

Impacto sobre la masa cardíaca de animales modelo del consumo crónico de edulcorantes y su correlación con algunos parámetros bioquímicos

Impact on cardiac mass of model animals chronic consumption of sweeteners and its correlation with some biochemical parameters

Jessica Lizbeth Soto-González^{1*}, Samuel Mendoza-Pérez¹

*Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Facultad de Química, Departamento de Ingeniería Química, Laboratorios 301, 302 y 303 de Ingeniería Química Ambiental y de Química Ambiental, Edificio E-3 Alimentos y Química Ambiental, Conjunto E, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, México. Tel. 01(55)56225301. Fax 01 (55) 56225303. Correos-e (*e-mails*): 314339757@quimica.unam.mx*, zamuel@comunidad.unam.mx

*Autora a quien debe dirigirse la correspondencia / *Author to whom correspondence should be addressed*

Recibido: Enero 15, 2023 / *Received: January 15, 2023*

Aceptado: Febrero 15, 2023 / *Accepted: February 15, 2023*

Resumen

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. Por ello, en este proyecto de investigación se evaluaron algunos de 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 no alcohólicas endulzadas que se comercializan en México. Como principales hallazgos se encontró que el consumo *ad libitum* de estos edulcorantes únicamente tuvo efecto sobre la masa del corazón en las ratas macho que bebieron glucosa durante 480 días. Se encontró que no hubo significancia estadística entre el consumo de los edulcorantes nutritivos y no nutritivos con la masa del corazón de los especímenes, ya que las masas de los corazones fueron similares entre individuos del mismo género. En los machos que consumieron edulcorantes nutritivos al finalizar la experimentación tenían una masa del corazón promedio de 2.1±0.3 g y de 1.9±0.3 g para los que consumieron edulcorantes no nutritivos. En el caso de las hembras, las que consumieron edulcorantes nutritivos tenían una masa del corazón promedio de 1.3±0.2 g y las que consumieron edulcorantes no nutritivos de 1.3±0.1 g. En relación con los parámetros bioquímicos solamente los niveles séricos de triglicéridos alcanzaron niveles patológicos en los grupos que ingirieron edulcorantes nutritivos, ya que dentro de ellos se encontraba la fructosa y la solución de glucosa que tenía una concentración de este glúcido muy alta para poder tener el mismo nivel de equidulzura que las soluciones de fructosa (7 y 14%, respectivamente). En el caso de las correlaciones entre la masa del corazón y los niveles de triglicéridos se encontraron asociaciones significativas en los grupos de ratas macho que bebieron sacarina y glucosa. 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

Abstract

*Presently there are questions about the use and consumption of nutritive and non-nutritive sweeteners, as well as their metabolic implications on long-term health in humans. Due to that, in this research project some possible damages that the sweeteners studied might cause to health were evaluated. For this, a laboratory animal model was used from its first days of life until it reached maturity and part of its senescence. The concentrations of sweeteners handled were equated with the concentrations found in sweetened non alcoholic beverages that are marketed in Mexico. As main findings, the *ad libitum* consumption of these sweeteners only influenced heart mass in male rats that drank glucose for 480 days. It was found that there was no statistical significance between the consumption of nutritive and non-nutritive sweeteners with the heart mass of the specimens since the heart masses were similar between individuals of the same gender. In the males that consumed nutritive sweeteners at the end of the experiments they had an average heart mass of 2.1±0.3 g and of 1.9±0.3 g for those that consumed non-nutritive sweeteners. In the case of the females, those that consumed nutritive sweeteners had an average heart mass of 1.3±0.2 g and those that consumed non-nutritive sweeteners of 1.3±0.1 g. In relation to the biochemical parameters,*

only the serum levels of triglycerides reached pathological levels in the groups that ingested nutritive sweeteners, since within them was fructose and the glucose solution had a very high concentration of this carbohydrate to be able to have the same level of isosweetness as the fructose solutions (7 and 14%, respectively). In the case of the correlations between heart mass and triglyceride levels, significant associations were found in the groups of male rats that drank saccharin and glucose. With this, it is possible to conclude that non-nutritive sweeteners are not metabolically inert substances, so it is necessary to continue investigating the possible consequences and repercussions of their consumption on the metabolism of human beings, especially when combined with other chemical additives.

Keywords: *Correlations, biochemical parameters, male and female Wistar rats, nutritive and non-nutritive sweeteners, heart tissue*

INTRODUCCIÓN

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 (Gómez-Castillo, 2018). 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 artificiales o 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, por un lado, se dice que promueven la disminución de masa corporal y otros resultados positivos a la salud, pero por otro lado, se correlaciona su consumo con los padecimientos antes mencionados englobados en el llamado síndrome metabólico (García-Almeida et al., 2013; Mooradian et al., 2017; Swithers, 2015). Además, casi siempre están con otros aditivos químicos y su efecto combinado apenas se comienza a estudiar. Por lo tanto, hacen falta más estudios sobre el uso de estos aditivos y las combinaciones de estos, especialmente para garantizar su seguridad e inocuidad mediante la aplicación de pruebas toxicológicas (Suárez-Diéguéz 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 algunas hormonas ocurre tan pronto se detecta el sabor dulce. Los edulcorantes no nutritivos proporcionan sabores muy dulces, pero sin la energía naturalmente asociada a este sabor. Las respuestas fisiológicas se atenúan porque ya no hay señales concretas, o son señales más débiles, sobre el contenido nutricional que estos sabores aportan y, adicionalmente, los edulcorantes no nutritivos desarrollan un papel importante en la alteración de la microbiota intestinal conocida como disbiosis (Emamat et al., 2020; Farid et al., 2020; Negrete-Lira, 2022; Swithers, 2015).

Por tanto, ha sido 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 plazos que pudieran tener el consumo de edulcorantes y, posteriormente, su combinación con otros aditivos químicos. El exceso de masa corporal y la obesidad están relacionados con el incremento del riesgo de contraer una variedad de enfermedades crónicas incluyendo cánceres, enfermedades cardiovasculares y diabetes *mellitus* tipo 2 (Ng et al., 2014).

Por ello, la presente investigación se orientó a establecer si existe una relación entre el consumo a largo plazo de edulcorantes no nutritivos con patrones de cambio de la masa del corazón con los niveles séricos de glucosa y triglicéridos, así como otras complicaciones que se pudieran presentar en este órgano. El objetivo general fue estudiar y evaluar diversos parámetros bioquímicos de 160 ratas Wistar macho y hembra que consumieron crónicamente edulcorantes nutritivos y no nutritivos durante 16 meses (480 días después del destete).

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Diseño experimental

El experimento constó de tres factores categóricos: El edulcorante ingerido (8 grupos), el sexo de los especímenes (machos , M, hembras, H) y el tiempo (160, 480 d). Para la variable edulcorante fueron 8 grupos distintos: **Glu**, **Fru**, **Sac**, **Ace K**, **Sna**, **Mix** y **Suc**, además de un grupo control (**C**) que solamente bebió agua potable (para abreviaturas y concentraciones en el agua potable ver Tabla A y glosario).

Tabla A. Edulcorante adicionado al agua potable de los 8 grupos de animales modelo en estudio

| Abreviatura | Significado |
|--------------|---|
| Glu | Glucosa al 14% m/v |
| Fru | Fructosa al 7% m/v |
| Sac | Sacarosa al 10% m/v |
| Ace K | Acesulfame de K al 0.05% m/v |
| Sna | Sacarina al 0.033% m/v |
| Mix | Mezcla comercial de aspartame y acesulfame, 1.55% m/v |
| Suc | Sucralosa al 0.017% m/v |
| C | Control que bebió agua sin edulcorante |

Las concentraciones de los edulcorantes se eligieron para garantizar isodulzura con respecto a la sacarosa al 10% m/v (Mendoza-Pérez, 2021). Se realizaron dos eutanasias, una a los 160 días y otra al final de la experimentación (480 días), contados después del destete. Se tuvo una n=10 por sexo y grupo (N=160, 80 machos y 80 hembras). Los parámetros evaluados fueron la masa del corazón, la concentración de glucosa y triglicéridos séricos y las correlaciones de estos parámetros (Mendoza-Pérez, 2021). Los resultados evaluados en este artículo provinieron de un experimento realizado con especímenes de la estirpe Wistar (Wistar HsdHan: WIST). Se utilizaron ratas macho y hembra recién destetadas con una masa corporal entre 35 a 45 g de masa corporal. Los roedores fueron colocados en grupos de 5 ejemplares en una misma caja, por requerimientos de la Unidad de Experimentación Animal (UNEXA) de la Facultad de Química de la UNAM, dependiendo del género y del grupo. Esto impidió medir con precisión el consumo de alimento y bebida de cada espécimen teniendo solamente promedios diarios de cada cinco de ellos.

Las ratas consumieron la dieta balanceada Teklad Global 18S[®] durante casi toda la investigación. en el lapso de septiembre a noviembre del 2019, al final de la experimentación, las ratas fueron alimentadas con la dieta 500I Rodent Diet[®]. 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 Envigo, que suministró los especímenes y la dieta acorde con su edad, salió de México y resultó complicado tramitar la importación del alimento de los Estados Unidos. Afortunadamente, ambas dietas contenían todos los macro y micronutrientes necesarios para el desarrollo de los roedores de acuerdo con la edad que tenían al momento del cambio. Ambas dietas tenían un aporte energético similar.

A los 160 días de iniciado el experimento, 10 ejemplares de cada grupo (5 machos y 5 hembras) fueron puestos en ayuno de 12 h para realizar la eutanasia, 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 CO₂ para que el sujeto de prueba pierda la conciencia. Posteriormente, en estado de inconsciencia, 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 fase de la investigación. Además, se diseccionaron el tejido adiposo

retroperitoneal, corazón e hígado, entre otros tejidos y órganos de interés. A los 480 días, con los especímenes restantes, se procedió a realizar la eutanasia siguiendo las mismas pautas antes mencionadas.

La disección del corazón y demás órganos fue realizada por personal especializado de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM. El corazón fue retirado del saco pericárdico. Se retiraron los restos de tejido adiposo que rodean al corazón. Asimismo, se retiraron la aorta y las arterias pulmonares. Previo al pesaje del corazón se aseguró que no contuviera sangre en las aurículas y ventrículos evitando variaciones de la masa que alteren el objetivo de que su masa se deba únicamente al tratamiento experimental. Una vez libre de tejido adiposo y sangre se procedió a pesar el órgano en una balanza electrónica de precisión (SPE601, OHAUS TM).

Análisis estadísticos

Los datos experimentales de la masa del corazón fueron estudiados mediante análisis de varianza, ANDEVA, de una y dos vías con ayuda del software Statgraphics Centurion XVI.I. El análisis de varianza de dos vías se realizó con el objetivo de evaluar la interacción del sexo del espécimen y el efecto del tipo de edulcorante consumido sobre 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.

Las correlaciones realizadas fueron las siguientes:

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

Para aquellos datos que seguían una distribución normal se empleó la correlación de Pearson y, en aquellos que provenían de distribuciones no normales, se usaron las correlaciones de Spearman.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Masa del corazón: 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 (Figura 1).

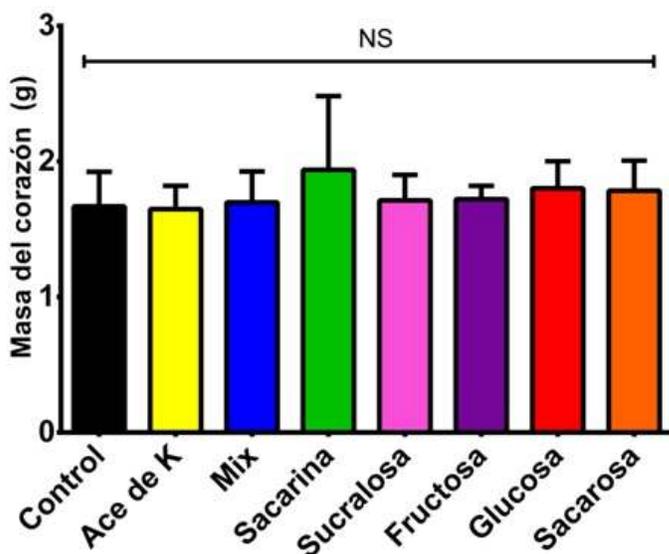


Figura 1. Media de las masas del tejido cardíaco de las ratas macho a los 160 días. Cada barra representa la media de masa de tejido cardíaco en g \pm desviación estándar (n=10). Análisis de varianza de una vía NS, no significancia)

Debido a que los datos siguieron una distribución normal se realizó un análisis de varianza de una sola vía con el objetivo de evaluar el efecto de los edulcorantes sobre la masa del corazón de las ratas macho. El valor- p obtenido en el ANDEVA fue de 0.7462, es decir, fue mayor que $\alpha=0.05$ y, por lo tanto, no existieron diferencias significativas intergrupales en los valores promedio de masa de corazón. Es decir, el consumo de los edulcorantes en este tiempo de experimentación no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre las medias de la masa de corazón. Aunque estadísticamente no fueron diferentes pudo observarse que las masa promedio de corazón de los especímenes del grupo que ingirió los edulcorantes no nutritivos fueron los que tuvieron los valores más alto (sacarina, 1.9 ± 0.5) y más bajo (acesulfame de K, 1.6 ± 0.2 g) y las del grupo control tuvieron en promedio una masa de corazón de 1.7 ± 0.2 g, sin diferencias significativas entre ellos.

La tasa de crecimiento de los roedores es muy alta en las primeras semanas de vida. De acuerdo con Pahl (1969), las ratas macho en su primera semana de vida crecen diariamente en promedio 7.9% de su masa corporal y las ratas hembra crecen en promedio diariamente en la primera semana de vida un 7.6% de su masa corporal. Debido a lo anterior, pequeñas variaciones de tiempo en estas etapas implican grandes cambios en la masa de los organismos y en los órganos de estos. No se encontraron referencias con el mismo tiempo de experimentación al del presente estudio. Por lo tanto, cualquier comparación a otra edad no sería adecuada.

Los datos obtenidos para las ratas hembra están en la Figura 2.

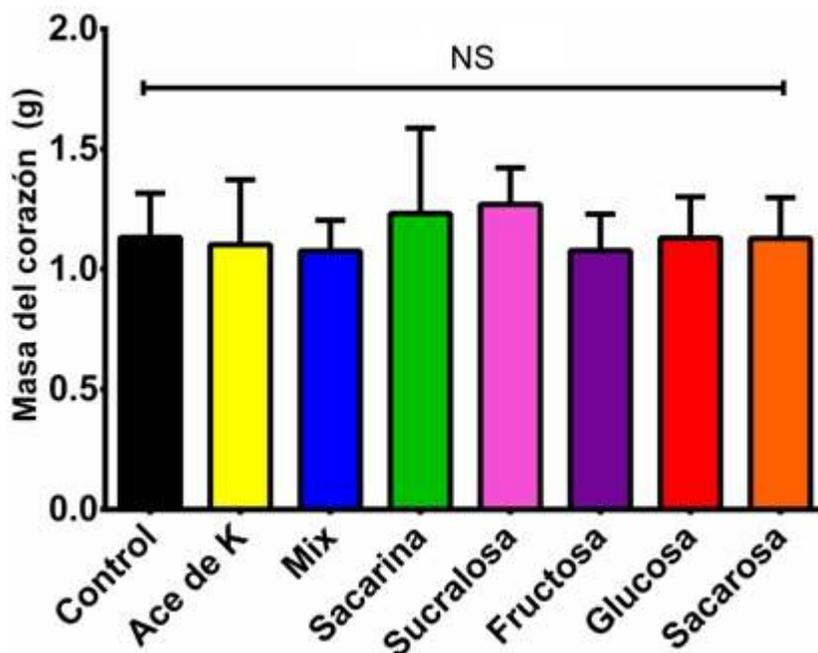


Figura 2. Media de las masas del tejido cardíaco de las ratas hembra a los 160 días en g \pm desviación estándar (n=10). Análisis de varianza de una vía (NS, no significancia)

Dado que todos los datos obtenidos siguieron una distribución normal, se realizó también un análisis de varianza de una vía donde el valor- p (0.5738) indicó que tampoco hubieron diferencias estadísticamente significativas en las diferencias de masa del corazón de las ratas hembra a los 160 días ya que fue mayor a 0.05. Viendo los datos crudos, el grupo que consumió sucralosa tuvo la masa promedio de corazón más alta (1.3 ± 0.1 g) y las que bebieron fructosa presentaron un valor promedio de 1.0 ± 0.1 g, siendo el valor menor. El grupo control de las ratas hembra tuvo una masa promedio de corazón de 1.1 ± 0.2 g, también sin diferencia estadísticamente significativa entre los valores.

En los grupos de ratas hembra no se encontraron en la literatura valores de masa de corazón similares (misma edad y estirpe) para poder realizar una comparación más acertada. Lo anterior revela la

importancia de la investigación empleando hembras dado que los datos disponibles actualmente son relativamente limitados porque la mayoría de las investigaciones se realizaban con ejemplares macho.

Posteriormente, se procedió a realizar un análisis de varianza de dos vías 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 en la masa del corazón diferencias intergrupales significativas atribuibles al tipo de edulcorante ingerido. Se observa el mismo comportamiento en la interacción edulcorante:sexo, ya que se tuvo un valor- p de 0.9369 también mayor que 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).

Para el efecto del género, con un valor- $p=0.0000$, se rechaza la hipótesis nula, es decir, sí 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 (Envigo, 2018). Esto se reflejó en el promedio general de masa del corazón obtenido de los machos y las hembras de los grupos control, 1.7 ± 0.3 y 1.1 ± 0.2 g, respectivamente.

Masa del corazón: 480 días (fin de la experimentación)

En la Figura 3 se muestran las medias de la masa del corazón de cada grupo de ratas macho a los 480 días de experimentación.

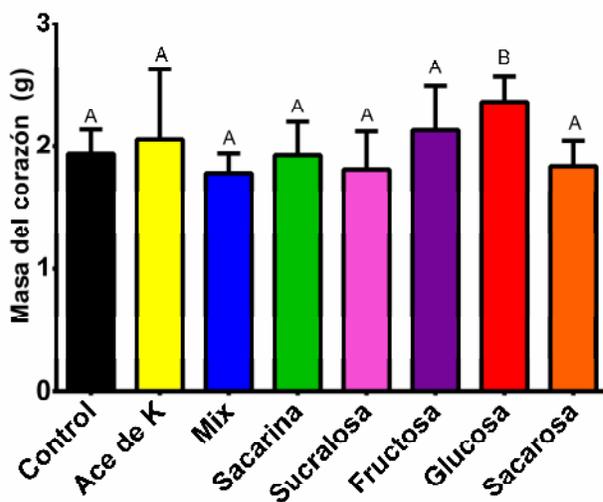


Figura 3. Media de las masas del tejido cardíaco de las ratas macho a los 480 días. Cada barra representa la media de la masa del corazón (g) \pm desviación estándar (n=5). Análisis de varianza de una vía. Diferencias significativas a $p<0.05$; los grupos que no comparten la misma letra difieren estadísticamente entre sí

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 ± 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 ± 0.2 g. El grupo control tuvo una media de la masa del corazón de 1.9 ± 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. Se obtuvo un valor- $p=0.0276$ indicando diferencias estadísticamente significativas intergrupales sobre la masa de corazón debido al consumo crónico de los edulcorantes.

Como se puede observar en la Figura 3 el grupo que fue estadísticamente diferente a los demás fue el de glucosa (B), ya que presentó la masa de corazón más alta. La información en la literatura sobre la masa cardíaca es escasa y no concuerda con el tiempo de experimentación ni la cepa empleada en el presente estudio. Por ejemplo, el estudio realizado por Goldsmith (2000) tuvo una duración de

solamente 4 semanas empleando ratas macho y hembra de la estirpe Sprague-Dawley de 1 mes de edad. Otro ejemplo es el estudio realizado por Ferreira et al. (2010) quienes determinaron la masa cardiaca de ratas Wistar pero de 18 semanas de edad. Por lo tanto, esos datos de la masa del corazón no son comparables con 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 ± 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 ± 0.2 g. Dado que todos los datos siguieron una distribución normal, se procedió a realizar un análisis de varianza de una vía para evaluar el efecto del consumo de los edulcorantes sobre la masa de corazón obtenida a los 480 días de experimentación de los ejemplares hembra. 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. En la Figura 4 se muestran las medias de la masa del corazón de cada grupo de ratas hembra a los 480 días de experimentación.

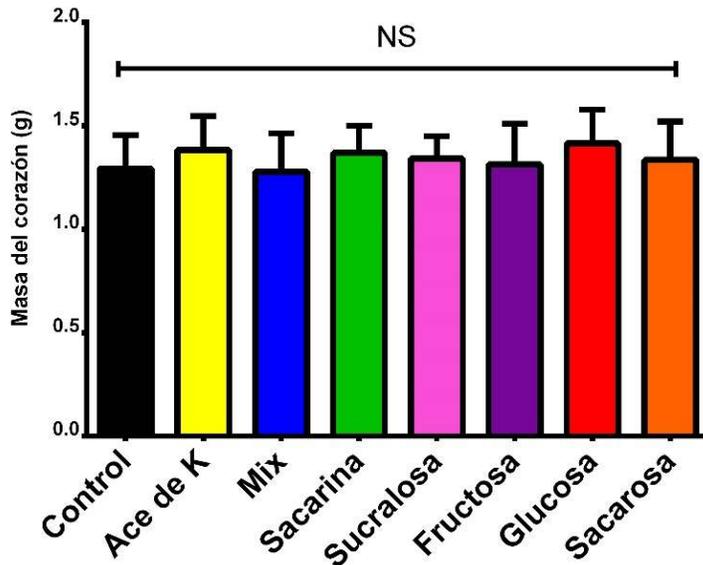


Figura 4. Media de las masas del tejido cardíaco de las ratas hembra a los 480 días. Cada barra representa la media (g) \pm desviación estándar (n=5). Análisis de varianza de una vía. Diferencias significativas a $p < 0.05$. (NS, No significativo)

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. 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 la masa cardíaca. En los grupos control los machos tuvieron un promedio general de 1.9 ± 0.03 g y las hembras de 1.3 ± 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.

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 1. En esa 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. Como se mencionó al inicio, para mantener la equidulzura de las soluciones acuosas se puso una concentración de glucosa del doble de la de fructosa, que era de 7% (14%) y mayor también que la de sacarosa, que era de 10%.

En la Tabla 1 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 (480 días) 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 tuviera que bombear con más fuerza para enviar sangre al resto del cuerpo, lo que provocaría la dilatación y el engrosamiento del músculo. Una posible línea de investigación a futuro será la de evaluar este parámetro.

Tabla 1. Prueba de Duncan. Masa del corazón de las ratas macho y hembra agrupados por edulcorante ingerido a los 480 días de experimentación

| 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 |

Las investigaciones sobre las implicaciones que ocasiona el consumo excesivo de edulcorantes nutritivos o calóricos y no nutritivos o hipocalóricos sobre el corazón son limitadas y escasas. Sin embargo, Figlewicz et al. (2009) mencionan que las ratas que consumieron soluciones endulzadas con edulcorantes nutritivos 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 la 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 hipertrofia cardíaca se define macroscópicamente como "un incremento del grosor de la pared y/o el septo interventricular; caracterizándose las células por un incremento del tamaño del cardiomiocito, con aumento de la

síntesis proteínica y un cambio en la organización de la estructura sarcomérica”, definidos en el glosario (Carreño et al., 2006). Por su parte, la cardiomegalia es el término que define un agrandamiento anormal del corazón.

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).

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

Posteriormente, se analizó la posible existencia de una correlación entre la masa del corazón y los parámetros séricos metabólicos (glucosa y triglicéridos). Estos parámetros metabólicos fueron comparados a los 2, 4, 9, 12 y 16 meses de experimentación. 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.

En la Tabla 2 se presentan las correlaciones significativas de los machos y las hembras relacionadas con la masa del corazón y los niveles de glucosa. Se aprecia en la Tabla 2 que las correlaciones entre la masa del corazón y los niveles de glucosa fueron significativamente positivas para los grupos macho ingiriendo acesulfame de potasio a los 4 meses y de la mezcla acesulfame-aspartame a los 9 meses. Una correlación positiva indica que ambos parámetros crecen en la misma dirección con una tendencia al alza. Es decir, la masa del corazón resultó ser mayor mientras mayor fue la concentración de glucosa sérica. Por el contrario, los grupos de ratas hembra de glucosa a los 4 meses y el control a los 14 meses presentaron correlaciones negativas. Esto indica que la masa del corazón era menor mientras se incrementaba el consumo de glucosa.

Tabla 2. Correlaciones de la masa del corazón *vs.* niveles de glucosa de las ratas macho y hembra

| Grupo | Sexo | Mes de toma de glucosa | Correlación | Tamaño de muestra | Valor- <i>p</i> |
|--------------|--------|------------------------|-------------|-------------------|-----------------|
| 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 |

Por otro lado, la Tabla 3 expone las correlaciones significativas de las masas del corazón y los niveles de triglicéridos para los machos y las hembras. En este caso se aprecian 3 correlaciones positivas entre la masa del corazón y los niveles de triglicéridos. Estos grupos fueron sacarina macho a los 2 meses y los 4 meses; glucosa macho a los 16 meses. En este caso la correlación indica una tendencia al alza de la masa del corazón en relación con los niveles de triglicéridos. A mayores niveles de triglicéridos la masa del corazón de los especímenes en estos grupos fue mayor. La correlación negativa se observó en los grupos de ratas hembra a los 4 y 9 meses en los grupos que bebieron sacarina y mezcla, respectivamente. Lo anterior indica una tendencia a la baja, es decir, la masa del corazón disminuyó al incrementarse los niveles de triglicéridos. Las correlaciones positivas eran lo esperado ya que a mayor cantidad de triglicéridos es más probable que se presente hipertensión arterial lo que a su vez provocaría alteraciones cardíacas. Las correlaciones negativas no eran esperadas y se requiere de

mayores estudios con una mayor "n" por grupo para descartar que estas correlaciones no sean del tipo casual (azar) y no causal (causa-efecto).

Tabla 3. Correlaciones de la masa del corazón vs. niveles de triglicéridos de las ratas macho y hembra

| Grupo | Sexo | Mes de toma de triglicéridos | Correlación | Tamaño de muestra | Valor- <i>p</i> |
|----------|--------|------------------------------|-------------|-------------------|-----------------|
| 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 |

De acuerdo con los resultados reflejados en la Tabla 2 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, al descomponerse, aproximadamente, un 50% de fenilalanina, un 40% de ácido aspártico y un 10% de metanol (Choudhary et al., 2016).

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 (Choudhary et al., 2016).

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).

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). Sin embargo, en la presente investigación ningún grupo presentó hiperglicemia. Por lo tanto, las correlaciones observadas en el presente estudio pudieron ser más del tipo "casual" (resultado del azar) que tipo "causal" (causa-efecto). No obstante, se sugiere realizar investigaciones futuras orientadas hacia su corroboración.

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. Este grupo presentó diferencias significativas en: El consumo de alimentos y en la ganancia de masa corporal. Asimismo, hubo 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 o alteración. Goldsmith

(2000) midió la masa de corazón y se tuvieron en promedio, masas de 1.6 ± 0.2 g en los especímenes machos y 0.8 ± 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 esa investigación (0.017% m/v), las masas de corazón entre ambos estudios no fueron muy distintas entre sí. En este estudio, a los 4 meses de experimentación en las ratas de los grupos control se obtuvo un promedio de la masa del corazón de 1.7 ± 0.04 g para los machos y 1.1 ± 0.04 g para las hembras con este segundo valor 0.3 g mayor.

En la Tabla 4 se muestran los niveles séricos de triglicéridos de las ratas macho y hembra a los 160 y 480 días de experimentación.

Tabla 4. Niveles medios de triglicéridos de ratas macho y hembra a los 160 y 480 días

| Grupo | 160 días | | 480 días | |
|--------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|
| | Machos | Hembras | Machos | Hembras |
| | Promedio \pm DE (mg/dL) | | Promedio \pm DE (mg/dL) | |
| Ace K | 160.3 \pm 33.2 ab | 157.3 \pm 20.2 AB | 112.0 \pm 14.5 a | 114.0 \pm 29.2 A |
| Masa de corazón, g | | | | |
| Control | 143.0 \pm 15.4 ab | 166.0 \pm 39.2 AB | 128.8 \pm 8.7 a | 120.8 \pm 17.2 A |
| Masa de corazón, g | | | | |
| Fructosa | 213.0 \pm 97.3 ab | 183.2 \pm 57.1 B | 190.0 \pm 73.2 b | 134.0 \pm 31.8 AB |
| Masa de corazón, g | | | | |
| Glucosa | 265.6 \pm 67.8 c | 186.6 \pm 40.3 B | 236.0 \pm 40.8 c | 184.0 \pm 60.0 C |
| Masa de corazón, g | | | | |
| Mix (ace:asp) | 180.6 \pm 49.3 ab | 186.4 \pm 33.2 B | 119.2 \pm 17.6 a | 128.6 \pm 22.1 AB |
| Masa de corazón, g | | | | |
| Sacarina | 141.1 \pm 64.9 a | 141.9 \pm 41.4 A | 101.8 \pm 4.6 a | 131.8 \pm 21.5 AB |
| Masa de corazón, g | | | | |
| Sacarosa | 212.9 \pm 46.4 ac | 246.4 \pm 62.9 C | 174.2 \pm 54.4 b | 171.4 \pm 27.3 AC |
| Masa de corazón, g | | | | |
| Sucralosa | 158.0 \pm 62.4 ab | 131.2 \pm 30.8 A | 99.4 \pm 9.3 a | 128.4 \pm 1.7 AB |

Los grupos que comparten la misma letra dentro de una columna no difieren significativamente entre sí. Método de Duncan con un 95% de confianza. Diferencias significativas a $p < 0.05$; los grupos que no comparten la misma letra difieren estadísticamente entre sí

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 4 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 con los encontrados en la literatura y que ya se han citado en este estudio, como lo mencionado por Mellor et al. (2010), donde se indica que el consumo de edulcorantes nutritivos e hipocalóricos 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).

Únicamente el grupo que bebió glucosa (14%) presentó una masa cardíaca superior al control. Además, este grupo de glucosa tuvo hipertrigliceridemia. Por lo tanto, cabría la posibilidad de que, además de hipertrigliceridemia, las ratas que bebieron glucosa tuvieran una mayor presión arterial. La hipertrigliceridemia se asocia con una mayor presión arterial ya que las placas lipídicas se adhieren a las paredes de las arterias y venas disminuyendo el diámetro a través del cual circula la sangre. Esta reducción en el área del lumen arterial y venoso provoca que el corazón realice mayor esfuerzo. Estos mayores esfuerzos podrían conllevar al desarrollo de hipertrofias y cardiomegalias. Por lo tanto, en futuras investigaciones se deberá estudiar la presión arterial de los especímenes.

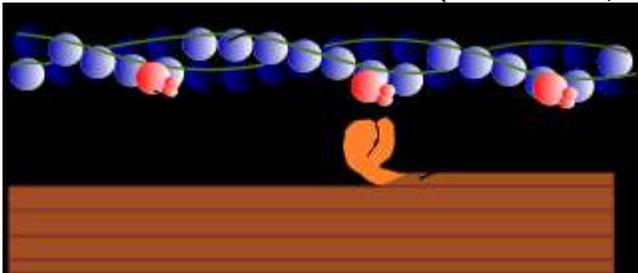
CONCLUSIONES

De acuerdo con el objetivo general de este estudio el cual fue el de estudiar y evaluar la relación entre el consumo a largo plazo de edulcorantes nutritivos y no nutritivos con patrones de cambio de la masa del corazón y los niveles séricos de glucosa y triglicéridos de 160 ratas Wistar macho y hembra durante 16 meses (480 días después del destete), es posible concluir lo siguiente:

- En las ratas macho el grupo que bebió glucosa fue el que tuvo, en promedio, la mayor masa de corazón
- Una mayor masa del corazón podría relacionarse con problemas de hipertensión. Probablemente este incremento en el tamaño del corazón corresponde a una cardiomegalia. Se deberán realizar estudios histológicos para saber si esta cardiomegalia corresponde a una hipertrofia cardíaca
- La hipertrigliceridemia puede disminuir el área a través de la cual circula el flujo sanguíneo. Esto puede tener como consecuencia el desarrollo de hipertensión arterial el cual está asociado con la hipertrofia y cardiomegalia cardíaca
- Los datos son preliminares, pero sugieren que el grupo de ratas macho, donde se encontró una mayor masa cardíaca, probablemente podrían haber presentado una mayor presión arterial.
- Para el caso de los niveles de triglicéridos, se observó una tendencia de aumento de las concentraciones en aquellos grupos que bebieron edulcorantes nutritivos o calóricos
- Existieron correlaciones significativas y positivas entre la masa del corazón y los niveles de triglicéridos en las ratas macho que bebieron glucosa y sacarina. No obstante, el grupo que bebió sacarina no alcanzó la significancia estadística en relación con la masa del corazón.
- En el resto de los grupos las correlaciones significativas relacionadas con la masa del corazón y con los niveles séricos de glucosa y triglicéridos los resultados fueron inconsistentes con lo reportado en la literatura. Sin embargo, está claro que 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 energético y la masa del tejido cardíaco parecen menores a los que causan los edulcorantes nutritivos ingeridos consuetudinariamente o en exceso.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

| Término | Significado |
|------------------------|---|
| Ace K | Acésulfame de potasio en agua potable |
| C | Control de agua potable pura |
| Cardiomegalia | Término que define un agrandamiento anormal del corazón (Carreño et al., 2006) |
| Cardiomocitos | Células que forman el músculo cardíaco de las paredes del corazón. Son células capaces de contraerse de forma espontánea e individual (Carreño et al., 2006) |
| Estructura sarcomérica | Unidad funcional más pequeñas de la fibra muscular. Cada estructura contiene filamentos gruesos, filamentos delgados, proteínas que estabilizan la posición de los filamentos y proteínas que regulan las interacciones entre los filamentos delgados y gruesos. En su composición destacan dos proteínas, actina y miosina. La contracción del músculo consiste en el deslizamiento de los miofilamentos finos de actina sobre los miofilamentos de miosina (miofilamentos gruesos) (Carreño et al., 2006) |
| Fru | Fructosa en agua potable |

| Término | Significado |
|----------------------|--|
| Glu | Glucosa en agua potable |
| Hipertrofia cardíaca | Aumento de la masa y el tamaño del corazón (Carreño et al., 2006) |
| Inconsciencia | Del latín <i>inconscientia</i> . 1. f. Cualidad de inconsciente. 2. f. Estado o situación de la persona que ha perdido la consciencia o facultad de reconocer la realidad. Sufrió unos momentos de inconsciencia (https://dle.rae.es/inconsciencia) |
| Miofilamentos | Los miofilamentos son polímeros de proteínas presentes en el sarcoplasma de los miocitos. Están constituidos por las proteínas actina y miosina y son de dos tipos: Miofilamentos delgados formados por la proteína actina; Miofilamentos gruesos formados por la proteína miosina. La repetición de los sarcómeros en longitud, forma una miofibrilla, la cual es el fundamento funcional en la contracción muscular (Carreño et al., 2006; Wikipedia, 2023) |
| |  |
| | Wikipedia, 2023: Latín: Myofilamentum. Forman parte del sistema muscular y sus precursores son las proteínas |
| Mix | Mezcla de acesulfame y aspartame en agua potable |
| NO | Óxido nítrico: El óxido nítrico (fórmula química, NO) liberado por prácticamente todas las células del corazón ejerce múltiples efectos sobre la función cardíaca. Modula las respuestas inotrópicas y cronotrópicas, el flujo de entrada de Ca^{2+} y el ciclo del Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico, la transmisión autonómica, la frecuencia cardíaca, la respiración mitocondrial, el consumo miocárdico de O_2 y la eficiencia mecánica. El NO regula la contractilidad cardíaca en respuesta a la distensión e inhibe la relación fuerza-frecuencia y la respuesta a la estimulación β -adrenérgica. También mejora la distensibilidad ventricular y aumenta el trabajo de latido en pacientes con miocardiopatía dilatada, y desempeña un importante papel en la fase tardía del preconditionamiento isquémico. Por último, el NO puede modular la actividad de los canales cardíacos, la arritmogénesis, la apoptosis y la función cardíaca en el miocardio insuficiente (Tamargo et al., 2006) |
| NS | Siglas en inglés para no significativo (<i>No significance</i>) |
| Sac | Sacarosa en agua potable |
| Sna | Sacarina en agua potable |
| Suc | Sucralosa en agua potable |
| UNAM | Universidad Nacional Autónoma de México |
| Valor-p | Valor de significancia estadística calculado por el programa Statgraphics Centurion XVI |

RECONOCIMIENTOS

La autora y el autor agradecen a la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por el apoyo para la adquisición de materiales y reactivos a través de los siguientes programas: El Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado (PAIP), clave 5000-9067 y al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT), clave IN217619. Los equipos de cómputo empleados fueron obtenidos con el apoyo del Programa de Apoyo para Innovar y Mejorar la Educación

(PAPIME), Clave PE101822 también de la UNAM y sus paqueterías fueron proporcionadas por el personal del Centro de Informática de la Facultad de Química de la UNAM y con ellos se realizaron varias actividades vitales para el proyecto como la selección al azar de los animales modelo en grupos, los análisis estadísticos de todos los datos experimentales, etc. El autor agradece al Conacyt la beca de posgrado concedida. Finalmente, la autora y el autor desean dar un reconocimiento especial a los académicos que fungieron como asesora y supervisor técnico de las tesis que dieron los respectivos grados académicos, la Dra. María del Carmen Durán-Domínguez-de-Bazúa y el M. en C. Rolando Salvador García-Gómez, respectivamente, quienes con paciencia infinita dirigieron esta investigación científica y revisaron este documento. A los evaluadores de este documento que, aunque son incógnitos por la modalidad doble ciego de esta revista, dieron información y sugerencias que fueron extraordinariamente valiosas para mejorar la presentación de esta contribución. Cualquier error que se encuentre en ella la responsabilidad recae completamente en la autora y el autor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Achmad, C., Lim, N.S., Pramudyo, M., Iqbal, M., Karwiy, G., Febrianora, M., Natalia, N. 2022. Relation between glycemic 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>
- Baduí-Dergal, S. 2006. Química de los alimentos. Pearson, 4^o ed. Pp. 528-532. Estado de México, México.
- Carreño, J.E., Apablaza, F., Paz-Ocaranza, M., Jalil, J.E. 2006. Hipertrofia cardiaca: Eventos moleculares y celulares. *Revista Española de Cardiología*. 59(5): 473-486. DOI: 10.1157/13087900
- 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)
- De Teresa, E. 2020. Hipertrofia ventricular. <https://www.cardiofamilia.org/apuntes-de-cardiologia/insuficiencia-cardiaca/etiologia-y-fisiopatologia/mecanismos-de-compensacion/hipertrofia-ventricular.html>
- DOF. 1999. NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio. Diario Oficial de la Federación. Estados Unidos Mexicanos [En línea] (Actualizado al 22 de agosto de 2001). https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/203498/NOM-062-ZOO-1999_220801.pdf
- 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.
- 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)
- Envigo. 2018. HsdHan®: WIST Production Facility 610 Jerusalem, IL, U.S. <https://www.envigo.com/assets/docs/growth-curves/israel/hsdhanwist.pdf>.
- 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>
- Ferreira, D.N., Katayama, I.A., Oliveira, I.B., Rosa, K.T., Furukawa, L.N.S., Coelho, M.S., Casarini, D.E., Heimann, J.C. 2010. Salt-Induced cardiac hypertrophy and interstitial fibrosis are due to a blood pressure-independent mechanism in Wistar rats. *The Journal of Nutrition*. 140(10):1742-1751. <https://doi.org/10.3945/jn.109.117473>
- 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>
- 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
- 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 no¹ calóricos. Tesis de licenciatura, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Hidalgo, México. <http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/biblioteca/digital/bitstream/handle/231104/2584/Indicadores%20metab%20C3%B3licos%20a%20diposidad.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- IMSS. 2015. Hipertensión arterial. <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/hipertension-arterial>
- 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)

¹ Es incorrecto llamarles 'no' calóricos ya que si se introducen a un calorímetro diferencial de barrido tendrán un valor correspondiente a sus componentes. La forma más apropiada es hipocalóricos o no nutritivos [Nota de los(as) editores(as)]

- 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.
- 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>
- Negrete-Lira, S. 2022. Repercusiones de la microbiota intestinal y la dieta en el desarrollo y maduración del sistema inmunológico en ratas hembra y macho de la estirpe Wistar. Salvador Negrete Lira. Tesis profesional de Química de Alimentos. Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Defensa: Diciembre 9, 2022. Ciudad de México, México. 132.248.9.195/ptd2022/noviembre/0833114/Index.html
- 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., Anwar, 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
- Pahl, P.J. 1969. Growth curves for body 'weight'² of the laboratory rat. *Australian Journal of Biological Sciences*. 22:1077-1080.
- 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. <https://www.uaeh.edu.mx/sciqe/boletin/icsa/n4/e5.html>
- 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>
- Tamargo, J., Caballero, R., Gómez, R., Núñez, L., Vaquero, M., Delpón, E. 2006. Efectos del óxido nítrico sobre la función cardíaca. *Revista Española de Cardiología*. 6(A):3a-20a. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(06\)74816-6](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(06)74816-6)
- 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>

² La masa y el peso (*mass* y *weight* en inglés) NO son sinónimos. La masa es una propiedad de los cuerpos y se mide en el sistema Internacional con la unidad kilogramo y el peso es una fuerza que se aplica a los cuerpos y se mide en el mismo sistema con newtones [Nota de los(as) editores(as)]