



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

---

---

**ESTUDIO DE LAS CORRELACIONES DE DIVERSOS  
PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE RATAS MACHO Y  
HEMBRA QUE CONSUMIERON DE FORMA CRÓNICA  
EDULCORANTES NUTRITIVOS Y NO NUTRITIVOS  
DURANTE 480 DÍAS DE EXPERIMENTACIÓN  
RELACIONADOS CON EL CORAZÓN Y EL TEJIDO  
RETROPERITONEAL**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA DE ALIMENTOS**

**PRESENTA:**

Jessica Lizbeth Soto González



**CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO**

**2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO**

**Presidente** Durán Domínguez de Bazúa María del Carmen

**Vocal** Bernal González Marisela

**Secretario** Díaz Álvarez Juan Manuel

**1er. Suplente** García Gómez Rolando Salvador

**2do. Suplente** Ramírez Burgos Landy Irene

## **SITIO EN 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

Unidad de Experimentación Animal (UNEXA) 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**

Jessica Lizbeth Soto González

---

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

---

**Jessica Lizbeth Soto González**

## **RECONOCIMIENTOS Y AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a los profesores de esta institución por brindarme grandes conocimientos, experiencias y por permitirme avanzar para cumplir esta meta desde que ingresé al bachillerato

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 se pudieron comprar los materiales y reactivos conducentes para la realización de esta tesis

A la Dra. María del Carmen Durán Domínguez de Bazúa, persona a la cual admiro. Por aportar mucho conocimiento a mi persona, por la paciencia y por el apoyo para llevar a cabo este proyecto

Al M. en C. Rolando Salvador García Gómez por todo el apoyo y la confianza que me brindó a lo largo de este proyecto, desde que comenzó la entrevista durante la Pandemia por COVID-19 SARS-CoV-2 para la estancia estudiantil, hasta este momento. Por el asesoramiento técnico recibido

Al Dr. Samuel Mendoza Pérez, por todo el conocimiento, paciencia, apoyo y consejos que me brindó para llegar hasta acá, por todo el tiempo que me ha ofrecido

Infinitos agradecimientos a mis padres y hermana de los cuales he recibido mucho apoyo integral para poder cumplir este gran sueño, por comprender que el camino no ha sido fácil debido al cansancio físico y mental, por creer en mí y en mis capacidades. Por estar conmigo hasta el final

A mis amigos, en especial a Isaac, Azael, Horacio, Vero y Esme, a ustedes por apoyarme cuando lo necesito, por ser la mejor familia que escogí, porque juntos nos hemos resuelto dudas, nos hemos desahogado y por estar avanzando en el mismo camino a la meta juntos

Con todo mi amor y honestidad, gracias

## ÍNDICE

	Página	
<b>I.</b>	<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	III
<b>II.</b>	<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	V
<b>III.</b>	<b>GLOSARIO DE TÉRMINOS</b>	VI
<b>IV.</b>	<b>ABREVIATURAS, SIGLAS Y UNIDADES</b>	X
	<b>RESUMEN</b>	XI
<b>1.</b>	<b>PROBLEMÁTICA</b>	1
1.1.	Introducción	1
1.2.	Justificación	2
1.3.	Hipótesis	3
1.4.	Objetivos	3
1.4.1.	Objetivo general	3
1.4.2.	Objetivos particulares	3
<b>2.</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b>	4
2.1.	Edulcorantes	4
2.1.1.	Edulcorantes calóricos o nutritivos	5
2.1.1.1.	Sacarosa	5
2.1.1.2.	Fructosa	7
2.1.1.3.	Glucosa	8
2.1.2.	Edulcorantes hipocalóricos o no nutritivos	10
2.1.2.1.	Acesulfame K (de potasio)	10
2.1.2.2.	Aspartame	11
2.1.2.3.	Sacarina	12
2.1.2.4.	Sucralosa	13
2.2.	Implicaciones químicas y bioquímicas por el consumo de edulcorantes	14
2.3.	Tejido adiposo	14
2.4.	Músculo cardíaco	17
2.5.	Tinciones	20
2.5.1.	Tinciones del tejido cardíaco	20
2.5.2.	Tinciones del tejido adiposo	20
2.6.	Análisis estadísticos	21
2.6.1.	Prueba de Grubbs	22
2.6.2.	Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk	22
2.6.3.	Prueba de Levene	23
2.6.4.	Prueba de Kruskal-Wallis	24
2.6.5.	Análisis de varianza (ANDEVA)	24
2.6.6.	Prueba de comparación: Prueba de Duncan	26
2.6.7.	Correlaciones	27
2.6.7.1.	Correlación de Pearson	27
2.6.7.2.	Correlación de Spearman	28

	Página
<b>3. METODOLOGÍA</b>	29
3.1. Diseño experimental	29
3.2. Toma de pruebas bioquímicas	30
3.2.1. Determinación de glucosa	30
3.2.2. Determinación de triglicéridos	30
3.3. Análisis estadísticos	31
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	33
4.1. Resultados y discusión del tejido adiposo	33
4.1.1. Tejido adiposo: Primera eutanasia (160 días de experimentación)	33
4.1.2. Tejido adiposo: Segunda eutanasia (480 días de experimentación)	35
4.1.3. Correlaciones del tejido adiposo con los niveles de glucosa y triglicéridos	40
4.2. Resultados y discusión del tejido del corazón	44
4.2.1. Masa del corazón: Primera eutanasia (160 días de experimentación)	44
4.2.2. Masa del corazón: Segunda eutanasia (480 días de experimentación)	46
4.2.3. Correlaciones de la masa del corazón con los niveles de glucosa y triglicéridos	51
4.3. Tinciones sobre el tejido cardiaco y el tejido adiposo	53
4.4. Resultados de la búsqueda de estudios similares a este estudio	57
<b>5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	61
5.1. Conclusiones	61
5.2. Recomendaciones	63
<b>A N E X O S</b>	65
<b>ANEXO 1: Correlaciones significativas en forma gráfica sobre el tejido adiposo</b>	65
<b>ANEXO 2: Correlaciones sobre el tejido adiposo</b>	67
<b>ANEXO 3: Correlaciones significativas en forma gráfica sobre la masa del corazón</b>	71
<b>ANEXO 4: Correlaciones sobre la masa del corazón</b>	73
<b>ANEXO 5: Niveles de glucosa y triglicéridos normales en ratas Wistar</b>	77
<b>ANEXO 6: Niveles de glucosa experimentales de machos y hembras</b>	79
<b>ANEXO 7: Niveles de triglicéridos experimentales de machos y hembras</b>	85
<b>ANEXO 8: Estudios similares al presente proyecto</b>	91
<b>ANEXO 9: Disposición controlada de residuos</b>	95
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	98

## I. ÍNDICE DE TABLAS

	Nombre	Páginas
<b>Tabla 1.</b>	Ejemplo de análisis de varianza (Abraira, 1996)	25
<b>Tabla 2.</b>	Prueba de Kruskal-Wallis de la masa del tejido adiposo en las ratas macho de la primera eutanasia	33
<b>Tabla 3.</b>	Análisis de varianza de una vía de la masa del tejido adiposo de las ratas hembra de la primera eutanasia	34
<b>Tabla 4.</b>	Análisis de varianza de dos vías de los especímenes y su masa del tejido adiposo correspondientes de la primera eutanasia	34
<b>Tabla 5.</b>	Análisis de varianza de una vía de la masa del tejido adiposo de las ratas macho de la segunda eutanasia	35
<b>Tabla 6.</b>	Prueba de Duncan para los edulcorantes consumidos por los machos de la segunda eutanasia sobre la masa del tejido adiposo	36
<b>Tabla 7.</b>	Análisis de varianza de una vía de la masa del tejido adiposo de las ratas hembra de la segunda eutanasia	37
<b>Tabla 8.</b>	Análisis de varianza de dos vías de los especímenes y su masa del tejido adiposo correspondientes de la segunda eutanasia	38
<b>Tabla 9.</b>	Prueba de Duncan para los edulcorantes consumidos por los machos y hembras en la segunda eutanasia sobre la masa del tejido adiposo	39
<b>Tabla 10.</b>	Correlaciones significativas de tejido adiposo vs. niveles de glucosa de las ratas macho y hembra	40
<b>Tabla 11.</b>	Correlaciones significativas de tejido adiposo vs. niveles de triglicéridos de las ratas macho y hembra	42
<b>Tabla 12.</b>	Análisis de varianza de una vía de la masa del corazón de las ratas macho de la primera eutanasia	44
<b>Tabla 13.</b>	Análisis de varianza de una vía de la masa del corazón de las ratas hembra de la primera eutanasia	45
<b>Tabla 14.</b>	Análisis de varianza de dos vías de los especímenes y su masa del corazón correspondientes de la primera eutanasia	46
<b>Tabla 15.</b>	Análisis de varianza de una vía de la masa del corazón de las ratas macho de la segunda eutanasia	47
<b>Tabla 16.</b>	Prueba de Duncan para los edulcorantes consumidos por los machos en la segunda eutanasia sobre la masa del corazón	47
<b>Tabla 17.</b>	Análisis de varianza de una vía de la masa del corazón de las ratas hembra de la segunda eutanasia	48
<b>Tabla 18.</b>	Análisis de varianza de dos vías de la masa del corazón para los especímenes correspondientes de la segunda eutanasia	49
<b>Tabla 19.</b>	Prueba de Duncan para los edulcorantes consumidos por los machos y hembras en la segunda eutanasia sobre la masa del corazón	49
<b>Tabla 20.</b>	Correlaciones de la masa del corazón vs. niveles de glucosa de las ratas macho y hembra	51
<b>Tabla 21.</b>	Correlaciones de la masa del corazón vs. niveles de triglicéridos de las ratas macho y hembra	52



	<b>Nombre</b>	<b>Páginas</b>
<b>Tabla 22.</b>	Información y análisis de los estudios encontrados en la literatura y la presente investigación de tesis	57
<b>Tabla 2a.</b>	Correlaciones correspondientes al tejido adiposo con los niveles de glucosa de las ratas macho	67
<b>Tabla 2b.</b>	Correlaciones correspondientes al tejido adiposo con los niveles de glucosa de las ratas hembra	68
<b>Tabla 2c.</b>	Correlaciones correspondientes al tejido adiposo con los niveles de triglicéridos de las ratas macho	69
<b>Tabla 2d.</b>	Correlaciones correspondientes al tejido adiposo con los niveles de triglicéridos de las ratas hembra	70
<b>Tabla 4a.</b>	Correlaciones correspondientes a la masa del corazón con los niveles de glucosa de las ratas macho	73
<b>Tabla 4b.</b>	Correlaciones correspondientes a la masa del corazón con los niveles de glucosa de las ratas hembra	74
<b>Tabla 4c.</b>	Correlaciones correspondientes a la masa del corazón con los niveles de triglicéridos de las ratas macho	75
<b>Tabla 4d.</b>	Correlaciones correspondientes a la masa del corazón con los niveles de triglicéridos de las ratas hembra	76
<b>Tabla 5a.</b>	Promedio de los niveles de glucosa que el proveedor Envigo reporta (Envigo, 2019) Glucosa [mg/dL]	77
<b>Tabla 5b.</b>	Promedio de los niveles de triglicéridos que el proveedor Envigo reporta (Envigo, 2019) Triglicéridos [mg/dL]	78
<b>Tabla 6a.</b>	Promedio de los niveles de glucosa [mg/dL] obtenidos a los 2 meses de experimentación (aproximadamente 11 semanas de edad)	79
<b>Tabla 6b.</b>	Promedio de los niveles de glucosa [mg/dL] obtenidos a los 4 meses de experimentación (aproximadamente 19 semanas de edad)	80
<b>Tabla 6c.</b>	Promedio de los niveles de glucosa [mg/dL] obtenidos a los 9 meses de experimentación (aproximadamente 39 semanas de edad)	81
<b>Tabla 6d.</b>	Promedio de los niveles de glucosa [mg/dL] obtenidos a los 12 meses de experimentación (aproximadamente 51 semanas de edad)	82
<b>Tabla 6e.</b>	Promedio de los niveles de glucosa [mg/dL] obtenidos a los 14 meses de experimentación (aproximadamente 59 semanas de edad)	83
<b>Tabla 6f.</b>	Promedio de los niveles de glucosa [mg/dL] obtenidos a los 16 meses de experimentación (aproximadamente 67 semanas de edad)	84
<b>Tabla 7a.</b>	Promedio de los niveles de triglicéridos [mg/dL] obtenidos a los 2 meses de experimentación (aproximadamente 11 semanas de edad)	85
<b>Tabla 7b.</b>	Promedio de los niveles de triglicéridos [mg/dL] obtenidos a los 4 meses de experimentación (aproximadamente 19 semanas de edad)	86
<b>Tabla 7c.</b>	Promedio de los niveles de triglicéridos [mg/dL] obtenidos a los 9 meses de experimentación (aproximadamente 39 semanas de edad)	87
<b>Tabla 7d.</b>	Promedio de los niveles de triglicéridos [mg/dL] obtenidos a los 12 meses de experimentación (aproximadamente 51 semanas de edad)	88
<b>Tabla 7e.</b>	Promedio de los niveles de triglicéridos [mg/dL] obtenidos a los 14 meses de experimentación (aproximadamente 59 semanas de edad)	89
<b>Tabla 7f.</b>	Promedio de los niveles de triglicéridos [mg/dL] obtenidos a los 16	90

	<b>Nombre</b>	<b>Páginas</b>
<b>Tabla 8a.</b>	meses de experimentación (aproximadamente 67 semanas de edad) Estudios similares a este proyecto: semejanzas y discrepancias	91

## II. ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Nombre</b>	<b>Páginas</b>
<b>Figura 1.</b>	Estructura química de la sacarosa (Fennema, 1998)	6
<b>Figura 2.</b>	Absorción de la glucosa y fructosa en el epitelio intestinal (Bermúdez et al., 2007)	6
<b>Figura 3.</b>	Estructura química de la fructosa (levulosa) (Baduí-Dergal, 2006)	7
<b>Figura 4.</b>	Metabolismo de la fructosa (Modificada de Hernández-Díazcouder et al., 2019)	8
<b>Figura 5.</b>	Representación química de Haworth de la glucosa (Baduí-Dergal, 2006)	9
<b>Figura 6.</b>	Metabolismo de la glucosa (Modificada de Tejedor, 2014)	9
<b>Figura 7.</b>	Estructura química del acesulfame de potasio (Fennema, 1998)	10
<b>Figura 8.</b>	Estructura química del aspartame (Fennema, 1998)	11
<b>Figura 9.</b>	Estructura química de la sacarina (Fennema, 1998)	12
<b>Figura 10.</b>	Estructura química de la sucralosa (Fennema, 1998)	13
<b>Figura 11.</b>	Procesos fisiológicos y metabólicos regulados por el TAB mediante la secreción de adipocinas (Esteve-Ràfols, 2014)	16
<b>Figura 12.</b>	Imagen con microscopio óptico de tejido adiposo blanco (A) y tejido adiposo marrón (B) (Esteve-Ràfols, 2014)	16
<b>Figura 13.</b>	Corazón visto por dentro (Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, 2022)	18
<b>Figura 14.</b>	Células musculares del músculo cardíaco (Castell, 2018)	18
<b>Figura 15.</b>	Células cardíacas teñidas con hematoxilina y eosina (Castell, 2018)	19
<b>Figura 16.</b>	Fotomicrografía que muestra células adiposas teñidas con tetraóxido de osmio (Montalvo-Arenas, 2010)	21
<b>Figura 17.</b>	Histología del tejido adiposo marrón (A) y del blanco (B), tinción con hematoxilina y eosina (Frigolet y Gutiérrez-Aguilar, 2020)	21
<b>Figura 18.</b>	Cortes del músculo cardíaco con histología normal (Choudhary et al., 2016)	54
<b>Figura 19.</b>	Cortes y tinción de tejido miocárdico con esteatosis mínima y moderada (Jones et al., 2014)	55
<b>Figura 20.</b>	Diversas tinciones del tejido adiposo (Montalvo-Arenas, 2010)	56
<b>Figura 21.</b>	Tejido adiposo del muslo humano donde se aprecian liposarcomas (Berzal-Cantalejo et al., 2016)	56
<b>Figura 1a.</b>	Correlaciones significativas en forma gráfica correspondientes	65

	<b>Nombre</b>	<b>Páginas</b>
	al tejido adiposo vs. los niveles de glucosa de los especímenes macho y hembra de la experimentación	
<b>Figura 1b.</b>	Correlaciones significativas en forma gráfica correspondientes al tejido adiposo vs. los niveles de triglicéridos de los especímenes macho y hembra de la experimentación	66
<b>Figura 3a.</b>	Correlaciones significativas en forma gráfica correspondientes a la masa del corazón vs. los niveles de glucosa de los especímenes macho y hembra de la experimentación	71
<b>Figura 3b.</b>	Correlaciones significativas en forma gráfica correspondientes a la masa del corazón vs. los niveles de triglicéridos de os especímenes macho y hembra de la experimentación	72
<b>Figura 9a.</b>	Diagrama esquemático de la disposición controlada de residuos de la investigación experimental	95
<b>Figura 9b.</b>	Diagrama esquemático de la disposición controlada de residuos de la investigación teórica	96

### III. GLOSARIO DE TÉRMINOS

TÉRMINO	SIGNIFICADO
<b>Acesulfame de potasio</b>	Edulcorante de alta intensidad que es aproximadamente 200 veces más dulce que la sacarosa. De acuerdo con sus fabricantes no es metabolizado por el organismo, por lo que supuestamente no provee calorías (Sinónimos: acesulfame K, ace-K) (DuBois y Prakash, 2012; Fennema, 1998)
<i>Ad libitum</i>	Expresión en latín que significa a placer o a voluntad
<b>Adipocitos</b>	Son células de almacén del tejido adiposo, además de su capacidad enzimática, para sintetizar ácidos grasos, proceso conocido como lipogénesis, y almacenarlos en forma de triacilglicéridos durante períodos de abundancia energética, para luego movilizarlos vía lipólisis y suplir períodos de déficit energético (Manzur et al., 2010)
<b>Aditivo</b>	Cualquier sustancia que en cuanto tal no se consume normalmente como alimento, ni tampoco se usa como ingrediente básico en alimentos, tenga o no valor nutritivo, y cuya adición al producto con fines tecnológicos en sus fases de producción, elaboración, preparación, tratamiento, envasado, empaquetado, transporte o almacenamiento, resulte o pueda preverse razonablemente que resulte (directa o indirectamente) por sí o sus subproductos, en un componente del producto o un elemento que afecte a sus características (incluidas las organolépticas). Esta definición no incluye "contaminantes" o sustancias añadidas al producto para mantener o mejorar las cualidades sensoriales y/o nutricionales (DOF, 2006)
<b>Agua potable</b>	Aquella que no contiene contaminantes objetables, ya sean químicos o agentes infecciosos que no causa efectos nocivos al ser humano y que cumpla con las características requeridas por la NOM-127-SSA1-1994 (DOF, 1994)

<b>TÉRMINO</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
<b>ANDEVA</b>	Análisis de varianza en español. Técnica que permite calcular la probabilidad de encontrar medias muestrales dispares entre sí (Daniel, 1977)
<b>Aspartame</b>	Edulcorante formado por la unión de dos aminoácidos, es de 150 a 200 veces más dulce que la sacarosa y no tiene resabio amargo (Aldrete-Velasco et al., 2017; DuBois y Prakash, 2012)
<b>Ayuno</b>	Cese total o parcial de la ingesta calórica. Abstenerse total o parcialmente de comer o beber (Real Academia Española, 2020a)
<b>Azúcares</b>	Término que no existe y que fue “creado” por la industria que introdujo las mieles fructosadas a México para engañar a los consumidores. Son monoglúcidos como la glucosa y la fructosa (Durán-Domínguez-de Bazúa, 2017)
<b>Datos aberrantes</b>	Los datos aberrantes, anómalos o atípicos son observaciones extrañamente grandes o pequeñas con respecto a otras observaciones de los datos del mismo grupo, que tienen efectos desproporcionados en los resultados estadísticos que conducen a interpretaciones engañosas (Minitab, 2022c)
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	Condición con la que el páncreas aún produce insulina, pero el organismo es incapaz de utilizarlo para metabolizar los niveles de glucosa en la sangre. La capacidad del páncreas se ve mermada conforme la diabetes tipo 2 avanza (Mediavilla-Bravo, 2002)
<b>Diglúcido</b>	Compuesto resultado de la formación de un enlace glucosídico entre un grupo reductor de un monoglúcido con cualquier grupo hidroxilo de otro (Baduí-Dergal, 2006)
<b>Distribución normal</b>	Es una distribución con forma de campana, en la cual las desviaciones estándar sucesivas con respecto a la media determinan valores de referencia para estimar el porcentaje de observaciones de los datos (Minitab, 2022b)
<b>Edulcorante</b>	En términos generales, un edulcorante es aquel aditivo alimentario que se emplea para dar gusto dulce a los alimentos (Real Academia Española, 2020b)
<b>Espécimen</b>	Muestra, modelo, ejemplar, normalmente con las características de su especie muy bien definidas (Real Academia Española, 2020c)
<b>Eutanasia</b>	Intervención voluntaria para acelerar la muerte de un ser vivo evitando sufrimiento o dolor (Real Academia Española, 2020d)
<b>Ex profeso</b>	1. Locución adversativa. A propósito, con intención. <i>Lo hizo ex profeso.</i> U. t. c. loc. adj. <i>Fue un olvido ex profeso</i> ( <a href="https://dle.rae.es/ex%20profeso?m=form">https://dle.rae.es/ex%20profeso?m=form</a> )
<b>Fructosa</b>	Monoglúcido con la misma fórmula que la glucosa, pero con diferente estructura, ampliamente distribuido en frutas y en mieles. Es un glúcido reductor (Baduí-Dergal, 2006)
<b>Glúcidos</b>	Los glúcidos, químicamente son aldehídos o cetonas polihidroxilicos o sus productos obtenidos de la oxidación, reducción, sustitución o polimerización. Además, los glúcidos participan en diversos procesos metabólicos del organismo (Ramírez-Fuentes, 2006)

<b>TÉRMINO</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
<b>Glucosa</b>	Monoglúcido de fórmula $C_6H_{12}O_6$ que se encuentra naturalmente en los alimentos y se ocupa industrialmente en productos de confitería, panificación y en bebidas endulzadas (Baduí-Dergal, 2006)
<b>GLUT-2</b>	Transportador encargado del ingreso de los monoglúcidos a las células del organismo. <i>GLUT-2</i> transporta glucosa, galactosa y fructosa en las células pancreáticas, hepáticas y del intestino delgado (Díaz-Hernández y Burgos-Herrera, 2002)
<b>GLUT-5</b>	Transportador encargado del ingreso de los monoglúcidos a las células del organismo. <i>GLUT-5</i> transporta y presenta afinidad únicamente por la fructosa. Este transportador se localiza en el yeyuno (Díaz-Hernández y Burgos-Herrera, 2002)
<b>Hipótesis alternativa (<math>H_1</math>)</b>	La hipótesis alternativa indica que un parámetro de población (media, desviación estándar, etc.) es más grande, más pequeño o diferente del valor hipotético de la $H_0$ . Esta hipótesis es lo que el analista piensa como cierto o lo que se espera como cierto (Minitab, 2022a)
<b>Hipótesis nula (<math>H_0</math>)</b>	La hipótesis nula indica que un parámetro de una población (media, desviación estándar, etc.) es igual a un valor hipotético. Comúnmente es una afirmación que se basa en análisis previos o en conocimiento especializado (Minitab, 2022a)
<b>Homeostasis energética</b>	Conjunto de procesos fisiológicos que se llevan a cabo en el organismo para mantener un balance energético correcto. Conjunto de fenómenos de autorregulación, que conducen al mantenimiento de la constancia en la composición y propiedades del medio interno de un organismo (Real Academia Española, 2020e)
<b>Homogeneidad</b>	La homogeneidad describe las propiedades estadísticas de un conjunto de datos en particular para afirmar que dichas propiedades son las mismas en cualquier parte del conjunto (Álvarez-Cáceres, 2007)
<b>IDA</b>	Ingesta diaria admisible. Es una estimación de la cantidad de una sustancia en los alimentos que puede ser consumida diariamente, a lo largo de toda la vida, sin presentar un riesgo apreciable para la salud (JECFA, 2019)
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal. Es una medida actualmente usada para definir las características antropométricas de talla/masa en adultos. También sirve para clasificarlos en grupos. Se interpreta normalmente como el índice de exceso de masa en un individuo. También se usa como factor de riesgo para el desarrollo o la prevalencia de varios problemas de salud que, desafortunadamente, tiene muchas limitaciones por lo que las entidades gubernamentales no debieran usarlo para formular políticas de salud pública sino solamente como un primer indicador (Nuttall, 2015)
<b>Insulina</b>	Hormona secretada por las células beta del páncreas principalmente en respuesta a la presencia de glucosa en la sangre y otras sustancias contenidas en los alimentos (Santamaría-Duque, 2016)
<b>Lipogénesis</b>	Serie de reacciones bioquímicas que se dan cuando hay un exceso de ingesta de nutrientes en el organismo y que terminan con la síntesis de ácidos grasos (Sosa-García, 2017)

<b>TÉRMINO</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
<b>Monoglúcido</b>	Monómeros o unidades básicas de los hidratos de carbono más complejos, cuya unión química produce oligosacáridos o polisacáridos (Baduí-Dergal, 2006)
<b>Poder edulcorante</b>	Grado de dulzor de las moléculas en relación con la sacarosa (DuBois y Prakash, 2012)
<b>Prueba no paramétrica</b>	Prueba estadística que engloba a otras pruebas estadísticas que se caracterizan por la ausencia de las suposiciones de la ley de probabilidad que siguen los datos de una muestra a analizar (S.E.F.O., 2014)
<b>Prueba paramétrica</b>	Prueba estadística que se basa en las leyes de distribución normal de los valores de una muestra para analizarlos (S.E.F.O., 2014)
<b>Rango “estudentizado”</b>	Es la diferencia entre los datos más grandes y más pequeños en una muestra medido en unidades de muestra de desviaciones estándar (Vargas-Sabadías, 1995)
<b>Sacarina</b>	Edulcorante hipocalórico que es aproximadamente 300 veces más dulce que la sacarosa. Comercialmente se encuentra en forma de sacarina de sodio o calcio (Aldrete-Velasco et al., 2017; DuBois y Prakash, 2012)
<b>Sacarosa</b>	Diglúcido formado por una molécula de glucosa y fructosa unidas mediante un enlace glucosídico. Es considerado el edulcorante más utilizado en el mundo (Fennema, 1998)
<b>SLGT-1</b>	Transportador de sodio y glucosa por sus siglas en inglés. Proteína que efectúa un transporte acoplado, en el que ingresan conjuntamente a la célula sodio y glucosa o galactosa. Se localiza en la membrana luminal de las células epiteliales encargadas de la absorción (intestino delgado) y la reabsorción (túbulo contorneado proximal) de nutrientes (Díaz-Hernández y Burgos-Herrera, 2002)
<b>Sucralosa</b>	Edulcorante artificial que es 600 veces más dulce que el azúcar. Se forma a partir de sacarosa mediante un proceso de modificación química con cloro por lo que se convierte en una sustancia supuestamente no metabolizable por el organismo (Aldrete-Velasco et al., 2017) pero que está probablemente causando estragos en la salud de las personas que están siendo especímenes de prueba, como ocurre con los animales modelo (Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2017)
<b>Varianza residual</b>	En una correlación, la varianza residual es la medida de la bondad del ajuste, cuanto menor sea la varianza residual, menores serán los residuos y por lo tanto el ajuste a la curva será mejor (Universidad de Granada, 2022)
<b>TAB</b>	Tejido adiposo blanco. El TAB es un tipo de tejido adiposo que se caracteriza por sus células que tienen un tamaño que va de 20 a 200 $\mu\text{m}$ y son uniloculares, es decir, contienen una sola vacuola lipídica. Este tipo de tejido se caracteriza por tener la capacidad de almacenar energía (Frigolet y Gutiérrez-Aguilar, 2020)
<b>TAM</b>	Tejido adiposo marrón. El TAM es un tipo de tejido adiposo que se caracteriza por sus células multiloculares o con varias vacuolas lipídicas. Estas células tienen una forma poligonal y miden de 15 a 50 $\mu\text{m}$ . Este tipo de tejido se caracteriza por disipar la energía mediante termogénesis

TÉRMINO	SIGNIFICADO
	(Frigolet y Gutiérrez-Aguilar, 2020)
<b>Wistar</b>	Se trata de una línea albina de la rata parda. Fue desarrollada en el <i>Wistar Institute</i> en 1906 para fines de investigación biomédica y se trata de la primera rata empleada como organismo modelo (anteriormente se trabajaba con el ratón). Hoy por hoy, la mitad de las ratas de laboratorio que existen derivan de la población generada por el fisiólogo Henry Donaldson, el administrador Milton J. Greenman y la genetista y embrióloga Helen Dean King (Universidad de Costa Rica, 2019)

#### IV. ABREVIATURAS, SIGLAS Y UNIDADES

Abreviaturas / Siglas	Significado
ANDEVA	Análisis de varianza
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
FQ	Facultad de Química de la UNAM
UNEXA	Unidad de Experimentación Animal de la Facultad de Química de la UNAM
NOM	Norma Oficial Mexicana
DOF	Diario Oficial de la Federación, México
ATP	Adenosín trifosfato
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
IDA	Ingesta Diaria Admisible
kcal	kilocalorías
g	Gramos
$\bar{x}$ ó $\mu$	Media aritmética de los datos experimentales
s	Desviación estándar de los datos experimentales a analizar

**Nota:**

**Esta tesis usa el punto decimal (DOF, 2009)**

**Esta tesis tiene los guarismos junto a % y °C**

**Las abreviaturas de las locuciones latinas *et cetera* y *et altere* se escribirán sin cursivas**

## RESUMEN

En México se consumen per cápita 163 L de bebidas endulzadas al año lo cual, se ha relacionado con el deceso de aproximadamente 24,000 personas menores de 45 años anualmente. De acuerdo con las estadísticas basadas en el índice de masa corporal, IMC (el cual no hace diferencias por género ni por edad), México ocupa el lugar número uno en obesidad infantil. Hoy en día existen cuestionamientos sobre el uso y consumo de los edulcorantes nutritivos y no nutritivos, así como sus implicaciones metabólicas sobre la salud en los seres humanos a largo plazo. Debido a lo expuesto, en este proyecto de investigación se evaluaron los posibles daños que algunos de los edulcorantes estudiados pudiesen presentar hacia la salud. Para ello se empleó un modelo animal de laboratorio desde sus primeros días de vida hasta alcanzar su madurez y parte de su senectud. Las concentraciones de edulcorantes manejadas fueron equiparadas con las concentraciones encontradas en las bebidas endulzadas que se comercializan en México. Como hallazgos interesantes se encontró que el consumo *ad libitum* de estos edulcorantes no causaron daños a la salud en términos de los niveles séricos de glucosa, solamente en los niveles séricos de triglicéridos se alcanzaron niveles patológicos en los grupos que ingirieron edulcorantes nutritivos, ya que dentro de ellos se encontraba la fructosa y las soluciones de glucosa tenían una concentración de este glúcido muy alta para poder tener el mismo nivel de equidulzura que las soluciones de sacarosa (7% y 10%, respectivamente). Para el caso del tejido adiposo, los especímenes machos y hembras que consumieron edulcorantes nutritivos o calóricos obtuvieron una mayor cantidad de tejido adiposo expresado en gramos. Sin embargo, en general, no se encontraron significancias estadísticas debido a la ingesta de edulcorantes nutritivos y no nutritivos. Adicionalmente, se encontró que hubo una relación similar entre el consumo de los edulcorantes nutritivos y no nutritivos sobre la masa del corazón de los especímenes, pues no hubo significancia estadística, ya que las masas de los corazones fueron similares dependiendo de su género. En los machos que consumieron edulcorantes nutritivos al finalizar la experimentación tenían una masa del corazón promedio de  $2.1 \pm 0.3$  g y de  $1.9 \pm 0.3$  g para los que consumieron edulcorantes no nutritivos. En el caso de las hembras al finalizar la experimentación las que consumieron edulcorantes nutritivos tenían una masa del corazón promedio de  $1.3 \pm 0.2$  g y las que consumieron edulcorantes no nutritivos de  $1.3 \pm 0.1$  g. Con ello, es posible concluir que los edulcorantes no nutritivos no son sustancias metabólicamente inertes, por lo que es necesario seguir indagando sobre las posibles



consecuencias y repercusiones de su consumo sobre el metabolismo de los seres humanos, especialmente combinadas con otros aditivos químicos.

**Palabras clave:** Correlaciones, parámetros bioquímicos, ratas macho y hembra Wistar, edulcorantes nutritivos y no nutritivos, tejido del corazón y retroperitoneal

# 1. PROBLEMÁTICA

## 1.1. Introducción

El consumo de edulcorantes calóricos o nutritivos ha sido asociado con el aumento de masa corporal, obesidad y de diabetes *mellitus* tipo 2 entre la población mundial, siendo estos padecimientos considerados un problema de salud pública. Se ha supuesto que los edulcorantes sintéticos o no nutritivos no se metabolizan, en contraparte con los edulcorantes nutritivos (Baduí-Dergal, 2006; Unar-Munguía et al., 2019). La popularidad de los edulcorantes no nutritivos o artificiales está basada en la propaganda masiva que señala que son opciones aparentemente más saludables porque estas sustancias no proveen energía. Sin embargo, esta información es contradictoria, porque se dice que promueven la disminución de masa corporal y otros resultados positivos a la salud, pero también se correlaciona su consumo con los padecimientos antes mencionados (García-Almeida et al., 2013; Mooradian et al., 2017; Swithers, 2015). Además, siempre están con otros aditivos químicos y su efecto combinado apenas está empezando a ser estudiado con la intención de hacer uso de estos aditivos, pero garantizando la seguridad e inocuidad de los mismos mediante la aplicación de pruebas toxicológicas (Suárez-Diéguez et al., 2014).

La suposición de consumir edulcorantes no nutritivos con los efectos negativos que se les asocian es que el sabor dulce artificial interfiere con los mecanismos que anticipan el consumo de alimentos en los animales en general. Es decir, durante la fase cefálica el cuerpo se prepara para el consumo de alimentos con la finalidad de hacer eficiente y eficaz la utilización de energía. La liberación de hormonas, principalmente, se genera al primer sabor dulce que detecta el cuerpo. Los edulcorantes no nutritivos proporcionan sabores muy dulces, pero sin la energía naturalmente asociada a este sabor. Las respuestas fisiológicas se debilitan porque ya no hay señales concretas sobre el contenido nutricional que estos sabores aportan. Adicionalmente, los edulcorantes no nutritivos desarrollan un papel importante en la alteración de la microbiota intestinal (disbiosis) (Emamat et al., 2020; Farid et al., 2020; Swithers, 2015). Por tanto, es necesario indagar los procesos bioquímicos que ocurren en órganos y tejidos de animales modelo de laboratorio para

conocer los efectos verdaderos a mediano y largo plazo que pudieran tener el consumo de edulcorantes y los otros aditivos combinados. El exceso de masa corporal y la obesidad están relacionados con el incremento del riesgo de contraer una variedad de enfermedades crónicas y debilitantes incluyendo cánceres, enfermedades cardiovasculares y diabetes *mellitus* tipo 2 (Ng et al., 2014).

Además, otro problema relacionado con la obesidad es el exceso de tejido adiposo, el cual juega un papel muy importante en el control de la homeostasis cardiovascular y energética. Con ciertas fisiopatologías como la obesidad, se desarrollan anomalías sobre el mismo tejido tales como el aumento de la inflamación, el estrés oxidativo, la hipoxia, la disfunción mitocondrial y la fibrosis, entre otras (Zhang et al., 2020). La esteatosis se define como la acumulación anormal de grasa (triglicéridos) en el citoplasma de las células. Este padecimiento es grave pues representa un riesgo al miocardio (Chuaqui-J. y González-B., 1999). El tejido retroperitoneal se encuentra en la parte posterior del abdomen detrás del peritoneo y pueden aparecer liposarcomas, los cuales representan la variedad más común de los sarcomas en las partes blandas del retroperitoneo (Echenique-Elizondo y Amondarain-Arratíbel, 2005; Virseda-Rodríguez et al., 2010).

Por ello, la presente investigación pretende establecer si existe una relación entre el consumo a largo plazo de edulcorantes no nutritivos con patrones en el aumento de masa del tejido adiposo y la masa del corazón con los niveles séricos de glucosa y triglicéridos, así como otras complicaciones que se pueden presentar en estos órganos y tejidos.

## **1.2. Justificación**

En México, mueren alrededor de 24,000 personas menores de 45 años al año a causa del consumo de bebidas endulzadas (Gómez-Castillo, 2018). Los edulcorantes nutritivos y no nutritivos pueden influir en el aumento de masa corporal, los niveles de triglicéridos séricos, la acumulación de tejido adiposo, etc. Por ello, en esta investigación se correlacionaron los parámetros bioquímicos obtenidos de un experimento realizado a largo plazo (480 días), con la masa del tejido retroperitoneal y la masa del corazón de 80 ratas hembra y 80 ratas macho de la estirpe Wistar que consumieron edulcorantes nutritivos y no nutritivos “*ad libitum*”.

### **1.3. Hipótesis**

Las ratas Wistar que ingirieron edulcorantes no nutritivos presentarán menores cantidades de tejido adiposo y de masa del corazón a los 480 días de experimentación en comparación con las ratas que consumieron edulcorantes nutritivos siendo el género un factor significativo.

### **1.4. Objetivos**

#### **1.4.1. Objetivo general**

Evaluar diversos parámetros bioquímicos de 160 ratas Wistar macho y hembra recién destetadas que consumieron crónicamente edulcorantes nutritivos y no nutritivos durante 480 días

#### **1.4.2. Objetivos particulares**

- Evaluar mediante análisis de varianza (ANDEVA) la existencia de diferencias significativas intergrupales en la cantidad de tejido adiposo y la masa del corazón de 160 ratas Wistar macho y hembra atribuibles al consumo de edulcorantes de 160 ratas Wistar macho y hembra
- Correlacionar la cantidad de tejido adiposo y la masa del corazón obtenida por los especímenes con los niveles séricos de glucosa y triglicéridos
- Realizar comparaciones de tejido cardíaco saludable contra el tejido cardíaco con esteatosis a distintos grados, así como observar tejido adiposo sano y aquel que presente liposarcomas
- Asociar los resultados obtenidos de los análisis estadísticos a realizar con una amplia búsqueda de información en la literatura

A continuación, se presenta el marco teórico en el que se basó esta investigación.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Edulcorantes**

Los edulcorantes se pueden clasificar de acuerdo con las diversas características que poseen, por ejemplo: Por su origen (natural o artificial), por la intensidad de dulzor, por la estructura química o por las propiedades energéticas que poseen (calórico o hipocalórico) (Crézé et al., 2018).

Por practicidad, en esta investigación se clasificarán en calóricos o nutritivos e hipocalóricos o no nutritivos. Los edulcorantes calóricos (edulcorantes nutritivos) se conforman por carbohidratos y proveen energía: Los monoglúcidos y diglúcidos (4 kcal/g) y los polioles (2 kcal/g), son solamente dos de ellos por mencionar a algunos. La glucosa, la fructosa, la galactosa, la sacarosa, etc., se encuentran en los frutos, vegetales y productos lácteos. Sin embargo, diversos consumidores desean el sabor dulce en ciertos productos sin la energía adicional que estos aportan. Es por ello que optan por consumir los edulcorantes no nutritivos, pues aportan menor cantidad de energía al ser consumidos. Lo anterior se debe a que potencian el sabor dulce que la glucosa o la sacarosa les confieren reemplazando la mayor parte del azúcar o los edulcorantes nutritivos (Das y Chakraborty, 2016).

Los edulcorantes no nutritivos son considerados como una parte de los aditivos alimentarios. Estos se consumen como sustitutos del azúcar a través de bebidas, helados, yogures, chicles, alimentos enlatados, pasteles y aderezos. A estos aditivos se le atribuye la ventaja de que brindan menor o nulo contenido energético, debido a la suposición de que no se metabolizan en el cuerpo humano y se excretan sin cambios (Li et al., 2021; Mendoza-Domínguez, 2020).

Para que un edulcorante sea considerado como un aditivo alimentario debe estudiarse mediante diversos procesos para analizar los riesgos a la salud y la seguridad de los humanos, buscando que sea inocuo y que su única función consista en brindar sabor dulce. A los aditivos se les asocia un valor de ingesta diaria admisible (IDA) que se define como la cantidad que puede ingerirse diariamente durante toda la vida sin representar un riesgo para la salud. Este parámetro se mide en mg/kg de masa corporal por día (Aldrete-Velasco et al., 2017; JECFA, 2019).

### **2.1.1. Edulcorantes calóricos o nutritivos**

Los mono y diglúcidos se conforman por carbono, oxígeno e hidrógeno. Estos glúcidos se clasifican como carbohidratos, los cuales también incluyen a los oligo y polisacáridos. Son sustancias de menor masa molecular dentro de los hidratos de carbono; además, generalmente, se almacenan en una forma cristalina estable. Estos edulcorantes, además de proporcionar el gusto dulce a alimentos y bebidas, pueden brindar propiedades funcionales como la cristalización, la conservación y el poder antioxidante, entre otras (Eliasson, 2017; Fennema, 1998).

Además, en muchos productos de la industria alimentaria se han considerado como imprescindibles en su elaboración, ya que ayudan en el volumen, la textura, el color, la frescura, la sensación crujiente, entre otras, que los edulcorantes no nutritivos no pueden desarrollar en estos mismos productos. Por ello, para el crecimiento y desarrollo de la industria alimentaria, los edulcorantes calóricos o nutritivos juegan un papel muy importante (Moss, 2013).

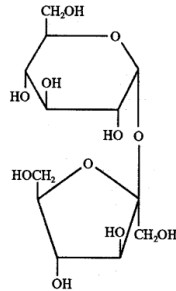
En la industria alimentaria es habitual hacer uso de estos edulcorantes nutritivos para desarrollar y procesar algunos alimentos, los edulcorantes más representativos de esta clasificación se abordarán en esta investigación.

#### **2.1.1.1. Sacarosa**

Desde tiempo atrás, la humanidad de acuerdo con la característica innata de obtener una fuente de energía para sobrevivir ha tenido una alta preferencia por los alimentos dulces. Su uso se remonta a los años 4500 a.C. con las primeras culturas desarrolladas en el Medio Oriente, pero no es hasta el siglo VII de nuestra era que en la India se comienza la refinación de la azúcar obtenida de la caña (CNPA, 2019; Gómez-Castillo, 2018). La sacarosa o el azúcar común es el endulzante más usado desde la antigüedad. Generalmente se extrae de la caña de azúcar. También se puede obtener del procesamiento de la remolacha azucarera (Alonso, 2010).

La sacarosa, como se puede observar en la Figura 1, está compuesta por una unidad de  $\alpha$ -D-glucopiranosilo y otra  $\beta$ -D-fructofuranosilo. Estos monoglúcidos se unen mediante un enlace

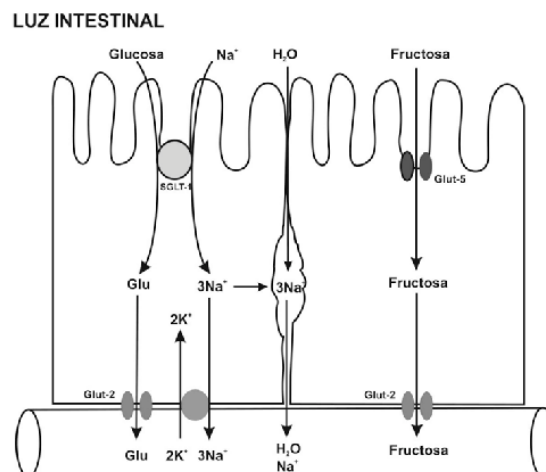
glucosídico por sus extremos reductores y, por tanto, el azúcar no es un glúcido reductor (Fennema, 1998).



**Figura 1. Estructura química de la sacarosa (Fennema, 1998)**

La sacarosa posee una solubilidad de 179.2 g/100 g de H<sub>2</sub>O, además, es menos higroscópica que la fructosa. Su hidrólisis parcial, comercialmente, se usa para elaborar azúcar invertido, el cual es utilizado para endulzar bebidas, ya que reduce el porcentaje de azúcar para proporcionar el mismo dulzor que el azúcar común. Esto se debe a que la fructosa es más dulce que la glucosa y que la propia sacarosa (Baduí-Dergal, 2006).

Durante la digestión, la sacarosa se hidroliza por la enzima sacarasa liberando glucosa y fructosa, la cual se encuentra en la luz del intestino delgado. La glucosa y fructosa liberadas se transportan al torrente sanguíneo mediante las proteínas transportadoras presentes en los enterocitos *SGLT-1*, *GLUT-5* y *GLUT-2*, tal como se aprecia en la Figura 2 (White, 2014).



**Figura 2. Absorción de la glucosa y fructosa en el epitelio intestinal (Bermúdez et al., 2007)**

### 2.1.1.2. Fructosa

La fructosa o levulosa es un monoglúcido que se compone de 6 carbonos unidos mediante enlaces covalentes. La fructosa tiene un grupo carbonilo al finalizar su cadena, su fórmula molecular es  $C_6H_{12}O_6$  y se considera como una cetohehexosa (Baduí-Dergal, 2006; Wagner-Ramos et al., 2017). Comúnmente se encuentra en diversos alimentos por ejemplo en el jarabe de maíz, hecho por los seres humanos, bebidas gasificadas, frutas y derivados de fruta. No obstante, su mayor consumo, en la actualidad, se realiza a través de las bebidas gasificadas como los refrescos y muchos alimentos y bebidas que la tienen adicionada *ex profeso*. La fructosa que se añade a alimentos y bebidas proviene de jarabes químicos obtenidos del procesamiento de excedentes de maíz subsidiado estadounidense por lo que su costo es menor al del azúcar (Wagner-Ramos et al., 2017). La estructura química de la fructosa se encuentra en la Figura 3.

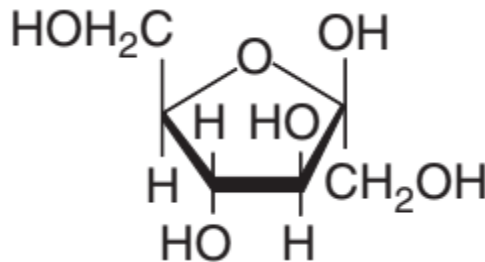


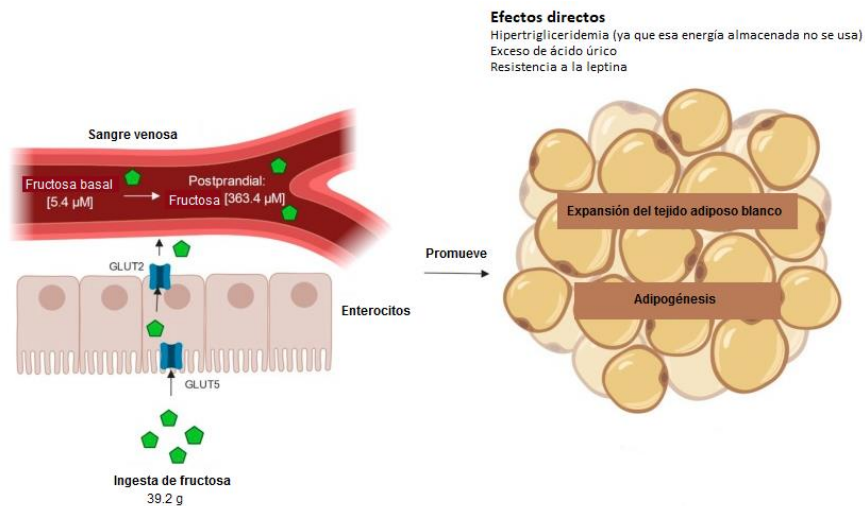
Figura 3. Estructura química de la fructosa (levulosa) (Baduí-Dergal, 2006)

Como agente de sabor dulce, tiene un poder edulcorante entre 1.5 a 1.8 veces más, referido a la sacarosa. Es por eso por lo que ha reemplazado a la sacarosa en muchos alimentos y bebidas. Además, es de costo bajo por los subsidios estadounidenses y da propiedades funcionales como sabor, color y estabilidad el producto alimenticio. La fructosa también tiene un efecto sinérgico con algunos edulcorantes hipocalóricos o no nutritivos, aunque no brinda conservación y por ello esos alimentos deben llevar conservadores como el benzoato de sodio u otros (Das y Chakraborty, 2016; Velasco-Reyes y Vasco, 2017).

A pesar de que la fructosa tiene la misma masa y fórmula molecular que la glucosa, el metabolismo de ambas moléculas es distinta. La fructosa se absorbe a través de la mucosa



intestinal por difusión facilitada. Primero, con ayuda de *GLUT5* entra al enterocito, después con *GLUT2* entra a la circulación. Parte de la fructosa se convierte en glucosa, lactato o alanina, pero entre un 70 y 90% de la fructosa entra a la vena porta hepática. Posteriormente, la fructosa se metaboliza en el hígado donde la fructoquinasa cataliza la fosforilación de la fructosa a fructosa-1-fosfato, para liderar la formación de dihidroxiacetona y gliceraldehído. En general, la fructosa se utiliza en la reposición del glucógeno hepático y síntesis de ácidos grasos *de novo* (Carvallo et al., 2019; Eliasson, 2017; Wagner-Ramos et al., 2017), tal como se observa en la Figura 4.



**Figura 4. Metabolismo de la fructosa (Modificada de Hernández-Díazcouder et al., 2019)**

### 2.1.1.3. Glucosa

La glucosa es uno de los monoglúcidos más abundantes de la naturaleza debido a que está presente en frutas y vegetales. Además, es la fuente de energía más importante para los seres vivos. Debido a que la glucosa es una molécula que hace girar hacia la derecha el plano de la luz polarizada, también se conoce como dextrosa (Baduí-Dergal, 2006).

Como se mencionó anteriormente, tiene la misma fórmula molecular que la fructosa ( $C_6H_{12}O_6$ ); sin embargo, la glucosa es una aldohexosa. En la Figura 5 se muestra la estructura química de la glucosa. Comercialmente se obtiene de la hidrólisis controlada del almidón. La glucosa se usa en la elaboración de muchos y diversos alimentos, tales como refrescos, pasteles, galletas, postres lácteos, chocolates y dulces. Sin embargo, tiene un poder edulcorante de 80% respecto a la

sacarosa y por lo tanto se usa con menor frecuencia al ser comparada con la sacarosa y la fructosa (Baduí-Dergal, 2006; Das y Chakraborty, 2016; Velasco-Reyes y Vasco, 2016).

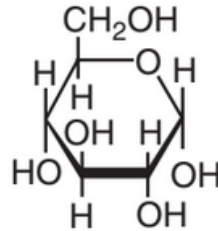


Figura 5. Representación química de Haworth de la glucosa (Baduí-Dergal, 2006)

La glucosa se metaboliza de manera diferente a la fructosa. Una vez que la glucosa llega al intestino es transportada por el transportador *SLGT-1* (el cual es dependiente de sodio ( $\text{Na}^+$ ) al interior del enterocito y después con ayuda de *GLUT2*, sale a la circulación. Gran parte de la glucosa atraviesa el hígado y se dirige al músculo esquelético donde se degrada a  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  y ATP. El exceso de glucosa se dirige al tejido adiposo donde se convierte en glicerol fosfato para la síntesis de triglicéridos y almacenamiento de energía, por lo que sus implicaciones metabólicas podrían significar resultados diferentes en el organismo. En la Figura 6 se ilustra el proceso de forma general (Carvallo et al., 2019; Eliasson, 2017).

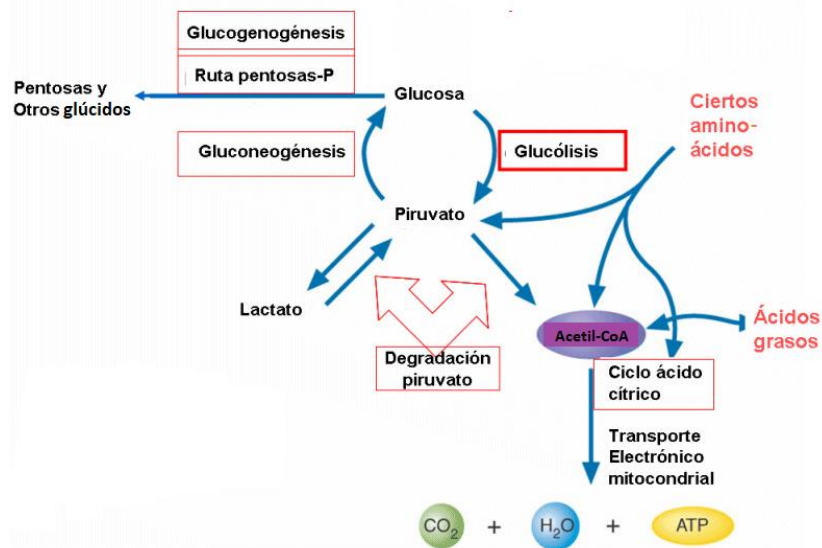


Figura 6. Metabolismo de la glucosa (Modificada de Tejedor, 2014)

### 2.1.2. Edulcorantes hipocalóricos o no nutritivos

Los edulcorantes hipocalóricos actualmente son de las sustancias más consumidas por la población en alimentos y bebidas, debido a la propaganda asociada con ellos (Aldrete-Velasco et al., 2017; Zepeda-Muñoz, 2018). Estos edulcorantes, aparentemente, ayudarían a controlar la masa corporal, los niveles de glucosa en sangre y a prevenir las caries dentales. Empero, su uso a largo plazo se ha relacionado con un aumento de masa corporal, lo que plantea la cuestión de si estos producen cambios psicológicos, fisiológicos o de comportamiento no deseados que tengan implicaciones para los objetivos de control de masa corporal (Hill et al., 2014; Schiano et al., 2021; Suez et al., 2015).

En México están aprobados algunos edulcorantes no nutritivos o hipocalóricos para su uso en alimentos como el aspartame, acesulfame K, mezcla de acesulfame K con aspartame, sucralosa, sacarina, etc. (Aldrete-Velasco et al., 2017).

#### 2.1.2.1. Acesulfame K (de potasio)

El acesulfame de potasio (o Acesulfame K) es un edulcorante que fue descubierto en 1967. El acesulfame K es la sal de acesulfame 6-metil-1,2,3-oxatiazina-4(3H)-ona 2,2-dióxido), una sulfonamida cíclica ácida. Debido a su complejo nombre químico, se utiliza comúnmente el nombre comercial (acesulfame de potasio o acesulfame K). La estructura química del acesulfame de potasio se presenta en la Figura 7. Es un sólido cristalino muy soluble en agua (27% a 20°C). Es una sustancia estable, ya que no se degrada con hidrólisis o en presencia de luz (DuBois y Prakash, 2012; Fennema, 1998).

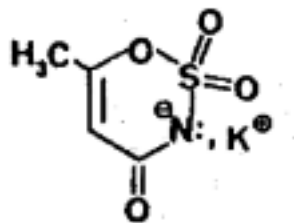


Figura 7. Estructura química del acesulfame de potasio (Fennema, 1998)

En 2003 la *FDA* (*Food and Drug Administration*, por sus siglas en inglés) lo aprobó como aditivo utilizado como edulcorante en alimentos. Según sus fabricantes es de 180 a 200 veces más dulce que la sacarosa y tiene una IDA de 5 mg/kg\*día. Debido a que es estable al calor puede ser usado en pastelería y panificación. Además, puede combinarse con otros edulcorantes tales como sucralosa o aspartame, para resaltar la percepción de sabor y frescura, ya que si se usa solo deja un resabio amargo (Aldrete-Velasco et al., 2017; Mooradian et al., 2017; Wang et al., 2016).

### 2.1.2.2. Aspartame

El aspartame o el éster metílico de la L-aspartil-L-fenilalanina (Figura 8) es un edulcorante que se sintetizó en 1965. Debido a que es un dipéptido se metaboliza completamente por el organismo. En cuanto al dulzor es 200 veces más dulce que la sacarosa. Debido a su intensa capacidad edulcorante permite que aporte el gusto dulce con cantidades muy pequeñas. Entonces, por lo tanto, su aporte energético es despreciable. Es un sólido cristalino con una solubilidad en agua aproximada del 1% a 25°C. Asimismo, es estable en soluciones acuosas, aunque su estabilidad depende del pH, donde su máxima estabilidad se reporta a pH de 4.3. Presenta la desventaja de ser una sustancia termolábil, por lo que su uso está limitado en productos que se someten a temperaturas altas (Aldrete-Velasco et al., 2017; DuBois y Prakash, 2012; Fennema, 1998).

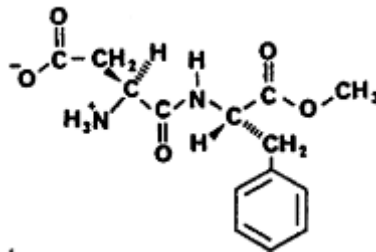


Figura 8. Estructura química del aspartame (Fennema, 1998)

El aspartame se utiliza en productos alimenticios como edulcorante único, aunque, también se puede combinar con otros edulcorantes no nutritivos como sacarina y acesulfame K. Su ingesta diaria admisible (IDA) es de 40 mg/kg\*día. El aspartame fue aprobado en EE. UU. en 1981 pero, recientemente su consumo está aprobado en más de 75 países. Además es utilizado en aproximadamente 1,700 productos alimenticios (Belitz et al., 2009; DuBois y Prakash, 2012).

El aspartame se metaboliza en el organismo generando metanol, fenilalanina y aspartato. El metanol, producto del metabolismo del aspartame, se relaciona con potenciales daños neurológicos y otros sistemas. Es importante señalar visiblemente en los productos alimenticios que son endulzados con aspartame en la etiqueta que contiene fenilalanina, con el objetivo de evitar su consumo por la población fenilcetonúrica, quienes carecen de 4-monooxigenasa, enzima implicada en el metabolismo de la fenilalanina. A pesar de que la concentración de estos metabolitos, en los productos que contienen aspartame, es muy baja comparada con los niveles encontrados en otros alimentos el etiquetado de advertencia es obligatorio (Aldrete-Velasco et al., 2017; Fennema, 1998).

### 2.1.2.3. Sacarina

Las sales de sodio y calcio<sup>1</sup>, así como la forma ácida de la sacarina se añaden a los alimentos como edulcorantes no nutritivos. La sacarina tiene como nombre sistémico 3-oxo-2,3-dihidro-1,2-bencisotiazol-1,1 dióxido (Fennema, 1998). En la Figura 9 se presenta la estructura química de la forma ácida de la sacarina. La sacarina es un sólido blanco cristalino. La forma ácida de la sacarina es escasamente soluble en agua 0.2% a 20°C, mientras que la sacarina de sodio se solubiliza casi por completo en agua (100% a 20°C), por otro lado, la sal de calcio se solubiliza en menor medida (37% a 20°C). Esta sustancia se reconoce como el edulcorante más antiguo ya que fue descubierto entre 1878 y 1879. Sin embargo, comenzó a utilizarse como edulcorante en bebidas hasta 1901 (Aldrete-Velasco et al., 2017; DuBois y Prakash, 2012).

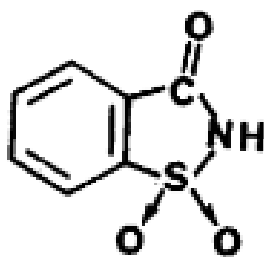


Figura 9. Estructura química de la sacarina (Fennema, 1998)

---

<sup>1</sup> Los cationes de sodio, calcio, potasio, etc., no tienen diferentes valencias, por lo que no son calzados, ni potasados, ni sodados. Es, por tanto, una aberración usar cálcico o sódico o potásico como lo aceptó el diccionario de la lengua española, que necesita asesoría química, entre otras (nota de la asesora)

Se considera que la sacarina y sus sales son muy estables. En disolución no se hidroliza y además, no se desestabiliza en presencia de calor, luz o variaciones de pH. Debido a estas propiedades, la sacarina es un edulcorante que puede ser utilizado en diversos alimentos y bebidas, como productos de panadería, pastelería o bebidas cítricas (DuBois y Prakash, 2012).

La sacarina es 300 veces más dulce que la sacarosa, pero tiene una desventaja, ya que deja un resabio metálico. Debido a este resabio amargo-metálico comúnmente se usa en combinación con otros edulcorantes. La IDA (Ingesta Diaria Admisible) para la sacarina es 0-2.5 mg/kg\*día. Empero, hay estudios que indican que su consumo en dosis altas podría provocar alteraciones en la tolerancia a la glucosa (Aldrete-Velasco et al., 2017; Belitz et al., 2009).

#### 2.1.2.4. Sucralosa

La sucralosa es un edulcorante semisintético que se obtuvo por primera vez en 1976. Este aditivo es añadido a los alimentos como edulcorante no nutritivo, por lo que se considera por sus fabricantes que tiene nulo aporte energético. Se produce por la cloración selectiva de la sacarosa, tiene como nombre 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-β-fructofuranosil-4-cloro-α-D-galactopiranosido (Aldrete-Velasco et al., 2017; Fennema, 1998). La estructura química de esta sustancia se presenta en la Figura 10.

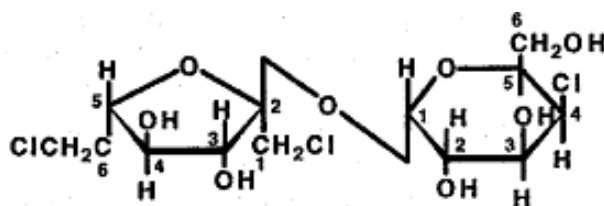


Figura 10. Estructura química de la sucralosa (Fennema, 1998)

En el desarrollo comercial de los edulcorantes sintéticos, la sucralosa es el edulcorante más costoso considerando la relación costo/poder edulcorante. Es un sólido cristalino que se solubiliza fácilmente en agua (28.3% a 20°C). En disolución, la sucralosa es muy estable frente a la hidrólisis, a los cambios de pH y a la luz. Además, se considera altamente estable a las temperaturas altas, por estas razones y porque tiene un poder edulcorante de 400 a 600 veces más

dulce que la sacarosa se usa en una gran variedad de alimentos y bebidas. Sin embargo, se dice que no es una sustancia metabólicamente inerte y que tiene un papel importante en la modificación de la composición de la microbiota intestinal (Aldrete-Velasco et al., 2017; DuBois y Prakash, 2012; Suez et al., 2014).

## **2.2. Implicaciones químicas y bioquímicas por el consumo de edulcorantes**

Los sustitutos de azúcar son aditivos alimentarios que multiplican el sabor dulce de la sacarosa con menor aporte energético. El consumo de los edulcorantes a largo plazo se relaciona con cambios fisiológicos de quien los ingiere. Entre ellos están las modificaciones en el aumento de la masa del tejido adiposo, la ingesta energética, las modificaciones en los niveles séricos de glucosa, triglicéridos, insulina, cambios en la microbiota intestinal, entre otros (Cernuda-Martínez y Fernández-García, 2016; Farid et al., 2020).

También el cuerpo humano responde a estos edulcorantes en una forma compleja. El utilizar frecuentemente los edulcorantes no nutritivos estimula los receptores de los glúcidos lo que limita la tolerancia de algunos alimentos como las frutas y hortalizas. Algunos estudios en animales han demostrado que el consumo de edulcorantes no nutritivos es adictivo. Por ejemplo, se ha comparado la adicción a la sacarina con la adicción a ciertos estupefacientes como la cocaína (Farid et al., 2020; Lenoir et al., 2007; Yang, 2010).

## **2.3. Tejido adiposo**

El tejido adiposo es un tejido conjuntivo que juega un papel muy importante en la homeostasis energética. Sin embargo, durante muchos años se consideró que el tejido adiposo era un depósito inerte de triglicéridos donde la única tarea de las células funcionales de este tejido (adipocitos) era participar en la regulación de la utilización de las reservas energéticas antes mencionadas por el organismo vía lipogénesis y lipólisis.

El tejido adiposo está formado por los adipocitos y la fracción estromal vascular y se clasifica en tejido adiposo marrón y tejido adiposo blanco (*BAT* y *WAT*, respectivamente por sus siglas en

inglés). Además, es el principal recurso endógeno de lípidos circulantes, así como el sitio de síntesis y secreción de hormonas y citocinas, por ejemplo, la leptina. Esta última juega un papel importante en la modulación de la obesidad y los trastornos metabólicos como la resistencia a la insulina, por lo que se considera al tejido adiposo, además, como un tejido endocrino (Mitsutomi et al., 2014; Reyes, 2012; Zepeda-Muñoz, 2018).

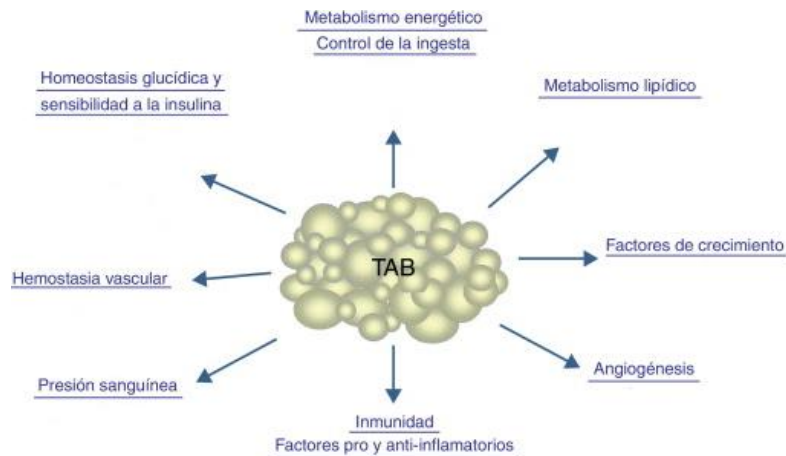
Los triglicéridos que se encuentran en los adipocitos se generan mediante un proceso llamado lipogénesis *de novo*, que consiste en convertir los carbohidratos de la dieta en triglicéridos que forman parte del tejido adiposo. Existen factores de riesgo que se asocian con un exceso de tejido adiposo. El patrón fenotípico es la hipertrigliceridemia preprandial, la hiperlipidemia postprandial, el aumento de la producción de lipoproteínas de baja y muy baja densidad (*LDL*, *VLDL*), entre otros (Sosa-García, 2017).

Los adipocitos presentes en el *WAT* (TAB o tejido adiposo blanco) presentan un perfil de expresión necesario para la síntesis de triglicéridos, la captación de glucosa, la lipogénesis y la lipólisis. Esta fracción de este tejido permite que, cuando el aporte energético es excesivo para el organismo o el gasto energético disminuye, el exceso energético se deposite en esta zona, como ya se ha mencionado anteriormente, en forma de triglicéridos (Esteve-Ràfols, 2014; Reyes, 2012).

En una situación de escasez energética o aumento del gasto energético este tejido movilizará los depósitos de lípidos en un proceso llamado lipólisis en el que salen a la circulación sanguínea ácidos grasos y glicerol hacia los tejidos, donde serán oxidados para generar la energía que se requiere. A este tejido se le atribuyen propiedades endocrinas por la capacidad de secretar algunos factores proteicos llamados adipocinas (Esteve-Ràfols, 2014; Reyes, 2012). En la Figura 11 se presenta el proceso fisiológico o metabólico que se regula con la secreción de ciertas adipocinas.

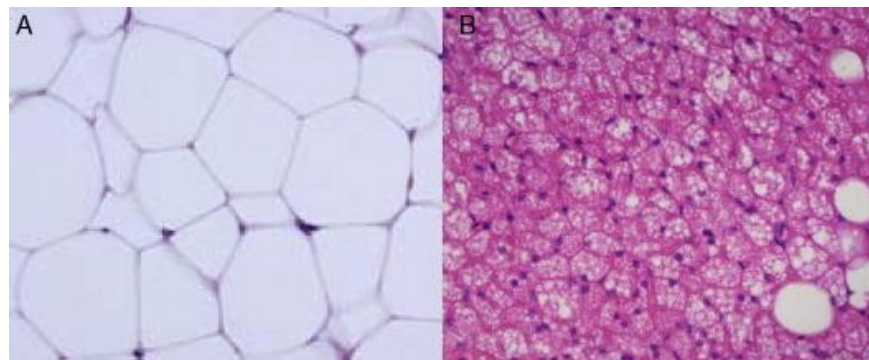
En contraste con esta fracción, los adipocitos presentes en el *BAT* (TAM o tejido adiposo marrón) tienen la función fisiológica de metabolizar los ácidos grasos para la producción de calor (Reyes, 2012).





**Figura 11. Procesos fisiológicos y metabólicos regulados por el TAB mediante la secreción de adipocinas (Esteve-Ràfols, 2014)**

Las células que conforman al tejido adiposo son los adipocitos como ya se ha mencionado con anterioridad. A pesar de que ambos tipos de adipocitos almacenan lípidos, hay diferencias entre los adipocitos del tejido adiposo blanco y marrón. Los adipocitos del tejido adiposo blanco poseen una sola vacuola de grasa que ocupa todo el citoplasma, a diferencia de los adipocitos marrones, que se caracterizan por la presencia de múltiples vacuolas de grasa, así como muchas mitocondrias en el citoplasma (Esteve-Ràfols, 2014). Lo anterior se puede apreciar en la Figura 12.



**Figura 12. Imagen con microscopio óptico de tejido adiposo blanco (A) y tejido adiposo marrón (B) (Esteve-Ràfols, 2014)**

Los adipocitos comprenden el 90% del volumen del tejido adiposo, pero aproximadamente de 20-40% del contenido celular. Debido a que dentro del tejido adiposo se encuentran otras células, aquellas correspondientes al estroma vascular como los preadipocitos, macrófagos, células madre

y células endoteliales, así como neutrófilos y linfocitos (Mendoza-Domínguez, 2020; Reyes, 2012).

## **2.4. Músculo cardíaco**

El corazón es un órgano muscular hueco y su principal función es la de proveer sangre a todos los tejidos del cuerpo (Ramírez-Ramírez, 2009).

El corazón estructuralmente consta de tres capas:

1. Externa o pericardio: Es una envoltura serosa, es decir, es una membrana compuesta por dos finas capas de células epiteliales de la cual surgen ligamentos para fijarlo a los cartílagos dorsales y el esternón

2. Media o miocardio: Capa formada de fibras musculares

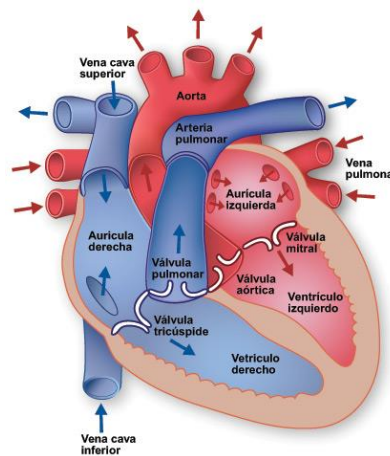
3. Interna o endocardio: La cavidad cardíaca se divide verticalmente en dos regiones (derecha e izquierda) por una pared llamada septo interaurículo ventricular. A su vez cada mitad se separa horizontalmente, quedando el corazón separado en 4 secciones. Las secciones superiores se llaman atrios (aurículas) y las secciones inferiores se llaman ventrículos (Vargas-Domínguez y Palacios-Álvarez, 2012)

Las aurículas se comunican con el ventrículo hallado en su mismo lado. Por ello es que el corazón también se divide en dos regiones que se distinguen por su anatomía y su función

a) Región derecha. Se conforma por la aurícula derecha y el ventrículo derecho. La aurícula presenta tres orificios, dos para recibir la desembocadura de las venas cavas superior e inferior y la válvula tricúspide unidireccional, debido a que solamente puede abrirse hacia el ventrículo y no a la aurícula. En esta región entra la sangre

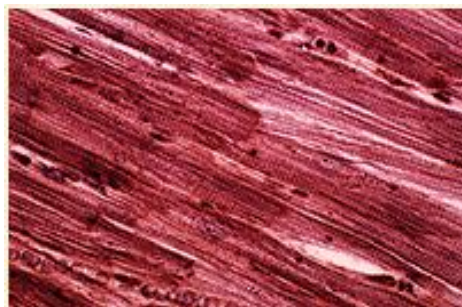
b) Región izquierda. Se conforma por la aurícula y el ventrículo izquierdo. Consta de 4 orificios dos derechos y dos izquierdos, para recibir la desembocadura de las cuatro venas pulmonares. Se comunica con el ventrículo izquierdo por medio de la valva atrioventricular izquierda o mitral. En esta región sale la sangre que se distribuirá a todos los órganos (Vargas-Domínguez y Palacios-Álvarez, 2012)

La Figura 13 muestra un esquema general del corazón seccionado en aurículas y ventrículos derechos e izquierdos.



**Figura 13. Corazón visto por dentro (Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, 2022)**

El músculo cardíaco está formado por células musculares ramificadas, es decir, sarcómeros, que poseen 1 o 2 núcleos y se unen entre sí a través de un tipo de unión propia del músculo cardíaco llamada disco intercalar (Castell, 2018). Dicha estructura puede apreciarse en la Figura 14.

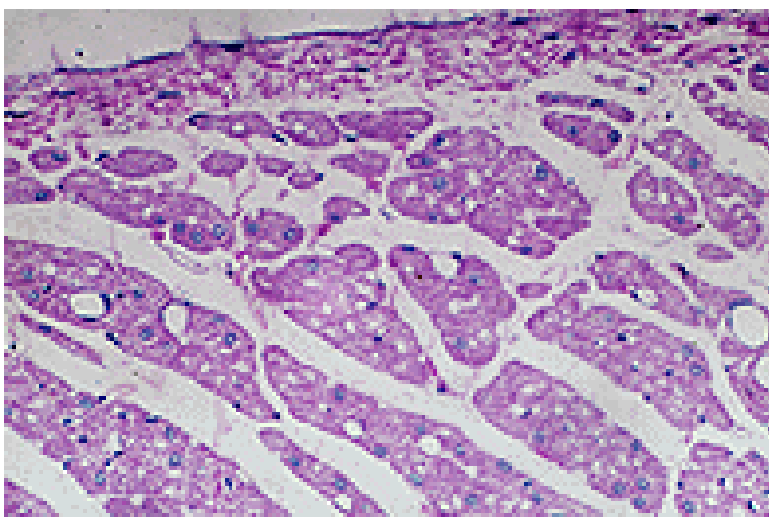


**Figura 14. Células musculares del músculo cardíaco (Castell, 2018)**

A diferencia del músculo esquelético, las fibras musculares cardíacas corresponden a un conjunto de células unidas entre sí en disposición lineal. Las células cardíacas miden aproximadamente 15

$\mu\text{m}$  de diámetro y  $100 \mu\text{m}$  de largo, tienen el núcleo al centro del citoplasma y presentan estriaciones transversales semejantes a las del músculo esquelético. El retículo sarcoplasmático no es muy desarrollado y se distribuye irregularmente entre las miofibrillas. Las mitocondrias son muy numerosas en comparación con las existentes en el músculo esquelético, las cuales se distribuyen regularmente dividiendo a las células cardíacas en miofibrillas. En el sarcoplasma, hay numerosas gotas de lípido y partículas de glucógeno (Castell, 2018).

En la Figura 15 se puede observar un corte teñido con hematoxilina y eosina de las células cardíacas.



**Figura 15. Células cardíacas teñidas con hematoxilina y eosina (Castell, 2018)**

Entre los daños al tejido cardíaco por el consumo de edulcorantes nutritivos y no nutritivos se puede presentar la hipertensión, como resultado de la hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, mayores concentraciones de glucosa en sangre, entre otros (Valensi, 2005).

La hipertensión es un elemento que aumenta el riesgo cardiovascular como la hipertrofia vascular, la cual se define por un aumento de la masa cardíaca más allá de los valores esperados para cada género y tamaño corporal (Carranza-Madrigal y López-Correa, 2009; Ennis y Yeves, 2017).

## **2.5. Tinciones**

### **2.5.1. Tinciones del tejido cardíaco**

En el tejido cardíaco normalmente se usa la técnica de tinción de hematoxilina y eosina, ya que es la técnica más utilizada en histología. Esta tinción se basa en la afinidad ácida y básica de los colorantes utilizados. El colorante básico (hematoxilina) tiñe las estructuras ácidas de color azul púrpura como los ribosomas y el retículo endoplásmico rugoso, debido a su alto contenido de ADN y ARN, respectivamente (biomoléculas ácidas). La eosina tiñe estructuras básicas por ser un colorante ácido y se tiñen de rosa como las proteínas del citoplasma (García-Bermejo, 2006).

En la Figura 15 se puede apreciar la tinción de un corte del tejido cardíaco sano, en la cual se aprecian los múltiples núcleos teñidos de color azul mientras que los citoplasmas de dichas células se tiñen de rosa.

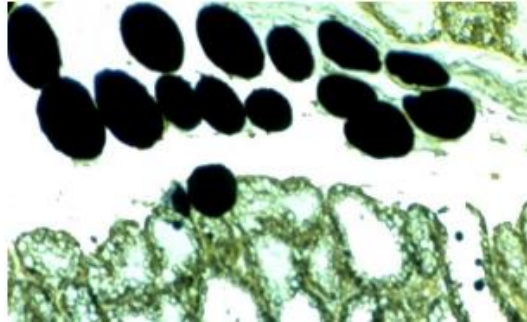
### **2.5.2. Tinciones del tejido adiposo**

Para identificar las células del tejido adiposo se usan técnicas de coloración como las de Sudán, aceite rojo O, tetraóxido de osmio y fijadores con cromo. El fundamento general de las técnicas se basa en que los lípidos son moléculas no polares que no reaccionarán con los grupos iónicos de los colorantes. Las células adiposas se tinturarán por la solubilización de las grasas en el colorante no polar que contienen grupos cromóforos (García-Bermejo, 2006).

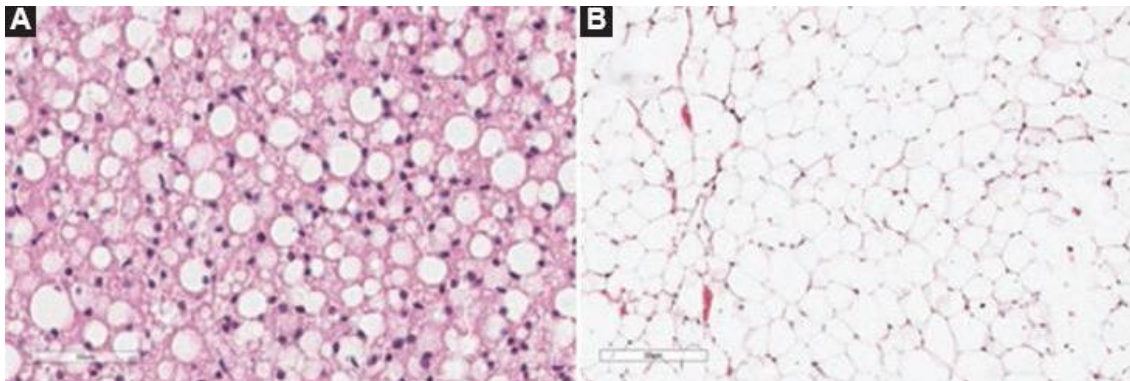
Un ejemplo de este tipo de colorantes utilizados para teñir el tejido adiposo es el tetraóxido de osmio. Dicho colorante teñirá a los adipocitos de color negro debido a su contenido lipídico, como se presenta en la Figura 16. Sin embargo, también se puede realizar la tinción de hematoxilina y eosina para identificar entre el tejido adiposo blanco y el marrón.

En la Figura 17 se puede observar que los adipocitos del tejido adiposo marrón contienen varias vacuolas lipídicas y que los núcleos están localizados de forma indeterminada. Los adipocitos del

tejido adiposo blanco contienen una gran vacuola lipídica y por esto, el núcleo se localiza hacia la periferia de la misma célula (Frigolet y Gutiérrez-Aguilar, 2020).



**Figura 16.** Fotomicrografía que muestra células adiposas teñidas con tetraóxido de osmio (Montalvo-Arenas, 2010)



**Figura 17.** Histología del tejido adiposo marrón (A) y del blanco (B), tinción con hematoxilina y eosina (Frigolet y Gutiérrez-Aguilar, 2020)

## 2.6. Análisis estadísticos

Muchas de las pruebas de significación bivariantes y algunos métodos estadísticos multivariantes son pruebas paramétricas, las cuales para su utilización requieren que las variables involucradas sigan una distribución normal. Es por esto por lo que se debe verificar la normalidad de todos los grupos de datos obtenidos antes de proceder a realizar algún análisis de varianza o método de comparación de medias.

Para llevar a cabo estos procedimientos de determinación de normalidad es necesario eliminar aquellos valores o datos que pudieran considerarse anómalos. Es muy importante realizar estas

pruebas, como por ejemplo la prueba de Grubbs, la de Dixon o la de la desviación absoluta de la mediana, ya que la presencia de este tipo de datos invalidará cualquier suposición realizada con respecto a su distribución (Serrano-Gallego, 2003).

### 2.6.1. Prueba de Grubbs

La prueba de Grubbs es la prueba más empleada para identificación de datos aberrantes o anómalos, cuando la  $n > 10$ . Para llevar a cabo esta prueba se debe calcular  $R_{exp}$  a partir de los datos experimentales haciendo uso de la Ecuación (1)

$$R_{exp} = \left| \frac{x_{sospchoso} - \bar{x}}{s} \right| \quad \text{Ecuación (1)}$$

donde:

$x_{sospchoso}$  = Dato experimental

$\bar{x}$  = Media aritmética de los datos experimentales

$s$  = Desviación estándar

Si  $R_{exp} > R_{tab}$ , donde  $R_{tab}$  es el estadístico tabulado según la  $n$ , el dato experimental es discrepante y debe eliminarse (Serrano-Gallego, 2003).

### 2.6.2. Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk

Esta prueba es la prueba estándar para evaluar la normalidad de los datos experimentales cuando las muestras son  $n < 50$ .

Las pruebas de normalidad tienen como hipótesis:

$H_0$  = la muestra proviene de una población con distribución normal

$H_1$  = la muestra no proviene de una población con distribución normal (Guisande-González et al., 2011)

Con esta prueba no es necesario calcular la media ni la varianza de la muestra para incluirlas en la hipótesis. La prueba se basa en medir el ajuste de los datos experimentales a una recta probabilística normal. Si el ajuste es el indicado, los datos formarían una recta de 45°. El estadístico (W) se calcula con la Ecuación (2):

$$W = \frac{1}{\sum_{j=1}^n (x_j - \mu)^2} \left[ \sum_{j=1}^h a_{j,n} (x_{(n-j+1)} - x_j) \right]^2 \quad \text{Ecuación (2)}$$

donde:

n = número de datos experimentales

$x_j$  = dato en orden ascendente de muestra en la posición j

$\mu$  = media aritmética de los datos experimentales

h = n/2 cuando n es par ó (n-1) /2 cuando n es impar

$a_{j,n}$  = valor tabulado

El estadístico W calculado, se contrasta con un valor W crítico para el nivel de significancia elegido. La hipótesis nula se acepta cuando W experimental es mayor a W crítico (Guisande-González et al., 2011).

### 2.6.3. Prueba de Levene

La prueba de Levene analiza la homogeneidad de las varianzas. La hipótesis nula ( $H_0$ ) en la prueba de Levene establece que las varianzas de las muestras son iguales. Para esta prueba se requiere que el resultado de la prueba no rechace  $H_0$  indicando que las varianzas son iguales. Usar la mediana de la muestra en vez de la media de la muestra, provoca que la prueba sea más veraz para las muestras más pequeñas (Moncada-Jiménez, 2005). El estadístico de prueba se calcula con la Ecuación (3)

$$W = \frac{(N - k) \sum_{i=1}^k N_i (Z_i - Z_{..})^2}{(k - 1) \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{N_i} (Z_{ij} - Z_i)^2} \quad \text{Ecuación (3)}$$

donde:

W = estadístico de prueba

K = número de grupos a los que pertenecen los datos muestreados

N = número total de datos experimentales

$N_i$  = datos del grupo i



$x_{ij}$  = dato variable para el j-esimo caso del i-esimo grupo

$Z_{ij} = |x_{ij} - \bar{x}_i|$ ,  $\bar{x}_i$  media del i-esimo grupo;  $|x_{ij} - \hat{x}_i|$ ,  $\hat{x}_i$  mediana del i-esimo grupo

$Z_{..}$  = media de  $Z_{ij}$

$Z_{i.}$  = media de  $Z_{ij}$  para el grupo i

#### 2.6.4. Prueba de Kruskal-Wallis

Esta prueba se utiliza como alternativa cuando los datos analizados no provienen de una distribución normal. La prueba de Kruskal-Wallis o prueba H de Kruskal-Wallis, es una prueba no paramétrica para decidir si dos muestras provienen o no de una misma población. Esta prueba se describe suponiendo que se tienen k muestras de tamaños  $N_1, N_2, \dots, N_k$ , por lo que el tamaño de las muestras está dado por  $N = N_1 + N_2 + \dots + N_k$ . Además, se supone que los datos se juntarán y sus valores se ordenarán de menor a mayor, y que cada una de las sumas de las k muestras serán  $R_1, R_2, \dots, R_k$ , respectivamente (Spiegel, 2020).

La ecuación para la obtención del estadístico es la (4):

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{N_j} - 3(N+1)$$

Ecuación (4)

La prueba de Kruskal-Wallis es un método no paramétrico alternativo al análisis de varianza para experimentos de un factor (Spiegel, 2020).

#### 2.6.5. Análisis de varianza (ANDEVA)

El análisis de varianza (ANDEVA) es un método estadístico que se utiliza para comprobar si dos o más medias muestrales pueden haberse obtenido de poblaciones con la misma media paramétrica respecto de una variable dada (Serrano-Gallego, 2003).

El análisis de varianza permite analizar la variación en una variable de respuesta (variable continua aleatoria) en función de circunstancias definidas por factores separados o discretos (variables de clasificación). Cuando hay un solo factor de clasificación o una única variable de

respuesta de los datos, se habla de un análisis de varianza de una vía o de un sentido. Pero, en otras ocasiones se requiere estudiar el efecto simultáneo de dos o más variables de respuesta, por lo que se recurre al análisis de varianza multifactorial (Dagnino, 2014):

“Supóngase  $k$  muestras aleatorias independientes de tamaño  $n$ , provenientes de una distribución normal. Se calculan varianzas de la población ( $s^2$ ).”

a. Varianza dentro de los grupos o varianza de error, o cuadrados medios del error ( $MSE$  o  $MSW$ , por sus siglas en inglés) que se calcula como la media de las  $k$  varianzas muestrales.  $MSE$  es el cociente de la suma de cuadrados del error ( $SSE$ ) y los grados de libertad por ser términos independientes de la suma de cuadrados (Abraira, 1996)

b. Varianza entre grupos o varianza de los tratamientos ( $MSA$  o  $MSB$  por sus siglas en inglés). La cual se calcula con la varianza de las medias muestrales, mediante un cociente de la suma de cuadrados de los tratamientos ( $SSA$ ) y los grados de libertad ( $k-1$ ) (Abraira, 1996)

Ambas varianzas estimarán la varianza poblacional en la hipótesis:  $k$  muestras provienen de la misma población. El cociente de ambas varianzas es un estadístico de prueba  $F$  con los grados de libertad que corresponden al estudio, por lo que se puede probar la hipótesis antes planteada. Si se rechaza la hipótesis se interpreta que las  $k$  medias no provienen de una misma población (Abraira, 1996). Los resultados de las varianzas calculadas se reportan normalmente en una tabla como la que se muestra en la Tabla 1, aunque algunas veces también se puede agregar el valor- $p$  correspondiente a la prueba, que, si este es menor a  $\alpha=0.05$  se rechaza la hipótesis antes mencionada.

**Tabla 1. Ejemplo de análisis de varianza (Abraira, 1996)**

Fuente de variación	G.L.	SS	MS	F
Entre grupos Tratamientos	$k-1$	SSA	$MSA=SSA / (k-1)$	$MSA/MSE$
Dentro Error	$(n-1) k$	SSE	$MSE=SSE / k(n-1)$	
Total	$kn-1$	SST		

Donde: G.L.: Grados de libertad;  $k$ : Número de muestras;  $n$ : Tamaño de la muestra; SS: Suma de cuadrados; SSA: Suma de cuadrados de los tratamientos; SSE: Suma de cuadrados del error; SST: Suma de cuadrados totales; MS: Cuadrado medio; MSA: Cuadrado medio de los tratamientos; MSE: Cuadrado medio del error

### 2.6.6 Pruebas de comparación de medias: Prueba de Duncan

Este tipo de prueba únicamente se realiza cuando el ANDEVA indique que sí existen diferencias significativas intergrupales, ya que esta prueba responde a la pregunta de qué variables individualmente difieren de las demás. La prueba de Duncan clasificará a las variables en series o grupos homogéneos, lo que permitirá identificar aquellas variables no homogéneas (Serrano-Gallego, 2003).

La prueba de Duncan se basa en la idea que el rango de cualquier subconjunto de  $h$  medias debe sobrepasar un valor específico antes de que se concluya que cualquiera de las  $h$  medias es diferente. Este valor es el “rango menos significativo” para las  $h$  medias y se denota como  $R_D$ .

El rango menos significativo es el producto del rango “estudentizado” menos significativo de Duncan,  $r_D$ , por la desviación típica de la diferencia de medias  $\sigma_D$  (Vargas-Sabadías, 1995).

Las Ecuaciones (5) y (6) son para calcular cada uno de estos valores:

$$\sigma_D = \sqrt{\frac{MCE}{m}} \quad \text{Ecuación (5)}$$

$$R_D = r_D \sigma_D \quad \text{Ecuación (6)}$$

El rango “estudentizado” de Duncan depende del nivel de significación  $\alpha$ , del número de grados de libertad, de la media cuadrática del error y del número de medias que se comparen. Si el valor absoluto de una de las diferencias es mayor que  $R_D$ , se considera que dichas medias son significativamente diferentes (Vargas-Sabadías, 1995).

El rango “estudentizado” es la diferencia entre los datos más grandes y más pequeños en una muestra medido en unidades de muestra de desviaciones estándar (Vargas-Sabadías, 1995).

## 2.6.7. Correlaciones

Las correlaciones hacen referencia al grado de relación entre dos variables. Por tanto, se debe encontrar una medida que indique el grado de intensidad de relación entre las variables involucradas. Es decir, se busca un valor que indique una medida del grado de ajuste de los puntos a la recta (Vargas-Sabadías, 1995).

### 2.6.7.1. Correlación de Pearson

Esta correlación se utiliza cuando los datos de las variables a correlacionar provienen de una distribución normal. La varianza residual como referencia de medida del grado de dependencia entre dos variables tiene dos problemas:

1. La unidad de medida no permite hacer comparaciones de la dependencia entre grupos de variables
2. Proporciona una medida inversa del grado de intensidad entre las variables

Ambos problemas se solucionan si se divide la varianza residual por la varianza marginal de la variable dependiente (Y) y si se resta este cociente a la unidad. A este índice de correlación se le llama coeficiente de determinación y se representa con  $R^2$ . Si se extrae la raíz, se obtiene el coeficiente de correlación de Pearson, representado como R (Vargas-Sabadías, 1995). La Ecuación (7) representa la obtención del coeficiente de Pearson.

$$R = \sqrt{1 - \frac{s_{ry}^2}{s_y^2}}$$

**Ecuación (7)**

El coeficiente de correlación de Pearson toma valores de -1 a 1 ( $-1 \leq R \leq 1$ ). Estos posibles valores se interpretan de la siguiente manera (Universidad Tecnológica de Pereira, 2017):

- Si el coeficiente de correlación es igual a 1 se interpreta que la correlación es perfecta
- Si el coeficiente de correlación se encuentra entre 0.8 – 1.0 se interpreta que la correlación es muy alta
- Si el coeficiente de correlación se encuentra entre 0.6 – 0.8 se interpreta que la correlación es alta
- Si el coeficiente de correlación se encuentra entre 0.4 – 0.6 se interpreta que la correlación es moderada
- Si el coeficiente de correlación se encuentra entre 0.2 – 0.4 se interpreta que la correlación es baja
- Si el coeficiente de correlación se encuentra 0.0 – 0.2 se interpreta que la correlación es muy baja
- Si el coeficiente de correlación es igual a 0 se interpreta que la correlación es nula

### 2.6.7.2. Correlación de Spearman

Cuando las variables que se quieren relacionar no son continuas o no provienen de una distribución normal (ya sea una o las dos variables) se usan otros coeficientes de correlación, como el coeficiente de Spearman, el cual se basa en el mismo fundamento conceptual. Para medir el grado de relación entre las variables el coeficiente de Spearman ( $r_s$ ) se calcula mediante la Ecuación (8)

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^N d_i^2}{N(N^2 - 1)} \quad \text{Ecuación (8)}$$

donde:

$d_i$  = diferencia entre el orden obtenido por el i-esimo individuo de los dos conjuntos de datos

N = casos totales de datos

Al igual que el coeficiente de Pearson, el coeficiente de Spearman varía entre -1 y 1. Y la interpretación de los posibles resultados es la misma que la antes mencionada (Vargas-Sabadías, 1995; Universidad Tecnológica de Pereira, 2017).

A continuación se presenta la metodología seguida en esta investigación.

## **3. METODOLOGÍA**

### **3.1. Diseño experimental**

Los resultados evaluados en esta tesis provinieron de un experimento realizado con especímenes de la estirpe Wistar (Wistar HsdHan: WIST). Los animales modelo utilizados fueron ratas macho y hembra recién destetadas con una masa corporal entre 35-45 g. Los roedores fueron colocados en grupos de 5 ejemplares en una misma caja, por requerimientos de la Unidad de Experimentación Animal (UNEXA), dependiendo del género y del grupo.

Todas las ratas consumieron la dieta balanceada Teklad Global 18S<sup>®</sup> durante casi toda la investigación. No obstante, al final de la experimentación, en el lapso de septiembre a noviembre del 2019, las ratas fueron alimentadas con la dieta 500I Rodent Diet<sup>®</sup>. Este cambio de dieta fue realizado de forma paulatina en conjunto con la dieta anterior (100-0, 75-25, 50-50, 25-75 y 0-100%), en un lapso de 25 días. Esto se debió a que la empresa salió de México y era difícil importar el alimento. Sin embargo, ambas dietas contenían todos los macro y micronutrientes necesarios para el desarrollo de los roedores. Además, tenían un aporte energético bastante similar.

A los 4 meses de iniciado el experimento, 10 ejemplares de cada grupo (5 machos y 5 hembras) fueron puestos en ayuno de 12 h para realizar una eutanasia humanitaria, cumpliendo con las especificaciones de la NOM-062-ZOO-1999 (DOF, 1999).

Cada ejemplar fue introducido en una cámara cerrada que se conecta a un cilindro de CO<sub>2</sub> para que el sujeto de prueba pierda la conciencia y no sufra. Posteriormente, ya dormidos, fueron decapitados con una guillotina para roedores. Las muestras de plasma sanguíneo se recolectaron y almacenaron para determinar los niveles de glucosa y de triglicéridos, así como otros parámetros bioquímicos fuera del alcance de esta tesis. Además, se diseccionó el tejido adiposo retroperitoneal, corazón e hígado, entre otros tejidos y órganos de interés. A los 16 meses, se procedió a realizar la segunda eutanasia con los especímenes restantes siguiendo las mismas pautas.

## **3.2. Toma de pruebas bioquímicas**

Las mediciones de glucosa y triglicéridos se hicieron *in vivo*. Para ello se realizó una pequeña punción en la cola (a 1 cm de la punta) con la ayuda de una aguja estéril y se tomó una gota de sangre a cada uno de los roedores puestos en ayuno de 8 h.

### **3.2.1. Determinación de glucosa**

Las mediciones de los niveles de glucosa se realizaron a través del uso del equipo Contour® TS. Dicho equipo proporciona la medición cuantitativa de la glucosa en la muestra sanguínea desde 10 a 600 mg/dL (Ascensia, 2017).

El principio de esta determinación se basa en la medición de la corriente eléctrica que provoca la reacción de la glucosa con los reactivos en el electrodo de la tira reactiva, por acción capilar. La glucosa presente en la muestra reacciona con la *FAD* glucosa deshidrogenasa (*FAD-GDH*; flavín adenín dinucleótido- glucosa deshidrogenasa) y el ferrocianuro de potasio, de la reacción se generan electrones que producen la corriente eléctrica antes mencionada que son proporcionales a la concentración de glucosa en la muestra (Ascensia, 2017).

### **3.2.2. Determinación de triglicéridos**

Las mediciones de los niveles de triglicéridos se hicieron con el uso del equipo Accutrend® Plus. Este equipo tiene la capacidad de detectar entre 70 y 600 mg/dL de triglicéridos en muestras (Roche Diagnostics, 2007). El equipo brinda los resultados mediante la medición fotométrica de la reflectancia con el uso de tiras reactivas. Cada tira reactiva tiene una zona de prueba, la cual presenta 0.15 U (unidades) de *CHE* (siglas en inglés para colesterol esterasa), 0.36 U de *GK* (glicerol quinasa), 0.08 U de *GPO* (glicerolfosfato deshidrogenasa), 0.63 U de *POD* (peroxidasa), 12 µg de *ATP* (adenosín trifosfato) y 27 µg de 4-(4-dimetilaminofenil)-5-metil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-imidazol-dihidrocloruro (Roche Diagnostics, 2007).

El experimento constó de tres factores categóricos: el edulcorante ingerido, el sexo de los roedores y el tiempo. Para la variable edulcorante fueron 8 grupos distintos con las siguientes concentraciones: Glucosa 14% m/v, fructosa 7% m/v, sacarosa 10% m/v, acesulfame K 0.05% m/v, sacarina 0.033% m/v, una mezcla comercial de aspartame y acesulfame K 1.55% m/v y sucralosa 0.017% m/v, además de un grupo control que solamente bebió agua potable. Las concentraciones de los edulcorantes se eligieron para garantizar isodulzura con respecto a la sacarosa al 10% m/v (Mendoza-Pérez, 2021). Como ya se mencionó anteriormente, la experimentación se realizó en dos etapas, a los 4 y 16 meses después del destete. Se tuvo n=10 por género y grupo; N=160 (80 machos y 80 hembras). Los parámetros evaluados fueron la cantidad de tejido adiposo retroperitoneal obtenido, la masa del corazón, la concentración de glucosa y triglicéridos séricos y las correlaciones de estos parámetros (Mendoza-Pérez, 2021).

### **3.3. Análisis estadísticos**

Los datos experimentales resultantes se registraron en una libreta de bitácora. Fueron transcritos posteriormente a una hoja de cálculo. Con estos datos se realizaron diversos análisis y tratamientos estadísticos con ayuda del software Statgraphics Centurion XVII.I. Además, las gráficas presentes en este estudio se generaron con el mismo software. Los análisis de varianza de una y dos vías para las variables masa del tejido adiposo y corazón con respecto a los edulcorantes consumidos se realizaron con ayuda del software Statgraphics Centurion XVII.I.

Sin embargo, los datos utilizados debieron cumplir previamente con los siguientes supuestos (Sokal y Rohlf, 2002):

- Homogeneidad de varianzas (homocedasticidad)
- Los datos deben seguir una distribución normal entre grupo y grupo
- Independencia entre muestras

Para verificar que estos datos cumplieran con los supuestos anteriores se realizaron diversas pruebas. Se usó el mismo software (Statgraphics Centurion XVII.I.) para todas las pruebas:



- Identificación de datos atípicos (aberrantes) con la prueba de Grubbs
- Prueba de normalidad mediante la prueba de Shapiro Wilk
- Prueba de homocedasticidad mediante la prueba de Levene

Una vez verificado que los datos cumplían con los supuestos, se procedió a hacer un análisis de varianza (ANDEVA) de una vía para evaluar si el tipo de edulcorante fue un factor significativo en la cantidad de tejido adiposo y la masa del corazón. Adicionalmente, se realizó un análisis de varianza de dos vías con el objetivo de evaluar la interacción del género del espécimen y el efecto del tipo de edulcorante consumido sobre la cantidad de tejido adiposo y la masa del corazón con una  $\alpha=0.05$ . Finalmente, en aquellos casos en los que existieron diferencias significativas, como prueba *post hoc* se realizó la prueba de Duncan.

En cambio, para aquellos datos donde no se cumpliera alguno de los supuestos se realizó la prueba de Kruskal-Wallis, que proporciona información sobre la igualdad de medianas y, de esta forma, poder rechazar la hipótesis de igualdad cuando el valor-*p* sea menor que 0.05.

Después de realizar las pruebas necesarias para verificar los supuestos, se realizaron las correlaciones pertinentes con cada uno de los datos del tejido adiposo, masa del corazón y los niveles de glucosa y de triglicéridos alcanzados en todas las etapas del proyecto por espécimen y por género. Aquellos datos que siguieran una distribución normal se analizaron con las correlaciones de Pearson, mientras que aquellos que no provinieran de una distribución normal se analizaron con las correlaciones de Spearman.

Las correlaciones realizadas fueron las siguientes:

- Tejido adiposo vs. los niveles de glucosa (macho y hembra)
- Tejido adiposo vs. los niveles de triglicéridos (macho y hembra)
- Masa del corazón vs. los niveles de glucosa (macho y hembra)
- Masa del corazón vs. los niveles de triglicéridos (macho y hembra)

A continuación, se presentan los resultados obtenidos y se discuten a la luz del marco teórico y los objetivos.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Resultados y discusión del tejido adiposo

#### 4.1.1. Tejido adiposo: Primera eutanasia (160 días de experimentación)

En enero de 2019 se realizó la primera eutanasia de 80 ratas (40 macho y 40 hembra), del cual se obtuvieron los datos de tejido adiposo y se calculó la media de su masa. Las ratas macho que bebieron glucosa presentaron la mayor cantidad de tejido adiposo ( $22.7 \pm 13.5$  g), en contraste con el grupo que bebió la mezcla de aspartame-acesulfame K, pues este tuvo la media menor de tejido adiposo ( $14.5 \pm 7.7$  g). El grupo control obtuvo un valor promedio de  $16.1 \pm 5.8$  g. Dado que algunos conjuntos de datos no seguían una distribución normal, como prueba comparativa se realizó la prueba de Kruskal-Wallis (Tabla 2) donde el valor- $p$  fue de 0.674. Dado que el valor  $p$  fue mayor a 0.05, se acepta la hipótesis nula; es decir, no existieron diferencias significativas intergrupales entre las medianas del tejido adiposo de las ratas macho.

**Tabla 2. Prueba de Kruskal-Wallis de la masa del tejido adiposo en las ratas macho de la primera eutanasia**

Edulcorante	Tamaño de muestra	Rango promedio (g)
Acesulfame K	5	18.6
Control	5	19.0
Fructosa	5	27.4
Glucosa	5	24.4
Mezcla	5	13.0
Sacarina	5	18.8
Sacarosa	5	20.0
Sucralosa	5	22.8
Estadístico: 4.87902		Valor- $p$ = 0.674724

En el caso de las medias de la masa del tejido adiposo de las ratas hembra, aquellas que bebieron glucosa presentaron la mayor cantidad de tejido adiposo ( $8.7 \pm 2.9$  g). En contraste, las ratas

hembra que bebieron acesulfame de K fueron las que menor tejido adiposo tuvieron ( $4.6 \pm 3.8$  g). Por otro lado, el grupo control presentó un promedio de  $7.6 \pm 3.8$  g. Debido a que todos los datos siguieron una distribución normal, se realizó un análisis de varianza (ANDEVA). En la Tabla 3 se puede observar que se tuvo un valor- $p=0.3556$ , y debido a que este valor fue mayor que 0.05 no hubieron diferencias estadísticamente significativas intergrupales en la masa de tejido adiposo atribuible a los tipos de edulcorante ingeridos.

**Tabla 3. Análisis de varianza de una vía de la masa del tejido adiposo de las ratas hembra de la primera eutanasia**

Fuente	Suma de cuadrados	GI*	Cuadrado medio	Razón-F	Valor- $p$
Entre grupos	67.9426	7	9.70608	1.15	0.3556
Intra grupos	269.06	32	8.40813		
Total (corregido)	337.003	39			

\*grados de libertad

Posteriormente, con la finalidad de evaluar el efecto del tipo de edulcorante y el género de los especímenes se procedió a realizar un análisis de varianza de dos vías (Tabla 4).

**Tabla 4. Análisis de varianza de dos vías de los especímenes y su masa del tejido adiposo correspondientes de la primera eutanasia**

Fuente	Suma de cuadrados	GI*	Cuadrado medio	Razón-F	Valor- $p$
Edulcorante	145.224	7	20.7463	1.11	0.3673
Género	2025.91	1	2025.91	108.55	0.0000
Edulcorante: género	166.439	7	23.777	1.27	0.2780
Residuos	1157.11	62	18.66		
Total (corregido)	3551.51	77			

\*grados de libertad

Para el factor edulcorante, el valor- $p$  fue de 0.3673, por lo que los edulcorantes no influyeron significativamente sobre la cantidad de tejido adiposo. Adicionalmente, tampoco hubieron significancias estadísticas sobre el tejido adiposo y la interacción edulcorante:sexo, pues se tuvo un valor de  $p=0.2780$ , es decir, las diferencias en el tejido adiposo dadas por el consumo de los

edulcorantes fueron las mismas para los géneros de ratas utilizados. Por otro lado, el valor-*p* proveniente del género sí fue significativo (0.000). Lo anterior significa que el género fue un factor estadísticamente significativo sobre el tejido adiposo. Lo anterior se aprecia en los resultados para tejido adiposo, en donde las ratas macho presentaron una mayor cantidad de tejido adiposo en términos absolutos, comparado con las ratas hembra (16.7 g y 6.5 g), respectivamente.

Ayala-Vargas (2018) menciona que los machos crecen más rápido que las hembras debido a la mayor potencia de andrógenos con respecto a los estrógenos sobre la estimulación del crecimiento. Es por eso, que, a una misma edad, los machos tienen más masa corporal de manera general, que las hembras.

#### 4.1.2. Tejido adiposo: Segunda eutanasia (480 días de experimentación)

Cuando se realizó la segunda eutanasia (noviembre/2019) de los especímenes restantes se obtuvieron los siguientes resultados: Las ratas macho del grupo que bebió glucosa presentaron una media mayor de masa del tejido adiposo ( $43.3 \pm 10.9$  g). Por otro lado, las ratas del grupo de sacarina fueron las que menor tejido adiposo promedio tuvieron ( $16.2 \pm 8.6$  g). El grupo control presentó un valor de  $36.7 \pm 10.8$  g. Ya que los datos siguieron una distribución normal se realizó un análisis de varianza (ANDEVA) y, dado que el valor-*p*=0.0045 resultó menor que 0.05, sí existieron diferencias significativas entre las medias de tejido adiposo con respecto de los tipos de edulcorantes ingeridos, tal como se observa en la Tabla 5.

**Tabla 5. Análisis de varianza de una vía de la masa del tejido adiposo de las ratas macho de la segunda eutanasia**

Fuente	Suma de cuadrados	Gl*	Cuadrado medio	Razón-F	Valor- <i>p</i>
Entre grupos	3246.47	7	463.781	3.85	0.0045
Intra grupos	3493.07	29	120.451		
Total (corregido)	6739.53	36			

\*Grados de libertad

Después de realizar el análisis de varianza y observar la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre la masa del tejido adiposo debidas al consumo de los distintos edulcorantes se prosiguió a realizar una prueba comparativa de Duncan. Esta prueba mostró que el grupo que ingirió glucosa fue diferente a los grupos que ingirieron sacarina y sucralosa, mientras que el resto de los grupos fueron iguales entre sí, incluyendo al grupo control, tal como se puede apreciar en la Tabla 6, donde cada letra representa a un grupo homogéneo.

**Tabla 6. Prueba de Duncan para los edulcorantes consumidos por los machos en la segunda eutanasia sobre la masa del tejido adiposo**

Edulcorante	Tamaño de muestra	Media de tejido adiposo (g)	Grupos homogéneos
Sacarina	4	16.2	A
Sucralosa	4	16.8	A
Acesulfame K	5	22.1	AB
Fructosa	5	24.0	AB
Mezcla	5	26.3	AB
Control	5	36.7	BC
Sacarosa	4	37.5	BC
Glucosa	5	43.3	C

Como se puede apreciar en la Tabla 6, hubieron 3 grupos categóricos (A, B y C), donde se aprecia que las ratas macho que consumieron sacarina y sucralosa fueron las que menor masa de tejido adiposo obtuvieron (A), en el lado opuesto, los machos que bebieron glucosa fueron los que presentaron mayor contenido de masa del tejido adiposo (C). Sin embargo, estos resultados difirieron con los encontrados por otros investigadores, pues se menciona que el consumo de fructosa puede conducir a un aumento de tejido adiposo en modelos animales, comparados con otros edulcorantes nutritivos o calóricos (Softic et al., 2016). En esta investigación, considerando la equidulzura, este edulcorante nutritivo tuvo la concentración más baja (7% con respecto de la sacarosa de 10% y la glucosa del 14%).

Estos datos deben ser tomados con cautela de acuerdo con Mendoza-Pérez (2021), ya que la baja cantidad de tejido adiposo encontrada en los especímenes macho que bebieron fructosa puede deberse a que estos especímenes presentaron otras patologías; solamente tres de los 5

especímenes completaron la experimentación de 480 días. A los otros dos especímenes se les aplicó la eutanasia antes de la fecha programada debido a que habían llegado al denominado punto final humanitario y no se debía prolongar su sufrimiento a causa de sus patologías. Entre las patologías observadas en estos especímenes se encontraron un adenoma en la hipófisis y un hemangiosarcoma en el corazón.

Probablemente esta baja cantidad de tejido adiposo se debió al estado de enfermedad en que se encontraban estos dos roedores, recordando que se muestra el promedio de la masa de tejido adiposo de todas las ratas del grupo.

Adicionalmente, Hernández-Díazcouder et al. (2019) indicaron que la ingesta de fructosa es un modulador de la lipogénesis, ya que si se suministra directo al hígado se aumenta la expresión de las enzimas implicadas en ella. Los resultados obtenidos pueden diferir de la literatura reforzando lo anterior debido a que las concentraciones de la glucosa y la fructosa no fueron iguales (glucosa 14% m/v y fructosa 7% m/v), pues la glucosa se presentó en concentración más alta, con el objetivo de mantener la isodulzura.

Para el caso de las ratas hembra, el grupo que bebió glucosa fue el que presentó una media mayor de tejido adiposo al compararse con las ratas del grupo control que tuvieron un promedio menor,  $11.6 \pm 6.3$  y  $5.1 \pm 2.0$  g, respectivamente. Dado que todos los datos siguieron una distribución normal, se realizó un análisis de varianza; obteniéndose un valor de  $p=0.2514$ . Como este valor fue mayor que  $\alpha=0.05$ , no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de tejido adiposo entre los distintos grupos de edulcorantes. El ANDEVA se presenta en la Tabla 7.

**Tabla 7. Análisis de varianza de una vía de la masa del tejido adiposo de las ratas hembra de la segunda eutanasia**

Fuente	Suma de cuadrados	GI*	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-p
Entre grupos	163.285	7	23.3264	1.37	0.2514
Intra grupos	544.648	32	17.0202		
Total (corregido)	707.933	39			

\*Grados de libertad

Posteriormente, se realizó un análisis de varianza de dos vías para evaluar el efecto de los edulcorantes y el sexo de las ratas, así como la interacción de ambos factores sobre el tejido adiposo (Tabla 8). De dicho análisis se obtuvo un valor- $p=0.0002$  para el factor edulcorantes y dado que este valor fue menor a  $\alpha=0.05$ , hubo un efecto estadísticamente significativo sobre la cantidad de tejido adiposo acumulado, ocurriendo lo mismo con los valores- $p$  de los efectos entre el género y su interacción, 0.0000 y 0.0116, respectivamente.

**Tabla 8. Análisis de varianza de dos vías de los especímenes y su masa del tejido adiposo correspondientes de la segunda eutanasia**

Fuente	Suma de cuadrados	Gl*	Cuadrado medio	Razón-F	Valor- $p$
Edulcorante	2233.85	7	319.121	4.82	0.0002
Género	8075.58	1	8075.58	122.00	0.0000
Edulcorante:género	1332.75	7	190.393	2.88	0.0116
Residuos	4037.71	61	66.192		
Total (corregido)	15855.5	76			

\*grados de libertad

Debido a que el factor edulcorante tuvo un efecto significativo sobre el tejido adiposo en ambos géneros, se realizó como prueba comparativa, la prueba de Duncan, la cual se presenta en la Tabla 9, donde se observan con una misma letra aquellos grupos que resultaron iguales (A, B, C o D). En la Tabla 9 se observa que los grupos sacarina y sucralosa pertenecen al mismo grupo categórico (A), es decir aquellos que menor masa de tejido adiposo obtuvieron. El grupo de glucosa (grupo categórico (D)) fue el que mayor masa de tejido adiposo tuvo. El grupo control y el resto de los grupos, en general se comportaron de la misma forma, es decir, obtuvieron similares cantidades de tejido adiposo. El exceso de energía se almacena en el tejido adiposo como triglicéridos, induciendo la obesidad y otras consecuencias metabólicas, las cuales es posible reducirlas si se consume una dieta equilibrada y balanceada (Miguel-Soca, 2009). Según Fowler (2016), el consumo crónico de edulcorantes hipocalóricos o no nutritivos en animales ha demostrado al menos una de las siguientes situaciones: Un mayor consumo de alimentos, mayor contenido de grasa corporal porcentual, menor liberación de *GLP-1* (por sus siglas en inglés, péptido similar al glucagón tipo 1), niveles séricos de glucosa mayores en ayunas e

hiperinsulinemia, en comparación con animales expuestos únicamente al consumo de agua potable o a alimentos o líquidos endulzados con edulcorantes nutritivos o calóricos.

**Tabla 9. Prueba de Duncan para los edulcorantes consumidos por los machos y hembras en la segunda eutanasia sobre la masa del tejido adiposo**

Edulcorante	Tamaño de muestra	Media de tejido adiposo (g)	Grupos homogéneos
Sucralosa	9	11.4	A
Sacarina	9	11.5	A
Acesulfame K	10	14.0	AB
Fructosa	10	15.8	ABC
Mezcla	10	16.3	ABC
Control	10	21.0	BCD
Sacarosa	9	23.3	CD
Glucosa	10	27.5	D

Sin embargo, estas consecuencias se han reducido en animales con restricción dietética o dietas bajas en grasas trans e hidratos de carbono. Debido a que en este estudio se usaron dietas equilibradas (Teklad Global 18S y 500I Rodent Diet®), es probable que esto contribuyera a que no existieran diferencias significativas en la cantidad de tejido adiposo entre los diferentes grupos de especímenes según su sexo y que, en general, los especímenes que consumieron edulcorantes no nutritivos presentaran cantidades menores de tejido adiposo comparándolos con aquellos especímenes que consumieron edulcorantes nutritivos. Sin embargo, como los especímenes son de sexo diferente, las diferencias en masa del tejido adiposo serán significativas debido a sus diferencias en el crecimiento, ya que los machos crecen más que las hembras a causa de la secreción de andrógenos como ya se mencionó (Ayala-Vargas, 2018).

Al obtener los resultados para ambos géneros (macho y hembra) se observó que los grupos que bebieron glucosa y sacarosa fueron los que más tejido adiposo tuvieron. En la literatura se ha visto que el consumo excesivo de fructosa provoca una mayor ganancia de tejido adiposo, con todas sus consecuencias metabólicas (Carvallo et al., 2019; Savino, 2011). En un estudio realizado por Fariña et al. (2013) se alimentaron ratas con dietas altas en fructosa (10% m/v) durante 3 semanas observándose un aumento en la masa del tejido adiposo abdominal, pero sin



presentar cambios en la masa corporal. Para el caso de los edulcorantes no nutritivos o hipocalóricos (sacarina, sucralosa y aspartame), Heidari-Beni y Kelishadi (2016) mencionan en su estudio que el consumo de estos puede implicar una disminución de la microbiota intestinal en los roedores y, finalmente, provocar consecuencias como un consumo excesivo, un aumento en el contenido de la masa corporal y la alteración de la regulación de la glucosa en sangre.

#### 4.1.3. Correlaciones de tejido adiposo con los niveles de glucosa y triglicéridos

En esta sección solamente se mostrarán aquellas correlaciones que fueron estadísticamente significativas entre la cantidad de tejido adiposo con los niveles séricos de glucosa y triglicéridos a los 2, 4, 9, 12, 14 y 16 meses de experimentación.

En el Anexo 1 están presentes las mismas correlaciones significativas, pero en forma gráfica (Figura 1a y 1b). Asimismo, el resto de las correlaciones se presentan en el Anexo 2 (Tablas 2a, 2b, 2c y 2d).

La Tabla 10 muestra las correlaciones que fueron significativas entre los machos y las hembras relacionadas con la masa del tejido adiposo y los niveles de glucosa.

Por otro lado, en la Tabla 11 se exponen las correlaciones significativas resultantes del tejido adiposo y los niveles de triglicéridos de los especímenes macho y hembra de ambas eutanasias.

**Tabla 10. Correlaciones significativas de tejido adiposo vs. niveles de glucosa de las ratas macho y hembra**

Grupo	Género	Mes de toma de glucosa	Correlación	Tamaño de muestra	Valor- <i>p</i>
Sacarina	Macho	2	-0.8939	(5)	0.0408
Control	Macho	12	-0.9328	(5)	0.0207
Glucosa	Macho	16	0.9835	(5)	0.0025
Mezcla	Hembra	4	0.9363	(5)	0.0191
Sacarina	Hembra	9	-0.9228	(5)	0.0254
Sucralosa	Hembra	16	-0.9300	(5)	0.0220

Como se aprecia en la Tabla 10, hubieron 4 correlaciones significativas negativas (de los grupos sacarina y control de los machos; sacarina y sucralosa de las hembras). Lo anterior indica que, cuanto mayor fue la cantidad de tejido adiposo menores fueron los niveles de glucosa. Por otro lado, el grupo de los machos que bebió glucosa y el grupo de las hembras que bebió la mezcla (aspartame-acesulfame K) presentaron una correlación positiva. En ella, si la cantidad de tejido adiposo aumentaba, también lo hacían los niveles de glucosa.

Farid et al. (2020) indicaron que, en modelos animales como ratones, el consumo de edulcorantes hipocalóricos como la sucralosa afecta significativamente los niveles de glucosa, sobre todo en especímenes hembra. Adicionalmente, mencionan que en un estudio con personas que padecen diabetes *mellitus* tipo 2 que consumían edulcorantes no nutritivos, desarrollaban mayor resistencia a la insulina y esto, además, se asocia con el aumento de glucosa sérica en ayunas, ya que, sin suficiente insulina, la glucosa adicional permanece en el torrente sanguíneo en lugar de entrar a las células.

Por otro lado, Black et al. (1993) mencionaron que los edulcorantes hipocalóricos sobreestimulan los receptores de los carbohidratos en las células intestinales y al mismo tiempo limitan la tolerancia de alimentos menos intensos en dulzor cuando se consumen de manera excesiva.

Asimismo, para cerciorarse que los niveles de glucosa sérica obtenidos por los especímenes no eran anormales o estaban en niveles patológicos, se comparó con los niveles séricos de glucosa que el proveedor (Envigo, 2019) reporta como normales y se verificó que los datos obtenidos en la presente investigación no se encontraban en niveles patológicos, de acuerdo con su edad y su género.

En el Anexo 5 se presentan los promedios de los niveles de glucosa de las ratas Wistar reportados por el proveedor, mientras que los niveles de glucosa obtenidos experimentalmente están presentes en el Anexo 6.

En la Tabla 11 se observa que todas las correlaciones significativas fueron positivas, es decir, conforme la cantidad de tejido adiposo se incrementaba, también lo hicieron los niveles de triglicéridos.

**Tabla 11. Correlaciones significativas de tejido adiposo vs. niveles de triglicéridos de las ratas macho y hembra**

Grupo	Género	Mes de toma de triglicéridos	Correlación (r)	Tamaño de muestra	Valor-p
Sacarina	Macho	2	0.9033	(5)	0.0356
Glucosa	Macho	2	1.0000	(5)	0.0000
Fructosa	Macho	4	0.9548	(5)	0.0115
Fructosa	Macho	12	0.9326	(5)	0.0208
Sacarosa	Macho	16	0.9381	(5)	0.0183
Acesulfame K	Hembra	9	0.8881	(5)	0.0442
Acesulfame K	Hembra	14	0.9195	(5)	0.0271
Sacarosa	Hembra	14	0.9065	(5)	0.0338
Sucralosa	Hembra	16	0.8853	(5)	0.0458

El consumo de edulcorantes nutritivos o calóricos y no nutritivos o hipocalóricos son asociados al aumento de los niveles séricos de triglicéridos y colesterol, pues el exceso de energía se relaciona con el incremento del tejido adiposo. El incremento del tejido adiposo se relaciona con la resistencia a la insulina y esta, a su vez, incrementa el flujo de ácidos grasos al hígado. Por ello, se aumenta la síntesis hepática de triglicéridos y, como consecuencia, se obtiene la reserva de grasa en este órgano (esteatosis), liberándose a la circulación lipoproteínas de muy baja densidad (*VLDL*) y lipoproteínas de baja densidad (*LDL*), produciendo hipertrigliceridemia. Recientemente ha habido una mayor conciencia sobre la asociación entre el consumo de edulcorantes (nutritivos y no nutritivos) y el perfil lipídico aterogénico; el cual es la relación entre el colesterol total, la lipoproteína de baja densidad (*LDL*), la lipoproteína de alta densidad (*HDL*) y los triglicéridos (*TG*) para identificar en los sujetos el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Carballo-Ramos y Miguel-Soca, 2018; García-Muñoz et al., 2020; Mooradian et al., 2017).

En el caso del consumo de edulcorantes nutritivos, en particular la fructosa, Figlewicz et al. (2009) mencionaron que su consumo excesivo en la dieta conduce a una respuesta de estrés en el hígado, resistencia a la insulina e hiperlipidemia, así como un aumento en la actividad neural simpática, en la presión arterial y en el ácido úrico. Refiriéndose a los edulcorantes hipocalóricos, el consumo de sucralosa durante 16 semanas en ratones macho y hembra dio un aumento significativo de las enzimas de la función hepática, colesterol, *LDL* y ácidos grasos libres (Farid et al., 2020).

A los 12 meses de experimentación los triglicéridos en todos los grupos experimentales de ambos géneros presentaban niveles séricos de dentro del rango reportado por el proveedor Envigo (2019), por lo que se manifiesta que no se presentó ningún daño patológico como la hipertrigliceridemia. Los promedios de los niveles de triglicéridos de los ejemplares de experimentación y los niveles normales de triglicéridos que el proveedor informa se encuentran en los Anexos 7 y 5, respectivamente.

Entre los meses 2 a 9 de experimentación, los ejemplares presentaban niveles de triglicéridos ligeramente superiores a los promedios reportados por Envigo (2019); sin embargo, los niveles se encontraban por debajo de los máximos reportados por el proveedor (Envigo, 2019). De acuerdo con Cossio-Bolaños et al. (2013) el periodo de crecimiento de las ratas termina aproximadamente a los 66 días de haber nacido por lo que, por esta razón, los niveles de triglicéridos pueden presentar una gran variabilidad. Pozo-Román (2015) menciona que en la etapa prepuberal y en general el periodo postnatal el principal regulador del crecimiento es el eje *GH-IGF* (Eje Hormona del Crecimiento/*IGF-1*, factor de crecimiento insulínico-1, *IGF*), el cual es un sistema complejo donde intervienen distintas hormonas que estimulan el crecimiento, tales como la insulina, las hormonas tiroideas, los andrógenos suprarrenales, los glucocorticoides, la leptina, la vitamina D, etc. En el eje *GH-IGF* participan diversos órganos y se requiere de mucho gasto energético para poder transportar todos los metabolitos y hormonas a los órganos y tejidos que intervienen en este proceso, por lo que puede verse involucrada la variación de los niveles séricos de glucosa y triglicéridos ya que ambos participan en la generación de energía en el organismo (Pozo-Román, 2015).

## 4.2. Resultados y discusión del tejido del corazón

### 4.2.1. Masa del corazón: Primera eutanasia (160 días de experimentación)

A continuación, se presentan los resultados de las masas de corazón correspondientes a las ratas macho y hembra de la eutanasia de los 160 días de experimentación. Las ratas macho que bebieron acesulfame de K tuvieron en promedio la menor masa de corazón ( $1.6 \pm 0.2$  g). En contraste, el grupo tuvo la mayor masa promedio de corazón fue el grupo que consumió sacarina con  $1.9 \pm 0.5$  g. Por su parte, las ratas macho del grupo control tuvieron en promedio una masa de corazón de  $1.7 \pm 0.2$  g. Debido a que los datos siguieron una distribución normal se realizó un análisis de varianza de una sola vía (Tabla 12), con el objeto de evaluar el efecto de los edulcorantes sobre la masa del corazón. El valor- $p$  obtenido en el ANDEVA fue de 0.7462, es decir, fue mayor que  $\alpha=0.05$ , por lo tanto, no existieron diferencias significativas intergrupales en los valores de masa de corazón promedio. Es decir, el consumo de los edulcorantes a los 160 días de experimentación no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre las medias de la masa de corazón.

**Tabla 12. Análisis de varianza de una vía de la masa del corazón de las ratas macho de la primera eutanasia**

Fuente	Suma de cuadrados	Gl*	Cuadrado medio	Razón-F	Valor- $p$
Entre grupos	0.30583	7	0.04369	0.61	0.7462
Intra grupos	2.30588	32	0.0720587		
Total (corregido)	2.61171	39			

\*grados de libertad

En un estudio realizado por Redman et al. (1988) se midió la masa del corazón de ratas de la estirpe Sprague-Dawley macho a las 8 semanas de experimentación obteniendo el grupo control un valor promedio de  $1.11 \pm 0.04$  g. Solamente se tomará como referencia el grupo control porque las dietas administradas a las ratas no fueron similares a las presentes en este proyecto. Comparando el grupo control del estudio de Redman et al. (1988) con el presentado en este informe ( $1.7 \pm 0.2$  g) se puede observar que la masa del corazón de las ratas macho del grupo control de este proyecto fue más alta con respecto a la del estudio antes mencionado. Esto podría

atribuirse a que las ratas del estudio de Redman et al. (1988) tenían aproximadamente 11 semanas de edad (8 semanas de experimentación después del destete) y las usadas en este proyecto tenían aproximadamente 16 semanas de edad. La tasa de crecimiento de los roedores es muy alta en las primeras semanas de vida y, por ello, pequeñas variaciones de tiempo en estas etapas implican grandes cambios en la masa de los organismos y en los órganos de estos.

Las ratas hembra que consumieron sucralosa fueron las que obtuvieron la mayor masa promedio de corazón ( $1.3 \pm 0.1$  g). Por otro lado, las ratas que bebieron fructosa tuvieron un valor promedio de  $1.0 \pm 0.1$  g correspondiente al grupo con la menor masa. En contraste, las ratas hembra del grupo control tuvieron una masa promedio de corazón de  $1.1 \pm 0.2$  g. Dado que todos los datos obtenidos siguieron una distribución normal, se realizó un análisis de varianza de una vía para evaluar el efecto de los edulcorantes consumidos sobre la masa del corazón de las ratas hembra. Como se observa en la Tabla 13, el valor-*p* (0.5738) fue mayor a 0.05 y, por tanto, no hubieron diferencias significativas entre las medias de las masas de corazón de los diferentes grupos que bebieron edulcorantes.

**Tabla 13. Análisis de varianza de una vía de la masa del corazón de las ratas hembra de la primera eutanasia**

Fuente	Suma de cuadrados	Gl*	Cuadrado medio	Razón-F	Valor- <i>p</i>
Entre grupos	0.234345	7	0.0334779	0.83	0.5738
Intra grupos	1.21591	30	0.0405303		
Total (corregido)	1.45026	37			

\*grados de libertad

Para el caso de las ratas hembra no se encontraron en la literatura valores de masa de corazón adecuados para poder realizar una comparación más acertada. Lo anterior revela la importancia de la investigación empleando hembras ya que los datos disponibles actualmente son muy limitados ya que la mayoría de las investigaciones se realizaba en ejemplares macho.

Posteriormente, se procedió a realizar un análisis de varianza de dos vías, el cual se muestra en la Tabla 14, para estimar el efecto de los edulcorantes, el género de las ratas y la interacción de ambos factores sobre la masa del corazón. En el caso del factor edulcorante se obtuvo un valor-*p*

de 0.5502, por lo que no existieron diferencias intergrupales significativas en la masa del corazón atribuibles al tipo de edulcorante ingerido. Asimismo, se observa el mismo comportamiento en la interacción edulcorante:sexo, ya que tuvo un valor- $p$  de 0.9369 y fue mayor que  $\alpha=0.05$ . Puede decirse que la tendencia observada en las ratas macho y hembra fueron las mismas (en ninguno de los dos géneros existieron diferencias significativas).

**Tabla 14. Análisis de varianza de dos vías de los especímenes y su masa del corazón correspondientes de la primera eutanasia**

Fuente	Suma de cuadrados	Gl*	Cuadrado medio	Razón-F	Valor- $p$
Edulcorante	0.34592	7	0.0494171	0.85	0.5502
Género	7.27218	1	7.27218	125.16	0.0000
Edulcorante:género	0.1347	7	0.0192429	0.33	0.9369
Residuos	3.7186	64	0.0581031		
Total (corregido)	11.4714	79			

\*Grados de libertad

Para el efecto del género, con un valor- $p=0.0000$ , se rechaza la hipótesis nula, es decir existieron diferencias significativas en las masas del corazón al comparar el promedio general de las ratas hembra vs. el promedio general de las ratas macho. Lo anterior era de esperarse, pues en general los especímenes macho crecen más que los especímenes hembra, viéndose esto reflejado en el promedio general de masa del corazón obtenido de los machos y las hembras,  $1.7\pm 0.3$  y  $1.1\pm 0.2$  g, respectivamente.

#### **4.2.2. Masa del corazón: Segunda eutanasia (480 días de experimentación)**

Para la población de las ratas macho, el grupo que ingirió la bebida con glucosa tuvo una media de masa de corazón mayor, con un valor de  $2.4\pm 0.2$  g, mientras que las ratas pertenecientes al grupo de la mezcla acesulfame:aspartame fueron las que tuvieron la menor masa promedio,  $1.7\pm 0.2$  g. En contraste, en el grupo control se tuvo una media de la masa del corazón de  $1.9\pm 0.2$  g. Puesto que todos los resultados recabados siguieron una distribución normal, se realizó un análisis de varianza de una vía para valorar el efecto del consumo de los edulcorantes sobre la masa de corazón.

Como se observa en la Tabla 15, hubieron diferencias estadísticamente significativas intergrupales sobre la masa de corazón debido al consumo crónico de los edulcorantes, pues se obtuvo un valor- $p=0.0276$ .

**Tabla 15. Análisis de varianza de una vía de la masa del corazón de las ratas macho de la segunda eutanasia**

Fuente	Suma de cuadrados	GI*	Cuadrado medio	Razón-F	Valor- $p$
Entre grupos	1.29038	7	0.18434	2.69	0.0276
Intra grupos	2.05817	30	0.0686058		
Total (corregido)	3.34856	37			

\*Grados de libertad

Debido a que sí hubieron diferencias significativas en el tejido adiposo atribuible al tipo de edulcorante consumido, se procedió a realizar la prueba de Duncan. Esta prueba mostró que el grupo que bebió glucosa fue el único que presentó una diferencia significativa con el resto de los grupos. Los resultados de dicha prueba se ilustran en la Tabla 16.

**Tabla 16. Prueba de Duncan para los edulcorantes consumidos por los machos en la segunda eutanasia, sobre la masa del corazón**

Edulcorante	Tamaño de muestra	Media de la masa del corazón (g)	Grupos homogéneos
Mezcla	5	1.8	A
Sucralosa	5	1.8	A
Acesulfame K	4	1.8	A
Sacarosa	5	1.8	A
Sacarina	4	1.9	A
Control	5	1.9	A
Fructosa	5	2.0	A
Glucosa	5	2.4	B

Como se puede observar en la Tabla 16 el grupo que fue estadísticamente diferente a los demás fue el de glucosa (B), ya que presentó la masa de corazón más alta. Debido a que los estudios hallados en la literatura tenían una duración menor, no se encontraron datos de la masa del



corazón que fueran comparables a los obtenidos en este estudio. Lo anterior destaca la importancia de realizar investigaciones de esta duración ya que la mayoría de los problemas de salud en los humanos aparecen en las etapas avanzadas de la vida.

Por otro lado, en la población de las ratas hembras, los grupos de glucosa, acesulfame K y sacarina tuvieron la masa de corazón en promedio más grande de  $1.4 \pm 0.2$  g, mientras que los grupos control, mezcla acesulfame:aspartame, fructosa, sacarosa y sucralosa fueron los de menor masa promedio del corazón con un valor de  $1.3 \pm 0.2$  g.

Dado que todos los datos siguieron una distribución normal, se procedió a realizar un análisis de varianza de una vía (Tabla 17) para evaluar el efecto del consumo de los edulcorantes sobre la masa de corazón de los ejemplares hembra de la segunda eutanasia. De este análisis el valor- $p=0.8931$  fue mayor que 0.05, por lo tanto, no hubieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de la masa del corazón de los grupos que bebieron distintos edulcorantes.

**Tabla 17. Análisis de varianza de una vía de la masa del corazón de las ratas hembra de la segunda eutanasia**

Fuente	Suma de cuadrados	Gl*	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-p
Entre grupos	0.0762175	7	0.0108882	0.40	0.8931
Intra grupos	0.86396	32	0.0269988		
Total (corregido)	0.940178	39			

\*Grados de libertad

Posteriormente, se realizó un análisis de varianza de dos vías para valorar el efecto de los edulcorantes y el género de los ejemplares, así como la interacción entre ambos factores sobre la masa de corazón. Como se puede observar en la Tabla 18, el valor- $p= 0.0193$  para el factor edulcorantes fue menor a 0.05 y, dada esta circunstancia, hubo un efecto estadísticamente significativo sobre la masa del corazón. Es decir, cuando se agruparon a los machos y hembra en sus respectivos grupos dependiendo del tipo de edulcorante ingerido se encontraron diferencias intergrupales. El factor género también obtuvo un valor- $p$  de 0.0000 por lo que también tuvo un efecto significativo sobre ella. Los machos tuvieron un promedio general de  $1.9 \pm 0.03$  g y las

hembras un promedio general de la masa del corazón de  $1.3 \pm 0.03$  g. Finalmente, la interacción tuvo un valor- $p$  mayor que  $\alpha=0.05$  (0.1725), por lo que se dice que las diferencias en la masa del corazón entre los distintos grupos de edulcorantes siguieron la misma tendencia tanto en las ratas macho como en las ratas hembra.

**Tabla 18. Análisis de varianza de dos vías de la masa del corazón para los especímenes correspondientes de la segunda eutanasia**

Fuente	Suma de cuadrados	GI*	Cuadrado medio	Razón-F	Valor- $p$
Edulcorante	0.865723	7	0.123675	2.62	0.0193
Género	6.65554	1	6.65554	141.21	0.0000
Edulcorante:género	0.506203	7	0.0723147	1.53	0.1725
Residuos	2.92214	62	0.0471312		
Total (corregido)	11.0562	77			

\*Grados de libertad

Dado que el factor edulcorante tuvo un efecto significativo sobre la masa del corazón en ambos géneros de especímenes, se realizó como prueba comparativa, la prueba de Duncan, la cual se presenta en la Tabla 19. En dicha tabla se observan con una misma letra aquellos grupos que resultaron estadísticamente iguales (A o B). Por lo tanto, el único grupo que fue distinto significativamente con respecto del control fue el grupo que bebió agua con glucosa.

**Tabla 19. Prueba de Duncan para los edulcorantes consumidos por los machos y hembras en la segunda eutanasia sobre la masa del corazón**

Edulcorante	Tamaño de muestra	Media de la masa del corazón (g)	Grupos homogéneos
Mezcla	10	1.5	A
Sucralosa	10	1.6	A
Sacarosa	10	1.6	A
Acesulfame K	9	1.6	A
Control	10	1.6	A
Sacarina	9	1.6	A
Fructosa	10	1.7	A
Glucosa	10	1.9	B

En la Tabla 19 se aprecia que el grupo categóricamente diferente fue el grupo que consumió glucosa, pues obtuvo las masas de corazón mayores a las de los otros grupos; sin embargo, no se han encontrado estudios donde la duración de la experimentación sea similar a la de este proyecto (16 meses) para realizar una comparación. Este incremento pudo deberse probablemente a que el consumo de edulcorantes nutritivos en roedores se ha relacionado con la resistencia a la insulina, el incremento de triglicéridos séricos, el desarrollo de la hipertensión entre otras patologías. Pero la relación más estrecha entre el aumento en la masa del corazón y el consumo de edulcorantes es la relación con el aumento de la presión arterial (Mellor et al., 2010). Es posible que el corazón tenga que bombear con más fuerza para enviar sangre al resto del cuerpo, lo que provoca la dilatación y el engrosamiento del músculo.

Las investigaciones sobre las implicaciones que ocasiona el consumo excesivo de edulcorantes nutritivos o calóricos y no nutritivos o hipocalóricos sobre el corazón son muy limitadas y escasas. Sin embargo, Figlewicz et al. (2009) mencionan que las ratas que consumieron soluciones endulzadas con edulcorantes calóricos e hipocalóricos durante 10 semanas no resultaron en ningún tipo de esteatosis cardíaca, pero, que el consumo excesivo de glúcidos simples en la dieta puede conducir a una respuesta de estrés en el hígado, resistencia a la insulina e hiperlipidemia, así como un aumento en la actividad neural simpática y aumento en la presión arterial.

Continuando con los hallazgos sobre el consumo de edulcorantes y su relación con el aumento de la masa del corazón, Mellor et al. (2010) mencionan que en la experimentación con roedores comúnmente se ha reconocido la resistencia a la insulina y desregulación metabólica. Sin embargo, los efectos cardíacos de la ingesta de edulcorantes han sido inconsistentes en relación con la hipertrofia cardíaca y el estrés oxidativo. No obstante, Mellor et al. (2010) indican que han observado hipertrofia cardíaca solamente en términos de presión arterial elevada.

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica en la que aumenta la presión con la que el corazón bombea sangre a las arterias, para que circule por todo el cuerpo. El exceso de masa y la obesidad pueden aumentar la presión arterial, ya que elevan en la sangre los niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, etc., lo que dificulta que la sangre fluya por el organismo.

Muchas veces, la hipertensión arterial puede conducir a la hipertrofia cardíaca, es decir, en el aumento de la masa y el tamaño del corazón (De Teresa, 2020; IMSS, 2015).

#### 4.2.3. Correlaciones de la masa del corazón con los niveles de glucosa y triglicéridos

A continuación, se mostrarán únicamente aquellas correlaciones que fueron estadísticamente significativas entre la masa del corazón de los especímenes vs. los niveles séricos de glucosa y triglicéridos a los 2, 4, 9, 12, 14 y 16 meses de experimentación.

Las correlaciones significativas se muestran gráficamente en el Anexo 3 (Figuras 3a y 3b), mientras que el resto de las correlaciones (las no significativas) se encuentran presentes en el Anexo 4 (Tablas 4a, 4b, 4c y 4d).

En la Tabla 20 se presentan las correlaciones significativas de los machos y las hembras relacionadas con la masa del corazón y los niveles de glucosa. Por otro lado, la Tabla 21 expone las correlaciones significativas de las masas del corazón y los niveles de triglicéridos para los machos y las hembras.

**Tabla 20. Correlaciones de la masa del corazón vs. niveles de glucosa de las ratas macho y hembra**

Grupo	Género	Mes de toma de glucosa	Correlación	Tamaño de muestra	Valor-p
Acesulfame K	Macho	4	0.9290	(5)	0.0225
Mezcla	Macho	9	0.9284	(5)	0.0228
Glucosa	Hembra	4	-0.9445	(5)	0.0156
Control	Hembra	14	-0.8981	(5)	0.0385

De acuerdo con los resultados reflejados en la Tabla 20 de las correlaciones positivas de la masa del corazón y los niveles de glucosa en el grupo de la mezcla de acesulfame K y aspartame, se puede decir lo siguiente: El aspartame puede participar en el metabolismo humano pues genera, aproximadamente, un 50% de fenilalanina, un 40% de ácido aspártico y un 10% de metanol. El metanol producto del metabolismo del aspartame posiblemente puede causar estrés oxidativo en los centros cardiovasculares en el tallo cerebral y/o en los centros simpáticos en el hipotálamo

debido a la formación de radicales. Estos mecanismos pueden afectar la función cardíaca en animales de experimentación. El aspartame puede actuar como un estresante químico, pues en condiciones fisiológicas normales, existe una estabilidad homeostática entre la formación de radicales de oxígeno y su eliminación por antioxidantes endógenos. Sin embargo, el exceso de producción de radicales puede perturbar los procesos de eliminación naturales y resultar en estrés oxidativo. Es por eso por lo que la alteración oxidativa de lípidos y proteínas puede eventualmente conducir a la disfunción cardíaca; no obstante, no se ha observado hipertrofia cardíaca en ratas albinas de la estirpe Wistar macho y hembra atribuibles al consumo de estos edulcorantes (Choudhary et al., 2016).

**Tabla 21. Correlaciones de la masa del corazón vs. niveles de triglicéridos de las ratas macho y hembra**

Grupo	Género	Mes de toma de triglicéridos	Correlación	Tamaño de muestra	Valor-p
Sacarina	Macho	2	0.9062	(5)	0.0340
Sacarina	Macho	4	0.9547	(5)	0.0115
Glucosa	Macho	16	-0.9004	(5)	0.0371
Sacarina	Hembra	4	-0.9632	(5)	0.0084
Mezcla	Hembra	9	-0.9677	(5)	0.0069

En el caso de las correlaciones negativas que asocian el aumento de la masa del corazón con la disminución de los niveles de glucosa, se ha encontrado en la literatura información que difiere de estos resultados, por ejemplo, Achmad et al. (2022) mencionan que la hiperglicemia se relaciona con algunas complicaciones cardiovasculares, como la neuropatía autonómica cardiovascular, la cual es un trastorno en el cual una alteración en la regulación del sistema nervioso cardiovascular, a través del sistema nervioso autónomo, conduce a una serie de síntomas, que pueden ir desde intolerancia al ejercicio hasta muerte súbita (Achmad et al., 2022; Duque et al., 2013). Para evaluar que la masa del corazón resultante de los especímenes de experimentación iba acorde con otras investigaciones se compararon los resultados con los obtenidos por Goldsmith (2000). En la investigación de Goldsmith (2000) se trabajó con ratas macho y hembra de la estirpe Sprague Dawley, a las cuales se les suministró una disolución de sucralosa durante 4 semanas. El grupo que consumió sucralosa al 5% m/m en la dieta tuvo

efectos evidentes. En este grupo hubieron diferencias significativas en: el consumo de alimentos, la ganancia de masa corporal. Asimismo, hubieron cambios significativos sobre la masa de algunos órganos como el timo, el bazo y el ciego. Además, se presentaron alteraciones histopatológicas. Empero, el corazón no tuvo ningún tipo de daño.

Goldsmith (2000) midió la masa de corazón y se tuvieron en promedio, masas de  $1.6 \pm 0.2$  g en los especímenes machos y  $0.8 \pm 0.1$  g en las ratas hembra. A pesar de que la concentración de sucralosa de consumo fue mayor comparada con la utilizada en el proyecto de este informe ( $0.017$  % m/v), las masas de corazón entre ambos estudios no fueron muy distintas entre sí; ya que, en este estudio, a los 4 meses de experimentación, en general se obtuvo un promedio de la masa del corazón de  $1.7 \pm 0.04$  g para los machos y  $1.1 \pm 0.04$  g para las hembras.

En el caso de las correlaciones significativas halladas para la masa del corazón y los niveles de triglicéridos a consecuencia del consumo de edulcorantes nutritivos y no nutritivos, en la Tabla 21 se observa en la mayoría de ellas que conforme aumenta la masa del corazón, los niveles de triglicéridos disminuyen. Sin embargo, estos resultados son contradictorios a los encontrados en la literatura y que ya se han citado en este estudio, tal como lo menciona Mellor et al. (2010), el cual indica que el consumo de edulcorantes calóricos y no calóricos se ha relacionado con la hipertrofia cardíaca; es decir, el aumento de la masa del corazón a través de la hipertensión arterial. La hipertensión se da a causa de una obstrucción en las venas y arterias del sistema circulatorio con sustancias tales como los triglicéridos cuando estos se encuentran de manera excesiva en el organismo, por lo que el corazón debe ejercer más presión para hacer circular la sangre por el organismo (De Teresa, 2020; IMSS, 2015).

### **4.3. Tinciones sobre el tejido cardiaco y el tejido adiposo**

Para evaluar el estado de los tejidos, generalmente se usa la técnica de la tinción con hematoxilina y eosina. La hematoxilina es un colorante básico que contiene grupos catiónicos, capaces de colorear estructuras ácidas, comúnmente se usan para colorear núcleos celulares. Mientras que la eosina es un colorante con grupos aniónicos, tiñen muy a menudo estructuras proteicas básicas, como las presentes en los citoplasmas. El uso combinado de estos colorantes es

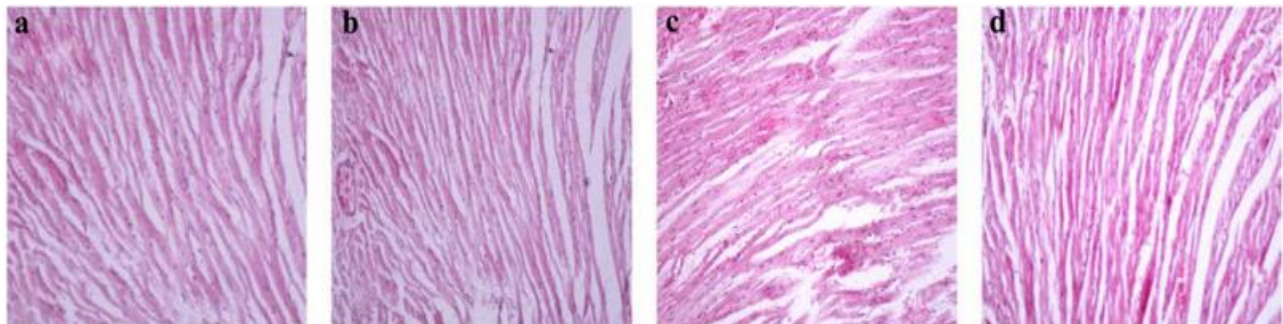
debido a la riqueza de matices rosados, rojos y púrpura que provocan sobre los tejidos (Pardo, 1996).

Además, para la detección de grasas neutras o gránulos de polietileno en tejidos histológicos, en la patología articular, así como en material de muestra citológico, se puede hacer uso del colorante “Rojo Aceite O”, donde los núcleos celulares se tinturan de azul y los lípidos de color rojo luminoso (EMD Millipore Corporation, 2018).

En otras ocasiones se usan colorantes como el Sudán III, Sudán IV, la tinción tricrómico de Masson, Sudán negro, entre otros, ya que estos colorantes y técnicas permiten que el tejido adiposo se tiña de diferentes colores debido a la naturaleza del colorante, aunque también se opta por utilizar estos colorantes para teñir junto con la técnica de hematoxilina y eosina para contra-teñir el tejido a estudiar (Montalvo-Arenas, 2010).

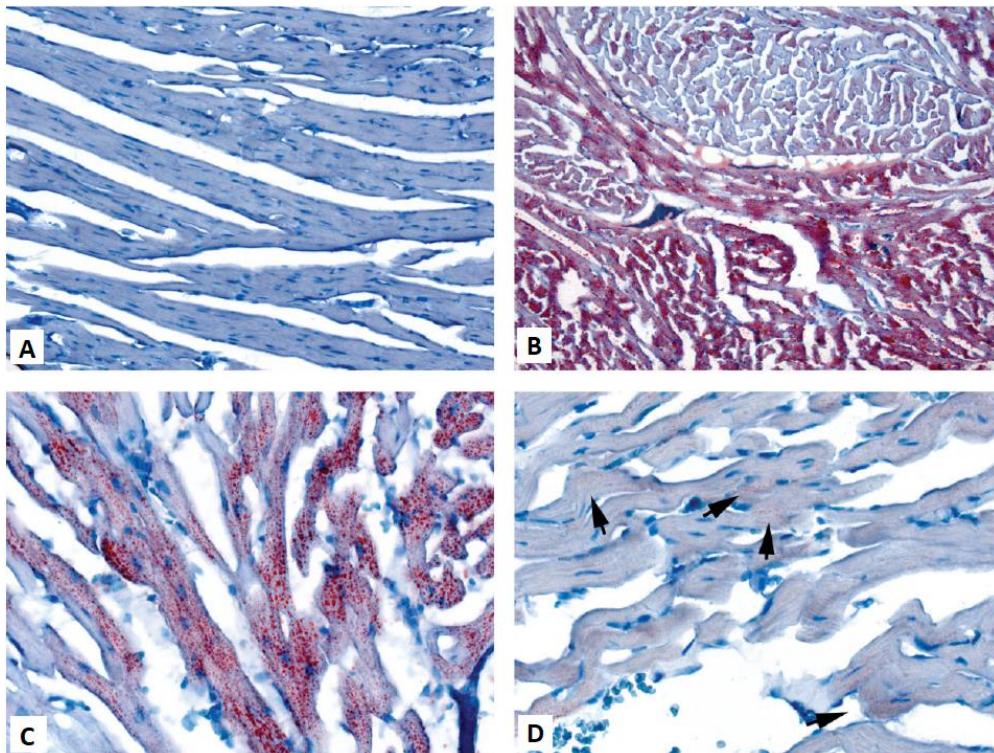
A continuación, se presentan imágenes de diferentes cortes del tejido cardíaco para observar las diferencias entre un tejido sano y un tejido en dónde hay presencia de esteatosis:

En el estudio presentado por Choudhary et al. (2016) se realizaron cortes del corazón de cuatro grupos distintos de especímenes y se tiñeron con hematoxilina y eosina como se aprecia en la Figura 18: **a)** grupo control, **b)** grupo deficiente de folato, **c)** grupo que consumió aspartame y **d)** grupo deficiente de folato que consumió aspartame. Puede verse que en los cuatro grupos hubo una histología normal del músculo cardíaco, ya que no se presentan vacuolas o gotas de grasa (sin tinción).



**Figura 18. Cortes del músculo cardíaco con histología normal (Choudhary et al., 2016)**

En el estudio realizado por Jones et al. (2014) se realizaron cortes y tinciones del tejido cardíaco donde se puede apreciar la presencia de esteatosis. En estos cortes se hizo una tinción con aceite rojo O y una contra-tinción con hematoxilina: en la Figura 19, se observan 4 imágenes: **A)** Se muestra el tejido miocárdico de color azul, ausencia de gotitas citoplasmáticas miocárdicas teñidas de rojo, característica de apariencia normal. **B)** Se presenta esteatosis difusa miocárdica moderada, en la mayor parte del tejido. **C)** Aumento de la imagen D muestra tinción moderada, generalmente difusa de miofibras con arreglos lineales de numerosas gotas de grasa redondeadas (color rojo) en la mayoría de las miofibras, aunque algunas no presentan tinción. **D)** Esteatosis miocárdica difusa mínima.

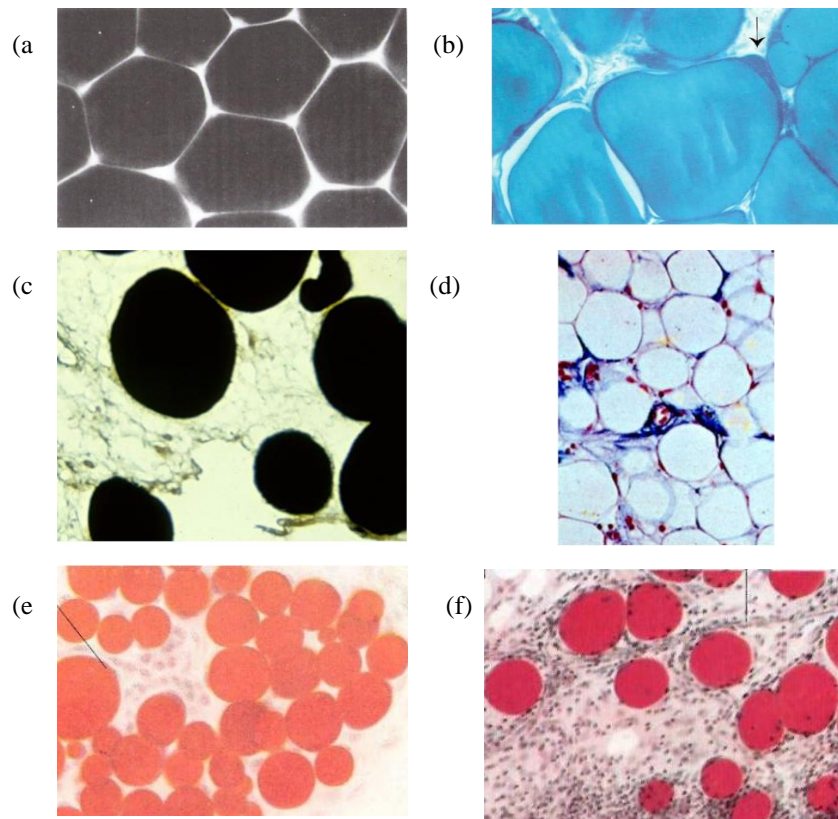


**Figura 19.** Cortes y tinción de tejido miocárdico con esteatosis mínima y moderada (Jones et al., 2014)

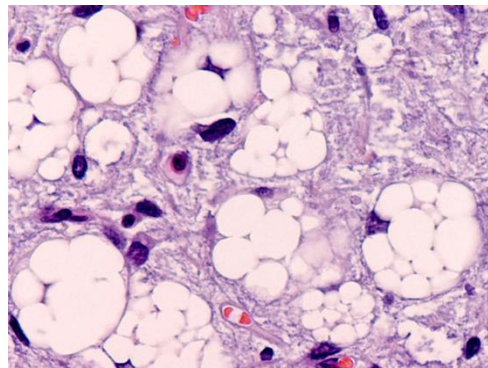
Otras tinciones realizadas por Montalvo-Arenas (2010) se muestran en la Figura 20. En ellas se observa el tejido adiposo teñido: **(a)** con Sudán negro, donde los adipocitos se observan de color negro **(b)** con azul toluidina; la flecha representa el núcleo en la periferia de la célula, **(c)** adipocitos teñidos de color negro debido a la impregnación y oxidación por el tetraóxido de osmio, **(d)** adipocitos coloreados con tricrómico de Masson en forma negativa o adipocitos teñidos mediante hematoxilina y eosina, **(e)** tejido adiposo teñido con Sudán III y los núcleos se



tiñeron con hematoxilina, donde los adipocitos se tiñen de naranja, (f) tejido adiposo teñido con Sudán IV y los núcleos con hematoxilina, los adipocitos se tiñeron de color rojo. En la Figura 21 se presenta una imagen del tejido adiposo del muslo de un voluntario teñido con hematoxilina y eosina, donde se presentan liposarcomas en forma de vacuolas de grasa. Las vacuolas de grasa se condensan y no están dispersas como normalmente deberían estar (Berzal-Cantalejo et al., 2015).



**Figura 20. Diversas tinciones del tejido adiposo (Montalvo-Arenas, 2010)**



**Figura 21. Tejido adiposo del muslo humano donde se aprecian liposarcomas (Berzal-Cantalejo et al., 2015)**

La Figura 21 fue tomada del estudio de Berzal-Cantalejo et al. (2015), pero la imagen fue realizada por el Servicio de Anatomía Patológica en el Hospital General Universitario de Río Carrión Palencia (2015), según se señala en el artículo de los autores.

#### 4.4. Resultados de la búsqueda de estudios similares al presente estudio

Los resultados de la búsqueda de diversos estudios similares a este proyecto (Anexo 8), demostraron que el consumo de los edulcorantes nutritivos y no nutritivos no representan un daño a quien los consume si se ingieren de forma moderadas y junto con una dieta balanceada. En las seis investigaciones encontradas, las concentraciones empleadas de los edulcorantes no nutritivos no fueron similares a las de la presente investigación. Incluso, en varias de las investigaciones realizadas fueron mayores como por ejemplo las realizadas por González-Filomeno (2007) y Wagner-Ramos et al. (2017). En la Tabla 22 se presenta la información de las concentraciones, reportadas en una misma unidad %(m/m), de los edulcorantes de las seis investigaciones encontradas en la literatura comparadas con las concentraciones de los edulcorantes que se utilizaron en esta investigación, así como el análisis y la comparación de los estudios con la investigación presente en esta tesis

**Tabla 22. Información y análisis de los estudios encontrados en la literatura y la presente investigación de tesis**

Autor(es), año y título de la investigación	Estirpe	Concentración de edulcorantes (% m/m)	Concentración de edulcorantes (% m/m) de esta investigación	Análisis y comparación de estudios
Wagner-Ramos et al. 2017. Effects of fructose intake and biochemical and body parameters in Wistar rats	Ratas Wistar macho	20% de fructosa	7% de fructosa	En el estudio de Wagner-Ramos et al. (2017) se trabajó con una concentración más alta de fructosa. Sin embargo, presenta resultados similares al del presente estudio. Porque los edulcorantes nutritivos como la fructosa promueven el aumento de la masa adiposa sobre todo en el área retroperitoneal
Mellor et al. 2010. High-fructose diet elevates myocardial superoxide generation in mice in the absence of cardiac hypertrophy	Ratones macho (recién destetados y adultos)	60% de fructosa	7% de fructosa	En el estudio de Mellor et al. (2010) se evaluaron los efectos del consumo de edulcorantes nutritivos como la fructosa sobre el corazón. A pesar de tener concentraciones muy altas de fructosa no se presentó hipertrofia cardiaca en los ratones de prueba. No obstante, no haber trabajado con el mismo tipo de ejemplar y la concentración de fructosa no fue la misma, se pudo tener una referencia sobre las posibles implicaciones en la masa del corazón (sin observar cambios patológicos)
Gómez-Castillo. 2018. Indicadores metabólicos y de	Ratas Wistar macho y	7% de sacarosa 7% de glucosa 7% de JMAF*	10% de sacarosa 14% de glucosa 7% de fructosa	Los resultados presentados en el estudio de Gómez-Castillo (2018) se comparan con los obtenidos en esta investigación de tesis y se observan similitudes en la

Autor(es), año y título de la investigación	Estirpe	Concentración de edulcorantes (% m/m)	Concentración de edulcorantes (% m/m) de esta investigación	Análisis y comparación de estudios
adiposidad en ratas Wistar con un consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos	hembra	0.3% de estevia 0.3% de sucralosa  *Jarabe de maíz de alta fructosa	0.017% de sucralosa	ganancia de tejido adiposo y su relación con el consumo de edulcorantes nutritivos comparados con el consumo de agua potable. A pesar de que las concentraciones de glucosa no fueron iguales en ambos estudios, hubo una similitud cuando se trata del consumo de glucosa. Los especímenes que consumieron este edulcorante presentaron más ganancia de masa adiposa en ambos géneros de los especímenes (ratas Wistar machos y hembras)
Ridson et al. 2020. Artificial sweeteners impair endothelial vascular reactivity: Preliminary results in rodents	Ratas Wistar macho	0.001% de acesulfame K 0.001% de sucralosa 0.002% de acesulfame K 0.002% de sucralosa 0.016% de acesulfame K 0.016% de sucralosa	0.05% de acesulfame K 0.017% de sucralosa	En el estudio de Ridson et al. (2020) se observó que el consumo de edulcorantes no nutritivos conduce al aumento del tejido adiposo comparado con el grupo que solo ingirió agua potable Además, también se observó que el consumo de estos edulcorantes no nutritivos induce a la disminución de la función vascular. Lo anterior proporciona evidencias que sugieren que el consumo de edulcorantes no nutritivos puede desarrollar otras patologías cardíacas como la hipertensión. Dado que las concentraciones de los edulcorantes empleadas en el estudio de Ridson et al. (2020) no son tan distintas a las de la presente investigación, sus resultados pueden dar referencia sobre los posibles daños al corazón que los especímenes de esta investigación podrían presentar. Pero, solamente aplicaría para los especímenes macho, en virtud de que Ridson et al. (2020) solo trabajaron con ratas macho
González-Filomeno. 2007. Efecto biológico de la adición de fructosa, sacarosa, sucralosa o aspartame al agua de beber mediante su suministro a ratas de laboratorio	Ratas Wistar macho	15% de fructosa 10% de sacarosa 0.3% de aspartame 0.19% de sucralosa	7% fructosa 10% sacarosa 1.55% de mezcla de aspartame con acesulfame K 0.017% de sucralosa	En el estudio de González-Filomeno (2007) se trabajó solamente por 3 meses con los especímenes por lo que los resultados que se obtuvieron no representan un daño a largo plazo. Sin embargo, se pueden comparar estos resultados con los que se obtuvieron en la investigación de esta tesis pasados 4 meses de experimentación. A los 3 meses se observó que en el tejido cardíaco de los especímenes que consumieron fructosa y aspartame habían adipocitos. Esto brinda información sobre los daños a corto plazo debido al consumo de edulcorantes. No obstante, los resultados obtenidos a largo plazo pudiesen ser distintos. Se puede concluir de la comparación con este artículo que debido a que las concentraciones de los edulcorantes y el tiempo de experimentación no fue el mismo los resultados de ambos estudios pueden diferir. Sin embargo, a corto plazo se puede hacer una aproximación de los posibles daños al tejido del corazón
Glendinning et al. 2019. Low-calorie sweeteners cause only limited metabolic effects in mice	Ratones adultos macho y hembra	0.55% de sacarina 1.20% de sucralosa 2.01% de acesulfame K 5.41% de glucosa	0.033% de sacarina 0.017% de sucralosa 0.05% de acesulfame K 14% de glucosa	En el estudio de Glendinning et al. (2019) se encontró que el consumo de glucosa induce a un aumento mayor de la masa del tejido adiposo en comparación con el aumento que se induce debido al consumo de edulcorantes no nutritivos. Asimismo, estos autores reportaron un aumento en los niveles séricos de glucosa de los especímenes. Dado que la concentración de los edulcorantes no fue igual, sino mucho mayor, a la concentración de los edulcorantes utilizados en la presente investigación

Autor(es), año y título de la investigación	Estirpe	Concentración de edulcorantes (% m/m)	Concentración de edulcorantes (% m/m) de esta investigación	Análisis y comparación de estudios
				de esta tesis y a que los roedores de prueba no eran los mismos (ratones vs. ratas), los resultados deben tomarse con cautela y con consideraciones. No obstante las observaciones generales podrían aplicar a la presente investigación ya que las rutas del metabolismo energético son similares en los mamíferos

Lo anterior, debe considerarse, ya que los resultados obtenidos sobre los efectos del consumo de edulcorantes no nutritivos en esas investigaciones no podrían ser del todo extrapolables en humanos. Lo anterior debido a que las concentraciones que normalmente se consumen en las bebidas endulzadas no son iguales a las reportadas en algunos de los estudios consultados en la literatura. En contraste, las bebidas endulzadas consumidas por la población tienen concentraciones similares a las empleadas en la presente tesis con excepción de la glucosa.

Los estudios revisados en la literatura mostraron modificaciones en la ganancia del tejido adiposo, pero estos resultados no fueron, en la mayoría de los casos, estadísticamente significativos e incluso no se llegaron a niveles patológicos a pesar de que los especímenes llegaban a la tercera edad. En general, aquellos ejemplares (ratas y ratones) que consumieron edulcorantes calóricos o nutritivos presentaron niveles mayores de glucosa y triglicéridos séricos. Asimismo, presentaron cantidades más altas de tejido adiposo. Como se ha dicho con anterioridad, cuando los edulcorantes nutritivos o calóricos se consumen en exceso participan en diversos procesos metabólicos como la lipogénesis *de novo*. Lo anterior podría ser la razón por la cual los edulcorantes nutritivos incrementan los niveles séricos de triglicéridos y la cantidad de tejido adiposo.

En el caso del corazón, Mellor et al. (2010) desarrollaron un proyecto relacionando edulcorantes con el tejido y músculo cardíaco. En ese estudio mencionan que no hubieron cambios significativos sobre la masa del corazón, debido a que la masa del músculo resultó dentro del valor esperado. Sin embargo, González-Filomeno (2007) observó adipocitos en el tejido cardíaco especialmente cuando se consumieron fructosa y aspartame. Las diferencias en la duración de los estudios experimentales, 3 meses (González-Filomeno, 2007) y 6 semanas (Mellor et al., 2010), puede ser la causa de las discrepancias observadas con los resultados de la presente investigación.

Adicionalmente, en otras investigaciones no se experimentó con la misma especie de roedores por lo que no se cuenta con la certeza que sean extrapolables a ratas o a humanos. Por lo tanto, los resultados esperados sobre el efecto del consumo de edulcorantes sobre el tejido adiposo y el corazón aún son inciertos, pero los hallazgos brindan una aproximación interesante.

## 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1. Conclusiones

De acuerdo con el objetivo general de esta investigación el cual fue el de estudiar y evaluar diversos parámetros bioquímicos de 160 ratas Wistar macho y hembra que consumieron crónicamente edulcorantes nutritivos y no nutritivos durante 480 días después del destete, es posible concluir lo siguiente:

- El aumento del tejido adiposo depende del tipo de edulcorante ingerido
- De manera general el consumo de edulcorantes calóricos o nutritivos promueve una mayor acumulación de tejido adiposo retroperitoneal. Debido a la gran variabilidad intraespecie y a que el número de especímenes era bajo (n=5 por género) no se alcanzó la significancia estadística, aunque la tendencia fue clara
- No se observaron niveles de glucosa sérica que pudieran considerarse patológicos
- Para el caso de los niveles de triglicéridos, nuevamente se observó una tendencia de aumento de las concentraciones en aquellos grupos que bebieron edulcorantes nutritivos o calóricos
- En relación con la masa corporal, los resultados mostraron una masa similar a otros ejemplares de su misma especie en condiciones de normalidad. Estos resultados fueron atribuibles al tipo de dieta que los especímenes llevaron, pues las ratas se mantuvieron bajo una alimentación balanceada, correcta, completa y suficiente, a pesar de proporcionarse *ad libitum*
- Los resultados y la información recopilada sobre los edulcorantes y sus implicaciones en el corazón fueron escasas, pero suficientes para concluir que el consumo de edulcorantes nutritivos o calóricos y no nutritivos o hipocalóricos no afectan significativamente al músculo y tejido cardíaco, ya que los niveles de glucosa y triglicéridos no alcanzaron los niveles suficientes para provocar hipertensión arterial o antecedentes de hipertrofia cardíaca

- Los resultados obtenidos por el consumo de edulcorantes nutritivos o calóricos y no nutritivos o hipocalóricos en esta experimentación tuvieron una estrecha relación con los obtenidos por Glendinning et al. (2019) donde mencionan que “Las soluciones de edulcorantes artificiales indujeron algunos cambios metabólicos modestos comparados con los inducidos por las soluciones de glucosa”
- Las correlaciones negativas significativas obtenidas en este estudio para la masa del tejido adiposo y los niveles séricos de glucosa no corresponden a lo que se ha reportado en la literatura, pues en general, un aumento en los niveles de glucosa corresponde a sujetos de prueba con problemas de exceso de masa y otras complicaciones metabólicas. Por parte de las correlaciones significativas resultantes del aumento del tejido adiposo y los niveles séricos de triglicéridos, se puede concluir que, en general, el consumo crónico de edulcorantes nutritivos y no nutritivos puede inducir a la lipogénesis *de novo* y de esta forma elevar la concentración sérica de triglicéridos y por lo tanto aumentar la masa del tejido adiposo
- En el caso de las correlaciones significativas relacionadas con la masa del corazón y con los niveles séricos de glucosa y triglicéridos los resultados fueron inconsistentes y difieren de la información reportada en la literatura. Un aumento de los niveles séricos de glucosa y triglicéridos conduce a aumentar el riesgo de padecer diversas enfermedades y complicaciones como el exceso de masa, la obesidad, la diabetes *mellitus* tipo 2 y algunas cardiopatías como hipertensión arterial, riesgo de ataque cardíaco, hipertrofia cardíaca, entre otras
- Con esta información, se puede concluir que los edulcorantes no nutritivos no son sustancias metabólicamente inertes, si bien sus efectos sobre el metabolismo parecen menores a los que causan los edulcorantes nutritivos, aún cuando no en todos los casos los resultados fueron significativamente diferentes.

## 5.2. Recomendaciones

A causa de los resultados obtenidos experimentalmente, los obtenidos de los análisis estadísticos y la información hallada en la literatura que generan nuevas incógnitas en torno a esta investigación alineada a los efectos a mediano y largo plazos del consumo de edulcorantes nutritivos y no nutritivos se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

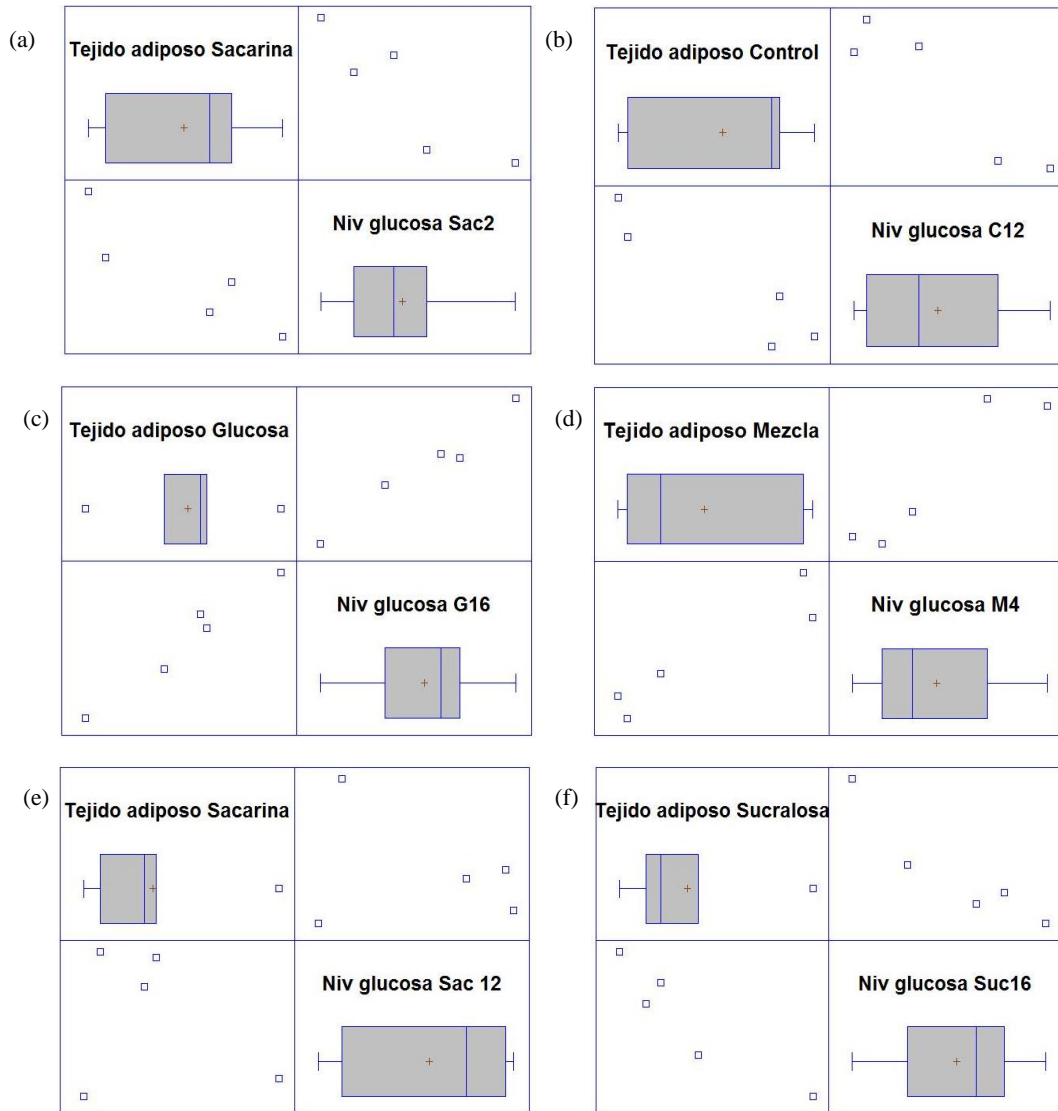
- Es necesario seguir indagando sobre las posibles consecuencias y repercusiones en el metabolismo del ser humano ya que actualmente la población que los ingiere está actuando como modelo de estudio
- Es especialmente importante evaluar los efectos de sinergia entre los edulcorantes y otros aditivos químicos que deben ser adicionados a los alimentos y bebidas no alcohólicas en las que se sustituye el azúcar ya que al no haber los efectos conservadores de ella debe adicionarse benzoato de sodio como conservador y otros más como colorantes, saborizantes, etc.
- Es importante evaluar también el efecto de la dieta con el consumo de los edulcorantes porque a pesar de observar diferencias significativas en los parámetros bioquímicos evaluados en esta investigación no se presentó ningún tipo de patología en los especímenes que se relacione a la cantidad de consumo del alimento o de los edulcorantes. Sin embargo, en la literatura se ha observado que una dieta no balanceada combinada con un consumo de edulcorantes provoca cambios o daños metabólicos más graves
- Debido a que la literatura hallada para contrastar los resultados obtenidos en esta investigación para los especímenes hembra es limitada, se sugiere que en futuras investigaciones se sigan incluyendo especímenes hembra para conocer los efectos en el corazón y el tejido adiposo a causa del consumo de edulcorantes nutritivos y no nutritivos a mediano y largo plazo
- Dado que en la literatura se encontró que el aumento en la masa y tamaño del corazón debido al consumo de edulcorantes nutritivos y no nutritivos únicamente han tenido relación con la



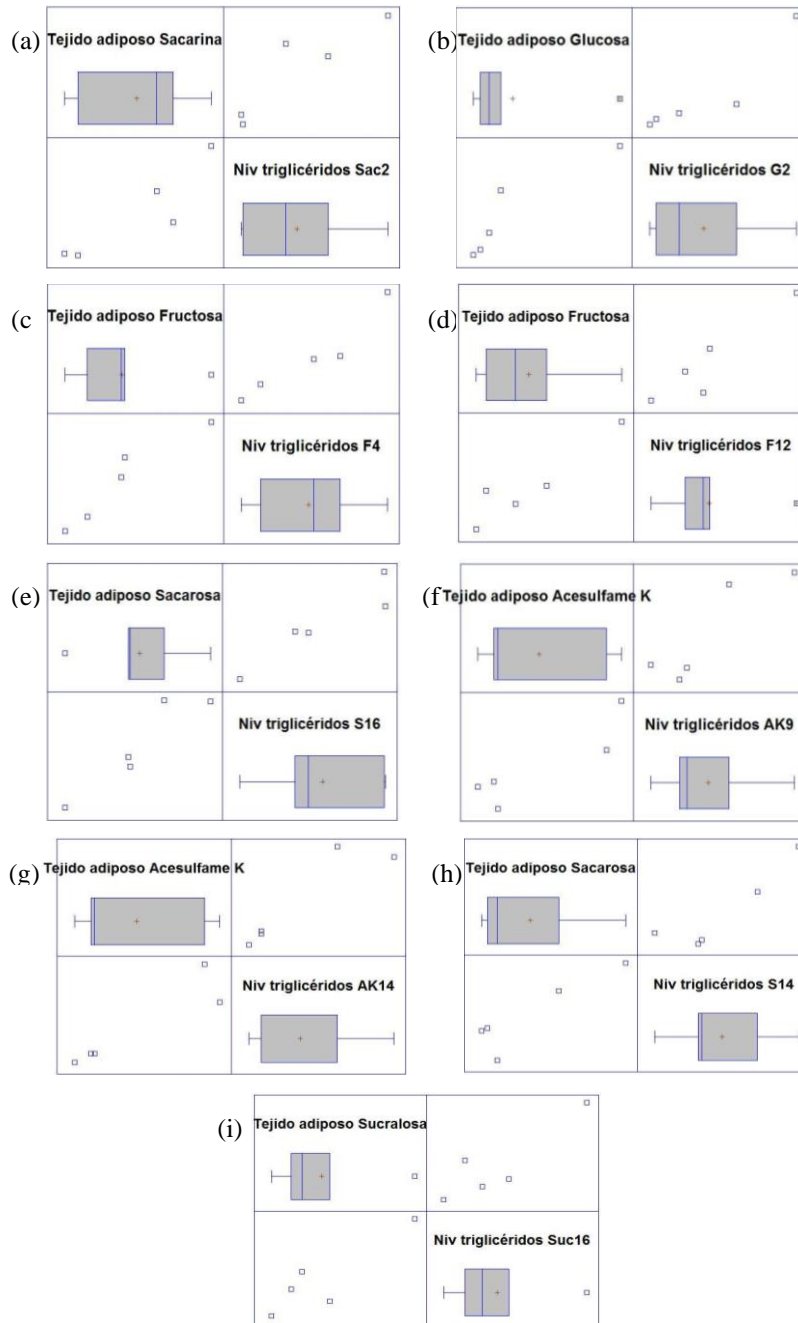
hipertensión arterial, se sugiere que una próxima línea de investigación se centre en el seguimiento y los cambios en la presión arterial de los especímenes de prueba

# ANEXOS

## ANEXO 1: Correlaciones significativas en forma gráfica sobre el tejido adiposo



**Figura 1a. Correlaciones significativas en forma gráfica correspondientes al tejido adiposo vs. los niveles de glucosa de los especímenes macho y hembra de la experimentación.** a) Correlación negativa de sacarina en machos a los 2 meses. b) Correlación negativa del control en machos a los 12 meses. c) Correlación positiva de glucosa en machos a los 16 meses. d) Correlación positiva de la mezcla en hembras a los 4 meses. e) Correlación negativa de sacarina en hembras a los 9 meses. f) Correlación negativa de sucralosa en hembras a los 16 meses



**Figura 1b. Correlaciones significativas en forma gráfica correspondientes al tejido adiposo vs. los niveles de triglicéridos de los especímenes macho y hembra de la experimentación.** a) Correlación positiva de sacarina en machos a los 2 meses. b) Correlación positiva de glucosa en machos a los 2 meses. c) Correlación positiva de fructosa en machos a los 4 meses. d) Correlación positiva de fructosa en machos a los 12 meses. e) Correlación positiva de sacarosa en machos a los 16 meses. f) Correlación positiva de Ace K en hembras a los 9 meses. g) Correlación positiva de Ace K en hembras a los 14 meses. h) Correlación positiva de sacarosa en hembras a los 14 meses. i) Correlación positiva de sucralosa a los 16 meses

## ANEXO 2: Correlaciones sobre el tejido adiposo

Tabla 2a. Correlaciones correspondientes al tejido adiposo con los niveles de glucosa de las ratas macho

Género	Grupo		Niv. glucosa 2 meses	Niv glucosa 4 meses	Niv glucosa 9 meses	Niv glucosa 12 meses	Niv glucosa 14 meses	Niv glucosa 16 meses
Macho	Acesulfame K	Correlación	0.7409	0.0660	0.1306	0.0274	0.7864	0.2392
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.1520	0.9160	0.8342	0.9651	0.1146	0.6984
Macho	Control	Correlación	-0.1105	-0.4054	0.5359	-0.9328	0.0125	0.5388
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.8597	0.4984	0.3520	<b>0.0207</b>	0.9840	0.3487
Macho	Mezcla	Correlación	-0.1000	0.4000	0.2790	0.7889	0.4246	0.4449
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.8415	0.4237	0.6494	0.1127	0.4761	0.4529
Macho	Fructosa	Correlación	0.4696	-0.8651	-0.2030	-0.1613	-0.2042	0.7427
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(3)	(3)
		Valor- <i>p</i>	0.4248	0.0582	0.7433	0.7955	0.8691	0.4671
Macho	Sacarosa	Correlación	-0.3305	-0.7994	0.6730	0.3829	-0.4304	0.6537
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.5869	0.1045	0.2131	0.5247	0.4694	0.2315
Macho	Sacarina	Correlación	-0.8939	0.1853	-0.5485	0.8972	-0.1830	0.2201
		n	(5)	(5)	(4)	(4)	(4)	(4)
		Valor- <i>p</i>	<b>0.0408</b>	0.7654	0.4515	0.1028	0.8170	0.7799
Macho	Sucralosa	Correlación	-0.4079	-0.7532	0.3946	0.1000	0.4000	-0.1000
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.4954	0.1416	0.5110	0.8415	0.4237	0.8415
Macho	Glucosa	Correlación	0.3000	-0.4104	-0.5320	0.7227	-0.1953	0.9835
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.5485	0.4118	0.3561	0.1678	0.7529	<b>0.0025</b>

n= Tamaño de la muestra

**Nota:** Las correlaciones de color azul son estadísticamente significativas

Tabla 2b. Correlaciones correspondientes al tejido adiposo con los niveles de glucosa de las ratas hembra

Género	Grupo		Niv. glucosa 2 meses	Niv glucosa 4 meses	Niv glucosa 9 meses	Niv glucosa 12 meses	Niv glucosa 14 meses	Niv glucosa 16 meses
Hembra	Acesulfame K	Correlación	-0.3618	0.1572	0.7276	0.9000	0.1074	-0.3482
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.5496	0.8006	0.1635	0.0719	0.8636	0.5658
Hembra	Control	Correlación	0.4764	-0.2979	-0.2185	-0.4812	-0.2250	0.0939
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.4172	0.6263	0.7240	0.4118	0.7160	0.8806
Hembra	Mezcla	Correlación	-0.2919	0.9363	0.4803	0.8157	-0.2236	0.1051
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.6336	<b>0.0191</b>	0.4129	0.0923	0.6547	0.8665
Hembra	Fructosa	Correlación	-0.3250	-0.5974	-0.8703	0.2263	0.0313	0.0740
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.5936	0.2874	0.0550	0.7143	0.9601	0.9058
Hembra	Sacarosa	Correlación	0.2116	-0.0664	0.0525	0.6030	-0.0619	0.1127
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.7326	0.9155	0.9332	0.2817	0.9213	0.8568
Hembra	Sacarina	Correlación	-0.2722	0.8638	-0.9228	-0.2767	-0.1973	-0.7008
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.6577	0.0591	<b>0.0254</b>	0.6522	0.7504	0.1874
Hembra	Sucralosa	Correlación	0.1026	-0.1981	-0.6354	0.1209	-0.6606	-0.9300
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.8374	0.7495	0.2493	0.8465	0.2249	<b>0.0220</b>
Hembra	Glucosa	Correlación	0.0925	-0.8041	-0.1104	0.2255	0.7422	-0.8208
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.8824	0.1010	0.8597	0.7153	0.1509	0.1007

n= tamaño de la muestra

**Nota:** Las correlaciones de color azul son estadísticamente significativas

Tabla 2c. Correlaciones correspondientes al tejido adiposo con los niveles de triglicéridos de las ratas macho

Género	Grupo		Niv. TG 2 meses	Niv. TG 4 meses	Niv. TG 9 meses	Niv. TG 12 meses	Niv. TG 14 meses	Niv. TG 16 meses
Macho	Acesulfame K	Correlación	-0.4468	0.6227	-0.1571	-0.0827	0.5611	-0.3635
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.4507	0.2619	0.8008	0.8948	0.3250	0.5476
Macho	Control	Correlación	0.8634	-0.5622	0.6371	0.3076	0.8000	-0.1675
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.0594	0.3239	0.2477	0.6147	0.1041	0.7878
Macho	Mezcla	Correlación	0.0000	0.5000	0.5651	-0.7298	-0.6849	0.4977
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	1.0000	0.3173	0.3208	0.1616	0.2020	0.3935
Macho	Fructosa	Correlación	-0.3132	0.9548	0.7000	0.9326	0.9227	0.8987
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(3)	(3)
		Valor-p	0.6078	<b>0.0115</b>	0.1615	<b>0.0208</b>	0.2520	0.2890
Macho	Sacarosa	Correlación	0.4179	0.6578	0.3726	0.4379	-0.3404	0.9381
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.4838	0.2276	0.5368	0.4608	0.5751	<b>0.0183</b>
Macho	Sacarina	Correlación	0.9033	0.8031	-0.8774	0.4150	-0.0055	0.8435
		n	(5)	(5)	(4)	(4)	(4)	(4)
		Valor-p	<b>0.0356</b>	0.1018	0.1226	0.5850	0.9945	0.1565
Macho	Sucralosa	Correlación	-0.1339	-0.5000	-0.1600	0.2052	0.7000	0.6000
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.8300	0.3173	0.7972	0.6815	0.1615	0.2301
Macho	Glucosa	Correlación	1.0000	0.1000	-0.3848	0.4404	-0.4110	-0.5905
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	<b>0.0000</b>	0.8415	0.5224	0.4580	0.4918	0.2945

n= tamaño de la muestra

**Nota:** Las correlaciones de color azul son estadísticamente significativas

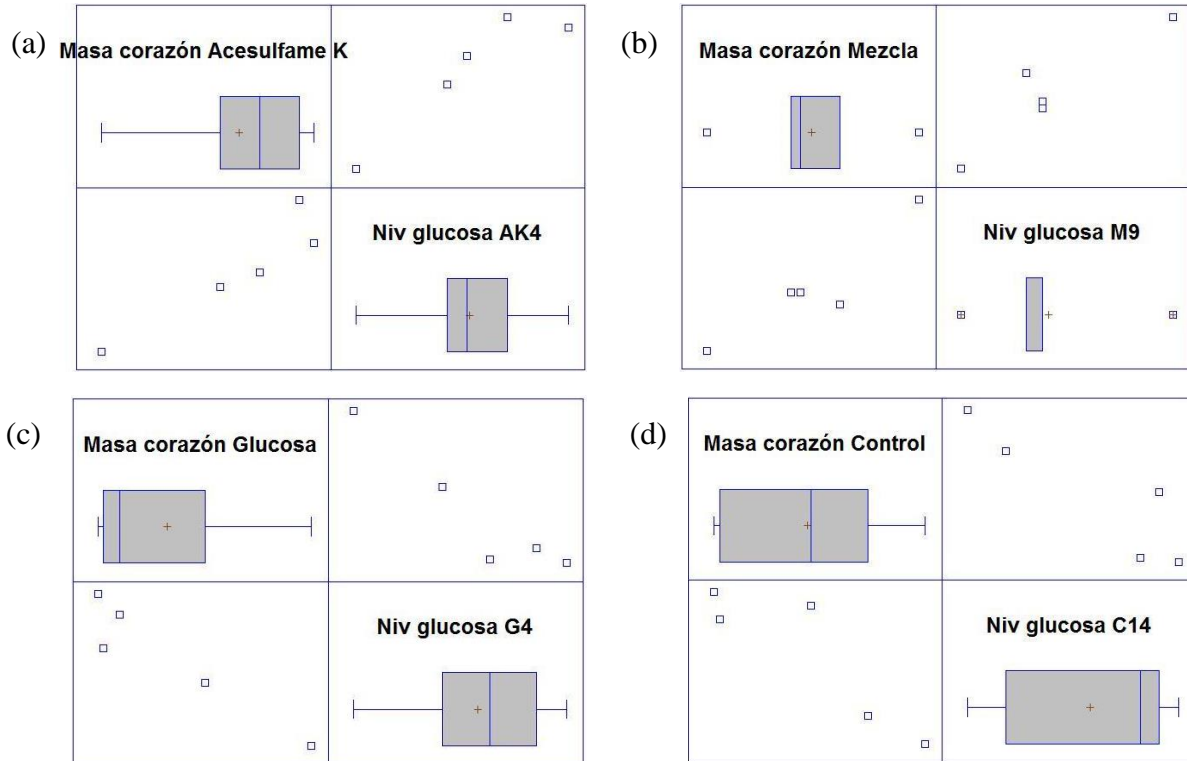
Tabla 2d. Correlaciones correspondientes al tejido adiposo con los niveles de triglicéridos de las ratas hembra

Género	Grupo		Niv. TG 2 meses	Niv. TG 4 meses	Niv. TG 9 meses	Niv. TG 12 meses	Niv. TG 14 meses	Niv. TG 16 meses
Hembra	Acesulfame K	Correlación	0.6329	0.8108	0.8881	0.2863	0.9195	0.6000
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.2517	0.0959	<b>0.0442</b>	0.6405	<b>0.0271</b>	0.2301
Hembra	Control	Correlación	-0.2880	-0.0219	0.6845	-0.2159	0.6000	0.1021
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.6385	0.9721	0.2024	0.7272	0.2301	0.8702
Hembra	Mezcla	Correlación	0.7195	0.7093	-0.8294	-0.8639	0.2668	-0.6914
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.1706	0.1797	0.0824	0.0590	0.6644	0.1959
Hembra	Fructosa	Correlación	0.0965	0.1037	-0.2373	0.2841	0.6767	0.7160
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.8774	0.8682	0.7007	0.6432	0.2097	0.1738
Hembra	Sacarosa	Correlación	0.5227	0.1139	0.2859	0.0980	0.9065	-0.1048
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.3662	0.8553	0.6410	0.8755	<b>0.0338</b>	0.8668
Hembra	Sacarina	Correlación	-0.3387	-0.2340	0.2282	0.3920	-0.1301	0.2058
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.5771	0.7049	0.7120	0.5140	0.8348	0.7399
Hembra	Sucralosa	Correlación	-0.7390	-0.7976	-0.4000	-0.1908	0.6416	0.8853
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.1536	0.1059	0.4237	0.7585	0.2432	<b>0.0458</b>
Hembra	Glucosa	Correlación	0.3470	0.6676	0.7000	0.6989	0.7000	0.8047
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.5673	0.2182	0.1615	0.1891	0.1615	0.1005

n= tamaño de la muestra

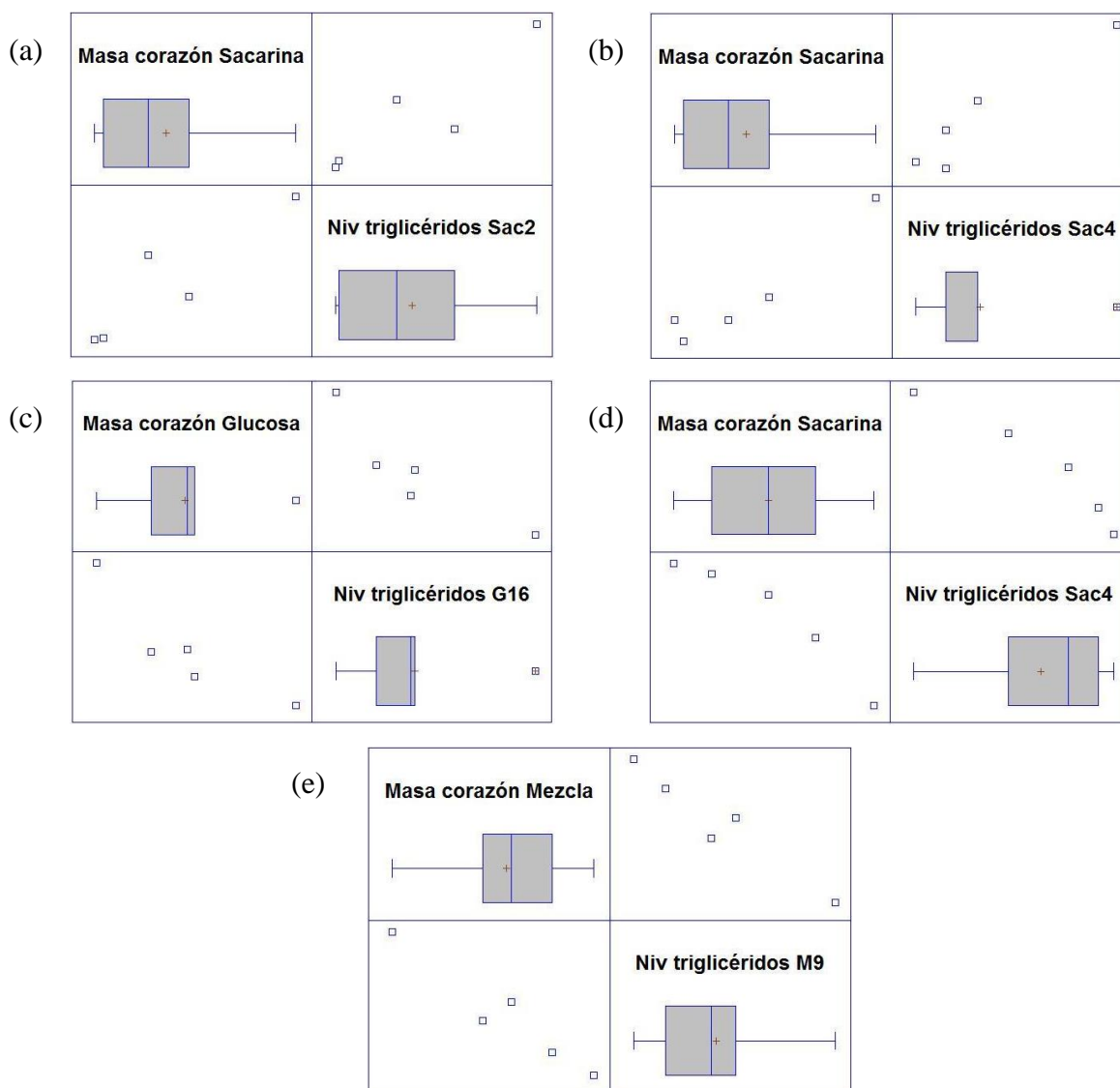
**Nota:** Las correlaciones de color azul son estadísticamente significativas

### ANEXO 3: Correlaciones significativas en forma gráfica sobre la masa del corazón



**Figura 3a. Correlaciones significativas en forma gráfica correspondientes a la masa del corazón vs. los niveles de glucosa de los especímenes macho y hembra de la experimentación.** a) Correlación positiva de Ace K en machos a los 4 meses. b) Correlación positiva de la mezcla en machos a los 9 meses. c) Correlación negativa de glucosa en hembras a los 4 meses. d) Correlación negativa del control en hembras a los 14 meses





**Figura 3b. Correlaciones significativas en forma gráfica correspondientes a la masa del corazón vs. los niveles de triglicéridos de los especímenes macho y hembra de la experimentación.** a) Correlación positiva de sacarina en machos a los 2 meses. b) Correlación positiva de sacarina en machos a los 12 meses. c) Correlación negativa de glucosa en machos a los 16 meses. d) Correlación negativa de sacarina en hembras a los 4 meses. e) Correlación negativa de la mezcla en hembras a los 9 meses

## ANEXO 4: Correlaciones sobre la masa del corazón

Tabla 4a. Correlaciones correspondientes a la masa del corazón con los niveles de glucosa de las ratas macho

Género	Grupo		Niv. glucosa 2 meses	Niv glucosa 4 meses	Niv glucosa 9 meses	Niv glucosa 12 meses	Niv glucosa 14 meses	Niv glucosa 16 meses
Macho	Acesulfame K	Correlación	0.0522	0.9290	-0.2052	-0.2000	-0.5000	-0.7000
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.9335	<b>0.0225</b>	0.6815	0.6892	0.3173	0.1615
Macho	Control	Correlación	0.4866	0.1111	0.3315	-0.1871	0.0410	-0.4731
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.4059	0.8589	0.5857	0.7631	0.9478	0.4209
Macho	Mezcla	Correlación	0.7819	0.2575	0.9284	0.6126	0.7628	0.7365
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.1182	0.6758	<b>0.0228</b>	0.2720	0.1336	0.1558
Macho	Fructosa	Correlación	0.2547	0.2299	-0.3358	-0.4607	-0.3757	0.8503
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(3)	(3)
		Valor- <i>p</i>	0.6792	0.7099	0.5806	0.4349	0.7548	0.3528
Macho	Sacarosa	Correlación	0.8668	-0.0850	0.2703	-0.3940	-0.7253	0.8103
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.0572	0.8919	0.6601	0.5117	0.1655	0.0963
Macho	Sacarina	Correlación	-0.7630	-0.1742	-0.7640	0.5023	-0.9014	-0.5898
		n	(5)	(5)	(4)	(4)	(4)	(4)
		Valor- <i>p</i>	0.1334	0.7793	0.2360	0.4977	0.0986	0.4102
Macho	Sucralosa	Correlación	0.7056	0.1107	0.4636	-0.0743	0.2611	-0.3563
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.1830	0.8594	0.4316	0.9055	0.6714	0.5561
Macho	Glucosa	Correlación	-0.5979	0.3566	-0.5518	0.6641	0.5629	0.5687
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.2869	0.5558	0.3350	0.2215	0.3232	0.3171

n= tamaño de la muestra

**Nota:** Las correlaciones de color azul son estadísticamente significativas

Tabla 4b. Correlaciones correspondientes a la masa del corazón con los niveles de glucosa de las ratas hembra

Género	Grupo		Niv. glucosa 2 meses	Niv glucosa 4 meses	Niv glucosa 9 meses	Niv glucosa 12 meses	Niv glucosa 14 meses	Niv glucosa 16 meses
Hembra	Acesulfame K	Correlación	-0.4587	0.4077	-0.0757	0.6000	-0.4333	-0.2984
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.4372	0.4957	0.9037	0.2301	0.4661	0.6258
Hembra	Control	Correlación	0.5086	-0.2264	-0.6570	-0.2825	-0.8981	-0.3776
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.3815	0.7143	0.2283	0.6452	<b>0.0385</b>	0.5309
Hembra	Mezcla	Correlación	0.6862	-0.1464	-0.0162	0.5469	0.3354	-0.3359
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.2008	0.8143	0.9794	0.3401	0.5023	0.5805
Hembra	Fructosa	Correlación	0.7000	0.6000	-0.9747	-0.0208	0.0896	-0.1700
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.1615	0.2301	0.0513	0.9736	0.8861	0.7846
Hembra	Sacarosa	Correlación	0.1000	0.3000	-0.6000	0.7235	0.2589	0.2627
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.8415	0.5485	0.2301	0.1671	0.6741	0.6694
Hembra	Sacarina	Correlación	0.2202	0.8078	-0.3600	0.4329	0.6026	-0.6108
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.7219	0.0982	0.5517	0.4665	0.2821	0.2738
Hembra	Sucralosa	Correlación	0.3591	-0.1867	-0.1115	0.0668	-0.4084	0.2000
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.4726	0.7636	0.8583	0.9150	0.4949	0.6892
Hembra	Glucosa	Correlación	-0.6191	-0.9445	-0.3976	-0.3750	0.4454	0.0789
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor- <i>p</i>	0.2654	<b>0.0156</b>	0.5075	0.5340	0.4523	0.8745

n= tamaño de la muestra

**Nota:** Las correlaciones de color azul son estadísticamente significativas

Tabla 4c. Correlaciones correspondientes a la masa del corazón con los niveles de triglicéridos de las ratas macho

Género	Grupo		Niv. TG 2 meses	Niv. TG 4 meses	Niv. TG 9 meses	Niv. TG 12 meses	Niv. TG 14 meses	Niv. TG 16 meses
Macho	Acesulfame K	Correlación	0.8059	0.2033	-0.5000	0.0000	-0.5643	0.7000
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.0996	0.7429	0.3173	1.0000	0.2591	0.1615
Macho	Control	Correlación	0.2059	-0.0693	0.3546	-0.7599	-0.0992	0.2049
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.7397	0.9118	0.5582	0.1360	0.8739	0.7410
Macho	Mezcla	Correlación	-0.1026	-0.4458	-0.1996	0.1145	0.0047	-0.2243
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.8696	0.4517	0.7476	0.8545	0.9940	0.7169
Macho	Fructosa	Correlación	-0.4396	-0.0741	0.9000	0.7582	0.8391	0.8060
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(3)	(3)
		Valor-p	0.4589	0.9057	0.0719	0.1374	0.3662	0.4032
Macho	Sacarosa	Correlación	-0.5521	0.5933	-0.3722	0.7362	0.2720	0.4678
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.3347	0.2916	0.5373	0.1561	0.6580	0.4269
Macho	Sacarina	Correlación	0.9062	0.9547	-0.1354	0.2310	-0.5688	0.0684
		n	(5)	(5)	(5)	(4)	(4)	(4)
		Valor-p	<b>0.0340</b>	<b>0.0115</b>	0.8646	0.7690	0.4312	0.9316
Macho	Sucralosa	Correlación	0.0946	0.1000	-0.2056	0.0473	0.3513	-0.8407
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.8797	0.8415	0.7401	0.9398	0.5621	0.0745
Macho	Glucosa	Correlación	-0.3193	0.5295	-0.4780	-0.4192	-0.8067	-0.9004
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.6004	0.3588	0.4154	0.4823	0.0990	<b>0.0371</b>

n= tamaño de la muestra

**Nota:** Las correlaciones de color azul son estadísticamente significativas

Tabla 4d. Correlaciones correspondientes a la masa del corazón con los niveles de triglicéridos de las ratas hembra

Género	Grupo		Niv. TG 2 meses	Niv. TG 4 meses	Niv. TG 9 meses	Niv. TG 12 meses	Niv. TG 14 meses	Niv. TG 16 meses
Hembra	Acesulfame K	Correlación	0.3582	0.4535	0.4543	0.2308	0.4900	0.1000
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.5538	0.4430	0.4421	0.7087	0.4020	0.8415
Hembra	Control	Correlación	-0.0643	0.1143	-0.0647	-0.6678	0.1000	-0.7530
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.9182	0.8548	0.9177	0.2180	0.8415	0.1417
Hembra	Mezcla	Correlación	0.2050	-0.5232	-0.9677	-0.6244	0.8664	-0.0331
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.7409	0.3657	<b>0.0069</b>	0.2602	0.0574	0.9579
Hembra	Fructosa	Correlación	0.2000	-0.1000	-0.3118	0.0281	0.5955	0.6170
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.6892	0.8415	0.6095	0.9642	0.2894	0.2676
Hembra	Sacarosa	Correlación	0.4000	0.5000	0.6519	0.6681	0.4244	0.4057
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.4237	0.3173	0.2332	0.2178	0.4763	0.4980
Hembra	Sacarina	Correlación	-0.0941	-0.9632	0.5780	0.5115	0.2646	0.4949
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.8804	<b>0.0084</b>	0.3074	0.3783	0.6671	0.3967
Hembra	Sucralosa	Correlación	-0.0054	-0.3738	0.3000	-0.2634	0.7819	0.7605
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.9931	0.5354	0.5485	0.6685	0.1182	0.1355
Hembra	Glucosa	Correlación	0.7436	0.7636	0.5643	0.5543	0.5643	0.4246
		n	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
		Valor-p	0.1497	0.1330	0.2591	0.3323	0.2591	0.4761

n= tamaño de la muestra

**Nota:** Las correlaciones de color azul son estadísticamente significativas

## ANEXO 5: Niveles de glucosa y triglicéridos normales en ratas Wistar

Tabla 5a. Promedio de los niveles de glucosa que el proveedor Envigo reporta (Envigo, 2019)  
Glucosa [mg/dL]

Género	Edad (semanas)	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	≤7	70	70.02	17.64	29.52	113.04
M	8-12	1950	86.04	16.56	35.64	174.60
M	13-18	880	92.34	18.36	32.58	170.10
M	19-40	1613	98.82	19.26	45.18	196.20
M	41-70	262	109.08	22.5	61.92	174.24
M	≥71	32	87.30	18.18	51.66	118.08
H	≤7	70	76.86	18.72	26.46	120.78
H	8-12	1829	85.50	14.94	41.76	157.32
H	13-18	931	90.72	18.00	27.00	196.20
H	19-40	1642	93.78	17.28	48.60	165.42
H	41-70	265	103.50	17.46	57.60	159.12
H	≥71	32	93.78	22.68	44.28	153.00

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar

Tabla 5b. Promedio de los niveles de triglicéridos que el proveedor Envigo reporta (Envigo, 2019)

Triglicéridos [mg/dL]

Género	Edad (semanas)	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	≤7	70	44.50	22.25	16.91	143.29
M	8-12	1950	45.39	29.37	8.01	342.65
M	13-18	880	43.61	22.25	12.46	203.81
M	19-40	1612	40.94	21.36	11.57	216.27
M	41-70	262	85.44	54.29	24.92	337.31
M	≥71	32	86.33	51.62	30.26	234.07
H	≤7	70	38.27	20.47	16.91	116.59
H	8-12	1829	25.81	18.69	7.12	347.99
H	13-18	931	27.59	10.68	0.00	184.23
H	19-40	1641	29.37	9.79	9.79	133.5
H	41-70	265	41.83	33.82	15.13	388.04
H	≥71	32	64.08	59.63	29.37	342.65

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar

## ANEXO 6: Niveles de glucosa experimentales de machos y hembras

Tabla 6a. Promedio de los niveles de glucosa [mg/dL] obtenidos a los 2 meses de experimentación (aproximadamente 11 semanas de edad)

Género	Edulcorante	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	Acesulfame K	5	73.0	15.6	56.0	97.0
M	Control	5	83.6	6.3	75.0	92.0
M	Mezcla	5	83.2	9.0	69.0	91.0
M	Fructosa	5	72.04	12.6	56.0	84.0
M	Sacarosa	5	69.4	19.5	49.0	101.0
M	Sacarina	5	70.0	9.25	60.0	84.0
M	Sucralosa	5	76.2	14.0	66.0	99.0
M	Glucosa	5	71.8	6.2	62.0	78.0
H	Acesulfame K	5	73.0	23.5	55.0	113.0
H	Control	5	65.2	14.0	51.0	85.0
H	Mezcla	5	68.4	9.3	56.0	82.0
H	Fructosa	5	53.8	5.6	46.0	61.0
H	Sacarosa	5	58.2	15.4	44.0	82.0
H	Sacarina	5	68.2	9.8	58.0	80.0
H	Sucralosa	5	67.0	9.9	60.0	84.0
H	Glucosa	5	58.2	14.3	38.0	75.0

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar



Tabla 6b. Promedio de los niveles de glucosa [mg/dL] obtenidos a los 4 meses de experimentación (aproximadamente 19 semanas de edad)

Género	Edulcorante	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	Acesulfame K	5	80.2	7.8	69.0	90.0
M	Control	5	77.2	11.2	61.0	88.0
M	Mezcla	5	73.4	8.3	62.0	84.0
M	Fructosa	5	83.0	11.9	70.0	97.0
M	Sacarosa	5	82.8	13.6	62.0	98.0
M	Sacarina	5	73.2	12.3	57.0	84.0
M	Sucralosa	5	73.8	5.2	65.0	78.0
M	Glucosa	5	77.4	11.1	67.0	95.0
H	Acesulfame K	5	71.4	16.5	47.0	91.0
H	Control	5	72.4	10.9	63.0	89.0
H	Mezcla	5	71.6	5.3	66.0	79.0
H	Fructosa	5	70.6	8.1	61.0	81.0
H	Sacarosa	5	70.6	7.5	62.0	80.0
H	Sacarina	5	68.6	11.3	53.0	80.0
H	Sucralosa	5	76.0	14.2	63.0	95.0
H	Glucosa	5	85.0	14.2	64.0	100.0

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar

Tabla 6c. Promedio de los niveles de glucosa [mg/dL] obtenidos a los 9 meses de experimentación (aproximadamente 39 semanas de edad)

Género	Edulcorante	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	Acesulfame K	5	77.0	5.8	72.0	87.0
M	Control	5	83.0	11.7	68.0	98.0
M	Mezcla	5	69.8	9.4	59.0	85.0
M	Fructosa	5	80.2	11.1	66.0	95.0
M	Sacarosa	5	79.0	11.3	64.0	95.0
M	Sacarina	5	62.2	7.1	56.0	72.0
M	Sucralosa	5	73.6	4.7	67.0	69.0
M	Glucosa	5	81.8	11.6	71.0	101.0
H	Acesulfame K	5	63.8	8.6	53.0	77.0
H	Control	5	63.0	9.3	53.0	76.0
H	Mezcla	5	66.6	5.3	60.0	73.0
H	Fructosa	5	64.6	3.6	60.0	70.0
H	Sacarosa	5	70.2	9.0	56.0	81.0
H	Sacarina	5	60.8	7.5	49.0	68.0
H	Sucralosa	5	68.4	6.3	61.0	77.0
H	Glucosa	5	73.6	7.0	65.0	82.0

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar

Tabla 6d. Promedio de los niveles de glucosa [mg/dL] obtenidos a los 12 meses de experimentación (aproximadamente 51 semanas de edad)

Género	Edulcorante	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	Acesulfame K	5	67.2	5.3	60.0	74.0
M	Control	5	77.4	6.5	71.0	86.0
M	Mezcla	5	69.0	10.3	58.0	85.0
M	Fructosa	5	60.0	4.9	54.0	66.0
M	Sacarosa	5	66.6	6.9	59.0	76.0
M	Sacarina	4	61.9	13.8	46.0	79.5
M	Sucralosa	5	58.2	8.2	52.0	72.0
M	Glucosa	5	64.6	10.8	46.0	73.0
H	Acesulfame K	5	61.8	15.4	52.0	89.0
H	Control	5	53.2	5.1	47.0	61.0
H	Mezcla	5	68.0	9.2	57.0	76.0
H	Fructosa	5	58.6	5.6	52.0	64.0
H	Sacarosa	5	63.8	14.7	48.0	88.0
H	Sacarina	5	51.2	11.9	37.0	62.0
H	Sucralosa	5	58.4	2.3	56.0	62.0
H	Glucosa	5	73.8	10.6	64.0	90.0

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar

Tabla 6e. Promedio de los niveles de glucosa [mg/dL] obtenidos a los 14 meses de experimentación (aproximadamente 59 semanas de edad)

Género	Edulcorante	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	Acesulfame K	5	61.0	6.0	54.0	69.0
M	Control	5	59.8	4.0	56.0	65.0
M	Mezcla	5	74.4	6.9	67.0	84.0
M	Fructosa	3	61.0	10.0	51.0	71.0
M	Sacarosa	5	72.4	4.8	68.0	80.0
M	Sacarina	4	56.7	8.6	49.0	68.0
M	Sucralosa	5	63.2	7.0	58.0	75.0
M	Glucosa	5	61.2	4.5	56.0	68.0
H	Acesulfame K	5	55.2	9.1	45.0	67.0
H	Control	5	50.4	5.0	44.0	55.0
H	Mezcla	5	50.8	5.2	48.0	60.0
H	Fructosa	5	55.2	1.8	53.0	57.0
H	Sacarosa	5	61.0	4.5	57.0	68.0
H	Sacarina	5	51.4	8.9	40.0	60.0
H	Sucralosa	5	64.8	9.6	56.0	81.0
H	Glucosa	5	58.4	7.2	50.0	69.0

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar

Tabla 6f. Promedio de los niveles de glucosa [mg/dL] obtenidos a los 16 meses de experimentación (aproximadamente 67 semanas de edad)

Género	Edulcorante	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	Acesulfame K	5	64.2	4.7	58.0	71.0
M	Control	5	61.2	7.6	53.0	70.0
M	Mezcla	5	64.2	5.7	57.0	71.0
M	Fructosa	3	81.7	9.3	71.0	88.0
M	Sacarosa	5	87.8	8.6	75.0	98.0
M	Sacarina	4	48.0	3.0	45.0	51.0
M	Sucralosa	5	61.2	4.4	56.0	67.0
M	Glucosa	5	65.2	8.0	54.0	75.0
H	Acesulfame K	5	55.0	8.3	47.0	69.0
H	Control	5	54.8	5.8	49.0	62.0
H	Mezcla	5	63.0	10.2	46.0	72.0
H	Fructosa	5	81.0	5.6	75.0	87.0
H	Sacarosa	5	83.0	8.5	72.0	95.0
H	Sacarina	5	56.2	8.4	47.0	67.0
H	Sucralosa	5	63.6	5.6	56.0	70.0
H	Glucosa	5	65.6	17.2	56.0	96.0

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar

## ANEXO 7: Niveles de triglicéridos experimentales de machos y hembras

Tabla 7a. Promedio de los niveles de triglicéridos [mg/dL] obtenidos a los 2 meses de experimentación (aproximadamente 11 semanas de edad)

Género	Edulcorante	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	Acesulfame K	5	127.4	17.7	98.0	146.0
M	Control	5	159.6	48.8	114.0	240.0
M	Mezcla	5	123.0	15.6	100.0	142.0
M	Fructosa	5	180.6	31.6	145.0	219.0
M	Sacarosa	5	204.0	61.9	162.0	306.0
M	Sacarina	5	164.2	27.8	139.0	205.0
M	Sucralosa	5	145.6	21.9	126.0	180.0
M	Glucosa	5	217.0	65.7	160.0	315.0
H	Acesulfame K	5	156.2	23.4	125.0	187.0
H	Control	5	225.0	35.9	187.0	264.0
H	Mezcla	5	196.8	67.9	147.0	312.0
H	Fructosa	5	232.4	64.6	171.0	322.0
H	Sacarosa	5	294.8	73.8	220.0	407.0
H	Sacarina	5	159.8	23.9	128.0	193.0
H	Sucralosa	5	166.4	21.3	137.0	189.0
H	Glucosa	5	266.6	96.8	199.0	426.0

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar

Tabla 7b. Promedio de los niveles de triglicéridos [mg/dL] obtenidos a los 4 meses de experimentación (aproximadamente 19 semanas de edad)

Género	Edulcorante	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	Acesulfame K	5	169.4	34.7	131.0	224.0
M	Control	5	138.4	14.5	117.0	155.0
M	Mezcla	5	178.8	64.4	103.0	253.0
M	Fructosa	5	189.6	40.2	144.0	243.0
M	Sacarosa	5	212.6	36.7	170.0	256.0
M	Sacarina	5	156.0	89.6	86.0	310.0
M	Sucralosa	5	173.0	89.5	117.0	332.0
M	Glucosa	5	266.2	89.7	186.0	408.0
H	Acesulfame K	5	159.6	19.6	132.0	184.0
H	Control	5	156.4	32.5	117.0	193.0
H	Mezcla	5	179.6	47.0	120.0	220.0
H	Fructosa	5	218.8	62.7	144.0	278.0
H	Sacarosa	5	249.8	59.6	170.0	312.0
H	Sacarina	5	115.4	16.3	90.0	130.0
H	Sucralosa	5	130.8	42.9	86.0	194.0
H	Glucosa	5	201.2	44.6	136.0	259.0

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar

Tabla 7c. Promedio de los niveles de triglicéridos [mg/dL] obtenidos a los 9 meses de experimentación (aproximadamente 39 semanas de edad)

Género	Edulcorante	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	Acesulfame K	5	153.8	25.5	133.0	192.0
M	Control	5	158.4	20.7	143.0	194.0
M	Mezcla	5	144.2	12.2	130.0	161.0
M	Fructosa	5	214.8	72.6	171.0	344.0
M	Sacarosa	5	213.6	33.6	183.0	266.0
M	Sacarina	5	117.5	7.8	112.0	129.0
M	Sucralosa	5	131.6	8.2	119.0	142.0
M	Glucosa	5	238.4	39.2	190.0	296.0
H	Acesulfame K	5	148.6	30.6	117.0	196.0
H	Control	5	164.0	35.2	131.0	222.0
H	Mezcla	5	183.2	46.1	134.0	254.0
H	Fructosa	5	218.8	19.0	200.0	249.0
H	Sacarosa	5	202.0	58.8	123.0	269.0
H	Sacarina	5	150.4	31.3	114.0	192.0
H	Sucralosa	5	131.2	24.3	114.0	174.0
H	Glucosa	5	222.8	51.4	189.0	313.0

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar



Tabla 7d. Promedio de los niveles de triglicéridos [mg/dL] obtenidos a los 12 meses de experimentación (aproximadamente 51 semanas de edad)

Género	Edulcorante	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	Acesulfame K	5	152.8	25.4	130.0	191.0
M	Control	5	115.8	20.6	92.0	145.0
M	Mezcla	5	147.8	32.9	116.0	203.0
M	Fructosa	5	176.0	72.2	98.0	293.0
M	Sacarosa	5	213.6	32.2	181.0	262.0
M	Sacarina	4	129.7	11.3	120.0	146.0
M	Sucralosa	5	117.8	13.8	103.0	137.0
M	Glucosa	5	211.2	17.4	193.0	237.0
H	Acesulfame K	5	146.4	18.1	126.0	166.0
H	Control	5	118.2	27.9	92.0	158.0
H	Mezcla	5	174.0	64.9	113.0	247.0
H	Fructosa	5	137.4	16.8	121.0	160.0
H	Sacarosa	5	178.2	50.0	110.0	248.0
H	Sacarina	5	154.0	24.1	129.0	190.0
H	Sucralosa	5	115.4	21.4	93.0	149.0
H	Glucosa	5	208.0	58.5	149.0	305.0

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar

Tabla 7e. Promedio de los niveles de triglicéridos [mg/dL] obtenidos a los 14 meses de experimentación (aproximadamente 59 semanas de edad)

Género	Edulcorante	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	Acesulfame K	5	122.4	8.0	111.0	129.0
M	Control	5	128.2	14.4	105.0	142.0
M	Mezcla	5	126.4	15.6	107.0	149.0
M	Fructosa	3	184.0	68.8	132.0	262.0
M	Sacarosa	5	275.2	51.8	208.0	331.0
M	Sacarina	4	99.0	10.9	88.0	113.0
M	Sucralosa	5	121.4	13.8	103.0	141.0
M	Glucosa	5	237.6	39.3	189.0	291.0
H	Acesulfame K	5	137.0	51.2	95.0	213.0
H	Control	5	124.0	37.2	100.0	189.0
H	Mezcla	5	150.2	19.5	129.0	168.0
H	Fructosa	5	144.4	10.9	127.0	156.0
H	Sacarosa	5	199.4	45.3	145.0	261.0
H	Sacarina	5	137.2	19.4	120.0	168.0
H	Sucralosa	5	122.8	16.3	101.0	140.0
H	Glucosa	5	179.4	77.3	122.0	314.0

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar

Tabla 7f. Promedio de los niveles de triglicéridos [mg/dL] obtenidos a los 16 meses de experimentación (aproximadamente 67 semanas de edad)

Género	Edulcorante	n*	Media	DE**	Mín	Máx
M	Acesulfame K	5	112.0	14.5	99.0	132.0
M	Control	5	128.8	8.7	119.0	140.0
M	Mezcla	5	119.2	17.6	101.0	144.0
M	Fructosa	3	190.0	73.2	131.0	272.0
M	Sacarosa	5	174.2	54.4	102.0	229.0
M	Sacarina	4	101.7	4.6	95.0	105.0
M	Sucralosa	5	99.4	9.3	87.0	109.0
M	Glucosa	5	236.0	41.0	193.0	302.0
H	Acesulfame K	5	114.0	29.4	97.0	166.0
H	Control	5	120.8	17.2	93.0	134.0
H	Mezcla	5	128.6	22.1	92.0	148.0
H	Fructosa	5	134.0	31.8	105.0	187.0
H	Sacarosa	5	171.4	27.3	125.0	193.0
H	Sacarina	5	131.8	21.5	105.0	165.0
H	Sucralosa	5	128.4	12.7	116.0	149.0
H	Glucosa	5	184.0	60.0	118.0	264.0

\*n=Número de especímenes

\*\*DE=Desviación estándar

## ANEXO 8: Estudios similares al presente proyecto

La Tabla 8a muestra los resultados de la búsqueda de diversos estudios similares reportados en la literatura, así como las semejanzas y discrepancias con los hallazgos de la presente investigación. La bibliografía completa de cada autor se encuentra en la parte correspondiente a la misma.

**Tabla 8a. Estudios similares a este proyecto: semejanzas y discrepancias**

Autor(es), año y título del artículo	Especie y/o estirpe Características	Hallazgos	Semejanzas y diferencias con la presente investigación
Wagner-Ramos et al., 2017. Effects of fructose consumption on food intake and biochemical and body parameters in Wistar rats	Ratas Wistar macho Las ratas tenían una masa aproximada de 85 g. Se dividieron en un grupo de control (C) (n=10) y un grupo de fructosa (F) (n=10), tuvieron acceso libre a dieta comercial y agua (grupo C) o solución de fructosa al 20% (grupo F) durante 60 días, bajo un ciclo de luz de 12 h a temperatura constante (24±1 °C). Se realizó el experimento por 90 días	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No hubo diferencia significativa en el aumento de masa corporal, pero el porcentaje de grasa corporal fue mayor en el grupo F</li> <li>- El grupo (F) consumió menor contenido de alimento a los 60 y 90 días y tuvo un mayor consumo de solución de fructosa que de agua en el grupo C a los 30 y 60 días</li> <li>- Mayor ingesta de energía en el grupo F y una menor eficiencia alimenticia.</li> <li>- Los depósitos de grasa y triglicéridos retroperitoneales y epididimarios fueron más altos en el grupo F que en el grupo C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No hubieron diferencias significativas en la masa corporal. Sin embargo, el grupo F obtuvo más porcentaje de grasa corporal</li> <li>- Los depósitos de grasa y triglicéridos retroperitoneales fueron mayores en el grupo F</li> <li>- Debido a que en este estudio se trabajó con una cantidad mayor de especímenes, se logró una desviación estándar menor y por lo tanto la significancia estadística aumentó (10 especímenes de este género por grupo)</li> </ul>
Mellor et al., 2010. High-fructose diet elevates myocardial superoxide generation in mice in the absence of cardiac hypertrophy	Ratones macho de 4 a 5 semanas (destete) y de 14 a 15 semanas (adulto) Los ratones se asignaron a un grupo control (54% de almidón, 10% de sacarosa, 7% de grasa total, 19.4% de proteína) o a un grupo con alto contenido de fructosa (60% de fructosa, 3.6% de almidón, 7% de grasa total, 19.4% de proteína) (n = 12/grupo) La ingesta de alimentos y la masa corporal se controlaron durante el período de tratamiento de 6 semanas. En la última semana de tratamiento, se midió la presión arterial durante 3 días consecutivos mediante pletismografía de la cola de los roedores	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Al finalizar la intervención dietética, los ratones alimentados con fructosa eran normotensos; la hiperinsulinemia y la hipertrofia cardíaca no fueron evidentes</li> <li>- Los ratones alimentados con fructosa exhibieron niveles más bajos de glucosa en sangre en comparación con los controles</li> <li>- La producción de superóxido miocárdico impulsada por fosfato de nicotinamida adenosina dinucleótido aumentó significativamente en ratones alimentados con fructosa en ambas edades</li> <li>- La alimentación con fructosa no alteró la expresión génica del antioxidante tioredoxina-2, lo que sugiere un desequilibrio entre la generación de especies de oxígeno reactivas del miocardio y la inducción de antioxidantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En este artículo se presentó que no hubo hipertrofia cardíaca, así como hiperinsulinemia en los ratones alimentados con fructosa, por lo que puede ser una referencia a los resultados que se esperan obtener, sobre todo en la sección referente a los datos del corazón</li> <li>- Debe considerarse que fueron ratones y no ratas</li> </ul>

**Cont. Tabla 8a. Estudios similares a este proyecto: semejanzas y discrepancias**

Autor(es), año y título del artículo	Especie y/o estirpe. Características	Hallazgos	Semejanzas y diferencias con la presente investigación
<p>Gómez-Castillo, 2018. Indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar con un consumo crónico de endulzantes calóricos y no calóricos</p>	<p>Ratas Wistar macho y hembra. Se trabajó con 84 ratas Wistar (42 machos y 42 hembras), la masa inicial de los especímenes estaba entre 40 y 50 g. El estudio duró 16 semanas, fueron alimentados con una dieta controlada AIN 93M</p> <p>Hubieron 6 grupos cada uno con 7 ratas hembra y 7 ratas macho. El grupo control ingirió agua simple, otros 3 grupos recibieron soluciones con endulzantes calóricos al 7%: solución de sacarosa, dextrosa y jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF); y los otros 2 grupos ingirieron endulzantes no calóricos: solución con estevia y sucralosa al 0.3%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En las hembras se observó una tendencia mayor de ganancia de masa sin ser significativa de las semanas 13 a 16 en las ratas que consumieron dextrosa, JMAF (jarabe de maíz de alta fructosa) y sacarosa</li> <li>- En los machos: El grupo de estevia tuvo mayor cantidad de grasa en el tejido adiposo retroperitoneal comparado con el control</li> <li>- En las ratas macho el grupo de dextrosa presentó más tejido adiposo total comparado con los otros grupos, mientras que en las hembras ese grupo fue el de JMAF</li> <li>- En las ratas macho se observó una mayor cantidad en los niveles de TG (triglicéridos) para el grupo de sacarosa, JMAF, dextrosa, sucralosa y estevia en comparación con el control. Mientras que, en los indicadores de glucosa, no hubieron diferencias significativas respecto al grupo control</li> <li>- En las ratas hembra, los tratamientos de sacarosa, dextrosa y sucralosa existen mayores concentraciones de TG en comparación al grupo control. Y los niveles de glucosa fueron más altos en el grupo de JMAF</li> <li>- Se presentó una correlación positiva entre las concentraciones de glucosa y la cantidad de TA en hembras, pero no en machos, así mismo, se identificó una correlación positiva entre las concentraciones de TG y la cantidad de TA en machos, pero no en hembras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El grupo control de los machos mostró menos ganancia de tejido adiposo que los edulcorantes calóricos</li> <li>- El grupo de glucosa de los machos presentó mayor cantidad de tejido adiposo total comparado con todos los otros grupos</li> <li>- Se presentó una correlación positiva entre la cantidad de tejido adiposo y los niveles de glucosa, sin embargo, difiere en el género de los especímenes entre la investigación de Gómez-Castillo (2018) y la presente en esta investigación</li> <li>- La concentración de los edulcorantes puede afectar la significancia</li> </ul>

Cont. Tabla 8a. Estudios similares a este proyecto: semejanzas y discrepancias

Autor(es), año y título del artículo	Especie y/o estirpe. Características	Hallazgos	Semejanzas y diferencias con la presente investigación
<p>Ridson et al., 2020. Artificial sweeteners impair endothelial vascular reactivity: Preliminary results in rodents</p>	<p>Ratas Wistar macho Las ratas se sometieron durante 10 semanas a una dieta balanceada, complementada con agua <i>ad libitum</i> o una bebida endulzada con edulcorante artificial Para evaluar el efecto sobre la salud de un consumo diario de estos edulcorantes en la bebida, se proporcionó sucralosa y acesulfame de K en concentraciones bajas (<i>LD-ASB: Low dose in artificial sweetener beverage</i>) 1 y 2 mg/kg · día, respectivamente). También se estudió el efecto de los edulcorantes en la bebida en una dosis alta (<i>HD-ASB: high dose in artificial sweetener beverage</i>), alcanzando el límite máximo de la IDA (15 mg/kg · día tanto para sucralosa como para acesulfame de K)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos grupos de ratas tratadas con edulcorantes artificiales mostraron un aumento significativo en el almacenamiento de masa de tejido adiposo subcutáneo y perirrenal. Pero, sin cambios en la masa corporal total</li> <li>- Después de 1 h de estrés hiperglucémico, la función endotelial en ambos grupos de edulcorantes se vio afectada en comparación con el grupo de control, aunque sólo se alcanzó significación estadística con <i>HD-ASB</i> (alta dosis de edulcorantes artificiales en la bebida)</li> <li>- Los edulcorantes artificiales indujeron una disminución en la función vascular dependiente del endotelio en una condición hiperglucémica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El consumo de edulcorantes artificiales pudo causar el aumento de tejido adiposo. Lo anterior se apreció al comparar aquellas que no consumieron este tipo de edulcorantes con las que si los consumieron</li> <li>- Los edulcorantes artificiales como sucralosa y acesulfame K indujeron a la disminución de la función vascular (disfunción endotelial vascular). Lo anterior apoyaría la hipótesis de que al tener un desbalance en la contracción y relajación del músculo cardíaco se desarrollan otras patologías cardíacas como la hipertensión</li> </ul>
<p>González-Filomeno, 2007. Efecto biológico de la adición de, fructosa, sacarosa, sucralosa o aspartame al agua de beber mediante su suministro a ratas de laboratorio</p>	<p>Ratas Wistar macho recién destetadas Se trabajó con 5 lotes, cada uno con 9 ratas (45 ratas en total). La experimentación tuvo una duración de tres meses. Las ratas fueron alimentadas con la dieta Teklad Global 18 y con las bebidas que se les había asignado <i>ad libitum</i> Las concentraciones de las disoluciones de bebida son las siguientes: fructosa al 15% m/v, sacarosa al 10% m/v, aspartame al 0.3 % m/v, sucralosa al 0.19% m/v y un grupo que bebió agua potable como grupo control</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se observó una mayor ganancia de masa corporal en los especímenes que bebieron fructosa, sin embargo, se pudo apreciar crecimiento en todos los grupos</li> <li>- Todos los grupos de edulcorantes presentaron niveles de triglicéridos mayores a los normales (a los 3 meses)</li> <li>- Los grupos aspartame, sucralosa y control reportaron un incremento sobre el alimento consumido, a diferencia de los grupos sacarosa y fructosa</li> <li>- En los hallazgos microscópicos en hígado (hepatocitos) se encontró una ligera vacuolización citoplasmática intracelular (grasa) en el grupo de ratas que bebió fructosa</li> <li>- En el tejido cardíaco de los grupos fructosa y aspartame se pudieron observar adipocitos. No hubo mucha grasa intermuscular en el grupo de sacarosa y control</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La masa corporal de las ratas que bebieron fructosa presentaron mayor masa corporal</li> <li>- A los 3 meses de experimentación se observaron adipocitos en el tejido cardíaco de las ratas que bebieron fructosa y aspartame</li> <li>- Debido a que solamente se trabajó durante 3 meses con los especímenes los resultados finales sobre el tejido cardíaco pudiesen ser distintos</li> <li>- A los 3 meses del presente proyecto, los niveles de triglicéridos resultaron mayores a los normales</li> <li>- En vista de que las concentraciones de las disoluciones de fructosa en ambos estudios son distintas (15% m/v en la de González-Filomeno (2007) y 7% m/v en el presente proyecto) se pueden presentar variaciones en los resultados obtenidos sobre los posibles daños al corazón, el aumento de masa corporal y en las variaciones de los niveles de triglicéridos séricos</li> </ul>

**Cont. Tabla 8a. Estudios similares a este proyecto: semejanzas y discrepancias**

Autor(es), año y título del artículo	Especie y/o estirpe. Características	Hallazgos	Semejanzas y diferencias con la presente investigación
<p>Glendinning et al., 2019. Low-calorie sweeteners cause only limited metabolic effects in mice</p>	<p>Ratones adultos machos y hembras, de la cepa: C57Bl/6 (B6) Se trabajó con un total de 107 ratones: 54 machos y 53 hembras, que tenían una masa entre 22 y 27 g al comienzo de los experimentos. Los ratones tenían acceso ilimitado a agua y comida En el experimento 1 se usaron 4 disoluciones: 30 mM de sacarina, 30 mM de sucralosa, 100 mM de acesulfame K, y un control de agua potable. En el experimento 2, se usaron 4 disoluciones: sacarina 30 mM, glucosa 0.3 M, la mezcla binaria de ambos y el control de agua potable</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos los ratones ganaron masa durante el período de exposición, pero la ganancia de masa no dependió del tipo de solución de ingerida</li> <li>- En el caso de los niveles de glucosa en sangre, la exposición a la solución de sucralosa causó un aumento pequeño pero significativo en la tolerancia a la glucosa después de 32 días de exposición</li> <li>- Todos los ratones aumentaron masa durante el período de exposición, pero el aumento de masa no varió en función de la solución de prueba, pero si del período de exposición</li> <li>- Los ratones expuestos a glucosa tenían un porcentaje de grasa corporal más alto que los ratones expuestos a agua, sacarina o sacarina+glucosa</li> <li>- Los niveles plasmáticos de triglicéridos al día 32 no difirieron entre las soluciones de prueba</li> <li>- Los ratones compensaron la alta ingesta de glucosa y sacarina+glucosa reduciendo la ingesta de comida</li> <li>- Independientemente de la solución de exposición, los niveles de glucosa en sangre aumentaron rápidamente durante los primeros 15 minutos de la prueba y disminuyeron gradualmente durante el resto de la prueba</li> <li>- Los niveles de glucosa en sangre fueron más altos en ratones expuestos a glucosa o sacarina+glucosa</li> <li>- Los ratones mostraron una respuesta temprana a la insulina significativamente elevada tanto antes como después de la exposición a cada una de las soluciones de prueba</li> <li>- La exposición a la solución de glucosa aumentó la intolerancia a la glucosa, la respuesta temprana a la insulina, la sensibilidad a la insulina y el porcentaje de grasa corporal</li> <li>- Las soluciones de edulcorantes artificiales indujeron algunos cambios metabólicos modestos comparados con los inducidos por la solución de glucosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El aumento de masa en todos los grupos fue evidente, sin embargo, ninguno fue significativo</li> <li>- El aumento de masa no varió por el consumo de los edulcorantes, pero si por el tiempo de exposición a los edulcorantes</li> <li>- Los ratones expuestos a glucosa tuvieron un porcentaje mayor de grasa corporal si se compara con sacarina o sacarina+glucosa</li> <li>- Independientemente del edulcorante consumido, los niveles de glucosa en sangre aumentaron, siendo el grupo de glucosa el que mayor nivel de glucosa tuvo</li> <li>- El consumo de sucralosa causó un aumento pequeño pero significativo en la tolerancia a la glucosa</li> <li>- Dado que se trabajó con ratones y, además, las concentraciones de las soluciones con edulcorantes no son iguales los resultados podrían ser diferentes</li> </ul>

## ANEXO 9: Disposición controlada de residuos

Distribución aleatoria de las ratas Wistar en 8 grupos (1 control y los 7 restantes de los diferentes edulcorantes que ingirieron)

- Cada grupo contaba con una n= 20 (10 machos y 10 hembras) y con una N= 160
- Todos los grupos se alimentaron de la dieta Teklad Global 18S y posteriormente de la dieta 500I Rodent Diet®

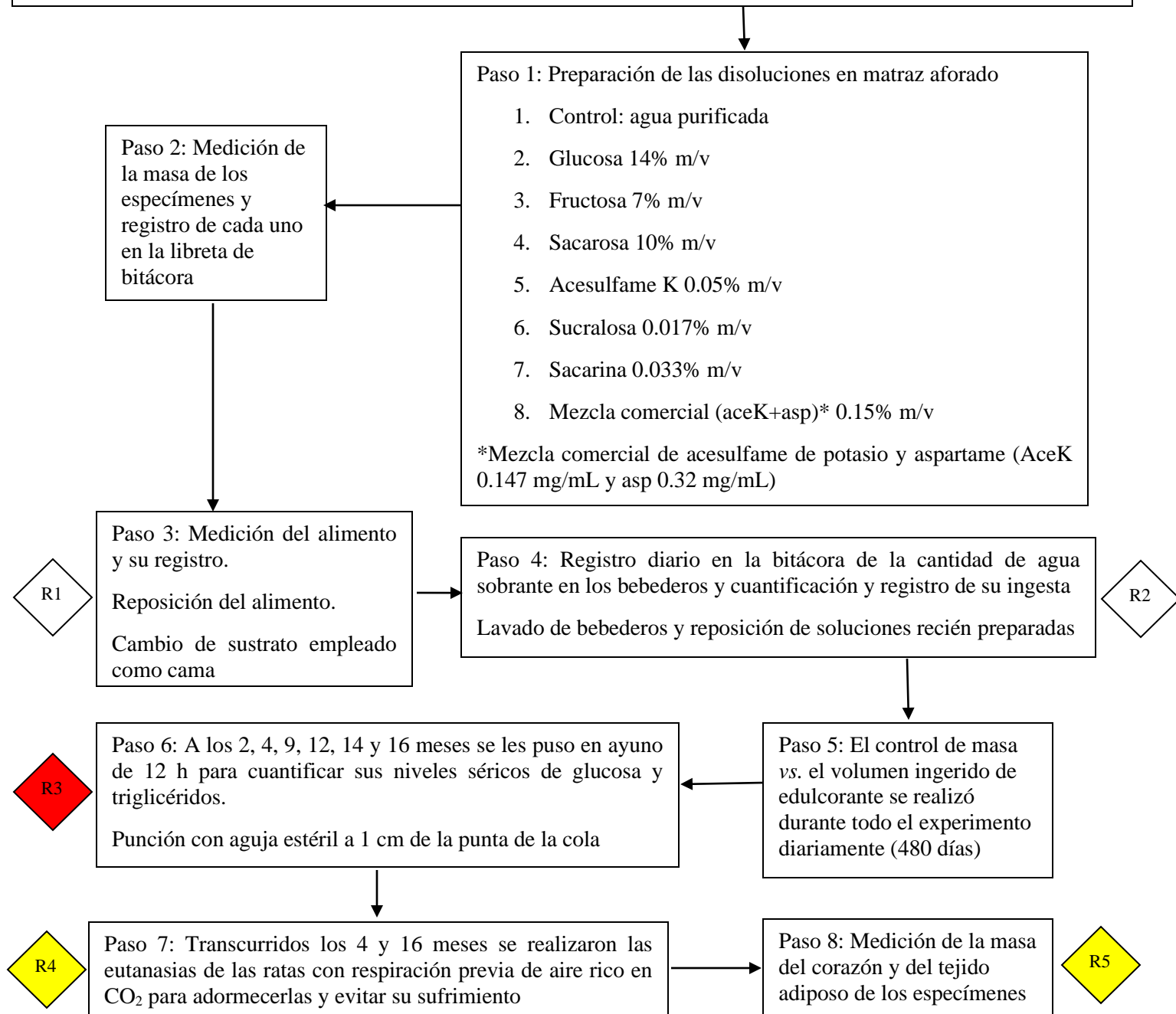


Figura 9a. Diagrama esquemático de la disposición controlada de residuos de la investigación experimental (Mendoza-Pérez, 2021)

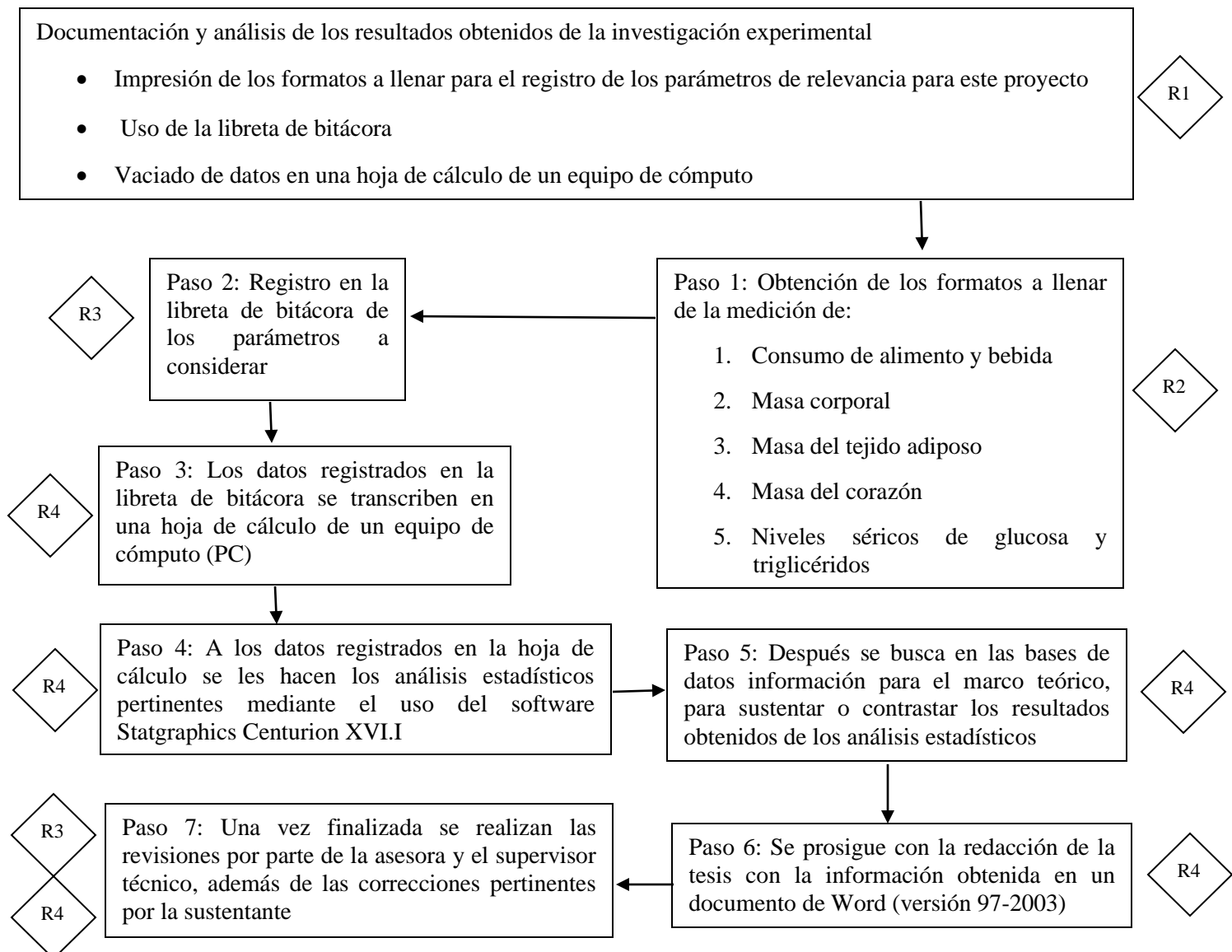


**R1:** El sustrato empleado como cama (aserrín) y restos de heces de los roedores. Son residuos orgánicos no peligrosos que son desechados por el personal de la UNEXA en el depósito correspondiente.

**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 adecuados en la Unidad de Experimentación Animal (UNEXA). Se almacena temporalmente hasta que una compañía recolectora los lleva a incineración.

**R4 y R5:** Partes de tejido y restos anatómicos. Se almacenan en bolsas amarillas para residuos biológico-infecciosos y se almacenan temporalmente a  $-20^{\circ}\text{C}$  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).



**Figura 9b. Diagrama esquemático de la disposición controlada de residuos de 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 tóner 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 por el personal de la UNEXA 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)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abraira, V. 1996. Análisis de varianza [En línea] Disponible en:

[http://www.hrc.es/bioest/Anova\\_1.html](http://www.hrc.es/bioest/Anova_1.html) [Último acceso el 27 de octubre de 2021].

Achmad, C., Lim, N.S., Pramudyo, M., Iqbal, M., Karwiky, G., Febrianora, M., Natalia, N. 2022. Relation between glycemc control and cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus type 2. *Current Problems in Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101135>

Aldrete-Velasco, J., López-García, R., Zúñiga-Guajardo, S., Riobó-Serván, P., Serra-Majem, L., Suverza-Fernández, A., Esquivel-Flores, M., Molina-Segui, F., Pedroza-Islas, R., Rascón-Hernández, M., Díaz-Madero, S., Tommasi-Pedraza, J., Laviada-Molina, H. 2017. Análisis de la evidencia disponible para el consumo de edulcorantes ‘no’<sup>2</sup> calóricos. Documento de expertos. *Medicina Interna de México*. 33(1): 61-83.

Alonso, J.R. 2010. Edulcorantes naturales. *La Granja. Revista de Ciencias de la Vida*. 12(2): 3-12. <https://doi.org/10.17163/lgr.n12.2010.01>

Álvarez-Cáceres, R. 2007. Estadística aplicada a las ciencias de la salud. Díaz de Santos, 1ª ed. Pp. 382-383. Madrid, España.

Ascensia. 2017. *Ascensia Diabetes Care Holdings AG*. [En línea] (Actualizado al 5 abril de 2017) Disponible en:

[https://www.ascensia.com.mx/siteassets/products/contour-ts/85676148\\_cntrts Ug\\_es\\_fpbp\\_v3\\_c.pdf](https://www.ascensia.com.mx/siteassets/products/contour-ts/85676148_cntrts Ug_es_fpbp_v3_c.pdf) [Último acceso el 14 de mayo de 2021].

Ayala-Vargas, C. 2018. Crecimiento y desarrollo de los mamíferos domésticos. *Revista de Investigación e Innovación Agropecuaria y de Recursos Naturales*. 5: 34-42.

---

<sup>2</sup> Es incorrecto llamarles ‘no’ calóricos ya que si se introducen a un calorímetro diferencial de barrido tendrán un valor correspondiente a sus componentes. Deben llamarse hipocalóricos (nota de la asesora)

Baduí-Dergal, S. 2006. Química de los alimentos. Pearson, 4<sup>a</sup> ed. Pp. 528-532. Estado de México, México.

Belitz, H.D., Grosch, W., Schieberle, P. 2009. Food chemistry. Springer, 4<sup>a</sup> ed. Pp. 432-442. Berlín, Alemania.

Bermúdez, V., Bermúdez, F., Arraiz, N., Leal, E., Linares, S., Mengual, E., Valdelamar, L., Rodríguez, M., Seyfi, H., Amell, A., Carrillo, M., Silva, C., Acosta, A., Añez, J., Andara, C., Angulo, V., Martins, G. 2007. Biología molecular de los transportadores de glucosa: Clasificación, estructura y distribución. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 26(2): 76-86.

Berzal-Cantalejo, M., Herranz-Torrubiano, A.M., Cuenca-González, C. 2016. Tumor adiposo con síntomas de alarma. Revista Clínica de Medicina de Familia. 8(3): 246-250.

<https://dx.doi.org/10.4321/S1699-695X2015000300009>

Black, R.M., Leiter, L.A., Anderson, G.H. 1993. Consuming aspartame with and without taste: Differential effects on appetite and food intake of young adult males. Physiology & Behavior. 53(3): 459-466.

Carballo-Ramos, E.V., Miguel-Soca, P.E. 2018. Trastornos metabólicos en la obesidad abdominal. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 17(6): 1005-1008.

<http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2477>

Carranza-Madrigal, J., López-Correa, S.M. 2009. Resistencia a la insulina sin síndrome metabólico: Cules son sus implicaciones cardiometabólicas? Medicina Interna de México. 25(4): 255-262.

Carvalho, P., Carvalho, 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. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022019000301058>

Castell, A. 2018. Músculo cardíaco. [En línea]. Disponible en:  
[http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/Doc/Tutorial/tejidos\\_archivos/Page2901.htm](http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/Doc/Tutorial/tejidos_archivos/Page2901.htm)  
[Último acceso el 02 de febrero de 2022].

Cernuda-Martínez, J.A., Fernández-García, A. 2016. Los edulcorantes y su papel sobre el metabolismo humano. *RqR Enfermería Comunitaria*. 4(2): 13-22.

Choudhary, A., Loganathan, S. Devi, S. 2016. Aspartame induced cardiac oxidative stress in Wistar albino rats. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 30: 29-37.  
doi: [10.1016/j.nupar.2016.01.071](https://doi.org/10.1016/j.nupar.2016.01.071)

Chuaqui-J., B., González-B., S. Eds. 1999. Manual de patología general. 2ª ed. [En línea]. Editorial Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile, Chile. Disponible en:  
[http://publicacionesmedicina.uc.cl/PatologiaGeneral/Patol\\_016.html](http://publicacionesmedicina.uc.cl/PatologiaGeneral/Patol_016.html) [Último acceso el 12 de mayo de 2021].

CNPA. 2019. Todo sobre el azúcar. Comité Nacional de Productores de Azúcar – Nicaragua. [En línea]. Disponible en: <https://cnpa.com.ni/wp-content/uploads/2019/07/todosobreazucar.pdf>  
[Último acceso el 19 de abril de 2022].

Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, 2022. Cómo funciona tu corazón. [En línea]. Disponible en: <http://cardiosalud.org/corazon-y-salud/como-funciona-tu-corazon/> [Último acceso el 02 de febrero de 2022].

Cossio-Bolaños, M., Gómez-Campos, R., Vargas-Vitoria, R., Hochmuller-Fogaça R.T., De-Arruda, M. 2013. Curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de ratas machos Wistar. *Nutrición Hospitalaria*. 28(6): 2151-2156. doi: 10.3305/nh.2013.28.6.6659

Crézé, C., Candal, L., Cros, J., Knebel, J-F., Seyssel, K., Stefanoni, N., Schneiter, P., Murray, M.M., Tappy, L., Toepel, U. 2018. The impact of caloric and non-caloric<sup>3</sup> sweeteners on food intake and brain responses to food: A randomized crossover controlled trial in healthy humans. *Nutrition*. 10(5): 615-632. doi: [10.3390/nu10050615](https://doi.org/10.3390/nu10050615)

Dagnino, J. 2014. Análisis de varianza. *Revista Chilena de Anestesia*. 43(4): 306-310.

Daniel, W. 1977. Bioestadística: Base para el análisis de las ciencias de la salud. Editorial Limusa S. A., 4ª ed. Pp. 193-237. Ciudad de México, México.

Das, A., Chakraborty, R. 2016. Sweeteners: Classification, sensory and health effects. En: Caballero, B., Finglas, P.M., Toldrá, F., eds. *Encyclopedia of Food and Health*. Academic Press, 234-240. Kolkata, India. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00677-2>

De Teresa, E. 2020. Hipertrofia ventricular. [En línea] (Actualizado al 22 de julio de 2020). Disponible en: <https://www.cardiofamilia.org/apuntes-de-cardiologia/insuficiencia-cardiaca/etiologia-y-fisiopatologia/mecanismos-de-compensacion/hipertrofia-ventricular.html> [Último acceso el 12 de mayo de 2021].

Díaz-Hernández, D.P., Burgos-Herrera, L.C. 2002. ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? *IATREA*. 15(3): 179-189.

DOF. 1994. NOM-127-SSA1-1994, Salud ambiental. Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización. *Diario Oficial de la Federación*. [En línea] (Actualizado al 22 de noviembre de 2000). Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=2063863&fecha=22/11/2000](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=2063863&fecha=22/11/2000) [Último acceso el 12 de mayo de 2021].

---

<sup>3</sup> *It is not appropriate to call them 'non' caloric since if they are analyzed in a differential scanning calorimeter they will have a value corresponding to their components. They should be called hypocaloric (advisor's note)*

DOF. 1999. NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio. Diario Oficial de la Federación. [En línea] (Actualizado al 22 de agosto de 2001). Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/203498/NOM-062-ZOO-1999\\_220801.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/203498/NOM-062-ZOO-1999_220801.pdf) [Último acceso el 12 de mayo de 2021].

DOF. 2006. Acuerdo por el que se determinan los aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, su uso y disposiciones sanitarias. Diario Oficial de la Federación. [En línea]. Disponible en: [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle\\_popup.php?codigo=5259470](https://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5259470) [Último acceso el 15 de diciembre de 2021].

DOF. 2009. NOM-008-SCFI-2002, Sistema general de unidades de medida. Diario Oficial de la Federación. [En línea]. Disponible en: <http://legismex.mty.itesm.mx/normas/scfi/scfi008-02.pdf> [Último acceso el 15 de diciembre de 2021].

DuBois, G.E., Prakash, I. 2012. Non-caloric<sup>4</sup> sweeteners, sweetness modulators, and sweetener enhancers. Annual Review of Food Science and Technology. 3: 353–380. doi: 10.1146/annurev-food-022811-101236

Duque, M., Díaz, J.C., Molina, D.I., Gómez, E., Márquez, G., López, P., Melgarejo, E., Duque, L. 2013. Neuropatía autonómica diabética cardiovascular. Revista Colombiana de Cardiología. 20(2): 80-87.

Durán-Domínguez-de-Bazúa, M.d.C. 2017. Aditivos: Negocios a la moda. Parte IV. RD-ICUAP. 3(2): 1-31. [En línea]. Disponible en: <https://icuap.buap.mx/sites/default/files/revista/2017/02/aditivos.pdf>

Echenique-Elizondo, M., Amondarain-Arratibel, J.A. 2005. Liposarcoma retroperitoneal gigante. Cirugía Española. 77(5): 293-295. doi: [10.1016/S0009-739X\(05\)70857-5](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(05)70857-5)

---

<sup>4</sup> *It is not appropriate to call them 'non-caloric' since if they are analyzed in a differential scanning calorimeter they will have a value corresponding to their components. They should be called hypocaloric (advisor's note)*

Eliasson, A.C. 2017. Carbohydrates in food. CRC Press. Taylor & Francis Group, 3<sup>a</sup> ed. Pp. 48-68. Nueva York, EE.UU.

Emamat, H., Ghalandari, H., Tangestani, H., Abdollahi, A., Hekmatdoost, A. 2020. Artificial sweeteners are related to non-alcoholic fatty liver disease: Microbiota dysbiosis as a novel potential mechanism. EXCLI Journal. 19: 620-626. doi: [10.17179/excli2020-1226](https://doi.org/10.17179/excli2020-1226)

EMD Millipore Corporation. 2018. Microscopía Rojo Aceite O. [En línea] (Actualizado al 5 de enero de 2018) Disponible en:

[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwid0NIBsMzxAhWEnWoFHZtjBXMQFjABegQIBhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.merckmillipore.com%2FINTERSHOP%2Fweb%2FWFS%2FMerck-INTL-Site%2Fen\\_US%2F%2FUSD%2FShowDocument-File%3FProductSKU%3DMDA\\_CHEM-105230%26DocumentId%3D200703.259.ProNet%26DocumentUID%3D13915%26DocumentType%3DPI%26Language%3DES%26Country%3DNF%26Origin%3DPDP&usg=AOvVaw0EQK Cq4ZP6Mbt1eii2jc1Q](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwid0NIBsMzxAhWEnWoFHZtjBXMQFjABegQIBhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.merckmillipore.com%2FINTERSHOP%2Fweb%2FWFS%2FMerck-INTL-Site%2Fen_US%2F%2FUSD%2FShowDocument-File%3FProductSKU%3DMDA_CHEM-105230%26DocumentId%3D200703.259.ProNet%26DocumentUID%3D13915%26DocumentType%3DPI%26Language%3DES%26Country%3DNF%26Origin%3DPDP&usg=AOvVaw0EQK Cq4ZP6Mbt1eii2jc1Q) [Último acceso el 14 de mayo de 2021].

Ennis, I.L., Yeves, A.M. 2017. Fisiopatología de la hipertrofia cardíaca: Hipertrofia cardíaca fisiológica y patológica. En: Cardiología. Ennis I., Yeves A., eds., SAHA, 1<sup>a</sup> ed. Pp. 304-309. Buenos Aires, Argentina.

Envigo. 2019. Historical control data of clinical biochemistry in HsdRcc HanTM: WIST, Wistar Hannover Rats. [En línea]. Disponible en: [https://www.envigo.com/resources/data-sheets/hcd\\_clinical-biochemistry\\_kopiervorlage.pdf](https://www.envigo.com/resources/data-sheets/hcd_clinical-biochemistry_kopiervorlage.pdf) [Último acceso el 12 de mayo de 2021].

Esteve-Ràfols, M. 2014. Tejido adiposo: Heterogeneidad celular y diversidad funcional. Endocrinología y Nutrición. 61(2): 100-112. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.03.011>

Farid, A., Hesham, M., El-Dewak, M., Amin, A. 2020. The hidden hazardous effects of stevia and sucralose consumption in male and female albino mice in comparison to sucrose. Saudi Pharmaceutical Journal. 28(10): 1290-1300. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.08.019>



Fariña, J.P., García, M.E., Alzamendi, A., Giovambattista, A., Marra, C.A., Spinedi, E., Gagliardino, J.J. 2013. Antioxidant treatment prevents the development of fructose-induced abdominal adipose tissue dysfunction. *Clinical Science*. 125(2): 87-97.

<https://doi.org/10.1042/CS20120470>

Fennema, O. 1998. *Food chemistry*. Marcel Dekker, 2ª ed. Pp. 189-212. Nueva York, EE.UU.

Figlewicz, D.P, Ioannou, G., Bennett-Jay, J., Kittleson, S., Savard, C., Roth, C.L. 2009. Effect of moderate intake of sweeteners on metabolic health in the rat. *Physiology & Behavior*. 98(5): 618-624. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.09.016>

Fowler, S.P.G. 2016. Low-calorie sweetener uses and energy balance: Results from experimental studies in animals, and large-scale prospective studies in humans. *Physiology & Behavior*. 164: 517-523. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.047>

Frigolet, M.E., Gutiérrez-Aguilar, R. 2020. Los colores del tejido adiposo. *Gaceta Médica de México*. 156: 143-150. DOI: 10.24875/GMM.20005541

García-Almeida, J.M., Casado-Fdez., G.M., García-Alemán, J. 2013. Una visión global y actual de los edulcorantes. Aspectos de regulación. *Nutrición Hospitalaria*. 28(4): 17-31.  
[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112013001000003](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013001000003)

García-Bermejo, M.J. 2006. Técnico especialista en anatomía patológica del Servicio Gallego de Salud. Editorial Mad, 1ª ed. Pp. 41-42; 75-78. Sevilla, España.

García-Muñoz, A.I., Melo-Buitrago, P.J., Rodríguez-Arcila, M.A., Silva-Zambrano, D.A. 2020. Índices aterogénicos y composición corporal en cadetes de una escuela de formación militar colombiana. *Sanidad Militar*. 76(1): 13-18.  
<https://dx.doi.org/10.4321/s1887-85712020000100003>

Glendinning, J.I., Hart, S., Lee, H., Maleh, J., Ortiz, G., Ryu, Y.S., Sanchez, A., Shelling, S., Williams, N. 2019. Low-calorie sweeteners cause only limited metabolic effects in mice. *American Journal of Physiology*. 318: 70–80. doi: 10.1152/ajpregu.00245.2019

Goldsmith, L.A. 2000. Acute and subchronic toxicity of sucralose. *Food and Chemical Toxicology*. 3(2): 53-69. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00028-4](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00028-4)

Gómez-Castillo, J. 2018. Indicadores metabólicos y de adiposidad en ratas Wistar con un consumo crónico de endulzantes calóricos y no<sup>5</sup> calóricos. Tesis de licenciatura, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. [En línea]. Disponible en: <http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/bitstream/handle/231104/2584/Indicadores%20metab%20C3%B3licos%20adiposidad.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [Último acceso el 25 de abril de 2021].

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 de licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México. [En línea]. Disponible en: <132.248.9.195/pd2007/0622237/Index.html> [Último acceso el 14 de junio de 2021].

Guisande-González, C., Vaamonde-Liste, A., Barreiro-Felpeto, A. 2011. Tratamiento de datos con R, Estadística y SPSS. Ediciones Díaz de Santos, Ed. 1ª ed. Pp. 56-58. Madrid, España.

Heidari-Beni, M., Kelishadi, R. 2016. The role of dietary sugars and sweeteners in metabolic disorders and diabetes. En: Sweeteners. Merillon J.-M., Ramawat K.G., eds. Springer Nature Switzerland, 1ª ed. Pp. 1-19. Isfahan, Irán.

Hernández-Díazcouder, A., Romero-Nava, R., Carbó, R., Sánchez-Lozada, L.G., Sánchez-Muñoz, F. 2019. High fructose intake and adipogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(11): 72-87. doi: <10.3390/ijms20112787>

---

<sup>5</sup> Es incorrecto llamarles ‘no’ calóricos ya que si se introducen a un calorímetro diferencial de barrido tendrán un valor correspondiente a sus componentes. Deben llamarse hipocalóricos (nota de la asesora)

Hill, S.E., Prokosch, M.L., Morin, A., Rodeheffer, C.D. 2014. The effect of non-caloric<sup>6</sup> sweeteners on cognition, choice, and post-consumption satisfaction. *Appetite*. 83: 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.08.003>

IMSS. 2015. Hipertensión arterial. [En línea] (Actualizado al 15 de julio de 2015).

Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/hipertension-arterial> [Último acceso el 26 de junio de 2021].

JECFA. 2019. Norma general para los aditivos alimentarios. CODEX STAN 192-1995. FAO/OMS. [En línea] (Actualizado al 2019). Disponible en:

[http://www.fao.org/gsfaonline/docs/CXS\\_192s.pdf](http://www.fao.org/gsfaonline/docs/CXS_192s.pdf) [Último acceso el 22 de abril de 2021].

Jones, H.B., Reens, J., Johnson, E., Brocklehurst, S., Slater, I. 2014. Myocardial steatosis and necrosis in atria and ventricles of rats given pyruvate dehydrogenase kinase inhibitors. *Toxicologic Pathology*. 42: 1250-1266.

Lenoir, M., Serre, F., Cantin, L., Ahmed, S.H. 2007. Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS ONE*. 2(8): e698. doi: [10.1371/journal.pone.0000698](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000698)

Li, D., O'Brien, J.W., Tscharke, B.J., Okoffo, E.D., Mueller, J.F., Sun, H., Thomas, K.V. 2021. Artificial sweeteners in end-use biosolids in Australia. *Water Research*. 200: 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117237>

Manzur, F., Alvear, C., Alayón, A.N. 2010. Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*. 17(5): 207-213. doi: [10.1016/S0120-5633\(10\)70243-6](https://doi.org/10.1016/S0120-5633(10)70243-6)

Mediavilla-Bravo, J.J. 2002. La diabetes *mellitus* tipo 2. *Medicina Integral*. 39(1): 25-35.

---

<sup>6</sup> It is not appropriate to call them 'non' caloric since if they are analyzed in a differential scanning calorimeter they will have a value corresponding to their components. They should be called hypocaloric (advisor's note)

Mellor, K., Ritchie, R.H., Meredith, G., Woodman, O.L., Morris, M.J., Delbridge, L.M. 2010. High-fructose intake elevates myocardial superoxide generation in mice in the absence of cardiac hypertrophy. *Nutrition*. 26(7-8): 842-848. doi: [10.1016/j.nut.2009.08.017](https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.08.017)

Mendoza-Domínguez, D.I. 2020. Asociación entre consumo de edulcorantes no<sup>7</sup> calóricos e inflamación en tejido adiposo. Tesina de licenciatura, Universidad Autónoma del Estado de México. [En línea].

<http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/109778/Tesina%20Daniela%20Mendoza1112020.pdf?sequence=1> [Último acceso el 19 de mayo de 2021].

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.

Miguel-Soca, P.E. 2009. El síndrome metabólico: Un alto riesgo para individuos sedentarios. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*. 20(2): 1-8.

Minitab. 2022a. Acerca de las hipótesis nula y alternativa. [En línea] Disponible en: <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/supporting-topics/basics/null-and-alternative-hypotheses/> [Último acceso el 02 de marzo de 2022].

Minitab. 2022b. ¿Qué es la distribución normal? [En línea] Disponible en: <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/supporting-topics/normality/what-is-the-normal-distribution/> [Último acceso el 02 de marzo de 2022].

---

<sup>7</sup> Es incorrecto llamarles ‘no’ calóricos ya que si se introducen a un calorímetro diferencial de barrido tendrán un valor correspondiente a sus componentes. Deben llamarse hipocalóricos (nota de la asesora)

Minitab. 2022c. ¿Qué es un valor atípico? [En línea] Disponible en: <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/supporting-topics/data-concepts/identifying-outliers/> [Último acceso el 02 de marzo de 2022].

Mitsutomi, K., Masaki, T., Shimasaki, T., Gotoh, K., Chiba, S., Kakuma T., Shibata, H. 2014. Effects of a nonnutritive sweetener on body adiposity and energy metabolism in mice with diet-induced obesity. *Metabolism*. 63(1): 69-78. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.002>

Moncada-Jiménez, J. 2005. Estadística para las ciencias del movimiento humano. Editorial de la Universidad de Costa Rica, 1ª ed. Pp. 31-33. San Pedro, Costa Rica.

Montalvo-Arenas, C.E. 2010. Tejido adiposo. *Biología Celular e Histología Médica*. [En línea] (Actualizado al 10 de octubre de 2010). Disponible en: [http://bct.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2018/08/tejido\\_adiposo\\_2010.pdf](http://bct.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2018/08/tejido_adiposo_2010.pdf) [Último acceso el 22 de junio de 2021].

Mooradian, A.D., Smith, M., Tokuda, M. 2017. The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review. *Clinical Nutrition ESPEN*. 18: 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.01.004>

Moss, M. 2013. Salt, sugar, fat: How the food giants hooked us. Random House, 1ª ed. Pp. 25-46. Nueva York, EE.UU.

Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E.C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S.F., Abraham, J.P., Abu-Rmeileh, N.M, Achoki, T., AlBuhairan, F.S., Alemu, Z.A, Alfonso, R., Ali, M.K., Ali, R., Guzman, N.A., Ammar, W., Anwari, P., Banerjee, A., Barquera, S., Basu, S., Bennett, D.A., Bhutta, Z., Blore, J., Cabral, N., Nonato, I.C., Chang, J.C., Chowdhury, R., Courville, K.J., Criqui, M.H., Cundiff, D.K., Dabhadkar, K.C., Dandona, L., Davis, A., Dayama, A., Dharmaratne, S.D., Ding, E.L., Durrani, A.M., Esteghamati, A., Farzadfar, F., Fay, D.F., Feigin, V.L., Flaxman, A., Forouzanfar, M.H., Goto, A., Green, M.A., Gupta, R., Hafezi-Nejad, N., Hankey, G.J., Harewood, H.C., Havmoeller,

R., Hay, S., Hernandez, L., Hussein, A., Idrisov, B.T., Ikeda, N., Islami, F., Jahangir, E., Jassal, S.K., Jee, S.H., Jeffreys, M., Jonas, J.B., Kabagambe, E.K., Khalifa, S.E., Kengne, A.P., Khader, Y.S., Khang, Y.H., Kim, D., Kimokoti, R.W., Kinge, J.M., Kokubo, Y., Kosen, S., Kwan, G., Lai, T., Lainsalu, M., Li, Y., Liang, X., Liu, S., Logroscino, G., Lotufo, P.A., Lu, Y., Ma, J., Mainoo, N.K., Mensah, G.A., Merriman, T.R., Mokdad, A.H., Moschandreas, J., Naghavi, M., Naheed, A., Nand, D., Narayan, K.M., Nelson, E.L., Neuhouser, M.L., Nisar, M.I., Ohkubo, T., Oti, S.O., Pedroza, A., Prabhakaran, D., Roy, N., Sampson, U., Seo, H., Sepanlou, S.G., Shibuya, K., Shiri, R., Shiue, I., Singh, G.M., Singh, J.A., Skirbekk, V., Stapelberg, N.J., Sturua, L., Sykes, B.L., Tobias, M., Tran, B.X., Trasande, L., Toyoshima, H., van de Vijver, S., Vasankari, T.J., Veerman, J.L., Velasquez-Melendez, G., Vlassov, V.V., Vollset, S.E., Vos, T., Wang, C., Wang, X., Weiderpass, E., Werdecker, A., Wright, J.L., Yang, Y.C., Yatsuya, H., Yoon, J., Yoon, S.J., Zhao, Y., Zhou, M., Zhu, S., Lopez, A.D., Murray, C.J., Gakidou, E., 2014. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis. *Europe PubMed. Central.* 384(9945): 766-781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8

Nuttall, F.Q. 2015. Body mass index: Obesity, BMI, and health: A critical review. *Nutr. Today.* 50(3): 117-128. doi: 10.1097/NT. 0000000000000092

Pardo, F.J. 1996. Anatomía patológica. Harcourt, 1ª ed. Pp. 557-599. Barcelona, España.

Pozo-Román, J. 2015. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatría Integral.* 19(6): 1-23.

Procuraduría Federal del Consumidor. 2021. Recicla tus dispositivos. [En línea] Disponible en: <https://www.gob.mx/profeco/es/articulos/recicla-tus-dispositivos?idiom=es> [Último acceso el 10 de marzo de 2022].

Ramírez-Fuentes, M.G. 2006. Carbohidratos. [En línea] Disponible en: [https://fmvz.unam.mx/fmvz/p\\_estudios/apuntes\\_bioquimica/Unidad\\_3.pdf](https://fmvz.unam.mx/fmvz/p_estudios/apuntes_bioquimica/Unidad_3.pdf) [Último acceso el 08 de marzo de 2022].

Ramírez-Ramírez, F.J. 2009. Fisiología cardiaca. *Revista Médica.* 1(3): 13-17.

Real Academia Española. 2020a. Diccionario de la lengua española. [En línea] (Actualizado al 2020). Disponible en: <https://dle.rae.es/ayunar> [Último acceso el 15 de diciembre de 2021].

Real Academia Española. 2020b. Diccionario de la lengua española. [En línea] (Actualizado al 2020). Disponible en: <https://dpej.rae.es/lema/edulcorante> [Último acceso el 07 de abril de 2022].

Real Academia Española. 2020c. Diccionario de la lengua española. [En línea] (Actualizado al 2020). Disponible en: <https://dle.rae.es/esp%C3%A9cimen> [Último acceso el 15 de diciembre de 2021].

Real Academia Española. 2020d. Diccionario de la lengua española. [En línea] (Actualizado al 2020). Disponible en: <https://dle.rae.es/eutanasia> [Último acceso el 15 de diciembre de 2021].

Real Academia Española. 2020e. Diccionario de la lengua española. [En línea] (Actualizado al 2020). Disponible en: <https://dle.rae.es/homeostasis> [Último acceso el 15 de diciembre de 2021].

Redman, R.S., Fields, M., Reiser, S., Smith, J.C.Jr. 1988. Dietary fructose exacerbates the cardiac abnormalities of copper deficiency in rats. *Atherosclerosis*. 74(3): 203-214. doi: [10.1016/0021-9150\(88\)90239-0](https://doi.org/10.1016/0021-9150(88)90239-0)

Reyes, M. 2012. Características biológicas del tejido adiposo: El adipocito como célula endocrina. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 23(2): 136-144.  
doi: [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70290-0](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70290-0)

Ridson, S., Meyer, G., Marziou, A., Riva, C., Roustit, M., Walther, G. 2020. Artificial sweeteners impair endothelial vascular reactivity: Preliminary results in rodents. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 30(5): 843-846. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.01.014>

Roche Diagnostics, 2007. Manual del operador. Principio del Test. [En línea] (Actualizado al 14 de mayo de 2021) Disponible en:

[https://www.rapidcontrol.es/resources/pdf/folleto\\_accutrend\\_plus.pdf](https://www.rapidcontrol.es/resources/pdf/folleto_accutrend_plus.pdf) [Último acceso el 14 de mayo de 2021].

Rodríguez-Delgado, J. 2017. Azúcares... ¿Los malos de la dieta? Rev. Pediatr. Aten. Primaria. 19(26): 69-75.

Santamaría-Duque, C. 2016. Insulina. Función fisiológica y acciones farmacológicas. Tesis de grado. Universidad Complutense. Madrid, España. [En línea]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/CRISTIAN%20SANTAMARIA%20DUQUE.pdf> [Último acceso el 15 de diciembre de 2021].

Savino, P. 2011. Obesidad y enfermedades no transmisibles relacionadas con la nutrición. Revista Colombiana de Cirugía. 26(3): 180-195.

Schiano, C., Grimaldi, V., Scognamiglio, M., Costa, D., Soricelli, A., Nicoletti, G.F., Napoli C. 2021. Soft drinks and sweeteners intake: Possible contribution to the development of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Beneficial or detrimental action of alternative sweeteners? Food Research International. 142: 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110220>

S.E.F.O. 2014. Las pruebas estadísticas. Scientific European Federation of Osteopaths. [En línea]. Disponible en: <https://www.scientific-european-federation-osteopaths.org/las-pruebas-estadisticas/#:~:text=Las%20pruebas%20estad%C3%ADsticas%20param%C3%A9tricas%2C%20como,se%20obtiene%20la%20muestra%20experimental> [Último acceso el 02 de marzo de 2022].

Serrano-Gallego, R. 2007. Introducción al análisis de datos experimentales: Tratamiento de datos de bioensayos. Publicacions de la Universitat Jaume I, 4ª ed. Pp. 42-43. Castellón de la Plana, España.



Softic, S., Cohen, D.E., Kahn C.R. 2016. Role of dietary fructose and hepatic *de novo* lipogenesis in fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 61: 1282-1293. doi: 10.1007/s10620-016-4054-0

Sokal, R.R., Rohlf, F.J. 2002. *Introducción a la bioestadística*. Editorial Reverté, 1ª ed. Pp. 205-208. Barcelona, España.

Sosa-García, B.C. 2017. Efecto de la suplementación de edulcorantes naturales y artificiales sobre el perfil histomorfológico y la distribución corporal del tejido adiposo en el ratón BALB/c. Tesis de Maestría. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México. [En línea]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/154795982.pdf> [Último acceso el 15 de junio de 2021].

Spiegel, M.R. 2020. *Schaum's estadística*. McGraw-Hill Interamericana, 6ª Ed. Pp. 449.

<https://bookshelf.vitalsource.com/books/9781456281878>

Suárez-Diéguez, T., González-Escalante, E.Y., Reséndiz-Martínez, Y., Sánchez-Martínez, D.S. 2014. La importancia de los aditivos alimentarios en los alimentos industrializados. [En línea]. Disponible en: <https://www.uaeh.edu.mx/scige/boletin/icsa/n4/e5.html> [Último acceso el 08 de marzo de 2022].

Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C.A., Maza, O., Israeli, D., Zmora, N., Gilad S., Weinberger, A., Kuperman, Y., Harmelin, A., Kolodkin-Gal, I., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., Elinav, E. 2014. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 514: 181–186. <https://doi.org/10.1038/nature13793>

Suez, J., Korem, T., Zilberman-Schapira, G., Segal, E., Elinav, E. 2015. Non-caloric<sup>8</sup> artificial sweeteners and the microbiome: Findings and challenges. *Gut Microbes*. 6(2): 149-155. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1017700>

---

<sup>8</sup> *It is not appropriate to call them 'non -caloric' since if they are analyzed in a differential scanning calorimeter they will have a value corresponding to their components. They should be called hypocaloric (advisor's note)*

Swithers, S.E. 2015. Artificial sweeteners are not the answer to childhood obesity. *Appetite*. 93: 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.03.027>

Tejedor, M.C. 2014. Glucólisis. Universidad de Alcalá. [En línea]. Disponible en: [http://www3.uah.es/bioquimica/Tejedor/bioquimica\\_quimica/tema13.htm](http://www3.uah.es/bioquimica/Tejedor/bioquimica_quimica/tema13.htm) [Último acceso el 15 de diciembre de 2021].

Unar-Munguía. M., Monterrubio-Flores, E., Colchero, M.A. 2019. Apparent consumption of caloric sweeteners increased after the implementation of NAFTA in Mexico. *Food Policy*. 84: 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.foodpol.2019.03.004>

Universidad de Costa Rica, 2019. Wistar Hannover. [En línea]. Disponible en: <https://lebi.ucr.ac.cr/biomodelos/ratas/wistarhannover> [Último acceso el 15 de diciembre de 2021].

Universidad de Granada. 2022. Regresión mínimo cuadrática. Disponible en: <http://wpd.ugr.es/~bioestad/bioestadistica/tema-3/#:~:text=La%20Varianza%20residual%20se%20utiliza,a%20la%20nube%20de%20puntos.> [Último acceso el 02 de marzo de 2021].

Universidad Tecnológica de Pereira, 2017. Análisis de correlaciones. [En línea]. Disponible en: <https://academia.utp.edu.co/seminario-investigacion-II/files/2017/03/06a.An%C3%A1lisisDeCorrelaciones.pdf> [Último acceso el 02 de febrero de 2022].

Valensi, P. 2005. Hypertension, single sugars and fatty acids. *Journal of Human Hypertension*. 19: 5-9. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001954>

Vargas-Domínguez, A., Palacios-Álvarez, P. 2012. Educación para la salud. Grupo Editorial Patria, 1ª ed. Pp. 20. Ciudad de México, México.

Vargas-Sabadías, A. 1995. Estadística descriptiva e inferencial. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Castilla La Mancha, 2ª ed. Pp. 193-195; 200-201; 426-427. La Mancha, España.

Velasco-Reyes, J.F., Vasco, N. 2016. Glucosa & fructosa. Academia. 1-6.

[https://www.academia.edu/22561760/Glucosa\\_and\\_Fructosa](https://www.academia.edu/22561760/Glucosa_and_Fructosa)

Virsedá-Rodríguez, J.A., Donate-Moreno, M.J., Pastor-Navarro, H., Carrión-López, P., Martínez-Ruiz, J., Martínez-Sanchiz, C., Perán-Teruel, M. 2010. Tumores retroperitoneales primarios. Revisión de nuestros casos de los diez últimos años. Archivos Españoles de Urología. 63(1): 13-22.

Wagner-Ramos, V., Oliveira-Batista, L., Tibau-Albuquerque, K. 2017. Effects of fructose consumption on food intake and biochemical and body parameters in Wistar rats. Revista Portuguesa de Cardiología. 36(12): 937-941. <https://doi.org/10.1016/j.repce.2017.04.009>

Wang, Q.P., Lin, Y.Q., Zhang, L., Wilson, Y.A., Oyston, L.J., Cotterell, J., Qi, Y., Khuong, T.M., Bakhshi, N., Planchenault, Y., Browman, D.T., Lau, M.T., Cole, T.A., Wong, A.C., Simpson, S.J., Cole, A.R., Penninger, J.M., Herzog, H., Neely, G.G. 2016. Sucralose promotes food intake through NPY and a neuronal fasting response. Cell Metabolism. 24(1): 75-90.  
doi: [10.1016/j.cmet.2016.06.010](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.010)

White, J.S. 2014. Sucrose, HFCS, and fructose: History, manufacture, composition, applications, and production. En: Fructose, high fructose corn syrup, sucrose and health. Rippe, J.M., ed. Springer Science Business Media, 1ª ed. Pp 13-33. Nueva York, EE. UU.

Yang, Q. 2010. Gain ‘weight’<sup>9</sup> by “going diet?” Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings. Yale Journal of Biology and Medicine. 83(2): 101-108.

---

<sup>9</sup> ‘Weight’ es peso en español. Es una fuerza que se mide en Newtons. La masa es la propiedad de todos los cuerpos y se mide en kg. Por tanto, no son sinónimos *weight and mass* en inglés ni peso y masa en español

Zepeda-Muñoz, J. 2018. Efecto del uso de edulcorantes naturales y artificiales en relación con el tamaño y número de adipocitos, infiltración leucocitaria y expresión de lipocalina 2 en el tejido adiposo en un modelo murino. Tesis de licenciatura. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, Estado de México, México. [En línea]. Disponible en:

<http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/68643/Tesis%20Jesus%20Zepeda%20Mun%20cc%83oz%2027012018.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [Último acceso el 15 de junio de 2021].

Zhang, P., Konja, D., Wang, Y. 2020. Adipose tissue secretory profile and cardiometabolic risk in obesity. *Endocrine and Metabolic Science*. 1(3-4): 161-169.

<https://doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100061>