



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO DE LAS CORRELACIONES DE DIVERSOS
PARÁMETROS FISIOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS DE
RATAS MACHO Y HEMBRA QUE CONSUMIERON DE
FORMA CRÓNICA EDULCORANTES CALÓRICOS E
HIPOCALÓRICOS DURANTE 480 DÍAS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO DE ALIMENTOS

P R E S E N T A

JORGE RODRÍGUEZ RAMÍREZ

Tutora: Dra. María del Carmen Durán Domínguez de Bazúa



Ciudad Universitaria 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dra. María del Carmen Durán Domínguez de Bazúa

VOCAL: M. en C. Agustín Reyo Herrera

SECRETARIO: M en C. Landy Irene Ramírez Burgos

1er SUPLENTE: M en C. Rolando Salvador García

2do SUPLENTE: Dra. Marisela Bernal González Gómez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Laboratorios 301, 302 y 303 de Ingeniería Química Ambiental y de Química Ambiental (LIQAyQA) del Conjunto E de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

ASESOR DEL TEMA

Dra. María del Carmen Durán Domínguez de Bazúa

SUPERVISOR TÉCNICO

Dr. Samuel Mendoza Pérez

SUSTENTANTE

Jorge Rodríguez Ramírez

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”.

Jorge Rodríguez Ramírez

RECONOCIMIENTOS

Agradezco profundamente a la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por albergarme dentro de sus aulas desde la preparatoria dándome una educación profesional e integral llenándome de aprendizaje, pero sobre todo por haberme brindando gratas experiencias y haberme dado la oportunidad de poder conocer a personas increíbles. Estoy eternamente agradecido con la UNAM por todo lo que me dio.

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” ya que, gracias al apoyo recibido, fue posible realizar el experimento, del cual se derivaron los datos utilizados en la realización de esta tesis.

A la Facultad de Química por darme las herramientas y el conocimiento para poder enfrentar la vida profesional, sobre todo, por enseñarme a ser una mejor persona que siempre esté dispuesta a dar lo mejor de sí.

A la Dra. María del Carmen Duran Domínguez de Bazúa por permitirme formar parte de su grupo de trabajo, así como por su invaluable orientación, apoyo y revisión de este documento de tesis.

Al Dr. Samuel Mendoza Pérez por su apreciada guía y asesoría recibida durante el desarrollo de este trabajo. Estoy muy agradecido por toda la ayuda e instrucción ofrecida y sobre todo por la paciencia que me tuvo.

Al Mtro. en Ciencias Rolando Salvador García Gómez por su asesoría técnica y valiosos consejos no solamente en el ámbito académico sino también en lo personal, así como su apoyo incondicional y su entrañable disposición para orientarme durante la pandemia.

DEDICATORIAS

A mis padres por su apoyo incondicional, por ser el pilar de mi vida. Estoy eternamente agradecido con ustedes. La persona que soy ahora es gracias a ustedes.

A mi hermana por su respaldo y cariño. Por creer en siempre en mí y motivarme día tras día.

A Marian por todo el amor que nos tenemos y por tanto que hemos compartido, por seguir siendo mi compañera de aventuras y de vida, por hacernos coincidir “tantos siglos, tantos mundos, tanto espacio y coincidir”. Que la vida nos siga permitiendo compartir nuestras metas y logros que llegaremos muy lejos.

A Cynthia por permitirme conocerte y ser tu amigo. Muchas gracias por tu amistad. Te recordaré siempre.

A mis amigos y compañeros por el apoyo mutuo que tuvimos, juntos crecimos y aprendimos, haciendo el camino más ligero.

ÍNDICE

	Página
JURADO	2
DECLARATORIA	3
RECONOCIMIENTOS	4
DEDICATORIAS	5
GLOSARIO	10
RESUMEN	16
CAPÍTULO 1. PROBLEMÁTICA	17
1.1. Introducción	17
1.2. Planteamiento del problema	18
1.3. Hipótesis de trabajo	19
1.4. Objetivos	19
1.4.1. Objetivo general	19
1.4.2. Objetivos específicos	19
CAPÍTULO 2. FUNDAMENTOS	21
2.1. Exceso de masa corporal y obesidad	21
2.1.1. Problema de salud pública	22
2.1.2. Prevalencia del exceso de masa corporal y obesidad en México	22
2.1.3. Prevención del exceso de masa corporal y obesidad	25
2.1.4. Relación entre el consumo de edulcorantes no nutritivos con el exceso de masa corporal y la obesidad	25
2.2. Edulcorantes	27
2.2.1. Regulación nacional e internacional de los edulcorantes	27
2.2.2. Consumo de edulcorantes en México	29
2.2.3. Clasificación de los edulcorantes	31
2.2.3.1. Edulcorantes de baja potencia y de alta potencia	31
2.2.3.2. Edulcorantes naturales y artificiales	32
2.2.3.3. Edulcorantes nutritivos y no nutritivos	34
2.2.4. Sacarosa	35
2.2.4.1. Generalidades de la sacarosa	35
2.2.4.2. Historia de la sacarosa	36
2.2.4.3. Propiedades de la sacarosa	37
2.2.4.4. Uso de la sacarosa	37
2.2.4.5. Toxicología de la sacarosa	38
2.2.5. Fructosa	39
2.2.5.1. Generalidades de la fructosa	39
2.2.5.2. Jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF)	39
2.2.5.3. Historia de la fructosa	40
2.2.5.4. Propiedades de la fructosa	41
2.2.5.5. Uso de la fructosa	41
2.2.5.6. Toxicología de la fructosa	41

	Página
2.2.5.7. Metabolismo de la fructosa	42
2.2.6. Glucosa	44
2.2.6.1. Generalidades de la glucosa	44
2.2.6.2. Historia de la glucosa	45
2.2.6.3. Propiedades de la glucosa	46
2.2.6.4. Uso de la glucosa	46
2.2.6.5. Toxicología de la glucosa	46
2.2.6.6. Metabolismo de la glucosa	47
2.2.6.7. Comparación del metabolismo de la glucosa con el de la fructosa	48
2.2.7. Acesulfame K	50
2.2.7.1. Generalidades del acesulfame K	50
2.2.7.2. Historia del acesulfame K	51
2.2.7.3. Propiedades del acesulfame K	51
2.2.7.4. Uso del acesulfame K	52
2.2.7.5. Toxicología del acesulfame de potasio	52
2.2.8. Aspartame	53
2.2.8.1. Generalidades del aspartame	53
2.2.8.2. Historia del aspartame	54
2.2.8.3. Propiedades del aspartame	54
2.2.8.4. Uso del aspartame	55
2.2.8.5. Toxicología del aspartame	55
2.2.9. Sacarina	57
2.2.9.1. Generalidades de la sacarina	57
2.2.9.2. Historia de la sacarina	58
2.2.9.3. Propiedades de la sacarina	59
2.2.9.4. Uso de la sacarina	60
2.2.9.5. Toxicología de la sacarina	60
2.2.10. Sucralosa	62
2.2.10.1. Generalidades de la sucralosa	62
2.2.10.2. Historia de la sucralosa	63
2.2.10.3. Propiedades de la sucralosa	63
2.2.10.4. Uso de la sucralosa	63
2.2.10.5. Toxicología de la sucralosa	64
2.3. Controversia del uso de edulcorantes	65
2.4. Glucosa sérica	68
2.4.1. Hipoglucemia	69
2.4.2. Hiperglucemia	69
2.4.3. Diabetes <i>mellitus</i>	70
2.4.4. Determinación de glucosa <i>in vivo</i>	71
2.4.5. Determinación de glucosa <i>in vitro</i>	72
2.5. Triglicéridos séricos	73
2.5.1. Determinación de triglicéridos <i>in vivo</i>	74
2.5.2. Determinación de triglicéridos <i>in vitro</i>	74
2.6. Correlación	75
2.6.1. Coeficiente de correlación	75

	Página
2.6.1.1. Interpretación del coeficiente de correlación	76
2.6.1.2. Coeficiente de correlación de Pearson	78
2.6.1.3. Coeficiente de correlación de Spearman	79
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA	80
3.1. Descripción del desarrollo experimental	80
3.2. Análisis estadístico	81
CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	84
4.1. Correlaciones de ganancia de masa y niveles séricos de glucosa para ratas macho y hembra	84
4.2. Correlaciones de la ingesta de bebida y niveles séricos de glucosa para ratas macho y hembra	90
4.3. Correlaciones de la ingesta de energía y niveles séricos de glucosa para ratas macho y hembra	92
4.4. Correlaciones de consumo de alimento y niveles séricos de glucosa para ratas hembra y macho	94
4.5. Correlaciones de ganancia en masa y los niveles séricos de triglicéridos para ratas macho y hembra	94
4.6. Correlaciones de la ingesta de bebida y niveles séricos de triglicéridos para ratas macho y hembra	98
4.7. Correlaciones de la ingesta de energía y los niveles séricos de triglicérido para ratas macho	101
4.8. Correlaciones de consumo de alimento y niveles sérico de triglicéridos para ratas macho y hembra	102
4.9. Correlaciones entre el aumento de masa y los niveles séricos de triglicéridos de todos los grupos estudiados de ratas macho	104
4.10. Correlaciones entre el aumento de masa y los niveles séricos de triglicéridos de todos los grupos estudiados de ratas macho	106
4.11. Comparación documental	107
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	116
5.1. CONCLUSIONES	116
5.2. RECOMENDACIONES	117
ANEXOS	118
Anexo 1. Identificación de normalidad de los datos	118
Anexo 2. Identificación de datos atípicos	125
Anexo 3. Residuos producidos en esta investigación, disposición controlada	186
BIBLIOGRAFÍA	190

LISTADO DE TABLAS

Tabla	Página
1. Correlaciones entre la ganancia de masa y los niveles séricos de glucosa	85
2. Correlaciones entre el consumo de bebida y los niveles séricos de glucosa	91
3. Correlaciones entre la ingesta de energía y los niveles séricos de glucosa	93
4. Correlaciones entre el consumo de alimento y los niveles séricos de glucosa	95
5. Correlaciones entre la ganancia de masa y los niveles séricos de triglicéridos	96
6. Correlaciones entre el consumo de bebida y los niveles séricos de triglicéridos	99
7. Correlaciones entre la ingesta de energía y los niveles séricos de triglicéridos	103
8. Correlaciones entre el consumo de alimento y los niveles séricos de triglicéridos	105
9. Correlaciones entre el aumento de masa y los niveles séricos de triglicéridos de todos los grupos estudiados de ratas macho a los 2 y 4 meses	106
10. Correlaciones entre el aumento de masa y los niveles séricos de triglicéridos de todos los grupos estudiados de ratas macho a los 9, 12, 14 y 16	106
11. Correlaciones entre la ingesta de energía y los niveles séricos de triglicéridos de todos los grupos estudiados de ratas macho a los 2 y 4 meses	107
12. Correlaciones entre la ingesta de energía y los niveles séricos de triglicéridos de todos los grupos estudiados de ratas macho a los 9, 12, 14 y 16	107
13A. Comparación del presente estudio con diversos artículos científicos relacionados con el consumo de edulcorantes no nutritivos	112
13B. Comparación del presente estudio con diversos artículos científicos relacionados con el consumo de edulcorantes no nutritivos	113
13C. Comparación del presente estudio con diversos artículos científicos relacionados con el consumo de edulcorantes no nutritivos	114
13D. Comparación del presente estudio con diversos artículos científicos relacionados con el consumo de edulcorantes no nutritivos	115
A1. Comportamiento del valor de normalidad de los grupos estudiados	118
B1- B256. Identificación de valores atípicos de los grupos de ratas hembras y machos de los diferentes grupos y los distintos parámetros	125-185

LISTADO DE FIGURAS

Figura	Página
2.1. Porcentaje de la población con exceso de masa corporal u obesidad mayores de 15 años en 2019 (OECD, 2019b)	23
2.2. Porcentaje de población de 20 años y más de edad con sobrepeso y obesidad, por sexo conforme las encuestas realizadas por el Instituto Nacional de Salud Pública de México en los años 2012 – 2018 y basados en el índice de masa corporal, IMC (ENSANUT, 2018)	24
2.3. Porcentaje del consumo de edulcorantes en México de 1990 a 2010 (García-Chávez, 2011)	30
2.4. Estructura molecular de la sacarosa (Valdés-Martínez, 2006)	36
2.5. Estructura molecular de la fructosa (Valdés-Martínez, 2006)	39
2.6. Esquema del metabolismo de la fructosa (Carvallo et al., 2019)	44
2.7. Estructura molecular de la glucosa (Valdés-Martínez, 2006)	45
2.8. Esquema de la glucólisis (Litwak, 2003)	47
2.9. Comparación del metabolismo de la glucosa y de la fructosa (Ponce-López et al., 2020)	49
2.10. Estructura molecular del acesulfame K (Yalamanchi et al., 2016)	50
2.11. Estructura molecular del aspartame (O'Mullane et al., 2014)	54
2.12. Estructura de la dicetopiperazina (Milne y Kilian, 2010)	57
2.13. Estructura molecular de la sacarina (O'Mullane et al., 2014)	58
2.14. Estructura molecular de la sucralosa (Yebra, 2005)	62
2.15. Diagrama esquemático de la reacción entre la glucosa y la <i>GDH-FAD</i> usando ferrocianuro como mediador de electrones (La Belle et al., 2016)	71
2.16. Grado de relación en las variables de una correlación (Dagnino, 2014)	78
4.1. Esquema de la vía metabólica de la lipogénesis de <i>novo</i> (Ameer et al., 2014)	88
4.2. Ruta de degradación de aminoácidos (Feduchi et al., 2015)	90
A.3.1. Diagrama esquemático de la disposición controlada de residuos producidos en la investigación experimental	186
A.3.2. Diagrama esquemático de la disposición controlada de residuos producidos en la investigación teórica	188

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Acesulfame de K. Edulcorante de alta intensidad que es aproximadamente 200 veces más dulce que la sacarosa o azúcar de mesa (Sinónimos: acesulfame de K, ace-K).

ADA. American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes).

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

ADP. Adenosín-5- difosfato, por sus siglas en inglés.

Aspartame. Edulcorante nutritivo formado por la unión de dos aminoácidos, es de 150 a 200 veces más dulce que la sacarosa (Sinónimo: aspartamo).

Asumir. Hacerse cargo, responsabilizarse de algo, aceptarlo (RAE, 2021a).

ATP. Adenosín trifosfato, por sus siglas en inglés, es una molécula portadora de energía que existe dentro de las células de todos los organismos vivos. El *ATP* proporciona el combustible esencial que hace posible la vida en el nivel más básico. La energía suministrada por el *ATP* es uno de los bloques de construcción fundamentales de la vida. Sin ella, no podrían existir organismos vivos.

Azúcar. Cuerpo sólido cristalizado, perteneciente al grupo químico de los hidratos de carbono, de color blanco en estado puro, soluble en agua y en alcohol, de sabor dulce. Se obtiene de la caña dulce, de la remolacha y de otros vegetales. Según su estado de pureza o refinación, se distinguen diversas clases.

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. Equivale a 4.185 J. (Cengel y Boles, 2009).

Carbohidrato. Anglicismo, ver hidratos de carbono.

Carmín o rojo cochinita. Es un pigmento natural “descubierto por los europeos” durante la conquista de México:



La forma de preparación del colorante por los pueblos originarios de América era recolectando a las hembras, que se horneaban y luego se secaban al sol (<http://www.webexhibits.org/pigments/indiv/history/carmine.html>). En la industria alimentaria se le designa con el número E120 (Elmadfa et al., 2011).

Recogiendo la cochinita con una colita de venado. La ilustración está tomada del libro *Memoria sobre la naturaleza, cultivo y beneficio de la grana*, de José Antonio de Alzate y Ramírez (1777). Dentro del Programa Maravillas de nuestra historia se exhibirá, hasta el 15 de abril, la obra de José Antonio de Alzate y Ramírez, ilustrado novohispano que perteneció a la Real Academia de las Ciencias de París (Archivo General de la Nación, 2017). La cochinita (*Dactylopius coccus*) crece en las nopaleras (*Opuntia* sp.).

En 1858, el pionero de la micrografía anatómica, Joseph von Gerlach de origen alemán, introdujo el carmín como colorante para la tinción de neuronas y, para la década de 1870, su uso ya se había extendido entre sus colegas y aún se utiliza en la micrografía (MacLean, 1990). Por ello, los algodones de azúcar, un producto como muchos en México, que combinó el azúcar de caña proveniente de la India con el rojo cochinita de México, era un postre saludable para los niños pues el color rojo era natural y no dañino para la salud de quienes lo ingerían y no como ahora con el uso de los actuales pigmentos sintéticos, especialmente los rojos, los amarillos y los azules. El problema de salud NO viene del azúcar sino del pigmento que le adicionan (nota de la asesora).

COFEPRIS. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de México. Es la encargada de proteger a la población contra riesgos a la salud provocados por el uso y consumo de bienes y servicios, insumos para la salud, así como por su exposición a factores ambientales y laborales, la ocurrencia de emergencias sanitarias y la prestación de servicios de salud mediante la regulación, control y prevención de riesgos sanitarios.

CONADESUCA. Comité Nacional para el Desarrollo Sustentable de la Caña de Azúcar. México.

Correlación. La correlación es una medida de la relación (covariación) lineal entre dos variables cuantitativas continuas (x, y).

DAP. Dihidroxiacetona fosfato, por sus siglas en inglés.

Diabetes *mellitus* La diabetes *mellitus* es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no secreta suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce, caracterizada por la glucosa en sangre elevada (hiperglucemia).

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.

Dislipidemia. Elevada concentración de lípidos en la sangre.

Dumping. Palabra en inglés que se emplea para definir la práctica comercial que consiste en vender un producto por debajo de su precio normal, o incluso por debajo de su costo de producción, con el fin inmediato de ir eliminando las empresas competidoras y apoderarse finalmente del mercado, que es lo que ocurrió con el azúcar y los jarabes de maíz al aprobar las “cartas paralelas” al Tratado de Libre Comercio de América del Norte, TLCAN, con Salinas de Gortari. El *dumping* está prohibido por el «Acuerdo General sobre Aranceles Aduaneros y Comercio».

Edulcorante. Sustancia que se añade a un alimento o medicamento para impartir sabor dulce.

Edulcorantes hipocalóricos. Sustancias que imparten a los alimentos un sabor similar al azúcar de mesa con menos calorías, con lo que disminuyen el contenido calórico de ese alimento o bebida no alcohólica.

EE. UU. Abreviatura correcta de los Estados Unidos, que en su carta magna no tienen “de América”, como ellos quisieran, apoderándose de todos los países del continente americano siguiendo la doctrina Monroe de “América para los americanos” (nota de la asesora).

EFSA. *European Food Safety Authority* (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria). Es una agencia financiada por la Unión Europea que opera con independencia de las instituciones legislativas y ejecutivas europeas, ofrece asesoramiento científico independiente sobre los riesgos relacionados con los alimentos.

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. México.

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

Estevia. Es la planta *Stevia rebaudiana* Bertoni que es nativa del norte de Paraguay y, en los últimos años, ha adquirido una gran importancia económica debido a su uso como sustituto del azúcar, aunque existe cierta controversia con respecto de su uso. El nombre de Stevia le fue otorgado en honor del botánico y médico español Pedro Jaime Esteve, por su nombre como él lo ponía en sus escritos en latín Petro Iacobo Steve, quien caracterizó la planta en el siglo XVI al serle llevada de América a Valencia, por lo que debería escribirse estevia en español (Lemus-Mondaca et al., 2012; Mendoza-Pérez et al., 2020b).

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

Estirpe. Grupo de organismos emparentados.

Estudentizar. Consiste en dividir cada valor de la variable centrada por la desviación típica muestral, siendo la dispersión de la nueva variable así calculada, la unidad. Los valores estudentizados se puede utilizar para determinar posibles valores atípicos.

Exceso de masa corporal. Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Estado premórbido.

FAD. Flavina-Adenina-Dinucleótido, por sus siglas en inglés.

FAD-GDH. Flavina-Adenina-Dinucleótido Glucosa-Deshidrogenasa, por sus siglas en inglés.
FAO. *Food and Agriculture Organization* (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación).

FDA. *Food and Drug Administration* (Administración de Alimentos y Fármacos o Medicamentos). Agencia del Gobierno de Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos y medicamentos.

Fermentación vs bioconversión o biodegradación. El término fermentación fue creado por Louis Pasteur para definir la biodegradación de glucosa por *Saccharomyces cerevisiae* en un ambiente anaerobio. Desafortunadamente, por ignorancia o incuria los sucesores de Pasteur empezaron a usar este término para cualquier biodegradación sin importar si involucraba o no a la glucosa como sustrato carbonoso o si *S. cerevisiae* era o no el organismo (Magdaleno-Hernández, 2016).

G3P. Glicerol-3-fosfato, por sus siglas en inglés.

GK. Glicerolquinasa, por sus siglas en inglés.

Glucemia. Medida de la cantidad de glucosa presente en la sangre.

Glúcidos. Los glúcidos, son compuestos químicos formados por carbono (C), hidrógeno (H) y oxígeno (O). Su fórmula empírica es parecida a $C_n H_{2n} O_n$, es decir (CH_2O) . Por ello, se les suele llamar también hidratos de carbono o carbohidratos. Estos nombres son en realidad poco apropiados, ya que no se trata de átomos de carbono hidratados, es decir, enlazados a moléculas de agua, sino de átomos de carbono unidos a grupos alcohólicos (-OH), llamados también hidroxilos y a radicales hidrógenos (-H). Además, siempre hay un grupo cetónico o un grupo aldehído.

Glucosa. La glucosa es el monoglúcido más abundante en la naturaleza, aunque también es conocida como dextrosa a causa de que la glucosa es dextrorrotatoria esto quiere decir, que gira a la derecha sobre el plano de la luz polarizada.

GLUT. Transportador de glucosa

GOD. Glucosa oxidasa

GRAS. *Generally recognized as safe* por sus siglas en inglés (generalmente reconocido como seguro en español)

HDL. Lipoproteína de alta densidad, por sus siglas en inglés (*high density lipoprotein*).

HFCS. *High fructose corn syrup*, por sus siglas en inglés (Jarabe de maíz de alta fructosa).

Hidrato de carbono. Compuestos formados por carbono, hidrógeno y oxígeno, presentan la fórmula general $C_x(H_2O)_x$, 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. Actualmente, para evitar confusiones con los consumidores de usar la palabra *azúcares* acuñada por los industriales para confundir a los consumidores; se empiezan a denominar glúcidos.

Hiperglucemia. Niveles elevados de glucosa en la sangre.

Hipertrigliceridemia. Niveles elevados de triglicéridos en la sangre.

Hipoglucemia. Niveles bajos de glucosa en la sangre.

IDA. Ingesta diaria admisible.

IDL. Lipoproteína de densidad intermedia, por sus siglas en inglés (*intermediate density lipoprotein*).

IMC. Índice de masa corporal.

JECFA. *Joint Expert Committee on Food Additives* (Comité Mixto de Expertos en Aditivos Alimentarios). 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).

JMAF. Jarabe de maíz de alta fructosa (ver *HFCS*).

LDL. Lipoproteína de baja densidad, por sus siglas en inglés (*low density lipoprotein*).

LPL. Lipoproteinlipasa.

MAF. Mala absorción de fructosa.

Masa corporal: Antiguamente conocida como ‘peso’ y de ella viene la palabra ‘sobrepeso’ por el desconocimiento de las diferencias sustantivas entre masa (kg) y peso (newtons), masa de una persona medida con una báscula en kg fuerza (kg_f) que a la aceleración de la fuerza de gravedad de la Tierra equivalen numéricamente a kg masa, pero no conceptualmente.

Microbiota. La microbiota es la colectividad de comunidades microbianas que pueblan las superficies mucosas de un individuo anfitrión, también llamado hospedador (Guarner y Malagelada, 2003).

Obesidad. 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 con factores biológicos, socioculturales y psicológicos.

OECD. *The Organization for Economic Co-operation and Development* (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico).

OMS. Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization*). Es la organización responsable de desempeñar una función de liderazgo en los asuntos sanitarios mundiales.

POD. Peroxidasa.

Poder edulcorante. Gramos de sacarosa que hay que disolver en agua, para obtener un líquido con el mismo dulzor que una disolución de 1 gramo del edulcorante en el mismo volumen.

S.S. Secretaría de Salud. México.

PKU. Fenilcetonuria del inglés *phenylketonurya*.

Sacarina. Edulcorante hipocalórico 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.

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.

SGLT. Cotransportador sodio-glucosa por sus siglas en inglés.

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

Statgraphics Centurion XVI. Programa computacional de análisis de datos que combina una amplia gama de procedimientos analíticos con gráficos interactivos.

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 según sus fabricantes. La presencia de átomos de cloro, según sus fabricantes, no afecta a quien los ingiere aunque estudios de investigadores de todo el mundo indican lo contrario.

Suponer. Considerar como cierto o real algo a partir de los indicios que se tienen (RAE, 2021b). No debe confundirse con asumir porque como estos dos verbos son uno solo en inglés (*to assume*), algunas personas en México usan asumir por suponer, queriendo presumir de que saben inglés, demostrando solamente su ignorancia en lo que a su lengua materna concierne (ver arriba definición de asumir).

Valor-Z DAM. Puntaje Z que puede ayudar a identificar valores atípicos, usa la estimación de sigma basada en la desviación absoluta mediana (DAM) y mide a cuántas desviaciones estándar están los valores de los datos del centro de los datos (Statpoint Technologies, 2007).

VLDL. Lipoproteína de muy baja densidad, por sus siglas en inglés.

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).

Variables de las ecuaciones

Caracteres latinos

A = Absorbancia
A Estándar = Absorbancia del estándar
A Muestra = Absorbancia de la muestra
Conc. Estándar = Concentración del estándar
Cov (X, Y) = Covarianza de X y Y
di = Diferencia de los rangos
Estándar = Estándar
n = Número de datos

Caracteres griegos

γ = Coeficiente de correlación de Pearson
 γ_s = Coeficiente de correlación de Spearman
 $\rho_{X, Y}$ = Coeficiente de correlación de X y Y
 σ_X = Desviación estándar de X
 σ_Y = Desviación estándar de Y
 \bar{X} = Media de la muestra para X
 X_i = Variable aleatoria X
 \bar{Y} = Media de la muestra para Y
 Y_i = Variable aleatoria Y

Nota:

Esta tesis usa el punto decimal (DOF, 2009) También coloca los °C y % junto a los guarismos. Finalmente, no pone en cursivas et al., ni etc., por su uso frecuente. El resto de las palabras y siglas de otros idiomas, incluyendo la lengua muerta latín, sí están con cursivas

RESUMEN

Los edulcorantes se encuentran entre los aditivos más empleados en los alimentos ultraprocesados que se caracterizan por formulaciones con un alto contenido de ingredientes y que se distinguen principalmente de los alimentos procesados por el uso de aditivos alimentarios. Sus fabricantes y diversas agencias regulatorias aseveran que son sustancias metabólicamente inertes y que su consumo crónico no tiene ningún impacto sobre el metabolismo. Diversas investigaciones han asociado el consumo crónico de edulcorantes no nutritivos (artificiales) con diversas alteraciones como son disbiosis de la microbiota intestinal, alteraciones del apetito/saciedad, desregulación de la homeostasis energética, alteraciones en los niveles séricos de glucosa y triglicéridos, ganancia de masa corporal, etc. Debido a lo anterior en el presente proyecto se correlacionaron los parámetros fisiológicos (aumento de masa, ingesta de bebida, ingesta de energía y consumo de alimento) con algunos parámetros bioquímicos como los niveles de glucosa y triglicéridos séricos. Los datos analizados provinieron de un experimento a largo plazo en donde se utilizaron 80 ratas macho y 80 ratas hembra, de la estirpe Wistar, las cuales consumieron durante 480 días (a partir del destete) edulcorantes nutritivos (sacarosa, glucosa y fructosa) y no nutritivos (acesulfame de potasio, mezcla de aspartame y acesulfame, sacarina y sucralosa) en el agua potable. Los análisis estadísticos realizados fueron: Identificación de valores atípicos (pruebas de Grubbs, Dixon o Desviación Absoluta de la Mediana), determinación de la normalidad de la serie de datos (prueba de Shapiro-Wilk), determinación de la homocedasticidad (Prueba de Levene), correlación de Pearson (caso paramétrico), correlación de Spearman (caso no paramétrico). Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico Statgraphics XVI. Los resultados de los análisis estadísticos indicaron la existencia de diversas correlaciones significativas entre los parámetros evaluados en distintos grupos, las cuales fueron tanto positivas como negativas. Muchas de las correlaciones pudieron ser explicadas con base en lo reportado en la literatura. En otros casos a falta de información se concluyó que se debieron a la casualidad ya que estas pueden ser de tipo causal (causa-efecto) o de tipo casual (por el azar). Asimismo, la sacarina fue el edulcorante que obtuvo el mayor número de correlaciones con significancia estadística. La evidencia encontrada en la literatura indica que la sacarina está asociada a diversas controversias sobre su uso, así como vinculada a diversas alteraciones metabólicas y fisiológicas. Las correlaciones sugieren que no se puede considerar a los edulcorantes no nutritivos, en especial a la sacarina, como metabólicamente inertes.

Palabras clave: Parámetros fisiológicos y bioquímicos, edulcorantes calóricos e hipocalóricos, ratas Wistar macho y hembra

CAPÍTULO 1

PROBLEMÁTICA

1.1. Introducción

Los edulcorantes hipocalóricos o no nutritivos fueron diseñados, entre otras cosas, para limitar el consumo de hidratos de carbono simples en pacientes que presentaban *diabetes mellitus*. En los últimos años, su uso ha aumentado debido a la mercadotecnia de la Industria Alimentaria, la cual los ha promovido señalando figuras más delgadas y actualmente su consumo se asocia con la idea de no incrementar la masa corporal (Rogers et al., 2016). Por ello, la Industria Alimentaria ha reformulado sus productos y bebidas para reducir la cantidad de glúcidos sustituyéndolos por edulcorantes hipocalóricos (no nutritivos). Existen en la actualidad una gran variedad de estos edulcorantes en el mercado, los cuales son entre 30 a 13000 veces más dulces que el azúcar. Entre los edulcorantes no nutritivos consumidos de manera habitual es posible nombrar los siguientes: Sacarina, aspartame, sucralosa, estevia, ciclamato y acesulfame de potasio, entre otros (Zygler et al., 2011).

Dado que los edulcorantes no nutritivos se encuentran entre los aditivos alimentarios más utilizados en todo el mundo, consumidos tanto por personas delgadas como obesas por igual, su consumo se considera seguro de acuerdo con sus fabricantes y representantes regulatorias internacionales ya que indican que son metabólicamente inertes. No obstante, la evidencia científica actual muestra estudios que ponen en duda dicha aseveración, hallando alteraciones de tipo metabólico (resistencia a la insulina, alteraciones en la producción de ghrelina) (Suez et al., 2014; Zhao et al., 2018), fisiológicos (aumento de masa corporal, obesidad, alteraciones en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal, desregulación de parámetros séricos de la glucosa, triglicéridos, colesterol e insulina) (Bian et al., 2017a; Carraro-Foletto et al., 2016; de Matos-Feijó et al., 2013; Martínez et al., 2010; Mendoza-Pérez, 2017; Palmnäs et al., 2014) y hasta conductual (aumento del apetito), ocasionado por el consumo de los edulcorantes hipocalóricos (Cong et al., 2013; Davidson et al., 2011; Wang et al., 2016).

Se ha reportado que el consumo de edulcorantes hipocalóricos puede promover la ingesta excesiva de alimento y el aumento de masa corporal en ratas macho de la estirpe Sprague-Dawley que consumieron sacarina, al debilitar la relación predictiva entre el sabor dulce y las consecuencias energéticas de su consumo (Davidson et al., 2011). En cuanto al uso de sacarina o aspartame, los hallazgos han sido una promoción en la ganancia de masa, en comparación con la sacarosa, en ratas macho adultas de la estirpe Wistar (de Matos-Feijó et al., 2013). Así mismo, el suministro de sacarina durante 6 meses en el agua potable, indujo una inflamación elevada en el hígado de ratón, que podría estar funcionalmente asociada con perturbaciones del microbioma intestinal inducidas por dicho edulcorante (Bian et al., 2017a).

Teóricamente, los edulcorantes no nutritivos no representan un riesgo de energía adicional aportada, como ocurre con los productos que contienen edulcorantes nutritivos (Durán-Agüero et al., 2015). Pero aún existe controversia sobre su uso. Como se mencionó arriba, se ha sugerido que su consumo está relacionado con una mayor ganancia de masa corporal y diversas alteraciones metabólicas. Por ello, los edulcorantes han sido objeto de numerosas estudios con resultados polémicos en lo que respecta a su seguridad a largo plazo (Carraro-Foletto et al., 2016; Mendoza-Pérez, 2017; Suez et al., 2014; Swithers et al., 2009). Por otra parte, los edulcorantes artificiales tienen importantes implicaciones económicas y de salud pública. Debido a ello, resulta importante determinar si el consumo continuo y/o excesivo de edulcorantes hipocalóricos, así como de los calóricos presentan o no alguna relación con la pandemia por el exceso de masa corporal y de obesidad o, posiblemente, algunas otras alteraciones metabólicas (Orta-Méndez-y-Sánchez, 2016).

1.2. Planteamiento del problema

Las prevalencias del exceso de masa y obesidad han aumentado en países desarrollados a una velocidad preocupante. En contraste y de forma paradójica, en los países en vías de desarrollo la obesidad coexiste con la desnutrición (Vázquez, 1999). La alta prevalencia del exceso de masa y obesidad, se han relacionado con conductas de sedentarismo y de hábitos alimentarios poco saludables, que generan un desequilibrio energético entre la energía consumida y

gastada (OMS, 2020). Una estrategia por parte de la Industria Alimentaria para tratar de reducir el contenido energético de los alimentos ha sido el empleo cada vez mayor de edulcorantes no nutritivos en la formulación de sus productos ultra procesados (Durán-Agüero et al., 2011; Zemel, 2003), junto con muchos otros aditivos químicos, creando cocteles que no han sido evaluados (Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2017, 2020; Mendoza-Pérez et al., 2021).

1.3. Hipótesis de trabajo

Si se analizan estadísticamente diversos parámetros fisiológicos (aumento de masa, ingesta de bebida, ingesta de energía y consumo de alimento) y bioquímicos (glucosa y triglicéridos séricos) de ratas macho y hembra de la estirpe Wistar que consumieron de forma crónica edulcorantes calóricos e hipocalóricos de manera “*ad libitum*” durante 480 días, se hallarán correlaciones con significancia estadística, que pueden dar indicios de que los edulcorantes hipocalóricos no son metabólicamente inertes.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Correlacionar los parámetros fisiológicos (aumento de masa, ingesta de bebida, ingesta de energía y consumo de alimento) con los parámetros bioquímicos (niveles de glucosa y triglicéridos séricos), de un experimento a largo plazo en donde se utilizaron 80 ratas macho y 80 ratas hembra las cuales consumieron durante 480 días edulcorantes nutritivos (sacarosa, glucosa y fructosa) y no nutritivos (acesulfame de potasio, mezcla de aspartame y acesulfame, sacarina y sucralosa) en el agua potable.

1.4.2. Objetivos específicos

- Reacomodar y ordenar las bases de datos obtenidas de la parte experimental de etapas previas de un estudio global que estudia el efecto de los edulcorantes hipocalóricos en ratas Wistar
- Identificar la normalidad y los datos atípicos de los conjuntos de los datos

- Realizar las correlaciones de los parámetros fisiológicos (ganancia de masa, el consumo de alimento y bebida, la ingesta energética calculada) con dos parámetros bioquímicos (niveles séricos de glucosa y de triglicéridos) que expliquen, con base en la evidencia científica encontrada en artículos indexados, los cambios que están ocurriendo a lo largo de tiempo
- Interpretar la significancia estadística de las correlaciones encontradas entre los parámetros estudiados
- Realizar una búsqueda de información en artículos de revistas científicas indexadas que brinden posibles explicaciones bioquímicas de las correlaciones significativas entre los parámetros evaluados

En el siguiente capítulo se presenta un marco teórico de esta investigación.

CAPÍTULO 2

FUNDAMENTOS

2.1. Exceso de masa corporal y obesidad

La OMS define a la obesidad y al exceso de masa corporal como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede provocar efectos nocivos hacia la salud física. Considerándose un factor de riesgo para contraer enfermedades de tipo no transmisibles, como, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares (cardiopatías y accidentes cerebrovasculares), diabetes mellitus y algunos tipos de cáncer (cáncer de endometrio, mama, ovarios, próstata, hígado, vesícula biliar, riñones y colon) (OMS, 2020).

Por otra parte, el IMSS refiere que la obesidad es una enfermedad multifactorial, crónica y neuroconductual, caracterizada por un incremento en la concentración de la grasa corporal, provocando múltiples alteraciones a nivel metabólico, biomecánico y psicosocial (IMSS, 2018).

Para diferenciar entre obesidad y exceso de masa corporal, la OMS ha establecido un indicador, el cual relaciona la masa corporal con la talla, siendo nombrado índice de masa corporal (IMC), siendo el parámetro más utilizado. Para conocer el valor del IMC es necesario dividir la masa corporal de una persona en kilogramos y el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2) (OMS, 2020). Sin embargo, debe tomarse en cuenta que este valor es una estimación que puede estar sesgada ya que puede variar de persona a persona con base en su fenotipo (Nuttall, 2015).

Para el caso particular de los adultos, se define el exceso de masa corporal con un IMC igual o mayor a 25 y para el caso de la obesidad el valor del IMC calculado es igual o mayor a 30 (OMS, 2020).

El exceso de masa corporal y la obesidad tienen múltiples etiologías no siendo exclusivos los factores fisiológicos, sino también se ven involucrados otros elementos que contribuyen a su desarrollo entre los que destacan, la carga genética, los estilos de vida, el entorno, la cultura, la condición económica, la educación, la urbanización, el entorno político y social. En este fenómeno juegan un papel importante, tanto el comportamiento individual, como el entorno familiar, comunitario y el ambiente social. Ambas condiciones se asocian por el desequilibrio provocado por una alta ingesta de energía la cual excede el total de la energía gastada o por cambios metabólicos que no han sido debidamente estudiados. Algunos factores dietéticos, como alto consumo de grasas, harinas refinadas, bebidas endulzadas, así como medicamentos como los corticosteroides, los antiinflamatorios, etc., originan desequilibrios de energía y, como consecuencia, una ganancia en la masa corporal del individuo (Barrera-Cruz et al., 2013; Rivera-Dommarco et al., 2018).

2.1.1. Problema de salud pública

Actualmente la obesidad es considerada como la nueva epidemia del siglo XXI (dentro de las enfermedades no transmisibles), la cual constituye un problema de salud pública de carácter mundial. Debido a la alta comorbilidad y mortalidad que conlleva la obesidad, se ha invertido una gran cantidad de recursos tanto económicos como humanos para su prevención y tratamiento (Verdalet, 2011).

Las instituciones de salud de carácter nacional como internacional se han visto rebasadas en el control de la epidemia de exceso de masa y obesidad. Lo anterior es debido a su crecimiento acelerado y al efecto negativo que ejerce en las personas que la padecen. Esto ha provocado que aproximadamente el 90% de los pacientes que padecen diabetes *mellitus* tipo 2, su causa etiología sea el exceso de masa corporal y la obesidad (Barrera-Cruz et al., 2013).

2.1.2. Prevalencia del exceso de masa corporal y obesidad en México

A nivel nacional, el país cuenta con las tasas más elevadas de obesidad en el mundo, medidas con el IMC que no necesariamente refleja lo que realmente está ocurriendo con la población

mexicana. De acuerdo con la OECD (2019a), la población mexicana que padece un exceso de masa corporal y/u obesidad tendrá una esperanza de vida de 4.2 años menos que el resto de la población (OECD, 2019a).

En la Figura 2.1 se muestra un gráfico realizado por la OECD donde se representa el porcentaje de la población con sobrepeso u obesidad en mayores de 15 años en donde se observa que México ocupa un alarmante primer lugar, seguido de países como Chile y Estados Unidos, donde hay más cocteles de aditivos químicos en la dieta, ya que el consumo de alimentos ultraprocesados conlleva a la ingesta de una mezcla desconocida de la cantidad y variedad de aditivos químicos.

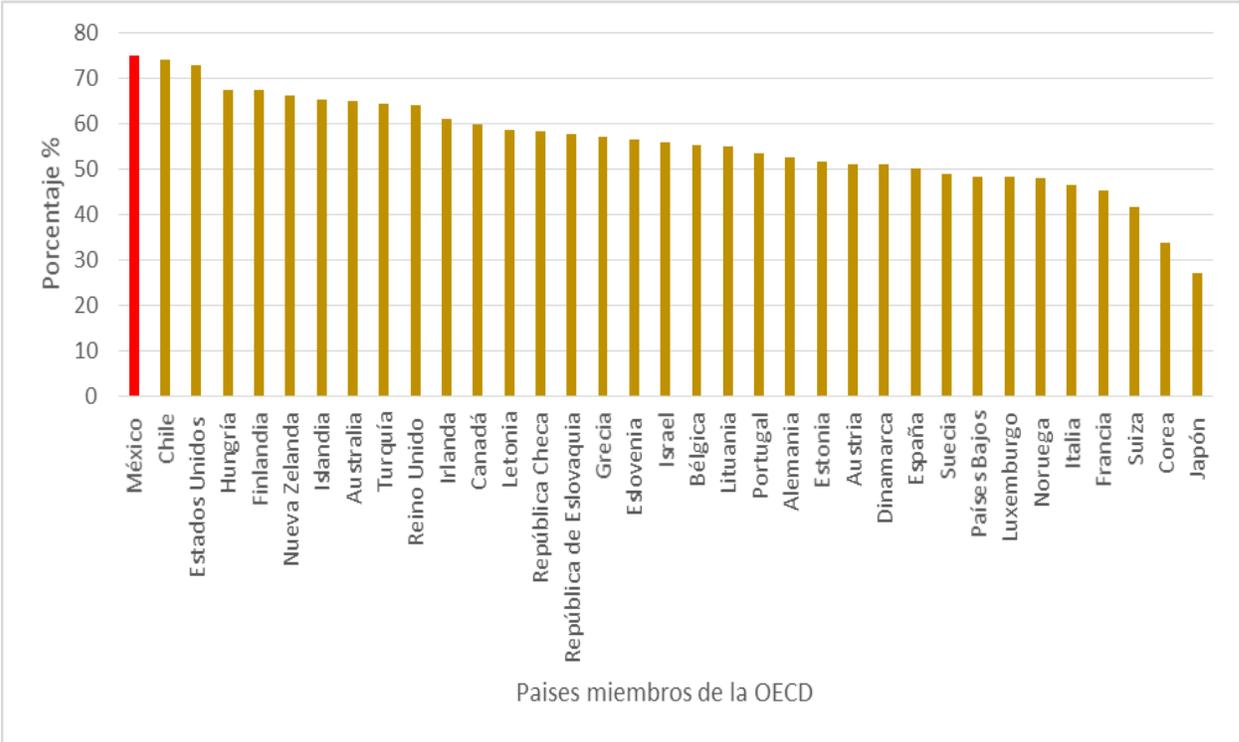


Figura 2.1. Porcentaje de la población con exceso de masa corporal u obesidad en personas mayores de 15 años del 2019 (OECD, 2019b)

La prevalencia de obesidad en el país sigue incrementando, sin importar el nivel socioeconómico o el lugar de residencia (Barquera et al., 2020).

Como se puede observar en la Figura 2.2 con base en la Encuesta Nacional de Salud la cual se realizó en el año 2018, el exceso de masa corporal y la obesidad han prevalecido e incrementado tanto en hombres como en mujeres mayores de 20 años en comparación con la encuesta realizada en el 2012, visualizándose un notable incremento en el porcentaje de exceso de masa corporal y obesidad, en mujeres (del 73% al 76.8%) como en hombres (del 69.4 al 73%). Nuevamente, los (as) encuestados (as) usan los apoyos gubernamentales para comprar alimentos y bebidas procesadas en vez de la dieta tradicional con verduras, frijoles, tortillas, etc.

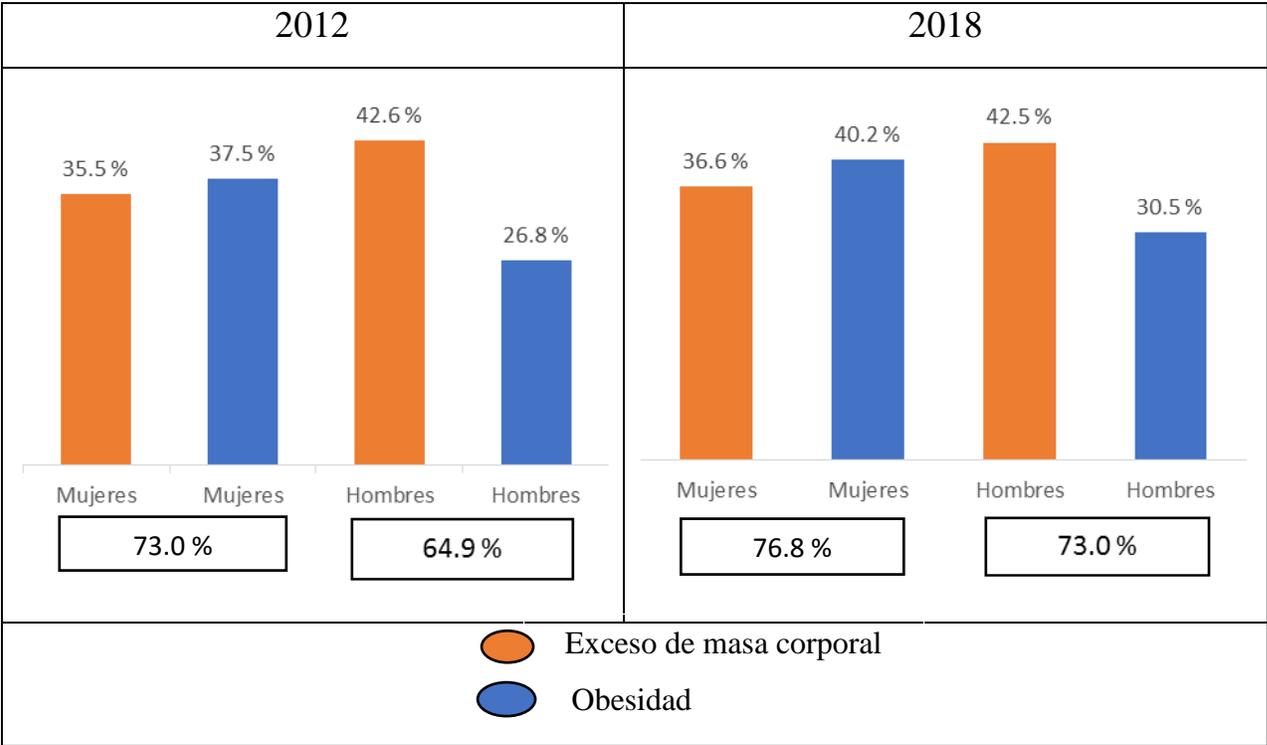


Figura 2.2. Porcentaje de la población con 20 años y más con exceso de masa corporal y obesidad, por sexo conforme las encuestas realizadas por el Instituto Nacional de Salud Pública de México en los años 2012 – 2018 y basados en el índice de masa corporal, IMC (ENSANUT, 2018)

2.1.3. Prevención del exceso de masa corporal y obesidad

Las enfermedades no transmisibles en su mayoría pueden prevenirse, tal es el caso del exceso de masa corporal y de la obesidad. Se requiere contar con diversos factores favorables los cuales van desde un entorno y comunidad propicios, que le permitan al individuo la toma de decisiones asertivas respecto a su alimentación y actividad física (OMS, 2020).

Para combatir y disminuir la problemática generada por la epidemia del exceso de masa corporal y obesidad en México, se han implementado múltiples programas y políticas de carácter público, las cuales incluyen acciones como el obligatorio etiquetado de alimentos en la parte frontal de los envases, e impuestos a las bebidas endulzadas y a los alimentos no esenciales con un alto contenido de aditivos químicos.

Lamentablemente dichas acciones no han sido suficientes ni han logrado un impacto positivo en la sociedad, siendo necesario buscar algunas otras alternativas que ayuden en la disminución de la problemática (OECD, 2019a).

2.1.4. Relación entre el consumo de edulcorantes no nutritivos con el exceso de masa corporal y la obesidad

Inconscientemente a causa del “*marketing*” y la desinformación se prefieren los edulcorantes hipocalóricos sobre la sacarosa para mantener o disminuir la masa corporal y a menudo son presentados como “alimentos saludables” e inclusive “milagrosos” que si se consumen no habrá consecuencia de ganancia de masa corporal pero, sorprendentemente, la evidencia científica sugiere lo contrario (Yang, 2010).

Aún existe cierta controversia sobre el uso de los edulcorantes hipocalóricos ya que se han presentado estudios que mencionan que son beneficiosos para la pérdida de masa corporal para quienes padecen intolerancia a la glucosa y para las personas que padecen diabetes *mellitus* tipo II.

No obstante, la evidencia científica reciente sugiere que el consumo de edulcorantes artificiales podría perturbar el metabolismo humano, así como la microbiota intestinal, aumentar el riesgo de obesidad, etc. Sin embargo, Los mecanismos específicos a través de los cuales los edulcorantes artificiales logran estas alteraciones siguen siendo difíciles de determinar (Bian et al., 2017b).

Enseguida se presenta la evidencia científica más relevante sobre esta relación entre el consumo de edulcorantes y el exceso de masa corporal y la obesidad:

Martínez et al. (2010) trabajaron con ratas macho de la estirpe Wistar a las cuales se les suministraron en su agua de consumo fructosa, sacarosa, aspartame, sucralosa y se compararon con un grupo control hallando que las ratas que bebieron agua con edulcorantes artificiales hipocalóricos, aspartame y sucralosa presentaron una mayor masa corporal en comparación de los grupos que consumieron sacarosa y el grupo control teniendo una ingesta calórica similar a la del grupo control.

Bian et al. (2017b) realizaron un estudio con ratones de la estirpe CD-1 los cuales consumieron acesulfame de K durante 28 días y hallaron que los ratones macho que consumieron acesulfame K tuvieron una ganancia de masa corporal mucho mayor que los ratones macho del grupo control.

Por otra parte, Zhao et al. (2018) realizaron un estudio con 48 ratas 24 macho y 24 hembra de la estirpe Sprague-Dawley a quienes se les dividió en dos grupos. A un grupo se le ofreció agua y al otro sacarina durante 70 días que fue lo que duró el experimento y durante este lapso se encontró que las ratas macho a las que se les ofreció la solución de sacarina aumentaron su masa corporal en comparación con las ratas a las que se les ofreció agua. En las ratas hembra, no hubo diferencias significativas en el aumento de masa corporal entre el grupo de sacarina y el grupo de agua.

Los autores de-Matos-Feijó et al. (2013) trabajaron con 30 ratas macho de la estirpe Wistar dividiéndose en tres grupos. Al primer grupo se le suministró un yogurt endulzado con sacarina, al segundo grupo con aspartame y al tercer grupo con sacarosa durante 84 días que duró el estudio y encontraron que los grupos que consumieron yogurt endulzado con sacarina y aspartame ganaron más masa corporal que el grupo suplementado con sacarosa.

Por su parte Carraro-Foletto et al. (2016) trabajaron con 16 ratas Wistar durante 98 días ofreciéndole a las ratas un yogurt endulzado con sacarina y otro sin endulzar y los resultados muestran que las ratas Wistar que recibieron suplementos endulzados con sacarina aumentaron de masa corporal en comparación con los controles que recibieron suplementos no endulzados.

2.2. Edulcorantes

Aguilar-Rivera (2006), refirió que la palabra edulcorante deriva de la etimología latina *dulcor*, la cual significa dulzor. Siendo entonces los edulcorantes sustancias con la capacidad de endulzar un alimento, bebida o medicamento. Por otra parte, Harmon (2019) expuso que un edulcorante es una sustancia que tiene por objetivo generar un sabor dulce en los alimentos y bebidas.

Cabe mencionar que la EFSA indica que los edulcorantes se encuentran clasificados dentro del grupo de los aditivos alimentarios que son empleados en los alimentos para provocar un gusto dulce y como edulcorante de mesa (EFSA, 2019).

2.2.1. Regulación nacional e internacional del consumo de edulcorantes

Como toda sustancia que pueda causar algún efecto adverso posterior a su ingesta, los edulcorantes se encuentran sujetos a una supervisión e inspección sanitaria y de seguridad, previo a ser comercializados (EFSA, 2019).

La aprobación del uso de edulcorantes conlleva a una serie de estudios que pongan evidencia la seguridad de su uso. Se tiene que comprobar que no exista alguna alteración y/o consecuencia fisiológica. Así como el garantizar su inocuidad, sin ir más allá de su fin tecnológico (Muñoz-Jiménez et al., 2020).

Existen diversas organizaciones que se encargan de la regulación de los aditivos alimenticios, así como el que cada región del mundo cuente con su propia legislación y normatividad (Tovar-Pérez et al., 2012). Las principales instancias de regulación a nivel mundial son:

El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (*JECFA*) es un comité de expertos a nivel internacional, subsidiado y dirigido por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (*FAO*) y la Organización Mundial de la Salud (*OMS*). Dentro del trabajo de evaluación que ha realizado el *JECFA* se encuentran más de 2600 aditivos alimentarios (OMS, 2016).

En lo que respecta a la Unión Europea, se encuentran regidos por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (*EFSA*, por sus siglas en inglés) siendo la autoridad competente para aprobar el empleo de cualquier aditivo alimentario. Cuenta con diversas áreas de estudio, una de ellas se encarga de los aditivos en general, mientras que otras se especializan en edulcorantes, colorantes entre otros, haciendo del dominio público las listas positivas y sus indicaciones de empleo (Tovar-Pérez et al., 2012).

Por otra parte, en los EE. UU., la entidad que se encarga de la regulación es la *Food and Drugs Administration (FDA)*. Dentro de sus categorías regulatorias están considerados los aditivos alimentarios (FDA, 2020).

En México, quien ejerce las atribuciones en cuanto al control, regulación y fomento sanitario es la Secretaría de Salud (SS), a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Esta organización tiene como objetivos, proteger a la población contra riesgos a la salud provocados por el uso y consumo de bienes y servicios, insumos para la salud, así como por su exposición a factores ambientales y laborales, la

ocurrencia de emergencias sanitarias, planean políticas con el fin de prevenir riesgos sanitarios, ejerciendo el control y la vigilancia sanitaria. Haciendo valer dichas políticas con la implementación de sanciones, así como el hacer uso de las medidas de seguridad (Secretaría de Salud, 1984).

Como medida preventiva y de protección a la salud de los consumidores de alimentos, bebidas y suplementos alimenticios la COFEPRIS y la Secretaría de Salud en el 2012, hicieron público el “Acuerdo por el que se determinan los aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, su uso y disposiciones sanitarias” teniendo como fin el correcto manejo de los aditivos destinados en la elaboración de los alimentos. Aquí se estableció el límite máximo para diferentes productos alimenticios de los edulcorantes autorizados (COFEPRIS, 2012).

2.2.2. Consumo de edulcorantes en México

El panorama a nivel nacional respecto al consumo de edulcorantes se enfoca esencialmente en el azúcar. Sin embargo, otros edulcorantes se encuentran tomando mayor posesión en el mercado actual, como el jarabe de maíz de alta fructosa (*JMAF*) en conjunto con los edulcorantes no nutritivos (CONADESUCA, 2017).

Diversos factores se encuentran contribuyendo en la disminución del uso del azúcar de caña y el aumento en el consumo de edulcorantes no nutritivos los cuales se encuentran motivados por el desprestigio masivo realizado por las empresas interesadas en quitarle el mercado al uso del azúcar de caña, con el aparente uso saludable de los edulcorantes no nutritivos, generación de cambios en los hábitos de consumo de la población, los usos tecnológicos y con un gran impacto en los costos.

Todos estos factores antes mencionados traen como consecuencias cambios en el mercado nacional de edulcorantes. En comparación al mercado nacional de hace tres décadas, en donde el azúcar era el único edulcorante utilizado, actualmente compite con los jarabes de maíz y los edulcorantes de alta intensidad, siendo de mayor agrado por los consumidores que prefieren el

consumo de productos “bajos” en energía, quitándole una cuarta parte del mercado nacional al azúcar (Figura 2.3) (García-Chávez, 2011; Secretaría de Economía, 2012).

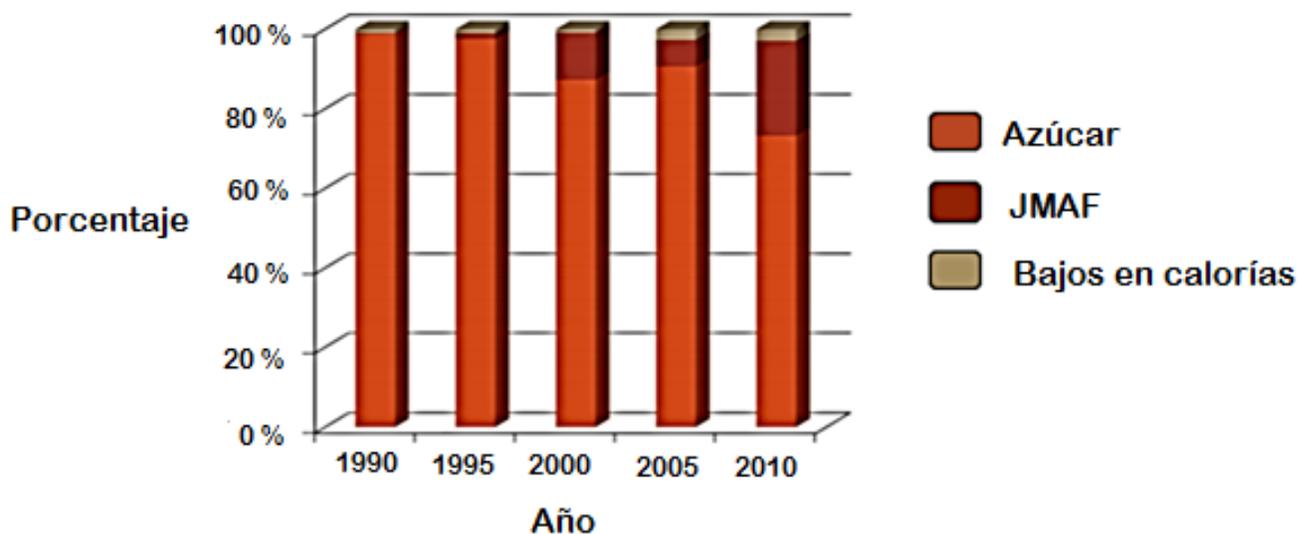


Figura 2.3. Porcentaje de la cantidad de edulcorantes consumidos por la población mexicana en los años 1990 a 2010 (García-Chávez, 2011)

Destaca el hecho de que hace 3 décadas el principal edulcorante consumido era el azúcar; sin embargo, la prevalencia de exceso de masa y obesidad era menor (en la década de los años 90 del siglo XX) si se compara con la actualidad donde ha disminuido el consumo de azúcar y aumentado el consumo de otros edulcorantes, como las mieles o jarabes fructosados de maíz y los edulcorantes artificiales, manteniéndose o incluso aumentándose la obesidad y sus secuelas metabólicas.

Asimismo, no es de fácil acceso la identificación del consumo real de los edulcorantes artificiales en los alimentos procesados ya que se utilizan en ciertas formulaciones de manera combinada sin que se dé a conocer la cantidad exacta de cada edulcorante utilizado y, por lo tanto, el consumidor no está informado de la cantidad real que está ingiriendo de dichos edulcorantes en forma consuetudinaria. Incluso puede exceder los límites máximos permitidos para cada uno de ellos en forma separada (CONADESUCA, 2017).

2.2.3. Clasificación de los edulcorantes

Respecto a la clasificación de los edulcorantes, estos se pueden organizar de diversas formas. Entre ellas las más utilizadas son: por sus propiedades intrínsecas, su origen, valor nutritivo, poder edulcorante y su procedencia (Carocho et al., 2017).

2.2.3.1. Edulcorantes de baja potencia y de alta potencia

Para comprender mejor a qué hace referencia la potencia de un edulcorante, se debe tener en cuenta el concepto de poder edulcorante, el cual está definido como los gramos de sacarosa que hay que disolver para lograr el mismo dulzor que un gramo del edulcorante empleado. La sacarosa se mide con la asignación de un valor de 1 el cual corresponde al dulzor que proporciona. Por ejemplo, si un edulcorante presenta un valor de 200, esto se traduce en que 1g del edulcorante empleado corresponde a 200g de sacarosa (Valdés-Martínez, 2006).

El número de veces que un edulcorante es más dulce en comparación con la sacarosa hace referencia a la potencia que cada edulcorante presenta, la cual puede ser baja o alta. Por ejemplo, dentro de los edulcorantes de baja potencia se encuentran los mono y oligosacáridos, así como los alcoholes de azúcar cuya potencia tiene un valor de 1 o menos. En lo que respecta a los de alta potencia como el acesulfame K, aspartame, sacarina, entre otros presentan un valor mayor a 10 (Das y Chakraborty, 2018).

A continuación, se enlistan algunos ejemplos de edulcorantes de baja y alta potencia.

- Edulcorantes de baja potencia:
 - a) Mono y oligoglúcidos: Sacarosa, fructosa, glucosa, lactosa, isoglucosa, miel de abeja, azúcar invertido, jarabe de maíz, etcétera
 - b) Polioles: Sorbitol, xilitol, jarabe de glucosa hidrogenado, maltitol, manitol, etcétera
- Edulcorantes de alta potencia:

- a) Artificiales: Acesulfame de potasio, aspartame, ciclamatos, sacarina, sucralosa, alitame
- b) De origen natural:
 - Glucósidos: Glicirricina, dihidrochalconas, esteviósido
 - Proteínas: Taumatina, monelina y miraculina (Baduí-Dergal, 2006)

2.2.3.2. Edulcorantes naturales y artificiales

Otra forma de clasificar a los edulcorantes es a partir de su origen y naturaleza. Agrupándolos en edulcorantes naturales y artificiales (Carocho et al., 2017).

Dentro de los edulcorantes de origen natural se cuentan con otras alternativas, las cuales son diferentes al azúcar. Dentro de estos se encuentran algunos jugos y/o jarabes de plantas (por ejemplo, el jarabe de arce, el néctar de agave), ciertos jarabes hechos con azúcar sin refinar y granos (como el de melaza, la malta de cebada y el jarabe de arroz integral), además de la miel y azúcar de frutas o vegetales (tales como el azúcar de dátiles y de la zanahoria) (Das y Chakraborty, 2018).

Otras sustancias que se pueden hallar en la naturaleza y las cuales presentan dulzor se encuentran la glicirricina, la dihidrochalcona y el esteviósido de origen glucosídico y proteínas como la taumatina, monelina y miraculina. Se cuentan con otras alternativas de origen natural que pueden sustituir a la sacarosa como edulcorantes, con la propiedad de inducir bajos índices de glucemia dentro de las que se encuentran la lúcuma (*Pouteria obovata*) y el yacón (*Smallanthus sonchifolius*), además aportan otros nutrientes con efectos benéficos y bioactivos, sin dejar de lado la ya conocida estevia (*Stevia rebaudiana*) y el regaliz (*Glycyrrhiza glabra*) (Baduí-Dergal, 2006; Das y Chakraborty, 2018).

Es de relevancia decir que si se emplea un edulcorante de origen natural, esto no implica que su consumo sea seguro o que tenga una mayor eficacia, ya que hoy en día el acceso a las diferentes fuentes de información es ilimitado, sin embargo, estas fuentes no siempre son del

todo confiables, y esto genera una mayor desinformación en los consumidores (García-Almeida et al., 2013; Muñoz-Jiménez et al., 2020).

Los edulcorantes artificiales son sustancias químicas sintéticas, diseñados y creados en laboratorios, con el fin de ser alternativas o sustitutos a la sacarosa, solamente por el sabor dulce, ya que no ofrecen la protección que otorga el azúcar como conservador de alimentos. Debido a sus diversos usos, aplicaciones tecnológicas, tendencias de consumo y costos, son usados cada vez con mayor frecuencia por la industria alimentaria aunque deben ir siempre acompañados de sustancias químicas conservadoras y no se sabe todavía el efecto combinado potencialmente sinérgico de estas sustancias químicas en el organismo, por lo que los consumidores son los “especímenes modelo” actualmente.

Los edulcorantes artificiales pueden ser clasificados como nutritivos y no nutritivos dependiendo de si tienen o no un aporte energético considerable (More et al., 2021).

Entre los edulcorantes artificiales nutritivos se encuentran los polioles (polialcoholes o los alcoholes de azúcar), son carbohidratos de baja digestibilidad con un aporte calórico de 2.4 cal/g que se obtuvieron de la hidrogenación de sus fuentes de azúcar o jarabe. Estos edulcorantes son entre un 25 y un 100% más dulces que la sacarosa y aunque no suscitan las caries dentales causan otros malestares como se verá después. Entre estos edulcorantes se pueden mencionar el sorbitol, el xilitol, el manitol, el lactitol, el maltitol, entre otros (Ruiz-Ojeda et al., 2019).

Los edulcorantes no nutritivos son sustancias de diferentes especies químicas que al ser ingeridas interactúan con los receptores del gusto generando un sabor dulce, con un aporte mínimo de energía. Son de 30 y 13 000 veces más dulces que la sacarosa. Entre los principales edulcorantes artificiales no nutritivos empleados se encuentran el acesulfame de K, el ciclamato de sodio, el aspartame, la sacarina de sodio, la sucralosa, el neotame, el alitame, el advantame, etc. (More et al., 2021).

Por otra parte, el objetivo del desarrollo de los edulcorantes artificiales era disminuir la ingesta de energía, sustituyendo el azúcar, sin que se perdiera el dulzor en los alimentos, provocando así supuestamente una disminución de la masa corporal y, por lo tanto, una reducción en las comorbilidades que conllevan el exceso de masa corporal y la obesidad (Durán-de-Bazúa, 2014; Martínez et al., 2010; Pearlman et al., 2017).

Lo que caracteriza a los edulcorantes artificiales es que cuentan con la propiedad de tener un poder edulcorante mayor que la sacarosa lo que significa que pueden lograr el mismo dulzor que la sacarosa con menos cantidad del compuesto, así como el ser bajos en energía y contar con la ventaja para el área industrial de ser de bajo costo. Lo que no se menciona es que como no poseen las características de conservar los alimentos que tiene el azúcar y que fue el origen de su uso hace siglos, deben ser adicionados con otros productos químicos (benzoato de sodio, por ejemplo) (Cooper, 2012). Desafortunadamente, estos edulcorantes cada vez usados con mayor frecuencia en alimentos procesados y en alimentos enfocados a la población que padece diabetes *mellitus* (Alim et al., 2016) hacen que las personas también ingieran estos conservadores (Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2017). Desde un inicio, se ha puesto en duda la seguridad de los edulcorantes artificiales, sobre el riesgo que pueden ocasionar a la salud física de los consumidores, siendo compuestos que ocasionan efectos adversos; sin embargo, las entidades internacionales regulatorias han realizado estudios aprobando que su consumo es seguro en las cantidades establecidas por dichas entidades. Entre los edulcorantes artificiales aprobados para su consumo se encuentran el acesulfame de potasio, aspartame, ciclamato, sacarina y sucralosa (Das y Chakraborty, 2018).

2.2.3.3. Edulcorantes nutritivos y no nutritivos

Otra manera en que se pueden clasificar a los edulcorantes es con base en su aporte energético, los edulcorantes no nutritivos y/o hipocalóricos tienen un bajo aporte energético y los edulcorantes nutritivos y/o calóricos tienen un mayor aporte energético (Das y Chakraborty, 2018).

Lo que caracteriza a los edulcorantes nutritivos es el aporte de energía y que generalmente provienen de los glúcidos. Estos se pueden subdividir en monoglúcidos o diglúcidos, teniendo un aporte energético de 4 kcal/g. Dentro de los edulcorantes nutritivos, también se pueden encontrar a los alcoholes (polioles), los cuales llegan a brindar un aporte energético de 2 kcal/g (Fitch y Keim, 2012). Otras propiedades de importancia de los edulcorantes nutritivos son sus atributos sensoriales, así como sus características físicas (cristalización, viscosidad), químicas (caramelización, antioxidantes), microbianas (conservación, fermentación). Estas cualidades son de suma importancia porque les aporta a los alimentos un valor agregado. Cabe destacar que estos edulcorantes son de fácil digestión a excepción de casos particulares donde se presentan alteraciones genéticas del metabolismo de los carbohidratos (por ejemplo, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa) (Das y Chakraborty, 2018) o la propia diabetes *mellitus*. La supuesta necesidad de realizar cambios en los hábitos dietéticos originó que hubiera una reducción en la ingesta energética por parte de los consumidores, haciendo uso de los edulcorantes no nutritivos para no perder el gusto dulce en los alimentos y les sigan siendo más atractivos, con el objetivo del mantenimiento de niveles sanos de glucosa en sangre según la propaganda de quienes los fabrican (Das y Chakraborty, 2018).

La FDA tiene aprobados a seis edulcorantes no nutritivos, los cuales son acesulfame de potasio, advantame, aspartame, neotame, sacarina y sucralosa y, además, tiene reconocidos como ingredientes *GRAS* (generalmente reconocidos como seguros por sus siglas en inglés) a algunos compuestos derivados de la estevia y de la fruta monje o *Monk fruit* (FDA, 2018).

2.2.4. Sacarosa

2.2.4.1. Generalidades de la sacarosa

La β -D-fructofuranosil- α -D-glucopiranososa, es la sacarosa o comúnmente llamada “azúcar”. Su estructura química se encuentra integrada por una glucosa unida mediante un enlace glucosídico β (1,2) a una fructosa (Figura 2.4) (Salmerón-Ega y Lasa-Elguezua 2008). La sacarosa es un producto que se obtiene de manera industrial a partir de la remolacha azucarera (*Beta vulgaris* L. var. *Rapa*) o de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum* L.). Al ser un producto de origen natural también se puede extraer de las frutas, raíces, granos y

leguminosas. La cantidad presente puede variar dependiendo su grado de madurez. Es comercializada en diferentes presentaciones, conforme a su pureza, estado, tamaño de partícula y forma del grano (Salmerón-Egea y Lasa-Elguezua 2008; Valdés-Martínez, 2006).

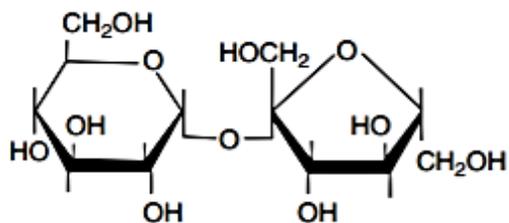


Figura 2.4. Estructura molecular de la sacarosa (Valdés-Martínez, 2006)

A nivel mundial es el edulcorante de mayor consumo ya que su ingesta anual a nivel *per cápita* llega a superar los 40 kg. Siendo también el edulcorante con mayor producción, logrando alcanzar los 95 a 100 millones de toneladas por año (García-Garibay et al., 2013).

2.2.4.2. Historia de la sacarosa

Se desconoce cuál es el origen de la caña de azúcar; sin embargo, se han postulado algunas teorías acerca de probable procedencia. Una de estas teorías hace referencia que su origen yace en la India, China, Nueva Guinea y algunas zonas aledañas, debido a que en estas regiones se halló la mayor cantidad de especies de caña de azúcar (Subirós-Ruiz, 1995).

La caña azucarera fue de gran importancia histórica en las civilizaciones antiguas ya que en algunos casos fue utilizada con fines medicinales y fue considerada como un artículo de alto valor, ya que conservaba algunos alimentos, como la sal a otros. El primer centro comercial de la caña de azúcar y en donde se logró comercializar como azúcar fue en la India. Por otra parte, en América, Cristóbal Colón importó la caña de azúcar a la Isla “La Española”, hoy en día conocida como República Dominicana y Haití, difundiéndose al resto del continente (Subirós-Ruiz, 1995). Particularmente en México, Hernán Cortés fue quien comenzó el cultivo de la caña de azúcar llevando algunas plantas procedentes de Cuba al puerto de

Veracruz en donde encontró las condiciones óptimas para su cultivo (Hernández-Ayón y Hernández-Ayón, 2013).

2.2.4.3. Propiedades de la sacarosa

Una de las principales propiedades de la sacarosa es su alto valor de solubilidad el cual es de 342 g/L a 20°C, así como su gran capacidad de hidratación. Dichas propiedades hacen que tenga un uso versátil en la industria alimentaria. Esta molécula no es un diglúcido reductor ya que carece de grupos aldehídos o cetonas libres y no presenta mutarrotación (Valdés-Martínez, 2006).

Comúnmente la sacarosa es empleada como un valor de referencia para poder caracterizar a los edulcorantes, mediante un valor nombrado como “poder edulcorante”, el cual equivale a los gramos de sacarosa que se tienen que disolver en agua, para conseguir un líquido con un dulzor idéntico al de una disolución de 1 gramo del edulcorante en el mismo volumen (Severiano-Pérez et al., 2019).

2.2.4.4. Usos de la sacarosa

La funcionalidad de la sacarosa en los productos alimenticios es diversa ya que es empleada con varios fines, los cuales son complejos de realizar con un solo ingrediente. Su uso principal es el de conservar los alimentos ya que cuenta con ventajas como producir un ambiente altamente osmótico. También se usa como agente de volumen, proporcionando los sólidos necesarios para generar una adecuada consistencia. Funge como reactivo cuando se somete a altas temperaturas y pH ácido, resultando en colores y sabores característicos (algodones de azúcar coloreados con carmín natural o rojo cochinilla -ver Glosario-). La sacarosa puede ser fermentada por microorganismos, lo cual aporta ciertas propiedades a algunos alimentos. Además, también puede formar cristales en presencia de otros glúcidos (Cooper, 2012).

Cabe mencionar que cuando se desea sustituir a la sacarosa en un producto alimenticio a este se le deben adicionar gran cantidad de ingredientes y aditivos alimentarios para lograr el

mismo fin (Cooper, 2012). Aquí yace probablemente el origen de los desequilibrios metabólicos que han llevado a la actual pandemia de obesidad y exceso de masa corporal entre las personas y, en general, al síndrome metabólico.

2.2.4.5. Toxicología de la sacarosa

La sacarosa se metaboliza fácilmente a nivel gastrointestinal. La sacarosa es hidrolizada en el intestino delgado, por la acción de la enzima sacarasa en sus dos componentes más simples, glucosa y fructosa. Esta enzima se encuentra en las microvellosidades que recubren el intestino delgado. Bajo ciertas condiciones como ambientes débilmente ácidos a temperatura ambiente es probable que ocurra una hidrólisis inclusive hasta antes de la ingestión de la sacarosa (Miller, 1998). La glucosa obtenida de la hidrólisis de la sacarosa es transportada a través de la membrana de las células epiteliales con transportadores específicos de glucosa (*GLUT* y *SGLT*) y la fructosa es absorbida a través de la membrana del borde en cepillo mediante difusión facilitada. Una vez dentro de la célula epitelial, la glucosa y la fructosa atraviesan el enterocito por difusión y pasan a la circulación portal y al hígado, respectivamente, donde continúan con sus respectivas rutas metabólicas (Miller, 1998).

La sacarosa, al ser un glúcido que puede biodegradarse fácilmente, promueve la presencia de caries dental, siendo el resultado de desarrollos bacterianos tales como *Streptococcus mutans* y *S. sanguis*. Estas bacterias provocan la disolución del esmalte de los dientes (Valdés-Martínez, 2006). Esto ocurre especialmente cuando no hay adecuada higiene dental. Si las personas se lavan los dientes después de ingerir alimentos no tienen problemas de caries dentales.

Algunas enfermedades que están asociadas con el consumo excesivo de la sacarosa son las enfermedades cardiovasculares, endocrinológicas, algunos tipos de cáncer, destacando al síndrome metabólico, la diabetes *mellitus* tipo II, la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia, la hipertensión arterial, entre otras enfermedades (Carocho et al., 2017).

2.2.5. Fructosa

2.2.5.1. Generalidades de la fructosa

Otro de los principales carbohidratos es la fructosa, la cual se encuentra conformada estructuralmente por seis átomos de carbono y un grupo ceto localizado en el carbono 2 (cetohehexosa) (Figura 2.5) (Loza-Medrano et al., 2018). La fructosa, al ser de origen natural, puede encontrarse presente en frutas y verduras. De ahí su nombre.

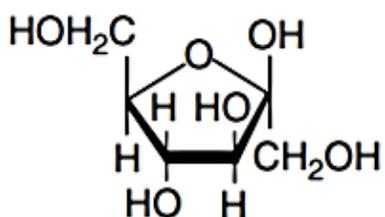


Figura 2.5. Estructura molecular de la fructosa (Valdés-Martínez, 2006)

Debido a los enormes excedentes de maíz en los EE. UU., la glucosa de sus almidones ha sido invertida para transformarla en fructosa, convirtiendo a estos jarabes provenientes del almidón de maíz en uno de los edulcorantes artificiales de mayor consumo. Anteriormente, los seres humanos llegaban a consumir cerca de 15 a 24 g/día de fructosa pero, actualmente, su alto consumo deriva de jarabes de maíz de alta fructosa (*HFCS*, del inglés *high fructose corn syrup*) (Riveros et al., 2014) y también su obesidad y síndrome metabólico.

2.2.5.2. Jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF)

Los jarabes ricos en fructosa son ampliamente utilizados como aditivos alimentarios debido a sus propiedades físicas, entre la que destaca su alta viscosidad. Existen diferentes variantes de jarabes destacando al jarabe de maíz de alta fructosa JMAF o *HFCS* (por sus siglas en inglés *high-fructose corn syrup*), que es considerado como una solución concentrada en la que una fracción de glucosa sufre una reacción de isomerización, convirtiéndose en fructosa (Clark, 2003).

El JMAF es producido a partir del almidón de maíz, el cual al pasar por diversas reacciones enzimáticas utilizando α -amilasa, glucoamilasa y glucosa isomerasa da como resultado un jarabe que contiene principalmente dos fracciones compuestas por glucosa y fructosa. Existen procesos para obtener diversas concentraciones de JMAF. Dentro de las principales está el jarabe compuesto por 42% de fructosa, 50% de glucosa y 8% de otros glúcidos (JMAF-42), otro con el 90% de fructosa (JMAF-90) y, por último, el de 55% de fructosa, 41% de glucosa y 4% de otros glúcidos (JMAF-55). El de mayor preferencia para la industria refresquera de los Estados Unidos es el JMAF-55. Por otro lado, el JMAF-42 es también uno de los más utilizados, el cual se emplea en otros productos de la industria alimentaria (Keim et al., 2016).

2.2.5.3. Historia de la fructosa

En la antigüedad los seres humanos consumían la fructosa de frutas y verduras teniendo un consumo aproximado de 16 a 20 g/día. Sin embargo, actualmente este consumo se ha incrementado a más del doble superando los 70 g/día y estas cifras son alarmantes debido a que hay evidencia de que un consumo mayor a 50 g/día de fructosa puede estar relacionado con el desarrollo del síndrome metabólico (Pérez-Cruz et al., 2007; Ponce-López et al., 2020). Derivado del descubrimiento de la enzima glucosa isomerasa, la cual convierte la glucosa que es extraída del maíz en fructosa, fue posible formular el jarabe de maíz en el año de 1957 (Loza-Medrano et al., 2018). Para el año de 1976, a las personas que padecían diabetes *mellitus* se les indicó el uso de la fructosa como una alternativa para disminuir sus niveles de glucosa en sangre, ya que la fructosa presenta un índice glucémico menor al de la glucosa (Pérez-Cruz et al., 2007).

El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (*USDA* por sus siglas en inglés) en 1992 sugirió incluir 40 g de glúcidos añadidos en una dieta de 2,000 kcal. Esta cantidad se encuentra presente en 360 mL de una bebida endulzada con JMAF (Pérez-Cruz et al., 2007).

2.2.5.4. Propiedades de la fructosa

En lo que respecta al dulzor de la fructosa se puede decir que presenta un considerable poder edulcorante con un valor de 170, presentando sinergia con otros edulcorantes (Pardío-López, 2021; Pérez-Cruz et al., 2007). Este alto poder edulcorante, le da atractivo sensorial, además de que es un buen agente humectante y, aunado a su fácil acceso por los subsidios gubernamentales al maíz estadounidense, ha generado un incremento exponencial en su consumo (Tappy y Lê, 2012).

La fructosa también es nombrada levulosa debido a que es una molécula levorrotatoria, además de ser un glúcido reductor debido a una fácil isomerización y presentar un grupo hidroxilo libre (Valdés-Martínez, 2006).

2.2.5.5. Uso de la fructosa

Las frutas y verduras son las principales fuentes naturales de la fructosa, ya que pueden tener hasta un 50% de este glúcido. De ahí que su nombre derive de las frutas por su alta presencia en dichos alimentos. En lo que respecta a los alimentos industrializados las mieles de maíz se hallan en las bebidas carbonatadas, cereales, mermeladas, jugos, frutos en almíbar, productos de panificación y galletería, entre muchos otros (Pérez-Cruz et al., 2007). Una de las características que utiliza en su beneficio la industria de las bebidas es que la fructosa presenta mayor dulzor a bajas temperaturas, promocionando que los consumidores ingieran su producto frío. Entre otros usos del JMAF se emplea como edulcorante para sustituir a la sacarosa y/o glucosa ya que cuenta con un poder edulcorante superior y además presenta un bajo índice glucémico y costos mucho menores derivados del llamado “dumping” (-ver Glosario-) (Riveros et al., 2014; Valdés-Martínez, 2006).

2.2.5.6. Toxicología de la fructosa

Investigaciones actuales han encontrado una asociación entre el elevado consumo de la fructosa, específicamente cuando esta viene con los alimentos procesados, causando diversas

patologías metabólicas, entre las que se encuentran, la intolerancia a la fructosa de origen genético, el hígado graso no alcohólico, la hiperinsulinemia, las alteraciones en la sensibilidad a la insulina, la hipertrigliceridemia, la diabetes *mellitus* tipo II y la mala absorción de fructosa (MAF) (Das y Chakraborty, 2018; Riveros et al., 2014; Tappy y Lê, 2012).

Además, también se han encontrado alteraciones donde se ha reportado casos de consumidores con alteraciones en el metabolismo de la grelina, principalmente en la supresión. Las alteraciones en la supresión de la grelina ocasionan una disminución en la señalización de la saciedad provocando una mayor ingesta de energía, así como un aumento en las concentraciones de urato y lactato (Pérez-Cruz et al., 2007).

Derivado de la globalización, del poco tiempo que se tiene para comer, del aumento de los productos industrializados, así como de la adopción de las dietas occidentalizadas, la ingesta de fructosa, principalmente como jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF) oculto en los alimentos con el eufemismo de “azúcares”, soportado por la propia entidad *Codex Alimentarius*, y las propias autoridades gubernamentales mexicanas desde 2009 y 2010 cuando se modificaron las normas relativas a los alimentos y que se refrendaron en plena pandemia en marzo de 2021 con la norma de etiquetado de alimentos y bebidas no alcohólicas ha disparado su consumo de manera alarmante, siendo más del 10% de la ingesta total y más del 20% proveniente de los glúcidos (Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2017; Pérez-Cruz et al., 2007).

2.2.5.7. Metabolismo de la fructosa

En el intestino delgado, principalmente en el duodeno, se lleva a cabo la absorción de la fructosa, más específicamente en la membrana del enterocito, en donde se localiza el GLUT-5 (transportador de glucosa 5) que es específico para transportar de forma pasiva a la fructosa de la zona apical al torrente sanguíneo. Se cuenta con otro transportador menos específico, el cual es el GLUT-2 (Ponce-López et al., 2020). Posterior a la ingesta de una dieta rica en fructosa, incrementa la expresión de GLUT-5. Este transportador se encuentra regulado por señales del lumen. Un consumo excesivo, que sobrepase el poder de absorción intestinal,

puede provocar alteraciones en la motilidad intestinal, incrementando su frecuencia, lo cual se traduce en diarrea de origen no infeccioso (Keim y Havel 2013).

El metabolismo de la fructosa ocurre en el hígado, donde tiene la capacidad de integrarse a otras vías metabólicas. Además del hígado se encuentran otros tejidos que absorben bajas cantidades de fructosa, dentro de los cuales se pueden mencionar a los riñones, al músculo esquelético y al tejido adiposo (Ponce-López et al., 2020).

La principal vía de metabolización de la fructosa se encuentra en el hígado, en donde se utiliza para reponer el glucógeno hepático, así como también para la síntesis de ácidos grasos. Su metabolismo comienza cuando la fructosa se fosforila y forma fructosa-1-fosfato, siendo catalizada por la enzima fructoquinasa, evitando los pasos reguladores de la hexo o glucoquinasa y la fosfofructoquinasa de gran importancia en la glucólisis (Carvallo et al., 2019; Gugliucci y Rodríguez-Mortera, 2020).

Después, la fructosa-1-fosfato es dividida por la aldolasa hepática para dar lugar a la fosfato de dihidroxiacetona y el gliceraldehído. Posteriormente, interviene la enzima trioquinasa para formar el gliceraldehído-3-fosfato, Con la formación de triosa fosfatos, converge el metabolismo de la fructosa y la glucosa, para ingresar a la glucólisis, omitiendo la reacción inicial.

Finalmente, la enzima piruvato quinasa produce el piruvato producto final del metabolismo de la fructosa y de igual manera de la glucosa. No siendo así su ruta metabólica final ya que ingresa a otras vías (Figura 2.6) (Carvallo et al., 2019; Keim y Havel 2013). La fructosa se salta dos etapas importantes de regulación de la glucólisis. Lo anterior permite flujos metabólicos perjudiciales cuando hay exceso de sustrato, ocasionando que la vía glucolítica se sature. Además, provoca que los intermediarios sean sustratos para la producción de ácidos grasos. Estos sustratos son el dihidroxiacetonafofostato y gliceraldehído-3-fosfato. Estas triosas se convierten después en glucógeno o en piruvato. El piruvato entra en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs), y se transforman en citrato. El exceso de citrato se dirige

hacia la vía de la lipogénesis *de novo*, la cual desencadena en la formación de triglicéridos (Figura 2.6) (Gugliucci y Rodríguez-Mortera, 2020; Keim y Havel, 2013).

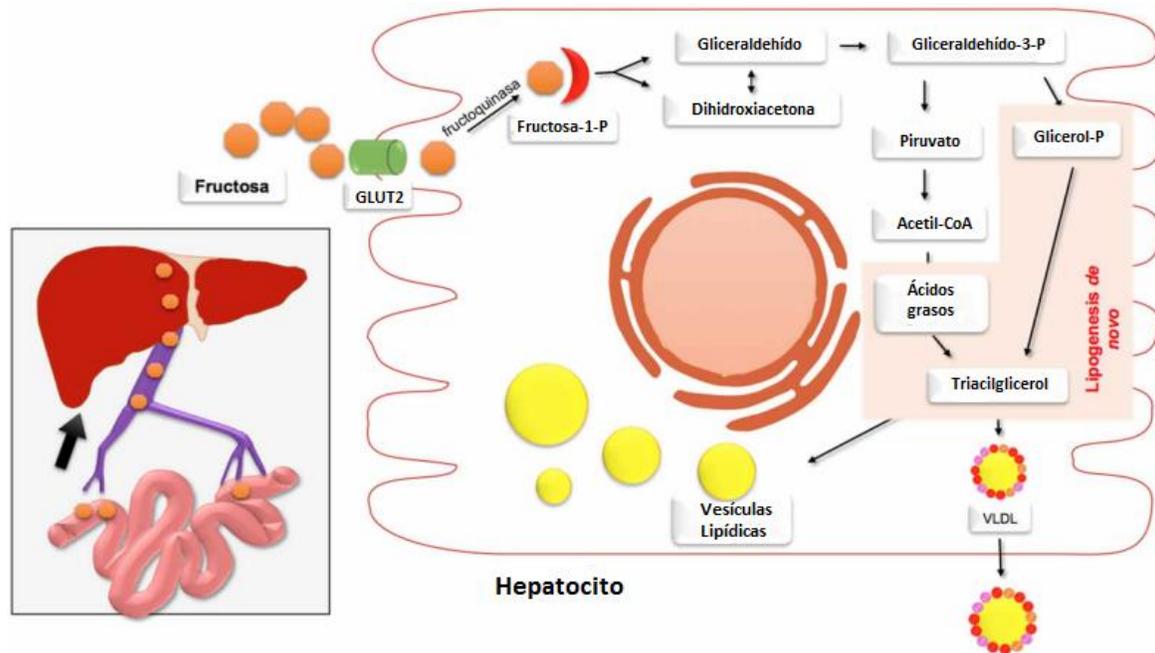


Figura 2.6. Esquema del metabolismo de la fructosa (Carvallo et al., 2019)

2.2.6. Glucosa

2.2.6.1. Generalidades de la glucosa

La glucosa gira a la derecha sobre el plano de la luz polarizada siendo dextrorrotatoria, por lo que también es conocida como dextrosa. Además, es el monoglúcido más abundante que se encuentra presente en la naturaleza, principalmente en las frutas y verduras (Valdés-Martínez, 2006).

La glucosa está conformada por 6 carbonos (hexosa) (Figura 2.7). Su importancia radica en que es la base estructural para formar moléculas más complejas, hablando desde el ámbito nutricional (almidones, glucógeno, etc.).

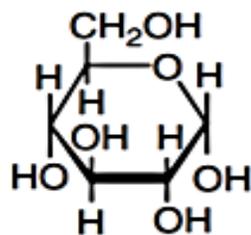


Figura 2.7. Estructura molecular de la glucosa (Valdés-Martínez, 2006)

A nivel industrial cuenta con diversas presentaciones, dentro de las cuales se puede hacer referencia a los jarabes invertidos. Se puede presentar en estado cristalino nombrados dextrosa, monohidrato o dextrosa anhidra y también en forma líquida como jarabe de glucosa (Salmerón-Egea y Lasa-Elguezua, 2008).

2.2.6.2. Historia de la glucosa

El primer descubrimiento de la glucosa ocurrió aproximadamente en el año 1600 a cargo del agrónomo francés Olivier de Serres quien mencionó que "la remolacha al cocinarse produce un almíbar que es hermoso a la vista por su color bermellón" (Galant et al., 2015).

Dicho hallazgo fue confirmado en 1717 por el químico alemán Andreas S. Marggraf quien obtuvo cristales de azúcar a partir de las raíces de la remolacha y de las pasas. A este experimento se le adjudica como la primera extracción de glucosa (Galant et al., 2015).

El término "glucosa" lo estableció en 1838 el químico francés Jean Baptiste André Dumas sin esclarecer si la glucosa que logró extraer de las uvas, pasas y otras frutas era una mezcla o la glucosa en su estado puro. Por otra parte, Dumas refirió: "Creo que la glucosa se encontrará idéntica, cualquiera que sea su origen; ya sea de miel y frutas o de orina de diabéticos o producido por acción química sobre almidón y fibra leñosa". Y para finales del siglo XIX Hermann Emil Fischer, químico alemán y Premio Nobel de Química de 1902 por sus trabajos sobre la síntesis de glúcidos y purinas, logró identificar la estructura de la glucosa (Galant et al., 2015).

2.2.6.3. Propiedades de la glucosa

La glucosa anhidra se presenta como un sólido de color blanco y en estado cristalino. Dentro de sus propiedades físicas a destacar es que cuenta con un alto valor de solubilidad de 470 g/L a 20°C. Por otro lado, las propiedades químicas que presenta la glucosa se les confieren a los grupos funcionales que contiene en su estructura como es el alcohol, éster (en forma de anillo) y aldehído (en forma lineal). Además, la glucosa es considerada como un azúcar reductor, ya que cuenta con un grupo hidroxilo libre (Shendurse y Khedkar, 2016).

2.2.6.4. Uso de la glucosa

Es de importancia mencionar que los jarabes de glucosa son usados con mayor frecuencia en la industria confitera y de alimentos procesados. En comparación con la glucosa anhidra, los jarabes de glucosa derivan de una solución acuosa y purificada de glúcidos obtenidos del almidón. Estos jarabes aportan al producto dulzor, logran controlar la cristalización, aportan brillo, humectación, textura y viscosidad, como agentes antimicrobianos aumentando la presión osmótica y generando pardeamiento, mejor conocido como reacción de Maillard (IALIMENTOS, 2015). Sin embargo, no se utiliza de manera regular como endulzante debido a que cuenta con un poder edulcorante menor que el de la sacarosa (Salmerón-Egea y Lasaelguezua, 2008). La glucosa presenta un valor de 0.75 de poder edulcorante, estando por debajo del valor de la sacarosa, al que se le ha conferido la unidad, siendo de 1.0 (Martín-Aragón, 2006).

2.2.6.5. Toxicología de la glucosa

El consumo de glucosa puede ocasionar diversas alteraciones en los consumidores. La evidencia científica ha encontrado una asociación entre su consumo y la presencia de la resistencia a la insulina, así como el riesgo de poder desarrollar *diabetes mellitus* tipo II, provocado por la presencia crónica de altas concentraciones de glucosa plasmática (Rossetti et al., 1990).

2.2.6.6. Metabolismo de la glucosa

Una vez que ingresa la glucosa en el torrente sanguíneo, entra en los hepatocitos, en donde es fosforilada por la enzima glucoquinasa dando como producto la glucosa-6 fosfato. En la Figura 2.8 se muestra un esquema de la glucólisis para representar de manera más clara lo que se menciona a continuación.

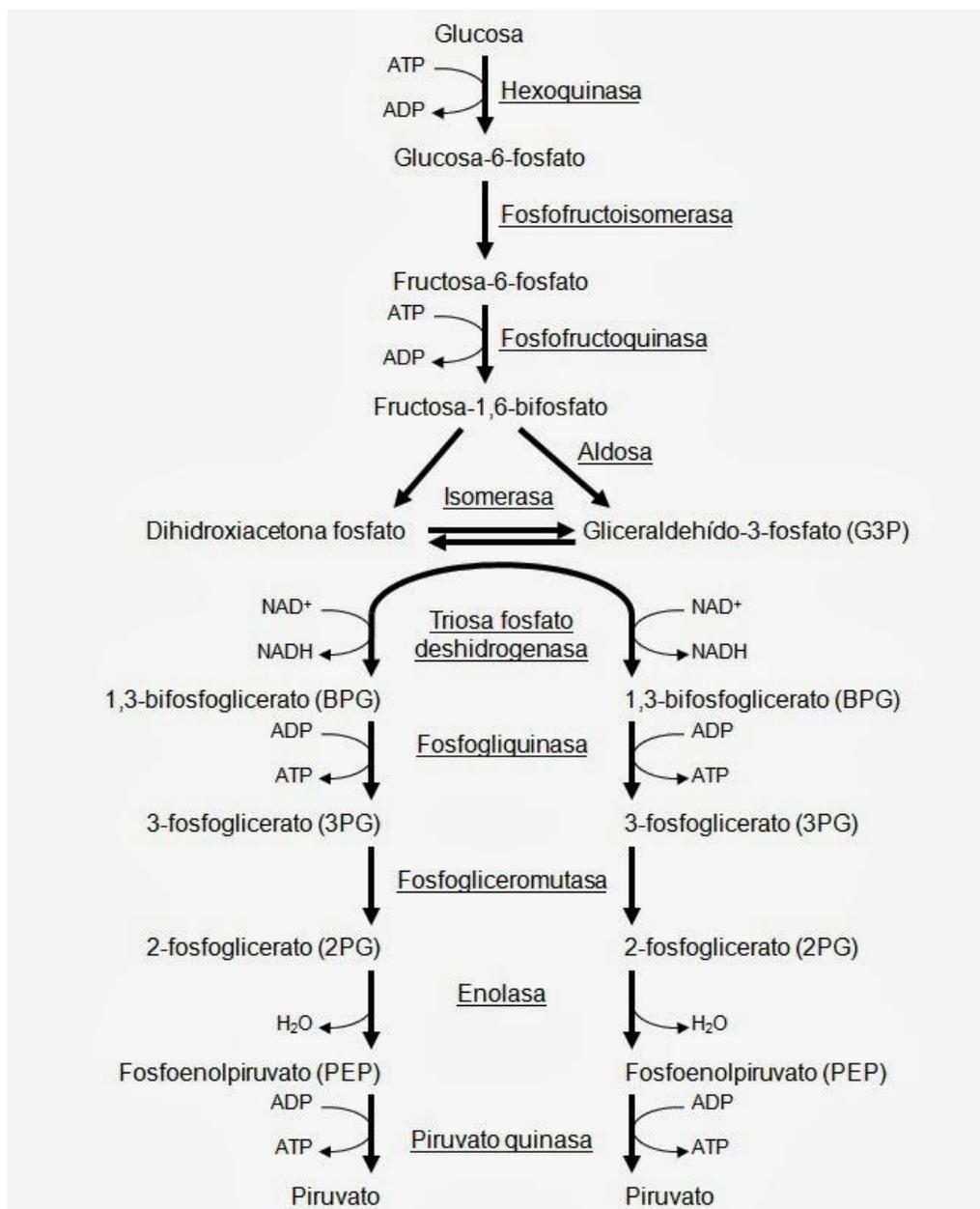


Figura 2.8. Esquema de la glucólisis (Litwak, 2003)

Esta tiene dos destinos, la primera por acción de la enzima fosfoglucoisomerasa la convierte en fructosa-6-fosfato y la segunda es su almacenamiento en el hígado y músculo en forma de glucógeno. Continuando con el primer destino de la fructosa-6-fosfato, produce fructosa-1,6-bisfosfato por acción de la fosfofructoquinasa (es un paso determinante en la ruta metabólica de la glucólisis).

La enzima fructosa bisfosfato aldolasa, rompe la fructosa-1,6-bisfosfato convirtiéndola en dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído-3-fosfato. La dihidroxiacetona fosfato se isomeriza en gliceraldehído-3-fosfato ya que este último continúa con la glucólisis.

El glicerato-1,3 bifosfato es convertido por la enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa y, al transferir un grupo fosfato, se genera el glicerato-3-fosfato catalizada por la fosfoglicerato quinasa. La fosfoglicerato mutasa lo convierte en glicerato-2-fosfato, la enolasa lo convierte en fosfoenolpiruvato y, finalmente, la enzima piruvato quinasa en piruvato.

Tiene como resultado la producción de energía, así como la inclusión de otras vías metabólicas como la glucogénesis, la glucogenólisis, la vía de las pentosas fosfato, la lipogénesis y el ciclo del ácido tricarbóxico (Litwak, 2003).

2.2.6.7. Comparación entre el metabolismo de la glucosa y la fructosa

A continuación, se presentan los puntos más destacados de la comparación que se realiza entre el metabolismo de la glucosa y la fructosa (Figura 2.9):

- Ambos monosacáridos cuentan con una fórmula química compuesta por $C_6H_{12}O_6$. La glucosa cuenta con un grupo aldehído en el carbono 1, mientras que la fructosa cuenta con un grupo ceto, en el carbono 2 (Pérez-Cruz et al., 2007)
- La fructosa, genera índices glucémicos menores a los que se presentan con el consumo de glucosa. Además de contar con un poder edulcorante de 1.73 a diferencia de la glucosa que cuenta con un poder edulcorante de 0.74. Al tratarse de glúcidos, ambos tienen el

mismo aporte energético de 4 kcal/g. Otra diferencia es que la fructosa, provoca un alto índice lipogénico y adipogénico (Pérez-Cruz et al., 2007; Ponce-López et al., 2020)

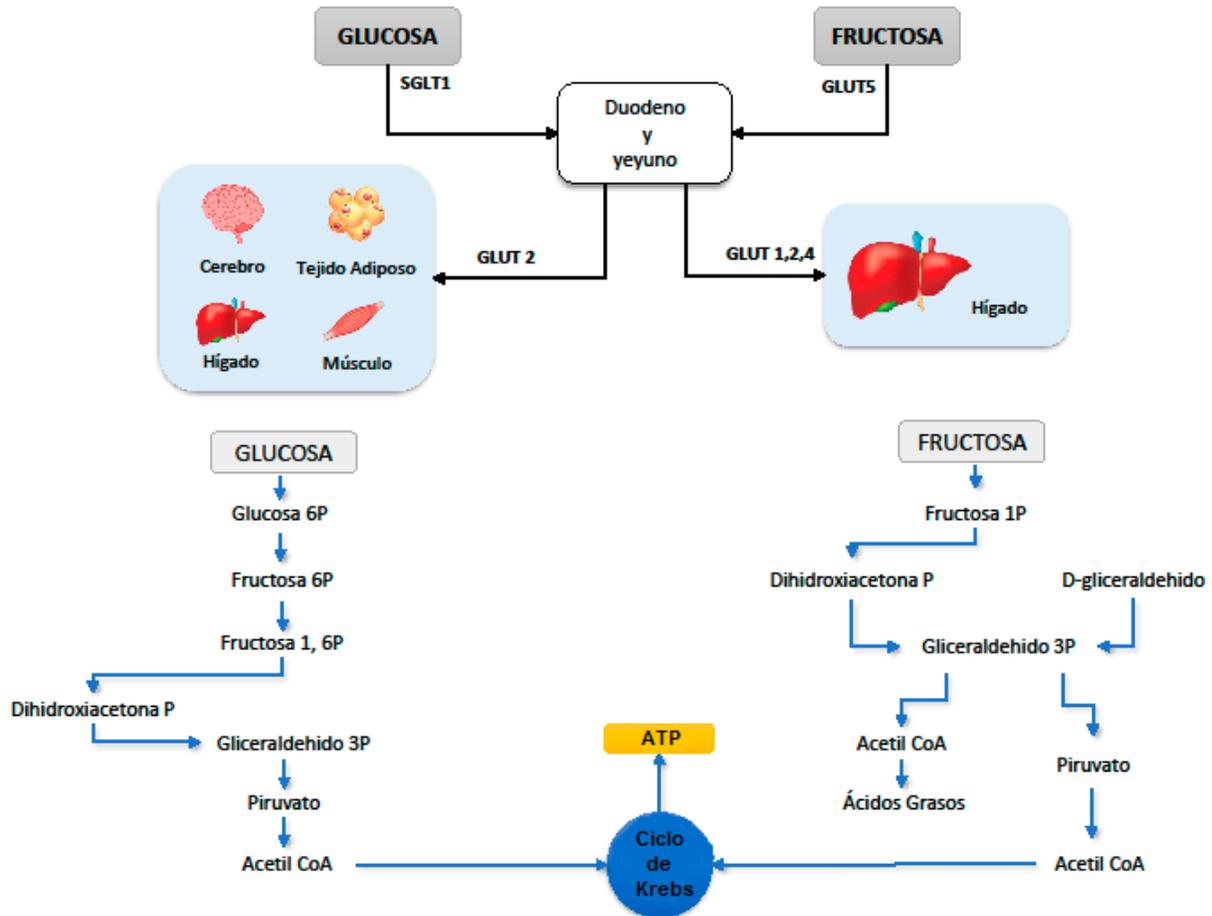


Figura 2.9. Comparación del metabolismo de la glucosa y de la fructosa (Ponce-López et al., 2020)

- La glucosa puede biotransformarse en diferentes órganos o tejidos del cuerpo a diferencia de la fructosa la cual en su mayor parte se metaboliza exclusivamente en el hígado (Ponce-López et al., 2020)
- Posterior a su ingesta la fructosa cuenta con la capacidad de estimular un rápido vaciamiento gástrico, a diferencia de la glucosa que tiende a realizar un vaciamiento gástrico más constante (Pérez-Cruz et al., 2007)

- La fructosa es absorbida mediante difusión facilitada por el transportador *GLUT-5* y la glucosa es absorbida más rápidamente por el cotransportador acoplado a sodio *SGLT* y el ingreso de ambas desde los enterocitos a la circulación portal ocurre por medio del transportador *GLUT-2* (Figura 2.9) (Keim y Havel, 2013)
- El primer paso del metabolismo de la fructosa es catalizado por la enzima fructoquinasa obteniéndose fructosa-1-fosfato, mientras que el de la glucosa es por medio de la hexoquinasa obteniéndose glucosa-6-fosfato. Ambas vías metabólicas convergen en la formación de triosa fosfatos (Figura 2.9) (Keim y Havel, 2013)
- Dentro de las diferencias en el metabolismo de la fructosa, se encuentra que esta es precursora para la formación de ácidos grasos, a partir de que evita dos etapas de gran relevancia y que son reguladas en la glucólisis. Estas etapas son: la hexo o glucoquinasa y la fosfofructoquinasa. Este brinco tiene como resultado pasos no regulados y, por ende, flujos metabólicos en exceso cuando existe sustrato de sobra ocasionando que la vía glucolítica se llene y que los intermediarios generados sean utilizados para la producción de ácidos grasos (Gugliucci y Rodríguez-Mortera, 2020; Keim y Havel, 2013).

2.2.7. Acesulfame K

2.2.7.1. Generalidades del acesulfame K

El acesulfame K es la sal de potasio del 6-metil-1,2, 3-oxatiazina-4(3*H*)-ona 2,2-dióxido (Figura 2.10).

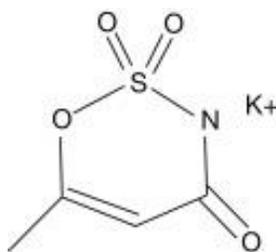


Figura 2.10. Estructura molecular del acesulfame K (Yalamanchi et al., 2016)

Proviene de dos ácidos; por un lado, el acetoacético ($\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOH}$) y, por el otro, el ácido sulfámico (NH_2SOOOH). Su nombre deriva del acrónimo proveniente del nombre de estos dos ácidos el cual es “Ace-sulfame”, siendo este su nombre comercial ya que como se observa su nombre químico es complejo y nada práctico comercialmente (Baduí-Dergal, 2006; Lindsay, 1992).

2.2.7.2. Historia del acesulfame K

Karl Class y Harold Jensen, del Laboratorio Hoechst AG, mientras trabajaban con el acetileno en la reacción de fluorosulfonilisocianato en el año de 1967, hallaron un compuesto con dulzor sobresaliente al que nombraron como acesulfame. En 1969 en los Estados Unidos se prohibió el uso del ciclamato, lo que provocó un impulso en la investigación del acesulfame de K para conocer todas sus propiedades y así poder reemplazar al ciclamato (Giannuzzi y Molina, 1995). Para el año de 1988 la FDA aprobó su uso en ciertas categorías de alimentos y bebidas. Ya en fechas más recientes, a partir del 2003, ratifica su uso como un edulcorante de uso general y potenciador de sabor, con ciertas restricciones (FDA, 2018).

2.2.7.3. Propiedades del acesulfame K

Dentro de las características físicas del acesulfame de K se presenta como un polvo en estado cristalino, de color blanco y que no presenta ningún olor, es un compuesto que en condiciones normales no presenta inestabilidad (Chakraborty y Das, 2019). El acesulfame K cuenta con un alto poder edulcorante que va de 150 a 200 veces al de la sacarosa, así como una alta estabilidad a temperaturas elevadas lo que le permite soportar temperaturas de horneado, tiene una alta solubilidad en agua (220 g/L), es estable en un amplio rango de pH, no deja un resabio desagradable a menos que sea consumido en altas concentraciones y posee un alto nivel de sinergia con otros edulcorantes (Baduí-Dergal, 2006; Lindsay, 1992).

Al momento de consumirlo presenta un gusto dulce, el cual es percibido de manera inmediata en comparación con otros edulcorantes. Sin embargo, no perdura por mucho tiempo este dulzor (Socolovsky, 2018).

2.2.7.4. Uso del acesulfame de K

Como ya se ha mencionado una de las características principales del acesulfame de K es su estabilidad a altas temperaturas, lo que le permite soportar temperaturas de horneado sin ser degradado. Por ello, es utilizado como un remplazo del azúcar para aquellos productos que en su elaboración son sometidos a un proceso de horneado como los productos de panificación, repostería, galletas, etcétera. Entre otros productos alimenticios en los que se utiliza, se pueden nombrar a los postres, dulces y bebidas (FDA, 2018).

Otras de sus aplicaciones, relacionadas con su estabilidad térmica, son el uso en productos que requieran de una esterilización, horneado, pasteurización, extrusión y/o secado. Además, por la alta estabilidad de su pH ácido, es utilizado en una gran variedad de bebidas. Por otro lado, tiene la ‘ventaja’ de no ser degradado por bacterias ácido-lácticas y, por lo tanto, se utiliza en productos lácteos bioproducidos (Kemp, 2006). Para evitar que se haga presente el resabio metálico-amargo usualmente se utiliza mezclándolo con otros edulcorantes para enmascarar estos posibles sabores (Yalamanchi et al., 2016).

2.2.7.5. Toxicología del acesulfame K

El acesulfame K, según sus fabricantes, no pasa por un proceso de metabolismo en el organismo, de ahí que no suministre energía, excretándose sin cambios vía renal por la orina. No se ha reportado alguna evidencia de bioacumulación (Das y Chakraborty, 2018).

La *FDA* indicó que el acesulfame K cuenta con un valor de IDA de 15 mg/kg de masa corporal. La *JECFA*, estableció un valor de IDA de 9 mg/kg de masa corporal. Dicha diferencia se debe a que *JECFA* utiliza un valor de NOEL de 900 mg/kg, en la cual la especie más sensible es la rata, mientras que la *FDA* usa un valor de 1500 mg/kg empleando al perro como especie más sensible.

Se han realizado más de 50 estudios a nivel internacional que respaldan la aparente seguridad del acesulfame K (Gianuzzi y Molina, 1995). Sin embargo, aún existe controversia sobre su

uso, ya que se han encontrado estudios que demuestran efectos adversos sobre la microbiota intestinal derivados del consumo de acesulfame de potasio.

Bian et al. (2017b) encontraron que en ratones de la estirpe CD-1, que consumieron acesulfame K durante 4 semanas, se perturbó la composición del microbioma intestinal de una manera dependiente del género; además, también hallaron que el consumo de acesulfame K aumentó la ganancia de masa corporal de las ratas macho.

También se han hallado afectaciones a nivel cognitivo en otros estudios. Cong et al. (2013) encontraron que el consumo de agua endulzada con acesulfame de potasio, durante 40 semanas, por ratones macho de la estirpe C57BL/6J podría afectar las funciones cognitivas. Lo anterior es a través de la alteración de las funciones neuro-metabólicas, así como acciones limitadas sobre la homeostasis del metabolismo energético periférico, con implicaciones clínicas aún poco claras.

Ibi et al. (2018), por su parte, descubrieron que la ingesta continua de acesulfame K durante 4 semanas y una dieta baja en glúcidos en ratones macho de la estirpe ddY, afecta la función cognitiva a través de la reducción de los niveles de glucosa cortical, mostrando una disminución en la memoria cognitiva de objetos a corto plazo en las pruebas de reconocimiento de objetos novedosos y del laberinto en Y.

2.2.8. Aspartame

2.2.8.1. Generalidades del aspartame

El aspartame es un éster metílico del dipéptido L-aspartil-L-fenilalanina (Figura 2.11). Al ser un dipéptido está conformado de dos aminoácidos los cuales son el ácido aspártico y la fenilalanina. También es conocido con el nombre de aspartamo y, además, es de los edulcorantes que más se usan en el mundo (O'Mullane et al., 2014). Se clasifica como un edulcorante no nutritivo a pesar de su origen proteico. Tiene un alto poder edulcorante con un valor que va entre 150 a 200 veces el dulzor de la sacarosa y, por lo tanto, se utiliza en muy

bajas cantidades lo que hace que su aporte energético sea prácticamente despreciable (Yebra, 2005).

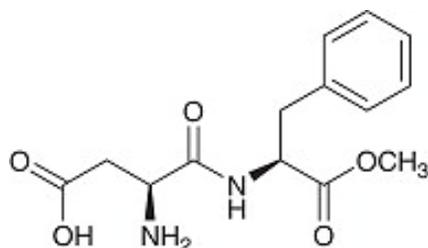


Figura 2.11. Estructura molecular del aspartame (O'Mullane et al., 2014)

2.2.8.2. Historia del aspartame

El aspartame fue descubierto en el año de 1965. Sin embargo, su hallazgo pasó desapercibido. Para el año de 1974 la Administración de Drogas y Alimentos (*FDA*) autorizó por primera vez su uso. En Europa en 1980, se autorizó su utilización para alimentos y para ser usado como edulcorante de mesa (O'Mullane et al., 2014). En 1981 la *FDA* autorizó su comercialización de empleo bajo ciertos criterios como edulcorante de mesa, cereales, en goma de mascar y bases secas para determinados alimentos. Para el año de 1983, se agrega la autorización de uso en las bases de jarabe de las bebidas carbonatadas. Por último, en 1996 autorizó su empleo como "edulcorante de uso general" (*FDA*, 2018).

2.2.8.3. Propiedades del aspartame

Tiene dos principales desventajas, la primera es su inestabilidad a pH ácido y la segunda consta de una rápida degradación a altas temperaturas ya que se hidroliza el enlace éster metílico dando origen a la dicetopiperazina. Además, por tratarse de una proteína, se encuentra susceptible a deterioro bacteriano, así como a las reacciones de Maillard. Cuenta con un alto poder edulcorante que va de los 150 a 200 veces más dulce que la sacarosa y una

de las ventajas que presenta el aspartame es que no deja un resabio amargo después de su consumo (Baduí-Dergal, 2006; Lindsay, 1992).

2.2.8.4. Uso del aspartame

Como se ha mencionado anteriormente, su uso en la industria alimentaria se encuentra limitado a causa de su inestabilidad a altas temperaturas y a valores de pH menores a 6. Al ser de origen proteico lo hace susceptible a la fácil degradación en ambientes húmedos o en largos periodos de almacenamiento. Además, se ha informado que puede reaccionar con aldehídos y cetonas, por lo que se opta por utilizar diversas sustancias para encapsularlo (como algunas gomas) (Czarnecka et al., 2021).

Debido a estas características su uso está restringido a emplearse en productos alimenticios que poseen un pH menor a 6 y que no requieren ser sometido a tratamientos térmicos elevados, por ejemplo, las bebidas y los jugos (Baduí-Dergal, 2006).

Por otra parte, se utiliza en productos como las gomas de mascar y es posible utilizarlo en la repostería protegiendo al aspartame y sus complejos mediante el uso de grasas. Además, también se utiliza el aspartame durante el proceso de encapsulación, en las industrias alimentaria y farmacéutica, con la finalidad de conseguir un producto con una mejor estabilidad, un aumento en la vida de anaquel, además de impartir un mejor color, sabor y textura (Czarnecka et al., 2021).

2.2.8.5. Toxicología del aspartame

La FDA ha establecido un valor de IDA de 50 mg/kg masa corporal, siendo el edulcorante artificial que presenta el mayor valor de IDA (FDA, 2018).

Cuando el aspartame es hidrolizado en el sistema digestivo, se obtienen tres productos, los cuales son: El ácido aspártico, el metanol (ambos no presentan una amenaza toxicológica considerable debido a las bajas concentraciones en las que se produce) y la fenilalanina. Esta

última, a diferencia de los dos productos anteriores, presenta un riesgo para la salud de los consumidores, provocando alteraciones a nivel del SNC. Los consumidores llegan a presentar síntomas como cefalea, vértigo, relacionado con un incremento en las concentraciones de fenilalanina a nivel cerebral. La fenilalanina suprime la producción de hormonas que son sintetizadas en las glándulas suprarrenales, conocidas como catecolaminas (adrenalina, epinefrina, norepinefrina) (Fernández-Pachón et al., 2012).

La fenilcetonuria (*PKU*) es una enfermedad de carácter genético, la cual se caracteriza por presentar una capacidad disminuida en el metabolismo de la fenilalanina, lo cual tiene como consecuencia una diversa variedad de alteraciones que van desde cefaleas, reacciones alérgicas, convulsiones, deterioro cognitivo, tumores cerebrales, alteraciones en el estado del ánimo y trastornos del comportamiento. Por lo tanto, dichos pacientes tienen que evitar el consumo de productos comestibles que contengan entre sus ingredientes y/o productos de degradación fenilalanina, entre los que se encuentra el aspartame (Kemp, 2006).

Por su parte la *FDA* ha realizado múltiples investigaciones y estudios para demostrar la seguridad del aspartame, concluyendo que es seguro su uso bajo ciertas condiciones (FDA, 2018).

Los productos que contienen dentro de sus ingredientes fenilalanina deben indicar por medio de una etiqueta de advertencia, la presencia de dicho componente dirigido a las personas que padecen fenilcetonuria (Khan et al., 2020).

Durante la descomposición del aspartame a pH ácido y sometido a temperaturas altas es hidrolizado al dipéptido y metanol. Manteniéndose el pH ácido, pero a una temperatura ambiente se produce mayor cantidad del dipéptido en comparación con una temperatura alta en donde ocurre una mayor producción de dicetopiperazina. Por otra parte, cuando el pH se vuelve alcalino, padece de una ciclodeshidratación produciendo dicetopiperazina y el ácido 5-bencil-3,6-dioxo-2-piperazina-acético. La degradación del aspartame conlleva a una disminución de su dulzor (Nollet, 2004). El uso de aspartame no se recomienda a temperaturas mayores de 180°C debido a que ocurre una ciclación intramolecular, lo que

produce un derivado de la dicetopiperazina (Figura 2.12) (Nollet, 2004). El aspartame bajo las condiciones anteriormente referidas produce dicetopiperazina, un producto que ha provocado controversia ya que su presencia se ha relacionado como un compuesto cancerígeno. Sin embargo, no existe la suficiente evidencia documental para asegurar que la dicetopiperazina sea cancerígena (Carocho et al., 2017; Lindsay, 1992).

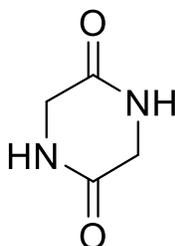


Figura 2.12. Estructura de la dicetopiperazina (Milne y Kilian, 2010)

Por otra parte, también existe evidencia sobre el consumo de aspartame y sus efectos en la microbiota intestinal. Palmnäs et al. (2014) encontraron que pequeñas cantidades de aspartame, así como de sus productos de degradación pueden llegar al colon e influir en la microbiota aumentando la abundancia de *Enterobacteriaceae* y *Clostridium leptum* en ratas macho de la estirpe Sprague- Dawley que consumieron aspartame durante 14 semanas.

2.2.9. Sacarina

2.2.9.1. Generalidades de la sacarina

La 3-oxo-2,3-dihidrobenzo [d] isotiazol-1,1-dióxido, es conocida como sacarina, la cual es una *o*-sulfobencimida heterocíclica condensada (Figura 2.13). Comúnmente se puede encontrar en diversas presentaciones como sacarina de sodio, de potasio, ácida y de calcio¹ (O'Mullant et al., 2014).

¹ El sodio, el potasio y el calcio hasta el momento solamente exhiben una valencia, por lo que no hay iones sodoso, potoso o calzoso. Es erróneo que el diccionario de la lengua española, dle, acepte los términos *sódico*, *potásico* y *cálcico* por copiar los anglicismos (nota de la asesora)

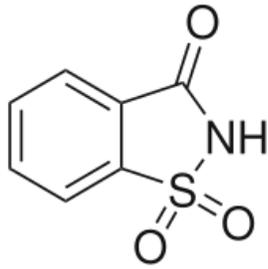


Figura 2.13. Estructura molecular de la sacarina (O'Mullane et al., 2014)

La que se utiliza con mayor frecuencia es la sacarina de sodio, ya que cuenta con mejores prestaciones como su alto valor de solubilidad, estabilidad y disminución en los costos de producción. Cuando se utiliza de manera individual deja un resabio amargo, de ahí que se utiliza en compañía de otros edulcorantes (O'Mullant et al., 2014).

2.2.9.2. Historia de la sacarina

La sacarina es el edulcorante artificial hipocalórico con mayor antigüedad ya que fue el primero de su tipo en descubrirse, lleva más de 100 años usándose para impartir sabor dulce en alimentos y bebidas, además de ser el edulcorante que más controversia ha generado alrededor de su uso (Lawrence, 2003).

Este edulcorante no nutritivo fue descubierto en el año de 1879 cuando Constantine Fahlberg se encontraba investigando los mecanismos de oxidación de la toluenosulfonamida, fue entonces que por accidente le cayó en un dedo de la mano una gota de la sustancia y, cuando metió el dedo a la boca, resultó tener un sabor dulce, dando lugar a este conocido edulcorante (Das y Chakraborty, 2018).

En 1970, se impuso que los productos que contenían sacarina tuvieran una etiqueta de advertencia. Lo anterior debió a que se le atribuyó que su consumo tenía como consecuencia el desarrollo de cáncer de vejiga en ratas. Sin embargo, se han realizado diversos estudios en seres humanos y ratas alrededor de este tema en donde se pone en evidencia, según la *FDA*,

que no existe correlación alguna entre el consumo de sacarina y el desarrollo de cáncer de vejiga y concluyendo que su consumo es seguro (FDA, 2018).

Para el año 2000, el Programa Nacional de Toxicología de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, solicitó eliminar de la lista de carcinógenos potenciales a la sacarina, retirando el etiquetado de advertencia de los productos que contienen sacarina (FDA, 2018).

Desde su origen su uso ha sido controvertido. Por ejemplo, en 1977, Canadá prohibió utilizarlo posterior a que se hallara evidencia de su toxicidad en animales. En ese mismo año, pero en EE. UU., pensaban aplicar la misma restricción que su país vecino; no obstante, sus instituciones no permitieron que se llevara a cabo dicha decisión. Debido a las diferencias anatómicas entre el ser humano y las ratas, así como las múltiples publicaciones que rechazan esta hipótesis, actualmente su uso es considerado “seguro” (Carocho et al., 2017).

2.2.9.3. Propiedades de la sacarina

La sacarina se presenta físicamente como un polvo de color blanco sin olor, con un elevado poder edulcorante estimado de 300 a 500 veces más dulce que la sacarosa dependiendo de su concentración y del alimento en el que se usa, con un dulzor que conforme se consume va incrementando y que se mantiene estable (Lawrence, 2003).

Generalmente es comercializada como una sal de sodio o de calcio. Entre sus principales ventajas es que ambas presentan una alta solubilidad en agua con un valor de 600 g/L y, además, son estables a un intervalo amplio de pH que va de 2 a 9, así como una alta resistencia a tratamientos térmicos moderados. Una de las principales desventajas del uso de la sacarina es que deja un resabio, tanto amargo como metálico, después de su consumo. Esto ocurre particularmente cuando se consume en altas cantidades. Cabe mencionar que para algunos consumidores es percibida como puramente dulce, pero para otros detectan su sabor ligeramente amargo y dulce o completamente amargo y dulce (Baduí-Dergal, 2006; Lindsay, 1992).

2.2.9.4. Uso de la sacarina

La *FDA* ha aprobado su uso en algunos productos como las bebidas, los jugos de frutas y bases o mezclas, así como en algunos alimentos procesados y para determinados fines tecnológicos como los dentífricos (*FDA*, 2018).

Sweet'N Low® es el nombre comercial de la sacarina. Entre otros de los productos a los que se les adiciona para impartir dulzor se encuentran las mermeladas, los refrescos, la goma de mascar, frutas enlatadas, productos de confitería, postres, aderezos y productos horneados. Su uso no es exclusivo para alimentos, ya que también se emplea en la industria farmacéutica en productos como, medicamentos, vitaminas, enjuague bucal, labiales y pasta de dientes (*Das y Chakraborty*, 2018).

2.2.9.5. Toxicología de la sacarina

La sacarina tiene una IDA establecida de 15 mg/kg de masa corporal (*FDA*, 2018). Se ha informado que la sacarina no es metabolizada por el cuerpo humano ya que es excretada de manera íntegra por la orina (*FDA*, 2018). Sin embargo, aún existe duda sobre su seguridad e inocuidad, porque los estudios realizados no son concluyentes. Debido a esto, algunos países cuentan con ciertas restricciones y regulaciones respecto a su uso en los alimentos, exhortando a la industria alimentaria a hacer del dominio de los consumidores su potencial riesgo (*Lawrence*, 2003).

El estudio de su seguridad se ha vuelto controvertido ya que en sus inicios se le tipificó como un compuesto potencialmente carcinogénico, relacionándose su consumo con la presencia de tumores malignos en la vejiga de ratas macho. Como se mencionó anteriormente, ciertos países prohibieron su uso y otros adoptaron ciertas medidas de advertencia en su consumo. Para el año de 1997, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer indicó que no fueron concluyentes los estudios realizados en ratas, ya que el mecanismo de carcinogénesis no es el mismo en ratas que en humanos y, por lo tanto, se determinó que su consumo era seguro (*Kemp*, 2006).

También se ha encontrado evidencia científica donde se descubrió que el consumo de sacarina en ratas provocó el aumento de masa corporal. Algunos de ellos se discuten a continuación.

Davidson et al. (2011) experimentaron con 60 ratas macho de la estirpe Sprague-Dawley, adultas donde se les suministro una dieta rica en grasas con un dulzor normal, medio (policosa) y alto (glucosa). Además, se les proporcionó un yogur endulzado con glucosa o sacarina durante 28 días. Los resultados demuestran que el consumo de un suplemento endulzado con sacarina se asoció con un mayor aumento de masa corporal para las ratas que se mantuvieron con una dieta rica en grasas y dulzor alto, en comparación con las ratas que fueron suplementadas con glucosa.

Por su parte, de-Matos-Feijó et al. (2013) trabajaron con 30 ratas de la estirpe Wistar macho adultas a las cuales se les dio yogurt suplementado con sacarosa al 20%, sacarina de sodio al 0.3% o aspartame al 0.4%, además de comida y agua *ad libitum*, durante 84 días, hallando que el consumo de yogurt endulzado con sacarina provocó un mayor aumento de masa corporal en comparación con el grupo de ratas que consumió sacarosa, considerando que la ingesta energética fue similar entre los grupos.

Swithers et al. (2013) realizaron 5 experimentos diferentes donde trabajaron con ratas hembras y macho de la estirpe Sprague-Dawley donde se les suministró yogurt endulzado con glucosa o sacarina así como con diferentes dietas y se encontró que las ratas hembras mantenidas con una dieta "occidentalizada" alta en grasas y azúcar mostraron aumentos con significancia en el aumento de masa corporal y adiposidad cuando se les dieron suplementos de yogurt endulzados con sacarina en comparación con los suplementos de yogurt endulzados con glucosa.

Carraro-Foletto et al. (2016) realizaron un estudio con 16 ratas de la estirpe Wistar las cuales recibieron diariamente yogurt endulzado con sacarina o yogurt sin endulzar, además de comida y agua *ad libitum* durante 98 días, encontrando que el consumo del yogurt endulzado

con sacarina indujo una mayor ganancia de masa en comparación con el control no endulzado a pesar de una ingesta energética similar.

Bian et al. (2017a) trabajaron con 20 ratones macho de la estirpe C57BL/6J a los cuales a la mitad se les suministró 0.3 mg/mL de sacarina durante 183 días y a la otra mitad agua del grifo. Los resultados demostraron que el consumo de sacarina indujo cambios significativos en la microbiota intestinal del ratón, así como una elevada inflamación en el hígado de los ratones.

Suez et al. (2014) realizaron un estudio con ratones de la estirpe C57BL/6J y con humanos. Encontraron que el consumo de sacarina aumentó el riesgo de intolerancia a la glucosa, tanto en ratones como en humanos. Además, hallaron que los ratones que consumieron sacarina mostraron una disbiosis considerable en comparación con el grupo control.

2.2.10. Sucralosa

2.2.10.1. Generalidades de la sucralosa

El 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-fructofuranosil-4-cloro- α -D-galactopiranosido es mejor conocido como sucralosa (Figura 2.14) cuenta con una estructura química muy similar al de la sacarosa, de donde proviene, por la sustitución de 3 iones hidroxilo por 3 átomos de cloro (Yebra, 2005).

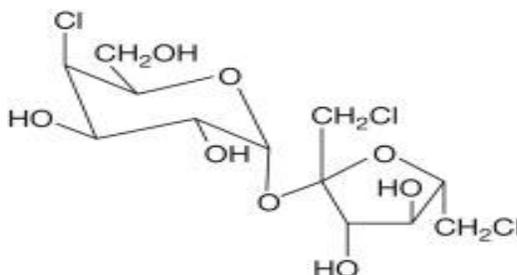


Figura 2.14. Estructura molecular de la sucralosa (Yebra, 2005)

2.2.10.2. Historia de la sucralosa

Tate & Lyle, una empresa de origen británico dedicada a la producción de azúcar, en 1976 descubrió de forma accidental a la sucralosa en su búsqueda de usar a la sacarosa como intermediario químico (Das y Chakraborty, 2018). Para el año de 1998, la *FDA* autorizó su empleo para 15 categorías diferentes de alimentos y para el siguiente año en 1999 se autorizó su uso generalizado para alimentos, con ciertas restricciones (FDA, 2018).

2.2.10.3. Propiedades de la sucralosa

La sucralosa físicamente se presenta como un sólido cristalino de color blanco y también puede presentarse en solución acuosa. Cuenta con un elevado poder edulcorante el cual es 600 veces más dulce que la sacarosa (Khan et al., 2020). Es altamente hidrosoluble con un valor de 280 g/L. La sucralosa presenta una alta solubilidad en etanol de 110 g/L a 20°C y de 220 g/L a 60°C, permitiéndole ser empleada en la formulación de bebidas alcohólicas y sistemas de sabor. Asimismo, es estable en un amplio rango de pH el cual va de 3-7 aunque su dulzura cambia conforme al pH. Soporta altas temperaturas, lo que la hace muy adecuada para su uso en alimentos pasteurizados, de procesamiento aséptico, esterilizados, cocidos y horneados. En cuanto a su sabor es muy parecido al de la sacarosa y no deja resabios amargos o desagradables (Baduí-Dergal, 2006; Glória, 2003).

2.2.10.4. Uso de la sucralosa

Splenda® es la marca comercial de la sucralosa, siendo un edulcorante no nutritivo ampliamente utilizado por los consumidores para endulzar una amplia gama de alimentos, entre los que destacan las bebidas alcohólicas y no alcohólicas, carbonatadas y no gasificadas, productos horneados, las gomas de mascar, los postres y las gelatinas. La propiedad de ser estable a altas temperaturas lo hace un producto adecuado como sustituto del azúcar en productos horneados (galletas, pan, repostería, etc.) (FDA, 2018). Además, es ampliamente utilizado como un edulcorante de mesa, de frutas y verduras enlatados, así como de pastas, productos lácteos, condimentos, cereales y aderezos (Glória 2003).

2.2.10.5. Toxicología de la sucralosa

Según sus fabricantes, la sucralosa no es metabolizada en el sistema digestivo, dado que se elimina sin alteraciones en las heces y otra pequeña parte en la orina, teniendo como supuesto beneficio el no aportar energía y no inducir una respuesta glucémica. Además, cuenta con la ventaja de ser un edulcorante no cariogénico (Glória, 2003).

La *FDA* ha establecido un valor de IDA de 5 mg/kg masa corporal (*FDA*, 2018). Se han realizado diversas investigaciones alrededor de la seguridad de la sucralosa, los cuales han puesto en evidencia que si es utilizada bajo los niveles de seguridad no genera alteración en los consumidores (Lindsay, 1992).

La *FDA* para garantizar la seguridad de los consumidores de sucralosa realizó una vasta verificación de más de 110 estudios que fueron realizados tanto en humanos como en animales. La mayoría de estos estudios tenían el objetivo de poder identificar cuáles eran los probables efectos adversos, entre los que se encontraban los efectos cancerígenos, reproductivos y neurológicos. Sin embargo, concluyeron que el consumo de la sucralosa era seguro y no representaba un riesgo para la salud (Chattopadhyay et al., 2014).

Sin embargo, existen estudios que demuestran afectaciones de la sucralosa sobre la microbiota intestinal. Bian et al. (2017c) encontraron que el consumo de sucralosa puede provocar perturbaciones en la microbiota intestinal modificando la abundancia de algunos géneros bacterianos, cambiando la dinámica de desarrollo de las bacterias intestinales en ratones macho de la estirpe C57BL/6 que consumieron sucralosa en el agua que ingerían durante 6 meses que duró el estudio.

Abou-Donia et al. (2008) realizaron un estudio con ratas macho de la estirpe Sprague-Dawley, donde se les suministró sucralosa por sonda oral durante 12 semanas. Estos investigadores hallaron una disminución de la microbiota intestinal beneficiosa, mencionando

también que el número total de bifidobacterias, lactobacilos, bacteroides, clostridios y bacterias anaerobias² totales disminuyeron de una forma significativa.

Corder y Knobbe (2018) trabajaron con *Enterobacter aerogenes* y *Escherichia coli*, monitoreando su crecimiento e inhibición, cultivadas a diferentes concentraciones de sucralosa durante 38 días y observando que la sucralosa inhibe la tasa de crecimiento de *E. aerogenes* y *E. coli*. Finalmente concluyeron que los cambios observados en la composición del microbioma intestinal a causa de la exposición a la sucralosa pueden deberse a la forma en que este compuesto inhibe de manera diferencial a las bacterias.

Por otra parte, Wang et al. (2016), al realizar un estudio con la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) proporcionándole sucralosa por un periodo de 1 semana, encontraron que el consumo de sucralosa promovió el hambre, generando un desequilibrio que desencadenó un aumento en el consumo calórico.

2.3. Controversia sobre el uso de edulcorantes

En fechas recientes, se ha incrementado de manera exponencial el índice de mortalidad asociada con el exceso de masa corporal y la obesidad. Esto ha provocado que cierta parte de la población haya empezado a adoptar hábitos dietéticos, por ejemplo, dietas reducidas en energía, así como el uso de productos para adelgazar, lo cual contribuye a que el individuo piense que mantiene un aparente estilo de vida saludable, para tratar de evitar alguna de las comorbilidades asociadas con ambas etiologías, exceso de masa corporal y obesidad (Shankar et al., 2013).

Al sector de la población que padece diabetes *mellitus*, algunos médicos(as) y nutriólogos(as) les han recomendado el uso de edulcorantes no nutritivos para obtener una reducción en la ingesta energética y de glúcidos, con el objetivo de obtener un control en sus niveles de glucemia.

²Aerobio y anaerobio vienen del griego y del latín: Aeros y bios (y la alfa privativa para anaerobio) por lo que no es pertinente usar los anglicismos derivados de *aerobic* y *anaerobic* aunque el diccionario de la lengua española los haya incluido en su última versión a pesar de tener los correctos (nota de la asesora)

Por otra parte, el exceso de masa corporal y la obesidad al ser dos enfermedades con etiologías multifactoriales (Swithers, 2015), los principales factores que podrían contribuir en su desarrollo son las dietas altas en glúcidos simples y grasas, además de los cocteles de aditivos químicos ingeridos con bebidas no alcohólicas y alimentos que se expenden sin cortapisas.

Es de gran importancia mencionar que el cambio de hábitos alimenticios no es un proceso sencillo para las personas que padecen alguna enfermedad, ya que es necesario implementar disciplina, constancia y fuerza de voluntad. Por ello es que muchas personas en su desesperación por lograr un cambio en sus hábitos alimenticios, al no conseguirlo, han optado, como se dijo arriba, por implementar algunas estrategias dietéticas en donde se toman en cuenta a los edulcorantes no nutritivos como una aparente alternativa “saludable”, la cual afirma aparentemente reducir el exceso de masa corporal y la obesidad, sin modificar ningún patrón de consumo en su alimentación, hecho que actualmente carece de una evidencia científica clara y consecuente (Romo-Romo et al., 2017; Walbolt y Koh, 2020).

Los edulcorantes artificiales se desarrollaron como sustitutos del azúcar, supuestamente para favorecer a aquellas personas que tenían resistencia a la insulina o que simplemente no la producían y permitirles comer alimentos “dulces”. Sin embargo, no se meditó en las posibles consecuencias metabólicas secundarias de estos compuestos químicos sintéticos “extraños” a los seres vivos. Los datos de modelos animales y humanos sugieren que los efectos de los edulcorantes artificiales pueden contribuir al síndrome metabólico y a una epidemia de obesidad (Pearlman et al., 2017).

Uno de los factores que desempeñan un papel determinante para el patrón de consumo es la presión que ejerce la industria alimentaria ya que esta actúa conforme a su beneficio monetario introduciendo estos edulcorantes de bajo costo y de fácil manipulación industrial adicionándolos con agentes conservadores y otras sustancias químicas ya que, como se mencionó al inicio, no pueden actuar como la sacarosa.

De esta manera, es imperativo esclarecer su eficacia y seguridad a los consumidores, dotándolos de información que se encuentre accesible, de fácil entendimiento, actualizada y veraz (García-Almeida et al., 2013) e indicándoles que la ingestión de estas mezclas de sustancias químicas no necesariamente ha sido estudiada y es inocua (Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2017, 2020).

Desafortunadamente actualmente no existe evidencia que sea concluyente acerca de los efectos que pueden provocar los edulcorantes sobre factores importantes acerca de la ingesta energética, el apetito y la relación que existe con el sabor dulce, así como el desconocimiento de las cantidades exactas que se adicionan a los alimentos (García-Almeida et al., 2013).

A continuación, se presenta evidencia científica reportada en la literatura donde se demuestran algunos efectos adversos que el consumo de algunos edulcorantes no nutritivos pueden provocar.

Suez et al. (2014) mencionan que el consumo de edulcorantes no nutritivos tanto en ratones de la estirpe C57Bl/6 WT, así como en humanos adultos, incrementa el riesgo de padecer intolerancia a la glucosa y que estos efectos metabólicos adversos se encuentran mediados por la composición y función de la microbiota. Por otra parte, se encontró que las ratas hembra adultas de la estirpe Sprague-Dawley mantenidas con una dieta alta en grasa y en glúcidos mostraron aumentos significativos en la ingesta de energía, aumento de masa y adiposidad cuando se les suministraron suplementos de yogurt endulzados con sacarina, en comparación con los suplementos de yogurt endulzados con glucosa (Swithers et al., 2013).

Asimismo, se halló que las ratas macho de 72 días de edad, de la estirpe Wistar que recibieron un suplemento endulzado con sacarina junto con una dieta de comida libre durante 14 semanas, aumentaron su masa corporal en comparación con las ratas control que recibieron un suplemento no endulzado a pesar de contar con una ingesta calórica total similar (Carraro-Foletto et al., 2016). Por otro lado, se encontró que pequeñas cantidades de aspartame y sus productos de descomposición, pueden llegar al colon e interferir en la composición de la microbiota de ratas macho de la estirpe Sprague-Dawley (Palmnäs et al., 2014).

Adicionalmente, Martínez et al. (2010) reportaron que grupos de ratas macho de la estirpe Wistar que ingirieron en su agua de beber fructosa, aspartame o sucralosa durante 73 días, presentaron una ganancia de masa corporal mayor que la de los grupos que consumieron sacarosa y el control, a pesar de que todos estos grupos presentaron una ingesta calórica similar.

Como ya se mencionó, Wang et al. (2016) experimentaron con las moscas de la fruta, utilizando una dieta complementada con sucralosa. Los efectos a largo plazo del desequilibrio entre lo dulce y la energía indicaron que, en las moscas, el desequilibrio crónico dulce/energético promovió la hiperactividad, el insomnio y la intolerancia a la glucosa, una menor percepción del sabor dulce y un aumento sostenido en la ingesta de alimentos y de las calorías consumidas, efectos que se vieron revertidos con la eliminación de la sucralosa en la dieta.

2.4. Glucosa sérica

La glucosa es el principal medio de energía que obtienen las células, por lo que constituye una parte fundamental de la dieta del ser humano. La concentración normal en sangre de la glucosa se mantiene dentro de un intervalo de 63-110 mg/dL. Su regulación y control lo lleva a cabo el sistema endocrinológico (González-Hernández et al., 2014a).

La insulina es la principal hormona capaz de regular las concentraciones de glucosa sérica, actuando como un agente hipoglucemiante, que es aquel que disminuye las concentraciones de glucosa en sangre, siendo la única hormona capaz de realizar dicha función. Su síntesis se lleva a cabo en el páncreas, específicamente por las células β (beta) de los islotes de Langerhans (Freeman, 1996).

Cuando hay un incremento en la concentración de glucosa, las células se encargan de liberar insulina, con la finalidad de mantener una glucemia dentro de los parámetros de normalidad. Esto se lleva a cabo incrementando el transporte de glucosa al tejido muscular y al tejido

adiposo con ayuda de ciertos receptores. La liberación de insulina al intentar regular las concentraciones de glucosa puede activar otras vías metabólicas como la glucogénesis, lipogénesis y glucólisis e inhibir la glucogenólisis (Freeman, 1996).

El glucagón, la adrenalina, el cortisol, la tiroxina, el lactógeno placentario y la somatotropina son hormonas que incrementan la glucosa plasmática y, por lo tanto, son consideradas como contrarreguladoras de la insulina. Un incremento en la producción de alguna de estas hormonas puede generar niveles altos de glucosa, denominada hiperglucemia (González-Hernández et al., 2014a).

La hormona que se encarga de incrementar los niveles séricos de glucosa es el glucagón. Cuando se halla una baja concentración de glucosa en sangre, en un estado de ayuno o estrés, el glucagón es sintetizado en el páncreas por las células α (alfa) de los islotes de Langerhans. Este incremento se lleva a cabo mediante la activación de las rutas metabólicas en el hígado: Glucogenólisis y gluconeogénesis (Freeman, 1996).

2.4.1. Hipoglucemia

Cuando la concentración de glucosa en el torrente sanguíneo no es suficiente para satisfacer las demandas corporales de energía, principalmente a nivel cerebral, se habla de la presencia de hipoglucemia, estableciéndose un parámetro menor a los 63 mg/dL. Esto provoca que se activen mecanismos que compensan la baja concentración de glucosa en sangre para evitar un daño a nivel cerebral irreversible (Lavis, 2019).

2.4.2. Hiperglucemia

Por otro lado, se encuentra la hiperglucemia la cual es considerada como un exceso de glucosa a nivel sanguíneo, siendo un valor mayor a 110 mg/dL. Una alta concentración de glucosa en sangre puede generar diversas alteraciones, así como de incrementar el riesgo de padecer comorbilidades de mayor gravedad. Su presencia se debe a diversas etiologías, pero la más prevalente se asocia a una alteración en la secreción de insulina por parte de las células

β (beta) del páncreas. Sin embargo, no es la única causa. También su presencia se asocia con los estilos de vida de una persona, el sedentarismo, los malos hábitos alimenticios destacando el alto consumo de alimentos ricos en glúcidos, provocando un aumento poco saludable de los niveles sanguíneos de glucosa (Dziak, 2020).

2.4.3. Diabetes *mellitus*

La diabetes *mellitus* es una enfermedad crónico-degenerativa de origen multifactorial, incluyendo factores ambientales y hereditarios. Su principal característica es mantener altos niveles de glucosa en sangre, la cual se distingue por una secreción anómala de la insulina, trayendo como consecuencias alteraciones a nivel metabólico y cardiovascular principalmente (Castaño-López et al., 2014).

Es un síndrome de carácter endocrinológico, el cual presenta signos y síntomas caracterizados por una alta concentración de glucosa en sangre, debido a la resistencia a la insulina y a una carencia absoluta o relativa de insulina. Se clasifica principalmente en dos grupos, en tipo I y tipo II (Gaw et al., 2015).

Alrededor del 15% de las personas que padecen diabetes *mellitus* son del tipo I. Aparece en cualquier grupo etario; sin embargo, es común que se presente en los adolescentes, con una incidencia entre los 9 y 14 años (Gaw et al., 2015). La diabetes *mellitus* de tipo I, tiene como fisiopatología el resultado de la destrucción autoinmune de carácter ambiental, genético o infeccioso (en su mayoría a causa de una infección vírica), la cual es mediada por las células β del páncreas, que provoca un déficit en la secreción de la insulina (Freeman, 1996).

Por su parte, la diabetes *mellitus* tipo II llega a afectar al 85% de las personas con diabetes *mellitus*. Una característica es que generalmente se presenta en adultos entre los 40 y 80 años. No obstante, no es exclusiva de dicha población, ya que se puede presentar en cualquier grupo etario (Gaw et al., 2015). La diabetes *mellitus* tipo II se caracteriza por la prevalencia de altas concentraciones de glucosa en sangre, pasando por un estado de resistencia a la insulina y, posteriormente, culminar en un defecto de secreción de dicha hormona. La resistencia a la

insulina provoca un déficit relativo de insulina. El exceso de masa corporal y la obesidad son los principales factores de riesgo para desarrollar diabetes *mellitus* tipo II. Al ser de etiología multifactorial, también se correlaciona con la predisposición genética y los malos hábitos alimenticios en general (Freeman, 1996).

Para realizar el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, las mediciones de glucosa en sangre continúan siendo el método más efectivo. Se cuentan con dos tipos de determinaciones: el primero es el análisis de la concentración de glucosa en sangre y el segundo es medir la concentración de hemoglobina glucosilada (al ser una forma modificada, su parámetro arroja la concentración de glucosa que mantuvo durante un periodo la persona). Finalmente, se reconoce que la enfermedad es más compleja si se aborda desde el punto de vista endocrinológico y metabólico (Gaw et al., 2015).

2.4.5. Determinación de glucosa *in vivo*

Entre los métodos para determinar la glucosa existe el método de tiras reactivas *FAD*-glucosa deshidrogenasa el cual se basa en la lectura de la corriente eléctrica generada por los electrones que se producen tras la reacción enzimática de la glucosa presente en la sangre con los reactivos de la tira (*FAD* glucosa deshidrogenasa (*FAD-GDH*) y el ferrocianuro de potasio) (Figura 2.15).

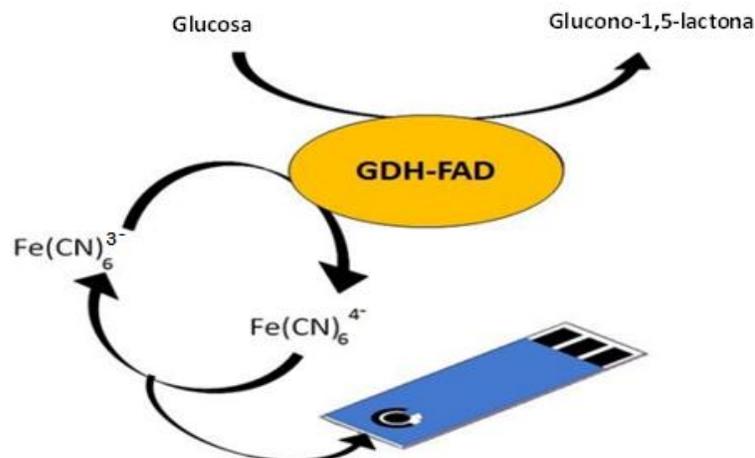
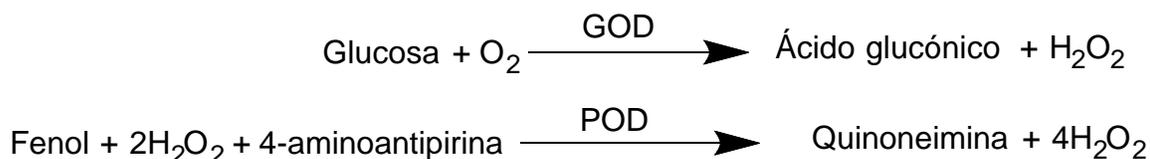


Figura 2.15. Diagrama esquemático de la reacción entre la glucosa y la GDH-FAD usando ferrocianuro como mediador de electrones (La Belle et al., 2016)

Debido a que la concentración de los electrones es directamente proporcional a la concentración de glucosa no es necesario realizar cálculos para conocer su valor (Ascensia, 2017).

2.4.5. Determinación de glucosa *in vitro*

Uno de los métodos para determinar la concentración de glucosa *in vitro* es mediante la determinación de la absorbancia de la quinoneimina, la cual se produce tras una reacción de oxidación de la glucosa presente en la muestra mediante la enzima glucoxidasa (*GOD*, por sus siglas en inglés) generando como productos ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. Este último participa en una reacción conocida como reacción de Trinder, la cual tiene como reactivos a la 4-aminoantipirina, fenol y peróxido de hidrógeno y es bajo la acción catalítica de la peroxidasa (*POD*, por sus siglas en inglés) que, finalmente, se obtiene a la quinoneimina (DiaSys, 2015). Enseguida se presenta la reacción de formación de la quinoneimina para la cuantificación de glucosa.



Para obtener el valor de la concentración de glucosa en sangre, se utiliza la siguiente ecuación. Para ello, las muestras deben ser leídas a una longitud de onda (λ) de 500 nm a una temperatura entre 20 a 25°C (Vega-Jiménez, 2019):

$$\text{Glucosa} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right] = \frac{A \text{ Muestra}}{A \text{ Estándar}} \times \text{Conc. Estándar} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right] \quad \text{Ecuación (1)}$$

donde:

A Muestra=Absorbancia de la muestra

A Estándar= Absorbancia del estándar

Conc. estándar= Concentración del estándar

2.5. Triglicéridos séricos

Los lípidos que se encuentran en el organismo provienen de dos fuentes, tanto de su síntesis intrínseca como de la ingesta de alimentos. En condiciones normales, representan más del 90% de las grasas que se consumen ya que el resto se encuentran conformados por colesterol, fosfolípidos, esteroides, vitaminas liposolubles, etcétera (González-Hernández et al, 2014b).

Los lípidos cuentan con diversas funciones, la principal es ser componentes esenciales de las membranas celulares, ser precursores de los ácidos biliares y de las hormonas, así como fungir como fuente de energía para el organismo. El principal órgano que se encarga de sintetizar colesterol y los ácidos grasos es el hígado, el cual los distribuye al resto del organismo (González-Hernández et al., 2014b). En lo que respecta a los triglicéridos, son triésteres de ácidos grasos con glicerol. Son insolubles en agua. Forman parte de diferentes lipoproteínas las cuales circulan en sangre, como los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (*VLDL*), las de densidad intermedia (*IDL*), la de baja densidad (*LDL*) y las de alta densidad (*HDL*) (SEMERGEN-SEEN-SEA, 2011).

La principal función de los triglicéridos es formar parte de la reserva energética, teniendo como célula diana a los adipocitos, destacando tres principales funciones:

- Producir energía mediante la oxidación de los ácidos grasos para generar ATP
- Producir calor, oxidando a los triglicéridos y, con este fin, dar lugar a la formación de ATP (función especializada de las células de la “grasa parda” de los animales homeotermos)
- Aislamiento térmico en animales que viven en medios fríos (SEMERGEN-SEEN-SEA, 2011)

Una alta concentración de triglicéridos en sangre provoca alteraciones a nivel metabólico. Dentro de las enfermedades que destacan son la hipertrigliceridemia, la cual se considera estar presente cuando una persona tiene una concentración plasmática de triglicéridos posterior a

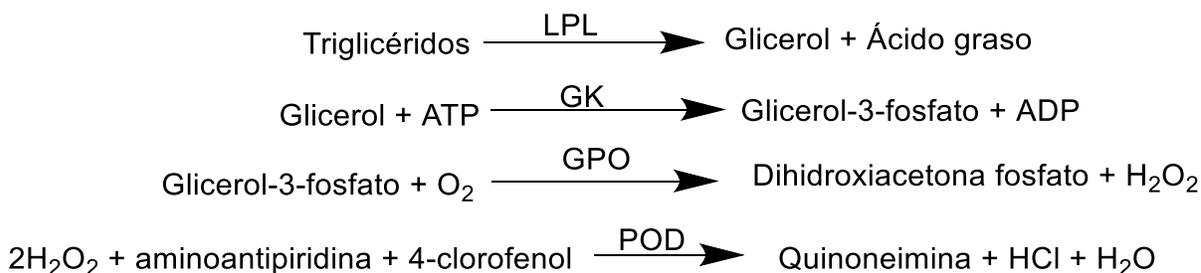
un ayuno de 12 horas, mayor a 200 mg/dL. Existe una relación entre el riesgo cardiovascular y las concentraciones de triglicéridos, principalmente el riesgo coronario (SEMERGEN-SEEN-SEA, 2011).

2.5.1. Determinación de triglicéridos *in vivo*

El método para llevar a cabo la medición de los niveles de triglicéridos en sangre se fundamenta en que los triglicéridos se desdoblán debido a la acción de la enzima esterasa, la cual se encuentra presente en la tira reactiva, a glicerol y ácidos grasos libres. Posteriormente, el glicerol se convierte en fosfato de hidroacetona y peróxido de hidrógeno al reaccionar con las enzimas glicerol quinasa y glicerolfosfato deshidrogenasa también presentes en la tira reactiva y, finalmente, el peróxido de hidrógeno oxida al reactivo 4-(4-dimetilaminofenil)-5-metil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-imidazol-dihidrocloruro, provocando la aparición de un producto colorido del cual se mide su absorbancia y cuyo valor es proporcional a la concentración de los triglicéridos en la muestra (Roche, 2016).

2.5.2. Determinación de triglicéridos *in vitro*

La determinación de triglicéridos *in vitro* se puede realizar utilizando un método enzimático. Como primer paso, la lipoproteinlipasa (*LPL*) hidroliza a los triglicéridos presentes en la muestra, produciendo glicerol y ácidos grasos libres. En presencia de la enzima glicerol quinasa (*GK*) y *ATP*, el glicerol se fosforila y se produce glicerol-3-fosfato (*G3P*) y adenosina-5-difosfato (*ADP*). Posteriormente el *G3P* es convertido a dihidroxiacetona fosfato (*DAP*) por la enzima glicerol fosfatasa oxidasa (*GPO*) y a su vez se produce peróxido de hidrógeno (H_2O_2) el cual mediante la enzima peroxidasa (*POD*) reacciona con los reactivos: aminoantipiridina y 4-clorofenol que, en conjunto, producen el colorante quinoneimina y cuyo valor de absorbancia es proporcional a la concentración de triglicéridos en sangre, siguiendo esta metodología es posible determinar concentraciones en el rango de 1-1000 mg/dL. Con una lectura a una longitud de onda de 500 nm a una temperatura de 20 a 25°C (Roche, 2017). A continuación, se presentan las reacciones donde se aprecian los pasos anteriormente descritos:



La fórmula para determinar la concentración de triglicéridos a partir de la absorbancia de la quinoneimina es la siguiente (Vega-Jiménez, 2019):

$$\text{Triglicéridos} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right] = \frac{A_{\text{Muestra}}}{A_{\text{Estándar}}} \times \text{Conc. estándar} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right] \quad \text{Ecuación (2)}$$

donde:

A=Absorbancia de la muestra y del estándar

Conc. estándar= Concentración del estándar

2.6. Correlación

Una correlación se determina como la relación lineal (covariación) que ocurre entre dos variables (X, Y). Si estas dos variables se correlacionan entre sí, es necesario determinar si varían en conjunto. Debe destacarse que no siempre una correlación se asocia a una causa-efecto. En algunos casos, esto puede estar asociado a eventos o asociación de datos casuales (Vinuesa, 2016).

2.6.1. Coeficiente de correlación

El coeficiente de correlación es la forma de representar el valor de una correlación. Esto se realiza midiendo la fuerza de las correlaciones. Este coeficiente de correlación se determina con un solo número que no tiene unidades de medida (Hines y Montgomery, 1996; Walpole et al., 2012).

Este valor está representado por la letra “**r**” el cual se encuentra dentro de un rango que va de -1 a +1. Los valores más cercanos a -1 representan correlaciones negativas perfectas y, por otro lado, los valores más cercanos a +1 indican correlaciones positivas perfectas. En cuanto a los números más cercanos a 0 se asocian con falta de correlación (Devore, 2008).

El coeficiente de correlación se encuentra definido por la siguiente ecuación (Devore, 2008):

$$\rho_{X,Y} = \frac{\text{Cov}(X,Y)}{\sigma_X \cdot \sigma_Y} \quad \text{Ecuación (3)}$$

donde:

$\rho_{X,Y}$ = Coeficiente de correlación de X y Y

Cov (X, Y) = Covarianza de X y Y

σ_X = Desviación estándar de X

σ_Y = Desviación estándar de Y

2.6.1.1. Interpretación del coeficiente de correlación

Para poder llevar a cabo la interpretación del coeficiente de correlación es necesario considerar el contexto en el que se esté llevando a cabo el análisis, más allá de realizar una asociación entre un número y el valor de significancia estadística. En algunos casos, una correlación de fuerza media puede llegar a considerarse relevante con base en el contexto y, en otros casos, puede considerarse poco significativa. En conclusión, una correlación que presenta significancia estadística es muy probable que indique causalidad (Dagnino, 2014). Para interpretar el valor de “**r**” es importante tomar en cuenta los siguientes puntos (Mendenhall et al., 2015; Vinuesa, 2016):

- Si **r**=0, entonces la pendiente **b**=0, por lo tanto, no existe correlación entre X y Y
- Si **r** es de carácter positivo, entonces **b** será positiva, por lo tanto, existe una correlación positiva entre X y Y, lo que indica que una variable afecta a la otra de manera directamente proporcional

- Si r es de carácter negativo, entonces b será negativa, por lo tanto, existe una correlación negativa entre X y Y , lo que indica que una variable afecta a la otra de manera inversamente proporcional

Entonces, entre más cercanos sean los valores a $+1$ y -1 representarán una excelente correlación; por otro lado, entre más cercano se encuentre el valor de “ r ” a 0 la correlación será de menor fuerza y esto implicará una mala correlación (Walpole et al., 2012).

Por su parte, Hernández-Arroyo (2006) clasificó de la siguiente manera el grado de correlación entre las variables para identificar qué tan buena o mala relación tienen:

- Si $0.9 \leq r < 1$ ó $-1 < r \leq -0.9$ representa una correlación excelente. Esto indica que existe un ajuste excelente al modelo lineal
- Si $0.8 \leq r < 0.9$ ó $-0.9 < r \leq -0.8$ representa una correlación buena. Esto indica que existe un ajuste bueno al modelo lineal
- Si $0.6 \leq r < 0.8$ ó $-0.8 < r \leq -0.6$ representa una correlación regular. Esto indica que existe un ajuste regular al modelo lineal
- Si $0.3 \leq r < 0.6$ ó $-0.6 < r \leq -0.3$ representa una correlación mala. Esto indica que existe un ajuste malo al modelo lineal
- Si $-0.3 < r < 0.3$ No existe correlación

En la Figura 2.16 se ilustra el grado de relación en las variables de una correlación, mostrando cómo entre más cercano es el valor de r a ± 1 mejor es el ajuste al modelo lineal. En contraste, entre más cercano esté el valor de r a 0 menos se ajustan los valores al modelo lineal y esto indica que no habría una correlación entre las variables.

También se puede ver claramente cómo el valor de $r > 0$ muestra una pendiente positiva, indicando que la correlación es de carácter directamente proporcional. En cambio, cuando el valor $r < 0$, muestra una pendiente negativa, indica que la correlación es inversamente proporcional.

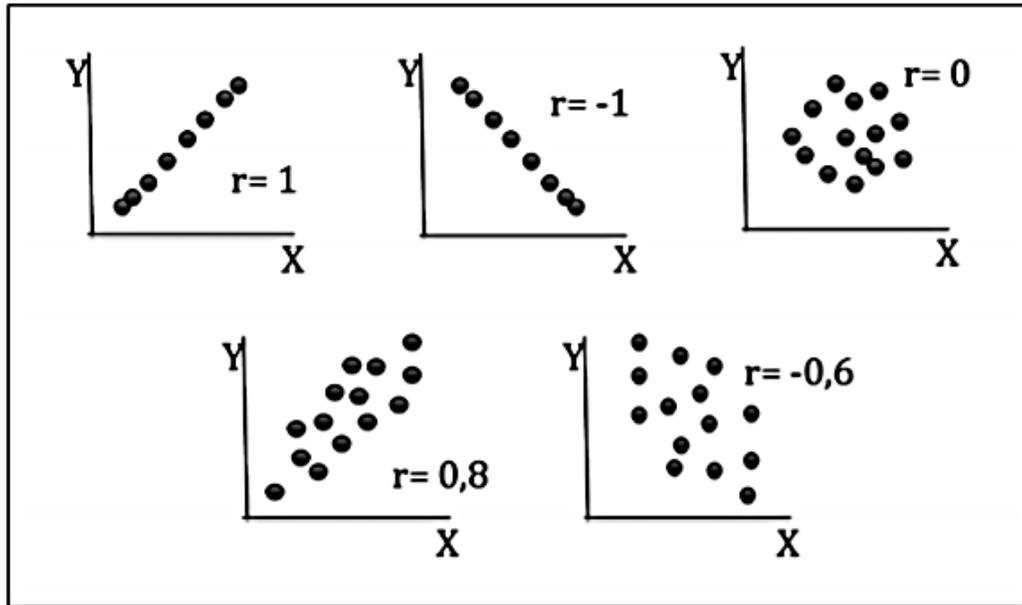


Figura 2.16. Grado de relación en las variables de una correlación (Dagnino, 2014)

2.6.1.2. Coeficiente de correlación de Pearson

El coeficiente de correlación de Pearson se encarga de medir el grado de asociación que existe entre dos variables (X, Y), las cuales deben cumplir estrictamente con una distribución de carácter normal (Restrepo-B. y González-L., 2007).

El coeficiente de correlación de Pearson viene definido por la siguiente expresión:

$$\gamma = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{[\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2][\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2]}}$$

Ecuación (4)

$$-1 \leq \gamma \leq 1$$

donde:

γ = Coeficiente de correlación de Pearson

X_i = Variable aleatoria X

\bar{X} = Media de la muestra para X

Y_i = Variable aleatoria Y

\bar{Y} = Media de la muestra para Y

2.6.1.3. Coeficiente de correlación de Spearman

El coeficiente de correlación de Spearman se utiliza cuando no se cumplen con las condiciones para determinar el coeficiente de correlación de Pearson; por lo tanto, se considera como una alternativa de carácter no paramétrica (Restrepo-B. y González-L., 2007).

Está denotado por γ_s y en algunas otras ocasiones como la ρ de Spearman. Se utiliza cuando las distribuciones no se encuentran dentro de los parámetros de normalidad, basándose en designar rangos a los valores de las variables. Su potencia de cálculo es igual o discretamente menor que la de Pearson (Dagnino, 2014).

El coeficiente de correlación de Spearman viene definido por la siguiente expresión:

$$\gamma_s = 1 - 6 \frac{\sum_{i=1}^n d_i^2}{n^3 - n} \quad \text{Ecuación (5)}$$
$$-1 \leq \gamma_s \leq 1$$

donde:

γ_s = Coeficiente de correlación de Spearman

d_i = Diferencia de los rangos

n = Número de datos

En el siguiente capítulo se presenta la metodología seguida en esta investigación.

CAPÍTULO 3

METODOLOGÍA

3.1. Descripción del desarrollo experimental

En la presente tesis se analizaron los datos provenientes de etapas experimentales previas, las cuales siguen en el proceso de obtención de resultados. En ellas, se mantuvieron durante 480 días después del destete, 80 ratas hembra y 80 ratas macho de la estirpe Wistar que consumieron de manera crónica edulcorantes nutritivos y no nutritivos adicionados al agua. Estos roedores tuvieron un periodo de adaptación a la alimentación sólida de tres días después de su destete; los roedores se alimentaron con una dieta balanceada (Teklad Global 18S).

Las concentraciones de los edulcorantes administrados fueron: Sacarosa (10%), glucosa (14%), fructosa (7%), sucralosa (0.017%), acesulfame de K (0.05%), sacarina (0.033%), mezcla de aspartame y acesulfame (1.55%) y un grupo control que solamente ingirió agua potable. Estas concentraciones fueron tomadas con base en los experimentos que el grupo de investigación lleva realizando desde el 2006, en donde en su momento fueron tomadas de las formulaciones encontradas por la industria de bebidas gaseosas no alcohólicas para agrandar al consumidor (Escamilla-Vázquez, 2006, González-Filomeno, 2007).

Se midieron de manera diaria desde la llegada de los especímenes modelo al bioterio su masa corporal, la cantidad de alimento ingerido y el volumen de agua consumido. Estos parámetros, junto con la determinación teórica de la cantidad de energía ingerida fueron evaluados y se les denominó parámetros fisiológicos.

Para cuantificar el efecto causado por la ingestión crónica de estos edulcorantes en el metabolismo de los animales modelo se emplearon dos parámetros bioquímicos: Los niveles séricos de glucosa y triglicéridos. Estos parámetros fueron medidos en muestras de sangre tomadas de la punta de la cola para afectar lo menos posible el bienestar de los especímenes.

La metodología detallada de este seguimiento a lo largo de los 480 días que duró el experimento se presenta en la literatura consultada (González-Filomeno, 2007; Guzmán-Gómez, 2013; Martínez et al., 2010; Mendoza-Pérez, 2017; Orta-Méndez-y-Sánchez, 2016; Reyes-Díaz y Pérez-Rico, 2010; Vega-Jiménez, 2019).

3.2. Análisis estadístico

El análisis de los datos obtenidos en la experimentación previa (ganancia en masa corporal, consumo de alimento y de bebida y la ingesta teórica obtenida de estos insumos, alimento y bebida, así como los dos parámetros bioquímicos, glucosa y triglicéridos) se realizó con el paquete estadístico Statgraphics Centurion XVI.

El análisis de los datos consistió en la realización de 8 pasos, los cuales se citan a continuación:

1. Como primer paso se llevó a cabo una primera etapa de aprendizaje y familiarización del paquete estadístico mencionado
2. Como segundo paso se prosiguió con la recopilación de los datos provenientes de las etapas previas experimentales
3. El tercer paso consistió en acomodar los resultados por género y por grupo de edulcorante
4. Como cuarto paso se organizaron las bases de datos para poder correlacionar el aumento de masa corporal, el consumo de alimento y el consumo de bebida, la ingesta energética teórica derivada de estos dos últimos datos, así como los parámetros bioquímicos de los niveles séricos de glucosa y triglicéridos a los 2, 4, 9, 12, 14 y 16 meses de experimentación, respectivamente
5. En el quinto paso se recopilaron y organizaron las bases de datos, en donde se analizaron los valores de normalidad por medio de la prueba de Shapiro-Wilk (Statpoint Technologies, 2010a) y, en caso de determinar si los datos provenían de una distribución normal o no normal, se realizaron las pruebas de Grubbs y Dixon para determinar los datos atípicos. Para el caso de las poblaciones de datos que presentaran una distribución

no normal, se evaluó la presencia de datos atípicos con la prueba de la desviación absoluta de la mediana (DAM) en donde, gracias al empleo de estas pruebas, se lograron identificar y eliminar los valores atípicos (Statpoint Technologies, 2010b)

6. Como sexto paso se realizaron las correlaciones con un 95% de confianza entre los valores de aumento de masa, consumo de alimento, consumo de bebida e ingesta teórica de energía de ambas fuentes frente a los parámetros bioquímicos de niveles de glucosa y triglicéridos séricos medidos a los 2, 4, 9, 12, 14 y 16 meses. Se evaluaron con la correlación de Pearson los datos provenientes de distribuciones normales y, en el caso de que no se cumpliera el supuesto de normalidad, como una alternativa no paramétrica se realizó la correlación de Spearman (Statpoint Technologies, 2010c).
7. Como séptimo paso se interpretó el valor numérico de las correlaciones y de los valores p , los cuales prueban la significancia estadística de las correlaciones estimadas.

Para interpretar los valores de r se analizaron conforme a Vinuesa (2016), ya mencionados en el capítulo anterior, quien menciona que:

- La correlación es positiva si ambas variables covariasen en el mismo sentido, esto ocurre cuando el valor de $r > 0$
- La correlación es negativa si ambas variables covariasen en sentidos opuestos, esto ocurre cuando el valor de $r < 0$
- $r = \pm 1$ implica una correlación perfecta (ajuste perfecto a modelo lineal) entre la variable de respuesta y la variable independiente
- $r = 0$ implica que no existe correlación alguna entre la variable de respuesta y la variable independiente

Para describir el grado de relación entre las variables, se utilizó la siguiente clasificación (Hernández-Arroyo, 2006), también ya mencionada en el capítulo anterior:

- Si $0.9 \leq r < 1$ o $-1 < r \leq -0.9$ Correlación excelente. Indica un ajuste excelente al modelo lineal
- Si $0.8 \leq r < 0.9$ o $-0.9 < r \leq -0.8$ Correlación buena. Indica un ajuste bueno al modelo lineal

- Si $0.6 \leq r < 0.8$ o $-0.8 < r \leq -0.6$ Correlación regular. Indica un ajuste regular al modelo lineal
 - Si $0.3 \leq r < 0.6$ o $-0.6 < r \leq -0.3$ Correlación mala. Indica un ajuste malo al modelo lineal
 - Si $-0.3 < r < 0.3$ No existe correlación.
8. Finalmente, como octavo paso, se realizó una revisión bibliográfica empleando la base de datos de la biblioteca digital de la UNAM (BIDI-UNAM) en revistas especializadas indexadas empleando casas editoriales de prestigio en donde sea posible la revisión de artículos con la finalidad de encontrar las posibles razones de los cambios bioquímicos que expliquen los resultados obtenidos de este estudio.

En el siguiente capítulo se presentan los resultados de esta investigación y se discuten los resultados obtenidos a la luz del análisis de la literatura mundial existente.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS Y DISCUSION

A continuación, se muestran las correlaciones encontradas entre la ganancia de masa corporal, consumo de bebida, consumo de alimento e ingesta teórica de energía y los parámetros bioquímicos estudiados para los 8 grupos de especímenes modelo, ratas macho y ratas hembra, ingiriendo los edulcorantes calóricos o nutritivos e hipocalóricos o no nutritivos.

4.1. Correlaciones de ganancia de masa y niveles séricos de glucosa para ratas macho y hembra

En la Tabla 1 se encuentran las correlaciones encontradas entre la ganancia de masa y los niveles séricos de glucosa determinados a los 2, 4, 9, 12, 14 y 16 meses de los 8 grupos estudiados, tanto de hembras como de machos. Se encontró una correlación positiva buena ($r=0.8987$) con significancia estadística ($p=0.0381$) entre la ganancia de masa corporal y los niveles de glucosa a los 9 meses del grupo de ratas hembra que consumió acesulfame. Esta correlación indica que entre mayor ganancia de masa se presentó, mayores niveles de glucosa sérica se obtuvieron para el grupo que consumió acesulfame de K.

Dentro de la investigación bibliográfica realizada se encontraron hallazgos similares por parte de las siguientes publicaciones:

Ragi et al. (2020) encontraron que el aumento de masa de las ratas macho de la estirpe Sprague-Dawley mantenidas con yogurt endulzado teóricamente ‘sin energía’ (acesulfame K) fue más alto, que en las ratas mantenidas con yogurt endulzado con glucosa. Por su parte Bian et al. (2017b) hallaron, en ratones de la estirpe CD-1 que consumieron acesulfame de K durante 4 semanas, un aumento significativo de la ganancia de masa corporal en los ratones macho, pero no en las hembras, en comparación con el grupo control.

Tabla 1. Correlaciones entre la ganancia de masa y los niveles séricos de glucosa

Sexo	Grupo	Correlación		Glucosa 2 meses	Glucosa 4 meses	Glucosa 9 meses	Glucosa 12 meses	Glucosa 14 meses	Glucosa 16 meses
H	Control	Pearson	Correlación	0.0446	0.2132	0.2900	-0.5384	-0.2907	-0.3824
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.9026	0.5543	0.6359	0.3492	0.6352	0.5253
H	Sacarosa	Pearson	Correlación	0.2655	-0.4211	0.0386	0.8042	0.1274	0.1801
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.4585	0.2255	0.9508	0.1009	0.8383	0.7720
H	Fructosa	Pearson	Correlación	0.2137	0.1830	-0.8715	0.3046	-0.0564	0.1500
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.5532	0.6129	0.0542	0.6183	0.9283	0.8097
H	Glucosa	Pearson	Correlación	-0.0521	0.0010	0.3496	0.2250	-0.2414	-0.9748
			(Tamaño de la muestra)	(9)	(9)	(4)	(4)	(4)	(3)
			Valor-p	0.8940	0.9980	0.6504	0.7750	0.7586	0.1433
H	Acesulfame	Pearson	Correlación	0.0272	0.1071	0.8987	0.4541	0.3720	-0.2600
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(4)	(5)	(5)
			Valor-p	0.9406	0.7685	0.0381	0.5459	0.5375	0.6727
H	Sacarina	Pearson	Correlación	0.2844	0.3286	-0.4306	0.2858	0.2719	-0.9270
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.4258	0.3539	0.4692	0.6411	0.6581	0.0234
H	Sucralosa	Pearson	Correlación	0.3214	-0.0768	-0.0604	-0.1935	-0.0713	0.0756
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.3651	0.8330	0.9231	0.7551	0.9093	0.9038
H	Mezcla	Pearson	Correlación	-0.0111	-0.0432	0.7761	0.9448	0.3810	0.6447
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.9757	0.9058	0.1228	0.0154	0.5269	0.2402
M	Control	Pearson	Correlación	0.0446	0.2132	0.2900	-0.5384	-0.2907	-0.3824
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.9026	0.5543	0.6359	0.3492	0.6352	0.5253
M	Sacarosa	Pearson	Correlación	0.0433	-0.1006	0.4353	0.0214	-0.7251	0.6977
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.9054	0.7821	0.4638	0.9727	0.1657	0.1903
M	Fructosa	Pearson	Correlación	0.4591	0.3522	0.5775	0.2985	-0.1461	0.7019
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(3)	(3)
			Valor-p	0.1820	0.3182	0.3079	0.6257	0.9067	0.5047
M	Glucosa	Pearson	Correlación	-0.0544	0.4161	-0.7459	0.9516	-0.3834	0.7600
			(Tamaño de la muestra)	(8)	(8)	(5)	(4)	(5)	(5)
			Valor-p	0.8981	0.3052	0.1477	0.0484	0.5240	0.1360
M	Acesulfame	Pearson	Correlación	0.0584	0.2787	0.0325	0.6262	0.1582	0.6153
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.8727	0.4356	0.9675	0.2584	0.7994	0.2693
M	Sacarina	Pearson	Correlación	-0.5211	-0.2228	-0.7754	0.7687	-0.5469	-0.0956
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(4)	(4)	(4)
			Valor-p	0.1224	0.5360	0.2246	0.2313	0.4531	0.9044
M	Sucralosa	Pearson	Correlación	-0.0777	0.4055	0.6032	0.0462	0.2468	0.0048
			(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.8426	0.2450	0.2815	0.9411	0.6889	0.9939
M	Mezcla	Pearson	Correlación	-0.0039	-0.0834	0.6430	0.9750	0.7015	0.9201
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.9915	0.8189	0.2419	0.0047	0.1868	0.0268

**Los valores en rojo y negritas son aquellos en donde existió una significancia estadística en las correlaciones*

Además, Bian et al. (2017b) mencionaron que el consumo de acesulfame de K perturbó la composición del microbioma intestinal de una manera dependiente del género, que puede influir y alterar la homeostasis metabólica del huésped.

Se deberá seguir indagando más a fondo este hallazgo del aumento de masa corporal y su efecto en el nivel de glucosa sérica, ya que los efectos específicos de los edulcorantes artificiales sobre la microbiota intestinal y su metabolismo aún se desconocen en gran medida (Bian et al., 2017b).

Para el grupo de las ratas hembra que consumieron sacarina se encontró una correlación negativa excelente ($r=-0.9270$) con una significancia estadística de ($p=0.0234$) a los 16 meses. Esta correlación indica que, entre mayor aumento de masa, menores fueron los niveles glucosa sérica. El aparente efecto hipoglucemiante de la sacarina en ratas concuerda con los hallazgos realizados por Helal et al. (2019a) quienes encontraron una reducción significativa en el nivel de glucosa en sangre del grupo de sacarina en comparación con el grupo control, en ratas albinas macho que consumieron sacarina durante 30 días.

Esto puede explicarse debido a que cuando se detecta una señal de dulzor y esta no se encuentra asociada a un aporte energético, el cuerpo humano confunde dichas señales que pueden generar alteraciones en los diversos sistemas reguladores del metabolismo energético (Bellisle y Drewnowski, 2007).

En particular cuando ocurre una ingesta de alimentos que presentan dulzor, ocurre una activación cerebral de los receptores dulces que se encuentran en la cavidad oral. Estos receptores mandan señales al páncreas para que las células β produzcan y a su vez liberen insulina lo que lleva a una activación del metabolismo energético para compensar la ingesta energética (Ahmad et al., 2020). Al generarse la activación de dichas señalizaciones, debido al consumo de algún alimento dulce, es posible que la sacarina logre activar la producción y liberación de insulina, teniendo como consecuencia la reducción de las concentraciones plasmáticas de glucosa (Helal et al., 2019a).

Los siguientes autores hallaron la misma asociación entre el consumo de sacarina y la activación de insulina:

Ionescu et al. (1988) encontraron que la sacarina a través del gusto parece provocar reflejos parasimpáticos (liberación de insulina) en ratas delgadas y obesas. Por su parte Ren et al. (2021) hallaron que ratones macho de la estirpe Kunming que consumieron sacarina durante 4 semanas presentaron un aumento de los niveles de insulina en el suero.

De acuerdo con los datos de la presente investigación, el grupo que bebió glucosa de las ratas macho a los 12 meses de experimentación tuvo una correlación positiva excelente ($r=0.9516$) y estadísticamente significativa ($p=0.0484$) entre la ganancia de masa y los niveles séricos de glucosa. La correlación anterior indicó que, entre mayor fue el aumento de masa, las ratas tuvieron mayores niveles de glucosa sérica.

Esto correspondió con lo encontrado por Boakes et al. (2016), quienes reportaron que el acceso a la glucosa promueve el aumento de masa corporal, aumentando también la masa abdominal en ratas macho de la estirpe Sprague-Dawley.

Esta correlación puede explicarse mediante la Figura 4.1, en donde se representa la lipogénesis *de novo*, que es una serie de reacciones bioquímicas mediante las cuales la acetil CoA, producto intermediario del metabolismo de la glucosa, se convierte en ácidos grasos. La lipogénesis *de novo* utiliza el exceso de energía procedente del ATP, para sintetizar los ácidos grasos que, una vez esterificados con glicerol y en forma de triacilglicéridos, pueden ser eficientemente acumulados en el tejido adiposo en forma de grasa neutra o de reserva (Cascales, 2015). Por ello, en este estudio, al existir un exceso en el consumo de glucosa fue posible que se activara la vía metabólica de la lipogénesis, teniendo como resultado un aumento de masa en las ratas macho y probablemente de grasa retroperitoneal (Mendoza-Pérez, 2017). Por lo tanto, en futuras investigaciones se deberá indagar la composición corporal de los especímenes; es decir cuantificar la masa magra y la masa de grasa de cada uno de los roedores.

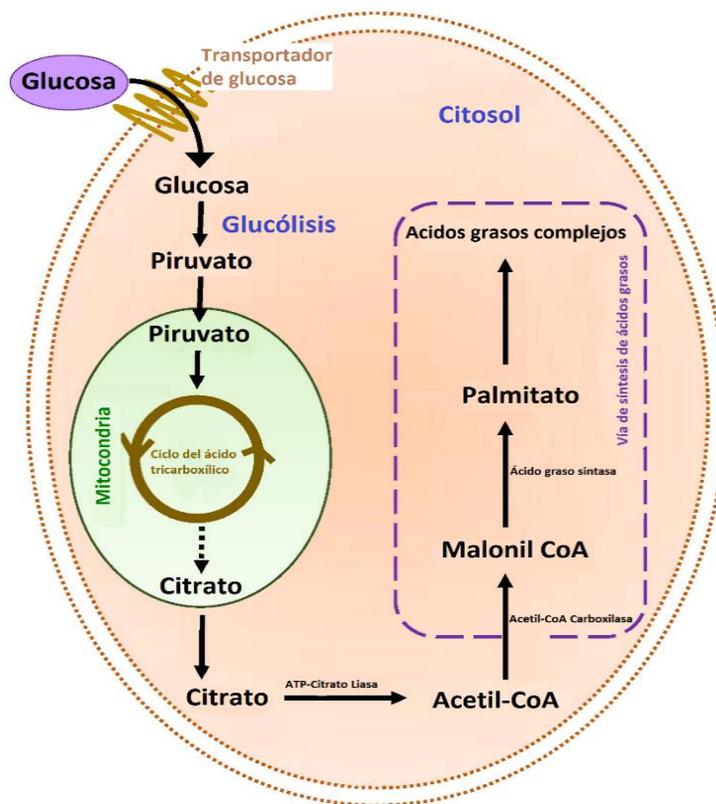


Figura 4.1. Esquema de la vía metabólica de la lipogénesis *de novo* (Ameer et al., 2014)

Además, se encontró en el grupo de la mezcla comercial de aspartame con acesulfame de K de las ratas macho la presencia de correlaciones positivas de nivel excelente, ($r=0.9750$) y ($r=0.9201$), a los 12 y 16 meses, con significancia estadística, ($p=0.0047$) y ($p=0.0268$), respectivamente. Así como en el grupo de las ratas hembra a los 12 meses se encontró una correlación positiva excelente con valor ($r=0.9448$) y significancia estadística de ($p=0.0154$) (ver Tabla 1). Lo anterior indica que, a mayor aumento de masa corporal, mayores fueron los niveles de glucosa sérica para el grupo de ratas que consumió de manera crónica la solución de la mezcla comercial de aspartame y acesulfame K.

La mezcla comercial de aspartame con acesulfame K es el producto de la marca “Canderel®” el cual está constituido principalmente por glucosa etiquetada como dextrosa (93.67%) y conteniendo los edulcorantes a estudiar aspartame (1.86g/100g) y acesulfame K (1.24g/100g) (Canderel, 2021).

El aumento en los niveles de glucosa sérica estadísticamente significativa correlacionado con la ganancia de masa corporal, corresponde con lo informado por Helal et al. (2019b) quienes realizaron un estudio con ratas albinas macho a quienes se les suministró de forma oral una mezcla comercial (Canderel®) de aspartame con acesulfame K (8.5 mg de aspartame y 5.7 mg de acesulfame de K) durante 30 días y hallaron un aumento en los niveles de glucosa en sangre así como un aumento con significancia estadística en la ganancia de masa en comparación con el grupo control.

La correlación entre mayor aumento de masa corporal y mayores niveles de glucosa sérica para el grupo que consumió la mezcla comercial de aspartame y acesulfame puede deberse a diversas posibles causas entre las que sobresalen las siguientes: Se ha reportado que la ingesta de aspartame genera alteraciones en el desarrollo del cerebro en el sistema de neurotransmisores teniendo como consecuencia afectaciones conductuales, en particular provocando un mayor deseo de consumo de carbohidratos y aumentando el apetito. Lo anterior da como resultado un mayor consumo de energía que a su vez ocasiona aumento de masa corporal y sus respectivas repercusiones (Humphries et al., 2008).

Por otra parte, existe evidencia que indica que el consumo de aspartame genera un mayor aumento de masa corporal. Por ejemplo, de Matos-Feijó et al. (2013) trabajaron con 30 ratas macho de la estirpe Wistar a las cuales se les suministró un yogurt endulzado con sacarina, aspartame o sacarosa. Observaron que las ratas que consumieron el yogurt endulzado con sacarina y aspartame obtuvieron un mayor aumento de masa corporal en comparación con el grupo que consumió sacarosa teniendo una ingesta de energía similar. Además, el aumento de la glucosa sérica puede atribuirse a la posible formación de aminoácidos a partir del consumo de aspartame. Esto es, a causa de que el ácido aspártico es un aminoácido glucogénico y, por lo tanto, puede convertirse a glucosa mediante gluconeogénesis partir de precursores que no son carbohidratos (Helal et al., 2019c).

Lo anterior puede explicarse mediante el catabolismo de los aminoácidos, que comienza con la eliminación del grupo amino. El aspartato (subproducto del aspartame) se convierte en

oxaloacetato mediante una reacción de transaminación catalizada por la enzima aspartato aminotransferasa. Los grupos aminos pueden luego eliminarse en la síntesis de la urea (McKee et al., 2009; Newsholme et al., 2011). Una vez eliminado el grupo amino, el siguiente paso en la degradación de los aminoácidos es hidrolizar el resto del esqueleto carbonatado. Para el caso del aspartato que es un aminoácido glucogénico (el cual en su degradación origina piruvato-oxalacetato o compuestos intermediarios del ciclo de Krebs) se genera fácilmente oxalacetato y, finalmente, se transforma en glucosa por medio de la gluconeogénesis como puede observarse en la Figura 4.2 (Feduchi et al., 2015).

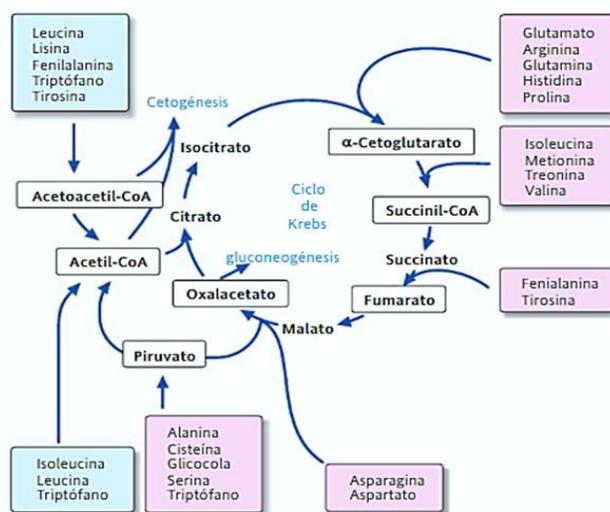


Figura 4.2. Ruta de degradación de aminoácidos (Feduchi et al., 2015)

4.2. Correlaciones de consumo de bebida y niveles sérico de glucosa para ratas macho y hembra

En la Tabla 2 se muestran las correlaciones del consumo de bebida y los niveles séricos de glucosa medidos a los 2, 4, 9, 12, 14 y 16 meses de los 8 grupos estudiados, tanto de las ratas hembra como de las ratas macho. Para el grupo de las ratas macho que consumieron fructosa, a los 16 meses de experimentación se encontró una correlación negativa excelente con una $r=-1.0000$ y con significancia estadística ($p=0.0000$) en los niveles de glucosa sérica y la cantidad de bebida ingerida. Esta correlación indica que, entre mayor fue el consumo de bebida con fructosa, disminuyeron los niveles séricos de glucosa.

Tabla 2. Correlaciones entre el consumo de bebida y los niveles séricos de glucosa

Sexo	Grupo	Correlación		Glucosa 2 meses	Glucosa 4 meses	Glucosa 9 meses	Glucosa 12 meses	Glucosa 14 meses	Glucosa 16 meses
H	Control	Spearman	Correlación	-0.1590	-0.4207	-0.7000	-0.3000	-0.1000	-0.7000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.6333	0.2069	0.1615	0.5485	0.8415	0.1615
H	Sacarosa	Spearman	Correlación	0.1098	-0.4878	-0.3000	0.0513	-0.3000	-0.1000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.7419	0.1433	0.5485	0.9183	0.5485	0.8415
H	Fructosa	Spearman	Correlación	0.1437	-0.1070	-0.3591	0.7182	0.1539	0.6325
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.6663	0.7481	0.4726	0.1509	0.7582	0.2059
H	Glucosa	Spearman	Correlación	0.1273	-0.0788	0.2000	-0.3000	0.3000	-0.9487
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(4)
			Valor-p	0.7026	0.8131	0.6892	0.5485	0.5485	0.1003
H	Acesulfame	Spearman	Correlación	0.2561	-0.0489	0.4000	0.4000	0.4000	0.6156
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(4)	(5)	(5)
			Valor-p	0.4423	0.8833	0.4237	0.4884	0.4237	0.2183
H	Sacarina	Spearman	Correlación	0.0732	-0.0790	0.9000	0.8000	0.8721	0.3000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.8262	0.8126	0.0719	0.1096	0.0811	0.5485
H	Sucralosa	Spearman	Correlación	0.0000	-0.1651	-0.6000	0.1000	-0.2000	-0.8000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	1.0000	0.6203	0.2301	0.8415	0.6892	0.1096
H	Mezcla	Spearman	Correlación	0.0610	-0.5728	0.5000	0.1000	0.7182	0.6000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.8548	0.0857	0.3173	0.8415	0.1509	0.2301
M	Control	Spearman	Correlación	0.1585	0.2669	0.3591	-0.3000	-0.2000	-0.6000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.6343	0.4234	0.4726	0.5485	0.6892	0.2301
M	Sacarosa	Spearman	Correlación	-0.1273	-0.6505	0.5000	0.7000	0.8721	-0.3000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.7026	0.0510	0.3173	0.1615	0.0811	0.5485
M	Fructosa	Spearman	Correlación	0.0337	-0.1957	-0.2000	0.2052	0.5000	-1.0000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(3)	(3)
			Valor-p	0.9194	0.5571	0.6892	0.6815	0.4795	0.0000
M	Glucosa	Spearman	Correlación	-0.5000	0.5122	0.2000	0.8000	-0.4000	-0.8000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(4)	(5)	(5)
			Valor-p	0.1336	0.1244	0.6892	0.1659	0.4237	0.1096
M	Acesulfame	Spearman	Correlación	0.1616	0.0000	0.3162	0.6000	0.3000	0.5000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.6278	1.0000	0.5839	0.2301	0.5485	0.3173
M	Sacarina	Spearman	Correlación	-0.1524	0.1402	-0.8000	0.4000	0.0000	0.8000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(4)	(4)	(4)
			Valor-p	0.6474	0.6739	0.1659	0.4884	1.0000	0.1659
M	Sucralosa	Spearman	Correlación	0.2954	-0.2485	-0.6000	-0.8000	-0.7000	-0.7000
			(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.4035	0.4560	0.2301	0.1096	0.1615	0.1615
M	Mezcla	Spearman	Correlación	-0.3781	0.0798	-0.1539	-0.6000	-0.2000	-0.7000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.2567	0.8109	0.7582	0.2301	0.6892	0.1615

**Los valores en rojo y negritas son aquellos en donde existió una significancia estadística en las correlaciones*

Algunos de los hallazgos encontrados en la literatura que podrían dar una posible explicación a esta correlación es que la fructosa posee un índice glucémico (IG) bajo.

Aunque el rol del índice glucémico en el tratamiento de la diabetes es controvertido, este glúcido ofrece la ventaja de una menor concentración de glucosa postprandial que la misma cantidad de otros hidratos de carbono comunes, pues se metaboliza de manera independiente de la insulina y puede inhibir la producción de los cuerpos cetónicos (Pérez-Cruz et al., 2007).

McGuinness y Cherrington (2003) mencionan que durante el metabolismo de la fructosa la *FIP (Fructose-1-phosphate)* incrementa la actividad de la glucoquinasa, induciendo una mayor captación hepática de glucosa, provocando una disminución en la gluconeogénesis y por consecuencia en la glucemia y estos autores consideran que cantidades mínimas de fructosa puedan ser benéficas para el control de la glucosa plasmática en pacientes que padecen diabetes *mellitus*.

Pero se debe tener cuidado en los excesos ya que esta mayor captación de glucosa conllevaría a una mayor síntesis de ácidos grasos mediante la lipogénesis *de novo*.

4.3. Correlaciones de la ingesta de energía y niveles sérico de glucosa para ratas macho y hembra

En la Tabla 3 se agruparon las correlaciones correspondientes a la ingesta de energía y los niveles séricos de glucosa medidos a los 2, 4, 9, 12, 14 y 16 meses, de los 8 grupos de edulcorantes tanto de ratas hembra y macho.

En cuanto al grupo control de ratas hembra se encontró una correlación negativa de nivel excelente ($r=-1.0000$) entre la ingesta de energía y los niveles séricos de glucosa a los 9 meses con significancia estadística ($p=0.0000$), respectivamente.

Esta correlación puede ser de origen fortuito debido a que no se encuentra ninguna asociación causal que la provoque.

Tabla 3. Correlaciones entre la ingesta de energía y los niveles séricos de glucosa

Sexo	Grupo	Correlación		Glucosa 2 meses	Glucosa 4 meses	Glucosa 9 meses	Glucosa 12 meses	Glucosa 14 meses	Glucosa 16 meses
H	Control	Spearman	Correlación	-0.1774	-0.0915	-0.6669	-0.7000	-0.6000	-1.0000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.5946	0.7838	0.1823	0.1615	0.2301	0.0000
H	Sacarosa	Spearman	Correlación	0.2866	-0.5061	-0.4000	0.2052	-0.1000	-0.3000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.3899	0.1289	0.4237	0.6815	0.8415	0.5485
H	Fructosa	Spearman	Correlación	0.2317	-0.2043	-0.2052	0.5643	0.4104	0.7906
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.4870	0.5400	0.6815	0.2591	0.4118	0.1138
H	Glucosa	Spearman	Correlación	0.1030	-0.0182	0.5000	-0.1000	0.4000	-0.9487
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(4)
			Valor-p	0.7572	0.9565	0.3173	0.8415	0.4237	0.1003
H	Acesulfame	Spearman	Correlación	0.0182	-0.1459	0.0000	-0.2000	0.6000	0.6156
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(4)	(5)	(5)
			Valor-p	0.9565	0.6616	1.0000	0.7290	0.2301	0.2183
H	Sacarina	Spearman	Correlación	0.1341	-0.0547	0.7000	0.9000	0.9747	-0.1000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.6874	0.8696	0.1615	0.0719	0.0513	0.8415
H	Sucralosa	Spearman	Correlación	0.1463	-0.2508	-0.5000	0.3000	-0.5000	-0.9000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.6606	0.4519	0.3173	0.5485	0.3173	0.0719
H	Mezcla	Spearman	Correlación	0.2805	-0.3065	0.1000	0.5000	0.1026	-0.2000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.4001	0.3578	0.8415	0.3173	0.8374	0.6892
M	Control	Spearman	Correlación	0.0732	0.3282	-0.0513	-0.3000	-0.7000	-0.9000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.8262	0.3248	0.9183	0.5485	0.1615	0.0719
M	Sacarosa	Spearman	Correlación	-0.0912	-0.4512	0.4000	0.3000	-0.0513	0.3000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.7844	0.1758	0.4237	0.5485	0.9183	0.5485
M	Fructosa	Spearman	Correlación	0.1748	-0.1957	-0.7000	-0.4617	0.5000	0.5000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(3)	(3)
			Valor-p	0.5999	0.5571	0.1615	0.3558	0.4795	0.4795
M	Glucosa	Spearman	Correlación	-0.2500	0.4878	-0.7000	0.8000	-0.4000	0.3000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(4)	(5)	(5)
			Valor-p	0.4532	0.1433	0.1615	0.1659	0.4237	0.5485
M	Acesulfame	Spearman	Correlación	0.1555	-0.2067	-0.3162	0.8000	-0.1000	0.2000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.6409	0.5352	0.5839	0.1096	0.8415	0.6892
M	Sacarina	Spearman	Correlación	0.0183	0.0305	-0.6000	0.8000	-0.4000	0.4000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(4)	(4)	(4)
			Valor-p	0.9562	0.9271	0.2987	0.1659	0.4884	0.4884
M	Sucralosa	Spearman	Correlación	0.2954	-0.1758	-0.8000	0.1000	0.4000	-0.1000
			(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.4035	0.5980	0.1096	0.8415	0.4237	0.8415
M	Mezcla	Spearman	Correlación	-0.4024	0.1043	0.6669	-0.2000	0.6000	-0.1000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.2273	0.7544	0.1823	0.6892	0.2301	0.8415

**Los valores en rojo y negritas son aquellos en donde existió una significancia estadística en las correlaciones*

4.4. Correlaciones de consumo de alimento y niveles sérico de glucosa para ratas macho y hembra

En la Tabla 4 se muestran las correlaciones entre el consumo de alimento y los niveles séricos de glucosa a los 2, 4, 9, 12, 14 y 16 meses. Para el caso del grupo control de las ratas hembra se encontró una correlación negativa excelente entre la ingesta de alimento y los niveles de glucosa ($r=-1.0000$), presentando significancia estadística ($p=0.0000$) a los 16 meses.

No obstante, como ya fue mencionado, las correlaciones pueden ser de carácter fortuito sin ser de tipo causa-efecto (Vinuesa, 2016). Por ello, sería importante realizar más búsqueda de información que esclarezca este hallazgo.

Por otra parte, se apreció también una correlación positiva excelente ($r=1.0000$) y con significancia estadística ($p=0.0000$) a los 16 meses para el grupo que consumió fructosa entre el consumo de alimento y los niveles séricos de glucosa. Lo anterior señala que a mayor consumo de alimento se presentaron mayores niveles de glucosa sérica. Esto era esperado ya que la mayor parte de la glucosa sérica proviene de la ingesta de los alimentos y bebidas y muy poca de la gluconeogénesis (Bender y Mayes, 2016).

Asimismo, dicha correlación se corrobora con lo informado por Loza-Medrano et al. (2018) quienes mencionan que este edulcorante puede tener influencia sobre las hormonas que controlan el apetito. Es decir, que el elevado consumo de fructosa podría provocar sensaciones de falta de saciedad y podrían propiciar un consumo de alimento excesivo provocando un alza en los niveles de glucosa sérica.

4.5. Correlaciones de ganancia en masa y los niveles séricos de triglicéridos para ratas macho y hembra

En la Tabla 5 se agruparon las correlaciones que se realizaron entre la ganancia de masa y los niveles séricos de triglicéridos medidos a los 2, 4, 9, 12, 14 y 16 meses tanto en ratas macho como en ratas hembra en los distintos grupos que bebieron edulcorantes.

Tabla 4. Correlaciones entre el consumo de alimento y los niveles séricos de glucosa

Sexo	Grupo	Correlación		Glucosa 2 meses	Glucosa 4 meses	Glucosa 9 meses	Glucosa 12 meses	Glucosa 14 meses	Glucosa 16 meses
H	Control	Spearman	Correlación	-0.1774	-0.0915	-0.6669	-0.7000	-0.6000	-1.0000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.5946	0.7838	0.1823	0.1615	0.2301	0.0000
H	Sacarosa	Spearman	Correlación	0.3720	-0.4146	-0.2000	0.9747	0.8000	0.6000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.2645	0.2135	0.6892	0.0513	0.1096	0.2301
H	Fructosa	Spearman	Correlación	0.3415	-0.2043	-0.6669	-0.1026	0.6669	0.2108
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.3056	0.5400	0.1823	0.8374	0.1823	0.6733
H	Glucosa	Spearman	Correlación	0.2727	0.1636	0.8000	0.2000	-0.2000	-0.6325
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(4)
			Valor-p	0.4133	0.6235	0.1096	0.6892	0.6892	0.2733
H	Acesulfame	Spearman	Correlación	0.3659	-0.4832	-0.4000	-0.2000	0.3000	0.4617
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(4)	(5)	(5)
			Valor-p	0.2724	0.1472	0.4237	0.7290	0.5485	0.3558
H	Sacarina	Spearman	Correlación	0.1341	-0.0547	0.7000	0.9000	0.9747	-0.1000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.6874	0.8696	0.1615	0.0719	0.0513	0.8415
H	Sucralosa	Spearman	Correlación	0.0854	-0.2141	-0.5000	0.3000	-0.5000	-0.9000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor <i>p</i>	0.7979	0.5207	0.3173	0.5485	0.3173	0.0719
H	Mezcla	Spearman	Correlación	0.2805	-0.3065	0.1000	0.5000	0.1026	-0.2000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.4001	0.3578	0.8415	0.3173	0.8374	0.6892
M	Control	Spearman	Correlación	0.0732	0.3282	-0.0513	-0.3000	-0.7000	-0.9000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.8262	0.3248	0.9183	0.5485	0.1615	0.0719
M	Sacarosa	Spearman	Correlación	0.3818	-0.3040	-0.4000	-0.8000	-0.8208	0.3000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.2520	0.3618	0.4237	0.1096	0.1007	0.5485
M	Fructosa	Spearman	Correlación	0.1988	-0.2500	-0.8000	-0.4617	-0.5000	1.0000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(3)	(3)
			Valor-p	0.5509	0.4533	0.1096	0.3558	0.4795	0.0000
M	Glucosa	Spearman	Correlación	-0.2317	0.4390	-0.6000	0.8000	0.0000	0.4000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(4)	(5)	(5)
			Valor-p	0.4870	0.1878	0.2301	0.1659	1.0000	0.4237
M	Acesulfame	Spearman	Correlación	0.1555	-0.2067	-0.3162	0.8000	-0.1000	0.2000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.6409	0.5352	0.5839	0.1096	0.8415	0.6892
M	Sacarina	Spearman	Correlación	0.0183	0.0305	-0.6000	0.8000	-0.4000	0.4000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(4)	(4)	(4)
			Valor-p	0.9562	0.9271	0.2987	0.1659	0.4884	0.4884
M	Sucralosa	Spearman	Correlación	0.2954	-0.1758	-0.8000	0.1000	0.4000	-0.1000
			(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.4035	0.5980	0.1096	0.8415	0.4237	0.8415
M	Mezcla	Spearman	Correlación	-0.4024	0.1043	0.6669	-0.2000	0.6000	-0.1000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.2273	0.7544	0.1823	0.6892	0.2301	0.8415

**Los valores en rojo y negritas son aquellos en donde existió una significancia estadística en las correlaciones*

Tabla 5. Correlaciones entre la ganancia de masa y los niveles séricos de triglicéridos

Sexo	Grupo	Correlación	Triglicéridos 2 meses	Triglicéridos 4 meses	Triglicéridos 9 meses	Triglicéridos 12 meses	Triglicéridos 14 meses	Triglicéridos 16 meses	
H	Control	Pearson	Correlación	-0.3106	0.6060	0.4802	-0.5391	0.6571	-0.4481
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(4)	(5)	
		Valor-p	0.3824	0.0633	0.4130	0.3485	0.3429	0.4492	
H	Sacarosa	Pearson	Correlación	0.4526	0.3564	0.4845	0.0901	0.8561	0.1546
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)	
		Valor-p	0.1890	0.3122	0.4082	0.8855	0.0641	0.8039	
H	Fructosa	Pearson	Correlación	-0.0060	-0.4786	-0.2416	0.3993	0.6350	0.7918
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(7)	(5)	(5)	(5)	(5)	
		Valor-p	0.9869	0.2772	0.6954	0.5055	0.2497	0.1104	
H	Glucosa	Pearson	Correlación	0.1954	-0.1427	-0.2970	-0.1021	-0.0445	-0.7741
		(Tamaño de la muestra)	(9)	(9)	(4)	(4)	(4)	(4)	
		Valor-p	0.6143	0.7142	0.7030	0.8979	0.9555	0.2259	
H	Acesulfame	Pearson	Correlación	0.6862	0.3267	0.8593	0.1712	0.8147	0.7578
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(4)	
		Valor-p	0.0285	0.3569	0.0620	0.7831	0.0930	0.2422	
H	Sacarina	Pearson	Correlación	0.1418	0.5024	0.0719	0.1401	-0.5733	0.3836
		(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)	
		Valor-p	0.7160	0.1389	0.9085	0.8222	0.3123	0.5239	
H	Sucralosa	Pearson	Correlación	0.4692	-0.3985	0.6868	0.0636	0.5468	0.5708
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(5)	(5)	(5)	
		Valor-p	0.1713	0.2540	0.3132	0.9191	0.3403	0.3149	
H	Mezcla	Pearson	Correlación	0.2729	0.2063	-0.6000	-0.9555	-0.7575	-0.5634
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)	
		Valor-p	0.4456	0.5675	0.2847	0.0112	0.1380	0.3227	
M	Control	Pearson	Correlación	0.2916	0.2630	0.7912	-0.2860	0.8319	-0.7525
		(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(4)	(5)	(5)	(5)	
		Valor-p	0.4465	0.4629	0.2088	0.6409	0.0806	0.1422	
M	Sacarosa	Pearson	Correlación	-0.0017	0.1264	0.3378	0.6880	-0.1453	0.9436
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)	
		Valor-p	0.9962	0.7279	0.5782	0.1991	0.8156	0.0160	
M	Fructosa	Pearson	Correlación	-0.1144	0.5892	0.6968	0.3748	0.9438	0.9231
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(9)	(4)	(5)	(3)	(3)	
		Valor-p	0.7530	0.0950	0.3032	0.5342	0.2144	0.2514	
M	Glucosa	Spearman	Correlación	0.4788	0.3091	-0.6000	0.3000	-0.5000	-0.2000
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)	
		Valor-p	0.1509	0.3538	0.2301	0.5485	0.3173	0.6892	
M	Acesulfame	Pearson	Correlación	0.4452	0.2192	-0.2262	0.1832	0.0236	0.0181
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)	
		Valor-p	0.1972	0.5428	0.7145	0.7681	0.9700	0.9770	
M	Sacarina	Pearson	Correlación	-0.0395	-0.0060	-0.6369	0.4667	-0.1992	0.5837
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(9)	(4)	(4)	(4)	(4)	
		Valor-p	0.9138	0.9879	0.3631	0.5333	0.8008	0.4163	
M	Sucralosa	Pearson	Correlación	0.3900	0.0369	-0.5494	0.2957	0.6131	-0.6652
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(9)	(5)	(5)	(5)	(5)	
		Valor-p	0.2652	0.9249	0.3375	0.6290	0.2715	0.2205	
M	Mezcla	Pearson	Correlación	0.0512	0.1090	0.1729	-0.4530	-0.7660	0.1971
		(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)	
		Valor-p	0.8960	0.7644	0.7810	0.4436	0.1310	0.7507	

**Los valores en rojo y negritas son aquellos en donde existió una significancia estadística en las correlaciones*

En las ratas hembra que consumieron acesulfame de K se encontró una correlación entre la ganancia de masa y los niveles séricos de triglicéridos; la cual fue positiva de nivel regular ($r=0.6862$) y con significancia estadística ($p=0.0285$) a los 2 meses. Esto coincidió con lo reportado por Ragi et al. (2020) quienes encontraron que el edulcorante no nutritivo acesulfame de K aumentó la ganancia de grasa corporal y la cantidad de tejido adiposo en ratas de la estirpe Sprague–Dawley. Por lo tanto, se puede tener una mayor proporción de tejido adiposo asociado con mayores niveles séricos de triglicéridos (Ponce-y-Ponce-de-León et al., 2010). El exceso de adiposidad abdominal se ha correlacionado con las alteraciones metabólicas y cardiovasculares secundarias a la obesidad.

Lo anterior se debe a que los adipocitos intraabdominales presentan una mayor actividad lipolítica, de tal forma que se promueve la movilización de ácidos grasos al hígado, el cual responde aumentando la tasa de síntesis de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (*VLDL*) (Ponce-y-Ponce-de-León et al., 2010).

Para el caso de las hembras en el grupo que consumió la mezcla comercial de aspartame con acesulfame de K se encontró una correlación negativa excelente ($r=-0.9555$) entre la ganancia de masa y los niveles séricos de triglicéridos a los 12 meses con una significancia estadística ($p=0.0112$). Lo anterior implicó que, al aumentar la masa corporal, hubo una disminución en los niveles séricos de triglicéridos. Conforme a la evidencia científica consultada esta correlación no concuerda con los hallazgos de la presente investigación. Helal et al. (2019c) encontraron que ratas que consumieron aspartame y acesulfame de K incrementaron su porcentaje de ganancia de masa corporal, así como sus concentraciones de triglicéridos en sangre de una manera significativa en comparación del grupo control. Por tanto, esta correlación podría ser de carácter fortuito, ya que no se encontró evidencia en la literatura que pudiera explicar su comportamiento. Sin embargo, habrá que indagar más a fondo en futuras investigaciones.

Para el grupo de ratas macho que consumieron sacarosa se encontró una correlación positiva excelente ($r=0.9436$) y estadísticamente significativa ($p=0.0160$) entre la ganancia de masa y los niveles séricos de triglicéridos a los 16 meses. Esto indica que, entre mayor aumento de

masa, mayores fueron los niveles séricos de triglicéridos. Lo anterior se relaciona con el consumo de carbohidratos simples asociados con alteraciones en la homeostasis de energía, glucosa y triglicéridos. La ingesta desproporcionada de glucosa, fructosa y sacarosa promueve la lipogénesis *de novo* en el hígado. Esta situación podría conducir al desarrollo de hipertrigliceridemia e hígado graso no alcohólico (Bocarsly et al., 2010; Lowndes et al., 2014; Sheludiakova et al., 2012; Tappy y Lê, 2012).

4.6. Correlaciones de consumo de bebida y niveles séricos de triglicéridos

En la Tabla 6 fueron agrupadas las correlaciones que se realizaron entre el consumo de bebida y los niveles séricos de triglicéridos medidos a los 2, 4, 9, 12, 14 y 16 meses, para los diferentes grupos de edulcorantes tanto de ratas hembra como de ratas macho.

En las ratas hembra que consumieron sacarina se encontró una correlación positiva regular ($r=0.7112$) entre el consumo de bebida y los niveles séricos de triglicéridos a los 4 meses, estadísticamente significativa ($p=0.0329$), así como una correlación positiva excelente ($r=1.0000$), estadísticamente significativa ($p=0.0000$), para el grupo de los machos que consumió sacarina. Esta correlación indicó que entre mayor fue el consumo de bebida, mayores niveles de triglicéridos séricos estuvieron presentes.

Swithers et al. (2013) reportaron que, al suministrar suplementos de yogurt endulzados con sacarina a las dietas de ratas hembra, había aumentos significativos en su masa corporal con incremento de adiposidad y una ingesta calculada de energía mayor. De manera general, al presentarse una mayor adiposidad existe una cantidad más grande de triglicéridos circulantes en la sangre (Ponce-y-Ponce-de-León et al., 2010).

Adicionalmente existió una correlación negativa excelente ($r=-1.0000$) con significancia estadística ($p=0.000$) para el grupo de las ratas macho que consumió sacarina, indicando que entre mayor consumo de bebida endulzada con sacarina menores fueron los valores de triglicéridos séricos.

Tabla 6. Correlaciones entre el consumo de bebida y los niveles séricos de triglicéridos

Sexo	Grupo	Correlación	Triglicéridos 2 meses	Triglicéridos 4 meses	Triglicéridos 9 meses	Triglicéridos 12 meses	Triglicéridos 14 meses	Triglicéridos 16 meses
H	Control	Correlación	-0.4134	-0.0122	-0.3000	0.1000	-0.4000	-0.8208
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(4)	(5)
		Valor-p	0.2149	0.9708	0.5485	0.8415	0.4884	0.1007
H	Sacarosa	Correlación	0.3647	0.2727	0.4000	0.2000	0.7000	0.1000
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.2739	0.4133	0.4237	0.6892	0.1615	0.8415
H	Fructosa	Correlación	0.0549	-0.5357	0.2000	0.8000	0.8000	0.1000
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(7)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.8692	0.1894	0.6892	0.1096	0.1096	0.8415
H	Glucosa	Correlación	0.3333	-0.3455	0.2000	0.6669	0.2000	0.2000
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(5)	(4)	(5)
		Valor-p	0.3173	0.3000	0.7290	0.1823	0.7290	0.6892
H	Acesulfame	Correlación	0.2844	0.0000	0.1000	-0.3000	-0.3591	-0.4000
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(4)
		Valor-p	0.3935	1.0000	0.8415	0.5485	0.4726	0.4884
H	Sacarina	Correlación	0.4603	0.7112	0.1000	0.1000	0.0000	0.6000
		(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.1930	0.0329	0.8415	0.8415	1.0000	0.2301
H	Sucralosa	Correlación	0.2918	-0.0122	-0.2000	0.2000	-0.1000	0.0000
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.3814	0.9709	0.7290	0.6892	0.8415	1.0000
H	Mezcla	Correlación	0.2378	-0.1707	0.6000	0.4000	-0.6000	0.6000
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.4756	0.6085	0.2301	0.4237	0.2301	0.2301
M	Control	Correlación	0.1004	0.0459	0.8000	-0.5000	0.4000	-0.6000
		(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(4)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.7764	0.8905	0.1659	0.3173	0.4237	0.2301
M	Sacarosa	Correlación	0.6727	0.0424	0.0000	-0.1000	0.1000	0.1000
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.0436	0.8987	1.0000	0.8415	0.8415	0.8415
M	Fructosa	Correlación	0.4801	-0.0672	-0.8000	0.2000	-0.5000	-0.5000
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(9)	(4)	(5)	(3)	(3)
		Valor-p	0.1498	0.8492	0.1659	0.6892	0.4795	0.4795
M	Glucosa	Correlación	0.2727	0.3212	0.5000	0.0000	0.6000	0.7000
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.4133	0.3352	0.3173	1.0000	0.2301	0.1615
M	Acesulfame	Correlación	0.3631	0.2067	0.1000	0.4000	0.0513	-0.1000
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.2760	0.5352	0.8415	0.4237	0.9183	0.8415
M	Sacarina	Correlación	-0.0851	0.0753	-1.0000	0.8000	0.4000	1.0000
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(9)	(4)	(4)	(4)	(4)
		Valor-p	0.7985	0.8313	0.0000	0.1659	0.4884	0.0000
M	Sucralosa	Correlación	-0.0303	0.3766	0.8208	-0.8721	-0.6000	0.2000
		(Tamaño de la muestra)	(10)	(9)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.9276	0.2868	0.1007	0.0811	0.2301	0.6892
M	Mezcla	Correlación	0.3671	0.2317	-0.6000	0.0000	0.1000	-0.6000
		(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.2991	0.4870	0.2301	1.0000	0.8415	0.2301

**Los valores en rojo y negritas son aquellos en donde existió una significancia estadística en las correlaciones*

Esta correlación estuvo de acuerdo con los resultados obtenidos por Helal et al. (2019a) quienes trabajaron con treinta ratas macho albinas a las cuales se les suministró por vía oral sucralosa y sacarina durante 30 días, obteniendo que las ratas que consumieron sacarina presentaron menor cantidad de triglicéridos séricos con significancia estadística en comparación con el grupo control.

Leibowitz et al. (2018) encontraron un hallazgo similar en su estudio donde trabajaron con 30 ratas macho de la estirpe Sprague-Dawley a las cuales se les suministró sacarina y fructosa en su agua de beber durante 7 semanas y encontraron que para el grupo que consumió sacarina los niveles de triglicéridos séricos eran menores en comparación del grupo control. La disminución en los triglicéridos séricos podría deberse a que el consumo de sacarina suprime la actividad enzimática hepática de la acetil-CoA sintetasa, la citrato liasa y el intercambio de citrato mitocondrial. Lo anterior conduce a una reducción de la acetil-CoA citoplasmática disponible, que se requiere para la síntesis de colesterol y ácidos grasos. Además, también se suprimen las actividades de la acetil-CoA carboxilasa hepática, la fosfatidato fosfohidrolasa y la glicerol-3-fosfato acil transferasa, lo cual provoca una reducción de la síntesis de triglicéridos (Hall et al., 1983).

Por otra parte, en las ratas macho existió una correlación positiva de carácter regular ($r=0.6727$) y significancia estadística ($p=0.0436$) entre el consumo de bebida y los niveles séricos de triglicéridos en el grupo que consumió sacarosa a los 2 meses. Esta correlación indica que entre mayor consumo de la bebida con sacarosa mayores fueron los niveles de triglicéridos séricos. Lo antes descrito también concuerda con lo que obtuvieron Martínez et al. (2010) en donde se observó que los grupos que ingirieron sacarosa y fructosa tendían a tener mayores proporciones de tejido adiposo/masa corporal. Con una mayor proporción de tejido adiposo existen mayores niveles de triglicéridos séricos en sangre (Ponce-y-Ponce-de-León et al., 2010).

El incremento en la ingesta de energía se asocia a un aumento en las concentraciones de triglicéridos, debido a que fisiológicamente se almacenan en el hígado como energía y en el músculo como triglicéridos y glucógeno (Valbuena, 2009). El excedente de carbohidratos,

procedentes del consumo crónico de la bebida endulzada con sacarosa, provoca que se active la vía metabólica de la lipogénesis *de novo*. Esta vía metabólica transforma los carbohidratos que están en exceso en ácidos grasos que después serán esterificados y transformados en triglicéridos. la lipogénesis *de novo* es estimulada con mayor facilidad por carbohidratos simples como lo es la sacarosa (Ameer et al., 2014).

4.7. Correlaciones entre la ingesta de energía y los niveles séricos de triglicérido para ratas macho

En la Tabla 7 se aprecian las correlaciones realizadas entre la cantidad de energía ingerida calculada y los niveles séricos de triglicéridos medidos a los 2, 4, 9, 12, 14 y 16 meses, para los diferentes grupos de edulcorantes, tanto para hembras como para machos. En las ratas hembra en el grupo que consumió sacarina, se encontró una correlación positiva regular ($r=0.7842$) y con una significancia estadística ($p=0.0186$) entre la cantidad de energía ingerida y los niveles séricos de triglicéridos a los 4 meses. Se aprecia que debido a una mayor ingesta de energía se tuvieron mayores niveles de triglicéridos séricos.

Este hallazgo concordó con lo reportado por Swithers et al. (2013) quienes reportaron que hubo aumentos significativos en la ingesta de energía, un aumento de masa corporal y de adiposidad cuando fueron administrados suplementos de yogurt endulzados con sacarina en ratas hembra.

Esta correlación podría explicarse también con los resultados obtenidos por Zhao et al. (2018) quienes realizaron un estudio con 48 ratas hembra y macho de la estirpe Sprague-Dawley y se les suministró una solución endulzada con sacarina durante 70 días. Estos autores hallaron que las ratas macho aumentaron la ingesta de alimento y su masa corporal en comparación con el grupo control. Además, la ingesta de solución de sacarina aumentó la expresión del ARNm de TIR3 en las papilas gustativas y la expresión del ARNm del receptor de grelina tanto en las papilas gustativas como en el hipotálamo. Estos hallazgos sugieren que el consumo de sacarina promueve el apetito generando una mayor ingesta de energía y que este exceso de energía sea convertido en energía de reserva como triglicéridos.

Asimismo, Davidson et al. (2011) mencionan que el consumo de edulcorantes no calóricos puede promover la ingesta excesiva de alimento y el aumento de masa corporal al debilitar la relación predictiva entre el sabor dulce y las consecuencias calóricas de comer. El aumento de la ingesta de alimentos conlleva al incremento de los triglicéridos circulantes.

4.8. Correlaciones de consumo de alimento y niveles sérico de triglicéridos para ratas macho y hembra

En la Tabla 8 se presentan las correlaciones realizadas entre el consumo de alimento y los triglicéridos séricos medidos a los 2, 4, 9, 12, 14, y 16 meses para los diferentes grupos tanto de hembras como de machos.

Para el caso del grupo de ratas macho que consumieron glucosa se encontró una correlación negativa excelente ($r=-1.0000$) y con significancia estadística ($p=0.0000$) entre el consumo de alimento y los niveles de triglicéridos séricos a los 14 meses, los cuales resultaron estadísticamente significativos. Además, en el grupo de ratas hembra que consumieron glucosa, también se encontró una correlación negativa excelente ($r=-1.0000$) con significancia estadística ($p=0.0000$) a los 14 meses. Esta correlación indica que entre mayor consumo de alimento balanceado disminuye la cantidad de triglicéridos séricos.

El aumento del consumo de alimento provocó la disminución de la ingesta de bebida endulzada con glucosa, lo cual a su vez conllevó una disminución de los niveles de triglicéridos. Lo anterior indica que la principal fuente para la formación de triglicéridos fueron los hidratos de carbono simples provenientes de la bebida endulzada con glucosa y no los que provenían del alimento. No solamente la cantidad sino también el tipo de hidrato de carbono afectan la tasa de síntesis de ácidos grasos que en esta correlación se vieron disminuidos debido a que se ha encontrado que los hidratos de carbono simples tienen un mayor efecto que los hidratos de carbono complejos para poder estimular la lipogénesis *de novo* (Ameer et al., 2014).

Tabla 7. Correlaciones entre la ingesta de energía y los niveles séricos de triglicéridos

Sexo	Grupo	Correlación		Triglicéridos 2 meses	Triglicéridos 4 meses	Triglicéridos 9 meses	Triglicéridos 12 meses	Triglicéridos 14 meses	Triglicéridos 16 meses
H	Control	Spearman	Correlación	0.0243	0.2439	-0.3000	0.1000	-0.6000	-0.6669
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(4)	(5)
			Valor-p	0.9418	0.4643	0.5485	0.8415	0.2987	0.1823
H	Sacarosa	Spearman	Correlación	0.3040	0.1515	0.7000	0.0000	0.4000	0.5000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.3618	0.6494	0.1615	1.0000	0.4237	0.3173
H	Fructosa	Spearman	Correlación	0.0365	-0.4643	0.5000	0.9000	0.5000	0.0000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(7)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.9129	0.2554	0.3173	0.0719	0.3173	1.0000
H	Glucosa	Spearman	Correlación	0.3939	-0.4303	-0.4000	0.6669	-0.4000	0.1000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(5)	(4)	(5)
			Valor-p	0.2373	0.1967	0.4884	0.1823	0.4884	0.8415
H	Acesulfame	Spearman	Correlación	0.3891	0.1152	0.3000	-0.1000	-0.0513	-0.8000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(4)
			Valor-p	0.2431	0.7297	0.5485	0.8415	0.9183	0.1659
H	Sacarina	Spearman	Correlación	0.4603	0.7842	0.3000	0.3000	-0.1000	0.7000
			(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.1930	0.0186	0.5485	0.5485	0.8415	0.1615
H	Sucralosa	Spearman	Correlación	0.4377	0.1094	0.4000	0.1000	0.0000	0.3000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.1892	0.7427	0.4884	0.8415	1.0000	0.5485
H	Mezcla	Spearman	Correlación	0.4695	-0.0854	-0.9000	-0.8000	0.2000	-0.2000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.1590	0.7979	0.0719	0.1096	0.6892	0.6892
M	Control	Spearman	Correlación	0.1506	0.1009	0.7746	-0.7000	0.5000	-0.9000
			(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(4)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.6701	0.7621	0.1797	0.1615	0.3173	0.0719
M	Sacarosa	Spearman	Correlación	0.4985	0.1520	0.9000	-0.1000	-0.6000	0.5000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.1348	0.6484	0.0719	0.8415	0.2301	0.3173
M	Fructosa	Spearman	Correlación	0.2171	-0.1008	-0.6000	0.3000	-0.5000	-0.5000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(9)	(4)	(5)	(3)	(3)
			Valor-p	0.5148	0.7755	0.2987	0.5485	0.4795	0.4795
M	Glucosa	Spearman	Correlación	0.5758	0.2364	-0.6000	0.1000	-0.9000	-0.7000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.0841	0.4783	0.2301	0.8415	0.0719	0.1615
M	Acesulfame	Spearman	Correlación	0.2154	0.0851	-0.7000	0.2000	-0.1539	0.3000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.5182	0.7985	0.1615	0.6892	0.7582	0.5485
M	Sacarina	Spearman	Correlación	-0.2067	0.0251	-0.8000	0.6000	-0.2000	0.8000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(9)	(4)	(4)	(4)	(4)
			Valor-p	0.5352	0.9434	0.1659	0.2987	0.7290	0.1659
M	Sucralosa	Spearman	Correlación	0.0909	0.6193	0.4104	0.2052	-0.8000	0.6000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(9)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.7851	0.0799	0.4118	0.6815	0.1096	0.2301
M	Mezcla	Spearman	Correlación	0.4852	0.3293	-0.8000	-0.2000	0.3000	-0.8000
			(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.1699	0.3232	0.1096	0.6892	0.5485	0.1096

**Los valores en rojo y negritas son aquellos en donde existió una significancia estadística en las correlaciones*

En las ratas hembra, el grupo que consumió sacarina presentó una correlación positiva regular ($r=0.7842$) y estadísticamente significativa ($p=0.0186$) entre el consumo de alimento y los triglicéridos séricos a los 4 meses. Esta correlación indica que al ingerirse una mayor cantidad de alimento los niveles de triglicéridos séricos fueron más altos. En este caso el consumo de bebida endulzada con sacarina no aporta energía que pueda transformarse en triglicéridos por lo que el aumento de triglicéridos séricos observado fue resultado directamente proporcional al alimento ingerido. Al existir un exceso crónico en la cantidad de alimento consumido, el desequilibrio resultante por el excedente de energía ingerida provocó la expansión de los depósitos de lípidos del tejido adiposo y favorece la adipogénesis, es decir, el incremento del número de adipocitos (Lakka y Bouchard, 2009).

4.9. Correlaciones entre el aumento de masa y los niveles séricos de triglicéridos de todos los grupos estudiados de ratas macho

En las Tablas 9 y 10 se presentan las correlaciones entre el aumento de masa y los niveles séricos de triglicéridos a los 2, 4, 9, 12, 14 y 16 meses, de todos los especímenes estudiados de ratas macho, sin distinción por grupo de edulcorantes. Colocando en la Tabla 9 los meses 2 y 4 en donde cada grupo tenía 10 especímenes y en la Tabla 10 los meses 9, 12, 14 y 16 en donde los grupos estaban conformados solamente por 5 especímenes.

Como se aprecia en las Tablas 9 y 10 se obtuvieron dos correlaciones positivas de carácter prácticamente nulo ($r=0.2563$) y la otra de carácter regular ($r=0.4392$) con significancia estadística ($p=0.0245$) y ($p=0.0052$), respectivamente. Lo anterior indica que en las ratas macho de manera general entre mayor fue el aumento de masa mayores niveles de triglicéridos se tuvieron a los 4 y 12 meses de experimentación. Lo cual concuerda con lo reportado por Subramanian y Chait (2012) y Ponce-y-Ponce-de-León et al. (2010) quienes mencionan que la hipertrigliceridemia es un hallazgo común cuando se incrementa el tejido adiposo visceral y el aumento de masa corporal. Adicionalmente, Valdivielso et al. (2009) encontraron que personas que presentaban hipertrigliceridemia, el 90% eran varones con obesidad y alto nivel de tejido adiposo retroperitoneal.

Tabla 8. Correlaciones entre el consumo de alimento y los niveles séricos de triglicéridos

Sexo	Grupo	Correlación		Triglicéridos 2 meses	Triglicéridos 4 meses	Triglicéridos 9 meses	Triglicéridos 12 meses	Triglicéridos 14 meses	Triglicéridos 16 meses
H	Control	Spearman	Correlación	0.0243	0.2439	-0.3000	0.1000	-0.6000	-0.6669
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(4)	(5)
			Valor-p	0.9418	0.4643	0.5485	0.8415	0.2987	0.1823
H	Sacarosa	Spearman	Correlación	0.3465	-0.0303	0.6000	0.3000	0.3000	0.4000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.2986	0.9276	0.2301	0.5485	0.5485	0.4237
H	Fructosa	Spearman	Correlación	0.0608	-0.1786	0.6000	0.4000	0.4000	0.3000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(7)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.8553	0.6618	0.2301	0.4237	0.4237	0.5485
H	Glucosa	Spearman	Correlación	0.3212	-0.6121	-0.9487	-0.1026	-1.0000	-0.5000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(5)	(4)	(5)
			Valor-p	0.3352	0.0663	0.1003	0.8374	0.0000	0.3173
H	Acesulfame	Spearman	Correlación	0.0826	-0.2927	0.1000	-0.2000	-0.2052	-0.8000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(4)
			Valor-p	0.8044	0.3799	0.8415	0.6892	0.6815	0.1659
H	Sacarina	Spearman	Correlación	0.4603	0.7842	0.3000	0.3000	-0.1000	0.7000
			(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.1930	0.0186	0.5485	0.5485	0.8415	0.1615
H	Sucralosa	Spearman	Correlación	0.3769	-0.0486	0.4000	0.1000	0.0000	0.3000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(4)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.2582	0.8840	0.4884	0.8415	1.0000	0.5485
H	Mezcla	Spearman	Correlación	0.4695	-0.0854	-0.9000	-0.8000	0.2000	-0.2000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.1590	0.7979	0.0719	0.1096	0.6892	0.6892
M	Control	Spearman	Correlación	0.1506	0.1009	0.7746	-0.7000	0.5000	-0.9000
			(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(4)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.6701	0.7621	0.1797	0.1615	0.3173	0.0719
M	Sacarosa	Spearman	Correlación	0.1273	0.1879	0.6000	-0.1000	-0.5000	0.1000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.7026	0.5730	0.2301	0.8415	0.3173	0.8415
M	Fructosa	Spearman	Correlación	0.2835	-0.1590	-0.8000	0.3000	0.5000	0.5000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(9)	(4)	(5)	(3)	(3)
			Valor-p	0.3950	0.6529	0.1659	0.5485	0.4795	0.4795
M	Glucosa	Spearman	Correlación	0.5152	0.0788	-0.7000	-0.3000	-1.0000	-0.9000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.1222	0.8131	0.1615	0.5485	0.0000	0.0719
M	Acesulfame	Spearman	Correlación	0.2154	0.0851	-0.7000	0.2000	-0.1539	0.3000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.5182	0.7985	0.1615	0.6892	0.7582	0.5485
M	Sacarina	Spearman	Correlación	-0.2067	0.0251	-0.8000	0.6000	-0.2000	0.8000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(9)	(4)	(4)	(4)	(4)
			Valor-p	0.5352	0.9434	0.1659	0.2987	0.7290	0.1659
M	Sucralosa	Spearman	Correlación	0.0909	0.6193	0.4104	0.2052	-0.8000	0.6000
			(Tamaño de la muestra)	(10)	(9)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.7851	0.0799	0.4118	0.6815	0.1096	0.2301
M	Mezcla	Spearman	Correlación	0.4852	0.3293	-0.8000	-0.2000	0.3000	-0.8000
			(Tamaño de la muestra)	(9)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
			Valor-p	0.1699	0.3232	0.1096	0.6892	0.5485	0.1096

**Los valores en rojo y negritas son aquellos en donde existió una significancia estadística en las correlaciones*

Tabla 9. Correlaciones entre el aumento de masa y los niveles séricos de triglicéridos de todos los grupos estudiados de ratas macho a los 2 y 4 meses

Sexo	Grupo	Correlación		Triglicéridos 2 meses	Triglicéridos 4 meses
H y M	Todos los grupos	Pearson	Correlación	0.2186	0.2563
			(Tamaño de la muestra)	(78)	(77)
			Valor-p	0.0545	0.0245

**Los valores en rojo y negritas son aquellos en donde existió una significancia estadística en las correlaciones*

Tabla 10. Correlaciones entre el aumento de masa y los niveles séricos de triglicéridos de todos los grupos estudiados de ratas macho a los 9, 12, 14 y 16 meses

Sexo	Grupo	Correlación		Triglicéridos 9 meses	Triglicéridos 12 meses	Triglicéridos 14 meses	Triglicéridos 16 meses
H y M	Todos los grupos	Pearson	Correlación	0.2339	0.4392	0.2677	-0.0364
			(Tamaño de la muestra)	(37)	(39)	(37)	(37)
			Valor-p	0.1634	0.0052	0.1092	0.8305

**Los valores en rojo y negritas son aquellos en donde existió una significancia estadística en las correlaciones*

Aunque también se debe considerar que el incremento de masa no necesariamente es consecuencia de un aumento de adiposidad. Los autores de Matos-Feijó et al. (2013) especulan en su estudio que la causa del aumento de masa corporal debido al consumo de sacarina, en comparación con la sacarosa, podría ser debido al aumento de la retención de líquidos o a la disminución del gasto energético o a ambos.

4.10. Correlaciones entre la ingesta de energía y los niveles séricos de triglicéridos de todos los grupos estudiados de ratas macho

En las Tablas 11 y 12 se presentan las correlaciones entre la ingesta de energía y los niveles séricos de triglicéridos a los 2, 4, 9, 12, 14 y 16 meses, de todas las ratas macho, sin distinción por grupo de edulcorante.

Se colocaron en la Tabla 11 los meses 2 y 4 en donde cada grupo tenía 10 especímenes y en la Tabla 12 los meses 9, 12, 14 y 16 en donde los grupos estaban conformados por 5 especímenes.

Tabla 11. Correlaciones entre la ingesta de energía y los niveles séricos de triglicéridos de todos los grupos estudiados de ratas macho a los 2 y 4 meses

Sexo	Grupo	Correlación		Triglicéridos 2 meses	Triglicéridos 4 meses
H y M	Todos los grupos	Pearson	Correlación	0.3792	0.3315
			(Tamaño de la muestra)	(78)	(77)
			Valor-p	0.0009	0.0038

*Los valores en rojo y negritas son aquellos en donde existió una significancia estadística en las correlaciones

Tabla 12. Correlaciones entre la ingesta de energía y los niveles séricos de triglicéridos de todos los grupos estudiados de ratas macho a los 9, 12, 14 y 16

Sexo	Grupo	Correlación		Triglicéridos 9 meses	Triglicéridos 12 meses	Triglicéridos 14 meses	Triglicéridos 16 meses
H y M	Todos los grupos	Pearson	Correlación	0.0720	0.2091	0.0379	-0.1691
			(Tamaño de la muestra)	(37)	(39)	(37)	(37)
			Valor-p	0.6658	0.1975	0.8202	0.3104

En la Tabla 11 se observa que se obtuvieron dos correlaciones positivas ($r=0.3792$) y ($r=0.3315$) con significancia estadística ($p=0.0009$) y ($p=0.0038$) a los 2 y 4 meses, respectivamente. Estas correlaciones indican que, en general, entre mayor ingesta de energía presentaron las ratas mayores fueron sus niveles de triglicéridos séricos. Lo anterior se debe al desequilibrio resultante por el excedente de energía consumida. A mayor energía ingerida la tendencia que se observa es una mayor lipogénesis *de novo* lo cual provoca la expansión de los depósitos de lípidos del tejido adiposo y favorece la adipogénesis, es decir, el incremento del número de adipocitos (Lakka y Bouchard, 2009).

4.11. Comparación documental

Durante el desarrollo del presente trabajo se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de artículos relacionados con el impacto de los edulcorantes no nutritivos en la salud, empleando para ello la base de datos de la biblioteca digital de la UNAM (BIDI-UNAM) en revistas especializadas indexadas. En la Tabla 13 (A, B, C, D) se hizo una recopilación y síntesis de los artículos más relevantes encontrados, donde se realizó una comparación entre los estudios y el proyecto en cuestión, así como de su relación con los resultados obtenidos.

En la Tabla 13A se agrupó la información correspondiente al presente estudio, seguido del trabajo que realizaron Suez et al. (2014); este estudio fue una de las investigaciones más trascendentes en este ámbito y fue una de las publicaciones que detonó el cuestionamiento acerca del uso de los edulcorantes no nutritivos y sus efectos en la salud, debido a que fue publicado en una de las revistas de más alto impacto en el mundo de la ciencia: *Nature* (factor de impacto 49.96). En el estudio de Suez et al. (2014) se emplearon sacarina, aspartame y sucralosa. Entre los hallazgos que concuerdan con los resultados de la presente investigación están el consumo de edulcorantes hipocalóricos que, tanto en ratones como en humanos, aumentó el riesgo de intolerancia a la glucosa, lo cual, concordó parcialmente con los resultados obtenidos en el presente estudio. Lo anterior deja en claro que los edulcorantes no nutritivos no son sustancias metabólicamente inertes y que las repercusiones de su consumo crónico y excesivo deben indagarse.

El siguiente estudio en esta comparación fue el realizado por Palmnäs et al. (2014) quienes trabajaron con ratas macho de la estirpe Sprague-Dawley, a diferencia del presente estudio donde se emplearon ratas de la estirpe Wistar. Palmnäs et al. (2014) estudiaron el efecto del consumo de aspartame. Su principal hallazgo fueron los efectos negativos sobre la intolerancia a la insulina causada por el aspartame debido a alteraciones de la microbiota intestinal.

En la Tabla 13B se discute el estudio realizado por Mendoza-Pérez et al. (2016) quienes emplearon los mismos edulcorantes que en este estudio. Sin embargo, ellos añadieron un grupo que ingirió estevia al experimento. Asimismo, la cantidad de animales en estudio fue diferente siendo en su caso 72 ratas hembra y 72 ratas macho. La estirpe empleada en ese estudio y en la presente investigación fue la misma (Wistar). Hubo también una diferencia en la duración del estudio. Mientras que en la investigación de Mendoza-Pérez et al. (2016) tuvo una duración de 120 días, la presente se extendió hasta los 480 días de experimentación. Sin embargo, se encontraron similitudes en los hallazgos. Mendoza-Pérez et al. (2016) mencionan que los edulcorantes calóricos e hipocalóricos fueron asimilados por el organismo de los animales modelo de diferente manera, dependiendo del sexo del espécimen, lo cual está en concordancia con los hallazgos encontrados en el actual estudio, ya que algunas correlaciones

con significancia estadística ocurrían específicamente para el grupo de hembras o el de los machos. Es decir, el sexo es un factor importante y muy significativo que debe tomarse en cuenta en este tipo de estudios.

En cuanto a Mendoza-Pérez et al. (2020a), quienes trabajaron con los mismos edulcorantes y la misma estirpe de ratas, su estudio difiere en cuanto a la cantidad de especímenes empleados, que fue de 120 ratas macho, así como de la duración del estudio la cual fue de 288 días. Ellos concuerdan en que los edulcorantes artificiales no son metabólicamente inertes. Además, estos provocaron diferencias significativas en los niveles de glucosa, triglicéridos, colesterol e insulina.

Por su parte Carraro-Foletto et al. (2016) trabajaron con la misma estirpe de ratas (Wistar), pero con una menor cantidad, 16 ratas macho de 72 días de edad. Asimismo, difirió la duración del estudio el cual fue de 98 días; sin embargo, concordaron que el consumo de sacarina provoca alteraciones metabólicas que conducen a un aumento de masa corporal, en comparación con los controles que reciben un suplemento no endulzado.

En la Tabla 13C se presenta el trabajo que realizaron Martínez et al. (2010) quienes utilizaron la misma estirpe de ratas Wistar recién destetadas, así como también el uso de fructosa, sacarosa, aspartame y sucralosa en los edulcorantes estudiados. No obstante, este estudio tuvo diferencias en cuanto a la cantidad y el sexo de especies que empleó únicamente 45 ratas macho. Adicionalmente, también difirió en cuanto a la duración, la cual fue de 73 días. Respecto de los hallazgos se detectaron similitudes con el estudio actual. Los autores mencionan haber encontrado que los grupos que consumieron edulcorantes hipocalóricos mostraron un aumento de la acumulación de lípidos en el tejido hepático.

En cuanto a Swithers et al. (2013), ellos realizaron su estudio con ratas de la estirpe Sprague-Dawley adultas la cual es una estirpe diferente a la empleada en el presente estudio. Además, realizaron diversos experimentos en los cuales se empleó una cantidad diferente de ratas y con distinto sexo. Asimismo, el estudio tuvo una duración de solamente 28 días. Las similitudes encontradas fueron el uso de sacarina y glucosa como edulcorantes en estudio. Entre sus

hallazgos reportaron aumentos significativos en la ingesta de energía, masa corporal y adiposidad, cuando se administraron suplementos de yogurt endulzados con sacarina a ratas hembra. Lo anterior concuerda en que la sacarina parece provocar alteraciones de diferente índole metabólica que desencadenan en un incremento en la masa corporal.

Por su parte Davidson et al. (2011) trabajaron con 32 ratas macho adultas, de la estirpe Sprague-Dawley y su estudio tuvo una duración de 28 días diferenciándose del presente trabajo; sin embargo, concuerda en el uso de sacarina como edulcorante estudiado y en los hallazgos, demostrando que el consumo de edulcorantes no nutritivos promovió la ingesta excesiva y el aumento de masa corporal.

En la Tabla 13D se presenta el estudio realizado por Bian et al. (2017a) quienes trabajaron con 20 ratones macho de la estirpe C57BL de 8 semanas de edad. Su estudio tuvo una duración de 168 días. De igual manera se empleó sacarina y sus hallazgos concuerdan en que el uso de este edulcorante artificial tiene repercusiones en la salud, sugiriendo un efecto potencial por parte del uso de la sacarina para inducir respuestas inflamatorias elevadas, al alterar la microbiota intestinal.

de-Matos-Feijó et al. (2013) realizaron un estudio con ratas estirpe Wistar y con los edulcorantes sacarina, aspartame y sacarosa. Su estudio difirió del presente en cuanto a la duración, ya que su experimentación fue de 84 días. Además, hubieron diferencias en la cantidad de ratas empleadas, 30 ratas macho adultas. Sus resultados mostraron que la adición de sacarina o aspartame al yogurt resultó en un aumento de masa en comparación con la adición de sacarosa.

Zhao et al. (2018) trabajaron con 24 ratas macho y 24 ratas hembra de la estirpe Sprague-Dawley durante 70 días. Se puede observar que hubo similitud en cuanto al empleo de sacarina como el edulcorante bajo estudio, concordando en que la ingesta de sacarina aumentó el consumo de dieta y, como consecuencia, hubo un incremento de la energía ingerida en ratas macho.

Por último, Wang et al. (2016) trabajaron con moscas macho de la fruta, *Drosophila melanogaster*, durante 6 días. Dicho estudio empleó una especie totalmente diferente a la presente investigación, pero debido a la gran relevancia de sus resultados se incluyó en esta visión comparativa. En el estudio de Wang et al. (2016) se concluyó que el consumo prolongado de una dieta endulzada con sucralosa promoviendo el hambre, además de un desequilibrio entre el dulzor y el contenido energético promueven una mayor ingesta energética. Además, los autores señalan que los mecanismos del apetito presentes en *Drosophila melanogaster* se conservan en los mamíferos.

Tabla 13A. Comparación del estudio con diversos artículos científicos relacionados con el consumo de edulcorantes no nutritivos

Nombre y autores del estudio	No. de animales y género	Estirpe	Edad de las especies	Edulcorantes estudiados	Duración del estudio	Hallazgos relevantes
Estudio de las correlaciones de diversos parámetros fisiológicos y bioquímicos de ratas macho y hembra que consumieron de forma crónica edulcorantes calóricos e hipocalóricos durante 480 días (Presente trabajo)	80 ratas hembra y 80 ratas macho	Ratas Wistar	Recién destetadas	-Fructosa -Glucosa -Sacarosa -Sacarina -Sucralosa -Acesulfame K -Mezcla comercial de aspartame y acesulfame K	480 días	Se encontraron correlaciones tanto positivas ($r > 0$) como negativas ($r < 0$) con significancia estadística ($p < 0.05$) que se asocian a alteraciones metabólicas, que influyeron en los niveles séricos de glucosa y de triglicéridos, principalmente en los grupos de ratas que consumieron de manera crónica fructosa, mezcla comercial de aspartame y acesulfame K, sacarina y acesulfame K. Lo cual indicó que los edulcorantes no nutritivos no son metabólicamente inertes
Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota (Suez et al., 2014)	-No se especifica el número de ratones -381 humanos no diabéticos (44% hombres y 56% mujeres) -7 humanos sanos (5 hombres y 2 mujeres)	-Ratones C57Bl / 6WT -Humanos	Adultos	-Sacarina -Sucralosa -Aspartame	77 días	El consumo de edulcorantes hipocalóricos tanto en ratones como en humanos aumentó el riesgo de intolerancia a la glucosa, además de que estos efectos metabólicos adversos están mediados por la modulación de la composición y función de la microbiota. En comparación con todos los grupos de control, la microbiota de los ratones consumidores de sacarina mostraron una disbiosis considerable. Los resultados de los consumidores de edulcorantes no nutritivos en humanos a corto y largo plazo muestran que los humanos presentan una respuesta personalizada a los edulcorantes artificiales hipocalóricos, posiblemente debido a diferencias en la composición y función de su microbiota
Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat (Palrnäs et al., 2014)	44 ratas macho	Ratas Sprague-Dawley	No se especificó	-Aspartame	56 días	Cantidades pequeñas de aspartame, así como de sus productos de descomposición pueden llegar al colon e influir en la microbiota. El aspartame se metaboliza rápidamente y se asocia con elevaciones en el propionato de ácido graso de cadena corta, un producto final bacteriano y sustrato altamente gluconeogénico, lo que podría explicar sus efectos negativos sobre la tolerancia a la insulina. La forma en que el aspartame influye en la composición microbiana intestinal y las implicaciones de estos cambios en el desarrollo de enfermedades metabólicas requieren una mayor investigación. El análisis fecal de la composición bacteriana intestinal mostró que el aspartame aumenta el número de bacterias totales, la abundancia de <i>Enterobacteriaceae</i> y <i>Clostridium leptum</i>

Tabla 13B. Comparación del estudio con diversos artículos científicos relacionados con el consumo de edulcorantes no nutritivos

Nombre y autores del estudio	No. de animales y género	Estirpe	Edad de las especies	Edulcorantes estudiados	Duración del estudio	Hallazgos relevantes
<p>Midterm effects on an animal model for the ingesta of caloric and hypocaloric sweeteners on body mass gain</p> <p>(Mendoza et al., 2016)</p>	<p>72 ratas hembra y 72 ratas macho</p>	<p>Ratas Wistar</p>	<p>Recién destetadas</p>	<p>-Fructosa -Glucosa -Sacarosa -Sacarina -Sucralosa -Acesulfame K -Aspartame -Mezcla comercial de aspartame y acesulfame K -Elevia</p>	<p>120 días</p>	<p>Los edulcorantes calóricos e hipocalóricos fueron asimilados por el organismo de los animales modelo de manera diferente dependiendo del sexo del espécimen. En los roedores machos, el grupo consumidor de sacarosa fue el que obtuvo un menor incremento en masa corporal durante el periodo experimental siendo el que consumía la elevia el de mayor ganancia de masa corporal. Para los especímenes hembra, ocurrió justamente lo opuesto ya que el grupo que consumió sacarosa fue uno de los que ganó más masa corporal y, de manera interesante, los dos grupos control que bebían solamente agua fueron los que ganaron una mayor masa corporal.</p>
<p>Effects on weaned male Wistar rats after 104, 197, and 288 days of chronic consumption of nutritive and non-nutritive additives in water</p> <p>(Mendoza et al., 2020)</p>	<p>120 ratas macho</p>	<p>Ratas Wistar</p>	<p>Recién destetadas</p>	<p>-Sacarina -Sucralosa -Fructosa -Sacarosa -Acesulfame K -Aspartame -Mezcla comercial de aspartame y acesulfame K</p>	<p>288 días</p>	<p>Los edulcorantes artificiales no son metabólicamente inertes. Provocaron diferencias significativas en los niveles de glucosa, triglicéridos, colesterol e insulina, pero los cambios que provocan, si y solo si se ingieren junto con una dieta equilibrada, no conducen al desarrollo de exceso de masa corporal, obesidad y patologías en las primeras etapas de la vida.</p>
<p>Sweet taste of saccharin induces weight gain without increasing caloric intake, not related to insulin-resistance in Wistar rats</p> <p>(Carraro-Foletto et al., 2016)</p>	<p>16 ratas macho</p>	<p>Ratas Wistar</p>	<p>72 días</p>	<p>-Sacarina</p>	<p>98 días</p>	<p>Las ratas Wistar que reciben un suplemento endulzado con sacarina junto con una dieta de comida libre durante 14 semanas, aumentan de masa en comparación con los controles que reciben un suplemento no endulzado. El motivo del aumento de masa con sacarina sin exceso en la ingesta calórica total es todavía especulativo.</p>

Tabla 13C. Comparación del estudio con diversos artículos científicos relacionados con el consumo de edulcorantes no nutritivos

Nombre y autores del estudio	No. de animales y género	Estirpe	Edad de las especies	Edulcorantes estudiados	Duración del estudio	Hallazgos relevantes
Effects on body mass of laboratory rats after ingestion of drinking water with sucrose, fructose, aspartame, and sucralose additives (Martínez et al., 2010)	45 ratas macho	Ratas Wistar	Recién destetadas	- Fructosa - Sacarosa - Aspartame - Sucralosa	73 días	Los resultados obtenidos en esta investigación mostraron que los grupos de ratas de laboratorio que consumieron agua con fructosa, aspartame y sucralosa desde el destete hasta la edad adulta, tuvieron una ganancia de masa corporal mayor que la del grupo que consumió sacarosa y el control. Lo anterior a pesar de que los grupos consumidores de sacarosa y fructosa, sucralosa, aspartame y control tuvieron ingestas calóricas similares. Los grupos que consumieron edulcorantes hipocalóricos también mostraron un ligero aumento de la acumulación de lípidos en el tejido hepático, pero no tanto como en el grupo que consumió fructosa
Adverse effects of high-intensity sweeteners on energy intake and 'weight' control in male and obesity-prone female rats (Swithers et al., 2013)	-Exp. 1: 20 ratas hembra -Exp. 2: 36 ratas hembra -Exp. 3: 48 ratas hembra -Exp. 4: 50 ratas macho -Exp. 5: 44 ratas hembra y macho	Ratas Sprague-Dawley	Adultas	- Sacarina - Glucosa	28 días	Las ratas hembra mantenidas con una dieta "occidentalizada" alta en grasas y azúcar (dieta HE) mostraron aumentos significativos en la ingesta de energía, aumento de masa y adiposidad cuando se les administró suplementos de yogurt endulzados con sacarina en comparación con los suplementos de yogurt endulzados con glucosa. Sugieren que las consecuencias más negativas del consumo de edulcorantes de alta intensidad pueden ocurrir en aquellas personas con mayor probabilidad de usarlos para controlar su masa corporal, las mujeres que consumen una dieta "occidentalizada" ya son propensas a un aumento de masa excesivo. Se describe un mecanismo fisiológicamente relevante que describe como el consumo de edulcorantes no calóricos puede interferir con los controles normales de la regulación energética
Intake of high-intensity sweeteners alters the ability of sweet taste to signal caloric consequences: Implications for the learned control of energy and body weight regulation (Davidson et al., 2011)	32 ratas macho	Ratas Sprague-Dawley	Adultas	-Sacarina	28 días	La ingesta de edulcorantes no calóricos reduce la efectividad de las asociaciones aprendidas entre los sabores dulces y los resultados calóricos postingestivos y que interfieren con esta asociación lo cual puede afectar la capacidad de las ratas para regular su ingesta de alimentos. Los resultados apoyan la hipótesis de que el consumo de edulcorantes no calóricos puede promover la ingesta excesiva y el aumento de masa corporal al debilitar una relación predictiva entre el sabor dulce y las consecuencias calóricas del alimento

Tabla 13D. Comparación del presente estudio con diversos artículos científicos relacionados con el consumo de edulcorantes no nutritivos

Nombre y autores del estudio	No. de animales y género	Estirpe	Edad de las especies	Edulcorantes estudiados	Duración del estudio	Hallazgos relevantes
Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions (Bian et al., 2017a)	20 ratones macho	Ratones C57BL	8 semanas	-Sacarina	168 días	La administración de sacarina durante 6 meses en el agua potable indujo una inflamación elevada en el hígado de ratón, lo que podría estar asociado con perturbaciones del microbioma intestinal inducidas por la sacarina. Se sugiere fuertemente un efecto potencial de la sacarina para inducir respuestas inflamatorias elevadas al alterar la microbiota intestinal. La sacarina modificó significativamente los metabolitos funcionales bacterianos, que también pueden afectar al huésped
Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels (Feijó et al., 2013)	30 ratas macho	Ratas Wistar	Adultas	-Sacarina -Aspartame -Sacarosa	84 días	Los resultados mostraron que la adición de sacarina o aspartame al yogurt resultó en un aumento de masa en comparación con la adición de sacarosa. Sin embargo, la ingesta calórica total fue similar entre los grupos; el uso de sacarina o aspartame promovió una mayor ganancia de masa, en comparación con la sacarosa, y esta ganancia de masa no tuvo relación con la ingesta calórica. Se especula que podrían estar involucrados una disminución en el gasto de energía o un aumento en la retención de líquidos
Effects of saccharin supplementation on body 'weight', sweet receptor mRNA expression and appetite signals regulation in post-weanling rats (Zhao et al., 2018)	24 ratas macho y 24 ratas hembra	Ratas Sprague-Dawley	Recién destetadas	-Sacarina	70 días	La ingesta de solución de sacarina aumentó la ingesta de alimentos y la ingesta de energía en ratas macho. En los machos, la ingesta de solución de sacarina aumentó la expresión de ARNm de TIR3 en las papilas gustativas y la expresión de ARNm del receptor de grelina tanto en las papilas gustativas como en el hipotálamo, mientras que no se observaron efectos en las hembras
Sucralose promotes food intake through NPY and a neuronal fasting response (Wang et al., 2016)	Moscas macho	Mosca de la fruta <i>Drosophila melanogaster</i>	No se especifica	-Sucralosa	6 días	El consumo prolongado de una dieta endulzada con sucralosa promovió el hambre y cambia la forma en que los animales perciben a los glúcidos. La ingestión sostenida de sucralosa activa una respuesta de ayuno neural conservada. Esta respuesta integra vías que gobiernan la alimentación, la recompensa gustativa y la detección de energía que, en su conjunto, modifican la forma en que se percibe la comida dulce. Un desequilibrio entre el dulzor y el contenido calórico de una dieta simula un estado de ayuno y desencadena una respuesta sensorial y conductual que aumenta el consumo calórico

CAPITULO 5

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

De acuerdo con el objetivo general de la investigación, el cual fue el de correlacionar los parámetros fisiológicos y bioquímicos obtenidos de un experimento a largo plazo con los efectos metabólicos de 80 ratas macho y 80 ratas hembra que consumieron durante 480 días edulcorantes nutritivos (sacarosa, glucosa y fructosa) y no nutritivos (acesulfame K, mezcla de aspartame y acesulfame, sacarina y sucralosa) fue posible definir las siguientes conclusiones:

- Se encontraron correlaciones tanto de carácter positivo como negativo con significancia estadística, que conformes con la evidencia científica consultada están asociadas con alteraciones bioquímicas o fisiológicas
- Los edulcorantes que presentaron la mayor cantidad de correlaciones con significancia estadística fueron los edulcorantes no nutritivos. La sacarina fue el edulcorante que obtuvo el mayor número de correlaciones con significancia estadística. La evidencia encontrada en la literatura indica que la sacarina está asociada con diversas controversias sobre su uso, así como vinculada a diversas alteraciones metabólicas y fisiológicas
- El parámetro fisiológico que presentó mayor número de correlaciones con significancia estadística fue el incremento de masa corporal, provenientes principalmente de los grupos de ratas que consumieron edulcorantes no nutritivos
- El parámetro bioquímico que presentó mayor número de correlaciones con significancia estadística fueron los triglicéridos séricos, provenientes principalmente de los grupos de ratas que consumieron edulcorantes no nutritivos
- Las correlaciones comprueban que los edulcorantes no nutritivos no son metabólicamente inertes

5.2. Recomendaciones

Al concluirse que los edulcorantes no son sustancias metabólicamente inertes será necesario seguir indagando para el esclarecimiento de los posibles mecanismos fisiológicos ocurridos en el metabolismo de las especies estudiadas.

Deben estudiarse ambos sexos ya que no presentan necesariamente el mismo comportamiento ante los edulcorantes, sean nutritivos o no nutritivos.

ANEXO 1. Identificación de normalidad de los datos

Tabla A1. Comportamiento del valor de normalidad de los grupos estudiados

Sexo	Grupo	Parámetro	Prueba	Estadístico	Valor-p	Comportamiento
H	Control	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.91528	0.305781	Normal
H	Control	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.749999	0.0039403	No normal
H	Control	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.679175	0.000648328	No normal
H	Control	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.678999	0.000645489	No normal
H	Control	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.900549	0.211935	Normal
H	Control	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.939315	0.528899	Normal
H	Control	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.983323	0.977749	Normal
H	Control	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.914829	0.302447	Normal
H	Control	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.944581	0.706199	Normal
H	Control	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.887389	0.341583	Normal
H	Control	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.959817	0.807391	Normal
H	Control	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.91186	0.480359	Normal
H	Control	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.84389	0.172799	Normal
H	Control	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.886093	0.508223	Normal
H	Control	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.86719	0.252168	Normal
H	Control	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.814225	0.10367	Normal
H	Sacarosa	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.901751	0.218497	Normal
H	Sacarosa	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.693969	0.000939183	No normal
H	Sacarosa	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.679775	0.000658102	No normal
H	Sacarosa	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.685526	0.000759822	No normal
H	Sacarosa	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.884693	0.140773	Normal
H	Sacarosa	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.936775	0.501235	Normal
H	Sacarosa	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.873227	0.104109	Normal
H	Sacarosa	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.937755	0.511806	Normal
H	Sacarosa	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.920177	0.53345	Normal
H	Sacarosa	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.935252	0.639643	Normal
H	Sacarosa	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.862539	0.234331	Normal
H	Sacarosa	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.965825	0.843593	Normal
H	Sacarosa	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.884771	0.328914	Normal
H	Sacarosa	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.957095	0.790259	Normal
H	Sacarosa	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.993798	0.987298	Normal
H	Sacarosa	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.821616	0.118037	Normal
H	Fructosa	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.924195	0.378103	Normal
H	Fructosa	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.684757	0.000745336	No normal
H	Fructosa	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.673995	0.000569884	No normal
H	Fructosa	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.669195	0.000505869	No normal

Sexo	Grupo	Parámetro	Prueba	Estadístico	Valor-p	Comportamiento
H	Fructosa	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.958606	0.756538	Normal
H	Fructosa	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.941938	0.558309	Normal
H	Fructosa	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.918915	0.333772	Normal
H	Fructosa	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.951433	0.756742	Normal
H	Fructosa	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.95542	0.7795	Normal
H	Fructosa	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.903127	0.423927	Normal
H	Fructosa	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.809479	0.0953073	Normal
H	Fructosa	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.901	0.412225	Normal
H	Fructosa	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.893799	0.373891	Normal
H	Fructosa	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.928822	0.593486	Normal
H	Fructosa	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.817188	0.109227	Normal
H	Fructosa	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.86956	0.261654	Normal
H	Glucosa	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.914899	0.346196	Normal
H	Glucosa	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.707424	0.00131952	No normal
H	Glucosa	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.697493	0.0010264	No normal
H	Glucosa	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.684858	0.000747231	No normal
H	Glucosa	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.992964	0.998921	Normal
H	Glucosa	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.87335	0.10445	Normal
H	Glucosa	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.949072	0.641813	Normal
H	Glucosa	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.958329	0.753238	Normal
H	Glucosa	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.963198	0.828031	Normal
H	Glucosa	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.949155	0.68144	Normal
H	Glucosa	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.911135	0.469354	Normal
H	Glucosa	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.8676	0.253791	Normal
H	Glucosa	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.965633	0.84247	Normal
H	Glucosa	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.975247	0.843467	Normal
H	Glucosa	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.827702	0.303161	Normal
H	Glucosa	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.833465	0.144859	Normal
H	Acesulfame	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.925325	0.388161	Normal
H	Acesulfame	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.690236	0.000855063	No normal
H	Acesulfame	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.680502	0.000670154	No normal
H	Acesulfame	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.774568	0.00749649	No normal
H	Acesulfame	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.823827	0.0277915	No Normal
H	Acesulfame	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.90168	0.218107	Normal
H	Acesulfame	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.981504	0.969298	Normal
H	Acesulfame	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.926399	0.397908	Normal
H	Acesulfame	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.916268	0.507779	Normal
H	Acesulfame	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.92822	0.589206	Normal
H	Acesulfame	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.993242	0.959393	Normal
H	Acesulfame	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.851718	0.196736	Normal

Sexo	Grupo	Parámetro	Prueba	Estadístico	Valor-p	Comportamiento
H	Acesulfame	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.959191	0.803491	Normal
H	Acesulfame	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.83157	0.140234	Normal
H	Acesulfame	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.847232	0.182695	Normal
H	Acesulfame	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.950612	0.689946	Normal
H	Sacarina	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.915725	0.309098	Normal
H	Sacarina	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.728371	0.00225269	No normal
H	Sacarina	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.693293	0.000923346	No normal
H	Sacarina	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.692987	0.000916276	No normal
H	Sacarina	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.915992	0.311105	Normal
H	Sacarina	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.942505	0.601954	Normal
H	Sacarina	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.951093	0.666089	Normal
H	Sacarina	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.884521	0.140142	Normal
H	Sacarina	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.903865	0.428024	Normal
H	Sacarina	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.958801	0.801046	Normal
H	Sacarina	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.835358	0.149616	Normal
H	Sacarina	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.93993	0.673239	Normal
H	Sacarina	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.896039	0.385594	Normal
H	Sacarina	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.895317	0.381797	Normal
H	Sacarina	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.92017	0.533402	Normal
H	Sacarina	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.914135	0.494287	Normal
H	Sucralosa	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.950529	0.659296	Normal
H	Sucralosa	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.723152	0.00197039	No normal
H	Sucralosa	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.68017	0.000664619	No normal
H	Sucralosa	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.690218	0.000854687	No normal
H	Sucralosa	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.894031	0.179386	Normal
H	Sucralosa	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.916422	0.314353	Normal
H	Sucralosa	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.944103	0.58317	Normal
H	Sucralosa	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.951389	0.669661	Normal
H	Sucralosa	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.979368	0.917863	Normal
H	Sucralosa	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.917778	0.618275	Normal
H	Sucralosa	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.942748	0.69329	Normal
H	Sucralosa	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.940362	0.676326	Normal
H	Sucralosa	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.856734	0.213497	Normal
H	Sucralosa	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.917665	0.516819	Normal
H	Sucralosa	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.965435	0.841309	Normal
H	Sucralosa	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.910291	0.46447	Normal
H	Mezcla	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.867825	0.0902133	Normal
H	Mezcla	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.765184	0.00585796	No normal
H	Mezcla	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.707909	0.00133587	No normal
H	Mezcla	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.719355	0.00178801	No normal

Sexo	Grupo	Parámetro	Prueba	Estadístico	Valor-p	Comportamiento
H	Mezcla	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.947821	0.626884	Normal
H	Mezcla	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.875359	0.110148	Normal
H	Mezcla	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.920139	0.343661	Normal
H	Mezcla	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.85751	0.0685289	Normal
H	Mezcla	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.942567	0.692006	Normal
H	Mezcla	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.951288	0.752264	Normal
H	Mezcla	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.79962	0.0798812	Normal
H	Mezcla	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.823657	0.122312	Normal
H	Mezcla	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.926705	0.578478	Normal
H	Mezcla	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.887298	0.341137	Normal
H	Mezcla	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.856866	0.213951	Normal
H	Mezcla	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.871601	0.270038	Normal
M	Control	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.923657	0.373384	Normal
M	Control	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.762857	0.00551148	No normal
M	Control	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.694857	0.00096042	No normal
M	Control	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.694055	0.000941232	No normal
M	Control	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.980023	0.961275	Normal
M	Control	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.927148	0.448463	Normal
M	Control	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.911471	0.278581	Normal
M	Control	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.964763	0.827521	Normal
M	Control	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.955047	0.777079	Normal
M	Control	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.962444	0.761743	Normal
M	Control	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.917023	0.512648	Normal
M	Control	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.969511	0.864745	Normal
M	Control	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.878941	0.301837	Normal
M	Control	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.909493	0.459875	Normal
M	Control	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.902875	0.422535	Normal
M	Control	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.931847	0.615132	Normal
M	Sacarosa	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.905922	0.24271	Normal
M	Sacarosa	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.801661	0.0153689	No normal
M	Sacarosa	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.694288	0.000946759	No normal
M	Sacarosa	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.75654	0.00467249	No normal
M	Sacarosa	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.885493	0.143749	Normal
M	Sacarosa	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.904855	0.236297	Normal
M	Sacarosa	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.907395	0.251809	Normal
M	Sacarosa	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.938104	0.515599	Normal
M	Sacarosa	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.974563	0.892539	Normal
M	Sacarosa	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.907027	0.445793	Normal
M	Sacarosa	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.95909	0.802855	Normal
M	Sacarosa	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.942621	0.69239	Normal

Sexo	Grupo	Parámetro	Prueba	Estadístico	Valor-p	Comportamiento
M	Sacarosa	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.876591	0.291376	Normal
M	Sacarosa	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.941881	0.68714	Normal
M	Sacarosa	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.96453	0.835974	Normal
M	Sacarosa	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.899681	0.405048	Normal
M	Fructosa	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.908481	0.258714	Normal
M	Fructosa	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.782196	0.00916791	No normal
M	Fructosa	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.75913	0.00499941	No normal
M	Fructosa	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.76393	0.00566861	No normal
M	Fructosa	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.966252	0.843744	Normal
M	Fructosa	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.857558	0.0686179	Normal
M	Fructosa	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.899555	0.206647	Normal
M	Fructosa	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.927247	0.449368	Normal
M	Fructosa	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.971914	0.87813	Normal
M	Fructosa	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.943645	0.650034	Normal
M	Fructosa	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.925044	0.566819	Normal
M	Fructosa	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.907256	0.447097	Normal
M	Fructosa	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	1.0	0.999889	Normal
M	Fructosa	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.892857	0.363113	Normal
M	Fructosa	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.836873	0.205946	Normal
M	Fructosa	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.926076	0.474109	Normal
M	Glucosa	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.870801	0.870801	Normal
M	Glucosa	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.703587	0.00119725	No normal
M	Glucosa	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.691216	0.00087637	No normal
M	Glucosa	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.753397	0.00430477	No normal
M	Glucosa	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.885868	0.145163	Normal
M	Glucosa	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.910688	0.273258	Normal
M	Glucosa	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.959241	0.764065	Normal
M	Glucosa	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.921686	0.356492	Normal
M	Glucosa	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.884473	0.327493	Normal
M	Glucosa	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.980697	0.924699	Normal
M	Glucosa	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.916791	0.614916	Normal
M	Glucosa	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.931765	0.61454	Normal
M	Glucosa	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.96552	0.841809	Normal
M	Glucosa	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.99342	0.985761	Normal
M	Glucosa	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.983014	0.936461	Normal
M	Glucosa	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.903603	0.426571	Normal
M	Acesulfame	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.939358	0.529375	Normal
M	Acesulfame	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.842059	0.0453107	No normal
M	Acesulfame	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.713812	0.00155218	No normal
M	Acesulfame	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.713538	0.0015414	No normal

Sexo	Grupo	Parámetro	Prueba	Estadístico	Valor-p	Comportamiento
M	Acesulfame	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.924508	0.380873	Normal
M	Acesulfame	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.933437	0.466229	Normal
M	Acesulfame	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.963014	0.807906	Normal
M	Acesulfame	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.937698	0.511189	Normal
M	Acesulfame	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.838812	0.341157	Normal
M	Acesulfame	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.847032	0.18209	Normal
M	Acesulfame	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.997274	0.998257	Normal
M	Acesulfame	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.902635	0.421204	Normal
M	Acesulfame	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.957253	0.791268	Normal
M	Acesulfame	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.851813	0.197043	Normal
M	Acesulfame	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.958966	0.802082	Normal
M	Acesulfame	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.88556	0.3327	Normal
M	Sacarina	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.865751	0.0853723	Normal
M	Sacarina	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.777494	0.00809745	No normal
M	Sacarina	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.695963	0.000987548	No normal
M	Sacarina	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.694952	0.00096272	No normal
M	Sacarina	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.93285	0.460244	Normal
M	Sacarina	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.988625	0.993781	Normal
M	Sacarina	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.923266	0.369987	Normal
M	Sacarina	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.976752	0.941425	Normal
M	Sacarina	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.916103	0.612567	Normal
M	Sacarina	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.801997	0.220362	Normal
M	Sacarina	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.980192	0.875579	Normal
M	Sacarina	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.876394	0.47387	Normal
M	Sacarina	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.921792	0.631907	Normal
M	Sacarina	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.964208	0.772803	Normal
M	Sacarina	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.883424	0.49879	Normal
M	Sacarina	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.789108	0.182599	Normal
M	Sucralosa	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.948593	0.636082	Normal
M	Sucralosa	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.711737	0.00147235	No normal
M	Sucralosa	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.672163	0.000544529	No normal
M	Sucralosa	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.672184	0.000544816	No normal
M	Sucralosa	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.957908	0.770096	Normal
M	Sucralosa	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.923522	0.372214	Normal
M	Sucralosa	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.954087	0.702254	Normal
M	Sucralosa	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.949915	0.682699	Normal
M	Sucralosa	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.966932	0.850029	Normal
M	Sucralosa	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.895836	0.384525	Normal
M	Sucralosa	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.814479	0.104137	Normal
M	Sucralosa	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.915375	0.502083	Normal

Sexo	Grupo	Parámetro	Prueba	Estadístico	Valor-p	Comportamiento
M	Sucralosa	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.802862	0.0846804	Normal
M	Sucralosa	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.971096	0.873609	Normal
M	Sucralosa	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.973583	0.88725	Normal
M	Sucralosa	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.927856	0.586616	Normal
M	Mezcla	Masa	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.862647	0.0785991	Normal
M	Mezcla	Bebida	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.695709	0.000981257	No normal
M	Mezcla	Energía	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.681858	0.000693233	No normal
M	Mezcla	Alimento	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.680558	0.000671097	No normal
M	Mezcla	Glucosa 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.896144	0.189395	Normal
M	Mezcla	Triglicéridos 2 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.962624	0.819569	Normal
M	Mezcla	Glucosa 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.980643	0.964757	Normal
M	Mezcla	Triglicéridos 4 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.962196	0.798561	Normal
M	Mezcla	Glucosa 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.884476	0.327506	Normal
M	Mezcla	Triglicéridos 9 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.957324	0.79172	Normal
M	Mezcla	Glucosa 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.950051	0.74393	Normal
M	Mezcla	Triglicéridos 12 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.863404	0.237572	Normal
M	Mezcla	Glucosa 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.95909	0.802855	Normal
M	Mezcla	Triglicéridos 14 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.969533	0.864873	Normal
M	Mezcla	Glucosa 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.965093	0.839302	Normal
M	Mezcla	Triglicéridos 16 meses	Estadístico W de Shapiro-Wilk	0.940294	0.675843	Normal

**Los valores en rojo y negritas son aquellos en donde existió un comportamiento no normal de los datos*

ANEXO 2. Identificación de datos atípicos

Tabla B1. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra - grupo control - aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.50135

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.070529	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.112981	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.200252	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.146635	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.105856	No sig.	No sig.

Tabla B2. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra -grupo control- ingesta de bebida

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados Sin supresión	Valores estudentizados Con supresión	Modificados Valor-Z DAM
2	3605.8	-1.03415	-1.16282	-0.773038
5	3605.8	-1.03415	-1.16282	-0.773038
1	3935.7	-0.95888	-1.06686	-0.718516
3	4182.9	-0.90248	-0.996852	-0.677662
4	4689.7	-0.78685	-0.857709	-0.593905
9	11876.9	0.852949	0.936569	0.593905
7	11883.9	0.854546	0.938496	0.595062
6	12097.7	0.903325	0.997891	0.630396
10	12345.4	0.959847	1.06808	0.671338
8	13160.6	1.14584	1.31131	0.806064

Tabla B3. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra -grupo control- ingesta de energía

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados Sin supresión	Valores estudentizados Con supresión	Modificados Valor-Z DAM
1	30749.0	-0.961717	-1.07043	-0.679097
3	31141.5	-0.948939	-1.05441	-0.669903
4	31154.1	-0.94853	-1.0539	-0.669608
5	31369.0	-0.941534	-1.04517	-0.664574
2	31369.0	-0.941534	-1.04517	-0.664574
6	88114.9	0.90559	1.00067	0.664574
9	88945.8	0.932636	1.0341	0.684036
7	89390.1	0.947099	1.05211	0.694443
10	90013.2	0.967381	1.07755	0.709038
8	90694.2	0.989548	1.1056	0.724989

Tabla B4. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo control- consumo de alimento

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
1	2365.3	-0.961409	-1.07004	-0.678987
3	2395.5	-0.948935	-1.05441	-0.670013
4	2396.5	-0.948522	-1.05389	-0.669715
5	2413.0	-0.941707	-1.04538	-0.664812
2	2413.0	-0.941707	-1.04538	-0.664812
6	6887.1	0.906261	1.0015	0.664812
9	6951.73	0.932955	1.03449	0.684018
7	6985.4	0.946863	1.05182	0.694025
10	7032.73	0.966413	1.07633	0.708091
8	7089.33	0.989788	1.1059	0.72491

Tabla B5. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo control- glucosa 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.79584

Valor-p = 0.5043

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.205882	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.323529	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.037037	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.205882	No sig.	No sig.

Tabla B6. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo control- triglicéridos 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.11458

Valor-p = 0.138095

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.103896	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.420168	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.402597	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.445378	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.393701	No sig.	No sig.

Tabla B7. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo control- glucosa 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.74581

Valor-p = 0.592833

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.290323	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.185185	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.387097	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.37037	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.25	No sig.	No sig.

Tabla B8. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo control- triglicéridos 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.19513

Valor-p = **0.0898821**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.495798	Significativo	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.210526	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.546218	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.302632	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.437037	No sig.	No sig.

Tabla B9. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo control- glucosa 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.38976

Valor-p = **0.610887**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.428571	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.142857	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.571429	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.785714	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.391304	No sig.	No sig.

Tabla B10. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo control- triglicéridos 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.64875

Valor-p = **0.129999**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.692308	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.351351	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.858974	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.648649	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.593407	No sig.	No sig.

Tabla B11. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo control- glucosa 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.52386

Valor-p = **0.334512**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.7	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.571429	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.8	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.857143	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.5	No sig.	No sig.

Tabla B12. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo control- triglicéridos 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.42672

Valor-p = 0.529792

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.370968	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0930233	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.774194	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.418605	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.348485	No sig.	No sig.

Tabla B13. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo control- glucosa 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.27239

Valor-p = 0.889689

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.111111	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.2	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.222222	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.9	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.181818	No sig.	No sig.

Tabla B14. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo control- triglicéridos 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.39992

Valor-p = 0.266888

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.684211	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.25	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.619048	No sig.	No sig.

Tabla B15. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo control- glucosa 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.24027

Valor-p = 0.971048

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.181818	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.181818	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.909091	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.272727	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.153846	No sig.	No sig.

Tabla B16. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo control- triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.61258

Valor-p = 0.182899

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.157895	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.578947	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.157895	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	1.0	Significativo	Significativo
1 aberrante en cada lado	0.536585	No sig.	No sig.

Tabla B17. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarosa- aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.24664

Valor-p = 0.0661778

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.484097	Significativo	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0867117	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.59542	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.397523	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.461492	No sig.	No sig.

Tabla B18. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarosa - ingesta de bebida

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados</i>		<i>Modificados</i>
		<i>Sin supresión</i>	<i>Con supresión</i>	<i>Valor-Z DAM</i>
2	10460.3	-0.976545	-1.08911	-0.678204
1	10470.3	-0.975747	-1.08811	-0.677643
4	10582.3	-0.966808	-1.07683	-0.671357
3	11254.9	-0.913127	-1.00995	-0.633608
5	11325.4	-0.907501	-1.00302	-0.629651
9	33763.0	0.883266	0.97334	0.629651
10	34162.9	0.91518	1.01249	0.652093
8	34754.1	0.962363	1.07124	0.685273
7	34944.1	0.977528	1.09036	0.695938
6	35243.1	1.00139	1.12068	0.712718

Tabla B19. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarosa - ingesta de energía

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados</i>		<i>Modificados</i>
		<i>Sin supresión</i>	<i>Con supresión</i>	<i>Valor-Z DAM</i>
1	36452.0	-0.961628	-1.07032	-0.686184
2	36470.8	-0.961132	-1.06969	-0.685829
4	36885.9	-0.950183	-1.05597	-0.677986
3	37367.9	-0.937471	-1.04011	-0.668882
5	37578.6	-0.931914	-1.0332	-0.664902
9	107977.	0.924766	1.02434	0.664902
10	108287.	0.932931	1.03446	0.67075
7	108300.	0.933299	1.03492	0.671014
8	109112.	0.954694	1.06162	0.686338
6	110702.	0.99664	1.11462	0.71638

Tabla B20. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra - grupo sacarosa - consumo de alimento

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
3	1428.6	-0.966088	-1.07592	-0.676417
5	1435.8	-0.960741	-1.0692	-0.672583
1	1459.0	-0.943513	-1.04764	-0.660232
2	1461.7	-0.941508	-1.04514	-0.658794
4	1478.0	-0.929404	-1.03008	-0.650116
7	3920.2	0.884136	0.974401	0.650116
8	3988.1	0.934558	1.03648	0.686266
10	4013.4	0.953345	1.05993	0.699736
9	4038.1	0.971687	1.08298	0.712886
6	4072.9	0.997529	1.11576	0.731414

Tabla B21. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra - grupo sacarosa - glucosa 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.87153

Valor-p = 0.387828

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.421053	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.447368	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.0454545	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.421053	No sig.	No sig.

Tabla B22. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarosa - triglicéridos 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.6749

Valor-p = 0.734969

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.206731	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.117647	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.235577	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.144385	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.186957	No sig.	No sig.

Tabla B23. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarosa - glucosa 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.71999

Valor-p = 0.642284

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.222222	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0666667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.222222	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.133333	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.210526	No sig.	No sig.

**Tabla B24. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarosa
- triglicéridos 4 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.51828

Valor-p = **1.0**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.174419	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0273973	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.215116	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.0684932	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.170455	No sig.	No sig.

**Tabla B25. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarosa
- glucosa 9 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.571

Valor-p = **0.25037**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.727273	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.823529	Significativo	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.909091	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.882353	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.56	No sig.	No sig.

**Tabla B26. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarosa
- triglicéridos 9 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.34401

Valor-p = **0.715893**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.361111	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.35514	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.388889	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.971963	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.267123	No sig.	No sig.

**Tabla B27. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarosa
- glucosa 12 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.64584

Valor-p = **0.13404**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.892857	Significativo	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.8	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	1.0	Significativo	Significativo
2 aberrantes por izquierda	0.8	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.625	No sig.	No sig.

Tabla B28. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarosa - triglicéridos 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.3965

Valor-p = **0.595831**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.693182	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.649351	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.704545	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.987013	Significativo	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.442029	No sig.	No sig.

Tabla B29. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarosa - glucosa 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.54604

Valor-p = **0.29397**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.5	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.166667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.9	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.454545	No sig.	No sig.

Tabla B30. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarosa - triglicéridos 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.35909

Valor-p = **0.680736**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.407407	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.421687	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.962963	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.457831	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.301724	No sig.	No sig.

Tabla B31. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarosa - glucosa 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.40933

Valor-p = **0.567512**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.5625	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.5	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.75	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.785714	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.391304	No sig.	No sig.

Tabla B32. Identificación de valores atípicos del grupo de hembra- grupo sacarosa - triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.69791

Valor-p = 0.0682705

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.181818	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.71875	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.636364	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.84375	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.676471	No sig.	No sig.

Tabla B33. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa - aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.91269

Valor-p = 0.33285

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.330948	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.12922	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.372987	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.142026	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.301058	No sig.	No sig.

Tabla B34. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa - ingesta de bebida

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
4	10584.8	-0.966213	-1.07608	-0.677353
3	10584.8	-0.966213	-1.07608	-0.677353
2	10850.8	-0.941549	-1.04519	-0.659704
5	10935.3	-0.933714	-1.03544	-0.654097
1	10935.3	-0.933714	-1.03544	-0.654097
8	30651.6	0.894416	0.986964	0.654097
6	30916.1	0.918941	1.01713	0.671647
10	31367.7	0.960814	1.06929	0.701611
7	31531.8	0.97603	1.08846	0.712499
9	31695.4	0.991199	1.1077	0.723354

Tabla B35. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa - ingesta de energía

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
4	35974.7	-0.957265	-1.06484	-0.6745
3	35974.7	-0.957265	-1.06484	-0.6745
2	36402.3	-0.945567	-1.0502	-0.666167
5	36484.8	-0.94331	-1.04738	-0.664559
1	36624.7	-0.939482	-1.04261	-0.661833
8	104546.	0.918743	1.01689	0.661833
6	105391.	0.941867	1.04558	0.678304
7	105673.	0.94959	1.05523	0.683806
10	105953.	0.957253	1.06482	0.689264
9	106618.	0.975436	1.08771	0.702216

Tabla B36. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa - consumo de alimento

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados
		Sin supresión	Con supresión	Valor-Z DAM
3	1814.6	-0.952343	-1.05867	-0.675942
4	1814.6	-0.952343	-1.05867	-0.675942
5	1822.3	-0.948296	-1.05361	-0.673058
2	1823.6	-0.947613	-1.05276	-0.672571
1	1833.1	-0.942621	-1.04652	-0.669013
8	5405.5	0.934561	1.03649	0.669013
7	5411.0	0.937451	1.04008	0.671073
10	5433.5	0.949274	1.05483	0.6795
6	5444.7	0.955159	1.0622	0.683695
9	5466.8	0.966772	1.07678	0.691973

Tabla B37. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa - glucosa 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.57239

Valor-p = 0.976893

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.210526	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.263158	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.4	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.210526	No sig.	No sig.

Tabla B38. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa - triglicéridos 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.91155

Valor-p = 0.334293

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.337931	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0588235	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.386207	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.117647	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.324503	No sig.	No sig.

Tabla B39. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa - glucosa 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.61042

Valor-p = 0.881989

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.0	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.16129	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.0384615	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.354839	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.16129	No sig.	No sig.

Tabla B40. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa - triglicéridos 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.73013

Valor-p = 0.322332

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.2	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.428571	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.28	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.542857	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.375	No sig.	No sig.

Tabla B41. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa - glucosa 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.4807

Valor-p = 0.417864

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.714286	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.6	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.714286	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	1.0	Significativo	Significativo
1 aberrante en cada lado	0.5	No sig.	No sig.

Tabla B42. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa - triglicéridos 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.59679

Valor-p = 0.207728

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.674419	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.3	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.697674	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.95	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.591837	No sig.	No sig.

Tabla B43. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa - glucosa 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.17039

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.181818	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.1	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.181818	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	1.0	Significativo	Significativo
1 aberrante en cada lado	0.166667	No sig.	No sig.

**Tabla B44. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa
- triglicéridos 12 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.34272

Valor-p = 0.718931

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.285714	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.137931	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.828571	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.344828	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.25641	No sig.	No sig.

**Tabla B45. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa
- glucosa 14 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.22984

Valor-p = 0.997916

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.25	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.666667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.5	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.25	No sig.	No sig.

**Tabla B46. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa
- triglicéridos 14 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.59977

Valor-p = 0.202967

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.461538	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.695652	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.769231	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.826087	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.551724	No sig.	No sig.

**Tabla B47. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa
- glucosa 16 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.06904

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.25	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.25	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	1.0	Significativo	Significativo
1 aberrante en cada lado	0.25	No sig.	No sig.

Tabla B48. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo fructosa - triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.66604

Valor-p = **0.106853**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.722222	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.819444	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.766667	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.634146	No sig.	No sig.

Tabla B49. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.60509

Valor-p = **0.777191**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0730198	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.19027	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.57302	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.208649	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.178862	No sig.	No sig.

Tabla B50. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - ingesta de bebida

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
1	11021.6	-0.973425	-1.08517	-0.686205
2	11097.6	-0.966855	-1.07689	-0.681507
3	11184.3	-0.959361	-1.06747	-0.676147
4	11627.9	-0.921016	-1.01969	-0.648725
5	11706.4	-0.91423	-1.01131	-0.643872
9	32537.7	0.886426	0.977196	0.643872
7	32552.3	0.887688	0.978737	0.644775
6	33006.5	0.926949	1.02704	0.672853
10	33151.9	0.939518	1.04266	0.681841
8	34942.6	1.09431	1.24182	0.792538

Tabla B51. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - ingesta de energía

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
1	39422.2	-0.980067	-1.09357	-0.693349
2	39920.4	-0.967803	-1.07808	-0.684606
3	40199.6	-0.960931	-1.06944	-0.679707
4	41984.6	-0.916986	-1.01471	-0.648377
5	42132.2	-0.913352	-1.01023	-0.645786
7	115721.	0.898255	0.991668	0.645786
9	116642.	0.920942	1.0196	0.66196
6	117083.	0.931805	1.03306	0.669705
10	117630.	0.945257	1.04981	0.679295
8	121595.	1.04288	1.17415	0.748895

Tabla B52. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - consumo de alimento

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados
		Sin supresión	Con supresión	Valor-Z DAM
1	1068.4	-0.976032	-1.08847	-0.69883
2	1073.2	-0.971574	-1.08284	-0.695648
3	1079.1	-0.966093	-1.07593	-0.691736
5	1133.8	-0.915281	-1.01261	-0.655474
4	1136.6	-0.91268	-1.0094	-0.653618
7	3108.5	0.919071	1.01729	0.653618
8	3128.3	0.937463	1.0401	0.666744
6	3132.5	0.941365	1.04496	0.669528
10	3147.5	0.955299	1.06237	0.679472
9	3183.2	0.988461	1.10422	0.703139

Tabla B53. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - glucosa 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.75679

Valor-p = 0.572577

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.302326	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.189189	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.348837	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.351351	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.26	No sig.	No sig.

Tabla B54. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - triglicéridos 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.88519

Valor-p = 0.368953

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.207207	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0276243	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.468468	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.0331492	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.202643	No sig.	No sig.

Tabla B55. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - glucosa 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.81161

Valor-p = 0.478336

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.142857	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.25	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.178571	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.40625	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.222222	No sig.	No sig.

Tabla B56. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - triglicéridos 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.79815

Valor-p = **0.500431**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.264957	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0652174	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.376068	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.163043	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.252033	No sig.	No sig.

Tabla B57. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - glucosa 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.23109

Valor-p = **0.994689**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.230769	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.285714	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.692308	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.571429	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.235294	No sig.	No sig.

Tabla B58. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - triglicéridos 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.3363

Valor-p = **0.436538**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.636364	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.384615	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.518519	No sig.	No sig.

Tabla B59. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - glucosa 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.53281

Valor-p = **0.317952**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.52	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0769231	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.68	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.692308	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.5	No sig.	No sig.

Tabla B60. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - triglicéridos 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.65782

Valor-p = **0.11768**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.811966	Significativo	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.639344	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	1.0	Significativo	Significativo
2 aberrantes por izquierda	0.639344	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.608974	No sig.	No sig.

Tabla B61. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - glucosa 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.47995

Valor-p = 0.419367

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.6	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.4	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.666667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.9	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.473684	No sig.	No sig.

Tabla B62. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - triglicéridos 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.16784

Valor-p = 0.885769

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.387097	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.441176	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.326087	No sig.	No sig.

Tabla B63. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - glucosa 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.41421

Valor-p = 0.228764

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.666667	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.666667	No sig.	No sig.

Tabla B64. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo glucosa - triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.58084

Valor-p = 0.233803

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.513699	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0273973	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.89726	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.232877	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.506757	No sig.	No sig.

Tabla B65. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo acesulfame K- aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.83332

Valor-p = 0.44406

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.154853	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0583232	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.504907	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.173755	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.14715	No sig.	No sig.

Tabla B66. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo acesulfame K - ingesta de bebida

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
5	5383.9	-0.955588	-1.06274	-0.678531
4	5383.9	-0.955588	-1.06274	-0.678531
2	5404.3	-0.952051	-1.05831	-0.675997
1	5404.3	-0.952051	-1.05831	-0.675997
3	5566.6	-0.923913	-1.02328	-0.655837
9	16126.3	0.906833	1.0022	0.655837
8	16197.7	0.919211	1.01746	0.664706
7	16231.3	0.925037	1.02467	0.668879
10	16264.5	0.930792	1.03181	0.673003
6	16994.3	1.05732	1.19299	0.763655

Tabla B67. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo acesulfame K - ingesta de energía

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
5	31113.3	-0.967339	-1.0775	-0.676036
4	31113.3	-0.967337	-1.0775	-0.676035
3	31250.5	-0.962973	-1.07201	-0.672965
1	32531.7	-0.922208	-1.02117	-0.644285
2	32534.3	-0.922125	-1.02107	-0.644227
9	90092.7	0.909272	1.0052	0.644227
10	90684.3	0.928095	1.02846	0.65747
7	91891.8	0.966516	1.07646	0.6845
8	91913.2	0.967197	1.07732	0.684979
6	92029.7	0.970904	1.08199	0.687587

Tabla B68. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo acesulfame K - consumo de alimento

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
1	472.8	-1.30979	-1.54548	-1.18977
2	472.8	-1.30979	-1.54548	-1.18977
3	2403.9	-0.664063	-0.715395	-0.64962
5	2408.7	-0.662457	-0.713567	-0.648277
4	2408.7	-0.662457	-0.713567	-0.648277
9	7044.0	0.887511	0.97852	0.648277
10	7093.4	0.90403	0.998756	0.662095
7	7182.1	0.933689	1.03541	0.686905
6	7193.9	0.937635	1.04031	0.690206
8	7218.0	0.945694	1.05036	0.696947

Tabla B69. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo acesulfame K - glucosa 2 meses

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
2	55.0	-0.997768	-1.11606	-1.05391
1	59.0	-0.806807	-0.881339	-0.716656
8	60.0	-0.759067	-0.825059	-0.632344
9	61.0	-0.711327	-0.769587	-0.548031
5	64.0	-0.568107	-0.607352	-0.295094
6	71.0	-0.233926	-0.245885	0.295094
3	74.0	-0.0907062	-0.0950689	0.548031
10	100.0	1.15054	1.31774	2.74016
4	106.0	1.43698	1.74394	3.24603
7	109.0	1.5802	1.99033	3.49897

**Tabla B70. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo
acesulfame K - triglicéridos 2 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.01943

Valor-p = **0.215411**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.244444	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.540741	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.117647	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.244444	No sig.	No sig.

**Tabla B71. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo
acesulfame K - glucosa 4 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.74777

Valor-p = **0.589186**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.27027	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.205882	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.324324	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.382353	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.227273	No sig.	No sig.

**Tabla B72. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo
acesulfame K - triglicéridos 4 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.51491

Valor-p = **1.0**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0754717	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0576923	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.358491	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.0769231	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.0714286	No sig.	No sig.

**Tabla B73. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo
acesulfame K - glucosa 9 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.53759

Valor-p = **0.309223**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.866667	Significativo	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.818182	Significativo	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.933333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.909091	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.541667	No sig.	No sig.

**Tabla B74. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo
acesulfame K - triglicéridos 9 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.54742

Valor-p = **0.29151**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.571429	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.372093	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.936508	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.465116	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.455696	No sig.	No sig.

Tabla B75. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo acesulfame K - glucosa 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.1619

Valor-p = 0.901613

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.5	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.5	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.333333	No sig.	No sig.

Tabla B76. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo acesulfame K - triglicéridos 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.12933

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0344828	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.282051	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.965517	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.307692	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.275	No sig.	No sig.

Tabla B77. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo acesulfame K - glucosa 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.30151

Valor-p = 0.817719

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.315789	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.1875	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.631579	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.625	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.272727	No sig.	No sig.

Tabla B78. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo acesulfame K - triglicéridos 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.48422

Valor-p = 0.410866

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.425926	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.138889	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	1.0	Significativo	Significativo
2 aberrantes por izquierda	0.138889	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.389831	No sig.	No sig.

Tabla B79. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo acesulfame K - glucosa 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.67933

Valor-p = 0.0900923

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.823529	Significativo	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.625	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	1.0	Significativo	Significativo
2 aberrantes por izquierda	0.625	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.636364	No sig.	No sig.

Tabla B80. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo acesulfame K - triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.09545

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.333333	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.25	No sig.	No sig.

Tabla B81. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina- aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.97438

Valor-p = 0.260742

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.0521978	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.453249	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.362637	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.46355	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.44	No sig.	No sig.

Tabla B82. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina - ingesta de bebida

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados Sin supresión	Valores estudentizados Con supresión	Modificados Valor-Z DAM
5	6589.5	-0.99036	-1.10663	-0.679226
3	6630.0	-0.984774	-1.09953	-0.675284
4	6630.0	-0.984774	-1.09953	-0.675284
1	7339.2	-0.886943	-0.977826	-0.606249
2	7388.2	-0.880183	-0.969582	-0.60148
10	19746.4	0.824577	0.902508	0.60148
9	20200.9	0.887274	0.97823	0.645721
8	20488.5	0.926947	1.02704	0.673716
7	20789.1	0.968413	1.07885	0.702977
6	21886.7	1.11982	1.27601	0.809819

Tabla B83. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina - ingesta de energía

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados Sin supresión	Valores estudentizados Con supresión	Modificados Valor-Z DAM
5	32427.2	-0.970175	-1.08107	-0.688963
3	32676.0	-0.962326	-1.07119	-0.683351
4	32676.0	-0.962326	-1.07119	-0.683351
1	33842.5	-0.925531	-1.02528	-0.657048
2	34036.2	-0.919421	-1.01772	-0.65268
9	91922.3	0.90659	1.0019	0.65268
10	92302.5	0.918583	1.01669	0.661254
8	92555.4	0.926561	1.02656	0.666957
7	93224.4	0.947664	1.05282	0.682043
6	96163.6	1.04038	1.1709	0.748324

**Tabla B84. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina
- consumo de alimento**

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados
		Sin supresión	Con supresión	Valor-Z DAM
5	2494.4	-0.969642	-1.0804	-0.687697
3	2513.5	-0.961996	-1.07078	-0.682235
4	2513.5	-0.961996	-1.07078	-0.682235
1	2603.2	-0.926087	-1.02597	-0.656585
2	2618.1	-0.920122	-1.01859	-0.652325
9	7180.6	0.906351	1.00161	0.652325
10	7212.2	0.919001	1.0172	0.661361
8	7231.2	0.926607	1.02662	0.666794
7	7285.1	0.948185	1.05347	0.682206
6	7513.7	1.0397	1.17002	0.747575

**Tabla B85. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina
- glucosa 2 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.52353

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.136364	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0952381	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.136364	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.142857	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.125	No sig.	No sig.

**Tabla B86. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina
- triglicéridos 2 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.88023

Valor-p = 0.304903

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.166667	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.318182	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.185185	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.530303	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.28	No sig.	No sig.

**Tabla B87. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina
- glucosa 4 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.48491

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.0769231	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.04	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.192308	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.36	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.0740741	No sig.	No sig.

**Tabla B88. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina
- triglicéridos 4 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.78932

Valor-p = **0.515301**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.168224	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.175926	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.336449	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.240741	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.150794	No sig.	No sig.

**Tabla B89. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina
- glucosa 9 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.56708

Valor-p = **0.257081**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.3	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.5625	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.4	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.9375	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.473684	No sig.	No sig.

**Tabla B90. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina
- triglicéridos 9 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.33002

Valor-p = **0.74898**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.338983	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.327586	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.864407	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.465517	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.25641	No sig.	No sig.

**Tabla B91. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina
- glucosa 12 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.19713

Valor-p = **1.0**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0454545	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.125	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.272727	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.791667	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.12	No sig.	No sig.

**Tabla B92. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina
- triglicéridos 12 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.49097

Valor-p = **0.397522**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.527273	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.1875	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.636364	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.8125	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.47541	No sig.	No sig.

**Tabla B93. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina
- glucosa 14 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.27615

Valor-p = **0.880282**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.25	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.533333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.6	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.25	No sig.	No sig.

**Tabla B94. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina
- triglicéridos 14 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.58691

Valor-p = **0.223763**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.555556	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.130435	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.8	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.521739	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.520833	No sig.	No sig.

**Tabla B95. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina
- glucosa 16 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.27992

Valor-p = **0.8709**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.25	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.25	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.875	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.375	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.2	No sig.	No sig.

Tabla B96. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sacarina - triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.54511

Valor-p = 0.295647

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.868421	Significativo	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.814815	Significativo	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.921053	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.925926	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.55	No sig.	No sig.

Tabla B97. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa- aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.89719

Valor-p = 0.352888

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0323054	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.245132	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.152717	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.504009	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.239106	No sig.	No sig.

Tabla B98. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa- ingesta de bebida

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
5	3964.6	-1.02068	-1.14543	-0.691832
4	3964.6	-1.02068	-1.14543	-0.691832
1	4548.6	-0.900066	-0.993889	-0.606557
3	4562.1	-0.897278	-0.99047	-0.604586
2	4598.1	-0.889843	-0.981369	-0.599329
8	12807.0	0.8056	0.879905	0.599329
10	13203.1	0.88741	0.978396	0.657168
9	13660.3	0.981838	1.09581	0.723928
7	13865.2	1.02416	1.14991	0.753847
6	13891.3	1.02955	1.15687	0.757658

Tabla B99. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - ingesta de energía

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
1	32704.9	-0.960101	-1.0684	-0.67668
3	32890.8	-0.954064	-1.06083	-0.67232
2	33091.4	-0.94755	-1.05268	-0.667617
5	33320.3	-0.940116	-1.0434	-0.662249
4	33320.3	-0.940116	-1.0434	-0.662249
8	89804.5	0.894157	0.986646	0.662249
10	91279.8	0.942066	1.04583	0.696843
9	91320.5	0.943387	1.04748	0.697798
6	92256.0	0.973767	1.0856	0.719734
7	92711.9	0.988572	1.10436	0.730425

Tabla B100. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - consumo de alimento

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
4	2365.4	-0.98821	-1.1039	-0.690112
5	2365.4	-0.98821	-1.1039	-0.690112
1	2515.8	-0.927353	-1.02754	-0.647146
3	2530.1	-0.921567	-1.02038	-0.643061
2	2545.5	-0.915336	-1.01268	-0.638662
8	7016.7	0.893858	0.986281	0.638662
10	7140.0	0.943749	1.04793	0.673886
9	7144.3	0.945489	1.0501	0.675114
6	7207.7	0.971143	1.08229	0.693226
7	7245.5	0.986438	1.10165	0.704025

Tabla B101. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - glucosa 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.9955

Valor-p = 0.238751

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.225806	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.2	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.580645	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.266667	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.189189	No sig.	No sig.

Tabla B102. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - triglicéridos 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.18574

Valor-p = 0.0947723

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.433333	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.055556	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.575	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.208333	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.419355	No sig.	No sig.

Tabla B103. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - glucosa 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.67981

Valor-p = 0.724479

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.257143	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.16129	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.257143	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.258065	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.225	No sig.	No sig.

Tabla B104. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - triglicéridos 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.03994

Valor-p = 0.196708

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.460674	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.283582	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.516854	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.358209	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.37963	No sig.	No sig.

Tabla B105. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - glucosa 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.35471

Valor-p = 0.690901

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.384615	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.272727	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.692308	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.636364	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.3125	No sig.	No sig.

Tabla B106. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - triglicéridos 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.39642

Valor-p = 0.276203

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.75	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.875	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.636364	No sig.	No sig.

Tabla B107. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - glucosa 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.56374

Valor-p = 0.262829

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.6	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.8	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.666667	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.5	No sig.	No sig.

Tabla B108. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - triglicéridos 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.5678

Valor-p = 0.255839

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.617021	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.765957	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.740741	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.517857	No sig.	No sig.

Tabla B109. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - glucosa 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.68258

Valor-p = 0.0861369

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.761905	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.444444	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.904762	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.666667	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.64	No sig.	No sig.

Tabla B110. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - triglicéridos 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.3374

Valor-p = 0.731475

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0833333	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.405405	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.875	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.486486	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.384615	No sig.	No sig.

Tabla B111. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - glucosa 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.35844

Valor-p = 0.682238

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.3	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.363636	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.5	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.818182	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.285714	No sig.	No sig.

Tabla B112. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo sucralosa - triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.61451

Valor-p = 0.179933

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.642857	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.857143	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.6	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.545455	No sig.	No sig.

Tabla B113. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla - aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.87478

Valor-p = **0.38328**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.225836	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.129572	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.366171	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.144201	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.2025	No sig.	No sig.

Tabla B114. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla - ingesta de bebida

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
2	7475.8	-1.04281	-1.17407	-0.675832
1	7475.8	-1.04281	-1.17407	-0.675832
3	7515.8	-1.03888	-1.16896	-0.673168
5	10134.8	-0.781309	-0.851174	-0.498807
4	10134.8	-0.781309	-0.851174	-0.498807
6	25119.5	0.692397	0.747798	0.498807
8	26154.2	0.794157	0.866342	0.567693
9	28849.2	1.0592	1.19546	0.747114
7	28870.2	1.06127	1.19817	0.748512
10	29061.7	1.0801	1.22297	0.761261

Tabla B115. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla - ingesta de energía

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
4	31555.9	-0.964184	-1.07353	-0.6745
5	31555.9	-0.964184	-1.07353	-0.6745
2	32425.5	-0.936667	-1.03911	-0.654147
1	32425.5	-0.936667	-1.03911	-0.654147
3	32594.8	-0.93131	-1.03245	-0.650185
10	88154.5	0.826792	0.905155	0.650185
8	90031.9	0.886199	0.976919	0.694125
9	91394.8	0.929326	1.02999	0.726023
7	94520.0	1.02822	1.15515	0.799168
6	95602.6	1.06248	1.19975	0.824507

Tabla B116. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla - consumo de alimento

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
4	2227.8	-0.977829	-1.09074	-0.6745
5	2227.8	-0.977829	-1.09074	-0.6745
2	2347.1	-0.926196	-1.02611	-0.636591
1	2347.1	-0.926196	-1.02611	-0.636591
3	2359.3	-0.920916	-1.01957	-0.632714
10	6341.6	0.802599	0.876343	0.632714
8	6544.9	0.890586	0.982278	0.697315
9	6611.5	0.91941	1.01771	0.718478
7	6862.8	1.02817	1.15509	0.798332
6	7001.5	1.0882	1.2337	0.842406

**Tabla B117. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla
- glucosa 2 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.57906

Valor-p = **0.9598**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.230769	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.047619	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.269231	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.142857	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.222222	No sig.	No sig.

**Tabla B118. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla
- triglicéridos 2 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.52712

Valor-p = **1.0**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0786517	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.00606061	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.134831	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.0727273	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.0782123	No sig.	No sig.

**Tabla B119. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla
- glucosa 4 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.89919

Valor-p = **0.350251**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.307692	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.4375	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.692308	Significativo	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.5	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.35	No sig.	No sig.

**Tabla B120. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla
- triglicéridos 4 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.00038

Valor-p = **0.233857**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0487805	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.1875	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.0731707	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.65625	Significativo	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.18	No sig.	No sig.

**Tabla B121. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla
- glucosa 9 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.24065

Valor-p = **0.970072**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.222222	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.363636	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.888889	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.454545	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.307692	No sig.	No sig.

**Tabla B122. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla
- triglicéridos 9 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.53634

Valor-p = **0.311501**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.584158	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.311475	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.732673	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.754098	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.491667	No sig.	No sig.

**Tabla B123. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla
- glucosa 12 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.19312

Valor-p = **1.0**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0588235	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.111111	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.176471	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.888889	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.105263	No sig.	No sig.

**Tabla B124. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla
- triglicéridos 12 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.12508

Valor-p = **1.0**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0555556	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0629921	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.777778	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.283465	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.0597015	No sig.	No sig.

**Tabla B125. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla
- glucosa 14 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.50935

Valor-p = **0.361896**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.833333	Significativo	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.8	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	1.0	Significativo	Significativo
2 aberrantes por izquierda	0.8	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.5	No sig.	No sig.

**Tabla B126. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla
- triglicéridos 14 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.64214

Valor-p = **0.13923**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.65	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.820513	Significativo	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.85	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.897436	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.615385	No sig.	No sig.

**Tabla B127. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla
- glucosa 16 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.65903

Valor-p = **0.116062**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.222222	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.708333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.888889	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.75	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.653846	No sig.	No sig.

**Tabla B128. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas hembra- grupo mezcla
- triglicéridos 16 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.65376

Valor-p = **0.123149**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.227273	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.666667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.636364	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.823529	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.607143	No sig.	No sig.

**Tabla B129. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho- grupo control-
aumento de masa**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.35591

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0860832	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0377644	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.0961263	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.265358	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.0831025	No sig.	No sig.

**Tabla B130. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control-
ingesta de bebida**

Valores ordenados

		<i>Valores estudentizados</i>	<i>Valores estudentizados</i>	<i>Modificados</i>
<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Sin supresión</i>	<i>Con supresión</i>	<i>Valor-Z DAM</i>
8	4945.0	-1.03225	-1.16037	-0.677526
10	4975.0	-1.02777	-1.15457	-0.6745
9	4975.0	-1.02777	-1.15457	-0.6745
6	6480.6	-0.802871	-0.876666	-0.522628
7	6480.6	-0.802871	-0.876666	-0.522628
5	16842.9	0.745009	0.808643	0.522628
4	16859.5	0.747489	0.811533	0.524303
1	18702.1	1.02273	1.14806	0.710168
3	19059.6	1.07613	1.21772	0.746229
2	19234.0	1.10218	1.25233	0.763821

**Tabla B131. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control-
ingesta de energía**

Valores ordenados

		<i>Valores estudentizados</i>	<i>Valores estudentizados</i>	<i>Modificados</i>
<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Sin supresión</i>	<i>Con supresión</i>	<i>Valor-Z DAM</i>
8	46246.2	-0.980794	-1.09449	-0.678471
10	46535.1	-0.975097	-1.08729	-0.6745
9	46535.1	-0.975097	-1.08729	-0.6745
6	50131.6	-0.904181	-0.998942	-0.625065
7	50131.6	-0.904181	-0.998942	-0.625065
4	141081.	0.889165	0.980541	0.625065
5	141983.	0.906953	1.00235	0.637464
1	144800.	0.962495	1.0714	0.676182
2	145870.	0.983607	1.09805	0.6909
3	146556.	0.997132	1.11525	0.700328

**Tabla B132. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control-
consumo de alimento**

Valores ordenados

		<i>Valores estudentizados</i>	<i>Valores estudentizados</i>	<i>Modificados</i>
<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Sin supresión</i>	<i>Con supresión</i>	<i>Valor-Z DAM</i>
8	3557.4	-0.980056	-1.09356	-0.678391
10	3579.7	-0.974477	-1.0865	-0.6745
9	3579.7	-0.974477	-1.0865	-0.6745
6	3856.3	-0.905274	-1.00029	-0.626232
7	3856.3	-0.905274	-1.00029	-0.626232
4	11033.5	0.890393	0.982042	0.626232
5	11107.1	0.908807	1.00463	0.639075
1	11317.2	0.961372	1.06999	0.675739
2	11404.4	0.983188	1.09752	0.690956
3	11454.8	0.995798	1.11355	0.699751

Tabla B133. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control - glucosa 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.92153

Valor-p = **0.321774**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.4	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.28	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.433333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.52	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.324324	No sig.	No sig.

Tabla B134. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control - triglicéridos 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.58396

Valor-p = **0.825256**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0434783	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.266667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.217391	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.283333	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.258065	No sig.	No sig.

Tabla B135. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control - glucosa 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.74768

Valor-p = **0.589355**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.275862	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.0952381	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.344828	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.275862	No sig.	No sig.

Tabla B136. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control - triglicéridos 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.01603

Valor-p = **0.218628**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.452381	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.394737	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.52381	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.394737	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.333333	No sig.	No sig.

Tabla B137. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control - glucosa 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.28388

Valor-p = **0.861073**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.478261	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.368421	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.478261	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	1.0	Significativo	Significativo
1 aberrante en cada lado	0.366667	No sig.	No sig.

Tabla B138. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control - triglicéridos 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.29624

Valor-p = **0.543366**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.583333	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.375	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.466667	No sig.	No sig.

Tabla B139. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control - glucosa 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.33018

Valor-p = **0.748593**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.285714	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0909091	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.714286	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.454545	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.266667	No sig.	No sig.

Tabla B140. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control - triglicéridos 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.41858

Valor-p = **0.547346**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.5	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.290323	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.613636	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.83871	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.415094	No sig.	No sig.

Tabla B141. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control - glucosa 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.31236

Valor-p = **0.79134**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.25	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.142857	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.875	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.285714	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.222222	No sig.	No sig.

Tabla B142. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control - triglicéridos 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.60979

Valor-p = **0.187205**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.294118	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.625	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.588235	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.84375	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.540541	No sig.	No sig.

Tabla B143. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control - glucosa 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.1585

Valor-p = **1.0**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.133333	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.133333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.666667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.466667	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.117647	No sig.	No sig.

Tabla B144. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo control - triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.28304

Valor-p = **0.863157**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.368421	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.142857	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.473684	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.857143	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.333333	No sig.	No sig.

Tabla B145. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa- aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.65852

Valor-p = **0.770691**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.134774	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0333626	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.348527	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.127744	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.130866	No sig.	No sig.

Tabla B146. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - ingesta de bebida

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
7	11440.5	-1.09772	-1.24638	-0.9519
8	11483.0	-1.09465	-1.24228	-0.949358
6	11915.3	-1.06342	-1.20098	-0.923508
10	16962.5	-0.698684	-0.755022	-0.621662
9	16962.5	-0.698682	-0.75502	-0.62166
5	37752.2	0.803665	0.877608	0.62166
2	38152.8	0.832614	0.912123	0.645617
1	38182.0	0.834724	0.914652	0.647364
4	39089.5	0.900303	0.99418	0.701636
3	44369.4	1.28185	1.50401	1.0174

Tabla B147. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - ingesta de energía

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
7	51376.5	-0.962389	-1.07127	-0.675118
8	51464.7	-0.960711	-1.06916	-0.673882
6	51508.9	-0.95987	-1.06811	-0.673262
10	53212.3	-0.927462	-1.02768	-0.649373
9	53212.3	-0.927462	-1.02768	-0.649373
4	145820.	0.834461	0.914337	0.649373
5	151095.	0.934835	1.03683	0.72336
1	153135.	0.97364	1.08544	0.751964
2	153230.	0.975448	1.08773	0.753297
3	155546.	1.01951	1.14392	0.785777

Tabla B148. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - consumo de alimento

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
10	1914.2	-1.07871	-1.22112	-0.747163
9	1914.22	-1.0787	-1.22111	-0.747157
6	2431.57	-0.862579	-0.948207	-0.591403
7	2482.36	-0.841358	-0.922614	-0.576109
8	2483.69	-0.840804	-0.921949	-0.57571
4	6308.2	0.756863	0.822481	0.57571
3	6395.0	0.793124	0.86512	0.601843
1	7004.1	1.04757	1.18026	0.785221
5	7013.9	1.05167	1.1856	0.788171
2	7016.9	1.05292	1.18724	0.789074

Tabla B149. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - glucosa 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.09101

Valor-p = 0.155057

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.3	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.3	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.725	Significativo	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.325	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.230769	No sig.	No sig.

Tabla B150. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - triglicéridos 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.6468

Valor-p = 0.796919

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.119718	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.015748	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.380282	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.0472441	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.118056	No sig.	No sig.

Tabla B151. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - glucosa 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.47713

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.236842	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0333333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.289474	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.1	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.230769	No sig.	No sig.

Tabla B152. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - triglicéridos 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.09277

Valor-p = 0.153748

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.385714	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.173077	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.471429	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.307692	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.341772	No sig.	No sig.

Tabla B153. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - glucosa 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.41698

Valor-p = 0.550808

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.631579	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.631579	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.947368	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.684211	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.387097	No sig.	No sig.

Tabla B154. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - triglicéridos 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.55722

Valor-p = **0.27417**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.531646	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.097561	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.734177	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.609756	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.506024	No sig.	No sig.

Tabla B155. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - glucosa 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.36678

Valor-p = **0.663025**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.4	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.181818	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.6	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.727273	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.352941	No sig.	No sig.

Tabla B156. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - triglicéridos 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.50313

Valor-p = **0.373821**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.506849	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.181818	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.69863	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.681818	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.45679	No sig.	No sig.

Tabla B157. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - glucosa 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.59164

Valor-p = **0.216032**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.6	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	1.0	Significativo	Significativo
2 aberrantes por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.5	No sig.	No sig.

Tabla B158. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - triglicéridos 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.29694

Valor-p = 0.828877

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.16129	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.277778	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.516129	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.694444	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.243902	No sig.	No sig.

Tabla B159. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - glucosa 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.48098

Valor-p = 0.417307

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.416667	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.611111	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.916667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.666667	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.478261	No sig.	No sig.

Tabla B160. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarosa - triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.32679

Valor-p = 0.756664

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0126582	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.380952	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.848101	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.47619	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.377953	No sig.	No sig.

Tabla B161. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.25855

Valor-p = 0.0614031

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.536686	Significativo	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.29523	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.598817	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.405941	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.449455	No sig.	No sig.

Tabla B162. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - ingesta de bebida

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
9	10581.6	-0.924272	-1.02372	-0.6745
10	10581.6	-0.924272	-1.02372	-0.6745
6	10963.0	-0.885397	-0.975939	-0.633917
7	11043.0	-0.877242	-0.966002	-0.625404
8	11043.0	-0.877242	-0.966002	-0.625404
5	22798.1	0.320933	0.338356	0.625404
4	23755.6	0.418529	0.443256	0.727288
2	31326.6	1.19023	1.37264	1.53288
1	32160.4	1.27521	1.49426	1.62161
3	32241.9	1.28352	1.50647	1.63028

Tabla B163. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - ingesta de energía

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
6	52995.0	-0.926299	-1.02623	-0.677918
8	53316.8	-0.919074	-1.01729	-0.671082
7	53316.8	-0.919074	-1.01729	-0.671082
9	53640.1	-0.911812	-1.00833	-0.664212
10	53640.1	-0.911812	-1.00833	-0.664212
5	116163.	0.492234	0.523537	0.664212
4	116930.	0.509447	0.542441	0.680498
3	146661.	1.17712	1.35438	1.31221
2	147695.	1.20033	1.3868	1.33417
1	148079.	1.20894	1.39893	1.34232

Tabla B164. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - consumo de alimento

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
6	3089.9	-0.935332	-1.03745	-0.680645
8	3107.4	-0.928647	-1.02915	-0.674504
7	3107.42	-0.928639	-1.02914	-0.674496
9	3173.82	-0.903277	-0.997831	-0.651194
10	3173.82	-0.903277	-0.997831	-0.651194
4	6885.0	0.514258	0.547735	0.651194
5	6910.6	0.524036	0.558512	0.660178
3	8532.4	1.1435	1.30813	1.22933
1	8689.5	1.20351	1.39127	1.28446
2	8716.6	1.21386	1.40589	1.29397

Tabla B165. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - glucosa 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.90717

Valor-p = 0.339886

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.295455	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.162162	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.5	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.297297	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.26	No sig.	No sig.

Tabla B166. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - triglicéridos 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.93072

Valor-p = **0.310524**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.147059	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.564706	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.103448	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.147059	No sig.	No sig.

Tabla B167. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - glucosa 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.18073

Valor-p = **0.0974565**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.425532	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.15625	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.489362	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.21875	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.384615	No sig.	No sig.

Tabla B168. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - triglicéridos 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.51861

Valor-p = **0.985245**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.262626	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.130952	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.323232	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.238095	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.236364	No sig.	No sig.

Tabla B169. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - glucosa 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.33069

Valor-p = **0.74738**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.5	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.388889	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.545455	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.944444	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.37931	No sig.	No sig.

Tabla B170. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - triglicéridos 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.28307

Valor-p = **0.578483**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.272727	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.529412	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.45	No sig.	No sig.

Tabla B171. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - glucosa 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.22474

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.25	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.4	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	1.0	Significativo	Significativo
2 aberrantes por izquierda	0.4	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.333333	No sig.	No sig.

Tabla B172. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - triglicéridos 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.62009

Valor-p = 0.17145

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.778523	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.582278	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.838926	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.886076	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.594872	No sig.	No sig.

Tabla B173. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - glucosa 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.0

Valor-p = 1.0

Tabla B174. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - triglicéridos 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.13389

Valor-p = 0.363113

Tabla B175. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - glucosa 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.14799

Valor-p = 0.205946

Tabla B176. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo fructosa - triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.1193

Valor-p = 0.474108

Tabla B177. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa - aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.87832

Valor-p = 0.37836

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.309283	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0025413	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.325121	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.0918043	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.30874	No sig.	No sig.

Tabla B178. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa - ingesta de bebida

Valores ordenados				
<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
10	12283.2	-0.995669	-1.11338	-0.703782
9	12506.5	-0.980331	-1.0939	-0.693061
8	12508.9	-0.980166	-1.0937	-0.692946
7	13281.5	-0.927099	-1.02723	-0.655852
6	14353.0	-0.853502	-0.937237	-0.604408
5	39530.8	0.875865	0.964327	0.604408
2	40003.1	0.908306	1.00401	0.627084
4	40786.0	0.96208	1.07088	0.664672
3	41195.4	0.9902	1.10642	0.684328
1	41342.7	1.00032	1.11931	0.6914

Tabla B179. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa - ingesta de energía

Valores ordenados				
<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
6	55324.0	-0.960837	-1.06932	-0.67551
9	55492.1	-0.958076	-1.06585	-0.67349
8	55498.4	-0.957972	-1.06572	-0.673414
10	56845.2	-0.93584	-1.03808	-0.657225
7	57416.2	-0.926457	-1.02643	-0.650362
1	165626.	0.851798	0.935181	0.650362
2	170309.	0.928754	1.02928	0.706652
4	172531.	0.965261	1.07488	0.733356
5	173557.	0.982134	1.09619	0.745698
3	175328.	1.01123	1.13328	0.766984

Tabla B180. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa - consumo de alimento

Valores ordenados				
<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
6	1672.2	-1.08528	-1.22983	-0.734783
9	2017.4	-0.923075	-1.02224	-0.614217
8	2017.5	-0.923028	-1.02218	-0.614182
7	2026.0	-0.919035	-1.01725	-0.611213
10	2161.7	-0.855272	-0.939373	-0.563818
1	5390.3	0.661784	0.7128	0.563818
2	5999.3	0.947942	1.05317	0.77652
4	6027.8	0.961333	1.06994	0.786474
3	6171.3	1.02876	1.15585	0.836594
5	6335.4	1.10587	1.25726	0.893908

Tabla B181. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa - glucosa 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.56023

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.05	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.157895	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.2	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.05	No sig.	No sig.

Tabla B182. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa - triglicéridos 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.71463

Valor-p = 0.652878

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.108434	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0451613	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.39759	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.167742	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.104046	No sig.	No sig.

Tabla B183. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa - glucosa 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.55106

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.115385	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.178571	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.384615	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.178571	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.16129	No sig.	No sig.

Tabla B184. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa - triglicéridos 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.0988

Valor-p = 0.149298

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.40566	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0735294	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.561321	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.0808824	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.387387	No sig.	No sig.

**Tabla B185. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa
- glucosa 9 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.65125

Valor-p = 0.126565

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.692308	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.846154	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.666667	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.6	No sig.	No sig.

**Tabla B186. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa
- triglicéridos 9 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.46836

Valor-p = 0.442741

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.594595	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.516129	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.864865	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.677419	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.415094	No sig.	No sig.

**Tabla B187. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa
- glucosa 12 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.13497

Valor-p = 0.9734

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.333333	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.2	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.285714	No sig.	No sig.

**Tabla B188. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa
- triglicéridos 12 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.48291

Valor-p = 0.413472

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.485714	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.942857	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.407407	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.386364	No sig.	No sig.

**Tabla B189. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa
- glucosa 14 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.4946

Valor-p = 0.390407

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.555556	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.428571	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.888889	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.571429	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.416667	No sig.	No sig.

Tabla B190. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa - triglicéridos 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.35754

Valor-p = 0.68432

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.428571	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.362319	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.714286	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.681159	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.323529	No sig.	No sig.

Tabla B191. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa - glucosa 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.39782

Valor-p = 0.592909

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.428571	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.466667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.571429	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.866667	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.333333	No sig.	No sig.

Tabla B192. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo glucosa - triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.61869

Valor-p = 0.173563

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.758621	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.511628	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.781609	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.953488	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.605505	No sig.	No sig.

Tabla B193. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.86547

Valor-p = 0.396401

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.265829	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0223187	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.414804	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.0545567	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.261447	No sig.	No sig.

Tabla B194. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - ingesta de bebida

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
9	6606.8	-0.946112	-1.05088	-0.731758
10	6606.8	-0.946112	-1.05088	-0.731758
6	7613.4	-0.835255	-0.915288	-0.623062
7	7737.7	-0.821566	-0.898911	-0.60964
8	7795.7	-0.815178	-0.891295	-0.603377
4	18971.1	0.415571	0.440054	0.603377
5	19068.1	0.426253	0.451622	0.613851
3	20106.1	0.540568	0.57678	0.725938
2	26915.4	1.29048	1.51674	1.46123
1	30555.4	1.69135	2.20303	1.85429

Tabla B195. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - ingesta de energía

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
10	49014.4	-0.97934	-1.09265	-0.711093
9	49014.4	-0.97934	-1.09265	-0.711093
6	51315.6	-0.935161	-1.03723	-0.678174
7	52002.6	-0.921972	-1.02088	-0.668347
8	52371.4	-0.914891	-1.01213	-0.663071
5	145075.	0.864854	0.950962	0.663071
3	145252.	0.868252	0.955081	0.665603
4	145617.	0.875262	0.963593	0.670826
1	154878.	1.05306	1.18742	0.803306
2	155723.	1.06928	1.20869	0.815394

Tabla B196. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - consumo de alimento

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados Valor-Z DAM
		Sin supresión	Con supresión	
10	3770.34	-0.97853	-1.09162	-0.709794
9	3770.34	-0.97853	-1.09162	-0.709794
6	3947.4	-0.935427	-1.03757	-0.677683
7	4000.2	-0.922574	-1.02162	-0.668107
8	4028.6	-0.91566	-1.01308	-0.662957
5	11339.7	0.864112	0.950062	0.662957
3	11358.1	0.868591	0.955491	0.666294
4	11385.8	0.875334	0.963681	0.671317
1	12118.4	1.05367	1.18822	0.804179
2	12181.4	1.06901	1.20834	0.815604

Tabla B197. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - glucosa 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.91799

Valor-p = 0.326175

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.325	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0357143	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.475	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.0714286	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.317073	No sig.	No sig.

Tabla B198. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - triglicéridos 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.91864

Valor-p = 0.325362

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.42029	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.183673	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.434783	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.673469	Significativo	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.371795	No sig.	No sig.

Tabla B199. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - glucosa 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.5588

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.05	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0952381	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.3	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.285714	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.0909091	No sig.	No sig.

Tabla B200. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - triglicéridos 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.91714

Valor-p = 0.327245

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.367925	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.056338	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.481132	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.239437	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.354545	No sig.	No sig.

Tabla B201. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - glucosa 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.44338

Valor-p = 0.150998

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	1.0	Significativo	Significativo
1 aberrante por izquierda	1.0	Significativo	Significativo
1 aberrante en cada lado	0.75	No sig.	No sig.

Tabla B202. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - triglicéridos 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.4981

Valor-p = 0.38358

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.428571	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0857143	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.928571	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.2	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.40678	No sig.	No sig.

Tabla B203. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - glucosa 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.36802

Valor-p = 0.660169

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.444444	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.5	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.777778	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.7	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.357143	No sig.	No sig.

Tabla B204. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - triglicéridos 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.50389

Valor-p = 0.372363

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.448276	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0857143	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.793103	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.428571	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.42623	No sig.	No sig.

Tabla B205. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - glucosa 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.34269

Valor-p = 0.718999

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.363636	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.363636	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.909091	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.454545	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.266667	No sig.	No sig.

Tabla B206. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - triglicéridos 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.41618

Valor-p = 0.552563

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.25	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.833333	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.333333	No sig.	No sig.

Tabla B207. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - glucosa 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.45975

Valor-p = **0.460336**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.75	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.714286	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.875	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.857143	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.461538	No sig.	No sig.

Tabla B208. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo acesulfame K - triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.38178

Valor-p = **0.628849**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.3125	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0434783	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.78125	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.347826	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.30303	No sig.	No sig.

Tabla B209. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina- aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 2.23964

Valor-p = **0.069103**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.43528	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.083089	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.633353	Significativo	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.0879765	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.414089	No sig.	No sig.

Tabla B210. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina - ingesta de bebida

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados</i>		<i>Modificados</i>
		<i>Sin supresión</i>	<i>Con supresión</i>	<i>Valor-Z DAM</i>
6	5927.0	-0.97561	-1.08793	-0.682458
7	5984.5	-0.967721	-1.07798	-0.666542
3	7882.8	-0.70728	-0.764919	-0.141105
9	8250.67	-0.65681	-0.70714	-0.0392816
8	8250.67	-0.65681	-0.70714	-0.0392816
10	8534.5	-0.617869	-0.663073	0.0392816
1	20079.1	0.966014	1.07583	3.23475
4	20210.1	0.983986	1.09854	3.27101
2	22430.6	1.28863	1.51401	3.88563
5	22830.3	1.34347	1.59643	3.99627

Tabla B211. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina - ingesta de energía

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados
		Sin supresión	Con supresión	Valor-Z DAM
6	47811.9	-0.846992	-0.92939	-0.68794
7	48116.8	-0.84072	-0.921847	-0.66106
8	50713.8	-0.787298	-0.858237	-0.43211
9	50713.8	-0.787298	-0.858237	-0.43211
10	50979.5	-0.781832	-0.851791	-0.408686
3	60251.0	-0.591112	-0.633033	0.408686
1	143747.	1.12646	1.28497	7.76968
4	143827.	1.1281	1.28719	7.77672
5	146552.	1.18415	1.36416	8.01695
2	147154.	1.19654	1.38147	8.07003

Tabla B212. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina - consumo de alimento

Valores ordenados

Fila	Valor	Valores estudentizados		Modificados
		Sin supresión	Con supresión	Valor-Z DAM
6	3677.8	-0.845317	-0.927375	-0.687972
7	3701.3	-0.839181	-0.919999	-0.661028
8	3901.06	-0.78702	-0.857909	-0.431999
9	3901.06	-0.78702	-0.857909	-0.431999
10	3921.0	-0.781813	-0.851769	-0.409137
3	4634.7	-0.595454	-0.637895	0.409137
1	11231.0	1.12695	1.28564	7.97195
4	11238.1	1.12881	1.28815	7.98009
5	11448.9	1.18385	1.36374	8.22178
2	11496.2	1.1962	1.381	8.27601

Tabla B213. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina - glucosa 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.73572

Valor-p = 0.611848

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.172414	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.225806	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.172414	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.354839	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.194444	No sig.	No sig.

Tabla B214. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina - triglicéridos 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.79611

Valor-p = 0.503846

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	Estadístico	Prueba al 5%	Prueba al 1%
1 aberrante por derecha	0.333333	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.298701	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.407407	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.493506	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.259615	No sig.	No sig.

Tabla B215. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina - glucosa 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.86983

Valor-p = 0.390217

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0869565	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.222222	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.173913	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.518519	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.206897	No sig.	No sig.

Tabla B216. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina - triglicéridos 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.62965

Valor-p = 0.723532

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.2	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.142857	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.386667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.257143	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.176471	No sig.	No sig.

Tabla B217. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina - glucosa 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.36639

Valor-p = 0.356294

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.642857	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.285714	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.5625	No sig.	No sig.

Tabla B218. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina - triglicéridos 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.46444

Valor-p = 0.0948175

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.8125	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.25	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.764706	No sig.	No sig.

Tabla B219. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina - glucosa 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.27621

Valor-p = 0.596786

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.804878	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.764706	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.492537	No sig.	No sig.

**Tabla B220. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina
- triglicéridos 12 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.43491

Valor-p = 0.173573

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.857143	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.625	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.692308	No sig.	No sig.

**Tabla B221. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina
- glucosa 14 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.29976

Valor-p = 0.533972

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.529412	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.2	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.473684	No sig.	No sig.

**Tabla B222. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina
- triglicéridos 14 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.27448

Valor-p = 0.601376

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.55	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.357143	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.44	No sig.	No sig.

**Tabla B223. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina
- glucosa 16 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.01905

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.2	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.2	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.166667	No sig.	No sig.

**Tabla B224. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sacarina
- triglicéridos 16 meses**

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.4759

Valor-p = 0.0642612

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.5	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.888889	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.8	No sig.	No sig.

Tabla B225. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa- aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.88609

Valor-p = 0.367732

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.216239	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0699797	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.426068	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.25355	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.204197	No sig.	No sig.

Tabla B226. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa- ingesta de bebida

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
6	5023.1	-1.00324	-1.12305	-0.727878
7	5062.7	-0.997066	-1.11516	-0.723441
8	5191.43	-0.976992	-1.08968	-0.709017
10	5686.9	-0.899734	-0.993481	-0.653503
9	5953.4	-0.858178	-0.942884	-0.623643
2	17085.4	0.877637	0.966483	0.623643
5	17378.5	0.923341	1.02257	0.656483
3	17405.3	0.92752	1.02775	0.659486
1	17673.3	0.969309	1.07998	0.689514
4	18110.0	1.0374	1.16704	0.738444

Tabla B227. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - ingesta de energía

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
6	46176.8	-0.954838	-1.06179	-0.674709
8	46206.6	-0.954254	-1.06106	-0.674291
7	46571.8	-0.947107	-1.05212	-0.669187
10	46630.9	-0.94595	-1.05068	-0.66836
9	46893.1	-0.940819	-1.04428	-0.664695
1	141988.	0.920286	1.01879	0.664695
2	142875.	0.937642	1.04032	0.677092
3	143640.	0.952619	1.05902	0.687791
4	144251.	0.964563	1.07401	0.696322
5	144419.	0.967857	1.07815	0.698675

Tabla B228. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - consumo de alimento

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
6	3552.1	-0.954678	-1.06159	-0.6747
8	3554.36	-0.954118	-1.06089	-0.6743
7	3582.45	-0.947146	-1.05217	-0.669319
10	3587.0	-0.946015	-1.05076	-0.668511
9	3607.16	-0.94101	-1.04452	-0.664935
1	11105.9	0.920292	1.0188	0.664935
2	11175.8	0.937642	1.04032	0.677331
3	11236.1	0.95261	1.059	0.688025
4	11281.7	0.963928	1.07321	0.696112
5	11300.1	0.968496	1.07896	0.699375

Tabla B229. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - glucosa 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.80907

Valor-p = 0.401044

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.285714	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.444444	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.285714	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.444444	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.363636	No sig.	No sig.

Tabla B230. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - triglicéridos 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.66213

Valor-p = 0.762728

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.104167	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.122449	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.333333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.163265	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.111111	No sig.	No sig.

Tabla B231. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - glucosa 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.45946

Valor-p = 1.0

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0526316	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.0526316	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.315789	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.210526	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.05	No sig.	No sig.

Tabla B232. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - triglicéridos 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.91502

Valor-p = 0.263952

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.5	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.433333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.617647	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.466667	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.361702	No sig.	No sig.

Tabla B233. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - glucosa 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.41356

Valor-p = **0.55825**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.375	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.444444	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.5	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.888889	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.333333	No sig.	No sig.

Tabla B234. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - triglicéridos 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.5359

Valor-p = **0.312299**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.9	Significativo	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.928571	Significativo	Significativo
2 aberrantes por derecha	1.0	Significativo	Significativo
2 aberrantes por izquierda	0.928571	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.565217	No sig.	No sig.

Tabla B235. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - glucosa 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.68973

Valor-p = **0.0776422**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.684211	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.142857	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.894737	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.428571	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.65	No sig.	No sig.

Tabla B236. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - triglicéridos 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.38854

Valor-p = **0.613627**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.384615	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	1.0	Significativo	Significativo
2 aberrantes por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.294118	No sig.	No sig.

Tabla B237. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - glucosa 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.6909

Valor-p = 0.076276

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.6875	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.166667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.9375	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.647059	No sig.	No sig.

Tabla B238. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - triglicéridos 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.42081

Valor-p = 0.542511

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.68	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.619048	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.72	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.952381	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.447368	No sig.	No sig.

Tabla B239. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - glucosa 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.30676

Valor-p = 0.804927

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.333333	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.25	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.666667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.625	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.272727	No sig.	No sig.

Tabla B240. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo sucralosa - triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.32713

Valor-p = 0.755853

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0666667	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.333333	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.666667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.571429	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.318182	No sig.	No sig.

Tabla B241. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - aumento de masa

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.97326

Valor-p = 0.261944

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.243243	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.00996016	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.497906	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.0801793	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.241405	No sig.	No sig.

Tabla B242. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - ingesta de bebida

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
10	8118.6	-0.989731	-1.10583	-0.723902
9	8118.6	-0.989731	-1.10583	-0.723902
6	8710.8	-0.921864	-1.02074	-0.674247
7	8710.8	-0.921864	-1.02074	-0.674247
8	8757.47	-0.916516	-1.01413	-0.670334
4	24746.8	0.915894	1.01337	0.670334
2	24754.4	0.916765	1.01444	0.670971
3	24799.5	0.921934	1.02083	0.674753
5	25171.0	0.964508	1.07394	0.705902
1	25660.5	1.02061	1.14533	0.746946

Tabla B243. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - ingesta de energía

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
9	48707.5	-0.974535	-1.08657	-0.702086
10	48707.5	-0.974535	-1.08657	-0.702086
7	50806.5	-0.932872	-1.03439	-0.672033
6	50806.5	-0.932872	-1.03439	-0.672033
8	51087.2	-0.9273	-1.02748	-0.668014
3	144399.	0.924842	1.02443	0.668014
2	144556.	0.92797	1.02831	0.67027
4	145024.	0.937254	1.03984	0.676967
5	146785.	0.972196	1.08362	0.702172
1	147170.	0.979852	1.0933	0.707695

Tabla B244. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - consumo de alimento

Valores ordenados

<i>Fila</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores estudentizados Sin supresión</i>	<i>Valores estudentizados Con supresión</i>	<i>Modificados Valor-Z DAM</i>
9	3586.9	-0.973054	-1.0847	-0.699811
10	3586.9	-0.973054	-1.0847	-0.699811
7	3736.7	-0.933853	-1.03561	-0.671579
6	3736.7	-0.933853	-1.03561	-0.671579
8	3757.3	-0.928462	-1.02892	-0.667696
3	10842.8	0.92572	1.02552	0.667696
2	10856.4	0.929279	1.02993	0.670259
4	10894.4	0.939223	1.04229	0.677421
5	11016.6	0.971201	1.08237	0.700452
1	11038.2	0.976853	1.0895	0.704523

Tabla B245. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - glucosa 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.73925

Valor-p = **0.60514**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.0344828	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.176471	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.0689655	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.323529	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.171429	No sig.	No sig.

Tabla B246. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - triglicéridos 2 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.75166

Valor-p = **0.491337**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.291667	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.306122	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.4375	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.346939	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.238095	No sig.	No sig.

Tabla B247. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - glucosa 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.85656

Valor-p = **0.409254**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.333333	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.25	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.388889	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.3125	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.272727	No sig.	No sig.

Tabla B248. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - triglicéridos 4 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.57317

Valor-p = **0.974886**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.188976	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.18254	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.244094	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.34127	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.16	No sig.	No sig.

Tabla B249. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - glucosa 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.60939

Valor-p = **0.18783**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.888889	Significativo	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.8	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.888889	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	1.0	Significativo	Significativo
1 aberrante en cada lado	0.615385	No sig.	No sig.

Tabla B250. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - triglicéridos 9 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.3708

Valor-p = **0.653803**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.391304	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.363636	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.913043	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.454545	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.290323	No sig.	No sig.

Tabla B251. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - glucosa 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.55041

Valor-p = **0.286191**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.590909	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.357143	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.818182	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.642857	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.481481	No sig.	No sig.

Tabla B252. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - triglicéridos 12 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.67604

Valor-p = **0.0941541**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.8	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.548387	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.9	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.774194	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.643678	No sig.	No sig.

Tabla B253. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - glucosa 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.39586

Valor-p = **0.59727**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.4	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.181818	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.666667	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.636364	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.352941	No sig.	No sig.

Tabla B254. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - triglicéridos 14 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.44445

Valor-p = **0.492136**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.571429	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.538462	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.964286	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.576923	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.380952	No sig.	No sig.

Tabla B255. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - glucosa 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.2591

Valor-p = **0.923121**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.272727	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.272727	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.545455	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.727273	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.214286	No sig.	No sig.

Tabla B256. Identificación de valores atípicos del grupo de ratas macho - grupo mezcla - triglicéridos 16 meses

Prueba de Grubbs' (supone normalidad)

Estadístico de prueba = 1.40923

Valor-p = **0.567734**

Prueba de Dixon (supone normalidad)

	<i>Estadístico</i>	<i>Prueba al 5%</i>	<i>Prueba al 1%</i>
1 aberrante por derecha	0.425	No sig.	No sig.
1 aberrante por izquierda	0.115385	No sig.	No sig.
2 aberrantes por derecha	0.6	No sig.	No sig.
2 aberrantes por izquierda	0.730769	No sig.	No sig.
1 aberrante en cada lado	0.395349	No sig.	No sig.

Anexo 3. Residuos producidos en esta investigación, disposición controlada

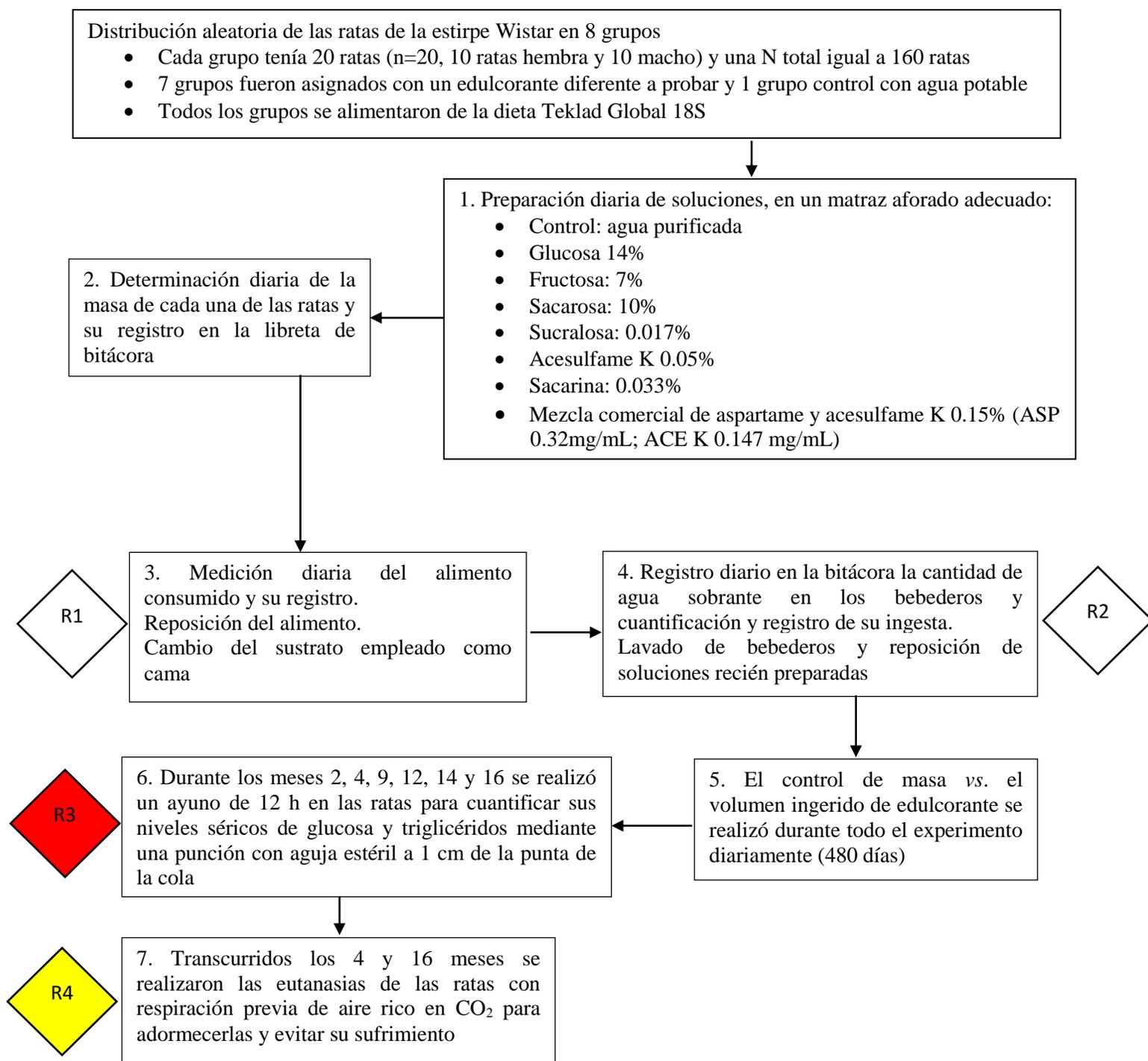


Figura A.3.1. Diagrama esquemático de la disposición controlada de residuos producidos en la investigación experimental (Mendoza-Pérez, 2021)

R1. El sustrato empleado como cama (aserrín) y restos de heces de los roedores. Son residuos orgánicos no peligrosos que son desechados por el personal de la UNEXA en el depósito correspondiente.

R2. Resto de las disoluciones de acesulfame K, fructosa, sacarosa, glucosa, sucralosa, sacarina y mezcla de acesulfame K y aspartame. Son residuos no peligrosos que se desechan en la tarja.

R3. Agujas usadas para la punción, torundas con sangre de los roedores, las tiras reactivas de las muestras sanguíneas para la medición de la glucosa y los triglicéridos séricos. Se almacenan en bolsas rojas de residuos biológico-infecciosos y son colocados en los contenedores *ad hoc* de la Unidad de Experimentación Animal (UNEXA). Se almacenan temporalmente hasta que una compañía recolectora los lleva a incineración.

R4. Partes de tejido y restos anatómicos. Se almacenan en bolsas amarillas para residuos biológico-infecciosos y se almacenan temporalmente a -20°C en la UNEXA. Son recolectados por una compañía de disposición de residuos biológico-infecciosos, a través de la Facultad de Química de la UNAM, para su incineración (Mendoza-Pérez, 2021).

En la siguiente página se presenta el diagrama de bloques de la disposición controlada de los residuos de la parte teórica de esta investigación.

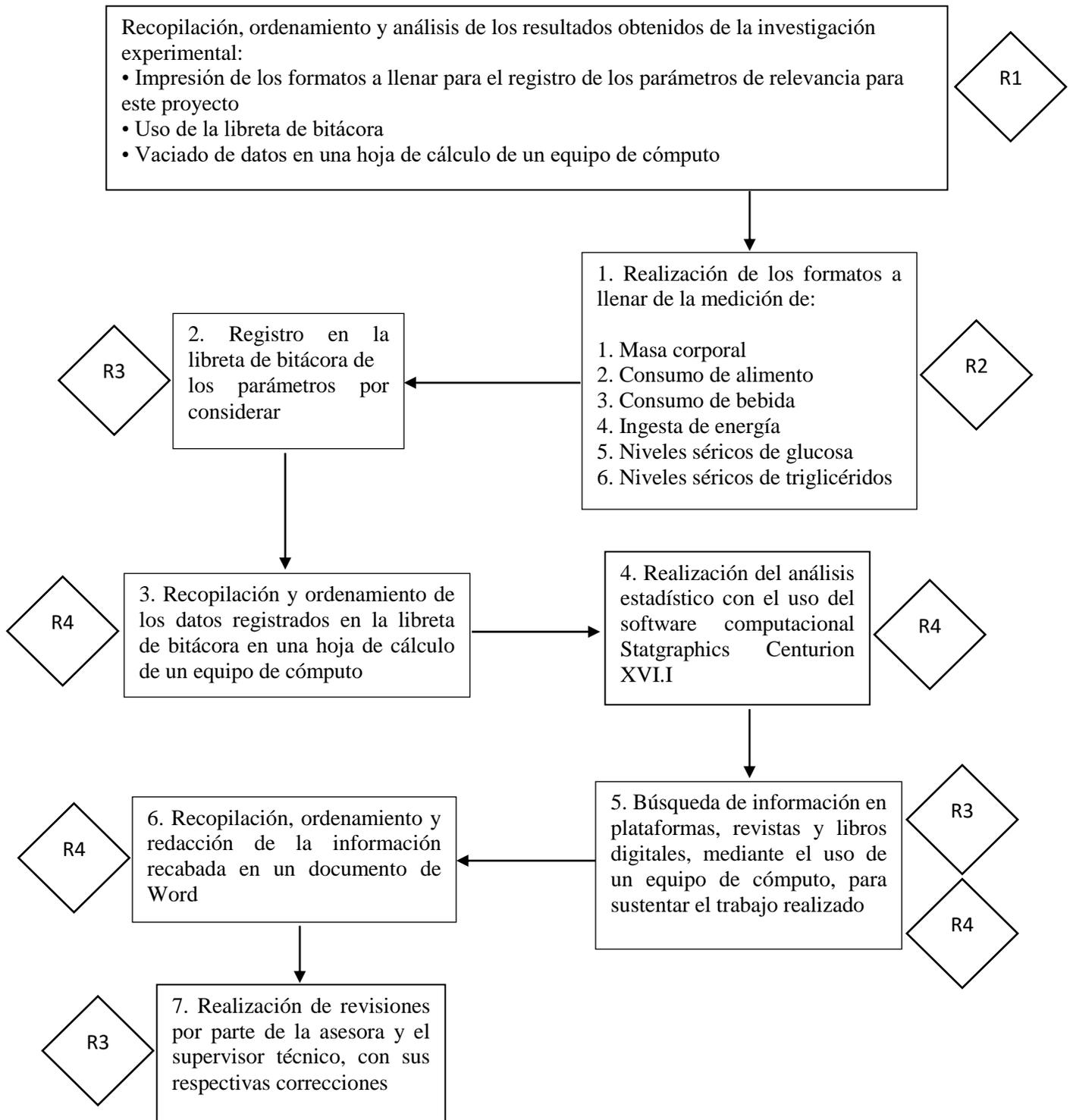


Figura A.3.2. Diagrama esquemático de la disposición controlada de residuos producidos en la investigación teórica

R1. Libreta de bitácora. Al concluir su uso en los archivos de los LIQAYQA, de acuerdo con los documentos de calidad correspondientes, se convertirá en un residuo no peligroso que se debe colocar en el depósito de residuos inorgánicos o se podría colocar en el depósito de residuos inorgánicos que se disponen para ser reciclados.

R2. Cartuchos o ‘tónér’ para la impresora e impresora. Al terminar su vida útil se transforman en un residuo peligroso que debe colocarse en el depósito de residuos electrónicos para que pueda ser recogido por una compañía de disposición de residuos electrónicos.

R3. Artículos de papelería: Hojas de papel, bolígrafos, lápices, sacapuntas, grapas, clips, entre otros. Cuando terminan su vida útil se consideran residuos inorgánicos no peligrosos que son desechados y/o reutilizados por el personal de los Laboratorios de Ingeniería Química y Química Ambiental en el depósito correspondiente.

R4. Computadoras personal y de regazo (*PC* o *laptop* y sus artículos como ratón, teclado, cámara, micrófono, audífonos, etc.). Al llegar a su obsolescencia o fallo se convierten en residuos peligrosos que deben desecharse en los depósitos de residuos electrónicos para que sean recogidos por una compañía de disposición de residuos electrónicos. De acuerdo con la Procuraduría Federal del Consumidor (2021) existen diferentes lugares donde se pueden reciclar los aparatos electrónicos. Algunas de las opciones se enlistan a continuación:

- Apple: Tiene un sistema de canje en el que se ofrecen créditos para comprar un nuevo dispositivo a cambio del anterior, para esto se deben cumplir con ciertos requisitos. Si no se cumplen la compañía recicla los dispositivos gratuitamente
- Programa Verde de ANATEL (Asociación Nacional de Telecomunicaciones): En este programa se ven involucrados las principales empresas de telefonía celular. Consiste en varios centros de acopio en todo el país para reciclar los dispositivos móviles y sus baterías
- Recicla Computadoras México: Empresa que se encuentra en la Ciudad de México con experiencia en procesos de reciclaje de computadoras
- Reciclatrón: Programa que promueve el correcto manejo, separación y reciclaje de residuos electrónicos y eléctricos que realiza la Secretaría del Medio Ambiente de la Ciudad de México (Procuraduría Federal del Consumidor, 2021)

Bibliografía

- Abou-Donia, B. M., El-Masry, M. E., Abdel-Rahman, A. A., McLendon, E. R., Schiffman, S. S. 2008. Splenda alters gut microflora and increases intestinal P-Glycoprotein and Cytochrome P-450 in male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 71(21), 1415-1429.
- Aguilar-Rivera, N. 2006. Lo dulce del azúcar. <https://www.uv.mx/cienciahombre/revistae/vol19num1/articulos/azucar/index.htm>
- Ahmad, Y. S., Friel, K. J., Mackay, S. D. 2020. Effect of sucralose and aspartame on glucose metabolism and gut hormones. *Nutrition Reviews*. 78(9), 725-746.
- Alim, N., Zahra, N., Hina, S., Kalim, I., Saeed, M. K., Safdar, A. 2016. Artificial sweeteners and their health effects. *Pakistan Journal of Food Sciences*. 26(3), 137-142.
- Ameer, F., Scanduzzi, L., Hasnain, S., Kalbacher, H., Zaidi, N. 2014. *De novo* lipogenesis in health and disease. *Metabolism*. 63(7), 895-902.
- Archivo General de la Nación. 2017. <https://www.gob.mx/agn/articulos/el-agnmex-exhibe-documento-original-de-1777-memoria-sobre-la-naturaleza-cultivo-y-beneficio-de-la-grana#:~:text=La%20obra%2C%20publicada%20en%20la,para%20la%20pigmentaci%C3%B3n%20de%20telas>.
- Ascensia. 2017. *Contour TS Guía del usuario*. https://www.ascensia.com.mx/siteassets/products/contour-ts/85676148_cntrts_ug_es_fpbp_v3_c.pdf
- Baduí-Dergal, S. 2006. Aditivos. En *Química de los alimentos*. Baduí-Dergal, S., ed. 4^a ed., Pearson Education, pp. 528-531. Ciudad de México, México.
- Barquera, S., Hernández-Barrera, L., Trejo-Valdivia, B., Shamah, T., Campos-Nonato, I., Rivera-Dommarco, J. 2020. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. Ensanut 2018-19. *Salud Pública de México*. 62(6), 682-692.
- Barrera-Cruz, A., Rodríguez-González, A., Molina-Ayala, M. A. 2013. Escenario actual de la obesidad en México. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 51(3), 292-299.
- Bellisle, F., Drewnowski, A. 2007. An intense sweetener, energy intake and the control of body 'weight'. *European Journal of Clinical Nutrition*. 61, 691-700.
- Bender, D. A., Mayes, P. A. 2016. Gluconeogénesis y control de la glucose en sangre. En *Bioquímica ilustrada*. Rodwell, V. W., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., Weil, P., eds. 30^a ed., McGraw-Hill, pp. 187-196. Ciudad de México, México.
- Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H., Lu, K. 2017b. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body 'weight' gain in CD-1 mice. *PLoS one*. 12(6), e0178426.
- Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H., Lu, K. 2017c. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. *Frontiers in Physiology*. 8, 487.
- Bian, X., Tu, P., Chi, L., Gao, B., Ru, H., Lu, K. 2017a. Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food and Chemical Toxicology*. 107, 530-539.

- Boakes, A. R., Kendig, D. M., Martire, I. S., Rooney, B. K. 2016. Sweetening yoghurt with glucose, but not with saccharin, promotes 'weight' gain and increased fat pad mass in rats. *Appetite*. 105, 114-128.
- Bocarsly, E. M., Powell, S. E., Avena, M. N., Hoebel, G. B. 2010. High fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: Increased body 'weight', body fat and triglyceride levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 97(1), 101-106.
- Canderel. 2021. *Descripcion Canderel Clásico*. https://www.canderel.com.mx/canderel_clasico
- Carocho, M., Morales, P., Ferreira, C. F. R. I. 2017. Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come. *Food and Chemical Toxicology*. 107, 302-317.
- Carraro-Foletto., K., Melo-Batista., B. A., Magagnin-Neves, A. de Matos-Feijó, F., Reis-Ballard, C., Marques-Ribeiro, M. F., Casaccia-Bertoluci, M. 2016. Sweet taste of saccharin induces 'weight' gain without increasing caloric intake, not related to insulin-resistance in Wistar rats. *Appetite*. 96, 604-610.
- Carvallo, P., Carvallo, E., Barbosa-da-Silva, S., Mandarim-de-Lacerda, C. A., Hernández, A., Del-Sol, M. 2019. Efectos metabólicos del consumo excesivo de fructosa añadida. *International Journal of Morphology*. 37(3), 1058-1066.
- Cascales, M. 2015. Lipogénesis "de novo" y termogénesis. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 13, 186-213.
- Castaño-López, M. Á., Díaz-Portillo, J., Paredes-Salido. F. 2014. Diagnóstico de laboratorio y seguimiento de la diabetes mellitus y del insulinoma. Pruebas de tolerancia a los hidratos de carbono. Control hormonal. En *La patología a través del laboratorio de análisis clínicos: Algunos aspectos experimentales*. Castaño-López, M. Á., Díaz-Portillo. J., Paredes-Salido. F., eds., 1ª ed., Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cádiz, pp. 216-260. Cádiz, España.
- Çengel, Y. A., Boles, M. A. 2009. Importancia de las dimensiones y unidades. En *Termodinámica*, Çengel, Y. A., Boles, M. A., eds. 7ª ed., Mc Graw Hill, pp. 3-9. Ciudad de México, México.
- Chakraborty, R., Das, A. 2019. Artificial Sweeteners. En *Encyclopedia of Food Chemistry*. Melton, L., Shahidi, F., Varelis, P., eds., 1ª ed., Elsevier Science, pp. 30-34. Oxford, Reino Unido.
- Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U., Chakraborty, R. 2014. Artificial sweeteners—A review. *Journal of Food Science and Technology*. 51(4), 611-621.
- Clark, M. A. 2003. Syrups. En: *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. Caballero, B., Trugo, L., Finglas, P. M., eds. 2ª ed., Academic Press, pp. 5711-5717. California, EE.UU.
- COFEPRIS. 2012. *Acuerdo por el que se determinan los aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, su uso y disposiciones sanitarias*. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5259470&fecha=16/07/2012
- CONADESUCA. 2017. *Perspectiva del Azúcar de Caña frente a la inclusión de Edulcorantes Artificiales*. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/201026/Nota_Febrero.pdf
- Cong, W. N., Wang, R., Cai, H., Daimon, M. C., Scheibye-Knudsen, M., Bohr, A. V., Martin, B. 2013. Long-term artificial sweetener acesulfame potassium treatment alters neurometabolic functions in C57BL/6J mice. *PLoS One*. 8(8), e70257.

- Cooper, J. M. 2012. ¿Se puede reemplazar el azúcar en los alimentos? *Revista Internacional del Azúcar* (International Sugar Journal). 114 (1365), 642-645. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/118788/TraduccionAzucar.pdf>
- Corder, B., Knobbe, A. 2018. The effects of the artificial sweetener sucralose on the gut bacteria *Escherichia coli* and *Enterobacter aerogenes*. *The Journal of Experimental Microbiology & Immunology*. 4, 1-9.
- Czarnecka, K., Pilarz, A., Rogut, A., Maj, P., Szymańska, J., Olejnik, Ł., Szymański, P. 2021. Aspartame true or false? Narrative review of safety analysis of general use in products. *Nutrients*. 13(6), 1957.
- Dagnino, S. J. 2014. Coeficiente de correlación lineal de Pearson. *Revista Chilena de Anestesia*. 43, 150-153.
- Das, A., Chakraborty, R. 2018. An introduction to sweeteners. En *Sweeteners Pharmacology, Biotechnology, and Applications*, Mérillon, J.M., Ramawat, K.G., eds. 1^a ed., Springer, pp. 1-13. Cham, Suiza.
- Davidson, L. T., Martin, A. A., Clark, K., Swithers, E. S. 2011. Intake of high intensity sweeteners alters the ability of sweet taste to signal caloric consequences: implications for the learned control of energy and body 'weight' regulation. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 64(7), 1430-1441.
- de-Matos-Feijó, F., Reis-Ballard, C., Carraro-Foletto, K., Melo-Batista, B. A. Magagnin-Neves, A., Marques-Ribeiro, M. F., Casaccia-Bertoluci, M. 2013. Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater 'weight' gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. *Appetite*. 60, 203-207.
- Devore, J. L. 2008. Regresión lineal simple y correlación. En *Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias*. Devore, J. L. ed. 7^a ed., Cengage Learning, pp. 485-493. Ciudad de México, México.
- DiaSys. 2015. *Diagnostic reagent for quantitative in vitro determination of glucose in serum or plasma on photometric systems*. <https://www.diasys-diagnostics.com> > download
- DOF. 2009. DIARIO OFICIAL (Primera Sección). Modificación del inciso 0, el encabezado de la Tabla 13, el último párrafo del Anexo B y el apartado Signo decimal de la Tabla 21 de la Norma Oficial Mexicana NOM-008-SCFI-2002, Sistema general de unidades de medida. CUARTO.- Se modifica el encabezado de la tabla 13 para quedar como sigue: Tabla 21 - Reglas para la escritura de los números y su signo decimal. Signo decimal. El signo decimal debe ser una coma sobre la línea (,) o un punto sobre la línea (.). Si la magnitud de un número es menor que la unidad, el signo decimal debe ser precedido por un cero. Diario Oficial de la Federación: Jueves 24 de septiembre de 2009. Poder Ejecutivo Federal. México D.F., México.
- Durán-Agüero, S., Blanco-Batten, E., Rodríguez-Noel, M. d. P., Cerdón-Arrivillaga, K., Salazar-de-Ariza, J., Record-Cornwall, J., Cereceda-Bujaico, M. d. P., Antezana-Almorza, S., Espinoza-Bernardo, S., Encina-Vega, C. 2015. Asociación entre edulcorantes no nutritivos y riesgo de obesidad en estudiantes universitarios de Latinoamérica. *Revista Médica Chile*. 143, 367-373.
- Durán-Agüero, S., Quijada-M., M., Silva-V., L., Almonacid-M., N., Berlanga-Z., M., Rodríguez-N., M. 2011. Niveles de ingesta diaria de edulcorantes no nutritivos en escolares de la región de Valparaíso. *Revista Chilena de Nutrición*. 38, 444-449.

- Durán-de-Bazúa, M. d. C. 2014. Aditivos: Negocios a la moda. Revista Virtual Pro (Colombia). No 154, 1-8. Noviembre. Tercera entrega. <https://www.virtualpro.co/editoriales/20141101-ed.pdf>
- Durán-Domínguez-de-Bazúa, M. d. C. 2017. Aditivos: Negocios a la moda. Parte IV. *RD-ICUAP*. 3(2), 1-31. <https://icup.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. *RD-ICUAP*. 6(18), 1-16. <http://rd.buap.mx/ojs-dm/index.php/rdicup/article/view/240>
- Dziak, M. 2020. *Hyperglycemia*. Salem Press Encyclopedia of Health. <http://eds.a.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/eds/detail/detail?vid=11&sid=1eed44f8-0b7b-462e-a4bf-ed163902de59%40sessionmgr101&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT11ZHMtbGl2ZQ%3d%3d#AN=125600426&db=ers>
- EFSA. 2019. Sweeteners. <https://www.efsa.europa.eu/es/topics/topic/sweeteners>
- Elmadfa, I., Muskat, E., Fritzsche, D. 2011. *Tabla de aditivos. Los números E*. Ed. Hispano Europea. Pp. 16-17. ISBN 978-84-255-1968-0. Barcelona, España.
- ENSANUT. 2018. *Presentación de resultados. Encuesta nacional de salud y nutrición*. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
- Escamilla-Vázquez, M. A. 2006. Efecto biológico de la adición de sacarosa, fructosa o edulcorantes artificiales al agua de beber mediante su suministro a ratas de laboratorio. *Proyecto de estancia estudiantil*. UNAM, Facultad de Química. Ciudad de México, México.
- FDA. 2018. Additional Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for Use in Food in the United States. <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/additional-information-about-high-intensity-sweeteners-permitted-use-food-united-states>
- FDA. 2020. *What does FDA regulate?* <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/what-does-fda-regulate>
- Feduchi, C. E. 2015. Metabolismo de compuestos nitrogenados. En *Bioquímica: Conceptos esenciales*. Feduchi, C. E. ed. 2ª ed., Editorial Médica Panamericana, pp. 323-347. Madrid, España.
- Fernández-Pachón, M. S., García, M. del C., Morales, M. L., Troncoso, A. M. 2012. Toxicología de los aditivos alimentarios. En *Toxicología Alimentaria*, Fernández-Pachón, M. S., García, M. del C., Morales, M. L., Troncoso, A. M., eds. 1ª ed., Díaz de Santos, pp. 453-462. Madrid, España.
- Fitch, C., Keim, S. K. 2012. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 112(5), 739-758.
- Freeman, S. V. 1996. Carbohidratos. En *Química clínica teoría, análisis y correlación*. Kaplan, A. L., Pesce, J. A., eds. 3ª ed., Mc Graw Hill, pp. 262-281. Ciudad de México, México.
- Galant, L. A., Kaufman, C. R., Wilson, D. J. 2015. Glucose: Detection and analysis. *Food Chemistry*. 188, 149-160.

- García-Almeida, J. M., Casado, F. G. M., García, A. J. 2013. A current and global review of sweeteners. Regulatory aspects. *Nutrición Hospitalaria*. 28(4), 17-31.
- García-Chávez, L. R. 2011. Análisis del mercado de los edulcorantes en México. <http://www.conadesuca.gob.mx/politica%20comercial/estudiosy analisis del sector/ analisis del mercado de edulcorantes en México.pdf>
- García-Garibay, M., Quintero-Ramírez, R., López-Munguía-Canales, A. 2013. Edulcorantes. En *Biotecnología alimentaria*. García-Garibay, M., Quintero-Ramírez, R., López-Munguía-Canales, A., eds. 1ª ed., Limusa, pp. 519-552. Ciudad de México, México.
- Gaw, A., Murphy, J. M., Srivastava, R., Cowan, A. R., O'Reilly, D. S. J. 2015. *Bioquímica clínica: Texto y atlas en color*. 5ª ed., Elsevier. Barcelona, España.
- Giannuzzi, L., Molina, O. S. 1995. Edulcorantes naturales y sintéticos: Aplicaciones y aspectos toxicológicos. *Acta Farmacéutica Bonaerense*. 14(2), 119-133.
- Glória, M. B. A. 2003. Sweeteners. En *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. Caballero, B., Trugo, L., Finglas, P. M., eds. 2ª ed., Academic Press, pp. 5695-5702. California, EE.UU.
- González-Filomeno, E. 2007. Efecto biológico de la adición de fructosa, sacarosa, sucralosa o aspartame al agua de beber mediante su suministro a ratas de laboratorio. *Tesis para obtener el título de químico de alimentos*, Ciudad de México: UNAM, Facultad de Química.
- González-Hernández, Á., Alegre-Martínez, E., Monreal-Marquiegui, I., Mugueta-Uriaque, C., Restituto-Aranguíbel, P., Varo-Cenarruzabeitia, N. 2014a. Metabolismo de la glucosa. Diabetes mellitus. Hipoglucemia. En *Principios de bioquímica clínica y patología molecular*. González-Hernández, Á., ed. 3ª ed., Elsevier Health Sciences, pp. 99-110. Barcelona, España.
- González-Hernández, Á., Alegre-Martínez, E., Monreal-Marquiegui, I., Mugueta-Uriaque, C., Restituto-Aranguíbel, P., Varo-Cenarruzabeitia, N. 2014b. Metabolismo lipídico. Dislipidemias. En *Principios de bioquímica clínica y patología molecular*. González-Hernández, Á., ed. 3ª ed., Elsevier Health Sciences Spain, pp. 111-122. Barcelona, España.
- Guarner, F., Malagelada, J. R. 2003. La flora bacteriana del tracto digestivo. *Gastroenterología y Hepatología*. 26 (S1), 1-5.
- Gugliucci, A., Rodríguez-Mortera, R. 2020. Fructosa, un factor clave modificable en la patogenia del síndrome metabólico, la esteatosis hepática y la obesidad. *Revista Médica del Uruguay*. 36(4), 204-233.
- 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 para obtener el título de química de alimentos*. UNAM, Facultad de Química, Ciudad de México. México.
- Hall, H. I., Voorstad, J. P., Chapman, M. J., Cocolas, H. G. 1983. Antihyperlipidemic activity of saccharin analogues in rodents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 72(10), 1192-1198.
- Harmon, A. 2019. 'Sweetener'. En *Encyclopedia of Health*. Salem Press. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ers&AN=87325079&lang=es&site=eds-live>

- Helal, G. E. E., Abdelaziz, A. M., El-Gamal, S. M. 2019b. Effects of Canderel® and the ameliorative role of stem cell enhancer on some physiological parameters in male albino rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 76(3), 3702-3708.
- Helal, G. E. E., Abdelaziz, A. M., Taha, M. N., El-Gama, S. M. 2019c. The influence of acesulfame-K and aspartame on some physiological parameters in male albino rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 75(1), 1976-1981.
- Helal, G. E. E., Al-Shamrani, A., Abdelaziz, A. M., El-Gamal, S. M. 2019a. Comparison between the effect of sucralose and sodium saccharin on some physiological parameters in male albino rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 74(7), 1552-1558.
- Hernández-Arroyo, E. 2006. Regresión y correlación. En *Manual de estadística*. Hernández-Arroyo, E., ed. 1ª ed., Editorial Universidad Cooperativa de Colombia, pp. 75-85. Bogotá, Colombia.
- Hernández-Ayón, H., Hernández-Ayón, F. J. 2013. La caña de azúcar en su contexto histórico. En *El sector cañero en Nayarit desde una perspectiva organizacional y ambiental, Nayarit*. Hernández-Ayón, F. J., Valencia-Ovalle, A. d. C., Toledo-González, J. A., Hernández-Ayón, H., eds. 1ª ed., Fundación Universitaria Andaluza Inca Garcilaso, pp. 3-19. Nayarit, México.
- Hines, W. W., Montgomery, D. C. 1996. Regresión lineal simple y correlación. En *Probabilidad y estadística para ingeniería*. Hines, W. W., Montgomery, D. C. eds. 2ª ed., Continental, pp. 548-553. Ciudad de México, México.
- Humphries, P., Pretorius, E. Naudé, H. 2008. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *European Journal of Clinical Nutrition*. 62, 451-462.
- IALIMENTOS. 2015. La magia de los jarabes de maíz. <https://www.revistaialimentos.com/ediciones/ed-5/la-magia-de-los-jarabez-de-maiz/>
- Ibi, D., Suzuki, F., Hiramatsu, M. 2018. Effect of Ace K (acesulfame potassium) on brain function under dietary restriction in mice. *Physiology & Behavior*. 188, 291-297.
- IMSS. 2018. *Diagnóstico y tratamiento del 'sobrepeso' y obesidad exógena. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica*. <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/046GER.pdf>
- Ionescu, E., Rohner-Jeanrenaud, F., Proietto, J., Rivest, R. W., Jeanrenaud, B. 1988. Taste-induced changes in plasma insulin and glucose turnover in lean and genetically obese rats. *Diabetes*. 37(6), 773-779.
- Keim N. L., Havel, P. J. 2013. Fructose: Absorption and metabolism. En *Encyclopedia of Human Nutrition*. Caballero, B., Allen, L., Prentice, A. eds. 3ª ed., Elsevier, pp. 361-365. Oxford, Reino Unido.
- Keim, N.L., Stanhope, K.L., Havel, P.J. 2016. Fructose and high-fructose corn syrup. En *Encyclopedia of Food and Health*. Paul M. Finglas, P. M., Caballero, B., Toldrá, F. eds. 1ª ed., Elsevier, pp. 119-124. Oxford, Reino Unido.
- Kemp, S. E. 2006. Low-calorie sweeteners. *Optimising Sweet Taste in Foods*. 9, 175-251.
- Khan, A. T., Charette, A.S., Sievenpiper, L. J., Comelli, M. E. 2020. Non-Nutritive sweeteners and their effects on human health and the gut microbiome. En *Encyclopedia of Gastroenterology*. Kulpers, J. E. ed. 2ª ed., Elsevier Science, pp. 676-684. San Diego, EE.UU.
- La Belle, J. T., Adams, A., Lin, C. E., Engelschall, E., Pratt, B., Cook, C. B. 2016. Self-monitoring of tear glucose: The development of a tear-based glucose sensor as an

- alternative to self-monitoring of blood glucose. *Chemical Communications*. 52(59), 9197-9204.
- Lakka, M. D., Bouchard, C. 2009. Etiología de la obesidad. En *Tratamiento quirúrgico de la obesidad*. Buchwald, H., Cowan, S. M. G., Pories, J. W., eds. 1ª ed., Elsevier, pp. 18-28. Barcelona, España.
 - Lavis, V. R. M. D. 2019. *Hypoglycemia. Magill's Medical Guide (Online Edition)*. <http://eds.a.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/eds/detail/detail?vid=2&sid=1eed44f8-0b7b-462e-a4bf-ed163902de59%40sessionmgr101&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT1lZHMtbGI2ZQ%3d%3d#AN=86194208&db=ers> [Último acceso el 7 de mayo de 2021].
 - Lawrence, J.F. 2003. Saccharin. En *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. Caballero, B., Trugo, L., Finglas, P. M., eds., 2ª ed., Academic Press, pp. 5033-5035. California, EE.UU.
 - Leibowitz, A., Bier, A., Gilboa, M., Peleg, E., Barshack, I., Grossman, E. 2018. Saccharin increases fasting blood glucose but not liver insulin resistance in comparison to a high fructose-fed rat model. *Nutrients*. 10(3), 341.
 - Lemus-Mondaca, R., Vega-Gálvez, A., Zura-Bravo, L., Ah-Hen, K. 2012. Stevia rebaudiana Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. *Food Chemistry*. 132, 1121-1132.
 - Lindsay, C. R. 1992. Aditivos alimentarios. En *Química de los alimentos*. Damodaran, S., Parkin, L. K., Fennema R. O., eds. 3ª ed., Acirbia, pp. 938-944. Nueva York, EE.UU.
 - Litwak, R. S. 2003. Energy metabolism. En *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. Caballero, B., Trugo, L., Finglas, P. M., eds., 2ª ed., Academic Press, pp. 2108-2114. California, EE.UU.
 - Lowndes, J., Sinnett, S., Pardo, S., Nguyen, T. V., Melanson, J. K., Yu, Z., Lowther, E. B., Rippe, M. J. 2014. The effect of normally consumed amounts of sucrose or high fructose corn syrup on lipid profiles, body composition and related parameters in 'overweight'/obese subjects. *Nutrients*. 6(3), 1128-1144.
 - Loza-Medrano, S. S., Baiza-Gutman, L. A., Ibáñez-Hernández, M. Á., Cruz-López, M., Díaz-Flores, M. 2018. Alteraciones moleculares inducidas por fructosa y su impacto en las enfermedades metabólicas. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 56(5), 491-504.
 - MacLean, P. D. 1990. The triune brain in evolution: Role in paleocerebral functions. Plenum Press. P. 269. ISBN 0-306-43168-8. Nueva York, EE.UU.
 - Magdaleno-Hernández, A. 2016. Evaluación de la cantidad de glucosa y ácido láctico generado a partir de un residuo de cereal empleado en la industria cervecera. *Tesis para obtener el título de Químico de Alimentos*, UNAM, Facultad de Química, Ciudad de México, México.
 - Martín-Aragón, S. 2006. Azúcares y edulcorantes en la dieta. *Farmacia Profesional*. 20(2), 66-70.
 - Martínez, C., González, E., García, R. S., Salas, G., Constantino-Casas. F., Macías, L., Durán-de-Bazúa, C. 2010. Effects on body mass of laboratory rats after ingestion of drinking water with sucrose, fructose, aspartame, and sucralose additives. *The Open Obesity Journal*. 2(1), 116-124.
 - McGuinness, P. O., Cherrington, D. A. 2003. Effects of fructose on hepatic glucose metabolism. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, (4), 441-448.

- McKee, T., McKee, R. J., 2009. Metabolismo del nitrógeno II: degradación. En *Bioquímica: Las bases moleculares de la vida*. McKee, T., McKee, R. J. ed., 4ª ed., McGraw-Hill Interamericana, pp. 562-568, Ciudad de México, México.
- Mendenhall, W., Beaver, R. J., Beaver, B. M., Fragoso, F. S. 2015. Regresión lineal simple y correlación. En *Introducción a la probabilidad y estadística*. Mendenhall, W., Beaver, R. J., Beaver, B. M., Fragoso, F. S. ed., 14ª ed., Cengage Learning, pp. 533-536, Ciudad de México, México.
- Mendoza-Pérez, S. 2017. Efecto de la ingesta de diversos edulcorantes sobre la liberación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP y su efecto sobre la lipogénesis a largo plazo. *Tesis de maestría en Ciencias Químicas*, UNAM, Facultad de Química. Ciudad de México, México.
- Mendoza-Pérez, S. 2021. Efecto de los edulcorantes nutritivos y no nutritivos sobre la actividad de las enzimas reguladoras de la glucólisis y la lipogénesis. *Tesis de Doctorado en Ciencias*. UNAM, Facultad de Química, Ciudad de México, México.
- Mendoza-Pérez, S., García-Gómez, R. S., Durán-Domínguez-de-Bazúa, M. d. C. 2020b. Equidulzura de las hojas de *Stevia rebaudiana* Bertoni con respecto de la sacarosa: Seres humanos versus animales modelo, ratas Wistar recién destetadas ¿Jueces equivalentes? *Ambiens Techné et Scientia México*. 8(1), 47-60.
- Mendoza-Pérez, S., García-Gómez, R. S., Durán-Domínguez-de-Bazúa, M. d. C. 2021. La obesidad y los edulcorantes. ¿Qué nos dicen los modelos animales sobre el consumo crónico de edulcorantes? *RD-ICUAP*. 7(20), 1-27. <http://rd.buap.mx/ojs-dm/index.php/rdicuap/article/view/586>
- Mendoza-Pérez, S., Guzmán-Gómez, M. B., García-Gómez, R. S., Ordaz-Nava, G., Gracia-Mora, M. I., Macías-Rosales, L., Durán-Domínguez-de-Bazúa, M. d. C. 2020a. 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*. 1-11. doi: <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04746-2>
- Mendoza-Pérez, S., Orta-Méndez-y-Sánchez, I., García-Gómez, R. S., Torres-Torres, N., Tovar-Palacio, A., Ordaz-Nava, G., Gracia-Mora, M. I., Macías-Rosales, L., Morales-Rico, H., Salas-Garrido, G., Durán-Domínguez-de-Bazúa, M. C. 2016. Efectos a mediano plazo en un modelo animal de la ingesta de edulcorantes calóricos e hipocalóricos sobre la ganancia en masa corporal. *ATAM México*. 29(3), 28-35.
- Miller, B. J., 1998. Sucrose nutritional role, absorption and metabolism. En *Encyclopedia of Human Nutrition*. Caballero, B., Allen, L., Prentice, A. ed., 2ª ed., Elsevier, pp. 204-211. Oxford, Reino Unido.
- Milne, P. J., Kilian, G. 2010. The properties, formation, and biological activity of 2, 5-diketopiperazines. *Comprehensive Natural Products II*. 5, 657-698.
- More, A. T., Sheikh, Z., Ali, A. 2021. Artificial sweeteners and their health implications: A review. *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 18(2), 227-237.
- Muñoz-Jiménez, I., Sevilla-González, M. d. L., García-Arroyo, F. E., García-Arroyo, J. G., Sánchez-Lozada, L. G. 2020. Bebidas edulcorantes y su riesgo para la salud. *Contactos, Revista de Educación en Ciencias e Ingeniería*. 117, 19-30.
- Newsholme, P., Stenson, L., Sulvucci, M., Sumayao, R., Krause, M. 2011. Amino acid metabolism. *Comprehensive Biotechnology*. 2, 3-14.
- Nollet, M. L. L. 2004. Intense Sweeteners. En *Handbook of food analysis*. Capitan, V. L. F. ed., 2ª ed., CRC Press, pp. 1643-1739. New York, EE.UU.

- Nuttall, F. Q. 2015. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutrition Today*. 50(3), 117–128.
- O’Mullane, M. Fields, B. Stanley, G. 2014. Food Additives: Sweeteners. *Encyclopedia of Food Safety*. Motarjemi, Y., Moy, G., Todd, E., eds., 1^a ed., Academic Press, pp. 477-484., San Diego, EE.UU.
- OECD. 2019a. *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention, OECD Health Policy Studies*. <https://www.oecd.org/health/the-heavy-burden-of-obesity-67450d67-en.htm>
- OECD. 2019b. ‘Overweight’ or obese population. <https://data.oecd.org/healthrisk/overweight-or-obese-population.htm>
- OMS. 2020. *Obesity and ‘overweight’*. *World Health Organization*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- OMS. 2016. *What is JECFA? World Health Organization* https://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/FactSheet-whatIsJECFA.pdf?ua=1
- Orta-Méndez-y-Sánchez, I. 2016. Evaluación de edulcorantes artificiales empleando modelos animales. *Tesis para obtener el título de Químico de Alimentos*, UNAM, Facultad de Química, Ciudad de México, México.
- Palmnäs, S. A. M., Cowan, E. T., Bomhof, R. M., Su, J., Reimer, A. R., Vogel, J. H., Hittel, S. D., Shearer, J. 2014. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet- induced obese rat. *PloS One*. 9(10), doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109841>.
- Pardío-López, J. 2021. *Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa; a propósito de los cambios de hábitos alimentarios*. <https://alimentacionysalud.unam.mx/jarabe-de-maiz-con-alto-contenido-de-fructosa-a-proposito-de-los-cambios-de-habitos-alimentarios/>
- Pearlman, M., Obert, J., Casey, L. 2017. The association between artificial sweeteners and obesity. *Current Gastroenterology Reports*. 19(12), 64-68.
- Pérez-Cruz, E., Serralde-Zúñiga, A. E., Meléndez-Mier, G. 2007. Efectos benéficos y deletéreos del consumo de fructosa. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 15(2), 67-74.
- Ponce-López, M. L., Zarco-Villavicencio, A., Robles-Aguirre, B. A., Cardoso-Gómez, M. A. 2020. Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud. *Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México*. 8(2), 38-44.
- Ponce-y-Ponce-de-León, G., Haro-Acosta, M. E., Arce-Torres, M. A., Núñez-Soria, A. A., Esparza-Cisneros, J. R., Mayagoitia-Witrón, J. J. 2010. Obesidad y tejido adiposo. *Revista Salud Pública y Nutrición*. 11(2). <https://respyn.uanl.mx/index.php/respyn/article/view/265>
- Procuraduría Federal del Consumidor. 2021. *Recicla tus dispositivos*. <https://www.gob.mx/profeco/es/articulos/recicla-tus-dispositivos?idiom=es>
- RAE. 2021a. *Definición asumir*. [En línea] Disponible en: <https://dle.rae.es/asumir> [Último acceso el 20 de mayo de 2022].
- RAE. 2021b. *Definición suponer*. [En línea] Disponible en: <https://dle.rae.es/suponer> [Último acceso el 20 de mayo de 2022].
- Ragi, M. E., El-Helou, N., El-Mallah, C., Eid, A., Obeid, O. A., 2020. Effect of temperature and/or sweetness of beverages on body composition in rats. *British Journal of Nutrition*. 125(8), 934-942.

- Ren, J. N., Yin, K. J., Fan, G., Li, X., Zhao, L., Li, Z., Zhang, L. L., Xie, D. Y., Yuan, F., Pan, S. Y. 2021. Effect of short-term intake of four sweeteners on feed intake, solution consumption and neurotransmitters release on mice. *Journal of Food Science and Technology*. 58(6), 2227-2236.
- Restrepo-B., L. F., González-L., J. 2007. From Pearson to Spearman. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. 20(2), 183-192.
- 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 mancomunada para obtener el Título de Químico de Alimentos*. Ciudad de México: UNAM, Facultad de Química.
- Rivera-Dommarco, J. A., Colchero, A., Fuentes, M. L., González-de-Cosío-Martínez, T., Aguilar-Salinas, C. A., Hernández-Licona, G., Barquera, S. 2018. *La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su previsión y control*. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México.
- Riveros, M. J., Parada, A., Pettinelli, P. 2014. Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud: Malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico. *Nutrición Hospitalaria*. 29(3), 491-499.
- Roche. 2016. *Manual del operador. Accutrend Triglycerides*. [En línea]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2016/12/23/105548.pdf> [Último acceso el 8 de mayo de 2021].
- Roche. 2017. *Manual del operador. Test principle* [En línea]. Disponible en: http://labogids.sintmaria.be/sites/default/files/files/trigl_2017-11_v12.pdf [Último acceso el 18 de mayo de 2021].
- Rogers, J. P., Hogenkamp, S. P., De Graaf, C., Higgs, S., Lluch, A., Ness, R. A., Mela, J. Dzygl. 2016. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body 'weight'? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *International Journal of Obesity*. 40(3), 381-394.
- Romo-Romo, A., Almeda-Valdés, P., Brito-Córdova, 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(2), 61-74.
- Rossetti, L., Giaccari, A., De Fronzo, R. A. 1990. Glucose Toxicity. *Diabetes Care*. 13(6), 610-630.
- Ruiz-Ojeda, F. J., Plaza-Díaz, J., Sáez-Lara, M. J., Gil, A. 2019. Effects of sweeteners on the gut microbiota: A review of experimental studies and clinical trials. *Advances in Nutrition*. 10(1), 31-48.
- Salmerón-Egea, J., Lasa-Elguezua, A. 2008. Hidratos de carbono En *Bases de la Alimentación Humana*. Rodríguez-Rivera, V. M., Simón-Magro, E. eds., 1ª ed., Netbiblo, pp. 169-172. La Coruña, España.
- Secretaría de Economía. 2012. Análisis de la situación económica, tecnológica y de política comercial del sector edulcorantes en México. [En línea] Disponible en: https://www.economia.gob.mx/files/comunidad_negocios/industria_comercio/Analisis_Sectorial_Mercado_Edulcorantes.pdf [Último acceso el 19 de abril de 2021].
- Secretaría de Salud. 1984. Ley general de salud. [En línea] Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142_190221.pdf [Último acceso el 4 de mayo de 2021].

- SEMERGEN-SEEN-SEA. 2011. *Documento de Consenso SEMERGEN-SEEN-SEA, Atención conjunta al paciente con hipertrigliceridemia*. [En línea] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/262935481_Documento_de_Consenso_SEMERGEN-SEEN-SEA_Documento_de_consenso_sobre_hipertrigliceridemias [Último acceso el 13 de febrero de 2021].
- Severiano-Pérez, P., Gómez-Andrade, D. M., Méndez-Gallardo, C. I., Pedrero-Fuehrer, D. L., Gómez-Corona, C., Ríos-Díaz, S. T., Escamilla-Loeza, A., Utrera-Andrade, M. 2019. Manual de evaluación sensorial. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.
- Shankar, P., Ahuja, S., Sriram, K. 2013. Non-nutritive sweeteners: Review and update. *Nutrition*. 29(11-12), 1293-1299.
- Sheludiakova, A., Rooney, K., Boakes, A. R. 2012. Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. *European Journal of Nutrition*. 51(4), 445-454.
- Shendurse A. M., Khedkar C. D. 2016. Glucose: Properties and Analysis. En *The Encyclopedia of Food and Health*. Caballero, B., Finglas, P., Toldrá, F. ed., 1^a ed., Academic Press, pp. 239-247, Oxford, Reino Unido.
- Socolovsky, S. 2018. Generalidades, seguridad y aprobación de los edulcorantes no calóricos. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 19, 1-60.
- Statpoint Technologies. 2007. *Identificación de Valores Atípicos*. [En línea] Disponible en: <https://www.statgraphics.net/wp-content/uploads/2011/12/tutoriales/Identificacion%20de%20Valores%20Atipicos.pdf> [Último acceso el 01 de junio de 2021].
- Statpoint Technologies. 2010a. Tutorial #1: Analizando una muestra simple. En Manual del usuario de Statgraphics Centurion XVI. EE. UU. 15, 245-251.
- Statpoint Technologies. 2010b. Tutorial #1: Analizando una muestra simple. En Manual del usuario de Statgraphics Centurion XVI. EE. UU. 10, 149-174.
- Statpoint Technologies. 2010c. Tutorial # 4: Análisis de la regresión. En Manual del usuario de Statgraphics Centurion XVI. EE. UU. 13, 201-220.
- Subirós-Ruiz, F. 1995. Origen e historia de la caña de azúcar. En *El cultivo de la caña de azúcar*. Subirós-Ruiz, F. ed., 1^a ed., Universidad Estatal a Distancia San José, pp. 3-7. San José, Costa Rica.
- Subramanian, S., Chait, A. 2012. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1821(5), 819-825.
- Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, S. G., Thaiss, A. C., 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.
- Swithers, E. S. 2015. Artificial sweeteners are not the answer to childhood obesity. *Appetite*. 93, 85-90.
- Swithers, E. S., Baker, R. C., Davidson, L. T. 2009. General and persistent effects of high-intensity sweeteners on body 'weight' gain and caloric compensation in rats. *Behavioral Neuroscience*. 123, 772-780.

- Swithers, E. S., Sample, C. H., Davidson, T. L. 2013. Adverse effects of high-intensity sweeteners on energy intake and 'weight' control in male and obesity-prone female rats. *Behavioral Neuroscience*. 127(2), 262-274.
- Tappy, L., Lê, K. A., 2012. Does fructose consumption contribute to non-alcoholic fatty liver disease? *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 36(6), 554-560.
- Tovar-Pérez, E. G., Ortiz-Hernández, A., Soriano-Santos, J. 2012. Aditivos alimentarios En Calvo-Carrillo, M. C., Mendoza-Martínez, E. eds. *Toxicología de los alimentos.*, ed., 1ª ed., Mc Graw Hill Interamericana, pp. 287-305, Ciudad de México, México.
- Valbuena, M. A. 2009. *Carbohidratos. Fuente de energía*. [En línea] Disponible en: <https://locatel.com.ve/uploads/contenido/902eacd16d5c0eacacca5e5c030bf96c8bfd47e9.pdf> [Último acceso el 20 de mayo de 2022].
- Valdés-Martínez, S. E. 2006. Hidratos de carbono. En *Química de los Alimentos*, Baduñ-Dergal, S., ed., 4ª ed., Pearson Education, pp. 29-109, Ciudad de México, México.
- Valdivielso, P., Sánchez-Chaparro, M. Á., Calvo-Bonacho, E., Cabrera-Sierra, M., Sainz-Gutiérrez, J. C., Fernández-Labandera, C. 2010. Association of moderate and severe hypertriglyceridemia with obesity, diabetes mellitus and vascular disease in the Spanish working population: Results of the ICARIA study. *Atherosclerosis*. 207(2), 573-578.
- Vázquez, M. C. 1999. Epidemiología de la obesidad: Estado actual en los países desarrollados. *Endocrinología y Nutrición*. 46(9), 302-310.
- 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 para obtener el título de química de alimentos*. UNAM, Facultad de Química, Ciudad de México; México.
- Verdalet, O. M. 2011. *La obesidad: un problema de salud pública*. [En línea] Disponible en: <https://www.uv.mx/cienciahombre/revistae/vol24num3/articulos/obesidad/> [Último acceso el 23 de febrero de 2021].
- Vinuesa, P. 2016. *Correlación: Teoría y práctica*. [En línea] Disponible en: https://www.ccg.unam.mx/~vinuesa/R4biosciences/docs/Tema8_correlacion.pdf [Último acceso el 12 de enero de 2021].
- Walbolt, J., Koh, Y. 2020. Non-nutritive sweeteners and their associations with obesity and type 2 diabetes. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 29(2), 114-123.
- Walpole, E. R., Myers, H. R., Myers, L. S., Ye, K. 2012. Regresión lineal simple y correlación. En *Probabilidad y estadística para ingenieros*. Walpole, E. R., Myers, H. R., Myers, L. S., Ye, K. ed., 9ª ed., Pearson, pp. 430-436. Ciudad de México, México.
- Wang, Q. P., Lin, Q. Y., Zhang, L., Wilson, A. Y., Oyston, J. L., Cotterell, J., Qi, Y., Khuong, M. T., Bakhshi, N., Planchenault, Y., Browman, T. D., Lau T. M., Cole, A. T., Wong, C. N. A., Simpson, J. S., Cole, R. A., Penninger, M. J., Herzog, H., Neely, G. G. 2016. Sucralose promotes food intake through NPY and a neuronal fasting response. *Cell Metabolism*. 24(1), 75-90.
- Yalamanchi, S., Srinath, R., Dobs, A. 2016. Acesulfame-K. En *Encyclopedia of Food and Health*. Caballero, B., Finglas, P., Toldrá, F. ed., 1ª ed., Academic Press, pp. 1-5. Oxford, Reino Unido.
- Yang, Q. 2010. Gain 'weight' by "going diet?" Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings: Neuroscience 2010. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 83(2), 101-108.

- Yebra, B. M. C. 2005. Sweeteners. En *Encyclopedia of analytical science*. Worsfold, P.J., Townshend, A., Poole, C. F., eds., 2^a ed., Elsevier Academic Press, pp. 471-482. Boston, EE.UU.
- Zemel, B. M. 2003. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *The Journal of Nutrition*. 133, 252-256.
- Zhao, X., Yan, J., Chen, K., Song, L., Sun, B., Wei, X. 2018. Effects of saccharin supplementation on body 'weight', sweet receptor mRNA expression and appetite signals regulation in post-weanling rats. *Peptides*. 107, 32-38.
- Zyglar, A., Wasik, A., Kot-Wasik, A., Namisueżeńnik, J. 2011. Determination of nine high-intensity sweeteners in various foods by high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 400, 2159-2172.