



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**EFFECTO DEL CONSUMO CRÓNICO DE
EDULCORANTES NO NUTRITIVOS EN LA ETAPA
ADULTA DE UN MODELO ANIMAL SOBRE LOS
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:

Castro Reyes Luis Fernando

}



Ciudad de México

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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	Q.F.B. Agustín Reyó Herrera
Secretario	Dra. Marisela Bernal González
1er. Suplente	Dra. Ruth Bustamante García
2do. Suplente	M en C. Rolando Salvador García Gómez

SITIO EN DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Unidad de Experimentación Animal (UNEXA) y Laboratorios 301, 302 y 303 de Ingeniería Química Ambiental y de Química Ambiental (LIQAYQA). Ambas unidades académicas se encuentran en el Conjunto E de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

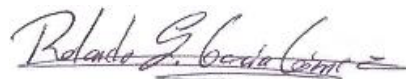
ASESOR DEL TEMA

Dra. María del Carmen Durán Domínguez



SUPERVISOR TÉCNICO

M. en C. Rolando Salvador García Gómez



SUSTENTANTE

Castro Reyes Luis Fernando



Declaratoria

“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 con referencia a, las obras de otros autores aparecen debida y adecuadamente señaladas, así como acreditadas mediante recursos editoriales convencionales”



Luis Fernando Castro 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

A 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 fue posible la adquisición de materiales y consumibles que han sido empleados también durante la parte experimental de esta tesis.

A la Profa. Dr.-Ing. María del Carmen Durán Domínguez por toda su orientación, consejos y apoyo brindados durante la realización del proyecto

A la asesoría técnica recibida durante toda la parte teórica, experimental y escrita por parte del Maestro en Ciencias Rolando Salvador García Gómez y del Candidato a Doctor M en C. Samuel Mendoza Pérez, que gracias a sus recomendaciones y ayuda en la parte estadística fue posible mejorar este documento.

A todo el personal académico y administrativo de los Laboratorios 301, 302 y 303 de Ingeniería Química Ambiental y de Química Ambiental (LIQAYQA), así como del personal académico de la Unidad de Experimentación Animal (UNEXA), ambos del Conjunto E de la Facultad de Química de la UNAM, por el apoyo recibido durante la parte biológica experimental con ratas de la estirpe Wistar

AGRADECIMIENTOS

A mi padre y madre, por su apoyo incondicional en todo lo que me he propuesto ha sido fundamental para concluir este paso tan importante en nuestras vidas, por su confianza y paciencia y enseñarme con el ejemplo a luchar por mis metas hasta conseguirlas.

A mi hermano, por estar a mi lado en todo momento y enseñarme a no tener miedo de cumplir los sueños y a no rendirse.

A mi familia, por estar siempre para mi y por su apoyo incondicional.

A mis amigos, esa segunda familia que elegí. Gracias por ser ese apoyo emocional y moral durante toda esta etapa.

ÍNDICE

	Página
Declaratoria	3
Reconocimientos	4
Agradecimientos	5
Glosario y nomenclatura	14
Resumen	22
CAPÍTULO I PROBLEMÁTICA	
1.1	Introducción 24
1.2	Justificación 27
1.3	Hipótesis 27
1.4	Objetivos 27
1.4.1	Objetivo general 27
1.4.2	Objetivos particulares 28
CAPÍTULO II FUNDAMENTOS	
2.1	Las enfermedades crónicas no transmisibles en México 29
2.2	Edulcorantes nutritivos y no nutritivos 32
2.2.1	Acesulfame de potasio 35
2.2.2	Aspartame 36
2.2.3	Sacarina 37
2.2.4	Sucralosa 38
2.3	Regulación del apetito 41
2.4	Fundamento químico para la determinación de glucosa y de triglicéridos 43
2.5	Modelo teórico de crecimiento de von Bertalanffy (von Bertalanffy, 1957) 44
CAPÍTULO III METODOLOGÍA	
3.1	Desarrollo experimental 46
3.2	Diseño experimental 47
3.3	Análisis estadísticos 48
3.4	Modelo animal 49
3.5	Pruebas bioquímicas 52
3.5.1	Determinación <i>in vivo</i> de los niveles séricos de glucosa 52
3.5.2	Determinación <i>in vivo</i> de los niveles séricos de triglicéridos 53
3.6	Eutanasia 53
CAPÍTULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
4.1	Ganancia de masa corporal 55
4.2	Alimento consumido acumulado 66
4.3	Volumen consumido acumulado 71
4.4	Ingesta energética acumulada 79
4.5	Determinación de los niveles séricos de glucosa 84

		Página
4.5.1	Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 360 días de experimentación	84
4.5.2	Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días de experimentación	90
4.5.3	Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimentación	96
4.6	Determinación de los niveles séricos de triglicéridos	103
4.6.1	Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimentación	103
4.6.2	Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimentación	108
4.6.3	Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimentación	113

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1	Conclusiones	120
5.2	Recomendaciones	121

ANEXOS

Anexo A	Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en ganancia de masa corporal	123
Anexo B	Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en volumen consumido acumulado	124
Anexo C	Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en alimento consumido acumulado	125
Anexo D	Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en energía ingerida acumulada	126
Anexo E	Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 360 días	127
Anexo F	Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días	128
Anexo G	Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días	129
Anexo H	Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días	130
Anexo I	Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días	131
Anexo J	Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días	132
Anexo K	Curva de crecimiento de ratas macho y hembra reportada por Envigo (2008, 2016)	133
Anexo L	Pertinencia de usar el IMC como referente oficial. Caso. Datos de las conferencias del PUAL sobre la ENSANUT 100k reforzada con el artículo de Nutall (2015)	134
Anexo M	Disposición de los residuos producidos en esta investigación	153
	BIBLIOGRAFÍA	154

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3.1	Información nutrimental de la dieta Teklad Global 18S® (Envigo, 2018)	50
Tabla 3.2	Información nutrimental de la dieta 5000I Rodent Diet® (LabDiet, 2019)	50
Tabla 4.1	Porcentaje de cambio en las ratas macho a los 50 días y a los 480 días	56
Tabla 4.2	Porcentaje de cambio en ratas hembra a los 50 y 480 días	58
Tabla 4.3	Resumen estadístico para la ganancia de masa corporal a los 480 días de experimento en rata macho	59
Tabla 4.4	Análisis de varianza (ANDEVA) para la ganancia de masa corporal en ratas macho	60
Tabla 4.5	Resumen estadístico para la ganancia de masa corporal a los 480 días de experimento en rata hembra	61
Tabla 4.6	Análisis de varianza (ANDEVA) para la ganancia de masa corporal en ratas hembra	61
Tabla 4.7	Análisis de varianza (ANDEVA) multifactorial para la ganancia de masa corporal	65
Tabla 4.8	Resumen estadístico para el consumo de alimento acumulado a los 480 días de experimento en ratas macho	66
Tabla 4.9	Prueba de Kruskal-Wallis para el alimento consumido acumulado en ratas macho por grupo	67
Tabla 4.10	Resumen estadístico para el alimento consumido acumulado a los 480 días de experimento en ratas hembra	68
Tabla 4.11	Análisis de varianza para el alimento consumido acumulado en hembras	69
Tabla 4.12	Resumen estadístico para el volumen consumido acumulado a los 480 días de experimento en ratas macho	72
Tabla 4.13	Prueba de Kruskal-Wallis para el volumen consumido acumulado en macho	72
Tabla 4.14	Análisis de correlación para el grupo de las ratas macho en entre alimento consumido acumulado y bebida consumida acumulada a los 480 días	74
Tabla 4.15	Resumen estadístico para el consumo de bebida acumulada durante 480 días en ratas hembra	75
Tabla 4.16	Prueba de Kruskal-Wallis para el volumen consumido acumulado en ratas hembra	76
Tabla 4.17	Análisis de correlación para el grupo de las ratas macho en entre alimento consumido acumulado y bebida consumida acumulada a los 480 días	78
Tabla 4.18	Resumen estadístico para la ingesta energética acumulada durante los 480 días en ratas macho	79
Tabla 4.19	Prueba de Kruskal-Wallis para la energía ingerida acumulada en ratas macho	80
Tabla 4.20	Resumen estadístico para la energía ingerida acumulada durante los 480 días de experimento en ratas hembra	82
Tabla 4.21	Análisis de varianza (ANDEVA) para la ingesta de energía acumulada en ratas hembra	83

		Página
Tabla 4.22	Resumen estadístico para los niveles séricos de glucosa a los 360 días en ratas macho	85
Tabla 4.23	Análisis de varianza (ANDEVA) para la primera determinación de los niveles séricos de glucosa en ratas macho	86
Tabla 4.24	Resumen estadístico para los niveles séricos de glucosa a los 360 días en ratas hembra	87
Tabla 4.25	Prueba de Kruskal-Wallis para la primera determinación de glucosa (360 días) en ratas hembra	88
Tabla 4.26	Análisis de varianza multifactorial para la determinación de niveles séricos de glucosa a los 360 días de la experimentación	89
Tabla 4.27	Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días de experimento en ratas macho	91
Tabla 4.28	Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días de experimento en ratas macho	91
Tabla 4.29	Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días en ratas hembra	92
Tabla 4.30	Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días en ratas hembra	93
Tabla 4.31	Análisis de varianza multifactorial para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días de experimento	94
Tabla 4.32	Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimento en ratas macho	96
Tabla 4.33	Porcentaje de cambio de la determinación de los niveles séricos de glucosa en ratas macho desde la determinación a los 360 días hasta la determinación a los 480 días	96
Tabla 4.34	Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días en ratas macho	97
Tabla 4.35	Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimento en ratas hembra	99
Tabla 4.36	Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimento en ratas hembra	99
Tabla 4.37	Porcentaje de cambio de la determinación de los niveles séricos de glucosa en ratas hembra desde la determinación a los 360 días hasta la determinación a los 480 días	100
Tabla 4.38	Análisis de varianza (ANDEVA) multifactorial para la determinación de los niveles séricos de glucosa	102
Tabla 4.39	Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días del experimento en ratas macho	104
Tabla 4.40	Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días del experimento en ratas macho	104
Tabla 4.41	Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimento en ratas hembra	106
Tabla 4.42	Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimento en ratas hembra	106
Tabla 4.43	Análisis de varianza (ANDEVA) multifactorial para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimento	108
Tabla 4.44	Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 de experimento en ratas macho	109

		Página
Tabla 4.45	Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 de experimento en ratas macho	109
Tabla 4.46	Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimento en ratas hembra	110
Tabla 4.47	Análisis de varianza para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimento en ratas hembra	111
Tabla 4.48	Análisis de varianza multifactorial para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimento	113
Tabla 4.49	Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimento en ratas macho	113
Tabla 4.50	Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimento en ratas macho	114
Tabla 4.51	Porcentaje de cambio de la determinación de los niveles séricos de triglicéridos, en ratas macho desde los 360 días hasta la determinación a los 480 días	116
Tabla 4.52	Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimento	116
Tabla 4.53	Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimento en ratas hembra	117
Tabla 4.54	Porcentaje de cambio desde la determinación de los niveles séricos de triglicéridos, en ratas hembra desde los 360 días hasta la determinación a los 480 días	118
Tabla 4.55	Análisis de varianza multifactorial para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos durante el experimento	119

ÍNDICE DE GRÁFICAS

		Página
Gráfica 4.1	Ganancia de masa corporal acumulada en ratas macho durante 480 días, comparación entre los diferentes grupos de edulcorantes vs. grupo control	56
Gráfica 4.2	Ganancia de masa corporal acumulada en ratas hembra durante 480 días, comparación entre los diferentes grupos de edulcorantes vs. grupo control	57
Gráfica 4.3	Ganancia de masa corporal en rata 3 macho, grupo sacarina	57
Gráfica 4.4	Ganancia de masa corporal en rata 36 macho, grupo sucralosa	58
Gráfica 4.5	Ganancia de masa corporal en ratas macho durante 480 días. Comparación entre los diferentes grupos de edulcorantes vs. grupo control	60
Gráfica 4.6	Ganancia de masa corporal en ratas hembra durante 480 días. Comparación entre los diferentes grupos de edulcorantes vs. grupo control	62
Gráfica 4.7	Diagrama de cajas y bigotes para el alimento consumido acumulado en ratas macho	67
Gráfica 4.8	Alimento consumido acumulado en ratas macho por grupo de edulcorantes vs. grupo control. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Kruskal-Wallis $\alpha = 0.05$	68

Gráfica 4.9	Alimento consumido acumulado en ratas hembra por grupo de edulcorantes vs. grupo control. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$	69
Gráfica 4.10	Diagrama de cajas y bigotes para el volumen consumido acumulado en ratas macho	72
Gráfica 4.11	Volumen consumido acumulado en ratas macho por grupo de edulcorantes vs. grupo control. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$	73
Gráfica 4.12	Comparación entre el alimento y el volumen consumido acumulado durante los 480 días del experimento para el grupo de los machos	75
Gráfica 4.13	Diagrama de cajas y bigotes para el volumen consumido acumulado en ratas hembra	76
Gráfica 4.14	Volumen consumido acumulado en ratas hembra por grupo de edulcorante vs. grupo control. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Kruskall-Wallis $\alpha = 0.05$	77
Gráfica 4.15	Comparación entre el alimento y el volumen consumido acumulado durante los 480 días del experimento para el grupo de la hembras	78
Gráfica 4.16	Diagrama de cajas y bigotes para la ingesta calórica acumulada en ratas macho	81
Gráfica 4.17	Energía ingerida acumulada en ratas macho por grupo de edulcorante vs. grupo control. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Kruskall-Wallis $\alpha = 0.05$	82
Gráfica 4.18	Energía ingerida acumulada en ratas hembra por grupo de edulcorante vs. grupo control. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Kruskall-Wallis $\alpha = 0.05$	84
Gráfica 4.19	Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 360 días de experimento en ratas macho. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$	86
Gráfica 4.20	Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 360 días de experimento en ratas hembra. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$	88
Gráfica 4.21	Gráfico de interacciones entre los géneros macho y hembra para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 360 días de vida.	90
Gráfica 4.22	Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días de experimento en ratas macho. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$	92
Gráfica 4.23	Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 de experimento en ratas hembra. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$	93

Gráfica 4.24	Gráfico de interacciones entre los géneros macho y hembra para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días de experimento	95
Gráfica 4.25	Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimento en ratas macho. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$	97
Gráfica 4.26	Determinación de los niveles séricos de glucosa en ratas macho durante las 3 mediciones realizadas	98
Gráfica 4.27	Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimento en ratas hembra. Valores promedio + DS.	100
Gráfica 4.28	Determinaciones de los niveles séricos de glucosa durante el experimento en ratas hembra	101
Gráfica 4.29	Gráfico de interacciones entre los géneros macho y hembra para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimento	103
Gráfica 4.30	Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimento en ratas macho. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$	105
Gráfica 4.31	Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimento en ratas hembra. Valores promedio + DS.	107
Gráfica 4.32	Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimento en ratas macho. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$	110
Gráfica 4.33	Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimento en ratas hembra. Valores promedio + DS.	112
Gráfica 4.34	Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimento en ratas macho. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$	115
Gráfica 4.35	Determinación de los niveles séricos de triglicéridos durante los 480 días de experimento en ratas macho	115
Gráfica 4.36	. Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimento en ratas hembra. Valores promedio + DS.	117
Gráfica 4.37	Determinación de los niveles séricos de triglicéridos durante los 480 días de experimento en ratas hembra	118

ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 2.1	Estructura química del acesulfame de potasio (Durán, S. et al., 2013)	35
Figura 2.2	Estructura química del aspartame (Stephens-Camacho et al, 2018)	36
Figura 2.3	Estructura química de la sacarina (Stephens-Camacho et al, 2018)	39
Figura 2.4	Estructura química de la sucralosa (Stephens-Camacho et al, 2018)	40
Figura 3.1	Diagrama general de la investigación	46
Figura 4.1	Probable cáncer de hígado en rata macho 3, del grupo que ingirió sacarina	63
Figura 4.2	Adenoma en hipófisis de rata macho 36, del grupo sucralosa	63
Figura 4.3	Curva de crecimiento de ratas estirpe Wistar (RccHan®: Wist) durante 104 semanas (La determinación comienza en la semana 7	133

de vida y termina en la 113) Media \pm 2 D.E. Adaptada de Envigo (2008) y Envigo (2016)

Notas:

Esta tesis usa el sistema internacional de unidades y el punto decimal (DOF, 2009)

No se utilizan puntos finales en viñetas o títulos y subtítulos

Las citas siguen el método que usaba Elsevier a mediados del siglo XX, amigable tanto para autores(as) como para lectores(as)

Glosario

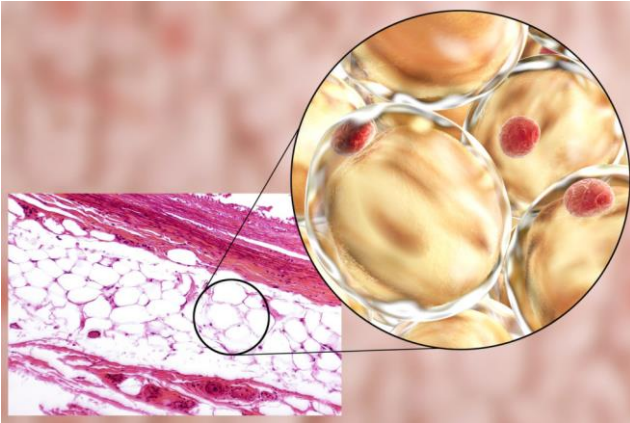
Ace de K. Acesulfame de potasio

Acesulfame de potasio. Edulcorante de alta intensidad que es aproximadamente 200 veces más dulce que la sacarosa o azúcar de mesa. De acuerdo con sus fabricantes no es metabolizado por el organismo, por lo que no otorga calorías (Sinónimos: acesulfame K, ace-K). Si esta sustancia es evaluada en un calorímetro sí se consume ya que naturalmente tiene calorías provenientes de sus componentes. Lo mismo ocurre en cualquier organismo que la ingiera. De hecho, hay muchos estudios científicos que indican que sí se metaboliza y causa problemas

ADA. *American Diabetes Association* (por sus siglas en inglés)

Adipocito. El tejido graso o adiposo, aunque popularmente se le conoce como un almacén de grasa corporal, en realidad es un tejido activo con múltiples funciones que también se ve implicado en procesos inflamatorios. Los adipocitos son las células que componen principalmente este tejido. Se caracterizan por tener la capacidad de almacenar gotas de grasa o lípidos en su interior. Por esta capacidad se les conoce como un buen almacén de energía, pero también es un órgano endocrino con capacidad de sintetizar hormonas que regulan nuestro apetito y otras sustancias muy importantes para el correcto funcionamiento del organismo. Se tienen dos tipos de tejido adiposo: Tejido adiposo blanco: adipocitos blancos con una gran gota lipídica en su interior que prácticamente ocupa toda la célula. Es el tejido adiposo más abundante. El tejido adiposo marrón: adipocitos marrones con gotitas de grasa y más espacio intracelular. Su función es producir calor y abunda en mamíferos que hibernan y en recién nacidos, pero tiene poca presencia en humanos adultos. Estos adipocitos envían importantes mensajes al organismo. Existe una comunicación cruzada entre tejido adiposo y sistema inmune ya que los adipocitos son capaces de segregar sustancias mensajeras, como las adipoquinas (que son específicas de este tejido), las citoquinas y las quimiocinas, entre otras. Estas sustancias principalmente tendrán efecto proinflamatorio o antiinflamatorio. Entre las adipoquinas se encuentran la leptina y la adiponectina. La leptina es una hormona que regula el apetito mientras que la adiponectina tiene efecto antiinflamatorio, cardioprotector, anticancerígeno y mejora la sensibilidad a la insulina en el hígado,

músculo y en los propios adipocitos. Los adipocitos también segregan la IL-15, que son necesarias para el correcto desarrollo de las células (Divella et al., 2016; Fantuzzi, 2005) [Tomado de <https://www.misistemainmune.es/adipocitos-simples-almacenes-de-grasa/>].



Ad libitum. Expresión del latín que significa a placer. Indica que la administración depende de la voluntad del roedor (Sinónimo: sin restricción)

Agua. Compuesto químico cuya molécula está formada por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno (H_2O). Es la sustancia que más abunda en la Tierra y es esencial para la supervivencia de todas las formas conocidas de vida

Agua potable. Agua que no contiene contaminantes objetables, ya sean químicos o agentes infecciosos y que no causa efectos nocivos para la salud. También se denomina agua para uso y consumo humano (DOF, 1994)

AHA. *American Heart Association* (por sus siglas en inglés)

AND. *Academy of Nutrition and Dietetics* (por sus siglas en inglés)

ANDEVA (ANOVA). Análisis de varianza en español. Por sus siglas en inglés *Analysis of variance*. Técnica que permite calcular la probabilidad de encontrar medias muestrales dispares entre sí (Prieto-Valiente y Herranz-Tejedor, 2010).

Aspartame. Edulcorante nutritivo formado por la unión de dos aminoácidos, es de 150 a 200 veces más dulce que la sacarosa y no tiene resabio amargo, según sus fabricantes (Sinónimo: aspartamo)

Caloría. Unidad de energía térmica equivalente a la cantidad de calor necesaria para elevar la temperatura de un gramo de agua en un grado centígrado de 14.5 a 15.5 (FAO, 2016). Equivale a 4.185 J. Unidad de medida que, por ignorancia se hace

“igual” a 1 kilocaloría, que son mil calorías. En esas etiquetas puede aparecer como una "c" minúscula o kcal o cal, representando la unidad de kilocaloría (Thompson et al., 2011)

Carbohidrato. Anglicismo, ver hidratos de carbono

Cofepris. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, dependiente de la Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos

Compuesto químico. Sustancia formada por la unión de dos o más elementos de la Tabla periódica de los elementos químicos

Concentración. Es una medida de la cantidad de sustancias disueltas contenidas por unidad de volumen en solución. Puede expresarse como partes por millón, miligramos por litro, miliequivalentes por litro, etc.

Densidad energética. Es el número de calorías, más propiamente kilocalorías, que contiene un alimento por unidad de masa. Alimentos como las grasas son altos en energía por su propia composición química

Diabetes mellitus tipo II. Enfermedad que se desarrolla generalmente en la adultez, se caracteriza por un déficit relativo de producción de insulina y por una deficiente utilización de la glucosa, la cual se acumula en el organismo creando problemas metabólicos

Dieta. Mezcla de alimentos sólidos y líquidos que un individuo o grupo consume. Su composición depende de la disponibilidad de los alimentos, su costo, los hábitos alimentarios y el valor cultural de los alimentos (FAO, 2016)

ECNT. Enfermedades crónicas no transmisibles

Edulcorantes. Un edulcorante es un aditivo alimentario que imita el efecto del azúcar en el sabor, pero no en la conservación (Chattopadhyay et al., 2014). Según el diccionario de la lengua española el verbo edulcorar, del bajo latín *edulcorare*, derivado del latín tardío *dulcor*, *-ōris* 'dulzura', es “1.tr. Endulzar cualquier producto de sabor desagradable o amargo con sustancias naturales, como el azúcar, la miel, etc., o sintéticas, como la sacarina (RAE, 2019)

Energía. Gasto por movimiento del cuerpo y trabajo muscular, además de los niveles basales. Proviene de la oxidación de los hidratos de carbono, de las grasas y en menor proporción de las proteínas (FAO, 2016)

Enfermedad. Alteración o pérdida del estado de salud de una persona, de duración breve o prolongada que en muchos casos puede ser prevenida o evitada con buenos hábitos de alimentación, higiene y actividad física

ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 (México) realizada primordialmente al grupo más desprotegido que recibe apoyo gubernamental monetario (Programa PROSPERA)

Epidemia. En la salud comunitaria ocurre cuando una enfermedad afecta a un número de individuos superior al esperado en una población durante un tiempo determinado

Estilo de vida. Conjunto de comportamientos o actividades, saludables o nocivas, que desarrollan las personas (sinónimos: hábito de vida, forma de vida)

Espécimen. Muestra, modelo, ejemplar, normalmente con las características de su especie bien definidas

Exceso de masa corporal. Acumulación moderada de exceso de grasa corporal. Estado premórbido (DOF, 1998)

FAO. En inglés *Food and Agriculture Organization*. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación

FDA. En inglés *Food and Drug Administration*. Administración de Alimentos y Fármacos. Agencia del Gobierno de Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos y medicamentos

Frutos Luo Han Guo. *Siraitia grosvenorii* es una especie de planta herbácea perennifolia trepadora perteneciente a la familia Cucurbitaceae, nativa del sur de China y el norte de Tailandia. La planta se cultiva por su fruto, cuyo extracto es casi 300 veces más dulce que el azúcar y se ha utilizado en China como un edulcorante natural bajo de calorías para bebidas refrescantes, y en la medicina tradicional china para tratar la diabetes y la obesidad. El sabor dulce de la fruta proviene principalmente de los mogrósidos, un grupo de triterpenos glucósidos que representan alrededor del 1% de la pulpa de la fruta fresca. A través de la extracción con disolventes, se puede obtener un polvo que contiene 80% de mogrósidos. El principal es mogrósido-5 (*esgoside*). Otros agentes similares en la fruta son la siamenosida y la neomogrosida (Dharmananda, 2004)

GIP. En inglés péptido insulínico dependiente de glucosa

GLP-1. Péptido similar al glucagón-1. Hormona producida por el intestino, liberada en respuesta a la ingestión oral de nutrientes.

Glucagón. Hormona producida por el páncreas que aumenta la concentración de glucosa (azúcar) en la sangre

Hidratos de carbono. Compuestos formados por carbono, hidrógeno y oxígeno, presentan la fórmula general $C_x(H_2O)_n$, y tienen estructura de polihidroxialdehído o de polihidroxiacetona; además, todos los carbohidratos presentan grupos $C=O$, $-OH$. Los CHO son los compuestos orgánicos más abundantes en la naturaleza y también los más consumidos por los seres humanos. En muchos países constituyen entre 50 y 80% de la dieta poblacional (Baduí-Dergal, 2006). Actualmente, para evitar confusiones con los consumidores de usar la palabra *azúcares* para los carbohidratos se empiezan a denominar glúcidos ya que provienen de la glucosa no del azúcar

Homocedasticidad. U homogeneidad de varianzas es un supuesto del modelo del análisis de varianza (ANDEVA) de dos o más vías, donde todas las distribuciones normales deben tener igualdad de varianzas (homocedasticidad) y cuando no se cumple, no se debería aplicar el ANDEVA de dos o más vías (Sánchez-Alberca, 2014)

ID. Ingesta diaria

IDA. Ver ingesta diaria admisible

IDE. Ver ingesta diaria de edulcorante

IMC. Índice de masa corporal

Ingesta diaria admisible. Corresponde a la cantidad de una sustancia que pueda ser ingerida diariamente por un individuo durante toda su vida, sin que le produzca un daño a la salud (Valle-Vega y Lucas-Florentino, 2000)

JECFA. (Siglas en inglés para *Joint Expert Committee on Food Additives*) Comité científico internacional de expertos en aditivos alimentarios, administrado conjuntamente por la Organización para la Agricultura y la Alimentación de las Naciones Unidas (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)

K, k. Debido a los cambios en el Sistema Internacional de Unidades, para el uso de las letras mayúsculas se les da prioridad a las unidades que tienen el nombre de los investigadores que las acuñaron. Por tanto, la **K** es para el Kelvin (temperatura absoluta) y la **k** es ahora para el prefijo kilo

LED. (*Light-emitting diode*) Diodo emisor de luz, por sus siglas en inglés. Fuente de luz constituida por un material dotado de dos terminales

Masa. Cantidad de materia de los cuerpos. La unidad de medida de la masa es el kilogramo (kg) y se mide usando una balanza. La masa (la cantidad de materia) de cada cuerpo es atraída por la fuerza de gravedad de la Tierra. Esa fuerza de atracción hace que el cuerpo (la masa) tenga un peso, que se cuantifica con una unidad diferente: El Newton (N) (Masa y peso, 2015)

Masa corporal. Masa de los animales modelo usados en esta investigación

Metabolismo. Suma de todos los cambios químicos y físicos que ocurren en los tejidos del cuerpo cuando la comida se convierte de moléculas grandes a pequeñas moléculas (Thompson et al., 2011)

Nutrición. Proceso involuntario, autónomo, de la utilización de los nutrimentos en el organismo para convertirse en energía y cumplir sus funciones vitales (FAO, 2016)

Obesidad. La obesidad, incluyendo al exceso de masa corporal como un estado premórbido, es una enfermedad crónica caracterizada por el almacenamiento en exceso de tejido adiposo en el organismo, acompañada de alteraciones metabólicas, que predisponen a la presentación de trastornos que deterioran el estado de salud. Está asociada en la mayoría de los casos a patología endócrina, cardiovascular y ortopédica principalmente y relacionada a factores bioquímicos, biológicos, socioculturales y psicológicos (DOF, 1998)

OCDE. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

OMS. Organización Mundial de la Salud

Peso. La fuerza de atracción, por ejemplo, la fuerza de gravedad de la Tierra hace que el cuerpo (la masa) tenga un peso, que se cuantifica con una unidad diferente: El Newton (N) (Masa y peso, 2015)

Poder edulcorante. Valor que se obtiene al comparar los edulcorantes por su capacidad de causar dulzor en comparación de la sacarosa, considerada unitaria

Sacarina. Edulcorante no calórico que es aproximadamente 300 veces más dulce que la sacarosa, comercialmente se encuentra en forma de sacarina de sodio o calcio

Salud pública. Se refiere al conjunto de las medidas, públicas o privadas, para prevenir enfermedades, promover la salud y prolongar la vida de la población en su conjunto. Tienen como objetivo proporcionar las condiciones en las que la gente puede estar saludable y centrarse en poblaciones enteras, no en los pacientes o enfermedades individuales (OMS, 2015)

Secretaría de Salud. La Secretaría de Salud es la dependencia del Poder Ejecutivo de los Estados Unidos Mexicanos que se encarga primordialmente de la prevención de enfermedades y la promoción de la salud de la población

Síndrome metabólico. Conjunto de anormalidades metabólicas consideradas como un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes

SS, SSa. Ver Secretaría de Salud

Sucralosa. Edulcorante artificial de alta intensidad que es aproximadamente 600 veces más dulce que el azúcar. Se forma a partir de sacarosa mediante un proceso de modificación química con cloro lo que lo hace no metabolizable por el organismo por la presencia de átomos de cloro, según sus fabricantes, aunque estudios de investigadores indican lo contrario

UNEXA. Unidad de Experimentación Animal ubicada en las instalaciones del Conjunto E de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Sitio donde se llevó a cabo la parte experimental de este trabajo.

Valor p o α . Este valor indica la significancia estadística de datos experimentales (p o $\alpha < 0.05$ indica significancia estadística)

WHO. *World Health Organization*, ver OMS

Wistar. Se trata de una línea albina de la rata parda. Fue desarrollada en el Wistar Institute en 1906 para fines de investigación biomédica y se trata de la primera rata empleada como organismo modelo (anteriormente se trabajaba con el ratón). Hoy por hoy, la mitad de las ratas de laboratorio que existen derivan de la población generada por el fisiólogo Henry Donaldson, el administrador Milton J. Greenman y la genetista y embrióloga Helen Dean King (Dietrich, 1998)

NOMENCLATURA

- K "Parámetro de curvatura", con unidades de frecuencia (1/tiempo) según el modelo teórico de modelo teórico de crecimiento de von Bertalanffy (1957) [Ecuación 2-1]
- L Talla del animal modelo en el tiempo t de la especie según el modelo teórico de (t) modelo teórico de crecimiento de von Bertalanffy (1957) [Ecuación 2-1]
- L_{∞} Talla máxima permisible en la especie según el modelo teórico de modelo teórico de crecimiento de von Bertalanffy (1957) [Ecuación 2-1]
- T Edad de la especie según el modelo teórico de modelo teórico de crecimiento de von Bertalanffy (1957) [Ecuación 2-1]
- t_0 Parámetro de condición inicial según el modelo teórico de modelo teórico de crecimiento de von Bertalanffy (1957) [Ecuación 2-1]

RESUMEN

En México, el consumo de azúcar se vio disminuido en los últimos años debido a diversos factores económicos, así como a un cambio en el estilo de vida de la sociedad por la presencia de sustitutos como los edulcorantes no nutritivos o hipocalóricos. En adición al bajo o nulo aporte calórico de este tipo de aditivos, un factor de importancia es el poder de “endulzar” que presenta el edulcorante por sí mismo o como ayuda para potenciar el dulzor de la glucosa (dextrosa). Por ejemplo, la sucralosa es 600 veces más potente en comparación con la sacarosa. Sin embargo, aún se encuentra en discusión el efecto de este tipo de edulcorantes sobre la ganancia de masa corporal con base en el consumo calórico total, incluyendo a los alimentos y bebidas. Debido a que estos aditivos han sido señalados por provocar una sensación de hambre, estimulando un consumo excesivo de alimentos, porque de manera innata los mamíferos relacionan al sabor dulce con energía y si esta no llega podrían comer más, en este estudio se evaluó, durante 480 días, el comportamiento de los patrones de ganancia de masa corporal, alimento ingerido, bebida consumida y la ingesta energética, determinada al consumir cuatro diferentes edulcorantes hipocalóricos disueltos en su agua potable: Acesulfame de potasio, mezcla de acesulfame con aspartame, sacarina y sucralosa en las concentraciones encontradas en bebidas endulzadas gaseosas y sin gas carbónico, comparándose contra un grupo control (agua potable). Adicionalmente, se determinaron los niveles séricos de glucosa y de triglicéridos con el objetivo de determinar la existencia de alguna influencia metabólica provocada por el consumo de edulcorantes hipocalóricos en ratas hembra y macho de la estirpe Wistar en una etapa adulta. Para poder realizar esto eficazmente, se les suministró un alimento de composición balanceada mismo que fue ingerido “*ad libitum*”, así como las soluciones con edulcorantes hipocalóricos y el agua potable para el grupo control. Entre los resultados sobresalientes destacaron que, para ambos géneros, no se presentaron diferencias significativas en cuanto al aumento de masa corporal entre los grupos de edulcorantes no nutritivos frente al grupo control. Sin embargo, hubo alteraciones en cuanto a los patrones de consumo de alimento después de 480 días de experimentación contados a partir del destete, sobre todo para el grupo de la mezcla

comercial de acesulfame de K con aspartame, ya que fue el que disminuyó significativamente para ambos géneros el consumo de alimento frente a los demás grupos. De la misma manera, para la ingesta de bebida, el grupo de la mezcla comercial de acesulfame de K con aspartame, aumentó su consumo significativamente frente a los demás grupos de edulcorantes hipocalóricos incluyendo el control para ambos géneros. En cuanto a la ingesta energética total hubo alteraciones que dependieron del edulcorante hipocalórico consumido y del género de la especie, observándose un comportamiento homeostático de la ingesta energética entre los edulcorantes, para los machos y para las hembras, con el grupo que bebió agua endulzada con sacarina mostrando una mayor ingesta energética. Finalmente, en cuanto los niveles séricos de glucosa, y triglicéridos fueron dependientes no solamente del edulcorante hipocalórico consumido, sino también del género de la especie, así como del tiempo de consumo del edulcorante. En ningún grupo, género ni tiempo se sobrepasaron los niveles considerados como normales para la especie, edad y género de estos valores.

Palabras clave: Ratas Wistar machos y hembras, consumo crónico de edulcorantes no nutritivos o hipocalóricos, acesulfame de potasio, mezcla acesulfame-aspartame, sacarina, sucralosa, patrones de ganancia de masa corporal, nivel sérico de glucosa, nivel sérico de triglicéridos

CAPÍTULO I

PROBLEMÁTICA

1.1. Introducción

El exceso de masa corporal ('sobrepeso'¹ y obesidad) es reconocido actualmente como una de las enfermedades crónicas no transmisibles, ECNT, más importantes a nivel mundial. La obesidad se define como una acumulación anormal y excesiva de grasa, que representa un riesgo para la salud. Uno de los parámetros más comunes para definir la obesidad es el Índice de masa corporal (IMC), el cual representa una relación entre la masa corporal del individuo y su estatura (kg/m^2 , la masa corporal en kilogramos y la estatura en metros). Este cociente debe ser mayor o igual a 30 kg/m^2 para considerarse como obesidad (OCDE, 2019). Aunque hay autores como Nuttall (2015) que señalan que las entidades gubernamentales no debieran tomar al IMC como parámetro único de medición, en México sí se hace (Romero-Martínez et al., 2019). Según los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, ENSANUT, la incidencia de enfermedades como la diabetes e hipertensión es de 10.3 y 18.4%, respectivamente para adultos mayores de 20 años (Romero-Martínez et al., 2019). La obesidad aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles, ECNT, como la *diabetes mellitus* tipo 2. Un análisis epidemiológico reciente demostró que las ECNT provocaron un 75% de las muertes totales en México. A su vez, en América Latina, se encontró que el síndrome metabólico se encuentra presente en un 24.9% de la población (Márquez-Sandoval et al., 2011).

Aquí es importante mencionar que hay sustancias químicas que alteran el metabolismo y hacen que aumente desmedidamente la masa corporal, las cuales no han sido cabalmente estudiadas. Algunos anti-inflamatorios provocan daños al organismo, entre ellos la ganancia de masa corporal y el aumento de la presión sanguínea, entre otros.

Los mamíferos y la humanidad con ellos tienen de manera innata la correlación de sabor dulce a fuente de energía por lo que sus organismos han mostrado una

¹ Peso y masa no son sinónimos. Ver Glosario

tendencia hacia ese tipo de alimentos y bebidas endulzadas. Por ello, desde hace milenios el consumo de edulcorantes como la sacarosa era alto, pero a partir de la sustitución de la sacarosa por las mieles fructosadas de maíz y los edulcorantes artificiales el consumo de estos últimos es ahora alto y los efectos en la obesidad y, en general en el síndrome metabólico, son preocupantes (CONADESUCA, 2017; García-Chávez et al., 2019; Santillán et al., 2017).

Los edulcorantes artificiales son sustancias que proporcionan un sabor dulce pero su aporte energético es bajo y como su costo es menor, han ido reemplazando al azúcar añadido a los alimentos (Romo-Romo et al., 2017). Aquí resulta importante otra línea de investigación. Al ya no tener azúcar o tenerla en cantidades demasiado bajas para protegerse del nuevo cambio de la norma de etiquetado de alimentos y bebidas no alcohólicas procesados, su efecto protector contra la presencia de microorganismos (una de las funciones del azúcar era como conservador de alimentos, como lo era la sal) ya no existe y se adicionan agentes químicos como conservadores. Su efecto combinado con el de los edulcorantes artificiales no ha sido estudiado y debe hacerse ya que, en la mayor parte de los alimentos y bebidas no alcohólicas procesados vienen otros aditivos como colorantes, saborizantes, antioxidantes, espesantes, etc., cuyos efectos en conjunto tampoco han sido estudiados.

Estos edulcorantes artificiales han sido reconocidos como seguros en el mundo por diversos organismos como la *U.S. Food and Drug Administration (FDA*, por sus siglas en inglés), *el Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA*, por sus siglas en inglés), *la American Diabetes Association (ADA*, por sus siglas en inglés), *la Academy of Nutrition and Dietetics (AND*, por sus siglas en inglés), *la American Heart Association (AHA*, por sus siglas en inglés) y la Secretaría de Salud en México, con su entidad denominada por sus siglas Cofepris (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios).

Actualmente, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, (*USFDA*, por sus siglas en inglés), reconoce como seguros los siguientes edulcorantes hipocalóricos: acesulfame de potasio no potásico² (acesulfame K), advantame, aspartame, estevia, neotame, sacarina, sucralosa y los extractos de los frutos *Luo Han Guo* (Dharmananda, 2004; FAO, 2014).

Para que un edulcorante sea reconocido como seguro, es necesario, indicar su Ingesta Diaria Admisible (IDA), la cual se establece en miligramos por kilogramo de masa corporal (mg/kg) y este valor representa la cantidad que se puede consumir todos los días durante toda la vida, sin que exista algún riesgo para la salud.

Los valores de la IDA establecida en los edulcorantes no nutritivos son para acesulfame de K: 15 mg/kg; advantame: 5 mg/kg; aspartame: 40 mg/kg; estevia: 4 mg/kg; neotame: 2mg/kg; sacarina: 5 mg/kg y sucralosa: 15 mg/kg (Gardner et al., 2012).

Sin embargo, aún existe mucha controversia sobre el consumo de edulcorantes hipocalóricos. Por ejemplo, la sacarina y el aspartame, ya que existen estudios con ratas de laboratorio de finales de 1970 que sugieren que la sacarina puede causar cáncer de vesícula. En un estudio realizado posterior a este año se encontró que no hubo una correlación directa entre el consumo de edulcorantes y el riesgo de desarrollar cáncer de estómago, páncreas y endometrio (Bosetti et al., 2009). Pero otros autores siguen realizando estudios y encontrando discrepancias (Gupta et al., 2014).

Asimismo, existen muchas dudas sobre el consumo de edulcorantes hipocalóricos y su influencia sobre la ganancia de masa corporal y su respectivo consumo calórico.

² Los iones de potasio, sodio, calcio, ión amonio, entre otros no exhiben dos valencias por lo que no hay iones con sufijos -oso o -ico asociados a sus nombres como es el caso del mercurio mercurioso o mercurioso y, por esa razón, aunque el diccionario de la lengua española los coloque y los fabricantes extranjeros que los expenden en México los pongan en sus etiquetas en esta tesis no se usarán (Nota de la asesora)

En un estudio realizado en 2008, se encontró que existe una correlación directa entre el consumo de sacarina en ratas y una tendencia hacia la ganancia de masa corporal y obesidad, debido a que inhiben la liberación de dos péptidos, uno similar al glucagón-1 (*GLP 1*) y el péptido insulínico dependiente de glucosa. Ambos son conocidos como hormonas intestinales de la saciedad (Swithers y Davidson, 2008).

1.2. Justificación

Como una alternativa en el consumo de edulcorantes calóricos, se ha planteado su sustitución por edulcorantes hipocalóricos, con la finalidad de reducir el consumo de calorías y, con esto, evaluar si es posible disminuir el incremento de masa corporal.

Por ello, esta investigación tuvo como objetivo principal buscar una correlación directa entre el consumo de edulcorantes hipocalóricos y su influencia en la ganancia de masa corporal, en un experimento realizado a largo plazo (480 días), evaluando su influencia en cuanto a la ganancia de masa corporal, los patrones de consumo de alimento y de bebida; así como en los niveles séricos de glucosa y de triglicéridos.

1.3. Hipótesis

El aumento en la ganancia de masa corporal, los patrones de consumo de alimento y de bebida, así como los niveles séricos de glucosa y de triglicéridos en ratas de la estirpe Wistar dependerán del edulcorante hipocalórico consumido y de su consumo crónico, así del género del espécimen.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Determinar si el efecto del consumo de edulcorantes hipocalóricos consumidos durante **480** días por ratas hembra y macho de la estirpe Wistar alteran sus patrones de ganancia de masa corporal, de consumo de alimento y de bebida y de los niveles séricos de glucosa y de triglicéridos.

1.4.2. *Objetivos particulares*

- Cuantificar el consumo de alimento y de bebida para establecer alguna posible correlación entre estos consumos y el tipo de edulcorante suministrado
- Determinar la ingesta energética para establecer existencia de diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de edulcorantes
- Cuantificar los niveles séricos de glucosa y de triglicéridos para que, mediante un análisis de varianza sea posible establecer alguna influencia entre el edulcorante consumido y el género manejado

CAPÍTULO II

FUNDAMENTOS

2.1. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México

Dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles destaca el exceso de masa corporal y la obesidad, que son definidos como un aumento en la cantidad de adipocitos en los tejidos que conforman un ser viviente (Franco, 2010). La obesidad es considerada una enfermedad sistémica, crónica, multicausal y no exclusiva de países económicamente desarrollados, la cual involucra a todos los grupos de edad, etnias y clases sociales (Dávila et al., 2015).

Con las cifras que el gobierno de México ha extrapolado de encuestas que consideran el índice de masa corporal, IMC, la población encuestada se encuentra en el segundo lugar de obesidad, entre los países que conforman la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), ya que casi tres cuartas partes de los adultos (72.5%) presentan IMC que caen en exceso de masa corporal u obesidad (OCDE, 2019). Estas enfermedades se desarrollan desde muy temprana edad, lo cual es posible comprobar mediante las estadísticas para la obesidad infantil, con el mismo criterio del IMC. México ocupa el cuarto lugar de prevalencia mundial de obesidad infantil, aproximadamente 28.1% en niños y 29% en niñas (Dávila et al., 2015; Hernández-Ávila et al., 2016). Estas tendencias se han triplicado desde 1980.

Este criterio, el índice de masa corporal (IMC), es un indicador simple para identificar el exceso de masa corporal y la obesidad con el cual, según quienes lo promueven, se obtiene una medida muy útil para su diagnóstico, ya que es el mismo para ambos sexos y para los adultos de todas las edades independientemente de su origen en el planeta. Nuttall (2015) presenta una revisión bibliográfica interesante sobre justamente lo contrario. Lo que sí es un hecho real es que las enfermedades cardiovasculares (cardiopatías y accidente cerebrovascular), la diabetes, los trastornos del aparato locomotor y algunos tipos de cáncer se han convertido en las

primeras causales de muerte y no necesariamente en personas con exceso de masa corporal y obesidad sino en la población que consume alimentos y bebidas no alcohólicas que contienen mezclas de sustancias químicas que no han sido debidamente estudiadas (Durán-de-Bazúa, 2017; Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2020).

La obesidad infantil se asocia con una mayor probabilidad de muerte prematura y discapacidad en la vida adulta (Dávila et al., 2015). Y no necesariamente se debe a los edulcorantes artificiales o naturales, al menos con animales modelo que los ingirieron desde el destete hasta llegar a la adultez (Mendoza-Pérez et al., 2020).

Según la OMS, una de las maneras de prevenir la obesidad y las consecuentes enfermedades asociadas, es limitar la ingesta energética procedente de la cantidad de grasa total y los glúcidos; aumentar el consumo de frutas y verduras, así como de legumbres, cereales integrales y frutos secos; realizar una actividad física periódica (60 minutos para jóvenes y 150 minutos para adultos). En cuanto a la industria alimentaria, la OMS recomienda reducir el contenido de grasas, glúcidos, así como la sal, limitando la comercialización de alimentos ricos en los elementos mencionados, garantizando que las opciones saludables se encuentren disponibles y asequibles para todos los consumidores (OMS, 2018).

Se estima que en México la atención de enfermedades causadas por los cambios metabólicos en los seres humanos a partir de la década de los años sesenta del siglo XX, cuando en forma masiva estos aditivos alimentarios empezaron a ingerirse por todos los estratos sociales, tiene un costo anual aproximado de 3 mil 500 millones de dólares. El costo directo que representa la atención médica de las ECNT se incrementó en un 61% en el periodo 2000-2008 (Secretaría de Salud, 2010) y, por ello, justamente cuando se puso en efecto la nueva versión de la NOM-051-SCFI/SSA1-2010 y que, en vez de que fuera útil, ha empeorado tanto la salud de los mexicanos que, ahora diez años después, acaban de aprobar un engendro peor aún

que, según la asesora de esta tesis es infinitamente más maligno que el anterior (Durán-de-Bazúa, 2017; Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2020, 2021).

Supuestamente para combatir estas enfermedades es necesario realizar acciones de gran impacto, no solamente a nivel individual, sino colectivo. En el caso de México se crearon políticas públicas con el objetivo de disminuir el consumo de alimentos con alto contenido calórico y así prevenir las enfermedades crónicas no transmisibles. En el 2010, se estableció el Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria, el cual establecía 10 objetivos principales, los cuales, para poder llevarse a cabo eficientemente requerían de la participación conjunta de la población, el gobierno y la industria alimentaria. En los primeros seis objetivos, se requería fundamentalmente la participación de carácter individual, ya que se enfocaban al aumento de la actividad física y a tener una alimentación balanceada. Los cuatro puntos restantes requerían de un trabajo conjunto del gobierno, que debía instrumentar la legislación adecuada para incentivar una reducción de los edulcorantes nutritivos adicionados a los alimentos y bebidas no alcohólicas (Secretaría de Salud, 2010). Nada se hizo sobre el hecho de que no hay agua potable disponible para toda la población, ni sobre el hecho de la adición de sustancias químicas a los alimentos y bebidas no alcohólicas para mantenerlos en los anaqueles, ni sobre el sodio añadido en los alimentos con esos aditivos químicos, especialmente los conservadores y antioxidantes, ni sobre la reducción al mínimo o la eliminación del uso de grasas *trans* (margarinas y mantecas “vegetales”) para que se cumplieran dichos objetivos.

El resultado fue que, en vez de disminuir la prevalencia de esas enfermedades crónicas no transmisibles en la población mexicana, han seguido en aumento y ahora con el virus SARS-CoV-2 se ha visto su enorme impacto en la morbilidad y mortalidad. Están las nuevas autoridades tratando de resolverlo, pero siguen desafortunadamente, la misma línea de los dos gobiernos anteriores poniendo prohibiciones en vez de ofrecer soluciones. Por ejemplo, están permitiendo que se

siga usando el glifosato, un herbicida cancerígeno, en vez de promover que se coman los quelites que crecen entreverados con el maíz y otros cultivos³.

Se ha perdido esta costumbre ancestral de aprovechar esos brotes de plantas comestibles para mejorar la alimentación comiendo alimentos verde fuerte o amarillo fuerte, como se decía en los Estados Unidos hace 50 años.

En el grupo de investigación donde se realizó esta investigación se está yendo de uno por uno con estos aditivos, siendo el primero los edulcorantes.

2.2. Edulcorantes nutritivos y no nutritivos

La definición de edulcorantes según la FAO, a través del *Codex Alimentarius*, se refiere a toda aquella sustancia, diferente de la sacarosa, capaz de proporcionar sabor dulce al adicionarse a un alimento; además de clasificarlos en dos tipos, edulcorantes artificiales y edulcorantes nutritivos (FAO, 2000). Mientras que, en México, la Norma Oficial Mexicana NOM-086-SSA1-1994, define a los edulcorantes sintéticos como aquellas sustancias orgánico-sintéticas que pueden sustituir parcial o totalmente el dulzor de los edulcorantes naturales (DOF, 1994).

Esto es interesante, porque el azúcar se adicionaba a los alimentos y bebidas no alcohólicas para dar energía, pero sobre todo para conservarlos a través de la presión osmótica que este nutrimento proporcionaba impidiendo la proliferación de microorganismos potencialmente patógenos. Ahora, al introducir los edulcorantes

³ La palabra **quelite** viene del vocablo náhuatl *quilitl* que significa verdura o planta tierna comestible y tiene su equivalente en varias lenguas originarias. En general, el término quelite se aplica, a todas las flores, hojas, bulbos y brotes de árboles tiernos (Linares y Aguirre 1992). Los quelites son plantas de uso tradicional que por desconocimiento actualmente son poco valoradas y utilizadas. Sin embargo, recientemente, constituyen el centro de las tendencias actuales para revivir las tradiciones culinarias (Petrini 2012). En México se consumen alrededor de 500 especies de quelites (Mera et al. 2011, Linares y Bye 2015), los cuales han sido seleccionados por las tradiciones locales de los distintos pueblos y regiones (Linares y Bye 2015). Entre los quelites más comunes, se encuentran el **pápalo** (*Porophyllum ruderale subsp. macrocephalum*), la **verdolaga** (*Portulaca oleracea*), el **quintonil** (*Amaranthus spp.*), el **romerito** (*Suaeda nigra*), el **quelite cenizo** (*Chenopodium berlandieri subsp. berlandieri*), el **huauzontle** (*C. berlandieri subsp. nuttalliae*) los **alaches** (*Anoda cristata*), el **epazote** (*Dysphania ambrosioides*), la **chaya** (*Cnidoscolus aconitifolius*), la **hoja santa** (*Piper auritum*) y los **chepiles** (*Crotalaria spp.*) (Linares y Bye 2015) [Tomado de Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2020, incluyendo la bibliografía]

artificiales que no tienen esta propiedad, es necesario adicionar sustancias químicas que prevengan su presencia y/o que produzcan metabolitos tóxicos.

Debido a su amplia variedad, los edulcorantes han sido clasificados de distintas maneras: En función de su aporte calórico (calóricos o hipocalóricos), según su origen (natural o artificial) o incluso, según su estructura química (García-Almeida et al., 2013).

Previo al uso industrial de cualquier edulcorante se le deben realizar rigurosas pruebas toxicológicas para garantizar que no produzca daños colaterales a la salud debidos a su consumo. La seguridad de los edulcorantes se evalúa por diversas autoridades nacionales, por el Comité Científica para la Unión Europea sobre la Alimentación (SCF) y por el comité mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) (García-Almeida et al., 2013). El parámetro utilizado para determinar la cantidad de edulcorante que se puede consumir todos los días durante toda la vida sin que produzca un efecto negativo se denomina Ingesta Diaria Aceptable (IDA). Esta es calculada como una fracción (generalmente centésimas) de la cantidad que se ha demostrado como segura en modelos animales (Socolovsky, 2016). Entre las principales ventajas que tiene utilizar la IDA son, que se “trata de la herramienta más importante para poder garantizar un uso apropiado y seguro de un edulcorante; así como ser aceptado por todas las autoridades del mundo” (Magnuson et al., 2016).

Este párrafo anterior es muy interesante ya que no muestra que estas entidades multinacionales hayan exigido a estos fabricantes de edulcorantes el posible efecto sinérgico de estos edulcorantes con los otros aditivos químicos como colorantes, saborizantes, antioxidantes, conservadores, agentes espesantes, etc., que están incluidos con ellos en los alimentos procesados y las bebidas no alcohólicas procesadas (Durán-de-Bazúa, 2017; Helmenstine, 2019).

Los edulcorantes no nutritivos o hipocalóricos son aditivos usados como acentuadores de sabor dulce utilizados en alimentos y bebidas (Hamilton et al., 2013). Su uso ha ido en aumento en los últimos años debido a diversos motivos, especialmente la propaganda de que supuestamente representan una mejor alimentación en general y promovidos por un estilo de vida 'saludable'. Entre la población diabética, el consumo de productos dulces sin la ingesta de la sacarosa; así como las tendencias de la industria por proveer alimentos con una baja ingesta energética ha aumentado. Los edulcorantes hipocalóricos son aditivos alimentarios con un mayor poder edulcorante que la sacarosa (30 a 300 veces), es decir, que producen un sabor dulce con una menor cantidad (Durán et al., 2013).

Se les denomina hipocalóricos o 'no calóricos' (lo cual es termodinámicamente imposible), debido a que su aporte energético oscila entre 0.1 y 4 kcal por gramo, además de que se adicionan en cantidades pequeñas. Algunos edulcorantes hipocalóricos también se encuentran disponibles como edulcorantes de mesa para su uso diario.

A pesar de ser considerados como 'nuevos', se utilizan desde hace más de un siglo, por ejemplo, la sacarina fue descubierta en 1879, en Estados Unidos, siendo utilizada desde entonces a nivel industrial debido a la escasez de la sacarosa y como parte de la alimentación para diabéticos (Socolovsky, 2016). La razón de denominarlos 'nuevos' es debido a que el azúcar tiene más de 7,000 años en la dieta de los seres humanos y estos solamente poco más de cien años.

A partir de este momento han surgido diferentes edulcorantes hipocalóricos que han intentado sustituir a la sacarosa total o parcialmente. En los últimos 35 años la venta de bebidas bajas en calorías ha aumentado de manera exponencial y en algunos países las bebidas sin azúcar son las preferidas por los consumidores (Socolovsky, 2016).

La *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos (*USFDA*, por sus siglas en inglés), aprobó hace algunos años seis edulcorantes no nutritivos: Acesulfame de potasio, sacarina, aspartame, sucralosa, neotame y advantame; siendo los últimos dos mencionados los edulcorantes más recientemente aprobados por este organismo (FDA, 2014). Estas aprobaciones tampoco estuvieron sujetas a estudios sobre efectos sinérgicos de estos edulcorantes con otros aditivos químicos.

2.2.1. Acesulfame de potasio

Fue descubierto y desarrollado en Alemania en 1967, por los químicos Karl Klaus y Harald Jenssen en la empresa Hoescht Company, A.G. Se trata de una sal de potasio del 6-metil-1,2,3-oxatiazina-4(3H)-1,2,2-dióxido, derivada del acetoacético (Figura 2.1) (Durán et al., 2013).

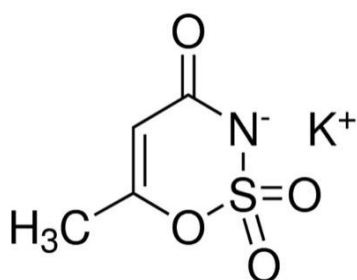


Figura 2.1. Estructura química del acesulfame de potasio (Durán et al., 2013)

Presenta una baja solubilidad en agua. Se han desarrollado formatos que permiten soluciones concentradas, en estado sólido, es estable siempre y cuando no sea sometido a altas temperaturas. Tiene una IDA de 15 mg/kg/día. Su uso más frecuente es en combinación con otros edulcorantes para potenciar su sabor, además de disminuir el resabio amargo que presenta. Generalmente se utiliza en bebidas refrescantes, néctares de fruta, edulcorantes de mesa, productos lácteos, productos horneados, pasta de dientes y productos farmacéuticos. Tiene un poder edulcorante de 160 a 220 veces mayor que el de la sacarosa (Durán-Agüero et al., 2017). Es uno de los edulcorantes hipocalóricos utilizados más ampliamente debido a las características que presenta, ya que puede calentarse o congelarse sin que pierda su poder edulcorante. Debido a esta razón, se puede encontrar en una amplia

gama de productos como: galletas, helados, refrescos, jugos de fruta, dulces y fármacos (Karstadt, 2010).

Es uno de los edulcorantes aprobados por la *FDA*, utilizado en la industria individualmente o en mezclas con el aspartame para potenciar su sabor y reducir resabios amargos, como ya se mencionó. En cuanto a su metabolismo y absorción, sus fabricantes señalan que no se metaboliza y que se excreta en las heces y orina (Sánchez y Linares, 2016).

Existe mucha controversia alrededor de este edulcorante. Principalmente debido a que, a pesar de estar aprobado por la *FDA*, se considera que los resultados de sus estudios toxicológicos son inadecuados (Karstadt, 2010), además de que se asocia con efectos en la microbiota intestinal, así como en genotoxicidad. De igual manera que la sacarina y el ciclamato de sodio, el acesulfame de sodio proviene de una sulfamida, un compuesto químico asociado con actividad antimicrobiana (Bian et al., 2017).

2.2.2 Aspartame

Este edulcorante fue sintetizado por primera vez en 1965 por Schaltter, mediante un programa sobre péptidos para uso farmacéutico. Se conforma por dos aminoácidos, ácido aspártico y fenilalanina en su forma de metiléster (Figura 2.2).

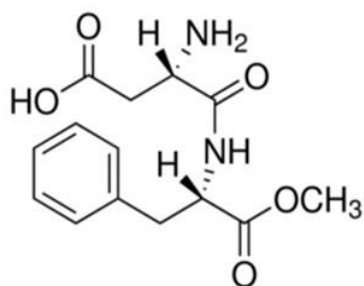


Figura 2.2. Estructura química del aspartame (Stephens-Camacho et al., 2018)

La *FDA* lo aprobó para su uso en 1983. Su poder edulcorante es 200 veces mayor que la sacarosa. Su uso es más limitado debido a que tiene una baja resistencia térmica, además de que está contraindicado para personas con fenilcetonuria (Serra-

Majem et al., 2014). A diferencia de los otros edulcorantes artificiales, éste tiene un aporte calórico similar al de la sacarosa (4 kcal/g), debido a que se usa con glucosa (etiquetada como dextrosa) (Cavagnari, 2019). Su IDA se encuentra reportada como 40 mg/kg al día (Durán et al., 2013).

La seguridad del aspartame se ha evaluado durante años y en diferentes estudios (oncológicos, así como, datos epidemiológicos) sin encontrar evidencia suficiente y sustentada de que pueda producir algún efecto adverso. Otro de los argumentos con los que se justifica el uso de este edulcorante, se debe a que tanto sus componentes como sus productos (ácido aspártico, fenilalanina y metanol) se encuentran en una gran cantidad de alimentos de consumo diario, además de estar en mayor proporción. Los fabricantes señalan que, por ejemplo, “un vaso de leche proporciona aproximadamente 6 veces más fenilalanina y 13 veces más ácido aspártico; un jugo de jitomate proporciona aproximadamente 6 veces más metanol que una solución de volumen equivalente endulzada 100% con aspartame” (Butchko et al., 2002). Respecto de su metabolismo, en estudios con diferentes modelos animales se ha encontrado que el aspartame, después de su ingesta oral, se hidroliza por completo dentro del tracto gastrointestinal. Como se mencionó, los productos de esta hidrólisis son: metanol, ácido aspártico y fenilalanina. Esta hidrólisis libera aproximadamente un 10% de metanol respecto con la masa total del aspartame. La eficiencia de esta hidrólisis resulta tan alta que, en numerosos estudios con monos, perros, ratas y humanos, la cantidad de aspartame intacto que ingresa al torrente sanguíneo se reporta como indetectable (EFSA, 2013).

Se han realizado estudios sobre el efecto del consumo crónico de aspartame sobre la ganancia de masa corporal e ingesta de alimento y bebida. Sin embargo, los resultados encontrados en un estudio (Polyák et al., 2010), no proporcionan evidencia suficiente de que el aspartame pueda modificar los hábitos alimenticios. Según ese estudio, tampoco modifica la ganancia de masa corporal. Este estudio se realizó con ratas hembra y macho y ambos grupos se comportaron de manera similar, es decir, sin mostrar diferencias significativas entre el grupo que consumió

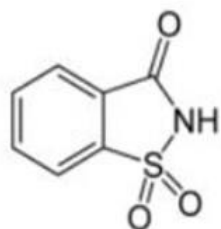
aspartame y el grupo control (Polyák et al., 2010). En el grupo de investigación donde se realizó esta investigación ocurrió exactamente lo contrario, al menos con ratas macho, las cuales tuvieron la mayor masa corporal después de las que ingerieron fructosa en el agua potable y mostraron en sus hígados y corazones la mayor cantidad de adipocitos junto con ese edulcorante químicamente producido a partir de almidones de maíz (González-Filomeno, 2007; Martínez et al., 2010; Martínez-Tinajero et al., 2007, 2008).

A pesar de que su consumo se ha encontrado envuelto en controversia, ya que algunos autores asocian el consumo crónico con cáncer en el cerebro (Giannuzzi y Molina, 1995; Olney et al., 1996), Calzada-León y colaboradores (2013) señalan en su revisión bibliográfica que los estudios epidemiológicos, los estudios de caso y controles prospectivos de grandes cohortes no han mostrado todavía que exista alguna asociación entre el consumo de aspartame y la generación de cáncer en ningún tejido. Ellos también aseveran que el consumo de aspartame se encuentra muy por debajo de su IDA (40 mg/kg al día). Sobre esa base, ellos consideran como seguro el consumo de este edulcorante en individuos de cualquier edad.

2.2.3. Sacarina

Se considera el primer edulcorante sintetizado. Fue descubierta en 1879 por Ira Remsen y Constantine Fahlberg. Presenta un poder edulcorante 300 veces mayor que la sacarosa. Su ingesta diaria aceptada es de 5 mg/kg/día (Stephens-Camacho et al., 2018). Existe en tres formas principales con un uso variado, según sea la que se utilice; sacarina de sodio, también conocida como sacarina soluble, sacarina de calcio y sacarina ácida (Figura 2.3). Se ha encontrado que el poder edulcorante de la sacarina en solución acuosa es inversamente proporcional a su concentración. Estos estudios se han confirmado y además demostrado que son una propiedad particular de los edulcorantes (Mitchell, 1991). Desde que se inició el uso de la sacarina de manera industrial ha estado involucrada en controversias, debido a estudios que la relacionaron con cáncer de vejiga en ratas de laboratorio. Sin embargo, estudios

posteriores comprobaron que “solamente se produce cáncer de vejiga en ratas macho y esto no puede suceder en los humanos” (Vavasour, 1993).



Sacarina

Figura 2.3. Estructura química de la sacarina (Stephens-Camacho et al., 2018)

Finalmente, en 1997 la sacarina fue eliminada de los aditivos que pueden producir cáncer debido a que la evidencia actual solamente ha podido comprobar la producción de cáncer en ratas macho y no en humanos, esto debido a que la sacarina y sus sales son degradadas en un compuesto que no se encuentra clasificado como carcinogénico para humanos, solamente en ratas macho. Debido a que, el mecanismo por el cual es carcinogénico sucede únicamente en las ratas. (NTP, 2016). La sacarina no es metabolizada por el humano, se absorbe por el intestino y aproximadamente entre un 85 y 95% es eliminada sin cambios por la orina. El resto se excreta en las heces (Sweatman et al., 1981).

Diversos estudios, han demostrado que, la sacarina, puede influir en la ganancia de masa corporal, sin que el consumo de alimento se vea afectado de manera directa, sin embargo, el mecanismo por el cual la sacarina induce, aún se encuentra sin definirse por completo (Feijó et al., 2013).

Actualmente la sacarina está aprobada a nivel mundial por los organismos correspondientes; *JECFA*, en la Unión Europea, *FDA* en Estados Unidos y *COFEPRIS*, en México (García-Almeida et al., 2013).

2.2.4 Sucralosa

Es un edulcorante sintético organoclorado. Se trata de un disacárido triclorado y su nombre químico es 1,6-dicloro-1,6-dideoxy-β-D-fructofuranosi-4-cloro-4-deoxy-α-D

galactopiranosido (Figura 2.4). Tiene un poder edulcorante que ronda entre 380 y 650 veces mayor que la sacarosa (Aldrete et al., 2017). El primer país en el que se aprobó fue Canadá en 1991 y fue hasta 1998 que fue aprobado por Estados Unidos mediante la FDA, donde se aceptó su uso en diversos alimentos, tanto a base de agua como a base de aceite. En la Unión Europea se aprobó hasta el año 2004. La aplicación que presenta para usarse en diversos alimentos es debido a sus características fisicoquímicas, principalmente su solubilidad, ya que es altamente soluble en soluciones polares, como metanol, etanol o agua. Su IDA, es diferente entre la *FDA* y *EFSA*; pues, en los EE.UU., se determinó con un valor de 5 mg/kg, mientras que en la UE es de 15 mg/kg (Schiffman y Rother, 2013).

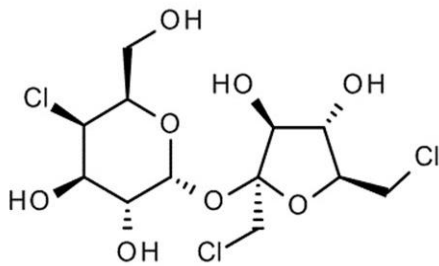


Figura 2.4 Estructura química de la sucralosa (Stephens-Camacho, N. et al., 2018)

Así como los edulcorantes hipocalóricos mencionados arriba, el uso de éste también se encuentra en duda sobre sus implicaciones a la salud y el metabolismo. Sin embargo, se sigue utilizando en todo el mundo usando a sus consumidores como “animales modelo”.

Entre las complicaciones que se han vinculado al consumo crónico de sucralosa, se mencionarán las más relevantes con respecto de los efectos involucrados en cuanto a la saciedad y la ganancia de masa corporal. Primeramente, se encontró en un estudio en donde se comprobó que la exposición a compuestos organoclorados, en conjunto con otros factores, contribuyó en el desarrollo de la obesidad, epidemia que ha aumentado en los últimos años (Cizza y Rother, 2012). El primero de estos efectos señala que la sucralosa puede modificar el control de la ganancia de masa corporal mediante procesos fisiológicos como un transporte más rápido de la glucosa dentro del intestino, debido a la estimulación de receptores del sabor dulce (Mace et

al., 2007). Se encontró evidencia bibliográfica que evaluó la existencia de una influencia entre el consumo de sucralosa y la ganancia de masa corporal sin encontrar resultados definidos. En este estudio se realizó un ensayo clínico con distribución aleatoria de 224 adolescentes con exceso de masa corporal u obesidad que consumían regularmente bebidas azucaradas. Se comparó el efecto de la sustitución de bebidas azucaradas con bebidas endulzadas con edulcorantes hipocalóricos (grupo experimental) con un grupo control que no reemplazó el consumo de bebidas azucaradas. No se encontró una diferencia significativa de la masa corporal ni del índice de masa corporal (IMC), después de 2 años. (Ebbeling et al., 2012).

2.3 Regulación del apetito

La adición de edulcorantes no nutritivos (ENN) a las dietas, según el estudio de Mattes y Popkin (2009) no presenta ningún beneficio para la pérdida de masa corporal o la reducción del aumento de ella sin restricción de energía. Hay preocupaciones recientes y de larga data de que la inclusión de ENN en la dieta promueve la ingesta de energía y contribuye a la obesidad. La mayoría de los supuestos mecanismos por los que esto ocurre no están respaldados por la evidencia disponible, aunque algunos merecen un examen más detenido. La resolución de este importante problema requerirá ensayos controlados aleatorios a largo plazo.

En la extensa investigación bibliográfica de Mattes y Popkin (2009), ellos señalan que algunos investigadores plantean la hipótesis de que la falta de activación de las respuestas de la fase cefálica puede aumentar el riesgo de obesidad (Storlien y Bruce, 1989). Ellos mismos encontraron en sus más de 200 publicaciones revisadas que otros investigadores plantean la hipótesis de que la activación de las respuestas de la fase cefálica, a través de la alimentación en general (Nederkoorn et al., 2000; Powley y Berthoud, 1985) o la exposición a elementos dulces en particular (Tordoff, 1988), no estimulan el apetito y la ingesta.

En cuanto a la respuesta de péptidos gastrointestinales, se sabe que los carbohidratos promueven la liberación de un péptido a nivel del tubo digestivo, GLP-1, responsable de un factor de saciedad como la incretina. Una hipótesis, plantea que los edulcorantes hipocalóricos intervienen en la liberación de este péptido, provocando así, una menor sensación de saciedad y como consecuencia un aumento en la ingesta energética (Quintanilla y Zúñiga, 2010).

Mattes y Popkin (2009) encontraron referencias sobre la palatabilidad de los alimentos, que es uno de los objetivos principales al añadir edulcorantes hipocalóricos en su formulación ya que algunos de los alimentos bajos en calorías resultan ser poco agradables. Por lo tanto, al adicionarse estos aditivos aumenta su aceptabilidad por parte del consumidor. Una hipótesis dice que la palatabilidad estimula el apetito y disminuye la sensación de saciedad y, por consiguiente, facilita su consumo. Sin embargo, esto deberá de seguir siendo estudiado.

Finalmente, el último mecanismo de los planteados por estos varios autores es el correspondiente a la alteración de la microbiota. Diversos estudios han demostrado que una alteración en la microbiota intestinal puede generar condiciones observadas en pacientes obesos, como el proceso inflamatorio crónico de bajo grado (Pepino y Bourne, 2011). Por tanto, con base en estos estudios sobre las alteraciones en la microbiota intestinal y las consecuencias que provoca esa alteración, se han realizado estudios para determinar si existe una relación entre el consumo de edulcorantes hipocalóricos y la microbiota intestinal. En un estudio realizado por Wu et al. (2011) se determinó que el aspartame, durante su metabolización, produce una molécula de metanol, mismo que ha sido asociado como carcinogénico. Según sus fabricantes, las cantidades ingeridas de dicho edulcorante son mínimas y, por lo tanto, no genera ningún riesgo a la salud. Sin embargo, aunque las concentraciones de edulcorante ingeridas son mínimas y no podrían representar un riesgo de desarrollar cáncer, sí lo son para modificar la microbiota intestinal, puesto que esta es la primera línea de contacto con los alimentos y en su metabolismo. Por ello, se

ha demostrado que un consumo crónico de edulcorantes hipocalóricos sí pueden modificar la microbiota intestinal (Wu et al., 2011).

2.4 Fundamento químico para la determinación de glucosa y de triglicéridos

Para realizar la determinación de glucosa en sangre, se deben tomar en consideración factores preanalíticos y analíticos. Los factores preanalíticos sugieren que la determinación de la glucosa sanguínea se realice después de un periodo de ayuno de al menos 8 horas. Lo más recomendable es que este ayuno suceda durante la noche. La glucosa se puede medir en la sangre o en sus componentes (suero o plasma). Dentro de los factores analíticos se encuentran los diferentes métodos mediante los cuales se puede determinar la concentración de glucosa sanguínea, los cuales en su mayoría son enzimáticos. Las enzimas usadas con mayor frecuencia son la hexoquinasa o la glucosa oxidasa (Sacks et al., 2011).

Las determinaciones de glucosa pueden realizarse por métodos espectrofotométricos o técnicas rápidas de detección mediante un glucómetro. Para fines del procedimiento experimental que se realizó solamente se explicará el fundamento de los métodos rápidos de detección, los cuales tienen una confiabilidad y exactitud muy similar a métodos espectrofotométricos (Ortiz et al., 2012).

La determinación mediante glucómetros se realiza en dos partes esenciales: una reacción enzimática y un detector. La glucosa contenida en la sangre de la muestra reacciona con las enzimas, lo que da como resultado un producto que puede ser detectado. Algunos glucómetros generan peróxido de hidrógeno o algún intermediario que reacciona con un colorante, resultando en un cambio de coloración proporcional a la concentración de glucosa. Otros glucómetros, incorporan las enzimas dentro de un biosensor, el cual genera un electrón que posteriormente es detectado y cuantificado (Tonyushkina y Nichols, 2009).

Por su parte, la determinación de triglicéridos se realiza mediante un método reflecto-fotométrico utilizado por el equipo *Accutrend® Plus* de la marca Roche. Este método

funciona mediante una tira de codificación, la cual es leída por el instrumento. Cada tira reactiva contiene información específica del lote por lo que, solamente se puede utilizar una vez. Una vez que se inserta la tira reactiva dentro del equipo, ésta es retroiluminada por un *LED* (diodo emisor de luz, por sus siglas en inglés). Previo a la medición, el equipo determina el comportamiento de reflexión de la tira reactiva por medio de la luz reflejada desde el área de aplicación. Posteriormente se aplica la muestra de sangre (una gota, aproximadamente) y comienza el análisis mediante una reacción enzimática (Accutrend® Plus, 2007).

Los triglicéridos son escindidos principalmente por una esterasa a glicerol y ácidos grasos libres. La reacción enzimática para la determinación de triglicéridos ocurre en dos etapas, el glicerol se convierte en fosfato de hidroacetona y peróxido de hidrógeno. En presencia de peroxidasa, el peróxido de hidrógeno provoca la oxidación de un indicador a un colorante, finalmente la concentración de triglicéridos se determina mediante fotometría de reflectancia. (Accutrend® Plus, 2007).

Después de aproximadamente 180 segundos, se mide la intensidad del color retroiluminando nuevamente el área de aplicación con el *LED*. La intensidad de luz reflejada se mide con un detector (fotometría de reflectancia). El valor medido se determina a partir de la intensidad de señal de luz reflejada, teniendo en cuenta también el valor del blanco previamente medido y la lectura de la información específica de la tira reactiva (Accutrend® Plus, 2007).

2.5 Modelo teórico de crecimiento de von Bertalanffy

El modelo teórico de crecimiento de von Bertalanffy (1957) es uno de los más utilizados actualmente para evaluar el crecimiento individual de los animales. Es un modelo teórico, que considera la talla del cuerpo como una función de la edad.

La ecuación que se utiliza para expresar dicho modelo es la siguiente:

$$L(t) = L_{\infty} [1 - \exp \{-k(t-t_0)\}] \quad 2-1$$

donde:

$L(t)$ = Talla en el tiempo t de la especie

t = edad de la especie

L_{∞} = talla máxima permisible en la especie

k = "parámetro de curvatura", con unidades de frecuencia (1/tiempo)

t_0 = parámetro de condición inicial

Al resolver esta ecuación se crearán curvas de crecimiento teóricas, por lo que es posible ajustar este modelo a casi cualquier especie animal, utilizando los parámetros adecuados (Guilland, 1971). Este modelo parte de algunas observaciones las cuales son:

- El crecimiento del espécimen no se produce a la misma velocidad a lo largo del tiempo.
- La velocidad de crecimiento inicial es muy rápida; después, a medida que el espécimen aumenta de tamaño y madura, la tasa de crecimiento va a decrecer paulatinamente hasta prácticamente nula, es decir, llegará a una asíntota.

CAPÍTULO III METODOLOGÍA

3.1 Desarrollo experimental

En la **Figura 3.1** se presenta el esquema general del desarrollo experimental que se llevó a cabo en esta investigación.

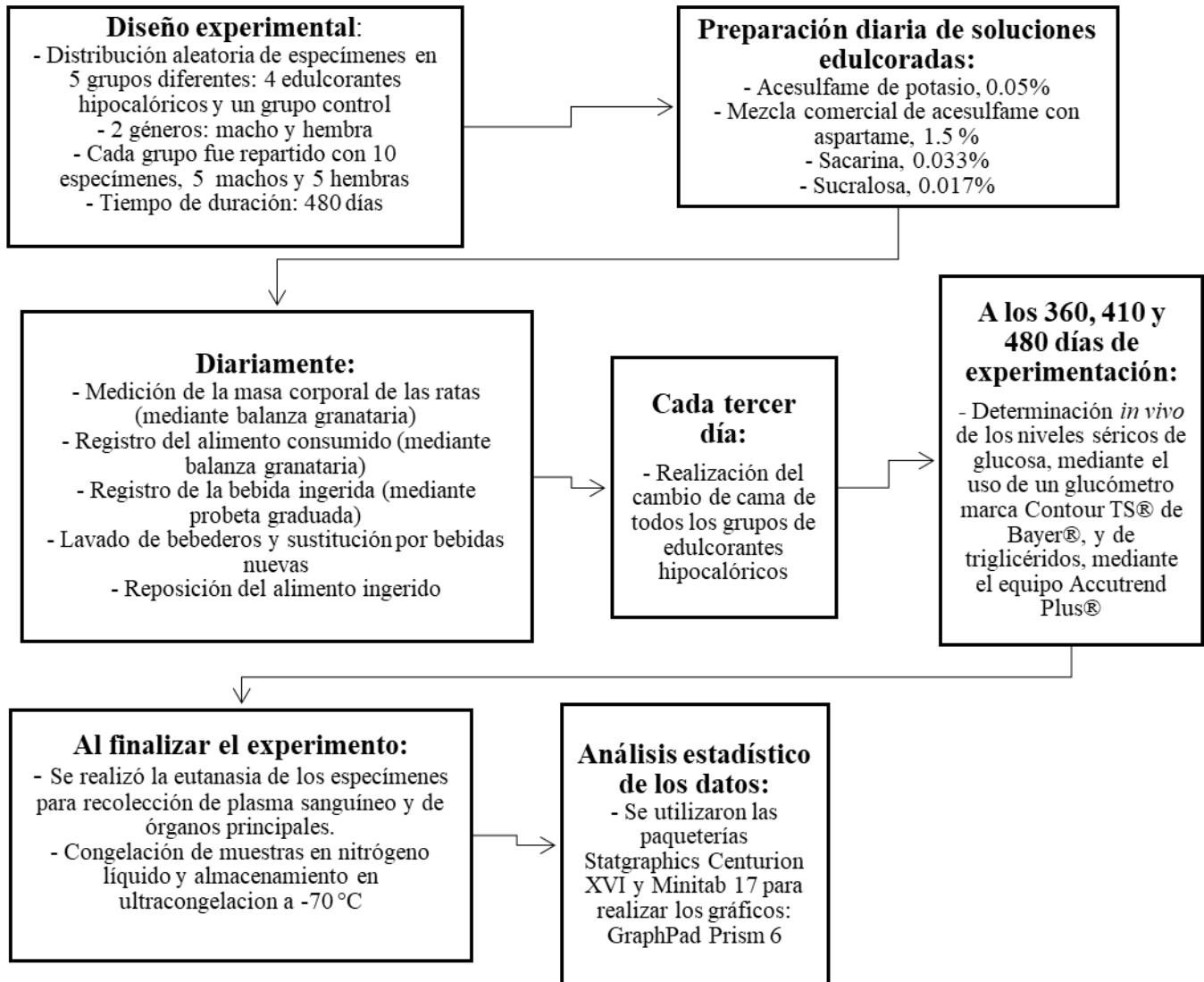


Figura 3.1 Diagrama general de la investigación

3.2 Diseño experimental

Este estudio comprendió la segunda parte de un experimento que duró 480 días, con un enfoque particular en el último tercio de vida de los especímenes. Esta razón fue una de las cuales resultó de gran interés este experimento, ya que son pocos los estudios que hay con una duración tan larga, por lo que los hallazgos encontrados fueron de gran importancia. El diseño experimental fue de tipo multifactorial, en el que los factores a considerar fueron:

- El edulcorante hipocalórico consumido
- El género de la especie

El factor correspondiente al edulcorante hipocalórico consumido tuvo, a su vez, 5 niveles. Los cuales incluyeron 4 edulcorantes hipocalóricos: acesulfame de potasio (ace de K), mezcla comercial de acesulfame con aspartame (mezcla), sacarina y sucralosa; además de 1 grupo control, el cual solamente ingirió agua potable.

El factor correspondiente al género únicamente tuvo 2 niveles: macho y hembra. En todos los grupos se tuvo una muestra de 10 ratas, excepto en los grupos de las ratas macho, ya que en el grupo que ingirió sacarina una rata murió durante los primeros días del experimento por causas que se determinarán con un estudio histológico futuro. Se tuvieron en total 49 especímenes, 25 hembras y 24 machos.

Las variables dependientes fueron:

1. Incremento acumulado de masa corporal (g)
2. Consumo acumulado de alimento (g)
3. Consumo acumulado de bebida (mL)
4. Ingesta energética acumulada (kJ/kcal)

5. Niveles séricos de glucosa después de 360, 410 y 480 días de experimento (mg/dL)
6. Niveles séricos de triglicéridos después de 360, 410 y 480 días de experimento (mg/dL)

3.3 Análisis estadísticos

Los datos experimentales fueron registrados diariamente en una libreta de bitácora física y, posteriormente, fueron procesados en una hoja de cálculo de Microsoft *Excel*. Una vez finalizado el experimento, con todos los datos obtenidos se realizó el análisis estadístico mediante dos *softwares*: Statgraphics Centurion XVI y Minitab 17. Todas las gráficas realizadas: incremento acumulado de masa corporal, consumo acumulado de alimento, consumo acumulado de bebida, ingesta acumulada calórica y determinaciones de niveles séricos de glucosa y de triglicéridos fueron realizadas mediante el *software*, GraphPad Prism 6.

El análisis estadístico realizado de la ganancia de masa corporal acumulada, en machos y hembras, se realizó mediante un análisis de varianza (ANDEVA) de una vía, con ayuda del *software* Statgraphics Centurion XVI. Para poder realizar este tipo de análisis los datos tuvieron que cumplir con 3 condiciones:

1. Deben de seguir una distribución estadísticamente normal
2. Debe existir homocedasticidad (varianzas iguales)
3. Las muestras deben ser independientes (Walpole et al., 2012)

El tratamiento estadístico realizado de las siguientes pruebas se hizo con ayuda del *software* Statgraphics Centurion XVI y estuvo integrado, en orden, por:

1. Identificación de datos atípicos o aberrantes mediante la prueba de *Grubbs*, (Statpoint Technologies, 2009a)

2. Comprobación de la normalidad de los datos mediante la prueba de *Shapiro-Wilk* (Statpoint Technologies, 2009b)
3. Comprobación de la homocedasticidad a través de la prueba de *Levene* (Statpoint Technologies, 2009c)
4. Análisis de varianza de un solo factor o multifactorial (ANDEVA) (Statpoint Technologies, 2009d)
5. Prueba de rangos múltiples mediante la prueba de *Duncan* (Statpoint Technologies, 2009e)
6. Los datos que no cumplieron con la primera condición fueron analizados mediante una prueba no paramétrica, la prueba de *Kruskal-Wallis*, la cual realiza una comparación de medias y proporciona la información necesaria para rechazar la idea de que estas sean iguales estadísticamente (Statpoint Technologies, 2009f)

Para las pruebas que no cumplieron la condición de homocedasticidad, se realizó la prueba de *Welch* y la comparación de sus medias mediante la prueba de *Games-Howell*, con ayuda del software *Minitab 7* (Minitab Inc., 2003a,b).

3.4 Modelo animal

Para este desarrollo experimental desde el destete hasta llegar a 480 días de duración fueron evaluadas 25 ratas hembra y 24 ratas macho, de la estirpe Han Wistar (RccHan®: Wist), las cuales habían sido destetadas aproximadamente a los 21 días de nacimiento, proporcionadas por la empresa Envigo (aproximadamente 500 día de edad). Todos los especímenes fueron alimentados con dos dietas normales. Es decir, dietas balanceadas que no sesguen el crecimiento de los especímenes y que contienen en su formulación ingredientes de origen natural con los que se pueda mantener un control estricto sobre el aporte energético. Asimismo, contienen todos los macro y micronutrientes necesarios para el correcto crecimiento y desarrollo de los roedores. La dieta inicial con la que se comenzó el experimento fue la dieta Teklad Global 18S®, la cual se suministró durante 331 días. Su composición se encuentra en la Tabla 3.1 (Envigo, 2018).

Tabla 3.1 Información nutrimental de la dieta Teklad Global 18S® (Envigo, 2018)

Densidad energética	13.0 kJ/g(3.1 kcal/g)
Proteína cruda	18.6%
Grasa	6.2%
Carbohidratos	44.2%
Fibra cruda	3.5%

Debido a la salida de México de la empresa Envigo, la dieta original fue sustituida por la dieta 500I Rodent Diet® de la empresa LabDiet (2019). Su información nutrimental se encuentra en la **Tabla 3.2**. El cambio se realizó gradualmente, en periodos de 5 días (iniciando el 08/Jul/19), en diferentes proporciones: 25%, 50%, 75% y, finalmente, 100% de la dieta nueva. El alimento se suministró diariamente de manera “ad libitum”. La cuantificación del alimento consumido se realizó diariamente por la diferencia entre el alimento suministrado y el alimento diario restante.

Tabla 3.2 Información nutrimental de la dieta 5000I Rodent Diet® (LabDiet, 2019)

Densidad energética	14.05kJ/g (3.4 kcal/g)
Proteína cruda	23.9%
Grasa	5%
Carbohidratos	48.7%
Fibra cruda	5.1%

Los especímenes se encontraron perfectamente identificados mediante la asignación de números aleatorios que fueron marcados en su cola con plumón permanente, además de tener muescas en las orejas para tener una segunda identificación en caso de que el número pudiera borrarse. Se encontraban en grupos de 5 en cajas previamente identificadas, las cuales fueron acomodadas en estantes. Este acomodo fue diferente a experimentos previos realizados (González-Filomeno, 2007; Guzmán-Gómez, 2013; Mendoza-Pérez, 2017; Nieto-Bejarano, 2014, Orta-Méndez-y-Sánchez, 2016; Reyes-Díaz y Pérez-Rico, 2010) ya que, al compartir caja y encontrarse en grupos de 5, se provocó que hubiera una dominancia sobre el espacio, la comida y la bebida de unos especímenes sobre otros. Si se observaba un comportamiento agresivo entre los roedores o si alguno disminuía drásticamente su

masa corporal en pocos días, éste era separado del grupo por unos días y, posteriormente, se reintegraba con los demás.

Las diferentes concentraciones de las bebidas edulcoradas fueron realizadas de la siguiente manera: acesulfame de potasio, 0.05%; mezcla comercial de acesulfame con aspartame, 1.5%; sacarina, 0.033%, sucralosa, 0.017% (Sigma-Aldrich, excepto la mezcla, que se adquirió en una tienda de autoservicio, Canderel®, fabricado en EE.UU., con: Glucosa, etiquetada como dextrosa, 93.67%; maltodextrina, 2.9%; aspartame, 1.86%; acesulfame, 1.24%; saborizantes naturales -desconocidos-, 0.33%, con un aporte energético de 0.256 kcal/mL o 1.07 kJ/mL por la glucosa, despreciando los otros componentes como una primera aproximación). Estas concentraciones se asignaron ya que son las que se utilizan comúnmente en la industria en las bebidas no alcohólicas denominadas productos “light” (Mendoza-Pérez, 2017). Las soluciones se preparaban diariamente, utilizando una balanza analítica *O’haus Discovery*, para determinar la masa necesaria de los edulcorantes hipocalóricos. Posteriormente, se disolvieron en agua potable y, finalmente, se aforaron en matraces aforados de 1 L. Cada solución se trasvasaba a un bebedero de 500 mL de capacidad, previamente lavado, único e identificado para cada edulcorante. Adicionalmente, con agua potable se llenaban los bebederos del grupo control. Diariamente se realizaba la determinación de:

- Medición de masa corporal de los especímenes, con balanza granataria para roedores
- Medición del alimento ingerido, con balanza granataria
- Medición del volumen de solución edulcorada ingerida, con probeta graduada
- Medición del alimento repuesto proporcionado, con balanza granataria

El consumo de alimento y de bebida se realizó de manera *ad libitum*.

Las ratas estuvieron en un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas cada uno, en la sala 519 de la UNEXA, con una humedad controlada y una temperatura promedio de 22°C, en el Conjunto E de la Facultad de Química de la UNAM.

Los procedimientos realizados fueron aprobados por el Comité Institucional para Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL), en concordancia con las disposiciones de la Norma Oficial Mexicana sobre especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio (DOF, 1999).

3.5 Pruebas bioquímicas

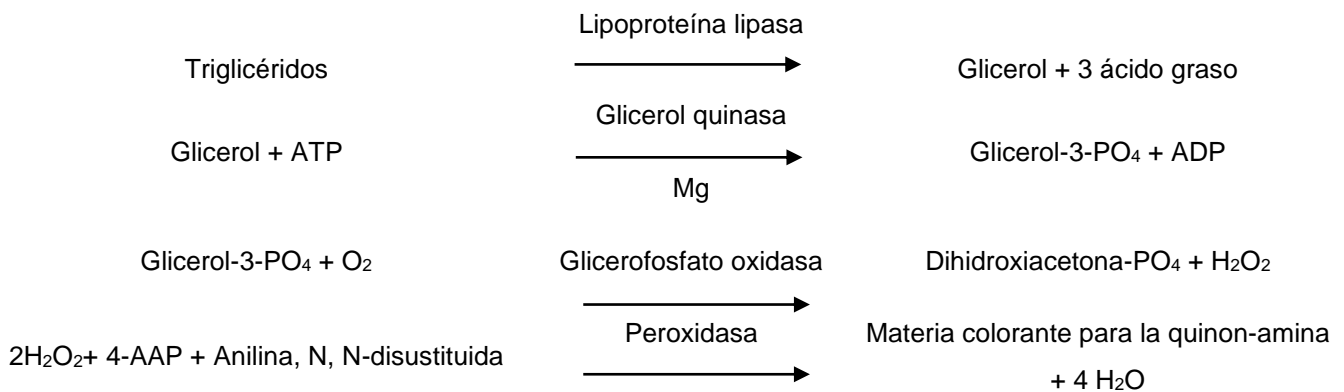
Las pruebas bioquímicas realizadas fueron la medición de los niveles séricos de glucosa y de triglicéridos, ambos *in vivo*. Las pruebas fueron realizadas a los 360, 410 y 480 días de experimentación. En promedio, fueron espaciadas cada 50 días entre cada prueba. Los especímenes fueron puestos en ayuno en un periodo de entre 8-10 horas para evitar un sesgo debido al consumo de alimento. Para realizar las pruebas se utilizó una aguja estéril para cada rata, mediante una punción en su cola se extrajo una gota de sangre para realizar la determinación de glucosa y otra gota de sangre para la determinación de triglicéridos.

3.5.1 Determinación in vivo de los niveles séricos de glucosa

El fundamento de la determinación de la glucosa sanguínea se basa en un método enzimático, el cual utiliza la enzima glucosa deshidrogenasa (presente en las tiras reactivas) y una gota de sangre, preferentemente, capilar. El flujo de electrones producidos por esta reacción es detectado por un sensor de corriente eléctrica que se interpreta como la cantidad de glucosa en sangre (Trujillo, 2011). Es un sistema rápido pero eficiente para determinar los niveles de glucosa en sangre. Se han realizado estudios para determinar diferencias entre este método y los métodos de referencia, sin encontrar diferencias significativas en los resultados obtenidos por ambos métodos (Crossley et al., 2009). El sistema mide cuantitativamente la glucosa en sangre total dentro de un intervalo de 10 – 600 mg/dL.

3.5.2 Determinación *in vivo* de los niveles séricos de triglicéridos

Para realizar la determinación de los niveles de triglicéridos en sangre se tomó una segunda muestra de sangre y se utilizó un equipo diferente, Accutrend Plus®, el cual mide cuantitativamente los niveles de triglicéridos dentro de un intervalo de 70 – 600 mg/dL. Los resultados de las pruebas se basan en el instrumento que lee la luz reflejada en una tira reactiva que ha cambiado de color después de que se le ha aplicado sangre. Cuanto más oscuro es la coloración, mayor será el nivel de triglicéridos. El instrumento convierte esta medición en un valor determinado. El procedimiento se basa en el método de Trinder para determinar el índice de triglicéridos, el cual se expresa con las siguientes reacciones (PTS Diagnostics, 2017):



3.6 Eutanasia

Una vez finalizados los 480 días de experimento, se realizó la eutanasia de los especímenes, cumpliendo las especificaciones de la NOM-062-ZOO-1999 (DOF, 1999). Se eligieron al azar 2 grupos de cada género para cada día. Cada espécimen se colocó individualmente dentro de una cámara de dióxido de carbono, durante un tiempo aproximado de 90 – 120 segundos con el objetivo de provocar un estado de inconsciencia. Una vez transcurrido ese tiempo y que el animal se encontraba inconsciente, con ayuda de una guillotina para roedores se procedió a decapitar al animal. Se recolectó la sangre en tubos *BD Vacutainer*®, los cuales fueron

almacenados en refrigeración. Se extrajeron órganos como: cerebro, tejido adiposo, riñones, hígado y bazo, lo cuales fueron diseccionados y almacenados en refrigeración (-4 °C) para un análisis a corto plazo y en ultracongelación (-70 °C) para análisis a largo plazo. El análisis de estos órganos, así como de la sangre obtenida durante la eutanasia no formó parte de este experimento.

Finalmente, se menciona que en el Anexo M se presenta el diagrama de disposición controlada de los residuos de esta investigación.

A continuación se presentan los resultados de esta investigación experimental.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se expondrán de manera gráfica y sintetizada los resultados obtenidos durante los 480 días de experimentación de 49 ratas macho y de 50 ratas hembra, ambos grupos de la estirpe Wistar. A estos grupos se les suministraron 4 edulcorantes hipocalóricos diferentes: Acesulfame de potasio, mezcla comercial de acesulfame con aspartame, sacarina y sucralosa, teniendo un grupo control que consumió agua potable. Los cinco grupos fueron alimentados con la dieta Teklad Global 18S®, la cual se suministró durante 331 días, terminando con la dieta 5001 Rodent Diet®, que se les cambió al salir la empresa que la proveía de México. El alimento y la bebida fueron suministrados de manera *ad libitum*. Los resultados obtenidos y que se presentan a continuación se clasificaron de la siguiente manera:

- Ganancia de masa corporal
- Alimento consumido acumulado
- Volumen consumido acumulado
- Determinación de niveles séricos de glucosa (a los 360, 410 y 480 días de experimento)
- Determinación de niveles séricos de triglicéridos (a los 360, 410 y 480 días de experimento)

Las comparaciones se hicieron entre el mismo género, tomando como variable el tipo de edulcorante hipocalórico administrado. Finalmente se realizó un análisis multivariable en el que se consideraron como variables el género de la especie, el edulcorante consumido y el tiempo de duración del experimento⁴.

4.1 Ganancia de masa corporal

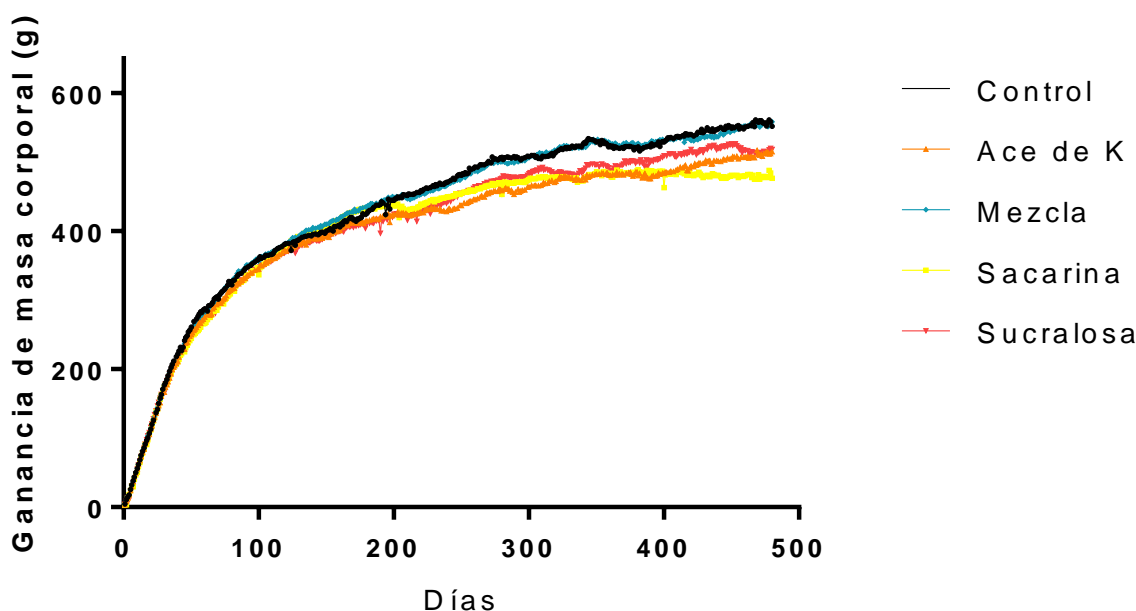
La información experimental sobre ganancia de masa corporal acumulada durante los 480 días del experimento para los dos géneros, macho y hembra, presentó una

⁴ Todos los datos diarios de los 480 días se encuentran disponibles para cualquier aclaración con la asesora y el supervisor técnico de esta tesis y los resultados de los análisis estadísticos se encuentran en los Anexos A a J

tendencia de aumento durante todo el experimento, alcanzando un periodo en el que la masa corporal aumentó paulatinamente. El aumento de masa corporal durante los 50 primeros días mostró la tendencia muy acelerada, usual en esta especie, mientras que, durante las últimas semanas de vida fue paulatino. Esto se puede observar de manera más clara en la **Tabla 4.1**, donde se encontró que aproximadamente el 80% de su masa corporal se alcanzó en los primeros 50 días, mientras que en los siguientes 430 días un aumento de aproximadamente 10-20%. Esta tendencia sigue los valores de referencia descritos por un estudio realizado en 731 ratas macho, en los que se determinó que aproximadamente el 50% de la masa corporal se adquirió a los 56 días de crecimiento (Cossio-Bolaños et al., 2013). En la **Gráfica 4.1** se observa el aumento de masa corporal durante los 480 días para el grupo de ratas macho.

Tabla 4.1 Porcentaje de cambio en las ratas macho a los 50 días y a los 480 días

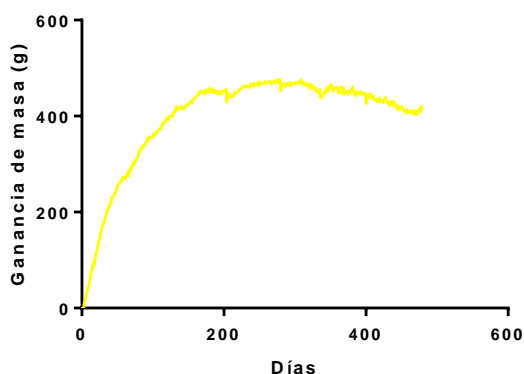
Grupo	% Cambio (50 días)	%Cambio (480 días)
Control	85.21	90.51
Ace de k	83.54	91.68
Sacarina	83.96	89.07
Sucralosa	83.40	90.47
Mezcla	83.92	91.84



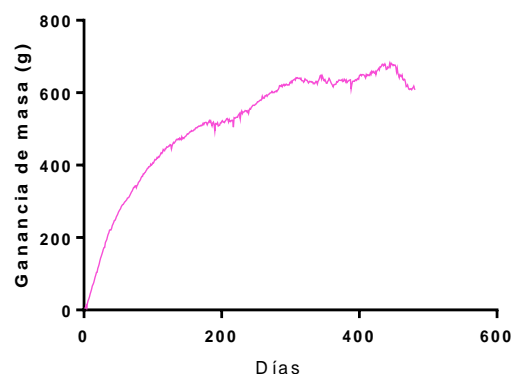
Gráfica 4.1 Ganancia de masa corporal acumulada en ratas macho durante 480 días, comparación entre los diferentes grupos de edulcorantes vs. grupo control

Aparentemente, el aumento de masa corporal mostró diferencias entre el grupo que consumió mezcla comercial de aspartame con acesulfame (670.0 ± 85.0 g) y el grupo que consumió sacarina (583.9 ± 83.7 g). Este efecto se produjo debido a que las ratas incluidas en estos grupos presentaron diferencias de masa corporal muy amplias.

Únicamente se observaron dos casos anormales en las ratas macho, las cuales tuvieron un descenso súbito de su masa corporal. El primero, en la rata 3 del grupo que ingirió sacarina (Gráfica 4.2). El segundo, en la rata 36 del grupo que consumió sucralosa (Gráfica 4.3). Más adelante se explicarán algunas razones posibles a esta pérdida de masa corporal.



Gráfica 4.2 Ganancia de masa corporal en rata 3 macho, grupo sacarina



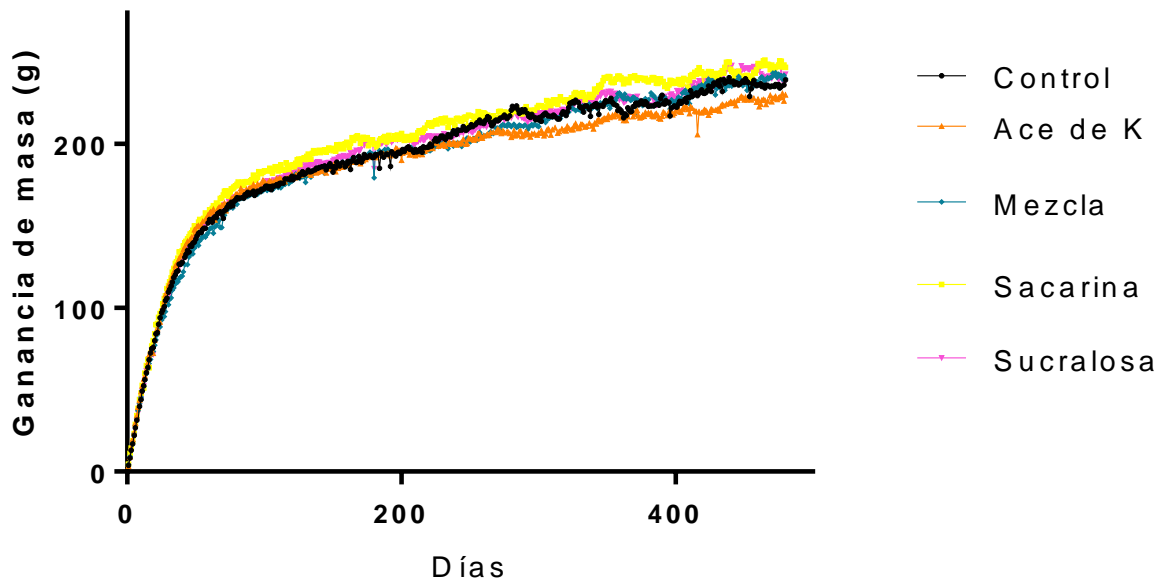
Gráfica 4.3 Ganancia de masa corporal en rata 36 macho, grupo sucralosa

Para definir si realmente existió una diferencia significativa en la ganancia de masa corporal entre los grupos se realizó un análisis de varianza (ANDEVA), que será explicado más adelante.

La ganancia de masa corporal para las ratas hembra se observa en la **Gráfica 4.4**. De igual manera, se encontró que en los primeros 50 días de vida el aumento de la masa corporal ocurrió de manera acelerada, mientras que para los días posteriores sucedió paulatinamente. En la **Tabla 4.2** se observa esta tendencia.

Tabla 4.2. Porcentaje de cambio en ratas hembra a los 50 y 480 días

Grupo	% Cambio (50 días)	%Cambio (480 días)
Control	72.60	82.10
Ace de k	70.70	81.02
Sacarina	74.69	82.97
Sucralosa	76.66	86.20
Mezcla	73.01	81.27



Gráfica 4.4 Ganancia de masa corporal acumulada en ratas hembra durante 480 días, comparación entre los diferentes grupos de edulcorantes vs. grupo control

En la **Tabla 4.3** se observa el resumen estadístico de la ganancia de masa corporal en ratas macho durante los 480 días de experimento. Los cuales difirieron de un estudio previo en el que, mediante el modelo teórico de von Bertalanffy (1957), se calculó matemáticamente que la masa corporal promedio del grupo que ingirió sacarina aumentaría hasta 505.4-517.9 g (Vega-Jiménez, 2019).

Sin embargo, se observó que en todos los grupos las ratas aumentaron su masa corporal un 90% desde el inicio del experimento hasta el día 480.

Tabla 4.3. Resumen estadístico para la ganancia de masa corporal a los 480 días de experimento en ratas macho

Grupo	Promedio (g)	Desviación estándar (g)	Coefficiente de variación	Mínimo (g)	Máximo (g)	% Promedio de cambio
Ace de K	507.8	65.9	13.0%	430.0	600.6	90.98
Control	556.0	38.1	6.9%	504.5	598.1	91.73
Mezcla	557.1	85.0	15.3%	447.8	670.8	91.42
Sacarina	478.4	83.7	17.5%	409.2	583.9	90.37
Sucralosa	515.9	66.7	12.9%	437.2	608.5	90.66

En el modelo experimental esta masa fue 5% menor a lo esperado. Posiblemente debido al problema sucedido con la rata macho 3 del grupo que ingirió sacarina, que disminuyó repentinamente su masa corporal, ya que hubo incluso, una rata que superó en un 15% el valor máximo esperado teóricamente. Por su parte, para el grupo que ingirió acesulfame de potasio se esperaba que obtuviera el menor aumento de masa corporal, teniendo un valor promedio de 463-473.5 g. En el modelo experimental este valor fue un 7% mayor. Finalmente, el grupo de sucralosa, en el cual se esperaba una masa corporal teórica de 462.0-475.2 g, experimentalmente fue un 8.5% mayor. Sin embargo, todos los valores se encontraron dentro del valor estimado (Envigo, 2008), para 70 semanas de vida, el cual indica un rango entre 469.2-794.8 g.

Para identificar la existencia de diferencias significativas entre los diferentes grupos, se realizó una análisis de varianza (ANDEVA) independiente para cada género. El resultado de este análisis para el grupo de los especímenes machos se aprecia en la **Tabla 4.4**, el cual tuvo un valor p de la prueba igual a 0.40. Al ser mayor que 0.05 se interpretó que no existieron diferencias significativas en la ganancia de masa corporal entre los grupos de edulcorantes hipocalóricos y el grupo control.

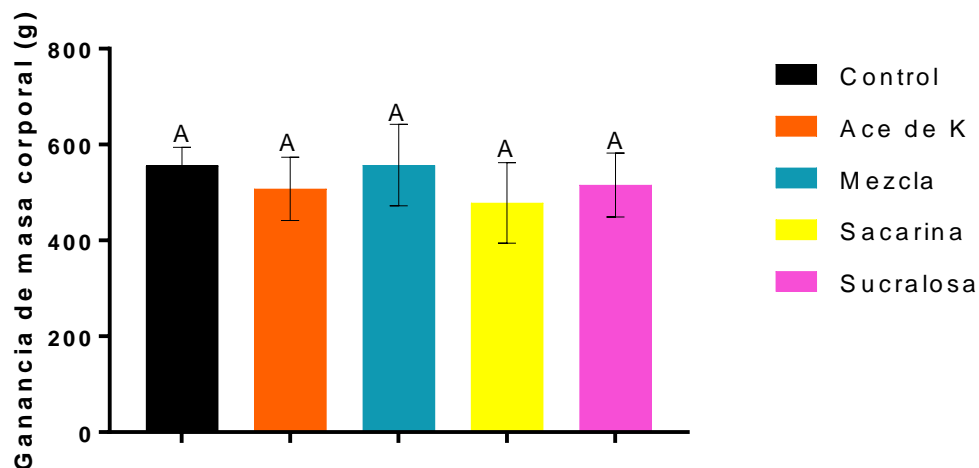
Este resultado indica entonces que el edulcorante hipocalórico consumido no influyó directamente en la ganancia de masa corporal para el grupo de los machos a los 480 días del experimento.

Tabla 4.4. Análisis de varianza (ANDEVA) para la ganancia de masa corporal en ratas macho

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	20583.5	4	5145.88	1.07	0.40
Intra grupos	90968.7	19	4787.83		
Total (Corr.)	111552.	23			

Gl: Grados de libertad

En la **Gráfica 4.5** se observa que los cinco diferentes grupos para las ratas macho fueron iguales estadísticamente entre sí. Debido a esto, se pudo apreciar que ningún grupo difirió significativamente del grupo control. Por lo tanto, los edulcorantes hipocalóricos consumidos no provocaron influencia directa en la ganancia de masa corporal de los especímenes macho.



Gráfica 4.5 Ganancia de masa corporal en ratas macho durante 480 días. Comparación entre los diferentes grupos de edulcorantes vs. grupo control

El resumen estadístico de la ganancia de masa corporal en el grupo de las hembras se encuentra en la **Tabla 4.5**. Al comparar los valores experimentales con los obtenidos en un estudio previo, realizado en la primera etapa de vida de estos especímenes (Vega-Jiménez, 2019) con ayuda del modelo matemático de von Bertalanffy (1957) se observó que, teóricamente, el grupo control obtendría los mayores valores para la ganancia de masa corporal alcanzando un rango entre 242-244 g.

Tabla 4.5. Resumen estadístico para la ganancia de masa corporal a los 480 días de experimento en ratas hembra

Grupo	Promedio (g)	Desviación estándar (g)	Coefficiente de variación	Mínimo (g)	Máximo (g)
Ace de K	230.1	26.8	11.6%	204.1	265.5
Control	238.1	26.4	11.1%	206.0	262.8
Mezcla	242.7	40.0	16.5%	193.4	290.9
Sacarina	250.0	27.3	10.9%	215.0	278.1
Sucralosa	243.5	13.3	5.5%	227.2	256.9

Experimentalmente el valor promedio se encontró ligeramente por debajo de este rango (238.1 ± 26.4 g) y, al considerar la desviación estándar, incluso se rebasa el valor teórico estimado. Por su parte, se esperaba que el grupo que ingirió acesulfame de potasio tuviera la menor ganancia de masa corporal, obteniendo valores en un rango de 235.4-238.5 g, de manera experimental este grupo también se encontró por debajo de este rango esperado. Mientras que, para los valores reportados (Envigo, 2008) se encuentran ligeramente por debajo del valor mínimo esperado para ratas hembra a las 70 semanas de vida (245.5-471.1 g). Se realizó el ANDEVA correspondiente para el grupo de la ratas hembra, el resultado de este análisis se observa en la **Tabla 4.6**. El valor P de la prueba fue igual a 0.84, debido a que fue mayor que 0.05, se interpretó que no existieron diferencias significativas entre los grupos que consumieron edulcorantes hipocalóricos y el grupo control. De igual manera que en el grupo de los machos, el tipo de edulcorante hipocalórico no tuvo influencia directa en la ganancia de masa corporal para las hembras a los 480 días del experimento.

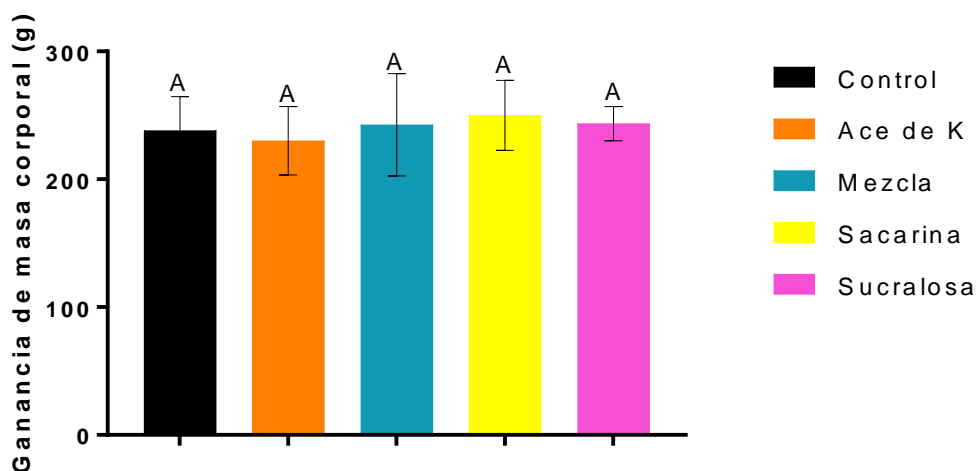
Tabla 4.6 Análisis de varianza (ANDEVA) para la ganancia de masa corporal en ratas hembra

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	1087.87	4	272.0	0.35	0.84
Intra grupos	15757.1	20	787.9		
Total (Corr.)	16845.0	24			

Gl: Grados de libertad

En la **Gráfica 4.6** se observan los 4 diferentes grupos de edulcorantes hipocalóricos y el grupo control, los cuales fueron iguales estadísticamente para la ganancia de

masa corporal a los 480 días del experimento, es decir que ningún grupo difirió significativamente con el grupo control. Este análisis resultó de gran interés ya que, indicó que los edulcorantes hipocalóricos no tuvieron una influencia directa en la ganancia de masa corporal.



Gráfica 4.6 Ganancia de masa corporal en ratas hembra durante 480 días. Comparación entre los diferentes grupos de edulcorantes vs. grupo control

Se verá después si se modificaron los patrones de consumo de alimento o de bebida, aunque debe mencionarse que no tuvieron un impacto directo sobre la ganancia de masa corporal. Esto implicaría una autorregulación en el consumo de alimento debido aunque algunos autores sostienen que aún se encuentra en discusión que los edulcorantes hipocalóricos no cuentan con un poder saciador como el de la sacarosa (Ma et al., 2009).

Es importante recordar que el uso de este modelo experimental se realizó utilizando una dieta balanceada, en la que se tenía conocimiento de sus macrocomponentes, así como de su aporte energético, por lo que este también podría ser un factor a considerar en la extrapolación de los resultados a modelos humanos.

Sobre las ratas en las que se observó una pérdida súbita de masa corporal, inicialmente se pensó que probablemente fue debida a la edad de los animales y cambios propios en su metabolismo. Durante la eutanasia, se encontraron

situaciones anormales en sus órganos las cuales pudieron ser las razones por las que se observó este descenso de masa corporal. Esto se corroborará en la siguiente etapa de la investigación, cuando se harán los estudios histológicos con el apoyo del personal de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. La rata 3 del grupo de los machos que ingirió sacarina, probablemente tuvo daño canceroso de hígado (**Figura 4.1**), por lo que será corroborado al realizar el análisis histológico de la muestra.

A la rata 36 del grupo de los machos, que ingirió sucralosa, se le detectó un adenoma en la hipófisis (**Figura 4.2**). Esta podría ser una de las razones por las cuales las ratas modificaron sus hábitos alimenticios, seguidos de la pérdida de masa corporal. A pesar de que en la bibliografía aún no se encuentran resultados concluyentes sobre la aparición de cáncer debido a un consumo prolongado de edulcorantes hipocalóricos, estas alteraciones resultan interesantes para el estudio posterior.



Figura 4.1 Probable cáncer de hígado en rata 3, macho, del grupo sacarina



Figura 4.2 Adenoma en hipófisis de rata macho 36, grupo sucralosa

Se ha relacionado de manera directa, la ingesta prolongada de dietas desbalanceadas con alteraciones metabólicas, tanto en seres humanos como en animales modelo (Díaz-Rúa et al., 2015). El tipo de dieta desequilibrada que se ha encontrado con mayor consumo es la denominada “hiperlipídica”, es decir, con un exceso en la proporción de lípidos o grasas. El consumo a largo plazo provoca

patologías como desarrollo de exceso de masa corporal u obesidad, además de las complicaciones metabólicas mencionadas como la resistencia a la insulina, asociada con la diabetes *mellitus* tipo 2 (Thomas et al., 2013).

Según la ENSANUT 2018, hecha en México con base en una selección mayoritaria dirigida a la población más desprotegida que recibía apoyos del Programa PROSPERS, casi un 86% de la población general (desde niños de 1 años hasta adultos) consume bebidas no lácteas endulzadas, además de un alto consumo de botanas como dulces y postres, 60% de niños (1-19 años) y 34% adultos (20 años en adelante). En cuanto a los alimentos recomendados se observó un alto consumo de carne (65% en adultos), mientras que el consumo de verduras fue menor (45%) (Romero-Martínez et al., 2019). Este tipo de dietas desbalanceadas resulta de gran interés, pues en estos casos el consumo de edulcorantes hipocalóricos podría tener un efecto adverso. La combinación de todos estos factores probablemente daría resultados diferentes a lo visto durante esta experimentación, por lo que también sería de gran interés realizar un experimento considerando estos factores.

Finalmente, se realizó una comparación mediante un análisis de varianza multifactorial para determinar si existió interacción entre el edulcorante consumido y el género del espécimen en la ganancia de masa corporal.

En la **Tabla 4.7** se observa el resultado de dicho análisis. El valor P correspondiente al género fue igual a 0 y, debido a que fue menor a 0.05, esto indicó que hubieron diferencias significativas en la ganancia de masa corporal entre ambos géneros. Este resultado coincidió con lo esperado ya que según los valores teóricos (Envigo, 2008) las ratas macho aumentarán su masa corporal casi un 50% más que las ratas hembra.

Tabla 4.7. Análisis de varianza (ANDEVA) multifactorial para la ganancia de masa corporal

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Edulcorante	10051.1	4	2512.77	0.92	0.4631
B: Género	970940	1	970940	354.8	0.0000
INTERACCIONES					
AB	12519.4	4	3129.84	1.14	0.3504
RESIDUOS	106726	39	2736.56		
TOTAL (CORREGIDO)	1116220	48			

Gl: Grados de libertad

La interacción entre el edulcorante y el género de la especie no obtuvo diferencias significativas, es decir, el tipo de edulcorante hipocalórico ingerido modificó la ganancia de masa corporal de manera similar en ambos géneros.

Debido a esto, se analizaron los resultados correspondientes al consumo de alimento y de bebida, con el fin de determinar si estos patrones fueron modificados con el consumo de edulcorantes hipocalóricos en comparación con el grupo control que no los ingirió.

4.2 Alimento consumido acumulado

Una vez que se determinó que el consumo de edulcorantes hipocalóricos no influyó directamente en la ganancia de masa corporal, se realizaron los análisis correspondientes para determinar si existió influencia en los patrones de consumo de alimento. A continuación, se presentan los resultados de dichos análisis a los 480 días de vida de los especímenes.

Debido a que los valores obtenidos diariamente tuvieron variaciones naturales propias de la alimentación de cada rata, es decir, hubieron ratas que comieron más que otras; además de que no consumieron exactamente la misma cantidad diaria, esto produce un sesgo al analizar estadísticamente los datos. Por lo tanto, para realizar un análisis más preciso, los valores que se tomaron en cuenta fueron los promedios de la suma del alimento consumido diariamente por cada grupo. El

resumen estadístico para las ratas macho se observa en la **Tabla 4.8**. Durante las 70 semanas de experimentación, el promedio de alimento consumido diariamente por el grupo control en las ratas macho fue de 23.5 ± 4.1 g, este valor es muy cercano al reportado un estudio previo realizado hasta las 26 semanas de vida (Vega-Jiménez, 2019). Esto indicó que las ratas mantuvieron un consumo constante de alimento durante toda su vida adulta. En comparación con los valores teóricos (Envigo, 2008), también se encontraron dentro del parámetro considerado como normal (19.6-26.4 g/día).

Tabla 4.8 Resumen estadístico para el consumo de alimento acumulado a los 480 días de experimento en ratas macho

Grupo	Promedio (g)	Desviación estándar (g)	Coefficiente de variación	Mínimo (g)	Máximo (g)
Ace de K	11703.4	434.9	3.7%	11364.9	12210.3
Control	11289.1	186.3	1.6%	11055.6	11481.4
Mezcla	10957.2	91.5	0.8%	10870.3	11065.7
Sacarina	11379.4	138.7	1.2%	11256.9	11522.0
Sucralosa	11245.0	80.0	0.7%	11132.0	11326.2

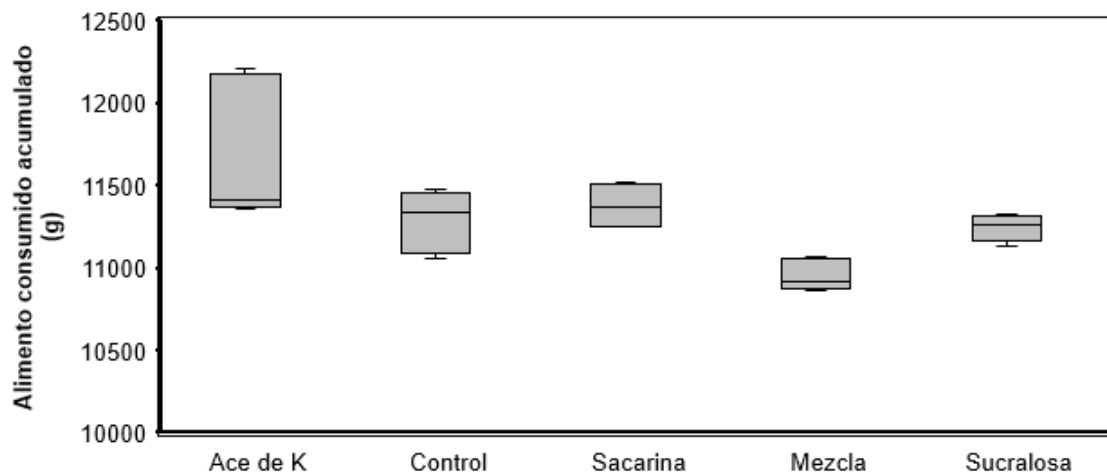
Para identificar si el consumo de alimento acumulado durante los 480 días de experimento fue igual entre todos los grupos se realizó un análisis estadístico. Debido a que los datos obtenidos durante los 480 días para el grupo de las ratas macho no siguieron una distribución estadísticamente normal (**Anexo A**), no pudieron ser analizados mediante un análisis de varianza. Por tanto, se realizó el análisis estadístico mediante una prueba no paramétrica, la prueba de Kruskal-Wallis. El resultado de este análisis se observa en la **Tabla 4.9**, el cual obtuvo un valor P de la prueba igual a 0.004 y, al ser menor que 0.05, indicó que existieron diferencias significativas en el consumo de alimento acumulado entre los grupos que ingirieron diferentes edulcorantes hipocalóricos y el grupo control. Esto significa que el consumo de edulcorantes hipocalóricos modificó los parámetros de consumo de alimento entre los grupos, aún sin saber en cuáles fue mayor o menor.

Tabla 4.9 Prueba de Kruskal-Wallis para el alimento consumido acumulado en ratas macho por grupo

Grupo	Tamaño de muestra	Rango promedio
Ace de K	5	19.6
Control	5	13.6
Mezcla	5	3.2
Sacarina	4	16.0
Sucralosa	5	10.8

Estadístico = 15.08 Valor- p = 0.004

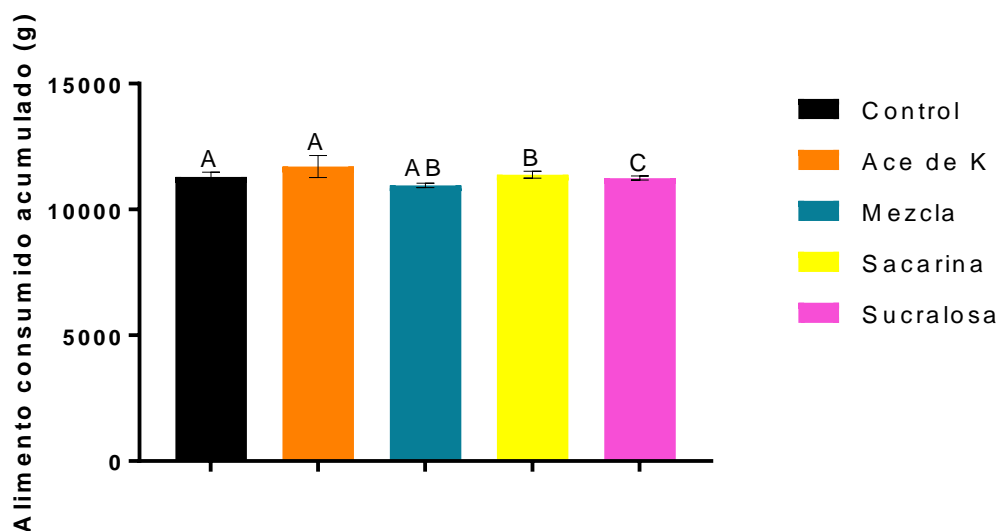
Para determinar entre qué grupos existieron dichas diferencias significativas, se realizó un diagrama de cajas y bigotes con los datos de los grupos, el cual se puede observar en la **Gráfica 4.7**. Sin embargo, para observar los resultados de manera más clara se realizó una gráfica de barras en donde se identificaron los grupos estadísticos.



Gráfica 4.7 Diagrama de cajas y bigotes para el alimento consumido acumulado en ratas macho

Los resultados del consumo de alimento acumulado en ratas macho se aprecian en la **Gráfica 4.8**, así como de los grupos diferentes estadísticamente. En ella, se observó que, el consumo de alimento acumulado de las ratas que ingirieron mezcla de acesulfame con aspartame, además de ser el menor, fue diferente estadísticamente de los demás grupos de edulcorantes hipocalóricos y del grupo control.

Las ratas macho que consumieron acesulfame de K ($11,703.40 \pm 434.9$ g) y las del grupo control ($11,289.11 \pm 86.3$ g) consumieron alimento de manera similar. Las que ingirieron sacarina ($11,379 \pm 138.7$ g) y sucralosa ($11,245 \pm 80.0$ g) también tuvieron un comportamiento estadístico similar. El grupo que ingirió la mezcla comercial de aspartame con acesulfame de K ($10,957.20 \pm 138.7$ g) fue diferente a todos los demás.



Gráfica 4.8 Alimento consumido acumulado en ratas macho por grupo de edulcorantes vs. grupo control. Los grupos diferentes estadísticamente se encuentran representados por letras diferentes.

Prueba de Kruskal–Wallis $\alpha = 0.05$

Para las ratas hembra, el resumen estadístico se encuentra en la **Tabla 4.10**. Después de las casi 70 semanas del experimento el consumo de alimento diario promedio del grupo control fue de 14.5 ± 2.3 g, el cual también se encuentra del rango (12.0-17.8 g) considerado como normal (Envigo, 2008).

Tabla 4.10. Resumen estadístico para el alimento consumido acumulado a los 480 días de experimento en ratas hembra

Grupo	Promedio (g)	Desviación estándar (g)	Coefficiente de variación	Mínimo (g)	Máximo (g)
Ace de K	7137.5	71.8	1.0%	7044.0	7203.4
Control	6975.2	71.4	1.0%	6887.1	7071.7
Mezcla	6672.5	261.7	3.9%	6341.6	7001.5
Sacarina	7284.6	133.6	1.8%	7180.6	7513.7
Sucralosa	7150.8	87.1	1.2%	7016.7	7245.5

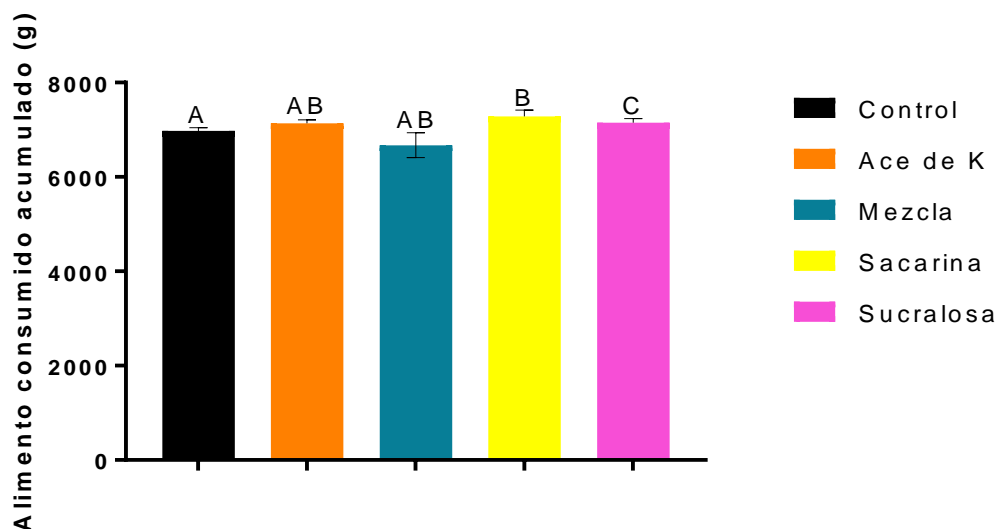
A diferencia del grupo de los machos, para identificar si existieron diferencias significativas en el consumo de alimento consumido acumulado entre los grupos se realizó un análisis de varianza, debido a que en este caso los datos siguieron una distribución normal (**Anexo A**). El resultado de dicho análisis se observa en la **Tabla 4.11**, el cual tuvo un valor p de la prueba igual a 0 y, siendo menor que 0.05, se interpretó que existieron diferencias significativas. En este caso, el consumo de edulcorantes hipocalóricos tuvo influencia en los patrones de consumo de alimento entre los grupos después de 480 días.

Tabla 4.11. Análisis de varianza para el alimento consumido acumulado en hembras

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	1.10407E6	4	276018.	13.25	0.00
Intra grupos	416724.	20	20836.2		
Total (Corr.)	1.5208E6	24			

Gl: Grados de libertad

Para identificar los grupos entre los cuáles existió dicha diferencia se realizó una prueba de Duncan con un 95% de confianza ($\alpha = 0.05$). En la **Gráfica 4.9** se observan los resultados ordenados en los grupos estadísticos.



Gráfica 4.9. Alimento consumido acumulado en ratas hembra por grupo de edulcorantes vs. grupo control. Los grupos estadísticamente diferentes se encuentran representados por letras diferentes.

Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$

De manera similar al grupo de las ratas macho, el grupo que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame fue el de menor consumo de alimento ($6,672.5 \pm 261.7$ g) asimismo, fue el único grupo diferente estadísticamente a todos los demás. El grupo que ingirió sacarina tuvo el mayor consumo de alimento ($7,284.6 \pm 133.6$ g) además de que fue estadísticamente diferente con el grupo control.

El consumo crónico de sacarina, durante 480 días, promovió un aumento en la ingesta de alimento en las ratas hembra, únicamente en comparación con el grupo control y el grupo que ingirió mezcla comercial de acesulfame con aspartame. Sin embargo, con el resto de los edulcorantes hipocalóricos no se encontraron diferencias significativas. Estos resultados coincidieron con otro estudio en el que se evaluaron los efectos del aspartame, sacarina, ciclamato y acesulfame de potasio. En este estudio se determinó que los hábitos alimenticios fueron modificados para estos grupos de edulcorantes hipocalóricos (Polyák et al., 2010). Por su parte, los grupos que ingirieron sucralosa, acesulfame de potasio y el grupo control no obtuvieron diferencias significativas entre sí.

Únicamente los resultados obtenidos para el grupo que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame se comportaron de manera similar en las ratas macho y en las ratas hembra, ya que en ambos casos fue este el grupo de menor consumo y el único diferente estadísticamente del resto. Se observó que, el consumo crónico de la mezcla comercial de aspartame con acesulfame disminuyó los patrones de consumo de alimento, posiblemente debido a que este edulcorante hipocalórico fue el único en tener un aporte energético significativo (0.256 kcal/mL por la glucosa que trae este edulcorante comercial), lo que pudo resultar en una regulación osmótica en las ratas, es decir, consumían una menor cantidad de alimento, pero la ingesta energética fue compensada con las calorías aportadas por el edulcorante.

Por lo contrario, no se encontró la misma tendencia de aumento en el consumo de alimento acumulado entre los dos géneros de las ratas. En el grupo de las ratas macho no se encontró algún edulcorante hipocalórico que tuviera un consumo

estadísticamente mayor; mientras que en el grupo de las ratas hembra fue la sacarina el edulcorante hipocalórico que promovió un aumento en la ingesta de alimento en comparación con el grupo control. Estos resultados coincidieron con otro estudio realizado con ratas macho *Sprague-Dawley* en el que se concluyó que el consumo crónico de edulcorantes hipocalóricos (sucralosa y aspartame) no aumentó significativamente los patrones de consumo de alimento (Moreno-Martínez et al., 2011).

Nuevamente, debe resaltarse que, en esta experimentación el alimento, a pesar de haber sido ingerido de manera *ad libitum*, era una dieta balanceada con un aporte de energía por gramo ingerido conocida. En condiciones menos controladas, es decir, una dieta no balanceada con exceso de carbohidratos o lípidos, los resultados no necesariamente podrían ser similares a estos (Mendoza-Pérez, 2017).

4.3 Volumen de agua consumido acumulado

El análisis realizado para el volumen de bebida consumida acumulada se realizó de manera análoga al consumo de alimento. De igual manera, para realizar los análisis estadísticos se consideró el promedio de la suma del consumo diario entre cada grupo. Después de los 480 días de experimento, el grupo control consumió en promedio 37.8 ± 15.0 mL diariamente, el cual se encuentra ligeramente por encima del rango reportado como normal (21.0-31.2 mL) para un periodo de 70 semanas de vida (Envigo, 2008).

En la **Tabla 4.12** se observa el resumen estadístico del consumo de bebida acumulada para las ratas macho. Los datos obtenidos tampoco tuvieron una distribución normal (**ANEXO B**), por lo que no se pudo realizar un análisis de varianza. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis con una nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$). En la **Tabla 4.13** se observa el resultado de este análisis.

Tabla 4.12. Resumen estadístico para el volumen consumido acumulado a los 480 días de experimento en ratas macho

Grupo	Promedio (mL)	Desviación estándar (mL)	Coefficiente de variación	Mínimo (mL)	Máximo (mL)
Ace de K	23178.1	5316.2	22.9%	19014.5	30627.4
Control	18185.0	1194.53	6.6%	16890.4	19281.5
Mezcla	25087.2	395.802	1.6%	24807.6	25721.3
Sacarina	21438.0	1445.44	6.7%	20129.6	22880.8
Sucralosa	17585.3	396.245	2.3%	17122.4	18176.7

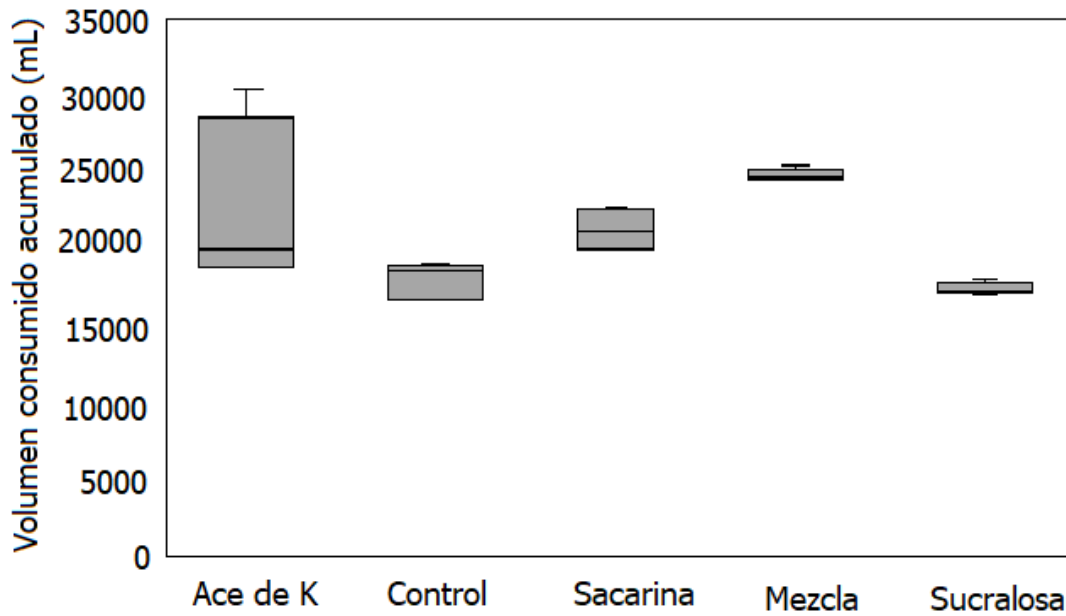
Tabla 4.13. Prueba de Kruskal-Wallis para el volumen consumido acumulado en ratas macho

Grupo	Tamaño muestra	Rango promedio
Ace de K	5	16.2
Control	5	6.6
Mezcla	5	20.0
Sacarina	4	15.25
Sucralosa	5	5.0

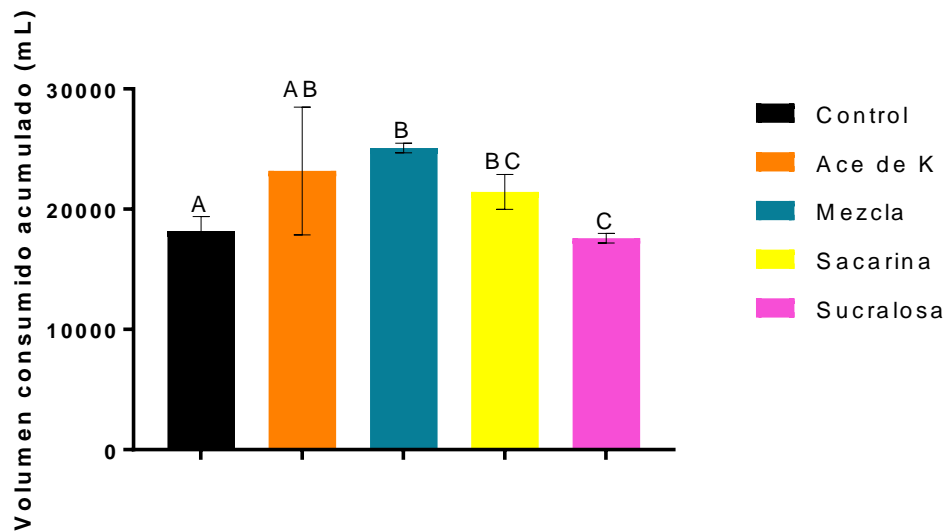
Estadístico = 16.71 Valor- p = 0.0022

Se obtuvo un valor p de la prueba igual a 0.002 y, siendo menor a 0.005, hubieron diferencias significativas entre los diferentes edulcorantes hipocalóricos y el grupo control para el volumen consumido acumulado. El edulcorante hipocalórico ingerido modificó los patrones de consumo de bebida edulcorada entre los grupos. Para determinar los grupos estadísticos, se realizó un diagrama de cajas y bigotes. En la **Gráfica 4.10** se observa el resultado y, para que la comparación entre los grupos fuera más clara, se realizó una gráfica de barras con los diferentes grupos de edulcorantes hipocalóricos ordenados en sus respectivos grupos estadísticos (**Gráfica 4.11**). De manera similar al consumo de alimento, se realizó el análisis con los datos obtenidos del consumo de bebida acumulada debido a que diariamente tuvieron variaciones naturales propias de cada rata, es decir, hubieron ratas que ingirieron mayor volumen de bebida que otras; además de que no consumieron exactamente la misma cantidad diaria. Esto produce un sesgo al analizar estadísticamente los datos, razón por la cual se utilizó el valor acumulado de consumo de bebida. Se observó que el grupo que ingirió la mezcla comercial de

acesulfame con aspartame, fue el único grupo con patrones de consumo diferentes al grupo control.



Gráfica 4.10. Diagrama de cajas y bigotes para el volumen consumido acumulado en ratas macho



Gráfica 4.11. Volumen consumido acumulado en ratas macho por grupo de edulcorantes vs. grupo control. Los grupos diferentes estadísticamente están representados por letras diferentes.

Prueba de Kruskal-Wallis $\alpha = 0.05$

En las ratas macho se observó que el grupo que obtuvo mayor consumo de bebida correspondió al que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame (25,087.2 ± 395.8 mL), mientras que el grupo que ingirió sucralosa fue el de menor consumo de bebida (17,585.3 ± 396.2 mL), junto con el grupo control que únicamente ingirió agua potable (18,185.0 ± 1,194.5 mL).

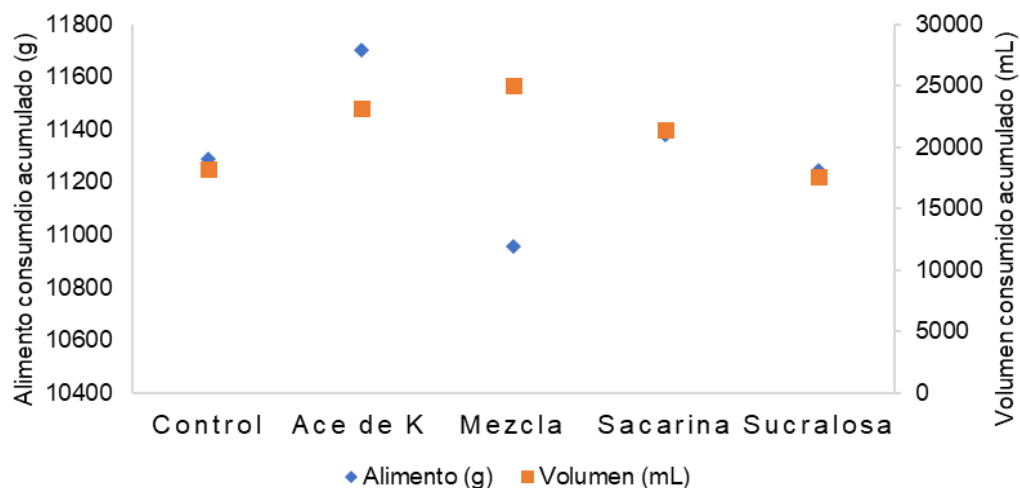
Con la finalidad de definir alguna relación entre el consumo acumulado de alimento y el consumo acumulado de bebida, se realizó un análisis de correlación para cada grupo; sin embargo, en la **Tabla 4.14** únicamente se expuso el resultado para el grupo que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame debido a que fue el único caso que se encontró una correlación negativa. Este análisis se realizó en el software Statgraphics XVI.I y en particular se utilizó la prueba de correlación de Pearson. El valor del coeficiente de correlación de Pearson resultó ser de -0.4626. Adicionalmente el valor p fue menor a 0.05, por lo que fue una correlación estadísticamente significativa. Lo anterior indica que existió una correlación negativa, dicho en otras palabras, a mayor ingesta de bebida, menor ingesta de alimento. Esto muestra una regulación de la ingesta energética, recordando que la mezcla de aspartame con acesulfame de K, fue el único grupo en que la bebida aportaba una cantidad, pequeña, pero significativa de energía. Por lo tanto, los roedores al consumir más energía de parte de la bebida reducían la ingesta de alimento.

Tabla 4.14. Análisis de correlación para el grupo de las ratas macho en entre alimento consumido acumulado y bebida consumida acumulada a los 480 días

		<i>Volumen (mL)</i>
<i>Alimento (g)</i>	Correlación	-0.4626
	(Tamaño de Muestra)	(22)
	Valor-P	0.0302

Posteriormente se realizó la **Gráfica 4.12** para observar de manera más clara este resultado. Se puede observar, en el grupo que consumió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame, la relación inversa puesto que el consumo acumulado de

bebida obtuvo el valor más alto y fue diferente significativamente del control; por su parte, en el consumo de alimento fue menor estadísticamente al resto.



Gráfica 4.12. Comparación entre el alimento y el volumen consumido acumulado durante los 480 días del experimento para el grupo de los machos

El resumen estadístico para el consumo de bebida acumulado de las ratas hembra se observa en la **Tabla 4.15**. Después de los 480 días de experimento, el consumo diario promedio de bebida en el grupo control fue de 25 ± 11.4 mL, el cual se encontró dentro del rango considerado como normal (21.0-31.7 mL) para un periodo de 70 semanas de vida (Envigo, 2008).

Tabla 4.15. Resumen estadístico para el consumo de bebida acumulada durante 480 días en ratas hembra

Grupo	Promedio (mL)	Desviación estándar (ml)	Coefficiente de variación	Mínimo (mL)	Máximo (mL)
Ace de K	16340.8	367.3	2.2%	16126.3	16994.3
Control	12237.3	528.7	4.3%	11832.4	13116.1
Mezcla	27611.0	1840.7	6.7%	25119.5	29061.7
Sacarina	20622.3	804.6	3.9%	19746.4	21886.7
Sucralosa	13485.4	468.9	3.5%	12807.0	13891.3

Los datos también fueron analizados estadísticamente mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, observándose en la **Tabla 4.16**, el resultado de este

análisis, el cual tuvo un valor P de la prueba igual a 0.0001 menor que 0.05, con diferencias significativas entre los grupos para el consumo de bebida acumulada.

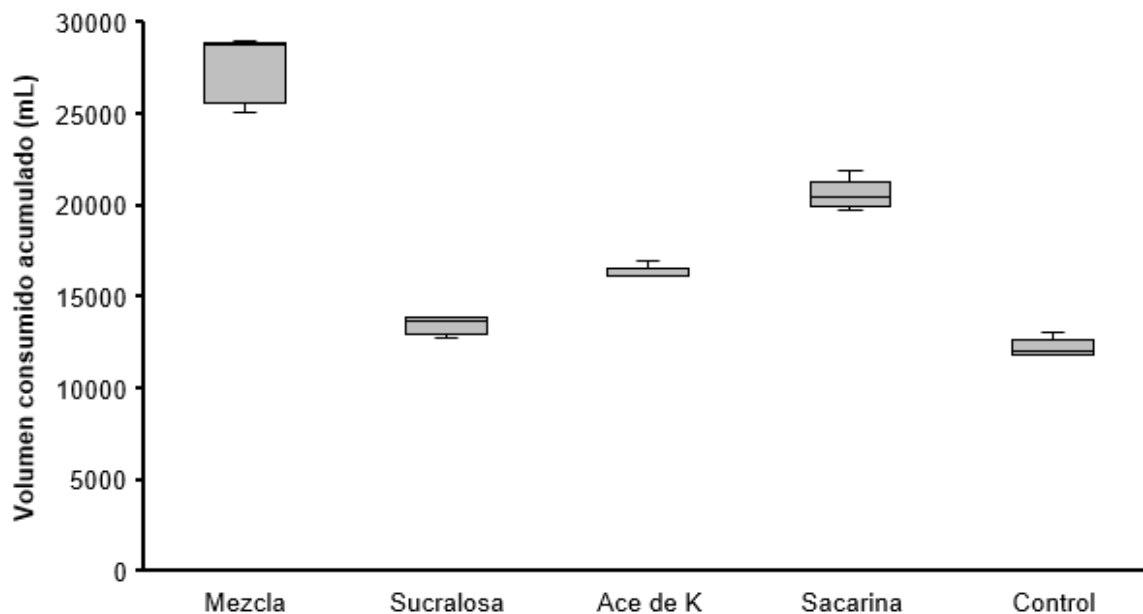
Tabla 4.16. Prueba de Kruskal-Wallis para el volumen consumido acumulado en ratas hembra

Grupo	Tamaño muestra	Rango promedio
Ace de K	5	13.0
Control	5	3.2
Mezcla	5	23.0
Sacarina	5	18.0
Sucralosa	5	7.8

Estadístico = 22.8997 Valor-P = 0.00013

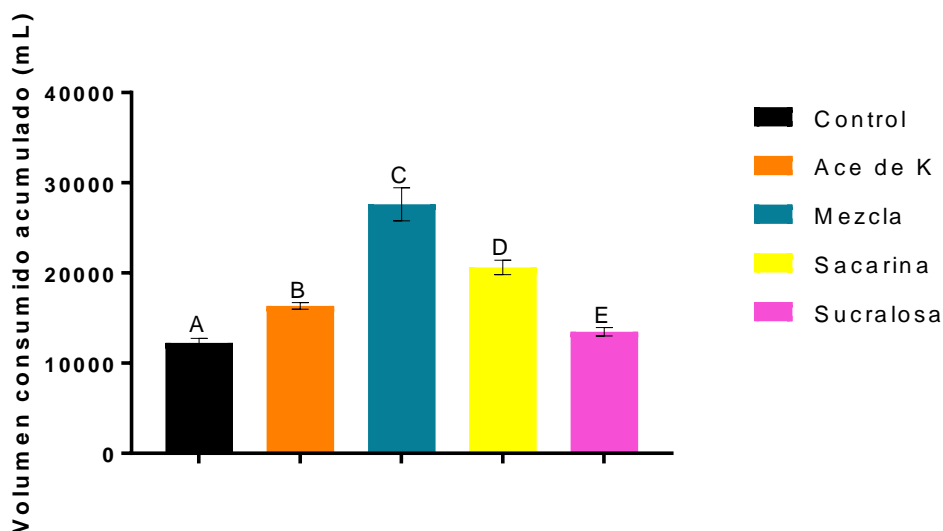
De igual manera que con el grupo de ratas macho, el consumo crónico de edulcorantes hipocalóricos influyó en los patrones de consumo de bebida edulcorada.

Para identificar los grupos en los que existieron dichas diferencias, se realizó un gráfico de cajas y bigotes (**Gráfica 4.13**). En la cual, sin realizar otro tipo de gráfica o análisis se pudo determinar que todos los grupos fueron diferentes estadísticamente entre sí.



Gráfica 4.13. Diagrama de cajas y bigotes para el volumen consumido acumulado en ratas hembra

En la **Gráfica 4.14** se observan los grupos estadísticos, en este caso, se identificó que todos los grupos fueron diferentes estadísticamente para el consumo de bebida acumulada.



Gráfica 4.14. Volumen consumido acumulado en ratas hembra por grupo de edulcorante vs. grupo control. Los grupos diferentes estadísticamente están representados por letras diferentes. Prueba de Kruskal-Wallis $\alpha = 0.05$

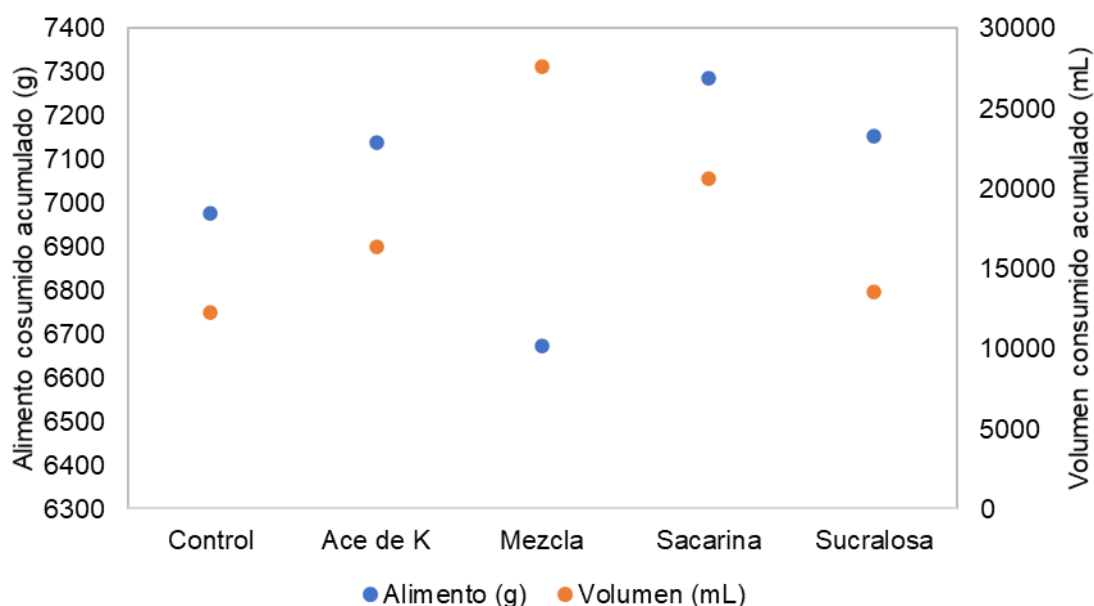
Esto indicó que el tipo de edulcorante modificó estos patrones de consumo, por lo que posiblemente una de las razones para este fenómeno fue que algunos tenían resabios. En el grupo de las ratas hembra se determinó, de igual manera que en los machos, que el grupo de mayor consumo de bebida fue el que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame ($27,611 \pm 1,840$ mL), mientras que el grupo de menor consumo fue el grupo control ($12,237 \pm 529$ mL). En ese grupo, mezcla, se obtuvo un consumo muy elevado de la bebida edulcorada siendo este diferente estadísticamente del resto, mientras que el consumo de alimento fue menor estadísticamente, ambos lo fueron con respecto al grupo control. De manera análoga al grupo de las ratas macho, se realizó un análisis de correlación para cada grupo. Nuevamente, el grupo que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame fue el único caso que se encontró una correlación negativa. Este análisis se realizó en el software Statgraphics XVI.I y en particular se utilizó la prueba de correlación de Pearson. En la **Tabla 4.17** se encuentra el valor-P de la prueba con un resultado

negativo y significativo, por lo cual se interpretó que existió una relación negativa entre el consumo de alimento acumulado y el consumo de bebida acumulado.

Tabla 4.17. Análisis de correlación para el grupo de las ratas macho en entre alimento consumido acumulado y bebida consumida acumulada a los 480 días

		Volumen (mL)
Alimento(g)	Correlación	-0.4536
	(Tamaño de Muestra)	(24)
	Valor-P	0.0260

Posteriormente se realizó la **Gráfica 4.15** para identificar de manera más clara esta correlación negativa. El único grupo en el que se observó fue en el que consumió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame. A mayor ingesta de bebida, fue menor el consumo de alimento.



Gráfica 4.15. Comparación entre el alimento y el volumen consumido acumulado durante los 480 días del experimento para el grupo de las ratas hembra

Los resultados obtenidos sobre el consumo de volumen de bebida, indicaron que el tipo de edulcorante influyó directamente en los patrones de consumo de bebida. Sin embargo, no se observó una relación entre el consumo de alimento y el consumo de bebida, a excepción de la mezcla de acesulfame con aspartame, la cual parece inhibir el consumo de alimento por la presencia de la glucosa en la mezcla.

4.4 Ingesta energética acumulada

Para determinar la ingesta energética únicamente se consideró el aporte realizado por el alimento ingerido, ya que, como se ha mencionado los edulcorantes hipocalóricos tuvieron un aporte energético que se consideró nulo. El alimento ingerido consistió en dos dietas diferentes como se mencionó en el capítulo de la Metodología. La primera dieta fue Teklad Global 18S® (Envigo, 2018), la cual se suministró durante 331 días y tiene un aporte de 3.1 kcal/g o 13 kJ/g. Ésta tuvo que ser sustituida debido a que la empresa Envigo salió de México a los 331 días. El segundo alimento suministrado fue la dieta 500I Rodent Diet ® (LabDiet, 2019), la cual aportaba 2.89 kcal/g o 12.1 kJ/g. El único edulcorante en el que se consideró su aporte calórico fue la mezcla comercial de acesulfame con aspartame (Canderel®), fabricado en EE.UU., ya que no contiene únicamente acesulfame y aspartame. Dentro de la lista de ingredientes reportada se encuentran: Glucosa (etiquetada como dextrosa), 93.67%; maltodextrina, 2.9%; aspartame, 1.86%; acesulfame, 1.24%; saborizantes naturales (desconocidos), 0.33%. Debido a que el ingrediente principal es la glucosa, se consideró su aporte energético como 0.256 kcal/mL o 1.07 kJ/mL.

La ingesta energética para el grupo de los machos se encuentra resumida en la **Tabla 4.18**.

Tabla 4.18. Resumen estadístico para la ingesta energética acumulada durante los 480 días en ratas macho

Grupo	Promedio (kJ)	Desviación estándar (kJ)	Coefficiente de variación	Mínimo (kJ)	Máximo (kJ)
Ace de K	149,347.6	5,240.7	3.5%	145,259.3	155,619.0
Control	143,811.4	2,276.5	1.6%	141,154.5	146,163.0
Mezcla	145,935.8	1,297.3	0.9%	144,747.9	147,519.3
Sacarina	145,020.9	1,791.5	1.2%	143,443.3	146,861.5
Sucralosa	143,129.7	1,009.2	0.7%	141,660.2	144,100.4

El promedio de todos los grupos fue de 145,466.9 kJ durante los 480 días del experimento. Debido a que la solución endulzada con la mezcla comercial de acesulfame con aspartame fue la única que tuvo un aporte energético considerable, se esperaba que fuera ésta la de mayor ingesta energética, sin embargo, no fue así. Sin realizar un análisis estadístico, se observó que el grupo que ingirió la solución edulcorada con acesulfame de potasio fue la que obtuvo mayor ingesta energética (149,347.6 kJ), aún sin definir si fue diferente estadísticamente de los demás grupos.

Debido a que los datos obtenidos para las ratas macho no tuvieron una distribución normal, el análisis estadístico no se realizó mediante un análisis de varianza, por lo que se utilizó un método no paramétrico, así como en los casos previos, la prueba de Kruskal-Wallis. En la **Tabla 4.19** se observa el resultado de este análisis, el cual tuvo un valor p de la prueba igual a 0.003, menor que 0.05, interpretando que existió diferencia significativa entre los grupos de edulcorantes para la ingesta de energía. Dicho en otras palabras, el tipo de edulcorante ingerido modificó los patrones de consumo de alimento y esto se reflejó en la ingesta energética.

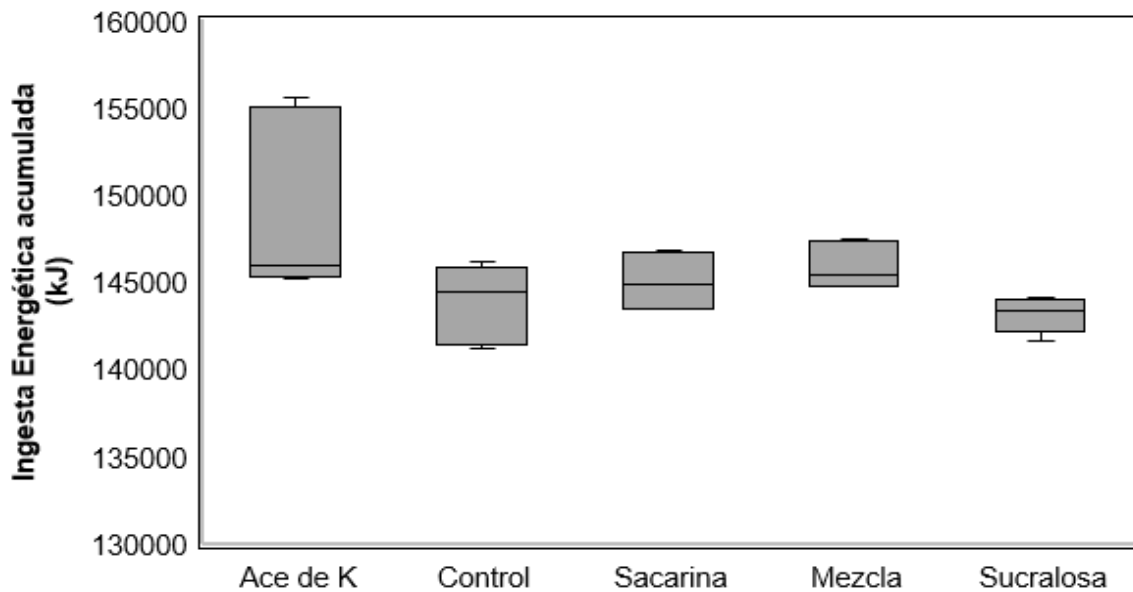
Tabla 4.19. Prueba de Kruskal-Wallis para la energía ingerida acumulada en ratas macho

Grupo	Tamaño muestra	Rango promedio
Ace de K	5	18.4
Control	5	9.6
Mezcla	5	16.0
Sacarina	4	13.0
Sucralosa	5	5.6

Estadístico = 10.328 Valor- p = 0.03

Para determinar entre qué grupos existió dicha diferencia significativa y obtener los grupos estadísticos se realizó una gráfica de cajas y bigotes.

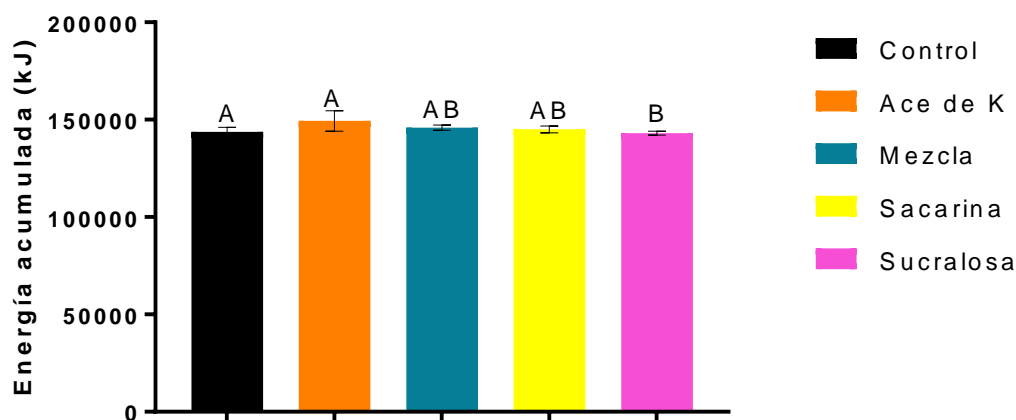
En la **Gráfica 4.16** se observa el resultado. Se observa que el grupo que ingirió sucralosa fue diferente estadísticamente del grupo que ingirió acesulfame de potasio. El resto de los resultados y grupos estadísticos se encuentran en un gráfico de barras que se realizó posteriormente.



Gráfica 4.16. Diagrama de cajas y bigotes para la ingesta calórica acumulada en ratas macho

En la **Gráfica 4.17** se observan los grupos que ingirieron diferentes edulcorantes hipocalóricos ordenados en grupos estadísticos. El grupo que obtuvo mayor ingesta energética ($149,348 \pm 5,240$ kJ) fue el que consumió acesulfame de potasio, este resultado coincidió con lo esperado ya que, este también correspondió al grupo de mayor consumo de alimento ($11,703.4 \pm 434.9$ g). El grupo que presentó la menor ingesta energética ($143,130 \pm 1,0009$ kJ) correspondió al grupo que consumió sucralosa; sin embargo, no representó una diferencia significativa con el grupo control. Debido a que, la mezcla comercial de acesulfame con aspartame fue el único edulcorante hipocalórico que tuvo un aporte calórico representado por la glucosa añadida (0.256 kJ/mL), éste sí fue considerado para los cálculos totales de energía ingerida; en los que se sumó esta cantidad al aporte calórico debido al alimento ingerido (12.1 kJ/g). Por lo tanto, el grupo que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame, si bien fue el de menor ingesta de alimento ($10,957.2 \pm 91.5$ g), no fue así para la ingesta energética total ($145,936 \pm 1,297$ kJ). En ninguno de los grupos se observó diferencia significativa con el grupo control, lo que podría significar un autorregulamiento en el consumo de alimento, debido al consumo de edulcorantes hipocalóricos. Estos resultados coincidieron con lo mencionado en otro estudio de larga duración en los que se determinó que el consumo crónico de

edulcorantes hipocalóricos no obtuvo cambios ni disminuyó la ingesta energética (Mattes y Popkin, 2009).



Gráfica 4.17. Energía ingerida acumulada en ratas macho por grupo de edulcorante vs. control. Los grupos diferentes estadísticamente están representados por letras diferentes. Prueba de Kruskal-Wallis $\alpha = 0.05$

En la **Tabla 4.20** se observa el resumen estadístico de la ingesta energética acumulada para las ratas hembra, el cual tuvo un promedio general de 91,238.6 kJ. De igual manera, se esperaba que el grupo que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame fuera el de mayor ingesta energética debido a lo mencionado, este fue el único edulcorante que tuvo un aporte calórico significativo. A pesar de que este grupo fue el de mayor consumo de bebida, también fue el de menor consumo de alimento, por lo que aparentemente hubo una regulación en la ingesta energética total.

Tabla 4.20. Resumen estadístico para la energía ingerida acumulada durante los 480 días de experimento en ratas hembra

Grupo	Promedio (kJ)	Desviación estándar (kJ)	Coefficiente de variación	Mínimo (kJ)	Máximo (kJ)
Ace de K	90,918.8	933.6	1.0%	89,682.4	92,029.7
Control	88,894.6	901.7	1.0%	87,732.8	90,053.2
Mezcla	91,986.2	3,144.6	3.4%	88,154.5	95,602.6
Sacarina	93,233.6	1,705.2	1.8%	91,922.3	96,163.6
Sucralosa	91,159.6	1,113.7	1.2%	89,416.6	92,303.1

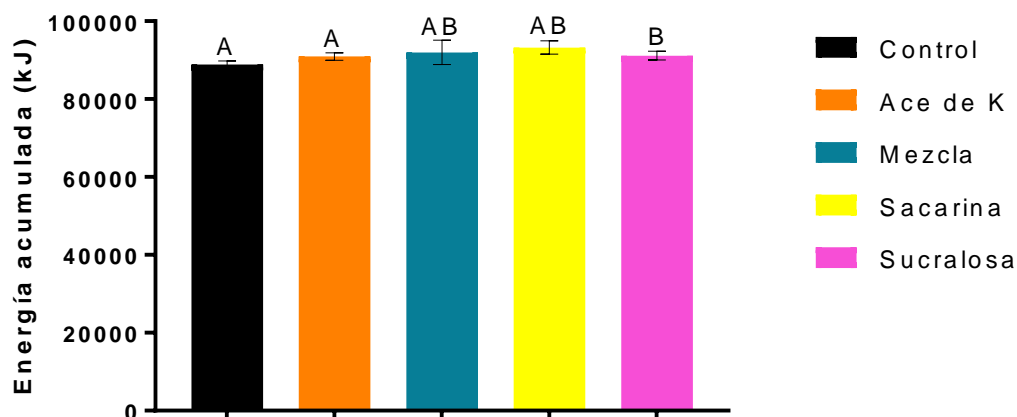
En cuanto al grupo de las ratas hembra, los valores siguieron una distribución normal, por lo tanto, fue posible realizar un análisis de varianza. En la **Tabla 4.21**, se muestra el resultado de este análisis, el cual tuvo un valor p de la prueba igual a 0.015, por lo que, al ser menor que 0.05 se interpretó que hubieron diferencias significativas para la ingesta energética entre los grupos que consumieron diferentes edulcorantes hipocalóricos y el grupo control. De igual manera que en el grupo de los machos, el tipo de edulcorante hipocalórico consumido influyó directamente en la ingesta energética a partir del consumo de alimento.

Tabla 4.21. Análisis de varianza (ANDEVA) para la ingesta de energía acumulada en ratas hembra

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	5.0709E7	4	1.26773E7	4.03	0.0148
Intra grupos	6.28848E7	20	3.14424E6		
Total (Corr.)	1.13594E8	24			

Gl: Grados de libertad

Para determinar los grupos en los que existieron diferencias significativas se realizó una prueba de Duncan al 95% de confianza ($\alpha=0.05$). En la **Gráfica 4.18** se aprecia, además de los grupos estadísticos, que el grupo de mayor ingesta energética fue el correspondiente a sacarina ($93,233 \pm 1,705$ kJ). Nuevamente este resultado coincidió con lo esperado, ya que fue este mismo grupo el que obtuvo el mayor consumo de alimento (7284.6 ± 133.6 g). Es preciso recordar que, el grupo que consumió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame fue el de menor consumo de alimento ($6,672.5 \pm 261.7$ g); sin embargo, se observa claramente que el aporte calórico debido al edulcorante, mencionado al inicio de este análisis, fue suficiente para que generara una diferencia significativa con el grupo control. El grupo de menor ingesta energética ($88,894.6 \pm 901.7$ kJ) fue el control debido a que el aporte calórico fue directamente proporcional al consumo de alimento. Los únicos dos grupos que fueron diferentes estadísticamente con el grupo control fueron los que ingirieron sacarina y mezcla comercial de acesulfame con aspartame, siendo además un 4% mayores.



Gráfica 4.18 Energía ingerida acumulada en ratas hembra por grupo de edulcorante vs. control. Los grupos diferentes estadísticamente están representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$

A pesar de que se encontraron diferencias significativas para la energía ingerida acumulada entre los grupos, estos resultados no mostraron la misma tendencia en las ratas macho y en las ratas hembra. En el grupo de las ratas macho, el grupo control y los edulcorantes hipocalóricos fueron iguales estadísticamente, solamente hubieron diferencias significativas entre los edulcorantes hipocalóricos consumidos. Mientras que, en el grupo de las ratas hembra hubieron diferencias entre el grupo control y dos edulcorantes hipocalóricos (sacarina y mezcla comercial de acesulfame con aspartame). Esto indicó que los patrones de consumo de alimento y de bebida fueron modificados por una combinación entre el edulcorante hipocalórico consumido y el género del espécimen y, a su vez, estos patrones modificaron la ingesta energética total.

4.5 Determinación de los niveles séricos de glucosa

4.5.1 Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 360 días de experimentación

La determinación de los niveles séricos de glucosa se realizó *in vitro*, después de un periodo entre 6 a 8 horas de ayuno, en promedio cada 60 días, con ayuda de un glucómetro marca Contour TS® de Bayer®. Los resultados son presentados a continuación. De igual manera que en los resultados anteriores, se realizó la

comparación entre grupo control y los edulcorantes hipocalóricos, así como también se incluyó el género. Cabe mencionar que, durante esta etapa experimental, ésta fue la primera determinación de los niveles séricos de glucosa ya que, en un estudio previo (Vega-Jlménez, 2019) se realizaron determinaciones durante los primeros meses de vida (3, 6 y 9 meses) de los especímenes. La determinación de los niveles séricos de glucosa se realizó a los 360 días de vida de los especímenes. En la **Tabla 4.22** se observan los resultados para el grupo de los machos, mismos que se encontraron dentro de los límites normales (62.0 a 174.4 mg/dL), según lo reportado por Envigo 2008) para un periodo entre 41 – 70 semanas de vida, lo correspondiente a los 360 días. La excepción fue el grupo que ingirió sucralosa, en el cual el promedio fue ligeramente menor (58.2 mg/dL). Se realizaron los análisis estadísticos correspondientes para determinar si representó una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 4.22. Resumen estadístico para los niveles séricos de glucosa a los 360 días en ratas macho

Grupo	Promedio (mg/dL)	Desviación estándar	Coefficiente de variación
Ace de k	67.2	5.3	7.8%
Control	77.4	6.5	8.4%
Mezcla	69.0	10.3	15.0%
Sacarina	63.3	14.3	22.6%
Sucralosa	58.2	8.2	14.0%

Los valores obtenidos para el grupo de ratas macho fueron analizados estadísticamente mediante un análisis de varianza con un nivel de confianza del 95%. En la **Tabla 4.23**, se presentan los resultados de dicho análisis, en el que el valor p de la prueba, fue igual a 0.042, señalando la existencia de diferencias significativas para los niveles séricos de glucosa entre los diferentes grupos de machos. Esto quiere decir que el tipo de edulcorante hipocalórico consumido pudo influir, además de en los patrones de consumo mencionados, en el metabolismo del espécimen. Se encontró otro estudio realizado con ratones, que analizó los efectos del consumo crónico de la sacarina, sucralosa y aspartame en comparación con agua y otros edulcorantes calóricos, en el cual se determinó que la sacarina, la

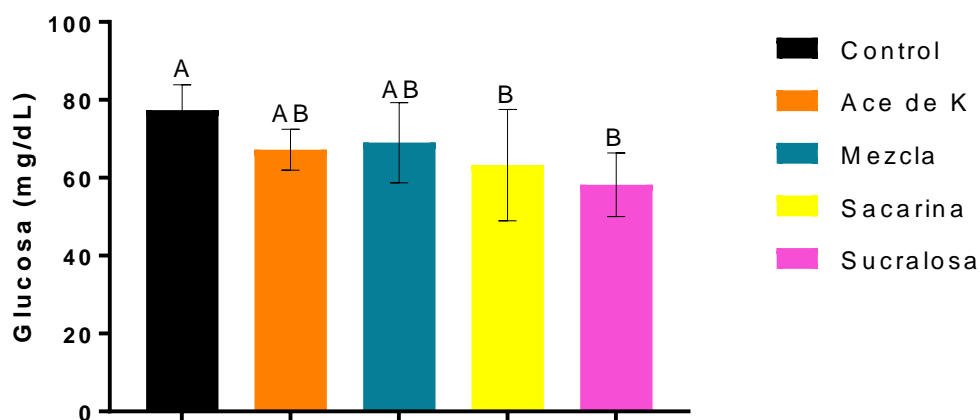
sucralosa y el aspartame aumentaron significativamente los niveles de glucosa sanguínea en comparación con el grupo que ingirió solamente agua (Suez et al., 2014).

Tabla 4.23. Análisis de varianza (ANDEVA) para la primera determinación de los niveles séricos de glucosa en ratas macho

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	1003.78	4	250.946	3.01	0.0442
Intra grupos	1583.55	19	83.3447		
Total (Corr.)	2587.33	23			

Gl: Grados de libertad

Para identificar entre qué grupos hubo diferencia significativa se realizó una prueba de Duncan con un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$). En la **Gráfica 4.19** se observaron los resultados de esta prueba, así como los diferentes grupos estadísticos.



Gráfica 4.19. Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 360 días de experimento en ratas macho. Los grupos estadísticamente diferentes están representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$

Sin embargo, a pesar de que hubo diferencias significativas, la influencia de los edulcorantes hipocalóricos no superó el valor que obtuvo el grupo control. Los grupos que ingirieron la mezcla comercial de acesulfame y aspartame, así como el de acesulfame de potasio fueron iguales estadísticamente con el grupo control. Por su parte los grupos que consumieron sacarina y sucralosa además de que fueron

diferentes estadísticamente con el grupo control, también fueron los que presentaron los menores niveles séricos de glucosa (63.3 mg/dL en el grupo de sucralosa y 58.2 mg/dL en el grupo de sacarina), siendo en promedio 22% menores en comparación con el grupo control.

Durante la primera toma de sangre, entre los edulcorantes hipocalóricos no se presentaron diferencias significativas en los resultados. Con los resultados obtenidos hasta este momento aún fue posible concluir si el consumo crónico de sacarina o sucralosa podría disminuir los niveles séricos de glucosa, por lo que fue necesario observar la tendencia en las siguientes dos determinaciones realizadas las cuales se verán más adelante para ambos grupos.

El resumen estadístico para las ratas hembra se aprecia en la **Tabla 4.24**. Los valores obtenidos se encontraron dentro del rango considerado como normal (57.65mg/dL– 159. 26 mg/dL), según lo reportado (Envigo, 2008), entre 41-70 semanas de vida, lo correspondiente a los 360 días del experimento.

Tabla 4.24. Resumen estadístico para los niveles séricos de glucosa a los 360 días en ratas hembra

Grupo	Promedio (mg/dL)	Desviación estándar (mg/dL)	Coefficiente de variación	Mínimo (mg/dL)	Máximo (mg/dL)
Ace de K	61.8	15.4	24.9%	52.0	89.0
Control	53.2	5.1	9.6%	47.0	61.0
Mezcla	68.0	9.2	13.6%	57.0	76.0
Sacarina	51.2	11.9	23.2%	37.0	62.0
Sucralosa	58.4	2.3	3.9%	56.0	62.0

Los valores obtenidos no tuvieron una distribución normal (**Anexo E**) y, debido a esto, no fue posible realizar un análisis de varianza para identificar si los grupos fueron homogéneos. Para poder realizar este análisis y comprobar si hubo diferencia significativa entre las medias, se realizó la prueba de Kruskal-Wallis con un nivel de confianza del 95%. En la **Tabla 4.25** se encuentran los resultados de dicho análisis estadístico, donde el valor p de la prueba fue igual a 0.11 por lo que no hubieron

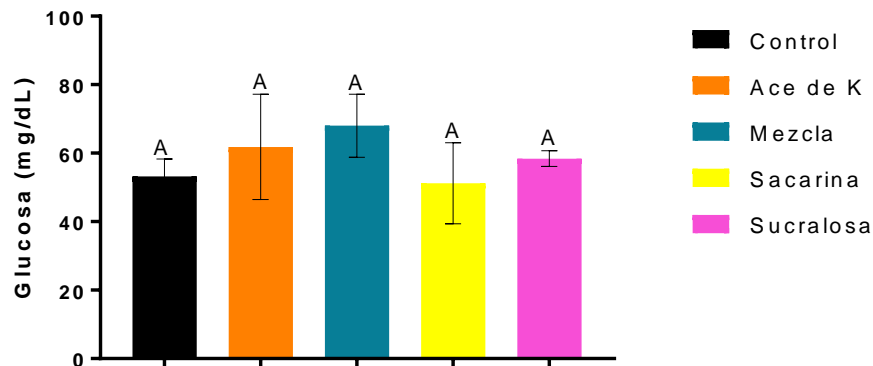
diferencias significativas entre los valores de la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 360 días para el grupo de las hembras.

Tabla 4.25. Prueba de Kruskal-Wallis para la primera determinación de glucosa (360 días) en ratas hembra

Grupo	Tamaño muestra	Rango promedio
Ace de K	5	12.4
Control	5	7.8
Mezcla	5	19.6
Sacarina	5	10.4
Sucralosa	5	14.8

Estadístico = 7.50208 Valor-P = 0.11

Sin embargo, debido a que el tamaño de la muestra era pequeño para cada grupo y existió una variabilidad amplia entre los resultados; es decir, las desviaciones estándar en el grupo que ingirió sacarina y en el grupo que ingirió acesulfame de potasio fueron muy altas, podrían ser éstas las razones por las que no se observaron diferencias significativas entre las medias. En la **Gráfica 4.20** es posible observar que todos los grupos fueron iguales estadísticamente y el efecto mencionado que se produjo debido a la desviación estándar tan grande del grupo que ingirió sacarina y del grupo que ingirió acesulfame de potasio.



Gráfica 4.20 Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 360 días de experimento en ratas hembra. Prueba de Kruskal-Wallis $\alpha = 0.05$

Con la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 360 días de se concluyó que, para este período de tiempo no existió influencia del consumo de edulcorantes hipocalóricos sobre los niveles séricos de glucosa en ratas hembra.

Para evaluar si los resultados fueron iguales estadísticamente entre los géneros, se realizó un análisis de varianza multifactorial. En la **Tabla 4.26**, se observan los resultados de este análisis, en el cual el valor P de la prueba para el efecto del género fue igual a 0.035, por lo que al ser menor que 0.05, se interpretó que existió diferencia significativa entre el género, siendo el grupo de las ratas macho las de niveles séricos de glucosa mayores. Esto quiere decir que el género del espécimen fue un factor para que los resultados fueran diferentes estadísticamente entre ambos grupos. El valor P de la prueba para el efecto del edulcorante hipocalórico consumido fue de 0.06, por lo que al ser mayor que 0.0, no hubieron diferencias significativas. Es decir, el edulcorante hipocalórico consumido no influyó en los niveles séricos de glucosa, al ser comparados sin considerar el género del espécimen.

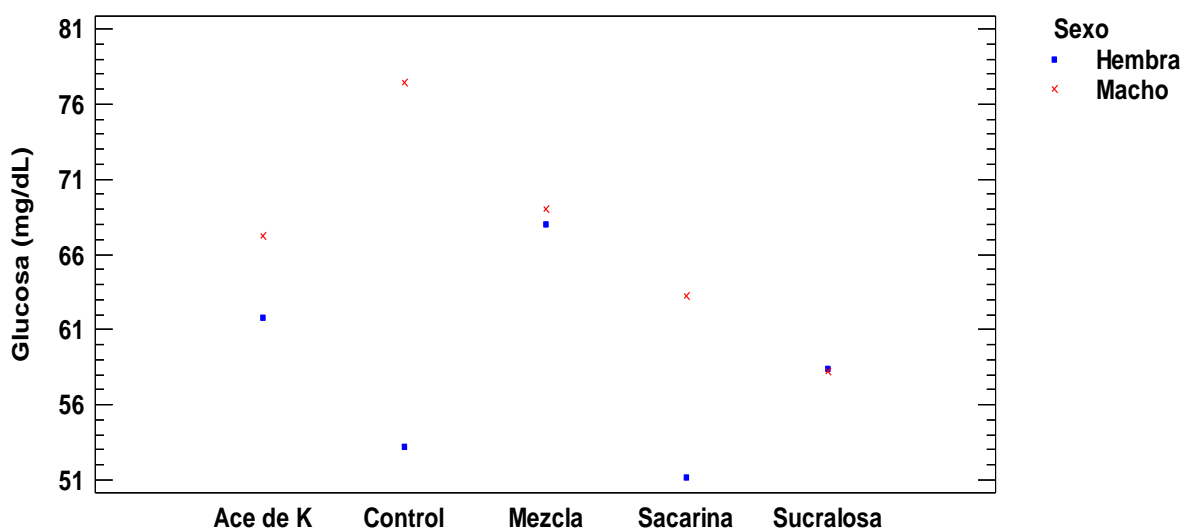
Tabla 4.26. Análisis de varianza multifactorial para la determinación de niveles séricos de glucosa a los 360 días del experimento

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Edulcorante	894.668	4	223.667	2.45	0.0619
B: Género	879.026	1	879.026	9.64	0.0035
INTERACCIONES					
AB	998.005	4	249.501	2.74	0.0424
RESIDUOS	3557.15	39	91.209		
TOTAL (CORREGIDO)	6389.06	48			

Gl: Grados de libertad

Finalmente, la interacción entre el edulcorante hipocalórico y el género del espécimen tuvo un valor *p* de la prueba igual a 0.04, por lo que, al ser menor que 0.05 se interpretó que hubieron diferencias significativas para esta interacción. Es decir que, para el mismo edulcorante hipocalórico administrado en diferente género, los niveles séricos de glucosa tendrán resultados diferentes, teniendo así una

influencia en un género, pero en el otro no. Para observar estos resultados de manera más clara se hizo la **Gráfica 4.21** en la que se observa que, en las ratas macho, el grupo control obtuvo los niveles séricos de glucosa más altos (77.4 mg/dL); mientras que en las ratas hembra fue el grupo que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame el de mayores niveles séricos de glucosa (68 mg/dL).



Gráfica 4.21. Interacciones entre los géneros macho y hembra para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 360 días de vida

Estos resultados indicaron que los niveles séricos de glucosa dependieron de factores propios del género de las ratas como el género, la edad y su metabolismo, ya que la dieta fue la misma para todos los especímenes.

4.5.2 Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días de experimentación

La segunda determinación de los niveles séricos de glucosa se realizó a los 410 días del experimento, aproximadamente 50 días después de la primera. En la **Tabla 4.27** se observa el resumen estadístico del grupo de las ratas macho de los valores obtenidos para cada grupo de edulcorante hipocalórico y el grupo control. En esta ocasión, solamente un grupo (sacarina) se encontró por debajo del intervalo

considerado como normal (62.0 - 174.4 mg/dL) para ratas macho en un periodo entre 41-70 semanas, lo correspondiente a los 410 días de experimentación, según lo reportado por Envigo (2008).

Tabla 4.27. Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 de experimento en ratas macho

<i>Grupo</i>	<i>Promedio (mg/dL)</i>	<i>Desviación estándar (mg/dL)</i>	<i>Coefficiente de variación</i>	<i>Mínimo (mg/dL)</i>	<i>Máximo (mg/dL)</i>
Ace de K	61.0	6.0	9.8%	54.0	69.0
Control	59.8	4.0	6.6%	56.0	65.0
Mezcla	74.4	6.9	9.2%	67.0	84.0
Sacarina	56.8	8.7	15.3%	49.0	68.0
Sucralosa	63.2	7.0	11.0%	58.0	75.0

A diferencia de la primera determinación, el grupo de sucralosa se estabilizó y alcanzó los valores de los límites normales. Los valores obtenidos fueron analizados mediante un análisis de varianza, en la **Tabla 4.28** se observan los resultados. El valor P de la prueba fue igual a 0.0057, por lo tanto, al ser menor que 0.05 se interpretó que hubieron diferencias significativas entre las medias de los niveles séricos de glucosa a los 410 días de los grupos. Es decir que, aunque los valores se encontraron dentro de los límites normales, el tipo de edulcorante hipocalórico consumido influyó en el resultado final de estos valores.

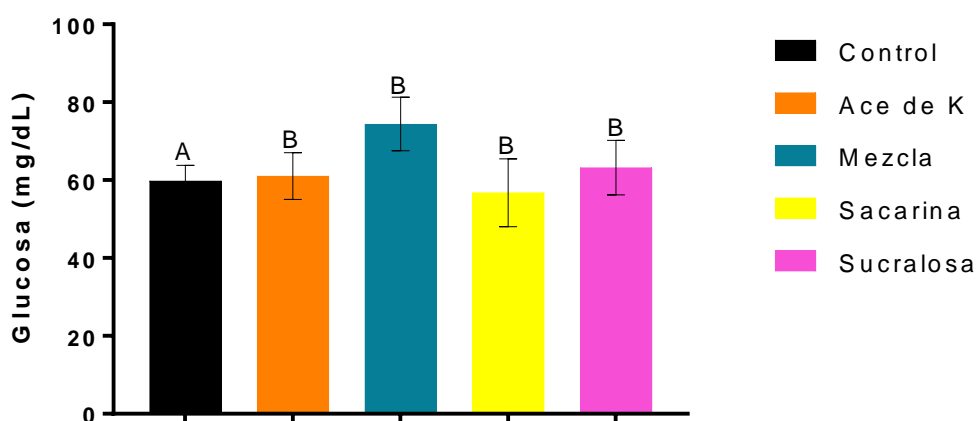
Tabla 4.28. Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días de experimento en ratas macho

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	875.408	4	218.852	5.11	0.0057
Intra grupos	813.55	19	42.8184		
Total (Corr.)	1688.96	23			

Gl: Grados de libertad

Para determinar entre qué grupos existió diferencia significativa, se realizó una prueba de Duncan con un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$). En la **Gráfica 4.22** se encuentran los resultados de esta prueba. El único grupo que fue diferente estadísticamente con los demás grupos fue el que ingirió la mezcla comercial de

acesulfame con aspartame, además de ser el que presentó los mayores niveles séricos de glucosa (74.4 ± 6.9 mg/dL). Los demás grupos fueron iguales estadísticamente entre sí. Aparentemente el consumo crónico de la mezcla comercial de acesulfame con aspartame aumentó los niveles séricos de triglicéridos en las ratas macho, ya que, entre la primera determinación y en esta, este grupo aumentó un 24% el valor de sus niveles. En el resto de los grupos disminuyó ligeramente. Por ello, con los resultados obtenidos, en la última determinación que se verá más adelante se podrá concluir si el consumo crónico de la mezcla comercial aumentó los niveles séricos de triglicéridos con respecto al grupo control en ratas macho.



Gráfica 4.22. Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días de experimento en ratas macho. Los grupos estadísticamente diferentes están representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$

Los resultados de los niveles séricos de glucosa a los 410 días en el grupo de las hembras se encuentran resumidos en la **Tabla 4.29**.

Tabla 4.29. Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días en ratas hembra

Grupo	Promedio (mg/dL)	Desviación estándar (mg/dL)	Coefficiente de variación	Mínimo (mg/dL)	Máximo (mg/dL)
Ace de K	55.2	9.1	16.4%	45.0	67.0
Control	50.4	5.0	10.0%	44.0	55.0
Mezcla	49.2	7.2	14.5%	40.0	60.0
Sacarina	51.4	8.9	17.4%	40.0	60.0
Sucralosa	64.8	9.6	14.9%	56.0	81.0

Solamente el intervalo del grupo control se encontró ligeramente por debajo del rango considerado como normal (57.6–159.26 mg/dL), según lo reportado por Envigo (2008) para un periodo entre 41-70 semanas de vida en ratas hembra. Los demás grupos tuvieron determinaciones con valores dentro del rango considerado como normales. Para definir si los grupos fueron diferentes estadísticamente se realizó un análisis de varianza.

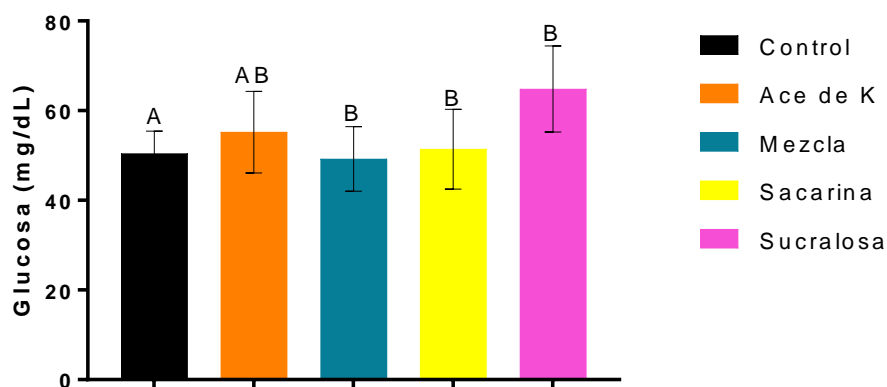
El resultado de este análisis se observa en la **Tabla 4.30**, el cual obtuvo un valor p de la prueba igual a 0.04, y, debido a que fue menor que 0.05 indicó que hubieron diferencias significativas entre las medias de los valores de la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días en ratas hembra. Esto quiere decir que el consumo de edulcorantes hipocalóricos influyó sobre el metabolismo de las ratas, el cual se vio reflejado en los niveles séricos de glucosa.

Tabla 4.30. Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días en ratas hembra

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
Entre grupos	803.2	4	200.8	3.03	0.0418
Intra grupos	1324.8	20	66.24		
Total (Corr.)	2128.0	24			

Gl: Grados de libertad

Para identificar los grupos que fueron diferentes estadísticamente entre sí, se realizó una prueba de Duncan con un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$) (**Gráfica 4.23**).



Gráfica 4.23 Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 de experimento en ratas hembra. Los resultados estadísticamente diferentes están representados por letras diferentes.

Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$

Se observa que el grupo que ingirió sucralosa, además de ser el que presentó los mayores niveles séricos de glucosa (64.8 mg/dL), fue diferente estadísticamente de los grupos que consumieron sacarina, control y la mezcla comercial de acesulfame con aspartame. Los demás grupos fueron iguales estadísticamente entre sí.

En comparación con la determinación previa (360 días), pareció indicar que el consumo crónico de sucralosa aumentó los niveles séricos de glucosa en ratas hembra, mientras que los demás edulcorantes mantuvieron estables sus niveles. De manera contraria, el grupo que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame disminuyó sus niveles séricos de glucosa (27%). Sin embargo, aún siguieron siendo iguales estadísticamente con el grupo control y los demás edulcorantes hipocalóricos. Por ello, con la finalidad de identificar si los factores del edulcorante hipocalórico consumido y el género de los especímenes influyeron directamente en los niveles séricos de glucosa a los 410 días de experimento, se realizó un análisis de varianza multifactorial. En la **Tabla 4.31** se observa el resultado de este análisis.

Tabla 4.31. Análisis de varianza multifactorial para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días de experimento

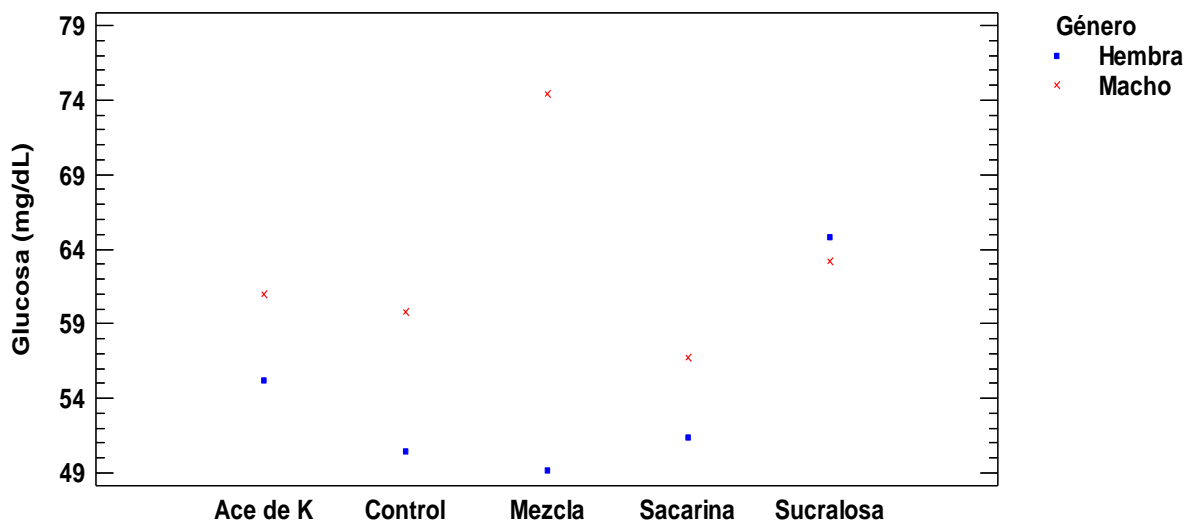
<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Edulcorante	700.323	4	175.081	3.19	0.0232
B: Género	950.84	1	950.84	17.34	0.0002
INTERACCIONES					
AB	992.505	4	248.126	4.53	0.0042
RESIDUOS	2138.35	39	54.8295		
TOTAL (CORREGIDO)	4829.1	48			

Gl: Grados de libertad

Para el efecto del edulcorante hipocalórico consumido obtuvo un valor igual a 0.0232; para el género, 0.0002 y, comparando los promedios generales de cada género, se obtuvo para las ratas macho 63.0 ± 6.5 mg/dL y para las ratas hembra 54.2 ± 8.0 mg/dL. Finalmente, para la interacción entre edulcorante y género, 0.004. Como los resultados de los tres factores fueron menores que 0.005 hubieron diferencias

significativas para cada uno. Esto quiere decir que el tipo de edulcorante hipocalórico consumido influyó directamente en los niveles séricos de glucosa en ratas macho y hembra. De igual manera, el género del espécimen fue un factor para que los niveles séricos de glucosa fueran distintos.

Finalmente, el mismo edulcorante hipocalórico consumido por los dos géneros, obtuvo resultados diferentes estadísticamente, esta interacción también tuvo una influencia directa sobre el resultado de los niveles séricos de glucosa a los 410 días. Es decir, en las ratas macho, el grupo que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame, fue el que presentó los mayores niveles séricos de glucosa; mientras que en las ratas hembra, fue el grupo que ingirió sacarina. Por su parte, en las ratas macho, los grupos que ingirieron sucralosa, acesulfame de potasio y sacarina fueron iguales estadísticamente con el grupo control. En las ratas hembra fueron los grupos acesulfame de potasio, sacarina y mezcla los que no presentaron diferencias significativas con el grupo control. Para hacer más evidente este comportamiento, en el **Gráfica 4.24** se observa el resultado de los edulcorantes hipocalóricos consumidos por ambos géneros.



Gráfica 4.24. Interacciones entre los géneros macho y hembra para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días de experimento

4.5.3 Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimentación

Finalmente, la última determinación de los niveles séricos de glucosa se realizó a los 480 días, aproximadamente 60 días después de la determinación previa. El resumen estadístico de los resultados para el grupo de los machos se encuentra en la **Tabla 4.32**, en la que nuevamente el rango del grupo que ingirió sacarina se encontró por debajo de los límites establecidos como normales (62.0 - 174.4 mg/dL) por Envigo (2008), para un periodo de 41-70 semanas de vida. Tanto el grupo control, como el grupo que ingirió sacarina disminuyeron sus niveles séricos de glucosa desde la primera determinación (a los 360 días) hasta esta determinación en un 20%.

Tabla 4.32. Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimento en ratas macho

Grupo	Promedio (mg/dL)	Desviación estándar	Coefficiente de variación	Mínimo (mg/dL)	Máximo (mg/dL)
Ace de K	64.2	4.7	7.3%	58.0	71.0
Control	61.2	7.6	12.4%	53.0	70.0
Mezcla	64.2	5.7	8.9%	57.0	71.0
Sacarina	48.0	3.0	6.1%	45.0	51.0
Sucralosa	61.2	4.4	7.2%	56.0	67.0

Con el fin de hacer más evidente el cambio en los niveles séricos de glucosa en ratas macho desde la primera determinación (360 días) hasta la última determinación (480 días) se evaluó el porcentaje de cambio (**Tabla 4.33**).

Tabla 4.33. Porcentaje de cambio de la determinación de los niveles séricos de glucosa en ratas macho desde la determinación a los 360 días hasta la determinación a los 480 días

Control	% Cambio
Ace de k	-4.5
Control	-20.9
Mezcla	-7.0
Sacarina	-24.2
Sucralosa	5.2

En ella, todos los grupos disminuyeron sus niveles séricos de glucosa, siendo los grupos del control (20.9 %) y la sacarina (24.2 %) los de mayor descenso, excepto el

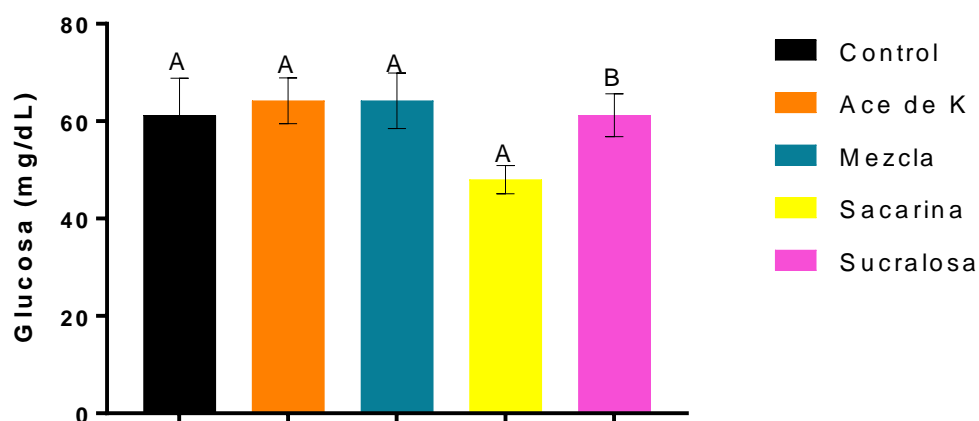
grupo que ingirió sucralosa, que fue el único en el que los niveles séricos de glucosa aumentaron (5.2%). Para determinar si esta disminución en los niveles séricos de glucosa representó una diferencia estadísticamente significativa se realizó un análisis de varianza con un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$). En la **Tabla 4.34** se observa el resultado de este análisis el cual tuvo un valor P de la prueba igual a 0.0017, menor que 0.05 y, por ende, con diferencias significativas entre las medias de los niveles séricos de glucosa a los 480 días entre los grupos. Es decir, que el consumo crónico de edulcorantes hipocalóricos influyó en los niveles séricos de glucosa después de 480 días de experimento.

Tabla 4.34. Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días en ratas macho

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
Entre grupos	765.3	4	191.325	6.57	0.0017
Intra grupos	553.2	19	29.1158		
Total (Corr.)	1318.5	23			

Gl: Grados de libertad

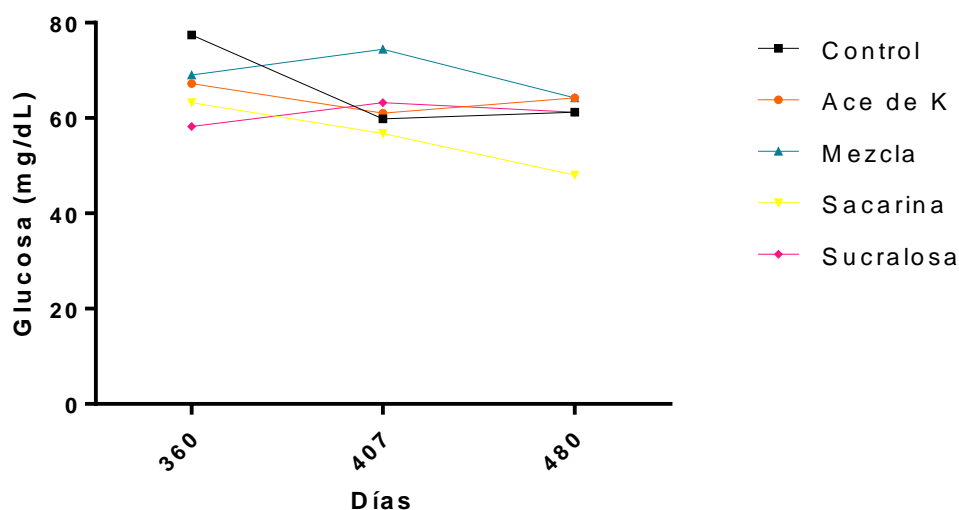
Para identificar entre qué grupos existieron diferencias significativas se realizó una prueba de Duncan con un nivel de confianza del 95%. Posteriormente, se construyó la **Gráfica 4.25** para representar los grupos estadísticos y que la observación pudiera realizarse de una manera más clara.



Gráfica 4.25 Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimento en ratas macho. Los grupos diferentes estadísticamente están representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$

Únicamente el grupo que ingirió sacarina fue diferente estadísticamente y menor (48 mg/dL) del resto de los grupos, esto quiere decir que el consumo crónico de sacarina disminuyó los niveles séricos de glucosa incluso por debajo de los niveles considerados como normales lo que representa un efecto poco ideal.

Con el objetivo de observar de manera gráfica en los resultados de la determinación de los niveles séricos de glucosa durante las 3 determinaciones se realizó la **Grafica 4.26**. Se observó que no existió una tendencia definida entre los niveles séricos del grupo de los machos



Gráfica 4.26. Determinación de los niveles séricos de glucosa en ratas macho durante las 3 mediciones realizadas

Sin embargo, se vio que en la primera determinación el grupo control obtuvo los mayores niveles de glucosa, conforme avanzó el tiempo y el consumo de edulcorantes hipocalóricos, aumentaron ligeramente los niveles séricos de glucosa de otros grupos como el que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame o el que ingirió acesulfame de potasio, en comparación con el grupo control. Los niveles séricos de todos los grupos fueron menores al comparar la última determinación realizada con la primera. Ninguna de estas variaciones resultó al final en diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la determinación de los niveles séricos a los 480 días para el grupo de las ratas hembra, el resumen estadístico se observa en la **Tabla 4.35**. Todos los grupos se encontraron dentro del rango considerado como normal (57.6–159.26 mg/dL) establecidos por Envigo (2008) para un periodo de vida de 41-70 semanas de vida. Sin embargo, en el grupo de las hembras no se observó una tendencia de disminución de los niveles séricos desde la primera hasta la última determinaciones realizadas.

Tabla 4.35. Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimento en ratas hembra

<i>Grupo</i>	<i>Promedio (mg/dL)</i>	<i>Desviación estándar (mg/dL)</i>	<i>Coeficiente de variación</i>	<i>Mínimo (mg/dL)</i>	<i>Máximo (mg/dL)</i>
Ace de K	55.0	8.3	15.2%	47.0	69.0
Control	54.8	5.8	10.6%	49.0	62.0
Mezcla	63.0	10.2	16.7%	46.0	72.0
Sacarina	56.2	8.4	15.0%	47.0	67.0
Sucralosa	63.6	5.6	8.9%	56.0	70.0

Para determinar la existencia de diferencias significativas entre los grupos se realizó un análisis de varianza con un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$), el cual se aprecia en la **Tabla 4.36**.

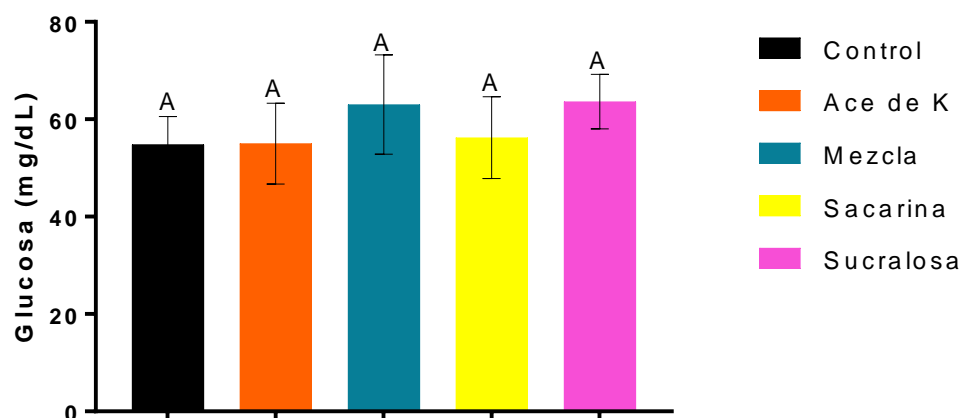
Tabla 4.36. Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimento en ratas hembra

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
Entre grupos	387.44	4	96.86	1.56	0.2239
Intra grupos	1242.8	20	62.14		
Total (Corr.)	1630.24	24			

Gl: Grados de libertad

El resultado del valor p de la prueba fue igual a 0.22 por lo que se interpretó que no hubieron diferencias significativas entre las medias de los valores de los niveles séricos de glucosa a los 480 días, en ratas hembra. En este caso, el consumo crónico de edulcorantes hipocalóricos no modificó los niveles séricos de glucosa.

En la **Gráfica 4.27** se observan los 5 grupos ordenados, a pesar de que el grupo que ingirió sucralosa y el grupo que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame obtuvieron valores ligeramente más elevados que el grupo control, la diferencia no fue suficiente para generar diferencias significativas estadísticamente.



Gráfica 4.27 Determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimento en ratas hembra. Valores promedio + DS

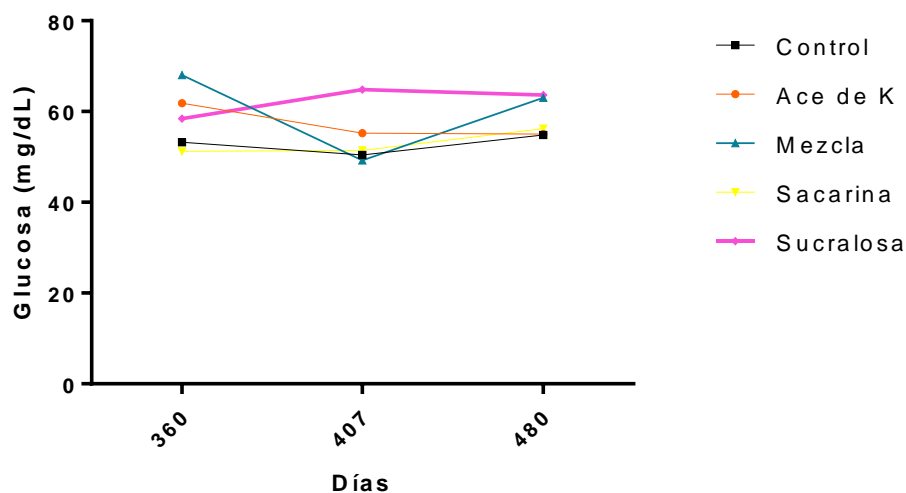
De igual manera, para evidencia el cambio en los niveles séricos de glucosa en ratas hembra se realizó el porcentaje de cambio, los resultados se observan en la **Tabla 4.37**.

Tabla 4.37. Porcentaje de cambio de la determinación de los niveles séricos de glucosa en ratas hembra desde la determinación a los 360 días hasta la determinación a los 480 días

Grupo	% Cambio
Ace de k	-11.0
Control	3.0
Mezcla	-7.4
Sacarina	9.8
Sucralosa	8.9

En general, los valores de los niveles séricos de glucosa se mantuvieron estables entre las tres determinaciones, excepto el grupo que ingirió acesulfame de potasio, el cual, disminuyó aproximadamente un 11% desde la primera determinación hasta la

última. Además, los grupos que ingirieron sucralosa y sacarina aumentaron aproximadamente 8%. Sin embargo, en los tres casos estas variaciones no representaron una diferencia significativa. Por ello, en el grupo de las hembras, el consumo crónico de edulcorantes hipocalóricos no tuvo influencia sobre los niveles séricos de glucosa. De igual manera que en el grupo de las ratas macho, la **Gráfica 4.28** se hizo para ver una tendencia en los resultados de los niveles séricos de glucosa durante el tiempo de experimento. No se observó una tendencia clara en los grupos, excepto en el que ingirió acesulfame de potasio donde aparentemente se promovió la disminución de los niveles séricos de glucosa. Por su parte, el grupo que ingirió sacarina tuvo un efecto contrario, pues los niveles séricos de glucosa aumentaron desde la primera determinación. En el grupo que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame se observó un descenso muy inesperado en la segunda determinación, por lo que no se lograron identificar las causas de este efecto.



Gráfica 4.28 Determinaciones de los niveles séricos de glucosa durante el experimento en ratas hembra

Finalmente, con el objetivo de identificar si los factores del edulcorante hipocalórico consumido, el género de la especie y el tiempo durante el cual se administraron los edulcorantes hipocalóricos tuvieron una influencia sobre los niveles séricos de glucosa se realizó un análisis de varianza multifactorial con un nivel de confianza del 95%. El resultado de este análisis se observa en la **Tabla 4.38**, en el cual los factores

de: edulcorante hipocalórico, tiempo y género del espécimen tuvieron valores menores a 0.05, hubieron diferencias significativas. Es decir, de manera individual, el tipo de edulcorante consumido influyó para que los valores de las determinaciones de glucosa fueran diferentes. El género del edulcorante fue el otro factor, esto quiere decir que el consumo de edulcorantes hipocalóricos no se comportó de la misma manera en el grupo de las ratas macho que en las ratas hembra. Por último, el factor tiempo, tuvo influencia en los valores séricos de glucosa ya que, al ser un experimento de larga duración, el consumo prolongado de edulcorantes hipocalóricos resultó en diferentes valores de los niveles séricos de glucosa, según el tiempo de consumo del edulcorante.

Tabla 4.38. Análisis de varianza (ANDEVA) multifactorial para la determinación de los niveles séricos de glucosa

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Edulcorante	1602.59	4	400.646	6.01	0.0002
B: Género	1319.85	1	1319.85	19.81	0.0000
C:Tiempo	538.152	2	269.076	4.04	0.0201
INTERACCIONES					
AB	914.181	4	228.545	3.43	0.0109
AC	839.213	8	104.902	1.57	0.1398
BC	269.1	2	134.55	2.02	0.1374
ABC	1357.17	8	169.646	2.55	0.0136
RESIDUOS	7796.28	117	66.6349		
TOTAL (CORREGIDO)	14674.2	146			

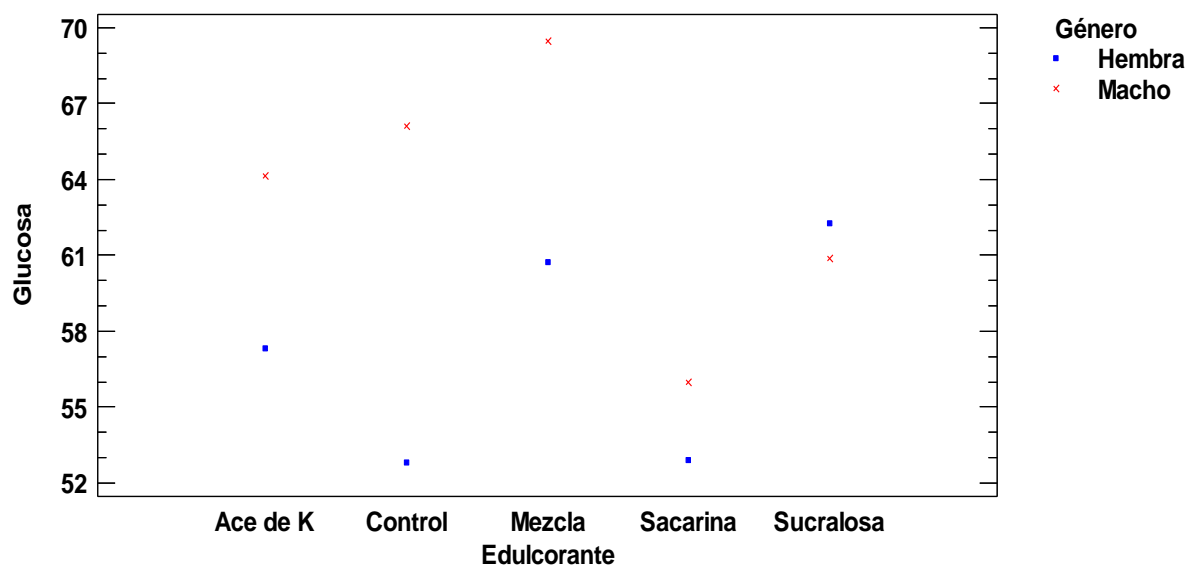
Gl: Grados de libertad

Las únicas interacciones que tuvieron valores menores a 0.05 fueron: la interacción entre el edulcorante y el género, así como la interacción de los tres efectos (edulcorante no nutritivo o hipocalórico, género de la especie y tiempo). Como se mencionó, el consumo de los edulcorantes hipocalóricos tuvo un comportamiento diferente entre los dos géneros. Además de que durante el tiempo este comportamiento también tuvo variaciones. Para que el efecto de estos factores se observara de manera más evidente se realizó la **Gráfica 4.29**, en donde se muestran

las interacciones del edulcorante hipocalórico consumido, en los dos géneros del espécimen durante los 480 días de experimentación.

Como una conclusión preliminar se puede decir que el consumo crónico de edulcorantes no nutritivos pudo influir directamente sobre los niveles séricos de glucosa. La variación de los niveles dependió del tipo de edulcorante hipocalórico consumido, del género de la especie y del tiempo de consumo, además de otros factores no considerados en este experimento como fueron el tipo de alimentación y la actividad física por lo que, en conjunto resulta en una combinación de factores los necesarios para afectar negativa o positivamente estos niveles.

4.6 Determinación de los niveles séricos de triglicéridos



Gráfica 4.29. Gráfica de interacciones entre los géneros macho y hembra para la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días de experimento

4.6.1 Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimentación

La determinación de los niveles séricos de triglicéridos se realizó de manera análoga a la determinación de glucosa, como se mencionó en la metodología, *in vitro*, con un periodo de 6 a 8 horas de ayuno, en promedio cada 60 días, con ayuda equipo del Accutrend plus®, de la marca Roche. Los resultados se presentan a continuación.

De igual manera que con los resultados anteriores, se realizó la comparación entre grupo control y los edulcorantes hipocalóricos, así como por género. En la **Tabla 4.39** se presentan los valores promedio del grupo de las ratas macho para cada grupo de edulcorantes hipocalóricos y el grupo control, los cuales se encontraron dentro del intervalo considerado como normales (24.5–331mg/dL), según lo reportado por Envigo (2008) para un periodo entre 41-70 semanas de vida, las cuales corresponden a los 360 días del experimento.

Tabla 4.39. Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días del experimento en ratas macho

Grupo	Promedio (mg/dL)	Desviación estándar	Coficiente de variación
Ace K	152.8	25.4	16.6%
Control	115.8	20.6	17.8%
Mezcla	147.8	32.9	22.3%
Sacarina	125.5	4.0	3.2%
Sucralosa	117.8	13.8	11.7%

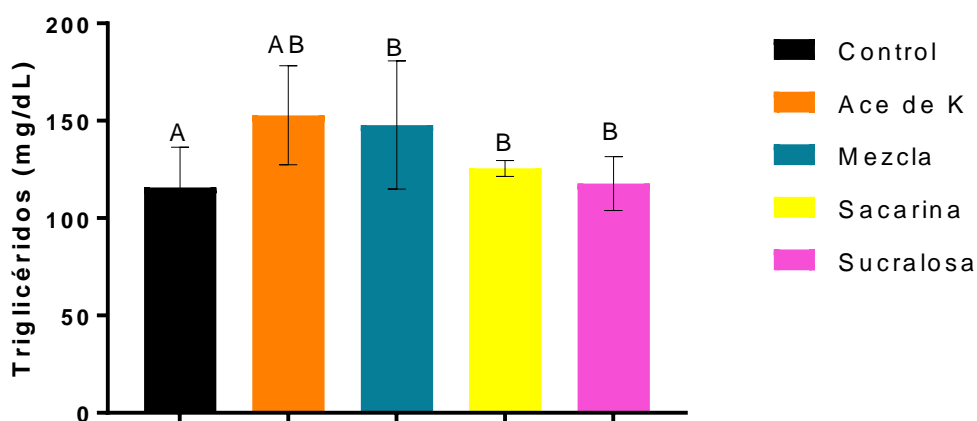
Los valores obtenidos siguieron una distribución normal (**ANEXO F**), por lo que se realizó un análisis de varianza para determinar si los grupos fueron iguales estadísticamente entre sí. En la **Tabla 4.40** se aprecia este análisis, el cual obtuvo un valor P de la prueba igual a 0.046, debido a que fue menor a 0.05 se interpretó que hubieron diferencias significativas para las medias de los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho. Es decir que, el tipo de edulcorante hipocalórico consumido tuvo influencia en el metabolismo de las ratas, misma que se reflejó en los niveles séricos de triglicéridos.

Tabla 4.40. Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimento en ratas macho

Fuente	Suma de cuadrados	GI	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	5899.76	4	1474.94	2.97	0.046
Intra grupos	9428.2	19	496.221		
Total (Corr.)	15328.0	23			

GI: Grados de libertad

Para identificar entre qué grupos existieron diferencias significativas y determinar si el consumo crónico de edulcorantes hipocalóricos modificó los niveles séricos de triglicéridos de las ratas macho en comparación con el grupo control, se realizó una prueba de Duncan con un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$). En la **Gráfica 4.30** se observa, además de los grupos estadísticos, que el grupo que ingirió acesulfame de potasio fue diferente estadísticamente y mayor (152 ± 25.4 mg/dL) que el grupo control (115.8 ± 20.6 mg/dL) y el grupo que ingirió sucralosa (117.8 ± 13.8 mg/dL). Los demás grupos fueron iguales estadísticamente frente al grupo control.



Gráfica 4.30. Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimento en ratas macho. Los grupos diferentes estadísticamente están representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$

A pesar de que se presentaron diferencias significativas entre los niveles séricos de triglicéridos, únicamente el consumo crónico de acesulfame de potasio modificó los niveles séricos de triglicéridos de las ratas macho en comparación con el grupo control. Para determinar si el resto de los edulcorantes hipocalóricos modificó los niveles séricos de triglicéridos se analizaron dos determinaciones más. Estos resultados indicaron que, en condiciones de un alimento balanceado e igual nivel de actividad física entre todos los grupos, el consumo crónico de acesulfame de potasio aumentó los niveles séricos de triglicéridos, a pesar de mantenerse dentro de los límites considerados como normales, en comparación con el grupo control que solamente ingirió agua potable.

Los resultados de la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días en las ratas hembra se encuentran resumidos en la **Tabla 4.41**. Éstos también se encontraron dentro de los límites reportados como normales en ratas hembra, (14.88–381.5 mg/dL) (Envigo, 2008) para un período entre 41-70 semanas de vida, lo equivalente a los 360 días. Las desviaciones estándar en los grupos control y en el que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame fueron muy altas, así como el número de muestra tan pequeño, fueron razones por las que se dificultó encontrar diferencias significativas mediante el análisis estadístico realizado.

Tabla 4.41. Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimento en ratas hembra

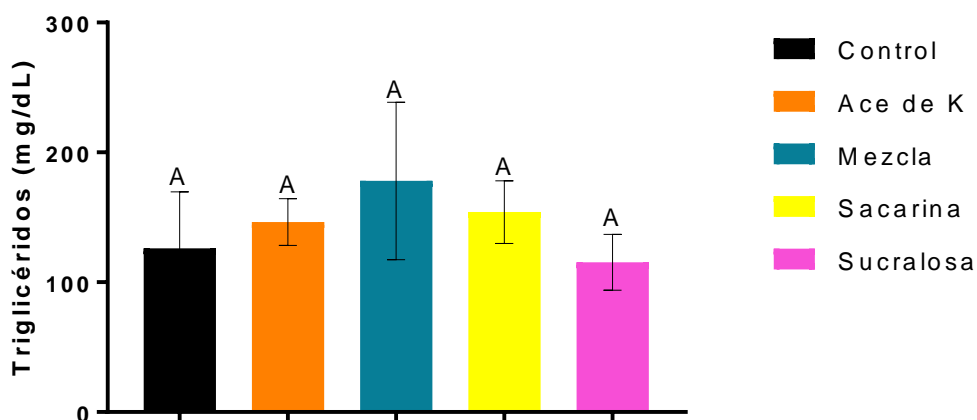
Grupo	Promedio (mg/dL)	Desviación estándar (mg/dL)	Coefficiente de variación (mg/dL)	Mínimo (mg/dL)	Máximo (mg/dL)
Ace de K	146.4	18.1	12.3%	126.0	166.0
Control	126.2	43.5	34.5%	92.0	198.0
Mezcla	178.0	60.7	34.1%	121.0	247.0
Sacarina	154.0	24.1	15.7%	129.0	190.0
Sucralosa	115.4	21.4	18.6%	93.0	149.0

A pesar de tener desviaciones estándar tan altas, los datos tuvieron una distribución normal y fueron analizados mediante un análisis de varianza. El resultado de este análisis se observa en la **Tabla 4.42**, el cual tuvo un valor P de la prueba igual a 0.11, por lo que al ser mayor que 0.05, indicó que no hubieron diferencias significativas en las medias de los niveles séricos de triglicéridos entre los grupos de edulcorantes y el grupo control. Es decir, que el tipo de edulcorante hipocalórico consumido no influyó en los niveles séricos de triglicéridos, en ratas hembra con una alimentación balanceada y el mismo nivel de actividad física.

Tabla 4.42 Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimento en ratas hembra

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-p
Entre grupos	11982.8	4	2995.7	2.16	0.11
Intra grupos	27771.2	20	1388.56		
Total (Corr.)	39754.0	24			

En la **Gráfica 4.31** se observa que los grupos que ingirieron edulcorantes hipocalóricos y el grupo control fueron homogéneos entre sí. También fue posible observar el efecto de las desviaciones estándar tan elevadas que producen que no exista una diferencia significativa entre ellos. Sin embargo, la media del grupo que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame fue 20% mayor que el grupo control o el grupo que ingirió sucralosa, por lo que resultará de gran interés analizar los resultados de las siguientes determinaciones para concluir si, finalmente, esta tendencia se mantuvo y representó una diferencia significativa entre estos grupos.



Gráfica 4.31. Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimento en ratas hembra. Valores promedio + DS

Para determinar qué factores influyeron en las alteraciones de los niveles séricos de triglicéridos se realizó un análisis multifactorial. El resultado se observa en la **Tabla 4.43**. Los niveles séricos de triglicéridos fueron alterados directamente por los edulcorantes hipocalóricos, ya que el valor P de la prueba para este efecto fue igual a 0.008, al ser menor que 0.05 se interpretó que hubieron diferencias significativas. El efecto del género tuvo un valor igual a 0.18, no habiendo diferencias significativas atribuibles al género de los especímenes. Es decir, que el género no influyó en los valores de los niveles séricos de triglicéridos y éstos fueron homogéneos entre machos y hembras.

Finalmente, la interacción entre el edulcorante y el género tuvo un valor igual a 0.57 que, siendo mayor de 0.05, no hubieron diferencias significativas. Esto significa que el mismo edulcorante hipocalórico en cualquiera de los dos géneros se comportó de una forma estadísticamente igual.

Por tanto, las diferencias entre los valores de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimentación pudieron ser producto de la edad y metabolismo de las ratas; además de que, en el caso de las ratas macho, los edulcorantes: acesulfame de potasio y mezcla de acesulfame con aspartame, aumentaron significativamente los niveles séricos de triglicéridos.

Tabla 4.43. Análisis de varianza (ANDEVA) multifactorial para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días de experimento

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Edulcorante	15042.3	4	3760.57	3.94	0.0088
B: Género	1773.7	1	1773.7	1.86	0.1805
INTERACCIONES					
AB	2803.1	4	700.774	0.73	0.5739
RESIDUOS	37199.4	39	953.831		
TOTAL (CORREGIDO)	56784.5	48			

4.6.2 Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimentación

Los resultados para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos se presentan a continuación. En la **Tabla 4.44**, se encuentra el resumen estadístico para los niveles séricos de triglicéridos en ratas macho, los cuales se encontraron dentro de los límites considerados como normales (62.0 - 174.4 mg/dL) (Envigo, 2008), para un tiempo de vida entre 41-70 semanas. Estos niveles se mantuvieron dentro de este rango y, aparentemente, no presentaron una variación tan amplia como los niveles séricos de glucosa. Posteriormente, mediante un análisis de varianza, se realizó el análisis estadístico correspondiente, para identificar si las

medias de los niveles séricos de triglicéridos entre cada grupo que ingirió el edulcorante hipocalórico diferente y el grupo control fueron iguales

Tabla 4.44. Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 de experimento en ratas macho

Grupo	Promedio (mg/dL)	Desviación estándar	Coefficiente de variación	Mínimo (mg/dL)	Máximo (mg/dL)
Ace de K	122.4	8.0	6.6%	58.0	71.0
Control	128.2	14.4	11.2%	53.0	70.0
Mezcla	126.4	15.6	12.4%	57.0	71.0
Sacarina	99.0	11.0	11.1%	45.0	51.0
Sucralosa	121.4	13.8	11.4%	56.0	67.0

. En la **Tabla 4.45** se observa que, el resultado del valor p de la prueba fue igual a 0.03, menor que 0.05 y, por tanto, con diferencias significativas entre las medias de los valores de los niveles séricos de triglicéridos. Es decir, que el tipo de edulcorante hipocalórico consumido influyó directamente en el valor de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimentación.

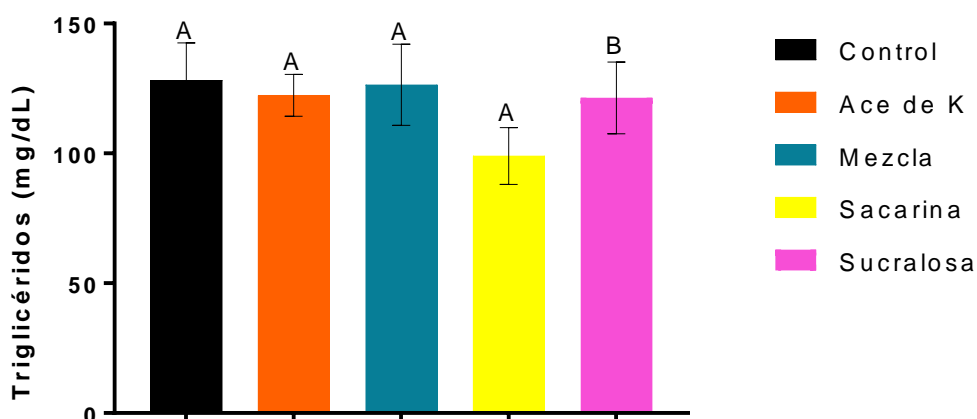
Tabla 4.45. Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 de experimento en ratas macho

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-p
Entre grupos	2340.93	4	585.233	3.48	0.03
Intra grupos	3192.4	19	168.021		
Total (Corr.)	5533.33	23			

Gl: Grados de libertad

Debido a que se determinó que hubieron diferencias entre los grupos, se realizó una prueba de Duncan, con un nivel de confianza del 95% ($\alpha=0.05$), para poder identificar entre qué grupos existió dicha diferencia. El resultado de esta prueba se observa en la **Gráfica 4.32**. Indicó que el grupo control junto con los grupos que consumieron la mezcla comercial de acesulfame con aspartame, acesulfame de potasio y sucralosa fueron iguales estadísticamente entre sí. El grupo que ingirió sacarina fue diferente estadísticamente de los demás grupos obteniendo, además, con el menor valor (99 mg/dL) para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimentación en ratas macho. En comparación con la determinación previa, el

valor de los niveles séricos de triglicéridos en el grupo control aumentó casi un 11%, mientras que en el grupo que ingirió sucralosa disminuyó casi un 27%, por su parte, el grupo que ingirió sacarina disminuyó un 21%. Aunque todos los niveles se mantuvieron dentro de los límites normales, aparentemente la sacarina y la sucralosa promovieron la disminución de los niveles séricos de triglicéridos. Por su parte, el grupo control aumentó ligeramente estos niveles.



Gráfica 4.32 Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimento en ratas macho. Los grupos diferentes estadísticamente están representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$

Para el grupo de las hembras, el resumen estadístico del resultado de la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días se muestra en la **Tabla 4.46**.

Tabla 4.46 Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimento en ratas hembra

Grupo	Promedio (mg/dL)	Desviación estándar (mg/dL)	Coefficiente de variación	Mínimo (mg/dL)	Máximo (mg/dL)
Ace de K	137.0	51.2	37.4%	95.0	213.0
Control	124.0	37.2	30.0%	100.0	189.0
Mezcla	160.6	19.2	12.0%	129.0	181.0
Sacarina	137.2	19.4	14.1%	120.0	168.0
Sucralosa	122.8	16.3	13.3%	101.0	140.0

De igual manera que con el grupo de los machos, todos los grupos se encontraron dentro del rango considerado como normal (14.88 – 381.5 mg/dL) por Envigo (2008) para un periodo de vida entre 41-70 semanas. Los valores obtenidos por el grupo de las hembras fueron, en promedio, 15% mayores que los valores obtenidos por el grupo de los machos, a excepción del grupo control en el cual fueron ligeramente menores (3%).

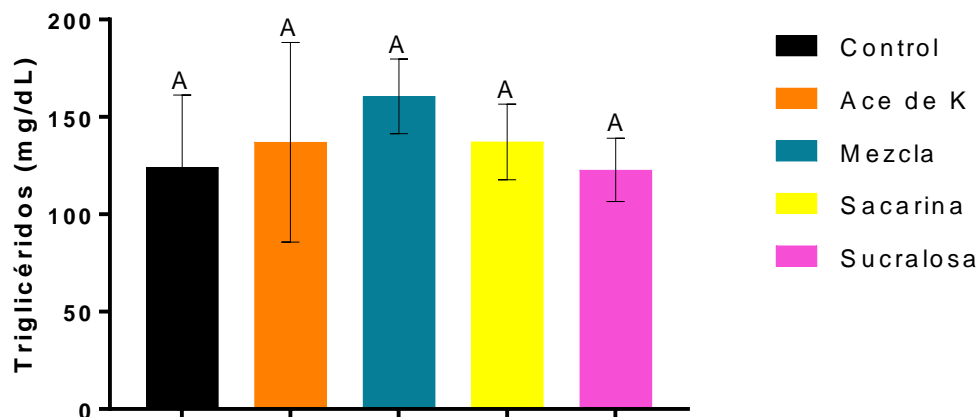
Para identificar si las medias de los grupos fueron iguales estadísticamente se realizó un análisis de varianza con un 95% de confianza. En la **Tabla 4.47** se observa que el valor *p* de la prueba fue igual a 0.36 y, por ser mayor de 0.05 indicó que no hubieron diferencias significativas entre las medias de los valores de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días para el grupo de las hembras.

Tabla 4.47 Análisis de varianza para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimento en ratas hembra

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
Entre grupos	4626.64	4	1156.66	1.15	0.3614
Intra grupos	20088.8	20	1004.44		
Total (Corr.)	24715.4	24			

Gl: Grados de libertad

A pesar de que mediante el análisis de varianza no se encontraron diferencias significativas entre las medias de los valores de cada grupo, en la **Gráfica 4.33** se observó una diferencia de un 23% entre el grupo que ingirió la mezcla comercial de acesulfame con aspartame y el grupo que ingirió sucralosa. Sin embargo, esto se debió a que existió una desviación estándar muy amplia en los resultados de estos grupos; es decir, los resultados se encontraron muy dispersos entre sí y al realizar la prueba con las medias no se obtuvieron diferencias significativas, además de una variabilidad muy amplia dentro de los grupos. Estos resultados, en comparación con la determinación previa, se mantuvieron estables, a excepción del grupo que ingirió sacarina, el cual aumentó sus niveles séricos de triglicéridos alrededor de un 6%, los demás grupos disminuyeron ligeramente sus valores, en promedio 5%, respecto con la determinación previa.



Gráfica 4.33. Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimento en ratas hembra. Valores promedio + DS

Con el objetivo de identificar si los factores del edulcorante no nutritivo o hipocalórico consumido, así como el género del espécimen influyeron directamente en la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimentación se realizó un análisis de varianza multifactorial. El resultado de este análisis se observa en la **Tabla 4.48**, siendo el valor de p de la prueba para el efecto del edulcorante hipocalórico igual a 0.20, por lo que al ser mayor que 0.05 se interpretó como que no hubieron diferencias significativas. Es decir, que el edulcorante hipocalórico no afectó directamente los niveles séricos de triglicéridos. El efecto producido por el género tuvo un valor igual a 0.02, por lo que al ser menor que 0.05, indicó que hubieron diferencias significativas. Es decir, que los valores obtenidos de los niveles séricos de triglicéridos no fueron iguales estadísticamente entre las ratas macho (119.5 ± 12.6 mg/dL) y hembra (136.3 ± 28.7 mg/dL).

Finalmente, la interacción entre el edulcorante hipocalórico y el género fue igual a 0.23, no habiendo diferencias significativas y concluyéndose que el mismo edulcorante no nutritivo causó efectos similares en ambos géneros y no hubo alguna interacción significativa que haya modificado los niveles séricos de triglicéridos.

Tabla 4.48. Análisis de varianza multifactorial para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días de experimento

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Edulcorante	3686.06	4	921.516	1.54	0.2086
B:Género	3458.36	1	3458.36	5.79	0.0209
INTERACCIONES					
AB	3479.66	4	869.916	1.46	0.2338
RESIDUOS	23281.2	39	596.954		
TOTAL (CORREGIDO)	33378.2	48			

Gl: Grados de libertad

4.6.3 Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimentación

Finalmente, se muestran los resultados de la última determinación de los niveles séricos de triglicéridos, realizada a los 480 días del experimento. El resumen estadístico para el grupo de los machos se observa en la **Tabla 4.49**.

Tabla 4.49. Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimento en ratas macho

<i>Grupo</i>	<i>Promedio (mg/dL)</i>	<i>Desviación estándar (mg/dL)</i>	<i>Coefficiente de variación</i>	<i>Mínimo (mg/dL)</i>	<i>Máximo (mg/dL)</i>
Ace de K	112.0	14.5	12.9%	99.0	132.0
Control	128.8	8.7	6.8%	119.0	140.0
Mezcla	119.2	17.6	14.8%	101.0	144.0
Sacarina	101.8	4.6	4.5%	95.0	105.0
Sucralosa	99.6	9.2	9.2%	87.0	109.0

Todos los grupos se encontraron dentro del rango considerado como normal (62.0 - 174.4 mg/dL) (Envigo, 2008) para un periodo de 41-70 semanas de vida, lo correspondiente a los 480 días. El grupo control aumentó aproximadamente un 11% el valor promedio de los niveles séricos de triglicéridos desde la primera determinación hasta esta última. Sin embargo, para determinar si hubieron diferencias significativas, entre los grupos a los 480 días de experimento, se realizó un análisis de varianza con un nivel de confianza del 95%.

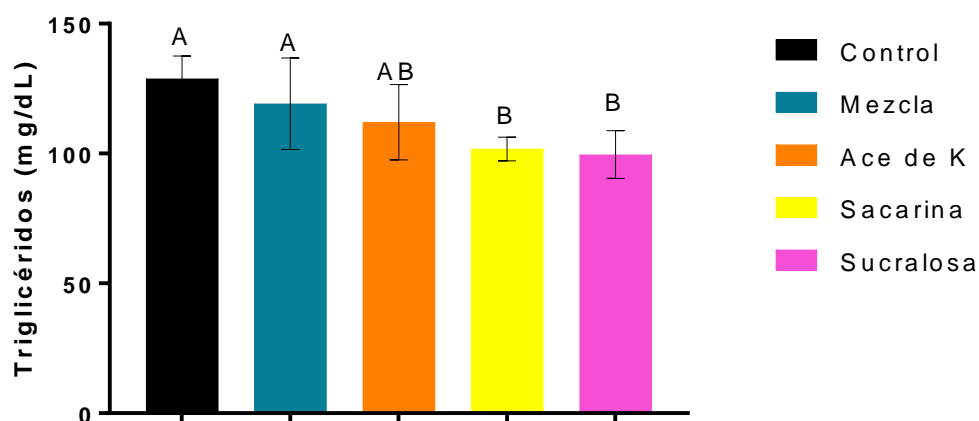
Los resultados del análisis estadístico se observan en la **Tabla 4.50**, con un valor p de la prueba igual a 0.0072, con lo que las medias de los niveles séricos de triglicéridos fueron diferentes estadísticamente. Es decir, el consumo crónico de edulcorantes hipocalóricos en ratas macho tuvo influencia en los niveles séricos de triglicéridos.

Tabla 4.50. Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimento en ratas macho

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
Entre grupos	2847.41	4	711.852	4.86	0.0072
Intra grupos	2783.55	19	146.503		
Total (Corr.)	5630.96	23			

Gl: Grados de libertad

Para determinar entre qué grupos hubieron diferencias significativas, se realizó una prueba de Duncan con un nivel de confianza del 95%. En la **Gráfica 4.34** se expusieron los resultados de esta prueba, además de separar los grupos diferentes estadísticamente. El grupo control (128.8 ± 8.7 mg/dL) fue diferente significativamente y mayor, en comparación con el grupo que ingirió sacarina (101.8 ± 4.6 mg/dL) y con el que ingirió sucralosa (99.6 ± 9.2 mg/dL).



Gráfica 4.34. Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimento en ratas macho. Los grupos diferentes están representados por letras diferentes. Prueba de Duncan $\alpha = 0.05$

Los grupos que ingirieron la mezcla comercial de acesulfame con aspartame y acesulfame de potasio fueron iguales estadísticamente con el grupo control. Por su

parte, el grupo que ingirió acesulfame de potasio fue igual estadísticamente con los grupos que ingirieron sacarina y sucralosa.

De manera análoga a las determinaciones de glucosa, se hizo la **Gráfica 4.35** con el objetivo de identificar alguna tendencia entre los resultados de los niveles séricos de triglicéridos durante el tiempo. Aparentemente, en la mayoría de los grupos se observó una tendencia de disminución de los niveles séricos de triglicéridos, con excepción del grupo control, el cual fue el único que aumentó.

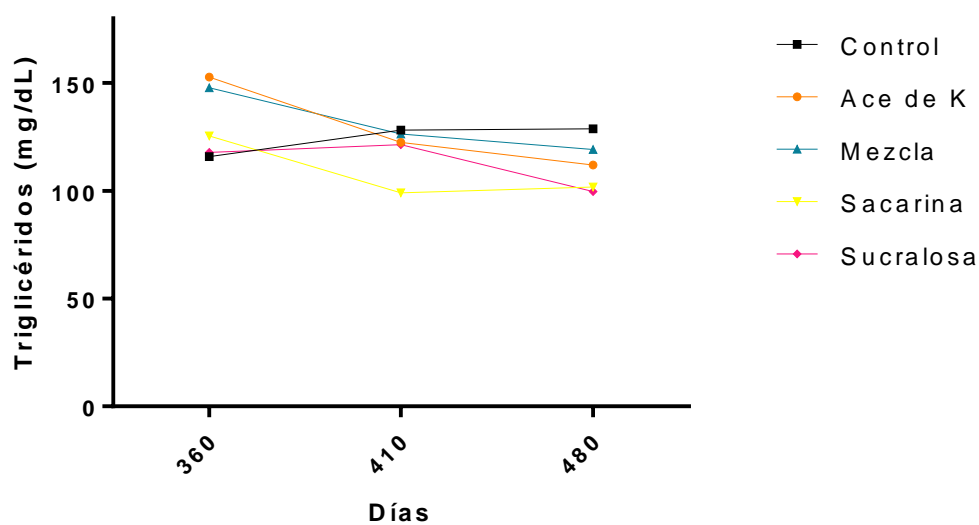


Gráfico 4.35. Determinación de los niveles séricos de triglicéridos durante los 480 días de experimento en ratas macho

Para observar de manera más evidente el cambio en los niveles séricos de triglicéridos durante las tres determinaciones realizadas, se realizó el porcentaje de cambio desde la primera (360 días) hasta la última (480 días) determinaciones.

Los resultados se observan en la **Tabla 4.51**. Se determinó que el único grupo que aumentó los niveles séricos de triglicéridos fue el grupo control, mientras que el grupo que ingirió acesulfame de potasio fue el que tuvo una mayor disminución de estos niveles (26%).

Tabla 4.51. Porcentaje de cambio de la determinación de los niveles séricos de triglicéridos, en ratas macho desde los 360 días hasta la determinación a los 480 días

Grupo	% de cambio
Control	11%
Ace de K	-26%
Mezcla	-19%
Sacarina	-18%
Sucralosa	-16%

Los resultados de la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimentación en el grupo de las ratas hembra se encuentran resumidos en la **Tabla 4.52**. Se pudo observar que todos los grupos tuvieron valores dentro del rango establecido como normal (14.88 – 381.5 mg/dL) (Envigo, 2008) para un periodo de 41-70 semanas de vida. En promedio, todos los grupos disminuyeron sus niveles séricos de triglicéridos aproximadamente en un 17% desde la primera determinación.

Tabla 4.52 Resumen estadístico para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos en ratas hembra a los 480 días de experimento

Grupo	Promedio (mg/dL)	Desviación estándar (mg/dL)	Coefficiente de variación	Mínimo (mg/dL)	Máximo (mg/dL)
Ace de K	114.0	29.2	25.6%	97.0	166.0
Control	120.8	17.2	14.4%	93.0	134.0
Mezcla	128.6	22.1	17.2%	92.0	148.0
Sacarina	131.8	21.5	16.3%	105.0	165.0
Sucralosa	128.4	12.8	9.9%	116.0	149.0

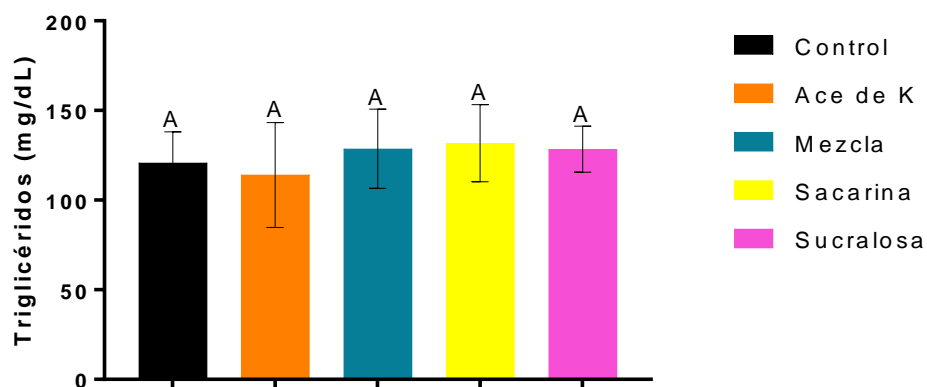
Para determinar si en los niveles séricos de triglicéridos hubieron diferencias estadísticamente significativas se realizó un análisis de varianza con un nivel de confianza del 95%. En la **Tabla 4.53** se presenta un valor p de la prueba igual a 0.68, sin diferencias significativas. Es decir, que las medias de los valores de los niveles séricos de triglicéridos fueron iguales estadísticamente entre los grupos. Por ello, después de las tres determinaciones realizadas, se concluye que el consumo crónico de edulcorantes hipocalóricos no alterará los niveles séricos de triglicéridos, ya que estos se mantuvieron en un nivel considerado como normal y siempre fueron iguales estadísticamente entre los grupos. En la **Gráfica 4.36** se observan los cuatro grupos

que ingirieron edulcorantes hipocalóricos y el grupo control, todos sin diferencias significativas.

Tabla 4.53. Análisis de varianza (ANDEVA) para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimento en ratas hembra

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
Entre grupos	1045.04	4	261.26	0.58	0.6831
Intra grupos	9066.0	20	453.3		
Total (Corr.)	10111.0	24			

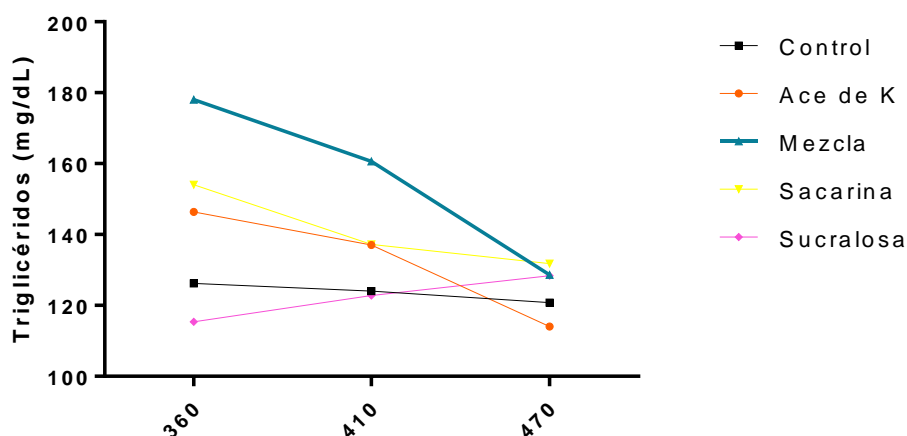
Gl: Grados de libertad



Gráfica 4.36. Determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días de experimento en ratas hembra. Valores promedio + DS

De igual manera que con el grupo de los machos, se elaboró la **Gráfica 4.37**, con el objetivo de identificar alguna tendencia durante el tiempo de consumo de los edulcorantes no nutritivos sobre los niveles séricos de triglicéridos para hembras, observándose una aparente tendencia hacia la disminución de estos niveles. El único grupo que no presentó una tendencia inversa fue el que ingirió sucralosa, en el que se observó que los niveles séricos de triglicéridos aumentaron con el tiempo. A pesar de haber observado esta tendencia, las alteraciones a los niveles séricos de triglicéridos no fueron significativamente diferentes, por lo que no están asociados con el consumo crónico de edulcorantes hipocalóricos. En las ratas hembra, únicamente el grupo que ingirió sucralosa aumentó (11%) los niveles séricos de triglicéridos en las tres determinaciones realizadas. El porcentaje de cambio de todos

los grupos se observa en la **Tabla 4.54**. Puede verse que, excepción del grupo que ingirió sucralosa, todos los grupos disminuyeron sus niveles séricos de triglicéridos.



Gráfica 4.37. Determinación de los niveles séricos de triglicéridos durante los 480 días de experimento en ratas hembra

Tabla 4.54 Porcentaje de cambio de la determinación de los niveles séricos de triglicéridos, en ratas hembra desde los 360 días hasta la determinación a los 480 días

Grupo	% de cambio
Control	-4%
Ace de K	-22%
Mezcla	-27%
Sacarina	-14%
Sucralosa	11%

Finalmente, el último análisis de varianza multifactorial que se hizo fue el correspondiente a la determinación de los niveles séricos de triglicéridos para identificar qué factores influyeron directamente en estos niveles. Los resultados se observan en la **Tabla 4.55**. Como resultado, se determinó que el valor P de la prueba para cada uno de los factores de interés: el edulcorante no nutritivo consumido, el género de la especie y el tiempo de consumo, tuvieron valores menores a 0.05, habiendo diferencias significativas en estos factores. El edulcorante hipocalórico consumido causó influencia en los niveles séricos de triglicéridos.

Tabla 4.55. Análisis de varianza multifactorial para la determinación de los niveles séricos de triglicéridos durante el experimento

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Edulcorante	12101.7	4	3025.43	4.71	0.0015
B: Género	6178.87	1	6178.87	9.63	0.0024
C:Tiempo	7024.24	2	3512.12	5.47	0.0053
INTERACCIONES					
AB	4913.25	4	1228.31	1.91	0.1127
AC	6822.11	8	852.763	1.33	0.2360
BC	1864.02	2	932.01	1.45	0.2382
ABC	4826.38	8	603.298	0.94	0.4865
RESIDUOS	75085.3	117	641.755		
TOTAL (CORREGIDO)	117428.	146			

Gl: Grados de libertad

El género de la especie fue otro factor significativo para que los niveles séricos de triglicéridos, después de 480 días de consumo, fueran afectados por el tipo de edulcorante consumido, obteniendo un promedio general para los machos de 112.3 ± 10.9 mg/dL y en las hembras de 124.7 ± 20.6 mg/dL.

Finalmente, el tiempo de consumo también fue un factor significativo. Esto quiere decir que el consumo de los edulcorantes hipocalóricos en estudio tuvo diferentes comportamientos en los niveles séricos de triglicéridos durante el tiempo que fueron consumidos, 480 días después del destete.

Es importante señalar que no se encontraron interacciones entre estos tres factores que pudieran ser significativas para alterar los niveles séricos de triglicéridos.

Con base en esta investigación experimental, a continuación se presentan las conclusiones derivadas de ella, así como las posibles líneas a seguir.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Con base en la hipótesis planteada al inicio de la investigación la cual fue “El aumento en la ganancia de masa corporal, los patrones de consumo de alimento y de bebida, así como los niveles séricos de glucosa y de triglicéridos en ratas de la estirpe Wistar dependerán del edulcorante hipocalórico consumido y de su consumo crónico, así del género del espécimen” fue posible concluir lo siguiente:

- El aumento de masa corporal, en condiciones de una dieta balanceada e igual para todos los grupos, así como un consumo energéticamente bajo por la relativamente escasa actividad que tenían, no fue alterado por el consumo crónico de edulcorantes hipocalóricos, debido a que no se encontraron diferencias significativas, siendo este comportamiento igual para ambos géneros.
- En cuanto al consumo de alimento al término de los 480 días de experimentación, se presentaron diferencias significativas en cuanto al género y al edulcorante consumido por cada grupo. Lo mismo ocurrió con los patrones de consumo de bebida, los cuales también fueron dependientes del género de la especie y del edulcorante no nutritivo consumido.
- En cuanto a la ingesta energética total, se presentaron alteraciones que dependieron del edulcorante hipocalórico consumido y del género de la especie. Esta interacción fue fundamental para obtener una mayor o menor ingesta energética. Se observó un comportamiento homeostático de la ingesta energética entre los edulcorantes, para los machos. En las hembras, la sacarina promovió una mayor ingesta energética.

- Los niveles séricos de glucosa, después de 480 días de experimentación fueron dependientes no solamente del edulcorante no nutritivo o hipocalórico consumido, sino también del género de la especie, así como del tiempo de consumo del edulcorante. En las ratas macho se observó que el consumo crónico de sacarina disminuyó significativamente los niveles séricos de glucosa, sin llegar a niveles fuera de lo normal. En las ratas hembra no se observaron diferencias significativas entre los grupos.
- Los niveles séricos de triglicéridos, de igual manera que los de glucosa, fueron dependientes de los tres factores estudiados: el edulcorante hipocalórico consumido, el género de la especie y el tiempo de consumo. Por su parte, el grupo control aumentó significativamente sus niveles en comparación con los grupos que ingirieron sacarina y sucralosa. En los grupos de las hembras no se observaron diferencias significativas entre ellos. En ningún grupo, ni el género ni el tiempo fueron factores que causaran sobrepasar los niveles considerados como normales.

5.2 Recomendaciones

De acuerdo con lo realizado en esta investigación experimental, se recomienda continuar con los siguientes puntos:

- Evaluar un consumo en exceso de edulcorantes hipocalóricos para determinar si en estas circunstancias puede causar daños a los especímenes. Esto como analogía al alto consumo en la población de bebidas y alimentos con edulcorantes no nutritivos.
- Se consideró una dieta balanceada e igual para todos los especímenes, por lo que el consumo de una dieta desproporcionada en carbohidratos, lípidos o proteínas tendrá resultados diferentes a los observados en este experimento (Mendoza-Pérez, 2017) por lo que será conveniente estudiar esto hasta que los animales modelo alcancen la senectud.

- Aunque el método rápido para determinación de glucosa sanguínea se considera eficiente, sería recomendable realizar la determinación por un método espectrofotométrico para tener aún mayor certeza de los resultados.
- Realizar el análisis histológico de los órganos obtenidos en cada eutanasia humanitaria con el objetivo de evaluar las posibles patologías asociadas al consumo crónico de edulcorantes no nutritivos.

ANEXO A

Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en ganancia de masa corporal

MACHOS

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 430.0 a 600.6
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.98319
Valor - P = **0.937343**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.4081
Valor-P = **0.570199**

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 504.5 a 598.1
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.938256
Valor-P = **0.661252**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.35209
Valor-P = **0.696989**

Datos/Variable: Sacarina
4 valores con rango desde 409.2 a 583.9
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.876862
Valor-P = **0.475535**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.26053
Valor-P = **0.638579**

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 447.8 a 670.8
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Valor-P = **0.733645**
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.980436
Valor-P = **0.923361**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.33648

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 437.2 a 608.5
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.984923
Valor-P = **0.946002**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.38793
Valor-P = **0.614993**

HEMBRAS

Ace de K

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 197.8 a 265.5
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.929682
Valor-P = **0.599618**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.28729
Valor-P = **0.85264**

Control

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 206.0 a 262.8
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.841024
Valor-P = **0.164686**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.2082
Valor-P = **1.0**

Sacarina

Datos/Variable: Sacarina
5 valores con rango desde 215.0 a 278.1
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.924003
Valor-P = **0.559573**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.28385
Valor-P = **0.861145**

Mezcla comercial

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 193.4 a 290.9
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.955564
Valor-P = **0.780431**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.22886
Valor-P = **1.0**

Sucralosa

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 227.2 a 256.9
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.895499
Valor-P = **0.382751**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.22572
Valor-P = **1.0**

ANEXO B

Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en volumen de bebida consumido acumulado

MACHOS

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 19014.5 a 30627.4
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.819653
Valor-P = **0.114054**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.40888
Valor-P = **0.568503**

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 16890.4 a 19281.5
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.789348
Valor-P = **0.0662859**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.08379
Valor-P = **1.0**

Datos/Variable: Sacarina
4 valores con rango desde 20129.6 a 22880.8
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.816612
Valor-P = **0.266404**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 0.998155
Valor-P = **1.0**

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 24807.6 a 25721.3
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.799523
Valor-P = **0.0797421**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.60196
Valor-P = **0.199478**

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 17122.4 a 18176.7
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.950431
Valor-P = **0.746499**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.49246
Valor-P = **0.394588**

HEMBRAS

Ace de K

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 16126.3 a 16994.3
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.651945
Valor-P = **0.00324231**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.77935
Valor-P = **0.00232376**

Control

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 11832.4 a 13116.1
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.839134
Valor-P = **0.159517**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.67083
Valor-P = **0.100706**

Sacarina

Datos/Variable: Sacarina
5 valores con rango desde 19746.4 a 21886.7
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.945368
Valor-P = **0.711709**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.57153
Valor-P = **0.249467**

Mezcla comercial

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 25119.5 a 29061.7
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.79161
Valor-P = **0.0690819**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.35352
Valor-P = **0.693665**

Sucralosa

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 12807.0 a 13891.3
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.881354
Valor-P = **0.312851**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.44671
Valor-P = **0.487397**

ANEXO C

Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en alimento consumido acumulado

MACHOS

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 11364.9 a 12210.3
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.73603
Valor-P = **0.0239212**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.16566
Valor-P = **1.0**

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 11055.6 a 11481.4
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.906754
Valor-P = **0.444249**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.25329
Valor-P = **0.937841**

Datos/Variable: Sacarina
4 valores con rango desde 11256.9 a 11522.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.818937
Valor-P = **0.273997**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.02788
Valor-P = **1.0**

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 10870.3 a 11065.7
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.846442
Valor-P = **0.180315**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.18604
Valor-P = **1.0**

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 11132.0 a 11326.2
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.941212
Valor-P = **0.682388**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.41177
Valor-P = **0.562179**

HEMBRAS

Ace de K

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 7044.0 a 7203.4
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.867205
Valor-P = **0.252228**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.30289
Valor-P = **0.814346**

Control

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 6887.1 a 7071.1
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.991715
Valor-P = **0.978426**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.29942
Valor-P = **0.822827**

Sacarina

Datos/Variable: Sacarina
5 valores con rango desde 7180.6 a 7513.7
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.800022
Valor-P = **0.0804623**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.71511
Valor-P = **0.0499231**

Mezcla comercial

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 6341.6 a 7001.5
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.96931
Valor-P = **0.863664**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.26426
Valor-P = **0.91009**

Sucralosa

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 7016.7 a 7245.5
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.934604
Valor-P = **0.634974**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.54002
Valor-P = **0.304803**

ANEXO D

Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en energía ingerida acumulada

MACHOS

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 145403. a 156098.
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.734988
Valor-P = **0.0234236**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.16986
Valor-P = **1.0**

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 141368. a 146902.
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.902993
Valor-P = **0.423186**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.245
Valor-P = **0.958959**

Datos/Variable: Sacarina
4 valores con rango desde 144083. a 147490.
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.816492
Valor-P = **0.266016**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.02606
Valor-P = **1.0**

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 144748. a 147519.
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.841182
Valor-P = **0.165124**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.22059
Valor-P = **1.0**

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 142328. a 144759.
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.931142
Valor-P = **0.610069**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.41343
Valor-P = **0.558546**

HEMBRAS

Ace de K

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 90092.7 a 92097.7
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.869239
Valor-P = **0.260354**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.29293
Valor-P = **0.838723**

Control

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 88114.9 a 90464.8
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.990582
Valor-P = **0.973279**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.33117
Valor-P = **0.746227**

Sacarina

Datos/Variable: Sacarina
5 valores con rango desde 91922.3 a 96163.6
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.795352
Valor-P = **0.0739473**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.71821
Valor-P = **0.0468257**

Mezcla comercial

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 88154.5 a 95602.6
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.937093
Valor-P = **0.65289**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.21852
Valor-P = **1.0**

Sucralosa

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 89804.5 a 92711.9
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.941478
Valor-P = **0.684281**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.49486
Valor-P = **0.389887**

ANEXO E

Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 360 días

MACHOS

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 60.0 a 74.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.997274
Valor-P = **0.998257**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.36802
Valor-P = **0.660169**

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 71.0 a 86.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.917023
Valor-P = **0.512648**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.33018
Valor-P = **0.748593**

Datos/Variable: Sacarina
4 valores con rango desde 46.0 a 81.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.943278
Valor-P = **0.647988**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.24199
Valor-P = **0.688032**

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 58.0 a 85.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.950051
Valor-P = **0.74393**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.55041
Valor-P = **0.286191**

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 52.0 a 72.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.814479
Valor-P = **0.104137**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.68973
Valor-P = **0.0776422**

HEMBRAS

Ace de K

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 52.0 a 89.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.691413
Valor-P = **0.00913253**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.76982
Valor-P = **0.00657771**

Control

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 47.0 a 61.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.959817
Valor-P = **0.807391**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.52386
Valor-P = **0.334512**

Sacarina

Datos/Variable: Sacarina
5 valores con rango desde 37.0 a 62.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.835358
Valor-P = **0.149616**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.19713
Valor-P = **1.0**

Mezcla comercial

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 57.0 a 76.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.79962
Valor-P = **0.0798812**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.19312
Valor-P = **1.0**

Sucralosa

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 56.0 a 62.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.942748
Valor-P = **0.69329**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.56374
Valor-P = **0.262829**

ANEXO F

Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 360 días

MACHOS

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 130.0 a 191.0
Número de valores actualmente excluidos: 0

Pruebas de Normalidad

Estadístico W de Shapiro-Wilk

Estadístico de la prueba = 0.902635

Valor-P = 0.421204

Prueba de Grubbs' (asume normalidad)

Estadístico de prueba = 1.50389

Valor-P = 0.372363

Datos/Variable: Control

5 valores con rango desde 92.0 a 145.0

Número de valores actualmente excluidos: 0

Pruebas de Normalidad

Estadístico W de Shapiro-Wilk

Estadístico de la prueba = 0.969511

Valor-P = 0.864745

Prueba de Grubbs' (asume normalidad)

Estadístico de prueba = 1.41858

Valor-P = 0.547346

Datos/Variable: Sacarina

4 valores con rango desde 120.0 a 129.0

Número de valores actualmente excluidos: 0

Pruebas de Normalidad

Estadístico W de Shapiro-Wilk

Estadístico de la prueba = 0.912161

Valor-P = 0.599081

Prueba de Grubbs' (asume normalidad)

Estadístico de prueba = 1.3609

Valor-P = 0.370941

Datos/Variable: Mezcla comercial

5 valores con rango desde 116.0 a 203.0

Número de valores actualmente excluidos: 0

Pruebas de Normalidad

Estadístico W de Shapiro-Wilk

Estadístico de la prueba = 0.863404

Valor-P = 0.237572

Prueba de Grubbs' (asume normalidad)

Estadístico de prueba = 1.67604

Valor-P = 0.0941541

Datos/Variable: Sucralosa

5 valores con rango desde 103.0 a 137.0

Número de valores actualmente excluidos: 0

Pruebas de Normalidad

Estadístico W de Shapiro-Wilk

Estadístico de la prueba = 0.915375

Valor-P = 0.502083

Prueba de Grubbs' (asume normalidad)

Estadístico de prueba = 1.38854

Valor-P = 0.613627

HEMBRAS

Ace de K

Datos/Variable: Ace de K

5 valores con rango desde 126.0 a 166.0

Número de valores actualmente excluidos: 0

Pruebas de Normalidad

Estadístico W de Shapiro-Wilk

Estadístico de la prueba = 0.851718

Valor-P = 0.196736

Prueba de Grubbs' (asume normalidad)

Estadístico de prueba = 1.12933

Valor-P = 1.0

Control

Datos/Variable: Control

5 valores con rango desde 92.0 a 198.0

Número de valores actualmente excluidos: 0

Pruebas de Normalidad

Estadístico W de Shapiro-Wilk

Estadístico de la prueba = 0.841835

Valor-P = 0.166948

Prueba de Grubbs' (asume normalidad)

Estadístico de prueba = 1.64972

Valor-P = 0.128658

Sacarina

Datos/Variable: Sacarina

5 valores con rango desde 129.0 a 190.0

Número de valores actualmente excluidos: 0

Pruebas de Normalidad

Estadístico W de Shapiro-Wilk

Estadístico de la prueba = 0.93993

Valor-P = 0.673239

Prueba de Grubbs' (asume normalidad)

Estadístico de prueba = 1.49097

Valor-P = 0.397522

Mezcla comercial

Datos/Variable: Mezcla comercial

5 valores con rango desde 121.0 a 247.0

Número de valores actualmente excluidos: 0

Pruebas de Normalidad

Estadístico W de Shapiro-Wilk

Estadístico de la prueba = 0.815457

Valor-P = 0.105949

Prueba de Grubbs' (asume normalidad)

Estadístico de prueba = 1.13743

Valor-P = 1.0

Sucralosa

Datos/Variable: Sucralosa

5 valores con rango desde 93.0 a 149.0

Número de valores actualmente excluidos: 0

Pruebas de Normalidad

Estadístico W de Shapiro-Wilk

Estadístico de la prueba = 0.940362

Valor-P = 0.676326

Prueba de Grubbs' (asume normalidad)

Estadístico de prueba = 1.5678

Valor-P = 0.255839

ANEXO G

Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 410 días

MACHOS

HEMBRAS

Ace de K

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 54.0 a 69.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.957253
Valor-P = **0.791268**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.34269
Valor-P = **0.718999**

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 45.0 a 67.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.959191
Valor-P = **0.803491**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.30151
Valor-P = **0.817719**

Control

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 56.0 a 65.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.878941
Valor-P = **0.301837**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.31236
Valor-P = **0.79134**

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 44.0 a 55.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.84389
Valor-P = **0.172799**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.27239
Valor-P = **0.889689**

Sacarina

Datos/Variable: Sacarina
4 valores con rango desde 49.0 a 68.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.921792
Valor-P = **0.631907**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.29976
Valor-P = **0.533972**

Datos/Variable: Sacarina
5 valores con rango desde 40.0 a 60.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.896039
Valor-P = **0.385594**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.27615
Valor-P = **0.880282**

Mezcla comercial

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 67.0 a 84.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.95909
Valor-P = **0.802855**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.39586
Valor-P = **0.59727**

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 40.0 a 60.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.926705
Valor-P = **0.578478**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.50935
Valor-P = **0.361896**

Sucralosa

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 58.0 a 75.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.802862
Valor-P = **0.0846804**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.6909
Valor-P = **0.076276**

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 56.0 a 81.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.856734
Valor-P = **0.213497**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.68258
Valor-P = **0.0861369**

ANEXO H

Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 410 días

MACHOS

HEMBRAS

Ace de K

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 111.0 a 129.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.851813
Valor-P = **0.197043**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.41618
Valor-P = **0.552563**

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 95.0 a 213.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.83157
Valor-P = **0.140234**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.48422
Valor-P = **0.410866**

Control

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 105.0 a 142.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.909493
Valor-P = **0.459875**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.60979
Valor-P = **0.187205**

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 100.0 a 189.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.732059
Valor-P = **0.0220733**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.74501
Valor-P = **0.0229494**

Sacarina

Datos/Variable: Sacarina
4 valores con rango desde 88.0 a 113.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.964208
Valor-P = **0.772803**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.27448
Valor-P = **0.601376**

Datos/Variable: Sacarina
5 valores con rango desde 120.0 a 168.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.895317
Valor-P = **0.381797**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.58691
Valor-P = **0.223763**

Mezcla comercial

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 107.0 a 149.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.969533
Valor-P = **0.864873**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.44445
Valor-P = **0.492136**

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 129.0 a 181.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.887298
Valor-P = **0.341137**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.64214
Valor-P = **0.13923**

Sucralosa

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 103.0 a 141.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.971096
Valor-P = **0.873609**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.42081
Valor-P = **0.542511**

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 101.0 a 140.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.917665
Valor-P = **0.516819**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.3374
Valor-P = **0.731475**

ANEXO I

Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en la determinación de los niveles séricos de glucosa a los 480 días

MACHOS

HEMBRAS

Ace de K

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 58.0 a 71.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.958966
Valor-P = **0.802082**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.45975
Valor-P = **0.460336**

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 47.0 a 69.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.847232
Valor-P = **0.182695**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.67933
Valor-P = **0.0900923**

Control

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 53.0 a 70.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.902875
Valor-P = **0.422535**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.1585
Valor-P = **1.0**

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 49.0 a 62.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.86719
Valor-P = **0.252168**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.24027
Valor-P = **0.971048**

Sacarina

Datos/Variable: Sacarina
4 valores con rango desde 45.0 a 51.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = **0.883424**
Valor-P = **0.49879**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.01905
Valor-P = **1.0**

Datos/Variable: Sacarina
5 valores con rango desde 47.0 a 67.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.92017
Valor-P = **0.533402**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.27992
Valor-P = **0.8709**

Mezcla comercial

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 57.0 a 71.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.965093
Valor-P = **0.839302**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.2591
Valor-P = **0.923121**

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 46.0 a 72.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.856866
Valor-P = **0.213951**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.65903
Valor-P = **0.116062**

Sucralosa

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 56.0 a 67.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.973583
Valor-P = **0.88725**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.30676
Valor-P = **0.804927**

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 56.0 a 70.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.965435
Valor-P = **0.841309**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.35844
Valor-P = **0.682238**

ANEXO J

Valores atípicos, pruebas de normalidad y homocedasticidad en la determinación de los niveles séricos de triglicéridos a los 480 días

MACHOS

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 99.0 a 132.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.88556
Valor-P = **0.3327**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.38178
Valor-P = **0.628849**

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 119.0 a 140.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.931847
Valor-P = **0.615132**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.28304
Valor-P = **0.863157**

Datos/Variable: Sacarina
4 valores con rango desde 95.0 a 105.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.789108
Valor-P = **0.182599**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.4759
Valor-P = **0.0642612**

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 101.0 a 144.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.940294
Valor-P = **0.675843**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.40923
Valor-P = **0.567734**

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 87.0 a 109.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.929782
Valor-P = **0.600334**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.36827
Valor-P = **0.659591**

HEMBRAS

Ace de K

Datos/Variable: Ace de K
5 valores con rango desde 97.0 a 166.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.65449
Valor-P = **0.00349676**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.77836
Valor-P = **0.00269365**

Control

Datos/Variable: Control
5 valores con rango desde 93.0 a 134.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.814225
Valor-P = **0.10367**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.61258
Valor-P = **0.182899**

Sacarina

Datos/Variable: Sacarina
5 valores con rango desde 105.0 a 165.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.914135
Valor-P = **0.494287**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.54511
Valor-P = **0.295647**

Mezcla comercial

Datos/Variable: Mezcla comercial
5 valores con rango desde 92.0 a 148.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.871601
Valor-P = 0.270038
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.65376
Valor-P = 0.123149

Sucralosa

Datos/Variable: Sucralosa
5 valores con rango desde 116.0 a 149.0
Número de valores actualmente excluidos: 0
Pruebas de Normalidad
Estadístico W de Shapiro-Wilk
Estadístico de la prueba = 0.910291
Valor-P = **0.46447**
Prueba de Grubbs' (asume normalidad)
Estadístico de prueba = 1.61451
Valor-P = **0.179933**

ANEXO K

Curva de crecimiento de ratas macho y hembra reportada por Envigo

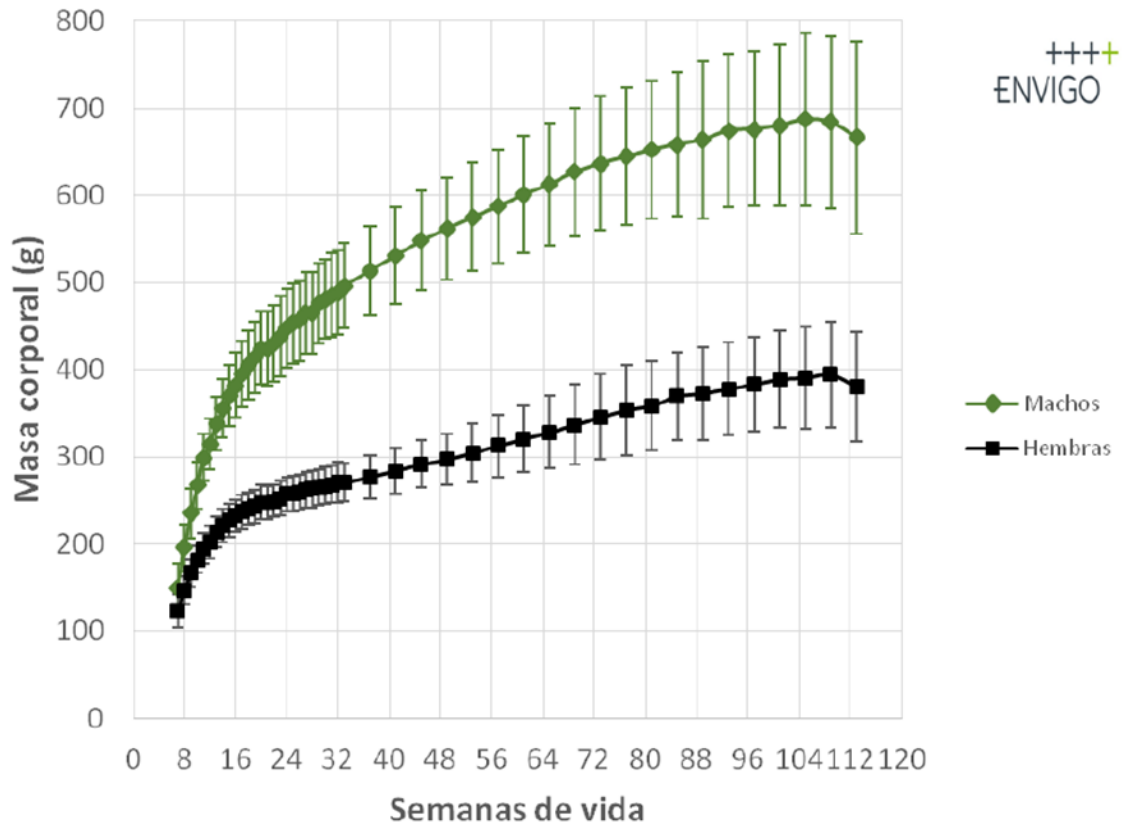


Figura 4.3. Curva de crecimiento de ratas estirpe Wistar (RccHan®: Wist) durante 104 semanas (la determinación comienza en la semana 7 de vida y termina en la 113). Media \pm 2 D.E. Adaptada de Envigo (2008) y Envigo (2016)

ANEXO L

Pertinencia de usar el IMC como referente oficial.

Caso: Datos de las conferencias del PUAL sobre la ENSANUT 100k reforzada con el 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.⁽²⁾

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.⁸ 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

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

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)

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, la 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 %	Morbilidad 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.

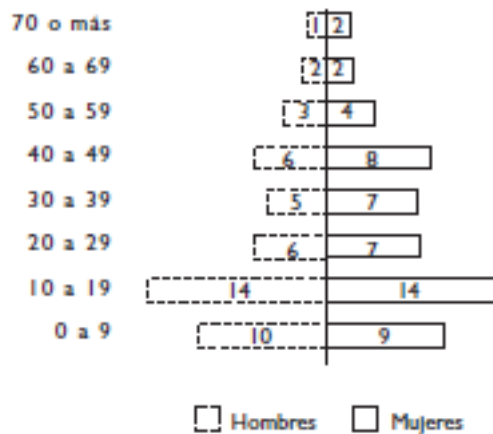
Cuadro III
COMPARACIÓN DEL NÚMERO DE INDIVIDUOS SELECCIONADOS PLANEADOS Y OBSERVADOS
PARA LAS DIFERENTES SUBMUESTRAS. MÉXICO, ENSANUT 100K

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

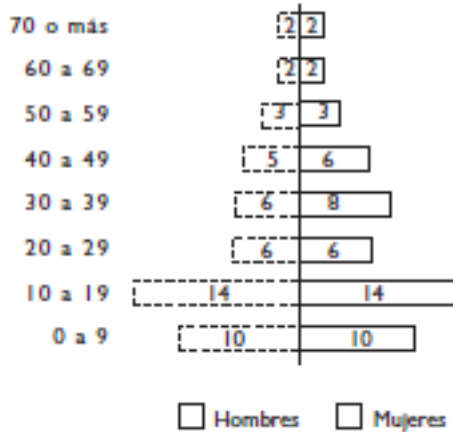
* La submuestra desarrollo infantil temprano (DIT) seleccionó a todos los niños de 0 a 4 años.

† 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. Sheiham 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. Oláiz-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 Pública 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 Pública Mex*. 2017;59(3):299-305. <https://doi.org/10.21149/8593>

6. Morales-Ruín 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 Pública 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 Pública Mex*. 2002;44(2):188. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342002000200013>

9. de Castro E, 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 Pública 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/blmj.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

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 fat-

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

Fitness 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” (fitness) 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

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,

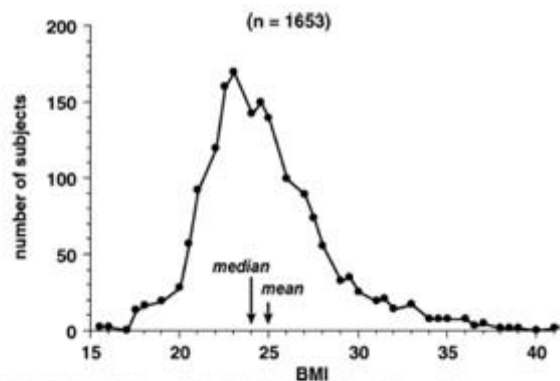


FIGURE. Distribution of BMI in Adult American Men and Women (Carnegie Institute of Washington, Publ No 329, 1923). Adapted from Romy.^{27, p192}

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 pre-obese) 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 years³⁶ 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.⁶⁰ 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 events⁹⁷⁻¹⁰¹ 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 reinstate 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.¹³⁵ 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, pathogenic, 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 "déjà 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, Camell 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. Eknayan 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. *What 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):737-746.
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, Collier 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*. 2010;303(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 obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956;6(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, Vydelingum 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 E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue 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. Pouliot 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*. 2007;31(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, Themof 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. Skerfving 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. Bjorntorp 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. Gam SM. Anthropometry in clinical appraisal of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1962;11:418-432.
88. Borkan GA, Hulth 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. Filizot C, Fernandez Pinilla MC, Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev*. 2004;5(2):95-103.
104. Hegal 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 ML, Wang NY, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2005;142(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. Hegal 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, Harris 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 CL, 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/health/us09_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.

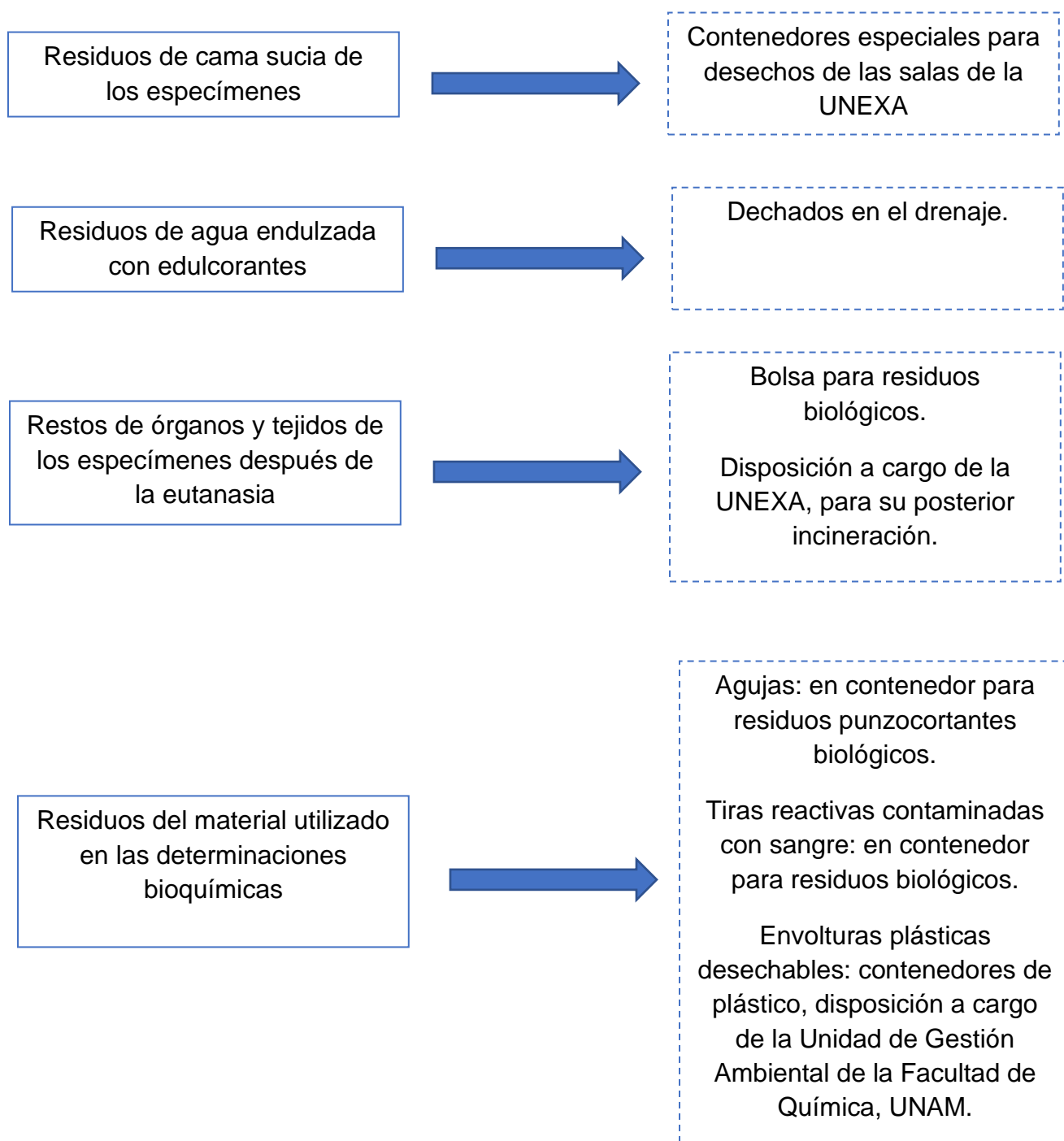
References

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 M

Disposición de los residuos producidos en esta investigación



BIBLIOGRAFÍA

- Accutrend ® Plus. (2007). Manual de Operador. Roche Diagnostics. Mannheim, Alemania.
- Aldrete, J., López, R., Zúñiga, S., Riobó, P., Serra, L., Suverz, A., Esquivel, M.G., Molina, F., Pedroza, R., Rascón, M., Díaz, S., Tommasi, J., Laviada H. 2017. Análisis de la evidencia disponible para el consumo de edulcorantes no calóricos. Documento de expertos. *Medicina Interna de México*. 33(1):61-83.
- Baduí-Dergal, S. 2006. Química de los alimentos (4a. Ed.). Pearson Educación. Ciudad de México, México.
- Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H., Lu, K. 2017. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body 'weight'⁵ gain in CD-1 mice. *PLOS ONE*. 12(6): e0178426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178426>.
- Bosetti, C., Gallus, S., Talamini, R., Montella, M., Franceschi, S., Negri, E., La Vecchia, C. 2009. Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 18:2235-2238.
- Butchko, H. H., Stargel, W. W., Comer, C. P., Mayhew, D. A., Benninger, C., Blackburn, G. L., de Sonnevile, L. M., Geha, R. S., Hertelendy, Z., Koestner, A., Leon, A. S., Liepa, G. U., McMartin, K. E., Mendenhall, C. L., Munro, I. C., Novotny, E. J., Renwick, A. G., Schiffman, S. S., Schomer, D. L., Shaywitz, B. A., Spiers, P.A., Tephly, T.R. Thomas, J.A., Trefz, F. K. 2002. Aspartame: Review of Safety. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 35(2):S1-S93. <https://doi.org/10.1006/rtph.2002.1542>
- Calzada-León, R., Ruiz-Reyes, M.d.I.L., Altamirano-Bustamante, N., Padrón-Martínez, M.M. 2013. Características de los edulcorantes no calóricos y su uso en niños. *Acta Pediátrica de México [S.l.]*. 34(3):141-153.
- Cavagnari, B. 2019. Edulcorantes 'no calóricos': Características específicas y evaluación de su seguridad. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 117(1):e1-e7.
- Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U., Chakraborty, R. 2014. Artificial sweetener, a review. *Journal of Food Science and Technology*. 51(4):611-621.
- Cizza, G., Rother, K.I. 2012. Beyond fast food and slow motion: 'Weighty'⁴ contributors to the obesity epidemic. *Journal of Endocrinological Investigation*. 35:236-242.
- CONADESUCA. 2017. Perspectiva del azúcar de caña frente a la inclusión de edulcorantes artificiales. Recuperado el 02 de agosto 2020. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/201026/Nota_Febrero.pdf

⁵ *Weight is not the same as mass. This confusion has prevailed over the time. Weight is a force (N) whereas mass is a physical property of the bodies (kg). There are several authors in this Bibliography that use this word for mass (pp. 155-163) / El peso no es lo mismo que la masa. Esta confusión ha prevalecido a lo largo del tiempo. El peso es una fuerza (N) mientras que la masa es una propiedad física de los cuerpos (kg). Hay varios autores en este listado bibliográfico que usan esta palabra para masa (pp. 155-163)*

- Cossio-Bolaños, M., Gómez, R., Vargas, R., Hochmuller, R., Arruda, M. 2013. Curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de ratas macho Wistar. *Nutrición Hospitalaria*. 28(6):2151-2156.
- Crossley, J., Díaz, C., Concha, M. 2009. Test rápido de determinación de glicemia (tiras reactivas): Validación por métodos de laboratorio. *Hospitales Veterinarios*. 1(1):10-14.
- Dávila, J., González, J.D., Barrera, A. 2015. Panorama de la obesidad en México. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 53(2): 240-249.
- Dharmananda, S. 2004. Luo han guo: Sweet fruit used as sugar substitute and medicinal herb. Inst. Trad. Med. Online. <http://www.itmonline.org/arts/luohanguo.htm>
- Díaz-Rúa, R., Keijer, J., Caimari, A., van Schothorst, E. M., Palou, A., Oliver, P. 2015. Peripheral blood mononuclear cells as a source to detect markers of homeostatic alterations caused by the intake of diets with an unbalanced macronutrient composition. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 26(4): 398–407.
- Dietrich, M. 1998. The Wistar Institute archives: Rats (not mice) and history. <http://web.archive.org/web/20090802191743/http://www.amphilsoc.org/library/mendel/1998.htm> [Último acceso el 05 de mayo 2021]
- Divella, R., De Luca, R., Abbate, I., Naglieri, E., Daniele, A. 2016. Obesity and cancer: The role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *Journal of Cancer*. 7: 2346–2359
- DOF. 1994. Norma Oficial Mexicana NOM 086-SSA1-1994, Bienes y servicios. alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición. Especificaciones nutrimentales. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México.
- DOF. 1998. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1997, Para el manejo integral de la obesidad. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México.
- DOF. 1999. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México.
- DOF. 2009. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1997, Para el manejo integral de la obesidad. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México.
- Durán, A., Córdón, K., Rodríguez, M.D.P. 2013. Edulcorantes no nutritivos, riesgos, apetito y ganancia de ‘peso’⁴. *Revista Chilena de Nutrición*. 40(3):309-314.
- Durán-Agüero, S., Salazar, C., Espinoza, J., Fuentealba, F. 2017. ¿Se pueden recomendar en el embarazo los edulcorantes no nutritivos? *Revista Chilena de Nutrición*. 44(1):103-110.

- Durán-de-Bazúa, M.d.C. 2017. Aditivos. Negocios a la Moda. Parte IV. *Revista RD-ICUAP*. 3(2):1-31. <http://www.icuap.buap.mx/sites/default/files/revista/2017/02/aditivos.pdf>
- Durán-Domínguez-de-Bazúa, M.d.C. 2020. Los alimentos chatarra y las bebidas endulzadas en los tiempos del Covid-19 / *Junk Foods and Sweetened Drinks in the Times of Covid-19*. *Revista RD-ICUAP*. 6(18):1-16. <http://rd.buap.mx/ojs-dm/index.php/rdicuap/article/view/240/214>
- Durán-Domínguez-de-Bazúa, M.d.C. 2021. Nuevo etiquetado de alimentos. En Mesa de Trabajo Virtual: Aspectos normativos relacionados con la agroindustria de la caña de azúcar. Reunión Virtual. Conferencia virtual. Jueves 25 de febrero de 2021. COTENIAA-ATAM. Ciudad de México, <https://us02web.zoom.us/j/83725604862>. https://www.youtube.com/channel/UCPjB5q0y1ECv3tdiTqZUQ_g/featured?view_as=subscriber
- Ebbeling, C.B., Feldman, H.A., Chomitz, V.R., Antonelli, T.A., Gortmaker, S.L., Osganian, S.K., Ludwig, D.S. 2012. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body 'weight'⁴. *New England Journal of Medicine*. 367:1407-1416.
- EFSA. 2013. Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. European Food Safety Authority. *EFSA Journal*, 11(12): 3496, 263. pp. doi: 10.2903/j.efsa.2013. Recuperado el 24 de julio 2020. [En línea] Disponible en: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2013.3496> [Último acceso el 05 de agosto 2020]
- Envigo. 2008. Historical control data of body 'weights'⁴, food consumption and water consumption in HsdRcc Han™: Wist, Wistar Hannover Rats. Recuperado el 04 de julio 2020. [En línea]. Disponible en <https://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/wistar-han-ourbred-rat/hsdhanwist/>[Último acceso el 12 de julio 2020]
- Envigo. 2016. Curva de crecimiento. Recuperada el 20 de octubre 2020. [En línea]. Disponible en <https://www.Envigo.com/resources/growth-curves/wi-gc-sept2015.pdf> [Último acceso el 12 de julio 2020]
- Envigo. 2018. Teklad Global 18% Protein Rodent Diet. [En línea]. Disponible en: <https://insights.envigo.com/hubfs/resources/data-sheets/2018-datasheet-0915.pdf> [Último acceso el 11 de octubre 2020].
- Fantuzzi, G. 2005. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 115: 911-920.
- FAO. 2000. Codex Alimentarius. United Nations Food and Agriculture Organization. Roma Recuperado el 17 de febrero 2020. [En línea]. Disponible en <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standars/es/> [Último acceso el 03 de febrero de 2020].

- FAO. 2016. Glosario de términos. Recuperado el 22 de agosto 2020. [En línea]. Disponible en <http://www.fao.org/docrep/014/am401s/am401s07.pdf>
- FDA. 2014. High-Intensity Sweeteners. [En línea]. Disponible en <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/high-intensity-sweeteners> [Último acceso el 22 de enero de 2020].
- Feijó, F.d.M., Ballard, C.R., Foletto, K.C., Batista, B.A.M., Neves, A.M., Ribeiro, M.F.M., Bertoluci, M.C. 2013. Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater 'weight'⁴ gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. *Appetite*. 60:203-207. doi: 10.1016/j.appet.2012.10.009.
- Franco, S. 2010. Obesity and the Economics of Prevention: Fit not Fat. *Organization for the Economic Cooperation and Development*. EE.UU. Recuperado el 17 de octubre 2020. [En línea]. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/9789264084865-en>. [Último acceso el 29 de octubre 2020].
- García-Almeida, J.M., Casado-Fernandez, G.M., García-Alemán, J. 2013. Una visión global y actual de los edulcorantes: Aspectos de regulación. *Nutrición Hospitalaria*. 28:17-31.
- García-Chávez, L.R., López-Medel, F.G., Durán-Domínguez-de-Bazúa, M.d.C. 2019. Foro sobre edulcorantes en alimentos y bebidas no alcohólicas en México. *Revista ATAM*. 32(4):16-20. <https://atamexico.com.mx/revistas/>
- Gardner, C., Wylie-Rosett, J., Gidding, S., Lynn, S., Johnson, R., Reader, D., Lichtenstein, A. 2012. Non nutritive sweeteners: A scientific statement from the AHA and the ADA. *Diabetes Care*. 35:1798-808.
- Giannuzzi, L. & Molina Ortiz, S. 1995. Edulcorantes Naturales y Sintéticos: Aplicaciones y Aspectos Toxicológicos. *Acta Farnz. Botlaeretise* 14 (2): 119-3 1.
- González-Filomeno, E. 2007. Efecto biológico de la adición de fructosa, sacarosa, sucralosa o aspartame al agua de beber mediante el suministro a rata de laboratorio. (Tesis, Química de Alimentos). Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Ciudad de México, México.
- Guiland, J.A. 1971. *Manual de métodos para la evaluación de las poblaciones de peces*. Ed. Acribia. Pp. 47-55. Zaragoza, España.
- Gupta, S., Kalra, S., Bharihoke, V., Dhurandhar, D. 2014. Sucralose induced pancreatic toxicity in albino rats: Histomorphological evidence. *Journal of Morphological Sciences*, 31(2):123-127. <http://doi.org/10.4322/jms.073614>.
- Guzmán-Gómez, M.B. 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, Química de Alimentos). Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Ciudad de México, México.

- Hamilton, V., Guzmán, E., Golusda, C., Lera, L., Cornejo, E. 2013. Edulcorantes no nutritivos e ingesta diaria admisible en adultos y niños de 'peso'⁴ normal y obesos de tres niveles socioeconómicos, y un grupo de diabéticos de la Región Metropolitana. *Revista Chilena de Nutrición*. 40(2):123-128.
- Helmenstine, A.M. 2019. Chemistry of BHA and BHT Food Preservatives. [En línea]. Disponible en: <https://www.thoughtco.com/bha-and-bht-food-preservatives-607393>.
- Hernández-Ávila, M., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, L., Gómez-Acosta, L.M., Gaona-Pineda, E.B. 2016. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016: Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México.
- Karstadt, M. 2010. Inadequate toxicity tests of food additive acesulfame. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 16(1):89-96.
- LabDiet. 2019. Laboratory Rodent Diet. [En línea]. Disponible en: https://www.labdiet.com/cs/groups/lolweb/@labdiet/documents/web_content/mdrf/mdi4/~edisp/ducum04_028021.pdf. [Último acceso el 18 de agosto de 2020]
- Ma, J., Bellon, M., Wishart, J.M., Young, R., Blackshaw, L.A., Jones, K.L., Horowitz, M., Rayner, C.K. 2009. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 296(4): G735-G739. doi: 10.1152/ajpgi.90708.2008. Epub 2009
- Mace, O.J., Affleck, J., Patel, N., Kellett, G.L. 2007. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *The Journal of Physiology*. 582(1):379-392.
- Magnuson, B.A., Carakostas, M.C., Moore, N.H., Poulos, S.P., Renwick, A.G. 2016. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutrition Reviews*. 74:670-689.
- Márquez-Sandoval, F., Macedo-Ojeda, G., Viramontes-Hörner, D., Fernández-Ballart, J.D., Salas-Salvadó, J., Vizmanos, B. 2011. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: A systematic review. *Public Health Nutrition*. 14(10):1702-1713.
- Martínez-Tinajero, C., González-Filomeno, E., García-Gómez, R.S., Salas, G., Constantino-Casas, F., Gracia-Mora, I., Durán-de-Bazúa, C. 2007. Riesgos sobre la ingesta crónica de algunos edulcorantes naturales. *Bebidas Mexicanas*. 16(4):12-14,16-20,22.
- Martínez-Tinajero, C.M., González-Filomeno, E., García-Gómez, R.S., Salas-Garrido, G., Gracia-Mora, I., Tovar-Palacio, C., Durán-de-Bazúa, C. 2008. Efecto de la ingesta de endulzantes hipocalóricos con el agua de beber en ratas de laboratorio comparada con dos controles, agua con y sin azúcar. *ATAM*. 17(2):15-23.
- Martínez, C., González, E., García, R.S., Salas, G., Constantino-Casas, F., Macías, L., Gracia, I., Tovar, C., Durán-de-Bazúa, C. 2010. Effects on body mass of laboratory rats

after ingestion of drinkingwater with sucrose, fructose, aspartame, and sucralose additives. *The Open Obesity Journal*. 2:116-124.

- Masa y peso. 2015. <http://www.profesorenlinea.com.mx/fisica/masaypeso.htm>.
- Mattes, R.D., Popkin, B.M. 2009. Non nutritive sweetener consumption in humans: Effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 89(1): 1-14.
- 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. UNAM, Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas. (Tesis de Maestría en Ciencias). Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Ciudad de México, México.
- Mendoza-Pérez, S., Guzmán-Gómez, M.B., García-Gómez, R.S., Ordaz-Nava, G., Gracia-Mora, M.I., Macías-Rosales, L., Morales-Rico, H., Salas-Garrido, G., Durán-Domínguez-de-Bazúa, M.d.C. 2020. Effects on weaned male Wistar rats after 104, 197, and 288 days of chronic consumption of nutritive and non nutritive additives in water. ***Journal of Food Science and Technology***. En prensa. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13197-020-04746-2>
- Minitab Inc. 2003a. Manual del usuario de Minitab 17: prueba de Games-Howell Pennsylvania, EE. UU.
- Minitab Inc. 2003b. Manual del usuario de Minitab 17: prueba de Welch. Pennsylvania, EE. UU.
- Mitchell, M. 1991. Saccharin. En: *Alternative Sweeteners*. O'Brien, L., Gelardi, R.C. Eds. Marcel Dekker, Inc., 2ª Edición. Pp. 127-156. New York:
- Moreno-Martínez, M., García-Ruiz, A., Sánchez-González, D.J. 2011. Efecto de los edulcorantes no nutritivos (aspartame y sucralosa) en el 'peso'⁴ de las ratas. Estudio prospectivo, controlado, aleatorizado, doble ciego. *Revista de Sanidad Militar*. 65(4):168-175.
- Nederkoorn, C., Smulders, F.T., Jansen, A. 2000. Cephalic phase responses, craving and food intake in normal subjects. *Appetite*. 35:45-55.
- Nieto-Bejarano. A.E. 2014. Efecto de la ingestión a corto plazo de edulcorantes naturales y artificiales en un modelo animal. (Tesis, Química de Alimentos). Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Ciudad de México, México.
- NTP. 2016. Report on Carcinogens. National Toxicology Program. Fourteenth Edition. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Research Triangle Park, NC. Estados Unidos.
- Nuttall, F.Q. 2015. Body Mass Index. Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutrition today*. 50(3):117-128.

- OCDE. 2019. Health at a Glance 2019: OECD Indicators. <https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en>.
- Olney, J. W., Farber, N. B., Spitznagel, E. & Robins, L. N. (1996). Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame? *J Neuropathol Exp Neurol*, 55(11): 115-23.
- OMS. 2015. Nota informativa sobre la ingesta de “azúcares” recomendada en la directriz de la OMS para adultos y niños. https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/es/.
- OMS. 2018. Obesidad y ‘sobrepeso’⁴. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>⁴.
- Orta-Méndez-y-Sánchez, I. 2016. Evaluación de edulcorantes artificiales empleando modelos animales. (Tesis, Química de Alimentos). Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Ciudad de México, México.
- Ortiz, S., Quintero, A., Morales, D., Mora, M., López, L. 2012. Sistema de monitoreo de glucosa en sangre suma sensor sxt: su control y certificación de la calidad. *Memorias Convención Internacional de Salud Pública. Cuba Salud 2012*. <http://www.convencionsalud2012.sld.cu/index.php/convencionsalud/2012/paper/viewFile/1666/935>.
- Pepino, M.Y., Bourne, C. 2011. Non-nutritive sweeteners, energy balance, and glucose homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 14(4):391-395.
- Polyák, E., Gombos, K., Hajnal, B., Bonyár-Müller, K., Szabó, S., Gubicskó-Kisbenedek, A., Marton, K., Ember, I. 2010. Effects of artificial sweeteners on body ‘weight’⁴, food and drink intake. *Acta Physiologica Hungarica*. 97(4):401-407.
- Powley, T.L., Berthoud, H.R. 1985. Diet and cephalic phase insulin responses. *Am. J. Clin. Nutr.* 42:991-1002.
- Prieto-Valiente, L. Herranz-Tejedor, I. 2010. Bioestadística sin dificultades matemáticas, en busca de tesoros escondidos. Ediciones Díaz de Santos. Madrid, España.
- PTS Diagnostics. 2017. Manual de uso de tiras reactivas para triglicéridos. Estados Unidos. https://ptsdiagnostics.com/wp-content/uploads/2018/09/ps-002585_spanish_rev_3_pkg_insert_triglycerides.pdf
- Quintanilla-García, C., Zúñiga-Guajardo, S. 2010. El efecto incretina y su participación en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguro Social*. 48(5):509-520.
- RAE. 2019. Consulta electrónica: Real academia española. <http://dle.rae.es/?id=EOOfs0A>

- Reyes-Díaz, C. A., Pérez-Rico, J.M. 2010. Efecto de la ingestión crónica de edulcorantes naturales y artificiales en un modelo animal en la ganancia de masa corporal. (Tesis, Química de Alimentos). Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Ciudad de México, México.
- Romero-Martínez, M., Shamah-Levy, T., Vielma-Orozco, E., Heredia-Hernández, O., Mojica-Cuevas, J., Cuevas-Nasu, L., Rivera-Dommarco, J. 2019. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: metodología y perspectivas. *Salud Pública de México*, 61(6, nov-dic), 917-923.
- Romo-Romo, A., Almeda-Valdés, P., Brito-Córdoba, G.X., Gómez-Pérez, F.J. 2017. Prevalencia del consumo de edulcorantes no nutritivos (ENN) en una población de pacientes con diabetes en México. *Gaceta Médica de México*.153:61-74.
- Sacks, D. B., Arnold, M., Bakris, G. L., Bruns, D. E., Horvath, A. R., Kirkman, M. S., Lernmark, A., Metzger, B. E., Nathan, D. M. 2011. Guidance and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of Diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 34 (6):e61-e99.
- Sánchez-Alberca, A. 2014. *Bioestadística Aplicada con R y RK*. Teaching. Creative Commons. Madrid, España.
- Sánchez, G., Linares, B.F. 2016. Revisión de la seguridad de las dosis máximas de uso de aspartame, acesulfame, ciclamatos y sacarina en bebidas de consumo diario. (Tesis para obtener el grado de Químico Farmacéutico). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. Bogotá, Colombia.
- Santillán, A., García, L.R., Vásquez, N., Santoyo, V.H., Melgar, M., Pereira, W., Larrahondo, J.E., Merino, A. 2017. *Impacto de la sustitución del azúcar de caña por edulcorantes de alta intensidad*. Primera edición. Chapingo, Estado de México. Universidad Autónoma de Chapingo.
- Schiffman, S.S., Rother, K.I. 2013. Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: overview of biological issues. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 16(7):399-451.
- Secretaría de Salud. 2010. Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria. Estrategia contra el 'sobrepeso'⁴ y la obesidad. Programa de Acción en el Contexto Escolar. 1ª ed. Ciudad de México. México.
- Serra-Majem, L., Riobó-Serván, P., Belmonte-Cortés, S., Anadón-Navarro, A., Aranceta-Bartrina, J., Franco-Vargas, E., García-Closas, R., Gómez-Cándela, C., Herrero-Sancho, E., La Vecchia, C., López Díaz-Ufano, M.L., Varela-Moreiras, G., Vázquez-Castro, J., Ribas-Barba, L., Alcaraz-Cebrián, F., García-Luna, P.P., González-Gomiz, M., González-Cross, M., Granada de la Orden, S., López-Sobaler, A.M., Urrialde de Andrés, R. 2014. Chinchón declaration; decalogue on low- and no-calorie sweeteners (LNCS). *Nutrición Hospitalaria*. 29(4):719-734.
- Socolovsky, S. 2016. Edulcorantes 'no calóricos': La seguridad de aditivos esenciales a la hora de endulzar sin agregar calorías. *Sociedad Argentina de Nutrición*. No. 23, 1-4.

- Statpoint Technologies. 2009a. Manual del usuario de Statgraphics Centuion XVI.I: Prueba de Grubbs. Las Llanuras, EE. UU.
- Statpoint Technologies. 2009b. Manual del usuario de Statgraphics Centuion XVI.I: Prueba de Levene. Las Llanuras, EE. UU.
- Statpoint Technologies. 2009c. Manual del usuario de Statgraphics Centuion XVI.I: Prueba de Shapiro.Wilk. Las Llanuras, EE.UU.
- Statpoint Technologies. 2009d. Manual del usuario de Statgraphics Centuion XVI.I: Análisis de varianza (ANDEVA). Las Llanuras, EE.UU.
- Statpoint Technologies. 2009e. Manual del usuario de Statgraphics Centuion XVI.I: Prueba de rangos múltiples de Duncan. Las Llanuras, EE.UU.
- Statpoint Technologies. 2009f. Manual del usuario de Statgraphics Centuion XVI.I: Prueba de Kruskal-Wallis. Las Llanuras, EE.UU.
- Stephens-Camacho, N.A., Valdez-Hurtado, S., Lastra-Zavala, G., Félix-Ibarra, L.I. 2018. Consumo de edulcorantes no nutritivos: Efectos a nivel celular y metabólico. *Perspectivas en Nutrición Humana*. 20:185-202.
- Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C.A., Maza, O. Israeli, D., Zmora, N., Gilad, S., Weinberger, A., Kuperman, Y., Harmelin, A., Kolodkin-Gal, I., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., Elinav, E. 2014. Artificial Sweeteners Induce Glucose Intolerance by Altering the Gut Microbiota. *Nature* 514, 181-186
- Sweatman, T.W., Renwick, A.G., Burgess, C.D. 1981. The pharmacokinetics of saccharin in man. *Xenobiotica*. 11(8):531-540.
- Swithers, S., Davidson, T.L. 2008. A role for sweet taste: Calorie predictive relations in energy regulation by rats. *Behavioral Neuroscience*. 122:161-173.
- Thomas, E.L., Fitzpatrick, J., Frost, G.S., Bell, J.D. 2013. Metabolic syndrome, 'overweight'⁴, and fatty liver. En *Handbook of Nutrition and Food*. Pp. 763-768. CRC Press.
- Thompson, J.L., Manore, M., Vaughan L. 2011. The Science of Nutrition. 2da ed. Pearson. ISBN-13: 9780321643162. Nuevo México, EE.UU.
- Tonyushkina, K., Nichols, J.H. 2009. Glucose meters: A review of technical challenges to obtaining accurate results. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 3(4):971-980. doi: 10.1177/193229680900300446.
- Tordoff, M.G. 1988. How do non-nutritive sweeteners increase food intake? *Appetite*.11(suppl 1):5-11.

- Trujillo, A. 2011. Los glucómetros en la práctica de la enfermería. *Desarrollo Científico de Enfermería*. 19(10):328-329.
- Valle-Vega, P., Lucas-Florentino, B. 2000. *Toxicología de alimentos*. Instituto Nacional de Salud Pública. Centro Nacional de Salud Ambiental. Ciudad de México, México.
- Vavasour, E. 1993. *Saccharin and its salts*. WHO Food Additives Series. 32:105-133.
- Vega-Jiménez, J.A. 2019. Uso de un modelo animal para evaluar la ingestión crónica de edulcorantes hipocalóricos: Mediciones de colesterol, triglicéridos y glucosa en suero sanguíneo. (Tesis, Química de Alimentos). Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Ciudad de México, México.
- von Bertalanffy, L. 1957. Quantitative laws in metabolism and growth. *The Quarterly Review of Biology*. 32(3):217-231.
- Walpole, R.E., Myers, R.H., Myers, S.L. 2012. Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias. Novena edición. Pearson Educación. Pp. 507-550. Ciudad de México, México.
- Wu, G.D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.Y., Keilbaugh, S.A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W.A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F.D., Lewis, J.D. 2011. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 334(6052):105-108.