* en diciembre 2017, b) total de viviendas particulares habitadas y personas por estado en el censo de 2010, c) la predicción de la población nacional a mediados de 2018 del Consejo Nacional de Población (Conapo) y d) el porcentaje de población masculina del censo de 2010. Como resultado, la Ensanut 100k supone una tasa de crecimiento de 1.67% anual. El número de integrantes y hogares estimados por la Ensanut 100k fue de 42 502 personas y 10 461 hogares no ponderado con un cociente de 4.06.

Cuadro III
COMPARACIÓN DEL NÚMERO DE INDIVIDUOS SELECCIONADOS PLANEADOS Y OBSERVADOS
PARA LAS DIFERENTES SUBMUESTRAS. MÉXICO, ENSANUT 100K

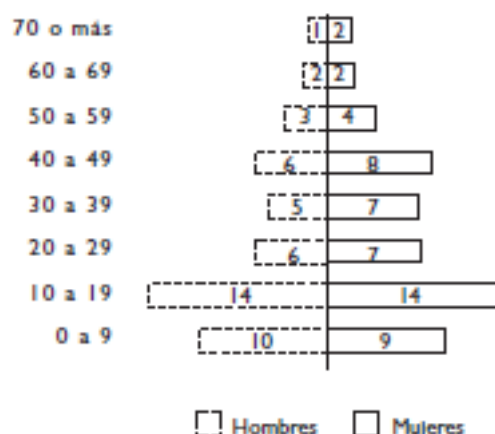
Submuestra (años)	Promedio de individuos a seleccionar por hogar		Tasa de respuesta		Cuestionarios completos
	Planeado	Observado	Planeado %	Observado %	
0 a 4	0.26	0.29	93	98	2 943
5 a 9	0.27	0.33	93	99	3 360
10 a 19	0.43	0.50	87	91	4 768
20 o más	1.00	1.00	85	89	9 286
DIT* (0 a 4)	.33	0.37	85	93	3 576
Utilizadores†	.27	0.23	93	93	2 228

* La submuestra desarrollo infantil temprano (DIT) seleccionó a todos los niños de 0 a 4 años.

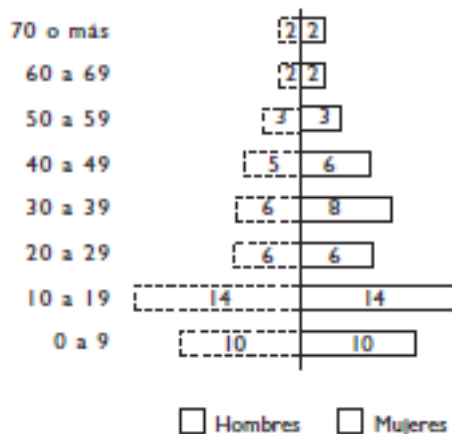
† Se seleccionó un utilizador en 70% de los hogares; para el resto de las submuestras se seleccionó un sujeto por hogar.

Ensanut: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

A) Hogares Prospera urbanos no ponderado de Ensanut 100k



B) Hogares Prospera urbanos no ponderados de Ensanut 2012



Ensanut: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

FIGURA 1. COMPARACIÓN DE LA PIRÁMIDE DE EDAD. MÉXICO, ENSANUT 100K

Discusión

La Ensanut 100k logró una cobertura total en localidades de menos de 2 500 habitantes y una cobertura de 86% en localidades de 2 500 a 99 999 habitantes. Esta característica permite que la Ensanut 100k proporcione información representativa de estas localidades. Adicionalmente, la Ensanut 100k logró una distribución de participantes por tercil socioeconómico similar a la Ensanut 2012; esta característica permite que dentro de la Ensanut 100k se puedan contrastar las condiciones de salud y nutrición entre el tercil 1 (57% de la muestra) y los terciles 2 y 3 (26 y 17%, respectivamente).

Finalmente, la Ensanut 100k abre nuevas oportunidades para el análisis de equidad en salud y nutrición de las localidades con mayor prevalencia de población vulnerable del país, que puede ser la base para el diseño de las políticas de salud pública que impacten favorablemente en el bienestar de la población mexicana con menores capacidades económicas.

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. Pobreza urbana y de las zonas metropolitanas en México [documento en internet]. México: Coneval, 2012 [citado junio 26, 2019]. Disponible en: https://www.coneval.org.mx/Informes/Pobreza/Pobreza%20urbana/Pobreza_urbana_y_de_las_zonas_metropolitanas_en_Mexico.pdf

2. Shelham A. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. A report of the WHO Commission on Social Determinants of Health (CSDH) 2008. *Community Dent Health*. 2009;26(1):2-3.

3. Olaitz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/Informes/ensanut2006.pdf>

4. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Franco-Núñez A, Villalpando S, Cuevas-Nasu L, Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco JA. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012: diseño y cobertura. *Salud Publica Mex*. 2013;55(suppl 2):S332-40. <https://doi.org/10.21149/spm.v55s2.5132>

5. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Méndez Gómez-Humarán I, Gaona-Pineda EB, Gómez-Acosta LM, et al. Diseño metodológico de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Salud Publica Mex*. 2017;59(3):299-305. <https://doi.org/10.21149/8593>

6. Morales-Ruán MC, Shamah-Levy T, Mundo-Rosas V, Cuevas-Nasu L, Lozada-Tequeanes AL, Romero-Martínez M. Evolución de los Programas de Ayuda Alimentaria en México a través de información de la Ensanut MC 2016. *Salud Publica Mex*. 2018;60:319-27. <https://doi.org/10.21149/8818>

7. Prospera. Módulo de Prospera en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) 2017-2018 [documento en internet]. México: Prospera, 2018 [citado junio 26, 2019]. Disponible en: https://evaluacion.prospera.gob.mx/es/docs/p_docs2018.php

8. Rivera-Dommarco J, Levy TS. Presentación de resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. *Salud Publica Mex*. 2002;44(2):188. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342002000200013>

9. de Castro F, Rojas R, Villalobos A, Allen B, Hubert C, Romero M, et al. Bases metodológicas y resultados de la implementación de la Encuesta Nacional de Niños, Niñas y Mujeres en México 2015. *Salud Publica Mex*. 2016;58(6):676-84. <https://doi.org/10.21149/spm.v58i6.8192>

10. Valliant R, Dever JA, Kreuter F. Practical tools for designing and weighting survey samples. New York: Springer, 2013. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6449-5>

11. Kish L. Statistical design for research. New York: Wiley & Sons, 1987. <https://doi.org/10.1002/bimj.4710300736>

Body Mass Index

Obesity, BMI, and Health: A Critical Review

Frank Q. Nuttall, MD, PhD

The body mass index (BMI) is the metric currently in use for defining anthropometric height/weight characteristics in adults and for classifying (categorizing) them into groups. The common interpretation is that it represents an index of an individual's fatness. It also is widely used as a risk factor for the development of or the prevalence of several health issues. In addition, it is widely used in determining public health policies. The BMI has been useful in population-based studies by virtue of its wide acceptance in defining specific categories of body mass as a health issue. However, it is increasingly clear that BMI is a rather poor indicator of percent of body fat. Importantly, the BMI also does not capture information on the mass of fat in different body sites. The latter is related not only to untoward health issues but to social issues as well. Lastly, current evidence indicates there is a wide range of BMIs over which mortality risk is modest, and this is age related. All of these issues are discussed in this brief review. *Nutr Today*. 2015;50(3):117–128

Body fatness has been an important psychosocial issue among humans for millennia. It is clearly manifested by paleolithic statuettes of exceedingly plump women. This suggests being “full figured” was highly desirable at least for women. In contrast, images of obese people, males or females, are never exhibited in ancient Egyptian funerary wall paintings, stellas, or statues suggesting that fatness was not considered to be a desirable trait there. This also is the case in artifacts from other cultures in the Middle East in that era. Why the degree of fatness has varied in different cultures is not clear. However, it may have depended on the availability of a reliable food supply and the effort required in obtaining it.

Frank Q. Nuttall, MD, PhD, is a full professor at the University of Minnesota, Minneapolis, and chief of the Endocrine, Metabolic and Nutrition Section at the Minneapolis VA Medical Center, Minnesota. His PhD degree is in biochemistry. He has more than 250 scientific publications in peer-reviewed journals, and he is the winner of numerous prestigious academic and scientific awards, including the 2014 Physician/Clinician Award of the American Diabetes Association.

The author has no conflicts of interest to disclose.

Correspondence: Frank Q. Nuttall, MD, PhD, Minneapolis VA Medical Center, One Veterans Dr 111 G, Minneapolis, MN 55417 (Nutta001@umn.edu).

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 3.0 License, where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially.

DOI: 10.1097/NT.0000000000000092

More recently, the degree of rotundity considered ideal also has varied considerably in the general population, but particularly for young women. Before the 1920s, “full figured” women were considered to be desirable as long as the distribution was hourglass in type. However, the 1920s Flapper era introduced abbreviated and revealing dresses. The result was that thinness was not only desirable but also required. This concept has moderated but still influences women's views of beauty and eating habits at present.

Fatness as a Personal or Society Issue

Traditionally, a person's fatness has been defined at a personal level as well as at a societal level. However, this is difficult to quantify. That is, each individual has his/her own perception of how fat he/she should be. As indicated above, this often depends on a general concept of societal norms or is due to peer pressure. For example, currently in Western societies, young women are often concerned about their body image, and most consider themselves to be too fat, even though they are well within population-based references. This is not only due to societal concepts of an ideal degree of fatness, but also due to thinness being a goal promulgated by the fashion industry and reinforced by commercial advertising. At a societal level, although poorly described or quantified, there also is a degree of fatness beyond which a person generally is considered to be unacceptably fat; that is, there is an ill-defined threshold at which a person is labeled as being “fat” or “obese.” However, it is based on the “I can't define it but I know it when I see it” concept. In addition, implicit in this context is that the location of the excess fat plays a role, as does a person's age. It is much more acceptable to be “overweight” when one is old than when one is young. Also particularly in women, the accumulation of fat in certain areas of the body is considered to be much more acceptable than in other areas. For example, truncal (belly fat) accumulation would be considered to be less acceptable than the accumulation of fat in the peripelvic and thigh areas as well as in the breast area¹; that is, one may be statistically “fat” but with an appropriate figure be merely referred to “as amply endowed” or “pleasingly plump.” The social consequences of being “too fat” are severe. Discrimination begins in childhood and results in serious emotional scars. Societal discrimination limits career choices, and indeed many career paths are closed to those considered to be too fat. Also, societal stigmatization often impairs a person's ability to express his/her intellectual and other talents; that is, they become underachievers. In addition, the

potential pool of mates is limited because of their perceived unattractiveness. Thus, obese people tend to marry other obese people and, parenthetically, to produce obese children.²⁻⁴

Fatness as a Medical Issue

Not only the societal but also the functional and indirectly the medical consequences of an excessive accumulation of fat also have been recognized for millennia. Nevertheless, the concept that "body build" (fatness) is a major population-based medical issue gained popularity in this country only shortly before 1900. Life insurance data accumulated at that time⁵ and subsequently⁶ indicated that body weight, adjusted for height (Wt/Ht), was an independent determinant of life expectancy, and in 1910, the effects of being overweight were noted to be greater for younger people than for the elderly.⁶

Subsequently, the Metropolitan Life Insurance Company in 1959 published tables of average body weights for heights (Wt/Ht) by gender and at different ages.⁷ This was based on data from 1935 to 1953 from more than 4 million adults, mostly men, insured by 26 different insurance companies. The risk for development of certain diseases as well as mortality data related to Wt/Ht differences also were analyzed and reported in the 1960 Statistical Bulletin of the Metropolitan Life Insurance Co.^{8,9}

The Wt/Ht tables were used for many years as a reference for population-based studies. If a person's Wt/Ht was 20% above or below the mean for that height category, he/she was considered to be overweight or underweight, respectively. The insurance data also indicated the ratios of weights for heights (the term used was "body build") at which mortality was lowest in adults. The latter was referred to as the "ideal" or later the "desirable" weight. All of these data were periodically updated.¹⁰ Interestingly, from 1959 to 1983, the desirable weight, that is, the weight/height representing the lowest mortality had increased.¹⁰⁻¹² However, a "desirable body" weight for height was invariably lower than the average weight for height in the insured population.^{7,10,13}

Problems With the Wt/Ht (Body Build) Index

Early on it was recognized that tall people had a lower death rate than did short people^{7,8,13} with the same Wt/Ht ratio. It also was recognized that a person's height in general and leg length in particular could affect the calculated body mass adjusted for height. A person's bony frame, that is, bone mass, also could affect the interpretation of this ratio. In general, it reflected whether one was narrowly or broadly built. Thus, efforts were made to eliminate lower limb length and frame size as variables.^{7,10} The strategy was to develop representations of body build, that is, charts of weight/height that were independent of these variables. The overall goal was to have the same distribution of Wt/Ht at each level of height.

Although not stated, the implicit goal in developing these tables was to define a person's fat mass as a proportion of their total mass, irrespective of their height or frame size.¹⁴ Efforts were made to adjust for frame size (nonfat mass) by categorizing people as those with a small, medium, or large frame. Estimation of frame size was attempted using a number of measurements including shoulder width, elbow width, knee width, ankle width, and so on.¹⁵ None of these were widely adopted. Nevertheless, frame size based on elbow width was included in the Metropolitan Life weight/height tables,^{7,10} even though it was never validated.

Mathematical Adjustment of Body Build

Mathematically, the issue of adjusting body build for differences in height was approached with the concept that the body, particularly the trunk, could be considered as being a 3-dimensional volume or mass. Thus if a tall person were simply a scaled-up version of a short person, weight would increase approximately with the cube of height.¹⁶ Indeed, several equations were developed and tested based on this concept; that is, the cube root of weight divided by height ($\sqrt[3]{\text{Wt}/\text{Ht}}$) or weight/height,³ and so on, but none were ideal.¹⁷ This is because tall people are not just scaled-up versions of short people. As indicated previously, they tend to be more narrowly built resulting in a greater lean/fat proportion of body mass.

Later, it was shown that the body mass for height actually scaled best with weight for height when the height was raised to the 1.6 to 1.7 exponent (Wt/Ht^{1.6} etc).¹⁸ Thus, with an increase in Ht, the effect of Ht on the ratio is exponential, whereas the change in Wt is linear. This has the effect of Ht on the ratio to be magnified as Ht increases. Overall,

it results in a lower ratio in tall people than will be obtained with just a Wt/Ht ratio. Thus, it potentially compensates for a narrower build in tall compared with short people.

This exponent is not convenient for use in population-based studies, and it was determined that Wt/Ht² generally was satisfactory.^{16,18} The latter represents the Quetelet Index. It was developed by Dr Quetelet in the 1800s.

Lambert Adolph Jacque Quetelet

I would like to briefly mention who Dr Quetelet was and how the "Quetelet Index" was derived.¹⁹⁻²¹ Lambert Adolphe Jacque Quetelet (1796-1874) was a Flemish astronomer and statistician. Indeed, he is considered to be the patriarch of statisticians. He introduced the concept of "social averages." In developing the "social average" concept, his goal was to determine the characteristics of an "average man" and the distribution of various human characteristics around the "average man." Overall, it was his desire to obtain a distribution such that it formed a bell-shaped curve, that is, a Gaussian or normal distribution. He referred to his studies as "social physics." Thus, this represents the first application of distribution mathematics to human characteristics. In 1835, Quetelet noted the body mass relationship

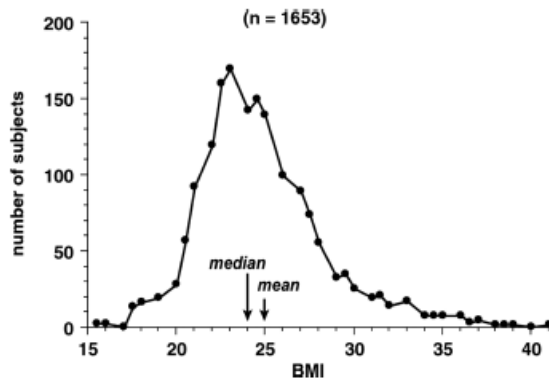


FIGURE. Distribution of BMI in Adult American Men and Women (Carnegie Institute of Washington, Publ No 329. 1923). Adapted from Rony.^{27, p192}

to height in normal young adults was least affected by height when the ratio of weight to height squared was used rather than merely using the ratio of the weight to height or weight to height raised to the third power.¹⁶

Adoption of the BMI as an Index of Obesity

In 1972, Keys et al¹⁶ severely criticized the validity of Metropolitan Life Insurance published data per se, and the then-published tables of desirable weight for height, as well as the tables used to define people who were underweight or overweight.⁷ (The pejorative term “obese” was rarely used in that era.) Instead, Keys et al, using better documented weight for height data, popularized the Quetelet Index in population-based studies. They referred to it as the body mass index (BMI). Thus, Quetelet Index = body weight (kilograms) divided by height squared (meters) = BMI. As indicated above, by squaring the height, it reduces the contribution of leg length in the equation and tends to normalize the body mass distribution at each level of height; that is, it reduces the effect of a variance in height in the relationship of weight to height. This was considered to be important because most of body fat is in the trunk. Nevertheless, as also pointed out by Keys et al,¹⁶ even the BMI rather poorly represents a person’s percent of body fat. Despite all the criticisms, the Metropolitan Life Tables criteria for defining obesity were widely used in the United States until the early 1990s.^{22–24} At about that time, the World Health Organization (WHO) classification of body weight for height, based on the BMI, was published,²⁵ and later it was widely adopted.²⁶

BMI Distribution in a Normal Population

Although a BMI determination reduces the effect of lower-extremity length on the Wt/Ht ratio, whether one uses the BMI or merely the ratio of weight to height, the population distribution is still not Gaussian. That is, it is not symmetrical but is always skewed to the right, that is, toward a higher ratio of weight (body mass) to height. For example,

the distribution of BMIs in adult American men and women was determined in 1923 in 1026 individuals (Figure).²⁷ The median BMI was 24, but the mean BMI was 25. The distribution curve clearly indicated a skewing toward an increase in BMI, and this trend has continued.²⁶

This skewing is not surprising because a markedly reduced BMI, theoretically and actually, would be incompatible with life because of an excessive reduction in lean as well as fat mass as a result of under nutrition²⁸ or disease. In contrast, excessive accumulation of body fat with maintenance or usually an increase in lean mass^{29,30} is at least compatible with life, even though it may eventually affect long-term survival.

WHO and the Categorization of BMIs Into Quartiles

In 1993, the WHO assembled an Expert Consultation Group with a charge of developing uniform categories of the BMI. The results were published as a technical report in 1995.²⁵ Four categories were established: underweight, normal, overweight, and obese. An individual would be considered to be underweight if his/her BMI was in the range of 15 to 19.9, normal weight if the BMI was 20 to 24.9, overweight if the BMI was 25 to 29.9, and obese if it was 30 to 35 or greater. Using linear regression, a BMI of 16.9 in men and 13.7 in women represents a complete absence of body fat stores.³¹ The above 4 categories are similar to those suggested by John S. Garrow in 1981,^{31,32} but the terminology was changed. The terminology he used was “desirable” for a BMI up to 25, “grade I obesity” between 25 and 29.9, “grade II obesity,” between 30 and 40, and “grade III obesity” for BMI greater than 40. The latter classification was based on Rosenbaum and colleagues³³ own data obtained in a survey of an adult population, aged 16 to 64 years, in Great Britain and published in 1985. The population-based data indicated the majority of people were in the “desirable” range of the BMI distribution as indicated in Table 1. Unfortunately, this distribution is not and has not been similar to those found in other surveys. The BMIs have been higher.

At the time that the WHO classification was published, the National Institutes of Health (NIH) in the United States classified people with a BMI of 27.8 (men) and 27.3 (women)

TABLE 1 Garrow Classification

Obesity				
	Desirable	Grade I	Grade II	Grade III
BMI	(Up to 25)	(25–29.9)	(30–40)	(≥40)
Percentage				
Women	67.6	24	8	0.4
Men	58.2	34	6	0.2
Abbreviation: BMI, body mass index				

or greater as being overweight. If they were below this BMI, they were considered to be "normal." This was based on an 85% cutoff point of people examined in the National Health and Nutrition Examination Study (NHANES) II.^{12,22,34} Subsequently, in 1998, the cutoff point between normal and overweight was reduced to a BMI of 25 to bring it into line with the 4 categories in the WHO guidelines.^{25,35} Parenthetically, this instantaneously converted millions of Americans from being "normal weight" to being "overweight."

In 1997, the International Obesity Task Force expanded the number of BMI categories to include different degrees of obesity and changed the terminology modestly.³⁶ A BMI of 25 to 29.9 is referred as "preobesity," a BMI of 30 to 34.9 is class I obesity, 34.9 to 39.9 is class II obesity, and a BMI of 40 or greater is class III obesity.^{37,38}

The new terminology appears to be a bit presumptuous and careless because the BMI is not a direct measure of percent of fat mass, and the dynamic concept that those in the former "overweight" category are now in the "preobesity" category invariably going on to "obesity" is not the case. Also those with a lower BMI initially, but with a dynamic weight gain over time, would have to transition through this category in order to become classified as "obese" regardless of the terminology. By analogy, should those classified as "underweight" now be referred to as being "prenormal"?

Distribution of BMI in the General Population

It should be understood that in Western population-based studies, generally the mean or median BMI is about 24 to 27.^{22,27,39,40} Thus, the consequence of adopting the WHO classification is that ~50% or more of the general adult population will always be in the overweight (now preobese) and obese categories. Indeed, the term "overweight" or particularly "preobesity" is prejudicial since people in this category are a major part of the expected normal distribution of BMI in the general population, and this has been the case for decades. Unfortunately, in discussing the so-called "obesity epidemic," the number of people in the overweight (preobese) category generally is lumped together with those in the obese category in order to advertise and dramatize the perceived seriousness of this issue.

Regardless of the terminology and population reference issues, at present the BMI is the currency by which we define the obesity issue throughout the Western world. It was developed for the convenience of the epidemiologists, and indeed it did provide a uniform codification of body weight for height reporting. The BMI categories are shown in (Table 2).

BMI as a Determinant of Body Fat Mass

A particular problem with BMI as an index of obesity is that it does not differentiate between body lean mass and body fat mass; that is, a person can have a high BMI but still have a very low fat mass and vice versa.^{39,41-46}

TABLE 2 Categories of BMI

Underweight	15–19.9
Normal weight	20–24.9
Overweight	25–29.9
Preobesity	
Class I obesity	30–34.9
Class II obesity	35–39.9
Class III obesity	≥40
Abbreviation: BMI, body mass index	

From an anatomical and metabolic perspective, the term *obesity* should refer to an excessive accumulation of body fat (triacylglycerols), and upon these grounds, the accuracy of the BMI as a determinant of body fat mass has been repeatedly questioned,^{16,39-41,46-48} because it clearly has limitations in this regard. Gender, age, ethnic group, and leg length are important variables.^{45,49-55} It should be noted that in population-based studies women generally have a BMI that is lower than that in men, even though their fat mass relative to their body build or BMI is considerably greater (~20% to 45%+).

The relatively poor correlation between percent of body fat mass and BMI in males has been known for many years¹⁶ and was clearly shown in a study in which percent of body fat was determined by a densitometric method.⁵⁶ For men with a BMI of 27 in that study, the 95% confidence intervals for percent of body fat were 10% to 32%; that is, in this group, the percent of body fat varied from very little to that considered to be in the obesity range. (NIH-suggested criterion for obesity based on percent of body fat for men is ≥25%, and that for women is ≥35%.⁵⁷) The relatively poor correlation between percent of body fat mass and BMI also clearly has been shown more recently in the NHANES III database in which bioelectrical impedance was used to estimate the fat component of body composition.⁵¹ In subjects with a BMI of 25 kg/m², the percent of body fat in men varied between 14% and 35%, and in women it varied between 26% and 43%. Thus, using the NIH-suggested criterion based on percent of body fat to define obesity, subjects with a BMI of 25, a group that would be considered to be essentially normal, were associated with a body fat mass that varied again between low normal to obese. Also it is of interest that in the entire NHANES cohort, the BMI correlated better with lean body mass than with fat mass in men.⁵¹ More recent NHANES data also indicate a poor correlation of BMI with percent of body fat, particularly in men.⁵⁸ In addition, in a recent study in individuals with or without diabetes in which the loss of lean body mass with aging

was reported, the mean BMI in those without diabetes was 26.8. In those with diabetes, the BMI was 29.1; that is, it was higher as generally expected. However, the percent of lean body mass was the same; that is, the increased BMI in those with diabetes was not due only to an excessive accumulation of fat.⁵⁹

Trends in Body Weight and Height

Over the past several decades, there has been an increase in BMI in the general population. This has resulted in predictions of a public health disaster. It should be recognized that in the United States during the period from 1960 to 2002 not only has the mean weight increased by 24 lb among men aged 20 to 74 years, but also the height has increased by about 1 in. We can then calculate that the weight increase per year has only been 0.57 lb, and as indicated above, this could be due to an increase in lean mass rather than fat mass, or it may be a combination of the two. In women, there was a similar increase in weight and height.⁴⁰ In an earlier report, life-insured men up to age 40 years were reported to be 0.5 to 1.5 inches taller and 2 to 9 lb heavier for the same height in 1959 than those studied 50 to 60 years prior to 1959. Also, in the earlier study, the mortality rate was lowest in those with higher weight-to-height ratios. This was attributed to the presence in the population of wasting diseases such as tuberculosis that resulted in an increased death rate.¹³ Previously, a secular upward trend in height in adults in the United Kingdom also was reported.⁶⁰ In addition, in a twin study in the United Kingdom, children in 2005 were not only heavier but also taller than 1990 norms, whereas their BMIs were essentially the same.³ Overall, the history of changes in height and weight in Western European men and probably women has been that of an increase in both weight and height. In the 17th century, the average height of men in Northern Europe was ~5 ft 3 in. It now approaches 6 ft.⁶¹ These data suggest that the BMI categories should be adjusted upward periodically to accommodate population-based changes. Improvements in mortality rates also suggest an adjustment would be useful.

Body Fat Location

An additional limitation of the BMI is it does not capture body fat location information. This is an important variable in assessing the metabolic as well as mortality consequences of excessive fat accumulation. It was first recognized in France by Dr Jon Vague⁶² in the 1940-1950s. He noted that accumulation of fat in the upper part of the body versus the lower part of the body was associated with an increased risk for coronary heart disease, diabetes, and also gallstones and gout. That is, individuals who accumulated excessive fat in the lower body segment were relatively spared from these complications. The body fat distribution was referred to as being “android” if it occurred in the upper body and

“gynecoid” when it occurred in the lower segment of the body. This is because men tend to accumulate fat in the abdominal (upper body) area, whereas women tend to accumulate it in the peripelvic (gluteal) area and the thighs. A surrogate for this information has been to determine the abdominal circumference or an abdominal/hip circumference ratio. Subsequent data indicate that indeed the risk for development of diabetes and the so-called “metabolic syndrome,” as well as coronary heart disease, is more strongly related to the accumulation of upper body fat than lower body fat in both sexes.⁶³⁻⁶⁷ That is, an android (male) distribution more closely predicts the development of the chronic diseases of aging than does the gynecoid (female) distribution.

More specifically, both visceral fat accumulation^{68,69} and an expanded girth have been associated with development of insulin resistance, diabetes, and risk for coronary heart disease and hypertension.^{63,64,70-74} Accumulation of fat in the abdominal area appears to correlate best with triacylglycerols accumulating in the liver and skeletal muscle. These may actually represent the pathogenetically important metabolic consequences that result in insulin resistance and more directly correlate with development of the above adverse medical conditions.^{68,75,76} Incidentally, the relatively small accumulation of fat in these organs would not be detectable by BMI determinations, and they do not correlate simply with total body fat mass.⁷⁵

The Life Cycle and Location of Accumulated Fat

Prior to puberty, boys and girls tend to be lean and not much different in this regard. Girls tend to accumulate relatively large amounts of fat during and after puberty, particularly in the peripelvic and thigh region; boys do not. During and after puberty, boys accumulate a relatively large amount of lean mass (bone and muscle) but not fat mass. In both sexes, these changes are reflected in an increased BMI. With aging, both sexes tend to develop fat in the upper part of the body (circumferentially), that is, the middle-age spread.^{49,77-80} The reason for these changes in amount and distribution is not completely understood. Generally, it is considered to be due to hormonal changes. It is of some interest that accumulation of fat in the lower body at puberty in females is unique to humans, is not present in any of the great apes, and most likely is estrogen mediated.¹

In a teleological sense, why this occurs, if due to estrogen, is uncertain. It could represent a means of maintaining body fat during pregnancy without an undue expansion in abdominal girth. It also may act as a counterbalance when women carry a child either during pregnancy or afterward. It also may be a space-filling fat site due to the relatively larger pelvis in postpubertal females.⁸¹ Overall, it may represent an adaptation to the human upright bipedal posture. In any event, it results in a lower center of gravity among

women compared with men. Indeed, the lower body segment in females becomes ~40% greater than in males (quoted in Singh, 1993),¹ and it has strong sex-related overtones.

Not only is thigh fat greater in women than in men, but also women generally have a preponderance of slow-twitch fibers, whereas men have a preponderance of fast-twitch fibers in their quadriceps muscles, as do upper-body-obese women,⁸² suggesting either genetic or earlier developmental differentiation events. Could this be an adaptation for load-bearing versus speed as a group survival adaptation?

As indicated above, the accumulation of fat with aging in both sexes tends to occur in the truncal area and is associated with an increase in visceral fat. In women, this could be explained by a decrease in circulating estradiol, that is, a decreased estrogen/testosterone ratio associated with the menopause. (Again of some interest, it is only humans who have a defined menopause).

In men, with aging, there is a decrease in testosterone and a relative increase in estrogen, resulting in a decrease in the testosterone/estrogen ratio.⁸³ Thus, in men, a change in sex hormone concentrations could possibly explain the increased accumulation of fat in general. However, why there is a preferential accumulation in the truncal location, that is, why they too develop an increase in visceral fat, is unclear. Clearly, location of fat in this area would help to maintain mobility. The latter could be of great importance in hunter-gatherer societies and in defense of the tribe. Perhaps the distribution is programmed by gender earlier in life.

In this regard, it should be recognized that the accumulation of fat in certain body areas as well as the total amount of fat accumulated has a strong genetic or at least a familial component that diminishes with age.^{3,27,84,85}

Methods of Estimating Body Fat Mass and Location of the Fat

At present, simple, accurate methods for measuring percent of body fat and, in particular, body fat in different fat depots are not available. The indirect methods currently in use for estimating total percent of body fat include underwater weighing, an air displacement and density determination using a Bod Pod, a bioelectrical impedance analyzer, and a determination of the isotopically labeled water mass. In the past, determination of the total body radioactive potassium and thus metabolizing tissue mass have been used to estimate lean body mass, and by difference, the fat mass.⁸⁶

Anthropometric determination of fat mass directly has been done using skin-fold thickness measured at various sites.⁸⁷

A dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) scan, which provides a 3-dimensional picture of body organ densities, can be used for estimating total body fat. Its location also can be determined. Single computed tomography (CT) slices of the abdomen and thigh can be used to obtain 2

dimensions of those fat depots from which a 3-dimensional fat area can be reconstructed. This also can be done using magnetic resonance imaging, but magnetic resonance imaging is very expensive. One cannot do serial sections of the body using CT to determine fat mass because of the excess radiation associated with this procedure.

Because of their convenience, bioelectric impedance methods or DEXA scans are the most commonly used to estimate the amount and, with DEXA scans, the location of body fat depots. Estimates of abdominal and thigh fat depots also can be estimated using CT slices.^{52,72,88}

All of the previously mentioned methods use certain assumptions in the calculation of body fat mass, and all are subject to potential error. Nevertheless, there are more specific methods of determining body fat mass than is the BMI. Important information regarding the location of the stored fat also can be determined with some methods.

It now is generally accepted that a relationship between BMI and mortality risk should be applied only to large populations. It should not be applied to an individual in an unqualified fashion. As indicated previously, there is the issue of being "overweight" versus "over fat." In addition, a segment of the population is now considered to be "fat" by any criteria but "fit" and not at risk for early mortality.^{74,75,89-91}

BMI and Morbidity and Mortality

The BMI classification system currently is being widely used in population-based studies to assess the risk for mortality in the different categories of BMI. It also is being used in regard to specific etiologies for mortality risk. However, as with its use to estimate percent of body fat, it is a rather crude approach. Even when some comorbidities are considered, the correlation of mortality rates with BMI often does not take into consideration such factors as family history of diabetes, hypertension, coronary heart disease, metabolic syndrome, dyslipidemias, familial longevity or the family prevalence of carcinomas, and so on. Recently it has been reported that more than 50% of susceptibility to coronary artery disease is accounted for by genetic variants.⁹² Frequently, when correlations are made they also do not take into consideration a past as well as a current history of smoking, alcohol abuse, serious mental disorders or the duration of obesity, when in the life cycle it appeared, and whether the body weight is relatively stable or rapidly progressive, that is, type 1 or type 2 obesity.^{93,94} In most population-based studies, only the initial weight and/or BMI are given, even though weight as well as fat stores are known to increase and height to decrease with aging. In addition, the rate of weight gain varies among individuals,^{7,94,95} as does the loss of muscle mass.⁹⁵ Muscle mass has been correlated negatively with insulin resistance and prediabetes.⁹⁶ Lastly, population-based studies do not take into consideration the present and past history of a person's occupation,

medication-induced obesity, and how comorbidities are being treated. All of the above are significant issues.

More Explicit Problems in Relating the BMI to Medical Issues

Based on data in the literature, there are several additional problems in determining associations between BMI and overall death rate or, more specifically, cardiovascular events or death rates. Many obese people do not have cardiovascular risk factors, and in those who do, BMI no longer correlates with cardiovascular events^{97–101} when the untoward effects of these other factors are factored out. Another issue is that the treatment status of the previously mentioned cardiovascular risk factors often is unknown or not stated; that is, the efficacy of treatment is rarely considered. This also is the case for diabetes. For example, the prevalence of diabetes has been increasing but not the disease-specific death rate.¹⁰² Also, in people with diabetes, the death rate from cardiovascular disease has decreased dramatically.¹⁰²

The “Obesity Epidemic”

Recently, there has been concern that an epidemic of obesity is occurring, not only in the United States, but also worldwide based on BMI data. In the NHANES data, there has been a change in the mean but to a greater extent in the distribution of BMI for adults aged 20 to 74 years in the United States.²⁶ That is, the mean BMI has increased, but there has been a greater increase in skewing toward the right and very large BMI. This results in more individuals being categorized as “obese.” The reason for the recent increase in mean BMI, but particularly in those in the obese category, is unknown, although there are many speculations. The dramatic decrease in smoking is likely to have been a contributor.^{91,103–106} Smoking contributes to population-based BMI by at least 2 mechanisms. Smoking impairs appetite per se. It also is pathogenetically important in the development of chronic obstructive pulmonary disease, which itself results in a lower body mass. Of some interest, NHANES data also indicate that the trend of an increase in BMI has not continued since 1999 in women and only modestly in men.⁵⁸ Smoking rates also have stabilized at a low level.

Is Being “Overweight” by BMI Criteria a Medical Issue?

Regardless of an observed increased skewing in the BMI distribution, it is important to note that several recent studies indicate that for most of us being a bit overweight (preobese?) as determined by BMI may not be so bad.^{107–111} The EPIC observational study is a population-based study that includes 359 387 individuals aged 25 to 70 years living in Europe.¹⁰⁹ The mean age of this group at the initiation of the study was 51.5 years, and the mean follow-up has been 9.7 ± 2 years. In this study, both the crude and ad-

justed relative risk of death among men was actually the lowest in those with a BMI of 26.5 to 28, that is, those in the overweight (preobese) category. Also, a significant increase in risk of death was present only among those with a BMI of less than 21 or greater than 30. That is, there is a wide range of BMIs in the central part of this population in which there was relatively little impact of BMI on risk of death over a 9.7-year period.

Similar data were obtained in the NIH–American Association of Retired Persons study of 527 265 men and women between the ages of 50 and 71 years in the United States and followed for up to 10 years.¹¹⁰ The lowest death rate in the entire cohort was among those in the “overweight” category, and this was particularly true among the men. There also was a broad range of BMIs over which there was little difference in mortality (BMI of 23.5 to 30). The NHANES data going back to 1971 and up to 1994 also indicate that the relative mortality risk is lowest in men with a BMI of 25 to 30 in all age groups, that is, from the age of 25 years up to the age of 70 years.¹⁰⁷ In addition, the risk of mortality was little affected by a BMI from 18.5 up to a BMI of 30 in all age categories. Indeed, in those older than 70 years, there was little impact on the death rate even if they were in the obese category. Similar results have been reported for women in the NHANES reports.¹¹² The lowest mortality occurred with a BMI of 27.

In a Canadian study, the age-adjusted mortality rate over 13 years in men was essentially unchanged in those with a BMI of 18.5 up to 35, that is, from the Normal Weight category through the obesity class I category. In women, there was only a modest increase over the same range.¹¹³ In summary, there is a large range of BMIs over which there is little association with the death rate. Generally, the range is from a BMI of 21 up to and often including 30. It is centered in the 24-to-28 BMI range. This information is not entirely new. Andres¹¹⁴ in 1980 summarized 16 different population-based studies in which anthropometrically determined obesity was not associated with increased mortality rate. A detailed analysis in 1960 of the Metropolitan Life Insurance data also suggested little increase in mortality rates in people with a degree of overweight less than 20% or more above the average for a given height and age (quoted in Keys et al⁹⁷).

Interestingly, in the EPIC observational Study,¹⁰⁹ when the waist circumference-to-BMI ratio was calculated, that is, adjusting the waist circumference for BMI, it tended to linearize the association of BMI with risk for death, and the ratio was greatest for those with a low BMI. Thus, even if an individual had a low BMI but a relatively increased waist circumference, the risk was increased. Indeed, for any given BMI, a 5-cm increase in circumference increased the risk of death by a factor of 1.17 among men and 1.13 for women. Also in this study, the overall greatest mortality risk was in those individuals with the lowest BMI and not

those with the highest BMI. Nevertheless, even in the category with the lowest BMI, adjusting for waist circumference affected the mortality rate negatively. This again indicates the importance of the location of body fat in addition to the total amount of fat accumulated.

A recent analysis of 50 prospective observational studies indicated the lowest mortality at a BMI of 23 to 25. However, these data were obtained in the 1970s and 1980s in an aggregate population with a mean BMI of 24.8, that is, lower than at present. The increased mortality at higher BMI's was modest up to a BMI of 27.5, and the authors could account for the excess mortality largely on the risk factors known to be associated with obesity. The latter are currently being much better treated than in that era.¹¹⁵

Issues to be Resolved When Relating BMI With Health Determinants

Overall, a major unresolved issue is which factor of the following is more important in the prediction of comorbidities such as cardiovascular disease, diabetes, hypertension, malignancies, or overall death rates. Is it BMI, total body fat mass, or the distribution of body fat, that is, visceral versus subcutaneous, or upper body fat accumulation (as determined by abdominal circumference, or a waist/hip ratio, or some combination of these, and so on)? The EPIC¹⁰⁹ data suggest that where fat is accumulated is much more important than merely the BMI, with the exception of those with an exceeding large total fat mass.

SUMMARY AND CONCLUSION

It is time to move beyond the BMI as a surrogate for determining body fat mass. Alternatively, if BMI continues to be used, the categories and definitions should be changed to reflect the current distribution of BMIs in the general population.

A better means than the BMI for estimating percent of body fat and its relationship to mortality and various morbidities clearly would be desirable.

The BMI was not originally developed for use specifically as an index of fatness in population-based studies. However, it has been coopted for this use because it is a readily obtained metric. It should be understood that the BMI has serious limitations when used as an indicator of percent of body fat mass. Indeed, it may be misleading in this regard, particularly in men. The terminology currently used also is prejudicial. By definition, one-half or more adults in the recent past and currently are overweight (preobese) or obese in Western, industrialized nations.

The current BMI classification system also is misleading in regard to effects of body fat mass on mortality rates. The role of fat distribution in the prediction of medically significant morbidities as well as for mortality risk is not captured by use of the BMI. Also, numerous comorbidities, lifestyle issues, gender, ethnicities, medically significant

familial-determined mortality effectors, duration of time one spends in certain BMI categories, and the expected accumulation of fat with aging are likely to significantly affect interpretation of BMI data, particularly in regard to morbidity and mortality rates. Such confounders as well as the known clustering of obesity in families, the strong role of genetic factors in the development of obesity, the location in which excessive fat accumulates, its role in the development of type 2 diabetes and hypertension, and so on, need to be considered before promulgation of public health policies that are designed to apply to the general population and are based on BMI data alone.

Clearly, obesity, as determined by BMI, is not a monotypic, age-invariant condition requiring a general public health "preventative" approach. A BMI-determined categorization of an individual should not be used exclusively in counseling or in the design of a treatment regimen. In addition, when considering weight loss regimens, variations in body weight attributed to weight loss and dietary cycling may be hazardous.¹¹⁶⁻¹²⁰ They have been associated with an increased mortality rate.^{116,117,119,121-124} The concept of starvation-associated obesity^{125,126} also needs to be considered.

Prevention and/or Treatment of BMI-Determined Overweight or Obesity

Clearly episodic starvation or semistarvation regimens are not the answer,¹²⁷ nor are population-based efforts to increase fresh fruits and vegetables and tax soda pop, and so on. In my opinion, the major focus on prevention and treatment should be on those unfortunate individuals who are grossly obese, mechanically compromised, and who are at very high risk for death.¹²⁸ Surgical gastrointestinal intervention has proven to be at least partially successful in improving fuel regulation and storage.^{129,130} Hopefully, medications will be developed that will reinstitute a metabolic fuel regulatory system that prevents the relentless accumulation of body fat, which is characteristic of those who are grossly obese. For others, an improvement in physical fitness may be salutary.

A Personal Perspective Regarding the Obesity Epidemic

Currently there are 4 truths regarding historical changes in body weights and the prevalence of obesity. People of Western European extraction are on average (1) heavier, (2) taller, and (3) more likely to be "overweight" or "obese" as defined by current BMI standards than those in other parts of the world. However, (4) it also should be pointed out they are healthier and are living longer than in any previous period in history.^{131,132}

Beginning in the 17th century,⁶¹ the general underlying theme in all the studies done on weight gain in populations is an increase in height as well as weight. These changes are likely to be due to an increase in high-quality dietary

protein (animal products), as well as an increased availability of total food energy in the diet. That is, there was not only an increase in food availability and variety, but also an increase in food quality.¹³³ The near elimination of chronic and serious acute infectious diseases also may have played a role, as has the dramatic decrease in cigarette smoking and its serious medical consequences.

The net effect of the above is that the chronic diseases of aging have become more of a public health problem, but better treatments are widely available. The prevalence of type 2 diabetes has increased, but overall the cardiovascular death rate has decreased dramatically. The death rate from malignancies is decreasing, and there has been a remarkable improvement in longevity, which is continuing.¹³¹ The latter also is likely to continue into the future.^{131,132} Some view the secular trend in the US population over the past 40 years as being one in which the population in general is “more obese, more diabetic, more arthritic, more disabled, and more medicated” but living longer.¹³⁴ A less sanguine view is indicated by others.¹³⁵ Many consider the overabundance of “calorie dense, processed foods,” the availability of soda pop,¹³⁶ and presence of fast-food restaurants and large food portion sizes to be strong, pathogenetic, obesity-inducing factors,¹³⁷ or more broadly, they consider obesity to be due to a “toxic” or “poisonous” food supply.¹³⁸ Some also are concerned that the increase in obesity (defined by BMI) will overwhelm any gains in health and life expectancy noted over the past several decades, that is, an Apocalypse awaits us.¹³⁹ I and others^{140,141} do not share this pessimism.

Finally, I would like the political activists and doomsday prophets whose professional careers appear to depend on frightening the public and inducing politicians to pass restrictive laws without proven value, to be introduced to the prescient comments made by A. E. Harper¹³³ 33 years ago. It is clear that currently we have a case of “désjà vu all over again.”

In regard to predicting the future, a wise person whose name I cannot recall stated presciently “Predicting the future is a fool’s playground”; the physicist Neils Bohr said, “Prediction is very difficult, especially about the future,” or as stated by that sage of the baseball world, Yogi Berra, “The future ain’t what it used to be.” Bertrand Russell said, “Fools and fanatics are always so sure of themselves, but wiser people are so full of doubt.” The true scientist should always be a skeptic.

Acknowledgments

The author thanks Rachel Anderson for help in preparing the manuscript for submission and Dr Mary C. Gannon for reading the manuscript and making numerous helpful comments.

REFERENCES

1. Singh D. Body shape and women’s attractiveness: the critical role of waist-to-hip ratio. *Human Nature*. 1993;4(3):297–321.
2. Katzmarzyk PT, Perusse L, Rao DC, Bouchard C. Familial risk of

- overweight and obesity in the Canadian population using the WHO/NIH criteria. *Obes Res*. 2000;8(2):194–197.
3. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(2):398–404.
4. Katzmarzyk PT, Hebebrand J, Bouchard C. Spousal resemblance in the Canadian population: implications for the obesity epidemic. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(2):241–246.
5. Rogers O. Build as a Factor Influencing Longevity. In *Proceedings of the Association of Life Insurance Medical Directors of America from Organization to and including the 10th annual meeting: 12th annual meeting held at the Hunt Memorial Building of the Hartford Medical Society; May 29, 1901; Hartford, CT*. New York: Knickerbocker Press, 1901:280–288.
6. The Association of Life Insurance Medical Directors and the Actuarial Society of America. *Medico-Actuarial Mortality Investigation*. Vol 1–3. New York, NY: 1912–1913.
7. Metropolitan Life Insurance Company. New weight standards for men and women. *Stat Bull*. 1959;40:1–4.
8. Metropolitan Life Insurance Company. Mortality record for 1959. *Stat Bull*. 1960;41(February):1–11.
9. Metropolitan Life Insurance Company. Mortality among overweight women. *Stat Bull*. 1960;41(March):1–11.
10. Metropolitan Life Insurance Company. 1983 Metropolitan height and weight tables for men and women, according to frame, ages 25–29. *Stat Bull*. 1983;64(Jan–June):2–9.
11. Burton BT, Foster WR, Hirsch J, Van Itallie TB. Health implications of obesity: an NIH Consensus Development Conference. *Int J Obes*. 1985;9(3):155–170.
12. Health implications of obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference; February 11–13, 1985. *Ann Intern Med*. 1985;103(6 (pt 2)):977–1077.
13. Blackburn H, Parlin RW. Antecedents of disease. Insurance mortality experience. *Ann N Y Acad Sci*. 1966;134:965–1017.
14. Khosla T, Lowe CR. Indices of obesity derived from body weight and height. *Br J Prev Soc Med*. 1967;21(3):122–128.
15. Himes JH, Bouchard C. Do the new Metropolitan Life Insurance weight-height tables correctly assess body frame and body fat relationships? *Am J Public Health*. 1985;75(9):1076–1079.
16. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis*. 1972;25(6):329–343.
17. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Obesity indices. *Am J Clin Nutr*. 1979;32(4):736–737.
18. Benn RT. Some mathematical properties of weight-for-height indices used as measures of adiposity. *Br J Prev Soc Med*. 1971;25(1):42–50.
19. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796–1874)—the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):47–51.
20. Quetelet LAJ. *Physique Sociale*. Vol 2. Brussels, Belgium: C. Muquardt; 1869:92.
21. Jelliffe DB, Jelliffe EF. Underappreciated pioneers. Quetelet: man and index. *Am J Clin Nutr*. 1979;32(12):2519–2521.
22. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA*. 1994;272(3):205–211.
23. Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willett WC. Body weight and longevity. A reassessment. *JAMA*. 1987;257(3):353–358.
24. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(4):839–846.
25. WHO. *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a World Health Organization (WHO) Expert Committee*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995.
26. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(1):39–47.

27. Rony H. The homeostatic body weight regulation. *Obesity and Leanness*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1940:192–209.
28. Leiter LA, Marliss EB. Survival during fasting may depend on fat as well as protein stores. *JAMA*. 1982;248(18):2306–2307.
29. Salans LB, Horton ES, Sims EA. Experimental obesity in man: cellular character of the adipose tissue. *J Clin Invest*. 1971;50(5):1005–1011.
30. Forbes GB, Welle SL. Lean body mass in obesity. *Int J Obes*. 1983;7(2):99–107.
31. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes*. 1985;9(2):147–153.
32. Garrow JS. *Treat Obesity Seriously: A Clinical Manual*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1981.
33. Rosenbaum S, Skinner RK, Knight IB, Garrow JS. A survey of heights and weights of adults in Great Britain, 1980. *Ann Hum Biol*. 1985;12(2):115–127.
34. Najjar MF, Rowland M. Anthropometric reference data and prevalence of overweight, United States, 1976–80. *Vital Health Stat 11*. 1987;(238):1–73.
35. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1998.
36. WHO. Managing the global epidemic of obesity. Report of the World Health Organization (WHO) consultation on obesity. Paper presented at the International Obesity Task Force; June 3–5, 1997; Geneva, Switzerland.
37. International Obesity Task Force. Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the World Health Organization (WHO) Consultation on Obesity; June 5–7, 1997; Geneva, Switzerland.
38. WHO. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Geneva, Switzerland: WHO; 2000.
39. Wellens RI, Roche AF, Khamis HJ, Jackson AS, Pollock ML, Siervogel RM. Relationships between the body mass index and body composition. *Obes Res*. 1996;4(1):35–44.
40. Ogden CL, Fryar CD, Carroll MD, Flegal KM. Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960–2002. *Adv Data*. 2004;(347):1–17.
41. Strain GW, Zumoff B. The relationship of weight-height indices of obesity to body fat content. *J Am Coll Nutr*. 1992;11(6):715–718.
42. Segal KR, Dunaif A, Gutin B, Albu J, Nyman A, Pi-Sunyer FX. Body composition, not body weight, is related to cardiovascular disease risk factors and sex hormone levels in men. *J Clin Invest*. 1987;80(4):1050–1055.
43. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010;31(6):757–766.
44. Gam SM, LaVelle M, Rosenberg KR, Hawthorne VM. Maturation timing as a factor in female fatness and obesity. *Am J Clin Nutr*. 1986;43(6):879–883.
45. Norgan NG. Relative sitting height and the interpretation of the body mass index. *Ann Hum Biol*. 1994;21(1):79–82.
46. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):500–508.
47. Gam SM, Leonard WR, Hawthorne VM. Three limitations of the body mass index. *Am J Clin Nutr*. 1986;44(6):996–997.
48. Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger BM, Mikkelsen KL, Larsson B. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old Swedish men—a 22-year follow-up. The study of men born in 1913. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(1):33–37.
49. Borkan GA, Hulth DE, Gerzof SG, Robbins AH, Silbert CK. Age changes in body composition revealed by computed tomography. *J Gerontol*. 1983;38(6):673–677.
50. Kuczmarski RJ. Prevalence of overweight and weight gain in the United States. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(Suppl 2):495S–502S.
51. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(6):959–966.
52. Rice CL, Cunningham DA, Paterson DH, Lefcoe MS. Arm and leg composition determined by computed tomography in young and elderly men. *Clin Physiol*. 1989;9(3):207–220.
53. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363:157–163.
54. Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(12):1164–1171.
55. Wang J, Thornton JC, Russell M, Burastero S, Heymsfield S, Pierson RN Jr. Asians have lower body mass index (BMI) but higher percent body fat than do whites: comparisons of anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(1):23–28.
56. Smalley KJ, Knerr AN, Kendrick ZV, Colliver JA, Owen OE. Reassessment of body mass indices. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(3):405–408.
57. National Institutes of Health. *Understanding Adult Obesity*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2008.
58. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA*;2003(3):235–241.
59. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(11):1993–1997.
60. Morant GM. A discussion on the measurement of growth and form; secular changes in the heights of British people. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1950;137(889):443–452.
61. Fogel RW. *The Escape From Hunger and Premature Death, 1700–2100*. Cambridge, UK: The Press Syndicate of the University of Cambridge; 2004.
62. Vague P. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956;4(1):20–34.
63. Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risks of obesity. *Med Clin North Am*. 1989;73(1):111–138.
64. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54(2):254–260.
65. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*. 1985;34(10):1055–1058.
66. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo G, Sjöström L. Distribution of a diaphragm and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6454):1257–1261.
67. Fox KA, Despres JP, Richard AJ, Brette S, Deanfield JE. Does abdominal obesity have a similar impact on cardiovascular disease and diabetes? A study of 91,246 ambulant patients in 27 European countries. *Eur Heart J*. 2009;30(24):3055–3063.
68. Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, da Silva ME, Santos RF. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2002;34(11–12):616–621.
69. Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(6):E1065–E1071.
70. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990;10(4):497–511.
71. Poulitot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994;73(7):460–468.

72. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, et al. Associations between regional body fat distribution, fasting plasma free fatty acid levels and glucose tolerance in premenopausal women. *Int J Obes*. 1990;14(4):293–302.
73. Lemieux S, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP. Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996; 20(7):618–624.
74. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617–1624.
75. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1609–1616.
76. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev*. 2007;87(2):507–520.
77. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Despres JP. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(5):685–693.
78. Lemieux S, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP. Seven-year changes in body fat and visceral adipose tissue in women. Association with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis. *Diabetes Care*. 1996;19(9):983–991.
79. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(2):226–231.
80. Skerlj B. Age changes in fat distribution in the female body. *Acta Anat (Basel)*. 1959;38:56–63.
81. Tanner JM. *Growth at Adolescence*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1955.
82. Björntorp P. The android woman—a risky condition. *J Intern Med*. 1996;239(2):105–110.
83. Davidson JM, Chen JJ, Crapo L, Gray GD, Greenleaf WJ, Catania JA. Hormonal changes and sexual function in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(1):71–77.
84. Malis C, Rasmussen EL, Poulsen P, et al. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. *Obes Res*. 2005;13(12):2139–2145.
85. Bouchard C, Despres JP, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev*. 1993; 14(1):72–93.
86. Larsson I, Lindroos AK, Peltonen M, Sjostrom L. Potassium per kilogram fat-free mass and total body potassium: predictions from sex, age, and anthropometry. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(2):E416–E423.
87. Garn SM. Anthropometry in clinical appraisal of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1962;11:418–432.
88. Borkan GA, Hults DE, Gerzof SG, Robbins AH. Comparison of body composition in middle-aged and elderly males using computed tomography. *Am J Phys Anthropol*. 1985;66(3):289–295.
89. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*. 2001;50(12):1499–1504.
90. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The “metabolically-obese,” normal-weight individual. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(8): 1617–1621.
91. Pisinger C, Jorgensen T. Waist circumference and weight following smoking cessation in a general population: the Inter99 study. *Prev Med*. 2007;44(4):290–295.
92. McPherson R. Chromosome 9p21 and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1736–1737.
93. Nuttall FQ. Diet and the diabetic patient. *Diab Care*. 1983; 6:197–207.
94. Chaudhry ZW, Gannon MC, Nuttall FQ. Stability of body weight in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(3):493–497.
95. Forbes GB, Reina JC. Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabolism*. 1970;19:653–663.
96. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2898–2903.
97. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, et al. Coronary heart disease: overweight and obesity as risk factors. *Ann Intern Med*. 1972; 77(1):15–27.
98. Chapman JM, Massey FJ Jr. The interrelationship of serum cholesterol, hypertension, body weight, and risk of coronary disease. results of the first ten years' follow-up in the Los Angeles Heart Study. *J Chron Dis*. 1964;17:933–949.
99. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation*. 2004;109(6):706–713.
100. St-Pierre AC, Cantin B, Mauriege P, et al. Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ*. 2005;172(10):1301–1305.
101. Keys A. Overweight and the risk of sudden heart attack and sudden death NIH; 1973:215–223.
102. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;120(3): 212–220.
103. Filozof C, Fernandez Pinilla MC, Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev*. 2004;5(2):95–103.
104. Flegal KM. The effects of changes in smoking prevalence on obesity prevalence in the United States. *Am J Public Health*. 2007;97(8):1510–1514.
105. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, Wang NY, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Am Intern Med*;152(1):10–17.
106. O'Hara P, Connett JE, Lee WW, Nides M, Murray R, Wise R. Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study. *Am J Epidemiol*. 1998;148(9):821–830.
107. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005;293(15):1861–1867.
108. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368(9536):666–678.
109. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2105–2120.
110. Adams KF, Schatzkin A, Harnis TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006;355(8):763–778.
111. Troiano RP, Frongillo EA Jr, Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(1):63–75.
112. Zhu S, Heo M, Plankey M, Faith MS, Allison DB. Associations of body mass index and anthropometric indicators of fat mass and fat free mass with all-cause mortality among women in the first and second National Health and Nutrition Examination Surveys follow-up studies. *Ann Epidemiol*. 2003;13(4):286–293.
113. Katzmarzyk PT, Craig CI, Bouchard C. Original article underweight, overweight and obesity: relationships with mortality in the 13-year follow-up of the Canada Fitness Survey. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(9):916–920.
114. Andres R. Effect of obesity on total mortality. *Int J Obes*. 1980; 4(4):381–386.
115. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083–1096.

116. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Weight cycling. *JAMA*. 1994;272(15):1196–1202.
117. Gaesser GA. Thinness and weight loss: beneficial or detrimental to longevity? *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(8):1118–1128.
118. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Weight cycling. *JAMA*. 1994;272(15):1196–1201.
119. Danforth E Jr, Sims EA. Obesity and efforts to lose weight. *N Engl J Med*. 1992;327(27):1947–1948.
120. Hamm P, Shekelle RB, Stamler J. Large fluctuations in body weight during young adulthood and twenty-five-year risk of coronary death in men. *Am J Epidemiol*. 1989;129(2):312–318.
121. Lissner L, Odell PM, D'Agostino RB, et al. Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. *N Engl J Med*. 1991;324(26):1839–1844.
122. Gregg EW, Gerzoff RB, Thompson TJ, Williamson DF. Trying to lose weight, losing weight, and 9-year mortality in overweight U.S. adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):657–662.
123. Sorensen TI, Rissanen A, Korkeila M, Kaprio J. Intention to lose weight, weight changes, and 18-y mortality in overweight individuals without co-morbidities. *PLoS Med*. 2005;2(6):e171.
124. Blair SN, Shaten J, Brownell K, Collins G, Lissner L. Body weight change, all-cause mortality, and cause-specific mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(7 Pt 2):749–757.
125. Dulloo AG. Human pattern of food intake and fuel-partitioning during weight recovery after starvation: a theory of auto-regulation of body composition. *Proc Nutr Soc*. 1997;56(1A):25–40.
126. Keys A, Brozek J, Henshel O, Mickleson O, Taylor HL. *The Biology of Human Starvation*. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press; 1950.
127. Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew AM, Samuels B, Chatman J. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol*. 2007;62(3):220–233.
128. Drenick EJ, Bale GS, Seltzer F, Johnson DG. Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men. *JAMA*. 1980;243(5):443–445.
129. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741–752.
130. Shah M, Simha V, Garg A. Review: long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4223–4231.
131. National Center for Health Statistics. *Health, United States, 2009: In Brief*. Hyattsville, MD; 2010. http://www.cdc.gov/nchs/data/healthus09_InBrief.pdf. Accessed April 28, 2015.
132. Rodu B, Cole P. We're living longer healthier lives. *St Paul Pioneer Press*. January 30, 2007.
133. Harper AE. Dietary goals - a skeptical view. *Am J Clin Nutr*. 1978;31:310–321.
134. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA*. 2005;293(15):1868–1874.
135. Kim S, Popkin BM. Commentary: understanding the epidemiology of overweight and obesity—a real global public health concern. *Int J Epidemiol*. 2006;35(1):60–67 discussion 62–81.
136. Brownell KD, Farley T, Willett WC, et al. The public health and economic benefits of taxing sugar-sweetened beverages. *N Engl J Med*. 2009;361(16):1599–1605.
137. Nestle M, Jacobson MF. Halting the obesity epidemic: a public health policy approach. *Public Health Rep*. 2000;115(1):12–24.
138. Battle EK, Brownell KD. Confronting a rising tide of eating disorders and obesity: treatment vs. prevention and policy. *Addict Behav*. 1996;21(6):755–765.
139. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1138–1145.
140. Preston SH. Deadweight? The influence of obesity on longevity. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1135–1137.
141. Couzin-Frankel J. A pitched battle over life span. *Science*. 29;333(6042):549–550.

Evidence-Based Approach to Fiber Supplements and Clinically Meaningful Health Benefits, Parts 1 and 2: What to Look for and How to Recommend an Effective Fiber Therapy: Erratum

The articles cited above, published in the March/April 2015 issue of *Nutrition Today*, were designated for open access but were not identified as such in the print issue. Open access labels have been applied and the articles are freely available on the journal's Web site: www.nutritiontodayonline.com.

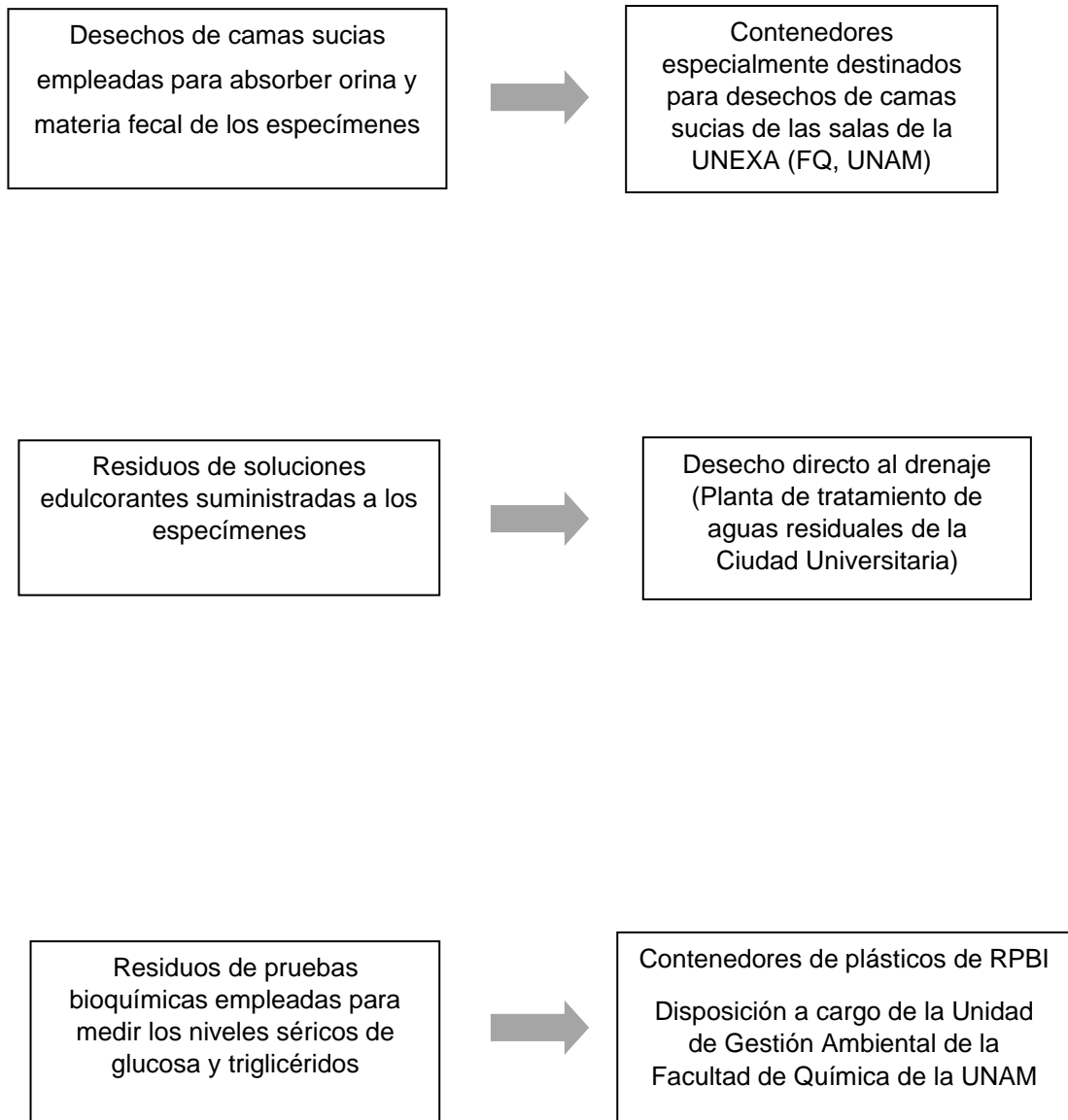
References

1. McRorie JW. Evidence-based approach to fiber supplements and clinically meaningful health benefits, part 1: what to look for and how to recommend an effective fiber therapy. *Nutr Today*. 2015;50(2):82–89.
2. McRorie JW. Evidence-based approach to fiber supplements and clinically meaningful health benefits, part 2: what to look for and how to recommend an effective fiber therapy. *Nutr Today*. 2015;50(2):90–97.

DOI: 10.1097/NT.000000000000100

ANEXO D

Disposición controlada de los residuos de esta investigación



BIBLIOGRAFÍA

- Adlin, E.V., DeAngelo, L., Kalumuck, K.E. 2019. *Obesity*. Magill's Medical Guide (6). Salem Press, California, EE.UU.
- Aguilar-Salinas, C.A., Hernández-Ávila, M., Murayma-Rendón, C., Rivera-Dommarco, J.A., Vadillo-Ortega, F., Velasco-Bernal, A. 2013. Obesidad en México: recomendaciones para una política de Estado. [En línea]. Disponible en: <https://www.anmm.org.mx/publicaciones/Obesidad/obesidad.pdf> (Último acceso el 06 de septiembre de 2019).
- Ahmad, S.I. 2013. *Diabetes: an old disease, a new insight*. Springer, New York, EE.UU.
- American Diabetes Association. 2003. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 26: 5-20.
- American Diabetes Association. 2010. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 33(1): 62-69.
- American Heart Association. 2012. ¿Qué significan mis niveles de colesterol? [En línea]. Disponible en: https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm_316249.pdf [Último acceso el 15 de diciembre del 2020)
- BaduÍ-Dergal, S. 2012. *Química de los alimentos*. 5ª edición. Pearson Educación de México. Naucalpan de Juárez; México.
- BaduÍ-Dergal, S., Pedroza-Islas, R. 2015. *La ciencia de los alimentos en la práctica*. Pearson Educación de México. Ciudad de México; México.
- Barquera, C.S., Campos-Nonato, I., Rojas, R., Rivera, J. 2010. Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. *Gaceta Médica de México*. 146(6): 397-407.
- Bayer. 2017. Instrucciones de uso de tiras reactivas de glucosa en sangre. Ascensia Diabetes Care. Basel, Alemania.
- Baynes, J.W., Dominiczak, M.H. 2015. *Bioquímica Médica*. 4ª edición. Elsevier Health Sciences Spain – T. Barcelona; España.
- Belitz, H.D., Grosch, W., Schieberle, P. 2009. *Química de alimentos*. 4ª edición. Springer. Berlín, Alemania.

- Briz-Pintos, A.E., García-Ramírez, L.E., Maass-Méndez, C.M., Pérez-Horcasitas, K.M., Sánchez-Martínez, E., Ortiz-Hernández, L. 2004. Hábitos alimentarios y actividad física en un grupo de escolares de la Ciudad de México. El modelaje. *Nutrición Clínica*. 7(1): 9-23.
- Carvallo, P., Carvallo, E., Barbosa-da-Silva, S., Mandarim-de-Lacerda, C.A., Del Sol, M. 2017. NAFLD e ingesta de fructosa en altas concentraciones. Una revisión de la literatura. *International Journal of Morphology*. 35(2): 676-683.
- Castañeda, M. 2017. Fructosa: agente causal primordial y blanco accionable en obesidad, síndrome metabólico y diabetes. *Revista de Sanidad Militar*. 71(2): 93-98.
- Chakraborty, R., De, B., Sen, S. 2016. Diabetes mellitus in the 21st Century. Springer. Singapore, Singapur.
- Comunicación personal. 2020. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Ciudad de México, México.
- Cozma, A.I., Sievenpiper, J.L. 2013. The role of fructose, sucrose, and high-fructose corn syrup in diabetes. *U.S. Endocrinology*. 9(2): 128-138.
- Darwish, H.M., Kharroubi, A.T. 2015. Diabetes Mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes*. 6(6): 850-867.
- Derrickson, B. 2018. Fisiología Humana. Editorial Médica Panamericana. Ciudad de México, México.
- Devaux, M., Graf, S., Goryakin, Y., Cecchini, M., Huber, H., Colombo, F. 2017. Obesity Update 2017. *OCDE*. [En línea]. Disponible en: <http://www.oecd.org/health/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf> (Último acceso el 10 de septiembre de 2019).
- DOF. 2010. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Diario Oficial de la Federación. México.
- DOF. 2009. DIARIO OFICIAL (Primera Sección). Modificación del inciso 0, el encabezado de la Tabla 13, el último párrafo del Anexo B y el apartado Signo decimal de la Tabla 21 de la Norma Oficial Mexicana NOM-008-SCFI-2002, Sistema general de unidades de medida. CUARTO.- Se modifica el encabezado de la Tabla 13 para quedar como sigue: Tabla 21 - Reglas para la escritura de los números y su signo decimal. Signo decimal El signo decimal debe ser una coma sobre la línea (,) o un punto

sobre la línea (.). Si la magnitud de un número es menor que la unidad, el signo decimal debe ser precedido por un cero. *Diario Oficial de la Federación*: jueves 24 de septiembre de 2009. Poder Ejecutivo Federal. México D.F., México.

- Duarte-Gardea, M., Muñoz, G., Rodríguez-Saldaña, J., Escorza-Domínguez, A.B. 2004. Prevalencia, detección y tratamiento de la diabetes gestacional. *Revista Salud Pública y Nutrición*. 5(1): 1-9.
- Envigo. 2008. Historical control data of body weights, food consumption and water consumption in HsdRccHanTM:WIST, Wistar Hannover Rats. [En línea]. Disponible en:
https://www.envigo.com/resources/data-sheets/hcd_weights_body_food_water_kopiervorlage.pdf
(Último acceso el 20 de mayo del 2019).
- Envigo. 2015. Teklad Global 18% Protein Rodent Diet (Sterilizable). [En línea]. Disponible en:
<https://www.envigo.com/resources/data-sheets/2018s-datasheet-0915.pdf>
(Último acceso el 03 de marzo de 2019).
- Envigo. 2018. Historical control data of clinical biochemistry in Hsd Rcc HanTM: WIST, Wistar Hannover Rats. [En línea]. Disponible en:
https://www.envigo.com/resources/data-sheets/hcd_clinical-biochemistry_kopiervorlage.pdf (Último acceso el 24 de mayo de 2019).
- FAO. 2019. Cultivos azucareros y edulcorantes y productos derivados. [En línea]. Disponible en:
<http://www.fao.org/WAICENT/faoinfo/economic/faodef/FAODEFS/H34F.HTM>
(Último acceso el 23 de mayo de 2019).
- Feduchi-Canosa, E., Romero-Magdalena, C., Yáñez-Conde, E., Blasco-Castiñeyra, I., García-Hoz-Jiménez, C. 2015. *Bioquímica: Conceptos esenciales*. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
- FMD. 2018. Principales causas de mortalidad en México. [En línea]. Disponible en:
<http://fmdiabetes.org/category/estadisticas-mexico/> (Último acceso el 10 de marzo de 2020)

- Fox, S.I., Rivera-Muñoz, B. 2014. Fisiología humana. 4ª edición. McGraw-Hill Interamericana Editores. D.F; México.
- García-Almeida, J.M., Casado-Fdez., G.M., García-Alemán, J. 2013. Una visión global y actual de los edulcorantes. Aspectos de regulación. *Nutrición Hospitalaria*. 28(Supl.4): 17-31.
- García-García, C. 2008. Diabetes mellitus gestacional. *Medicina Interna de México*. 24(2): 148-156.
- Gibson, S. 2008. Sugar-sweetened soft drinks and obesity: A systematic review of the evidence from observational studies and interventions. *Nutrition Research Reviews*. 21(2): 134-147.
- González-Bernal, V., Hernández-Guerrero, F., Ibarra-Sánchez, L.S. y Viveros-Ibarra, L.S. 2016. Transición Alimentaria en México. *Razón y Palabra*. 394(20): 166-182.
- Guzmán-Gómez, M.B.³ y Pineda-Jiménez, D.⁴ 2013. Efecto de la ingestión crónica de edulcorantes naturales y artificiales en un modelo animal en la ganancia de masa corporal a lo largo de 270 días. Tesis de Química de Alimentos, Facultad de Química, UNAM. Ciudad de México, México. Defensa: Enero 17, 2013. <http://132.248.9.195/ptd2013/enero/0688966/Index.html>
- Harper, H.A., Murray, R.K., Bender, D.A., Botham, K.M., Kennelly, P.J., Rivera-Muñoz, B. 2013. *Harper: Bioquímica ilustrada*. McGraw-Hill Interamericana. Ciudad de México, México.
- Hartel, R. W., Hartel, A. 2014. Candy bites: The science of sweets. Copernicus. New York, EE.UU.
- Hernández, E., Barajas, R.E. 2000. Fructosa: Un trago amargo para la agroindustria azucarera mexicana. XXII International Congress of the Latin American Studies Association, 16-18. [En línea]. Disponible en:

³ M.B. Guzmán-Gómez se tituló el 17 de enero de 2013 con felicitaciones del jurado. Falleció en el cumplimiento del deber en las instalaciones de los Laboratorios Cencon de la Colonia Roma que se desplomaron durante el sismo del 19 de septiembre de 2017 (nota de la asesora)

⁴ D. Pineda-Jiménez, aunque aparece como coautora de la tesis de referencia, no se ha titulado porque no ha aprobado el examen de inglés obligatorio para la titulación de la Facultad de Química de la UNAM (nota de la asesora)

<http://lasa.international.pitt.edu/Lasa2000/Hernandez-Barajas.PDF> (Último acceso el 10 de diciembre de 2019)

- Hernández-Peñaranda, A., Quesada-Salazar, M. 2012. Producción de jarabe de fructosa con enzimas inmovilizadas en un proceso continuo a partir de tiquisque (*Xanthosoma sagittifolium*). *Ciencia y Tecnología*, 28(1 y 2), 13-24: [En línea]. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/cienciaytecnologia/article/view/10585> (Último acceso el 20 de noviembre de 2019).
- IDF. 2017. Atlas de la Diabetes de la FID. 8ª edición. Federación Internacional de Diabetes. Comité de la octava edición (Atlas de la diabetes) Ciudad de México, México.
- INEGI. 2010. INC. Series originales. Número de casos de diabetes por cada 100 mil habitantes (Número de casos). [En línea]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/app/buscador/default.html?q=diabetes#tabMCcollapse-Indicadores>. (Último acceso el 16 de octubre de 2019).
- INEGI. 2018. Características de defunciones registradas en México durante el 2017. [En línea]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodemo/DEFUNCIONES2017.pdf> (Último acceso el 16 de octubre de 2019).
- INSP. 2016. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. [En línea]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf> (Último acceso el 16 de octubre de 2019).
- Kaufer-Horwitz, M., Pérez-Lizaur, A.B., Arroyo, P. 2015. Nutriología médica. 4ª edición. Editorial Médica Panamericana. Ciudad de México, México.
- Lancho-Ruiz, A.C. 2015. Obtención de jarabe a partir del almidón del maíz morado *Zea mays* L. Callao: Informe final de proyecto de investigación. Instituto de Investigación de la Facultad de Ingeniería Pesquera y de Alimentos, UNC. Callao, Perú.
- López-Alarcón, M.G., Rodríguez-Cruz, M. 2008. Epidemiología y genética del sobrepeso y la obesidad. Perspectiva de México en el contexto mundial. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 65(6): 420-431.
- Loza-Medrano, S.S., Baiza-Gutman, L.A., Ibáñez-Hernández, M.A., Cruz-López, M., Díaz-Flores, M. 2018. Alteraciones moleculares inducidas por fructosa y su impacto en

las enfermedades metabólicas. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 56(5): 491-504.

- Luna-López, V., López-Medina, J.A., Vázquez-Gutiérrez, M., Fernández-Soto, M.L. 2014. Hidratos de carbono: Actualización de su papel en la diabetes mellitus y la enfermedad metabólica. *Nutrición Hospitalaria*. 30(5): 1020-1031.
- Marieb, E.N. 2008. Anatomía y fisiología humana. 9ª edición. Pearson Educación. Madrid, España.
- Martínez, C., González, E., García, R.S., Salas, G., Constantino-Casas, F., Macías, L., Gracia, I., Tovar, C., Durán-de-Bazúa, C. 2010. Effect on body mass of laboratory rats after ingestion of drinking water with Sucrose, fructose, aspartame, and sucralose additives. *The Open Obesity Journal*. 2: 116-124.
- Mauvais-Jarvis, F. 2018. Gender differences in glucose homeostasis and diabetes. *Physiology & Behavior*, 187: 20-23.
- Medina-Pérez, E.A., Sánchez-Reyes, A., Hernández-Peredo, A.R., Martínez-López, M.A., Jiménez-Flores, C.N., Serrano-Ortiz, I., Maqueda-Pineda, A.V., Islas-Cruz, D.N., Cruz-González, M. 2017. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Medicina Interna de México*. 33(1): 91-98. [En línea]. Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000100091&lng=es&tlng= (Último acceso el 10 de octubre del 2019).
- Mendoza-Pérez, S. 2017. Efecto de la ingesta de diferentes edulcorantes sobre la liberación de las hormonas incretinas *GLP-1* y *GIP* y su efecto sobre la lipogénesis a largo plazo. Tesis de grado. Maestría en Ciencias. Facultad de Química, UNAM. Ciudad de México, México.
- Mera, I., Carrera-Cataño, J. 2005. Obtención de glucosa a partir de almidón de yuca (*Manihot esculenta*). *Biotecnología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial*. 3(1): 54-63.
- Michael, J., Sircar, S. 2012. Fisiología humana. Editorial El Manual Moderno. (Enríquez-Cotera, G., Véliz-Salazar, L., traductores). Ciudad de México, México.
- Navarro, M. 2006. *Aspectos bromatológicos y toxicológicos de los edulcorantes*. Ediciones Díaz de Santos. Madrid, España.

- Nelson, D.L., Cox, M.C. 2004. *Lehninger: Principles of biochemistry*. 4rd edition. W.H. Freeman and Co. Pp. 647-654. New York, EE.UU.
- Nuttal, F.Q. 2015. Body mass index. Obesity, BMI, and Health. A critical review. *Nutrition Today*. 50(3):117-128.
- OMS. 2016b. *¿Qué es la mal nutrición?*, [En línea]. Disponible en: <https://www.who.int/features/qa/malnutrition/es/#targetText=Alrededor%20de%201900%20millones%20de,y%2050%20millones%20presentan%20emaciaci%C3%B3n> (Último acceso el 18 de septiembre de 2019).
- OMS. 2016a. *Informe Mundial Sobre la Diabetes*. [En línea]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=A1682CB8E542519C087F6CD8F13F0B90?sequence=1> (Último acceso el 14 de octubre de 2019)
- OMS. 2018. *Obesidad y Sobrepeso*, [En línea]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Último acceso el 11 de mayo de 2019).
- OMS. 2019a. *Reducir el consumo de bebidas azucaradas para reducir el riesgo de sobrepeso y obesidad infantil*, [En línea]. Disponible en: https://www.who.int/elena/titles/ssbs_childhood_obesity/es/ (último acceso el 20 de septiembre de 2019).
- OMS. 2019b. *10 datos sobre la obesidad*, [En línea]. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/> (Último acceso el 18 de septiembre de 2019).
- Poretsky, L. 2017. *Principles of diabetes mellitus*. 3rd edition. Springer. New York, EE.UU.
- Ramón-Arbués, E., Martínez-Abadía, B., Gracia-Tabuenca, T., Yuste-Gran, C., Pellicer-García, B., Juárez-Vela, R., Guerrero-Portillo, S., Sáez-Guinoa, M. 2019. Prevalencia de sobrepeso/obesidad y su asociación con diabetes, hipertensión, dislipemia y síndrome metabólico: estudio transversal de una muestra de trabajadores en Aragón, España. *Nutrición Hospitalaria*. 36(1): 51-59.
- Roche. 2011. Manual de usuario Acutrend Plus. Roche-Diagnostics. Mannheim, Alemania.

- Romero-Martínez, M., Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Gaona-Pineda, E.B., Gómez-Acosta, L. M., Mendoza- Alvarado, L. R., Méndez Gómez-Humarán, I., Rivera-Dommarco, J. 2019. Metodología de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición para localidades con menos de 100 000 habitantes (Ensanut 100k). Cuernavaca, México. *Salud Publica de México*. 61(5): 678-684.
- Rönn, M., Lind, P.M., Karlsson, H., Cvek, K., Berglund, J., Malmberg, F., Orberg, J., Lind, L., Ortiz-Nieto, F., Kullberg, J. 2013. Quantification of total and visceral adipose tissue in fructose-fed rats using water-fat separated single echo MRI. *Obesity Biology an Integrated Physiology*. 21(9): 388-395.
- SIAP. 2018. *La producción de caña de azúcar supera los 55 millones de toneladas en 2018*. [En línea]. Disponible en: <https://www.gob.mx/siap/articulos/la-produccion-de-cana-de-azucar-supera-las-55-millones-de-toneladas-en-2018?idiom=es> (Último acceso el 10 de diciembre de 2019).
- Silverthorn, D.U., Johnson, B.R., Ober, W.C., Garrison, C.W., Campana, F. 2013. *Fisiología humana: un enfoque integrado*. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, República Argentina.
- Solís-Fuentes, J.A., Ayala-Tirado, R.C., Durán-de-Bazúa, M.C. 2016. Thermal and storage stability of color in juice and fructose syrup from sugar cane. *Journal of Scientific & Industrial Research*. 75(2):82-88 (2016). <http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/33732/1/JSIR%2075%282%29%2082-88.pdf>.
- Solís-Fuentes, J.A., Calleja-Zurita, K., Durán-de-Bazúa, M.C. 2010. Desarrollo de jarabes fructosados de caña de azúcar a partir de guarapo / *Development of fructose-rich syrups from sugar cane raw juice*. *Tecnol. Ciencia Ed. (IMIQ)*. 25(1):53-62 (2010) ISSN 0186-6036. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=482/48215094007>.
- Standen, C.L., Anderson, J.J. 2019. Metabolic syndrome. *Magill's Medical Guide*, 1-3. Ipswich, Reino Unido.
- Stanfield, C.L. 2011. *Principios de fisiología humana*. 4ª edición.: Pearson Educación. Madrid, España.
- Tappy, L., Lê, K.-A. 2010. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological Reviews*. 90(1): 23-46.

- Valdés-Ramos, E., Blanco-Rojas, I. 2011. Frecuencia y factores de riesgo asociados con la aparición de diabetes mellitus gestacional. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 37(4): 502-512.
- Wade, L.G. 2012. Química orgánica. 7ª edición. Pearson Educación de México. Naucalpan de Juárez, México.