

## Efecto del consumo de edulcorantes sobre la actividad de la enzima ácido graso sintasa (*FAS en inglés*) de hígados de ratas de la estirpe HSD: Han Wistar

### *Effect of sweetener consumption on fatty acid synthase (FAS) enzyme activity of livers from rats of HSD lineage: Han Wistar*

**Diana Laura Rosas-Aguilar\*, Rodolfo Robles-Sánchez, Samuel Mendoza-Pérez**

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*): diana29laura96@gmail.com; rodolfoosanchez117@gmail.com, 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

Los medios de comunicación constantemente bombardean al consumidor sobre la ingesta diaria de bebidas "sin calorías" conocidas como "bebidas *light*", argumentando que pueden ser de utilidad para reducir el consumo de energía y así, disminuir el riesgo de síndrome metabólico. Sin embargo, su consumo es cada vez más habitual y desmesurado, ocasionado por el desconocimiento de las repercusiones bioquímicas que pudieran acarrear a largo plazo. Por ello, es necesario realizar estudios que permitan dilucidar los posibles efectos metabólicos que puedan causar a los seres humanos empleando animales modelo en vez de personas y darlos a conocer para que tomen sus decisiones de manera informada. En esta investigación se estudió la enzima ácido graso sintasa (*FAS* en inglés) con respecto de los edulcorantes suministrados "ad libitum" de forma crónica a ratas de la estirpe Wistar HsdHan: WIST empleando un grupo control, que únicamente consumió agua potable, para evaluar la influencia de esos edulcorantes consumidos durante la lipogénesis. Los roedores, ratas macho (n=80) y ratas hembra (n=80), se alimentaron con una dieta normal balanceada (Teklad Global<sup>®</sup> 18s, 500I Rodent Diet<sup>®</sup>) y se les suministraron bebidas con edulcorantes nutritivos y no nutritivos "ad libitum" durante dos periodos. El primero fue desde el destete hasta los 160 días y el segundo desde el destete hasta los 480 días de experimentación y al final de ellos se realizaron las eutanasias. Cada grupo de edulcorantes contó con una n=10 de roedores y, después de 160 días, n=5, separados por grupo y sexo. Las concentraciones de los edulcorantes suministrados fueron: Sacarosa 10% (m/v), fructosa 7% (m/v), glucosa 14% (m/v), acesulfame K al 0.05% (m/v), mezcla comercial de acesulfame-aspartame 1.55% (m/v), sucralosa al 0.017% (m/v) y sacarina al 0.033% (m/v). Transcurridos los dos periodos de experimentación se tomaron muestras de su tejido hepático para evaluar la enzima. La tendencia general observada fue que los mayores niveles de actividad se determinaron en los grupos que bebieron edulcorantes nutritivos (fructosa, glucosa y sacarosa). Se notó que las ratas hembra fueron más susceptibles a los efectos de los edulcorantes no nutritivos. La sacarina a pesar de ser un edulcorante no nutritivo incrementó la lipogénesis hepática. Se encontró que el consumo de edulcorantes modificó los valores de la *FAS*, una de las enzimas clave de la lipogénesis, que es una de las principales rutas del metabolismo energético. Se recomienda que en investigaciones futuras se indague si el contenido de tejido adiposo también aumentó, ya que en esta investigación únicamente se analizó el tejido hepático de los especímenes utilizados en este estudio.

**Palabras clave:** Ácido graso sintasa, edulcorantes nutritivos y no nutritivos, lipogénesis *de novo*, tejido hepático de ratas Wistar HsdHan: WIST

#### Abstract

*The media constantly bombards consumers about the daily intake of "calorie-free" beverages known as "light drinks," arguing that they can be useful to reduce energy consumption, and thus, reduce the risk of metabolic syndrome. However, its consumption is increasingly common and excessive, caused by the lack of knowledge of the biochemical repercussions that it*

could have in the long term. Therefore, it is necessary to carry out studies to elucidate the possible metabolic effects that they may cause to human beings using model animals instead of people and to inform them so that they can make informed decisions. In this research, the foundations were established to know if there is an overstimulation of the enzyme fatty acid synthase (FAS) with respect to sweeteners supplied "ad libitum" chronically to rats of the Wistar HsdHan: WIST strain using a control group. who only consumed drinking water, evaluating the influence of sweeteners consumed during lipogenesis. The rodents, male rats (n=80) and female rats (n=80), were fed a normal balanced diet (Teklad Global® 18s, 500I Rodent Diet®) and were provided with drinks with nutritive and non-nutritive sweeteners "ad libitum" for two periods. The first one was from weaning to 160 days and the second from weaning to 480 days of experimentation and after them the euthanasias were carried out. Each group had n=10 rodents, separated by group and sex and in the second period n=5 were left. The concentrations of the sweeteners supplied were: Sucrose 10% (m/v), fructose 7% (m/v), glucose 14% (m/v), acesulfame K 0.05% (m/v), commercial mixture acesulfame-aspartame 1.55% (m/v), sucralose 0.017% (m/v) and saccharin 0.033% (m/v). After the two experimental periods, samples of their liver tissue were taken to evaluate the enzyme. The general trend observed was that the highest levels of activity were determined in the groups that drank nutritious sweeteners (fructose, glucose, and sucrose). It was noted that female rats were more susceptible to the effects of non-nutritive sweeteners. Saccharin, despite being a non-nutritive sweetener, increased hepatic lipogenesis. It was found that the consumption of sweeteners modified the values of FAS, one of the key enzymes of lipogenesis, which is one of the main pathways of energy metabolism. It is recommended that future research investigate whether the adipose tissue content also increased, since in this research only the liver tissue of the specimens used in this study was analyzed.

**Keywords:** Fatty acid synthase, nutritive and non-nutritive sweeteners, de Novo lipogenesis, liver tissue rats HSD: Han Wistar

## INTRODUCCIÓN

El exceso de masa corporal (y no "sobrepeso"<sup>3</sup>) y la obesidad son enfermedades sistémicas, crónicas y multifactoriales las cuales están reconocidas como uno de los retos más importantes de salud pública, dada su magnitud, la rapidez de su incremento y el efecto negativo que ejercen sobre la salud de la población que los padece. El síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares se derivan del exceso de masa corporal reduciendo la calidad de vida y aumentando el costo social de la salud (Cecchini et al., 2010). Entre los factores para estos padecimientos, según la OMS (2020), se encuentra un aumento de la ingesta de alimentos de alto contenido energético y un descenso en la actividad física, debido a la naturaleza cada vez más sedentaria de muchas formas de vida y trabajo, los nuevos modos de transporte y la creciente urbanización. D hecho, la Organización Mundial de la Salud señala en su página electrónica lo siguiente (OMS, 2023):

**"Las cuatro principales ENT<sup>4</sup> son las enfermedades cardiovasculares (17.9 millones de muertes), el cáncer (9.3 millones de muertes), las enfermedades respiratorias crónicas (4.1 millones de muertes) y la diabetes (2.0 millones de muertes) [en el año 2022]"**.

La transición nutricional en el mundo ha producido un aumento en la ingesta de alimentos procesados y una disminución de los alimentos de origen natural, incrementando así la proporción de grasa, sal y, sobre todo, de aditivos químicos para aumentar su llamada "vida de anaquel" (reduciendo costos y aumentando disponibilidad), así como por los hábitos de sedentarismo (Barrera-Cruz et al., 2013; Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2017, 2021; Softic et al., 2016). En un principio, los edulcorantes fueron utilizados como una estrategia alternativa, debido a su sabor "dulce", dentro del tratamiento dietético, principalmente en la prevención primaria y secundaria de enfermedades como el síndrome metabólico o bien como parte del tratamiento (Bulman et al., 2018). Esto, sin haber comprendido que el gusto por el sabor dulce es una respuesta de los seres vivos a la ingestión de alimentos energéticos que viene del conocimiento innato en la naturaleza de las hormigas o de otros organismos como el *Homo sapiens* que utilizan la sacarosa como fuente de energía (Harari, 2022). Este último, el ser humano, se dio cuenta que las frutas no se descomponían cuando eran preparadas con azúcar o que el pescado y la carne podían estar a condiciones ambientales salándolos con NaCl por lo que a partir de allí usó al azúcar y la sal como conservadores de alimentos hasta ahora que se les culpa de la obesidad y/o el exceso de masa corporal.

<sup>3</sup> El peso y la masa de un cuerpo no son sinónimos. El peso es la fuerza ejercida sobre un cuerpo y en el Sistema Internacional de unidades se mide con el newton, N. La masa es la propiedad de un cuerpo y en el S.I. se mide con el kilogramo, kg [Nota de las(os) editores(as)]

<sup>4</sup> ENT significa enfermedades no transmisibles [Nota de las(os) editores(as)]

Manzur-Jattin et al. (2020) comentaron que, en el pasado, se pensaba que el uso de edulcorantes no nutritivos aportaba beneficios en la salud de los consumidores debido a su supuesta inactividad metabólica. Sin embargo, su uso se ha ido generalizando como ingesta desmedida y rutinaria que bien podría dar como resultado que los sabores dulces ya no sirvan como predictores consistentes de las consecuencias digestivas nutritivas y, por lo tanto, se aumente el apetito y con este el incremento de masa corporal (Swithers et al., 2010).

Desde hace varios años el concepto de inactividad metabólica ha cambiado, ya que en muchos estudios se ha cuestionado la idea de que los edulcorantes sean metabólicamente inertes. Diversas investigaciones han evidenciado una asociación entre el uso de edulcorantes no nutritivos y alteraciones metabólicas, como la intolerancia a la glucosa, eventos cardiovasculares, síndrome metabólico, etc. (Suez et al., 2014).

Se necesitan estudios a largo plazo, pues su uso se hace cada vez más habitual y aún no se ha caracterizado por completo cuál es su influencia sobre la lipogénesis. Por ello, la presente investigación tuvo como objetivo establecer la existencia de una sobreestimulación de la enzima ácido graso sintasa (*FAS*, por sus siglas en inglés) con respecto al edulcorante consumido, comparado con un grupo control a los 160 y 480 días de experimentación, simulando las etapas de infancia, joven adulta y adulto mayor en seres humanos. Esto se realizó empleando extractos de hepatocitos de las ratas macho y hembra de la estirpe Wistar.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Animales de laboratorio**

El Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Química de la UNAM de México, aprobó el proyecto que abordó un experimento multifactorial categórico. Como primer factor fue el sexo de los especímenes y como segundo factor el edulcorante consumido bajo las siguientes concentraciones: Sacarosa 10%, fructosa 7%, glucosa 14%, acesulfame K al 0.05%, mezcla de acesulfame-aspartame 1.55%, sucralosa 0.017% y sacarina al 0.033%. La variable de respuesta fue la actividad enzimática expresada como mU/mg. Se dividieron a los 160 ejemplares, 80 ratas macho y 80 ratas hembra en estos grupos (n=10).

Se optó por realizar dos etapas de experimentación para los especímenes de la estirpe HSD: Han Wistar, adquiridas con la empresa ENVIGO (2018). La primera etapa va del día 0 (al destete y familiarización con el alimento sólido) hasta los 160 días<sup>5</sup> y la segunda etapa del día 0 a los 480 días. La masa corporal inicial de cada espécimen estaba entre 35-45 g. Las ratas consumieron la dieta balanceada Teklad Global 18S<sup>®</sup> durante casi toda la investigación. Entre septiembre y noviembre de 2019, casi al final de la experimentación, las ratas tuvieron que ser alimentadas con la dieta 500I Rodent Diet<sup>®</sup>. Este cambio fue debido a que la empresa Envigo, que suministraba los animales de laboratorio, así como sus dietas, salió de México no pudiendo tramitar la importación del alimento de los Estados Unidos. La nueva dieta se dosificó con la dieta Teklad Global 18S como sigue: 100-0, 75-25, 50-50, 25-75 y 0-100% para que en 25 días se habituaran a la nueva. Ambas dietas eran similares en composición y tenían un contenido energético similar permitiendo que en estas últimas semanas no se viera afectado el experimento.

Se les suministraron bebidas preparadas con edulcorantes nutritivos y no nutritivos "ad libitum" durante ambas etapas del experimento. Las concentraciones propuestas fueron las que generalmente se encuentran en bebidas no alcohólicas comerciales y tomando como referencia las ingestas diarias admisibles (ADI) (Mendoza-Pérez, 2017).

<sup>5</sup> La primera autora consideró 10 días para la etapa de adaptación al alimento sólido en su tesis profesional (170 días) (Rosas-Aguilar, 2022). Con objeto de homogeneizar con los otros estudios realizados, en este artículo se restaron esos 10 días de adaptación quedando 160 días

---

### **Eutanasia**

Transcurrido el tiempo de las etapas (160 y 480 días) se les realizó su respectiva eutanasia, empleando CO<sub>2</sub> al 70% en una atmósfera de aire para evitar sufrimiento de acuerdo con la normativa vigente, NOM-062-ZOO-1999 (DOF, 1999). Antes de realizar las eutanasias las ratas tuvieron un ayuno de 8 horas. Posterior a la pérdida de conciencia usando una atmósfera de dióxido de carbono, cada ejemplar fue decapitado con una guillotina para roedores y se procedió a la recuperación de la sangre y los hígados. Estos órganos se pesaron y almacenaron en congelación a -20°C para su análisis posterior.

### **Extracción de proteínas**

Para la extracción de proteínas de las muestras de hígado, se preparó una solución amortiguadora de lisis RIPA®. En tubos de microcentrífuga se añadió solución amortiguadora de lisis RIPA® activada y se colocó en cada tubo una cantidad de 100-300 mg de hígado congelado. El tejido se homogeneizó con un homogeneizador de proteínas de la marca PELLET PESTLE® Motor. Inmediatamente se sometió a una agitación en un equipo Vórtex Genie-2 a 3200 rpm, para después centrifugarse en una microcentrífuga Eppendorf, modelo 540, a 14,000 rpm durante 15 minutos a 4°C. El sobrenadante obtenido se trasvasó a tubos de microcentrífuga y se almacenaron a -20°C para su posterior uso.

### **Cuantificación de proteínas**

Para la cuantificación de proteína en los tejidos hepáticos se realizó una curva estándar con globulina por el método de Bradford registrándose la absorbancia a 595 nm (Kruger, 2009).

### **Actividad enzimática de la ácido graso sintasa (FAS)**

El extracto hepático crudo de cada rata se usó para medir la actividad enzimática. Se realizó una adaptación al método espectrofotométrico de Nepokroeff et al. (1975), utilizando para ello la balanza analítica AT21 Comparator (marca METTLER TOLEDO® 0.001µg-22 g), una micropipeta marca BRAND® Transferpette® digital 100 – 1000 µL; Micropipeta Rainin Classic PR-200 20-200 µL. Se colocó la mezcla de reacción recién preparada en celdas marca BRAND® para la región UV con una capacidad de 70–850 µL incubándose a 30°C por 5 minutos. Posteriormente, se registró la absorbancia de la mezcla de reacción a 340 nm en el espectrofotómetro de UV/VIS RAYLEIGH UV-1800 y, a continuación, se le adicionaron 20 µL del extracto hepático con 1343.36±42 µg de proteína/mL extracto hepático. Se agitó suavemente y se registró la oxidación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, *NADPH*, por sus siglas en inglés) a 340 nm durante 3 minutos a un pH=7 y a una temperatura de 30°C. En cada muestra se tomó una lectura sin malonil-CoA para corregir la oxidación de *NADPH*.

### **Análisis estadístico**

Los datos experimentales obtenidos en las dos etapas (160 y 480 días) fueron estadísticamente procesados con un análisis de varianza (ANDEVA) para observar diferencias significativas (p<0.05) donde, en la primera etapa se tomó en cuenta:

a) Masa corporal, b) Masa del hígado, c) Proporción entre la masa del hígado y la masa corporal, d) Actividad enzimática de la *FAS* en el extracto crudo del tejido hepático.

Se compararon las medias entre el grupo control y los grupos en estudio evaluando si el tiempo transcurrido en la primera etapa (0 a 160 días), influía en la actividad específica de la *FAS* empleando la prueba "t" de student.

Y, para la segunda etapa, únicamente se trataron los datos de actividad enzimática de la *FAS* en el extracto crudo del tejido hepático.

Una vez establecidas las diferencias se realizó una prueba de rangos múltiples con el método de Duncan para discriminar medidas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Masa corporal, masa de hígado y relación entre ellas a los 160 y 480 días de la ingesta de edulcorantes

En las Tablas 1a y 1b se presentan las masas corporales finales promedio, así como los de sus hígados y de la proporción porcentual de ambas masas de los especímenes macho y hembra en las primera (160 días) y segunda etapas (480 días).

Como en este experimento no se sabía cuánto alimento y bebida ingería cada animal ya que se encontraban en cada caja cinco de ellos, por requerimientos del Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Química de la UNAM de México aduciendo que son animales gregarios, se evaluó solamente el porcentaje de la masa de hígado con respecto de la masa corporal promedio (Tablas 1a,1b).

**Tabla 1a.** Datos finales de 8 grupos de ratas macho de laboratorio en la primera etapa (160 días) y segunda etapa (480 días)

Edulcorante	Primera etapa (160 días)			Segunda etapa (480 días)		
	*MC <sup>+++</sup> promedio±DE (g)	*MH <sup>++++</sup> promedio±DE (g)	*MH/MC % promedio (g/g)	**MC <sup>+</sup> promedio±DE (g)	**MH <sup>+</sup> promedio±DE (g)	**MH/MC % promedio (g/g)
Acesulfame	399.2±36.5	14.52±0.99 <sup>C</sup>	3.63	515.1±43.8 <sup>AB</sup>	19.9±1.4 <sup>AB</sup>	3.86
Sucralosa	400.1±50	14.19±1.64 <sup>BC</sup>	3.54	518.4±43.8 <sup>AB</sup>	14.6±1.8 <sup>A</sup>	2.81
Glucosa	412.9±45.5	11.20±1.45 <sup>A</sup>	2.71	710.9±70.9 <sup>C</sup>	17.6±4.8 <sup>ABC</sup>	2.47
Sacarosa	416.5±28.9	12.4±1.34 <sup>AB</sup>	2.97	585.9±57.5 <sup>B</sup>	17.8±1.7 <sup>CD</sup>	3.03
Sacarina	427.7±39.4	12.52±1.11 <sup>AB</sup>	2.92	491.4±54.3 <sup>AB</sup>	21.4±14.1 <sup>CD</sup>	4.35
Aspartame:Acesulfame	429.3±30.2	12.49±0.23 <sup>AB</sup>	2.90	571.6±36.1 <sup>AB</sup>	16.3±1.9 <sup>BCD</sup>	2.85
Control	436.3±46.5	12.46±1.82 <sup>AB</sup>	2.85	551.7±45.8 <sup>AB</sup>	16.8±1.7 <sup>ABC</sup>	3.04
Fructosa	450.3±28.9	13.5±1.05 <sup>BC</sup>	2.99	470.7±65.7 <sup>A++</sup>	17.3±5.5 <sup>D</sup>	3.67

\*DE: Desviación estándar de los datos al día 160; \*\* DE: Desviación estándar de los datos al día 160 al día 480; MC: Masa corporal; MH: Masa del hígado; MH/MC MEDIA: Porcentaje promedio entre la masa del hígado con respecto a la masa corporal

Grupos que no comparten la misma letra difieren estadísticamente, método de Duncan al 95% de confianza. Diferencias significativas a  $p < 0.05$ ; los grupos que no comparten la misma letra difieren estadísticamente entre sí

+ Datos tomados de Méndez-Pérez (2021)

++ Estos especímenes ya mostraban problemas severos de salud (dos de ellos ya habían fallecido) (Méndez-Pérez, 2021)

+++ Datos tomados de Berrios-Roque (2021) y de Vega-Jiménez (2019)

++++ Datos tomados de Rosas-Aguilar (2022)

**Tabla 1b.** Datos finales de 8 grupos de ratas hembra de laboratorio en la primera etapa (160 días) y segunda etapa (480 días)

Edulcorante	Primera etapa (160 días)			Segunda etapa (480 días)		
	*MC <sup>++</sup> MEDIA±DE (g)	*MH <sup>+++</sup> MEDIA±DE (g)	*MH/MC % MEDIA (g/g)	**MC <sup>+</sup> MEDIA±DE (g)	**MH <sup>+</sup> MEDIA±DE (g)	**MH/MC % MEDIA (g/g)
Aspartame:Acesulfame	183.5 ± 16.5	7.11±0.71 <sup>ab</sup>	3.87	239.9±29.8	10.08±3.28 <sup>ab</sup>	4.20
Acesulfame	185.2± 13.5	7.01±0.59 <sup>ab</sup>	3.78	230±25.1	9.71±3 <sup>a</sup>	4.22
Control	189.8 ± 22.2	6.92±1.03 <sup>a</sup>	3.64	239.3±23.9	9.69±3.24 <sup>a</sup>	4.04
Sucralosa	193 ± 13.4	7.21±0.99 <sup>a</sup>	3.73	242.6±28.5	9.20±2.41 <sup>a</sup>	3.7
Fructosa	196.1 ± 14.2	8.64±0.83 <sup>c</sup>	4.40	258.2±28.1	11.58±3.22 <sup>c</sup>	4.48
Sacarosa	196.1 ± 22.1	7.78±1.19 <sup>b</sup>	3.96	255.8±27.8	11.01±3.63 <sup>bc</sup>	4.30
Sacarina	196.7 ± 23.2	7.20±1.15 <sup>ab</sup>	3.66	246.7±26.7	10.35±3.48 <sup>ab</sup>	4.19
Glucosa	201.7 ± 22	7.44±0.68 <sup>ab</sup>	3.68	281.4±30.4	9.98±2.82 <sup>ab</sup>	3.54

\*DE: Desviación estándar de los datos al día 160; \*\* DE: Desviación estándar de los datos al día 160 al día 480; MC: Masa corporal; MH: Masa del hígado; MH/MC MEDIA: Porcentaje promedio entre la masa del hígado con respecto a la masa corporal

Grupos que no comparten la misma letra difieren estadísticamente, método de Duncan al 95% de confianza. Diferencias significativas a  $p < 0.05$ ; los grupos que no comparten la misma letra difieren estadísticamente entre sí

+ Datos tomados de Méndez-Pérez (2021)

++ Datos tomados de Berrios-Roque (2021) y de Vega-Jiménez (2019)

+++ Datos tomados de Rosas-Aguilar (2022)

De acuerdo con Méndez-Pérez (2021) los roedores a los 160 días se encuentran en su etapa de jóvenes adultos. Lo anterior debe ser tomado en consideración ya que la mayoría de las enfermedades crónico-degenerativas aparecen en etapas avanzadas de la vida.

En relación con la masa del hígado, los análisis de varianza (Tabla 2) indican que los factores sexo y edulcorante tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la masa del hígado ya que los valores de P fueron menores que 0.05. Este análisis indica que probablemente estos dos edulcorantes pudieran llegar a promover el riesgo de obesidad y de favorecer la esteatosis hepática (Olguín-B. et al., 2015). Kumamoto et al. (2013) reportaron que ratas macho adultas con una dieta alta en fructosa presentaban una mayor relación masa de hígado/masa corporal. Ellos encontraron una relación, expresada en porcentaje, del 3.0%. En la presente investigación el grupo de fructosa tuvo una relación masa del hígado/masa corporal de  $3.2 \pm 0.07\%$ .

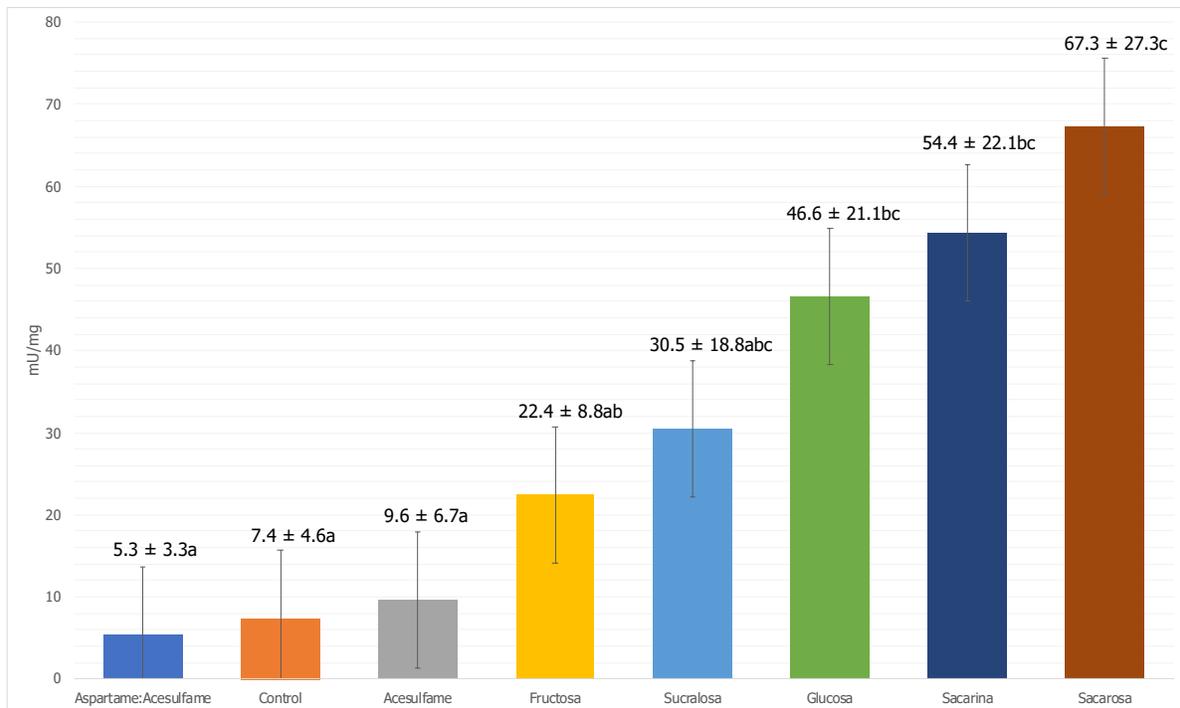
**Tabla 2.** Análisis de varianza, ANDEVA, de la masa del hígado de las ratas macho y hembra a los 160 días de la ingesta de edulcorantes

Fuente	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
<b>EFFECTOS PRINCIPALES</b>					
A: Sexo	595.4	1	595.4	466.96	0.0000
B: Edulcorante	42.3	7	6.04	4.74	0.0003
<b>INTERACCIONES</b>					
AB	10.2	7	1.5	1.15	0.3461
RESIDUOS	80.3	63	1.3		
TOTAL (CORREGIDO)	732.3	78			

### Actividad enzimática de la enzima ácido graso sintasa (*FAS*) en el extracto crudo del tejido hepático de las ratas macho y hembra

#### Ratas macho

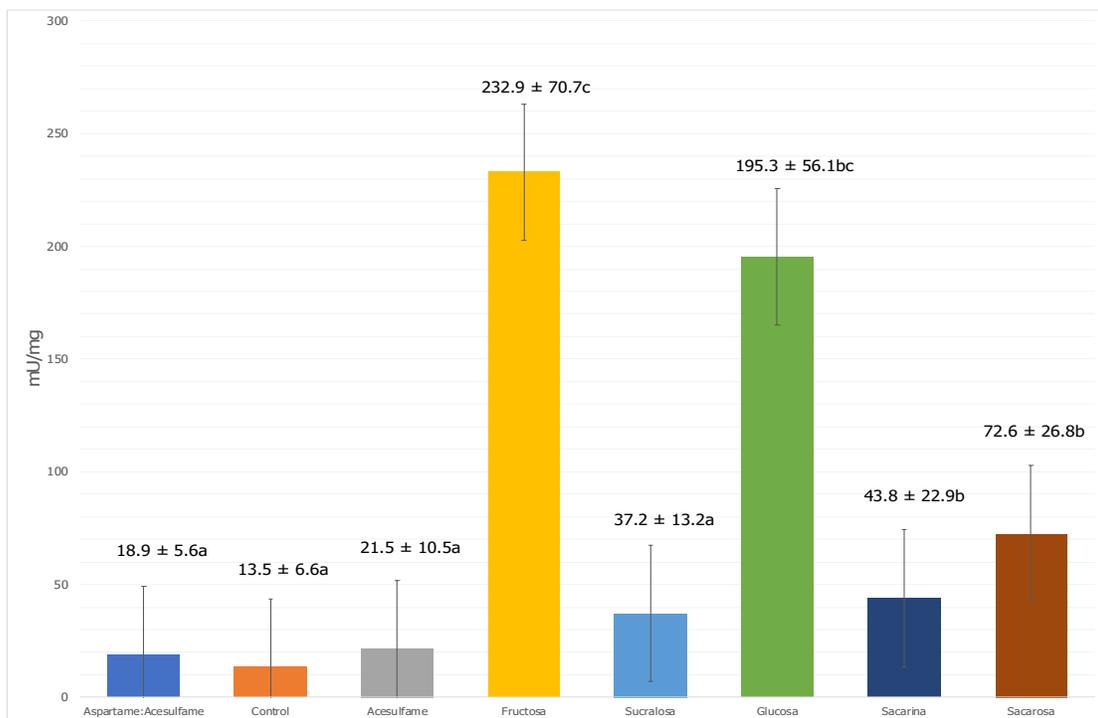
En la Figura 1a se presenta la actividad específica de la *FAS* por grupo de edulcorante en las ratas macho después de 160 días y en la Figura 1b se tiene la misma información después de 480 días.



**Figura 1a.** Gráfica de los niveles de actividad enzimática de la *FAS* en ratas macho (mU/mg) para los 8 grupos (n=10) después de 160 días. Diferencias significativas a  $p < 0.05$ ; los grupos que no comparten la misma letra difieren estadísticamente entre sí

Para los machos hubo una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) con respecto del grupo control ( $7.4 \pm 4.5$  mU/mg) entre los grupos que bebieron sacarosa ( $67.3 \pm 27.3$  mU/mg), sacarina ( $54.4 \pm 22.1$  mU/mg) y glucosa ( $46.6 \pm 21.1$  mU/mg) y, para sucralosa ( $30.5 \pm 18.8$  mU/mg) y fructosa ( $22.4 \pm 8.8$  mU/mg) con actividades específicas variables ya que las desviaciones estándar son muy altas (Femi-Oloye et al., 2020). Koteish y Diehl (2001) sugirieron que la fructosa, no la glucosa, es la causa principal de los cambios hepáticos después de la ingestión crónica de una dieta alta en sacarosa. Las dietas enriquecidas con una cantidad comparable de glucosa, en lugar de sacarosa o fructosa, no producen ninguna anomalía hepática. Este hallazgo puede atribuirse principalmente a las propiedades metabólicas únicas de la fructosa, es decir, su rápida absorción por el hígado y su entrada en la vía de la glucólisis después de pasar por alto la etapa reguladora de la fosfofructoquinasa (Stanhope et al., 2009).

De acuerdo con Vega-Jiménez (2019), el grupo que ingirió sacarina en su agua potable ( $6,822 \pm 1,194.6$  mL), consumió un volumen mayor en comparación con el grupo control que solamente bebió  $5,430 \pm 739.3$  mL. Lo anterior fue confirmado por Swithers et al. (2010) quienes afirmaron que el uso continuo de edulcorantes artificiales puede alterar la respuesta provocando una disminución del efecto termogénico de los alimentos, lo cual provoca una compensación calórica en la que el organismo detecta una ingesta menor de calorías y opta por almacenar las calorías de comidas subsecuentes produciendo una ganancia de masa.



**Figura 1b.** Gráfica de los niveles de actividad enzimática de la *FAS* en ratas macho (mU/mg) por 8 grupos ( $n=10$ ) después de 480 días. Diferencias significativas a  $p < 0.05$ ; los grupos que no comparten la misma letra difieren estadísticamente entre sí

Para la eutanasia de la segunda etapa, de 0 a 480 días (Figura 1b), las ratas macho del grupo que ingirió fructosa fueron las que presentaron los mayores niveles de actividad ( $232.9 \pm 70.7$  mU/mg) como se puede observar. Lo anterior era lo esperado ya que la fructosa durante su metabolismo es convertida a fructosa-1-fosfato por la fructoquinasa y, posteriormente, es metabolizada a triosas fosfato, entrando a la vía glucolítica. Sirve de esta manera como una fuente no regulada de glicerol-3-

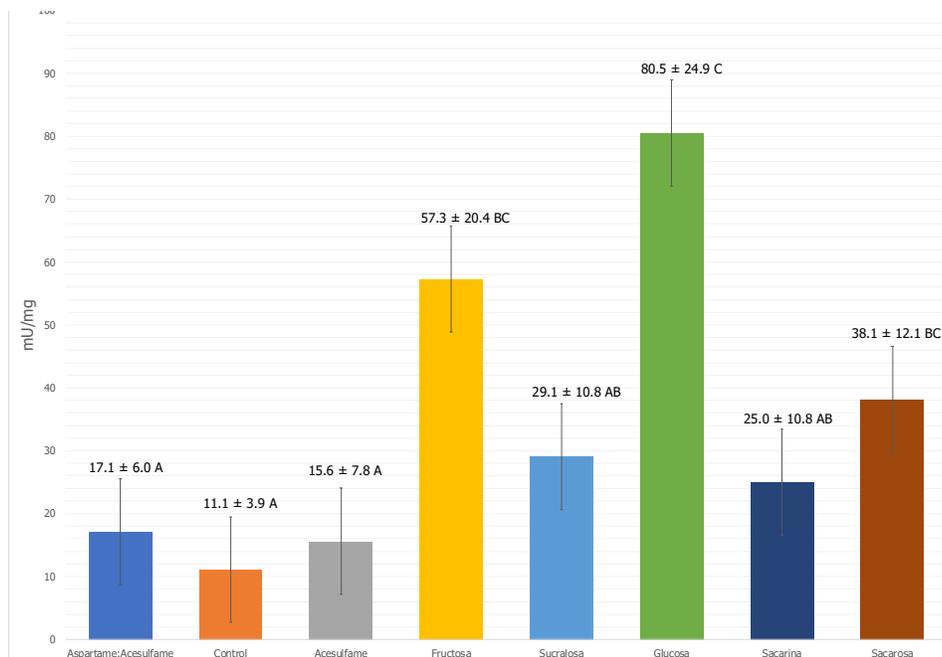
fosfato y acetaldehído, favoreciendo el proceso de lipogénesis *de novo* (Bray et al., 2004; Hui et al., 2014; Keimy Havel, 2013).

Softic et al. (2016) informaron que, a las ratas Wistar macho, cuando se les administró un 10% de fructosa en el agua potable durante 48 horas, se les aumentó significativamente la síntesis de ácidos grasos *de novo* porque la enzima ácido graso sintasa promovió la esterificación de los ácidos grasos *de novo*. En cuanto a la actividad específica de la sacarina, puede deberse a que la respuesta natural a la presencia de sabor dulce era la de esperar un aporte energético. Esta respuesta o estimulación causada por los edulcorantes no nutritivos prepara al tracto digestivo para recibir la carga de nutrientes y, al no estar presente la energía esperada, el organismo sufre una descompensación energética, misma que debe ser remediada con un incremento en el apetito. Los resultados de Vega-Jiménez (2019) indicaron una tendencia de alimento ingerido mayor en ratas macho del grupo de ratas que bebieron agua con sacarina ( $3,624.8 \pm 89.4$  g) contra el grupo control ( $3,553.7 \pm 160.3$  g). Esta tendencia también se observó en la cantidad de bebida ingerida.

### Ratas hembra

Para las ratas hembra en la primera etapa (160 días) hubo una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) de la actividad enzimática específica en los grupos que bebieron edulcorantes nutritivos: Glucosa ( $80.5 \pm 24.9$  mU/mg), fructosa ( $57.3 \pm 20.4$  mU/mg) y sacarosa ( $38.1 \pm 12.1$  mU/mg) y, para los grupos que ingirieron agua con sucralosa ( $29.1 \pm 10.8$  mU/mg) y sacarina ( $25.0 \pm 10.8$  mU/mg). Estos grupos presentaron niveles de actividad enzimática específica del doble o más de la actividad obtenida por el grupo control como se puede observar en la Figura 2a.

Otra de las causas por la que la fructosa incrementó los niveles de actividad de *FAS* es que activa los factores transcripcionales lipogénicos *SREBP1c* y *ChREBP* (ver Glosario) en el hígado, estimulando cada paso de la lipogénesis *de novo*, incluida la sintasa de ácidos grasos (*FAS*), que convierte a la acetil-CoA en triglicéridos (Moore et al., 2014; Softic et al., 2016).

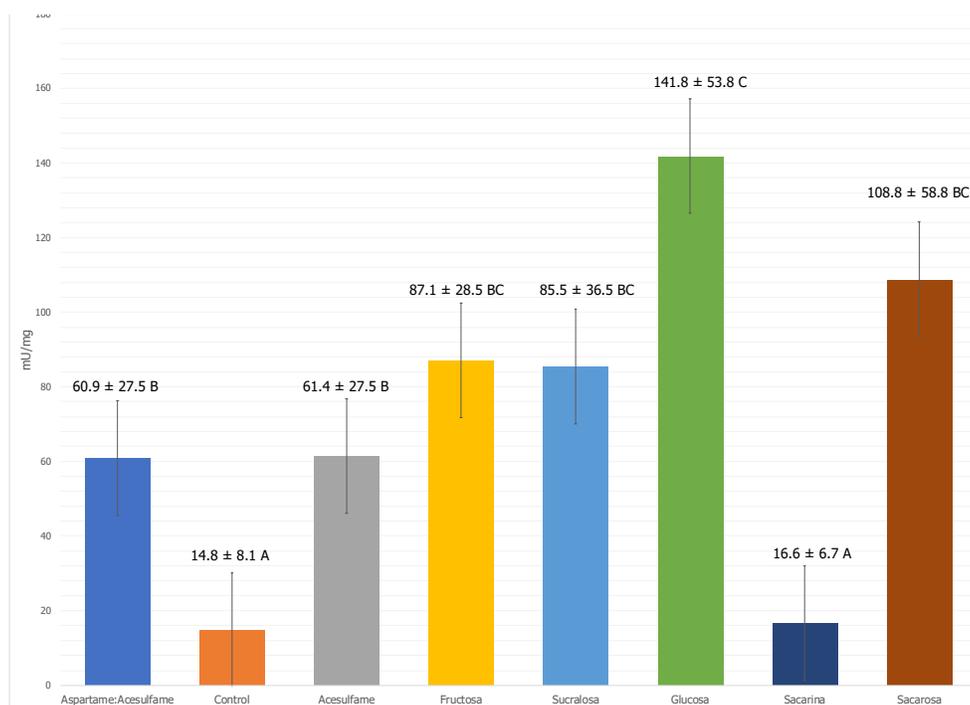


**Figura 2a.** Niveles de actividad enzimática de la *FAS* en ratas hembra (mU/mg) por 8 grupos ( $n=10$ ) después de 160 días. Diferencias significativas a  $p < 0.05$ ; los grupos que no comparten la misma letra difieren estadísticamente entre sí

Los demás grupos, que fueron distintos al control ( $13.5 \pm 6.6$  mU/mg), fueron aquellos que bebieron glucosa ( $195.3 \pm 56.1$  mU/mg), sacarosa ( $72.6 \pm 26.8$  mU/mg) y sacarina ( $43.8 \pm 22.9$  mU/mg). En el caso de los grupos que ingirieron glucosa y sacarosa también era esperada esta tendencia. De acuerdo con Hudgins et al. (2008) "el consumo de dietas ricas en hidratos de carbono simples se ha asociado con el incremento de la lipogénesis *de novo* hepática".

La aspartato aminotransferasa (*AST*) es una enzima que se libera con la descomposición de las células que contienen transaminasas, por lo que la elevación de su concentración en sangre se traduce en una lesión de aquellos tejidos en los que se encuentran. La *AST* se encuentra dentro de las células de diversos órganos y tejidos como los riñones, el músculo-esquelético y el cardíaco, el páncreas o el cerebro, aunque procede principalmente del hígado, indicando la destrucción de las células hepáticas (Busto-Bea y Herrero-Quirós, 2015). Es recomendable que el parámetro de *AST* sanguíneo sea evaluado en futuras investigaciones ya que es un indicador de daño hepático. Lo anterior señala que el consumo crónico de sacarina sí altera el metabolismo hepático.

En el caso de las ratas hembra al término del experimento (480 días) el grupo que bebió glucosa fue el que presentó los mayores niveles ( $141.8 \pm 53.8$  mU/mg) de *FAS* en los extractos hepáticos como se observa en la Figura 2b.



**Figura 2b.** Niveles de actividad enzimática de la *FAS* en ratas hembra (mU/mg) por 8 grupos ( $n=10$ ) después de 480 días. Diferencias significativas a  $p < 0.05$ ; los grupos que no comparten la misma letra difieren estadísticamente entre sí

El resto de los edulcorantes nutritivos, sacarosa y fructosa, también tuvieron niveles significativamente mayores al control. A diferencia de los machos, en las ratas hembra todos los grupos que bebieron edulcorantes no nutritivos, con excepción del grupo que bebió sacarina, tuvieron niveles significativamente mayores al control.

Lo anterior hace plantear la hipótesis de que las hembras probablemente sean más susceptibles a los efectos adversos del consumo de edulcorantes tanto nutritivos como no nutritivos.

## CONCLUSIONES

Atendiendo el objetivo principal de esta investigación el cual fue el establecer la existencia de una sobreestimulación de la enzima ácido graso sintasa (*FAS* en inglés) con respecto del edulcorante consumido, comparado con un grupo control a los 160 y 480 días de experimentación, simulando las etapas infantil, juvenil, joven adulta y adulto mayor en seres humanos se puede concluir lo siguiente:

En ambas etapas del experimento el factor edulcorante fue significativo y contribuyó a la existencia de diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la actividad específica de la enzima ácido graso sintasa (*FAS*) en condiciones de ayuno en las ratas hembra y macho a los 160 y 480 días de consumo crónico de edulcorantes.

En la primera etapa del experimento (160 días), las ratas macho de los edulcorantes nutritivos fructosa, sacarosa, así como el edulcorante no nutritivo sacarina, presentaron una mayor actividad específica de la enzima ácido graso sintasa con respecto del grupo control. En ratas hembra, los edulcorantes nutritivos fructosa, sacarosa y glucosa, presentaron una mayor actividad específica de la ácido graso sintasa con respecto del grupo control.

En la segunda etapa del experimento (480 días), las ratas macho del grupo de fructosa fueron las que tuvieron el mayor incremento de la actividad enzimática a pesar de ser el de menor concentración entre los edulcorantes nutritivos (7% *versus* 10 y 14% con respecto a la sacarosa y la glucosa).

La tendencia general observada fue que los edulcorantes nutritivos incrementaron los niveles de la *FAS* en el hígado, lo cual concuerda con lo reportado previamente en la literatura. En cuanto los edulcorantes no nutritivos únicamente la sacarina provocó incrementos significativos en la actividad, aunque los mecanismos por los cuales la sacarina provocó dicho incremento no están aún elucidados; sin embargo, se ha reportado a través de diversos indicadores como los niveles de aspartato transaminasa (en inglés *AST*), que la sacarina provoca daños hepáticos. Los edulcorantes no nutritivos **no** son inertes pues alteraron el metabolismo hepático al incrementar los niveles de *FAS* y se observó a 480 días.

La tendencia de los niveles de *FAS* en los extractos hepáticos parece depender del sexo. En las ratas macho, las que ingirieron sacarina tuvieron niveles significativamente superiores al control. En contraparte, para las ratas hembra, el grupo que bebió sacarina fue el único grupo que no difirió del control, pero los otros edulcorantes artificiales (no nutritivos) fueron superiores al control.

La recomendación de la autora y los autores es continuar estudiando los efectos de estos aditivos químicos y edulcorantes nutritivos en alimentos y bebidas no alcohólicas para lograr reducir su consumo antes de que las personas, especialmente los niños y los adultos mayores que están consumiendo estos edulcorantes tengan después de unos años daños en su salud provocados por ellos.

## GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

Término	Significado
Acesulfame K	Ace de K o E950. Es un derivado del ácido acetoacético, y es la sal de potasio del 6-metil-1, 2,3-oxatiazina-4-(3 H)-1,2, 2-dióxido. Es 130-220 veces más dulce que el azúcar
<i>ALT</i>	Alanina transaminasa en inglés
ANDEVA ( <i>ANOVA</i> )	Análisis de varianza en español. Por sus siglas en inglés Analysis of variance. Técnica que permite calcular la probabilidad de encontrar medias muestrales dispares entre sí

<b>Término</b>	<b>Significado</b>
<i>AST</i>	Aspartato transaminasa en inglés
<i>ChREBP</i>	En inglés <i>Carbohydrate response element binding protein</i> . Proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos
CICUAL	Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio de la Facultad de Química de la UNAM. Creado con el propósito de promover y verificar el cuidado humanitario de los animales utilizados en la investigación biomédica
Esteatosis hepática	Es una enfermedad hepática grasa no alcohólica. Su prevalencia aumenta con la edad, la obesidad y está fuertemente asociada con la presencia de síndrome metabólico y aumento de la mortalidad cardiovascular y por enfermedades malignas. Se produce por una acumulación de triglicéridos en los hepatocitos relacionada con insulinoresistencia hepática y muscular (Graffigna et al., 2017)
<i>FAS</i>	En inglés <i>Fatty Acid Synthase</i> . Sintasa de ácidos grasos
Lipogénesis	La lipogénesis es un proceso metabólico que ocurre principalmente en el hígado y en el tejido adiposo y es estimulada por una dieta alta en carbohidratos y por la acción de la insulina. La lipogénesis se deriva principalmente de carbohidratos y es un contribuyente relativamente menor a las reservas de lípidos de todo el cuerpo, contribuyendo 1–3% del equilibrio total de grasa en los seres humanos que consumen una dieta típica (Tsiloulis y Watt, 2015)
MC MEDIA	Masa corporal promedio (Tablas 1a,b)
Mezcla comercial acesulfame-aspartame	Una combinación de aspartame y acesulfame cuya composición es de 1:2, respectivamente, 350 veces más dulce que el azúcar y un 75% más dulce que sus dos principales componentes por separado
MH MEDIA	Masa de hígado promedio (Tablas 1a,b)
MH/MC MEDIA	Proporción promedio de la masa del hígado con respecto a la masa corporal de cada espécimen (Tablas 1a,b)
mU	Miliunidad de actividad enzimática, cantidad de enzima que cataliza la conversión de un micromol de sustrato por minuto
m/v	Porcentaje de masa volumen
<i>NADPH</i>	Siglas en inglés para nicotinamida adenina dinucleótido fosfato ( <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i> )
Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa con un índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ; es una enfermedad crónica caracterizada por el almacenamiento en exceso de tejido adiposo en el organismo, acompañado de alteraciones metabólicas, que predisponen a la presentación de trastornos que deterioran el estado de salud
OMS	Organización Mundial de la Salud
<i>RIPA</i> ®	En inglés <i>radioimmunoprecipitation assay buffer</i> . La solución <i>RIPA</i> ® es una solución amortiguadora de lisis que extrae proteínas de manera eficaz a partir de células de mamíferos
rpm	Abreviatura de revolución por minuto. Unidad de frecuencia utilizada para expresar velocidad angular o el número de rotaciones completadas cada minuto por un cuerpo que gira
Sacarina	Sulfamida, cuyo átomo de hidrógeno es algo ácido y forma sales fácilmente. La sacarina es aproximadamente 300 veces más dulce que el azúcar, tiene un índice glucémico cero, pero presenta un gusto metálico en altas concentraciones
<i>SREBP1c</i>	En inglés <i>Sterol regulatory element-binding protein</i> . Proteína de unión al elemento regulador de los esteroides
Sucralosa	Es un compuesto de 1,6-dicloro-1,6-dideoxy- $\beta$ -D-fructofurano-sil-4-cloro-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopiranosido, obtenido por la halogenación selectiva de la

<b>Término</b>	<b>Significado</b>
Teklad Global 18S <sup>®</sup>	molécula de sacarosa. Es 600 veces más dulce que el azúcar Teklad Global 18% Protein Rodent Diet (Sterilizable), es una dieta de fórmula fija, esterilizable en autoclave, fabricada con ingredientes de alta calidad y diseñada para apoyar la gestación, la lactancia y el crecimiento de roedores Wistar (Envigo, 2015) que fue sustituida en las últimas ocho semanas del experimento por la dieta de características similares de composición y contenido energético disponible en México 500I Rodent Diet <sup>®</sup> al salir la empresa Envigo de México
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México

## RECONOCIMIENTOS

La autora y los dos autores 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, 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 último autor agradece al Conacyt la beca de posgrado concedida. La autora y los dos autores desean dar un reconocimiento especial a los académicos que fungieron como asesora y supervisor técnico de las tesis de nivel profesional de los dos primeros y tutora de maestría y doctorado para el tercer autor y asesor en estas investigaciones, 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 los dos autores.

## REFERENCIAS

- Andrejić, B.M., Mijatović, V.M., Samojlik, I.N., Horvat, O.J., Čalasan, J.D., Đolai, M.A. 2013. The influence of chronic intake of saccharin on rat hepatic and pancreatic function and morphology: Gender differences. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 13(2):94-99. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2013.2372>.
- Azeez, O.H., Alkass, S.Y., Persike, D.S. 2019. Long-term saccharin consumption and increased risk of obesity, diabetes, hepatic dysfunction, and renal impairment in rats. *Medicina (Lithuania)*. 55(10):681. <https://doi.org/10.3390/medicina55100681>
- Barrera-Cruz, A., Rodríguez-González, A., Molina-Ayala, M. 2013. Escenario actual de la obesidad en México. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 51(3):292-299. [https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=41704#:~:text=Actualmente%2C%20M%C3%A9xico%20ocupa%20el%20segundo,Jap%C3%B3n%20o%20Corea%20\(4%20%25\)](https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=41704#:~:text=Actualmente%2C%20M%C3%A9xico%20ocupa%20el%20segundo,Jap%C3%B3n%20o%20Corea%20(4%20%25)).
- Bernal-Reyes, R. 2012. Hígado graso, esteatohepatitis alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica. *Revista de Gastroenterología de México*. 77(1):84-86. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2012.07.032>
- Berrios-Roque, A.S. 2021. Efecto del consumo crónico de edulcorantes calóricos sobre los patrones de ganancia corporal, el consumo de alimentos y bebida y la ingesta energética de ratas Wistar durante la etapa de crecimiento (destete a 165 días). Tesis de Química de Alimentos. Facultad de Química, UNAM. Defensa: Julio 02, 2021 (virtual). Ciudad de México, México. [www.132.248.9.195/ptd2021/septiembre/0814811/Index.html](http://www.132.248.9.195/ptd2021/septiembre/0814811/Index.html)
- Bray, G.A., Nielsen, S.J., Popkin, B.M. 2004. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 79(4):537-543. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.4.537>
- Bulman, J.F., Navarro-Arroyo, J., Díaz-Greene, E., Guzmán-Valdivia, G., Rodríguez-Weber, F. 2018. Ingesta de edulcorantes no nutritivos en tres poblaciones distintas de adultos en México. *Revista Chilena de Nutrición*. 45(1):45-49. [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182018000100045](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182018000100045)

- Busto-Bea, V., Herrero-Quirós, C. 2015. Información al paciente. Pruebas de función hepática: B, AST, ALT, FA y GGT. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 107(10):648. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082015001000017&lng=es&tng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015001000017&lng=es&tng=es)
- Cecchini, M., Sassi, F., Lauer J., Lee, Y., Guajardo-Barron, V., Chisholm, D. 2010. Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: Health effects and cost-effectiveness. *Lancet*. 376:1775-1784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61514-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61514-0)
- DOF. 1999. NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción cuidado y uso de animales de laboratorio. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México. Estados Unidos Mexicanos.
- Durán-Domínguez-de-Bazúa, M.d.C. 2020. Alimentos chatarra y las bebidas endulzadas en los tiempos del Covid-19 / *Junk Foods and Sweetened Drinks in the Times of Covid-19*. RD-ICUAP. 6(18)1-16. ISSN: 2448-5829 (Online). <http://rd.buap.mx/ojs-dm/index.php/rdicuap/article/view/240/214>
- Durán-Domínguez-de-Bazúa, M.d.C. 2017. Aditivos: Negocios a la Moda. Parte IV. María del Carmen Durán-Domínguez-de-Bazúa. RD-ICUAP. 3(2)1-31. ISSN: 2448-5829 (Online). <https://icuap.buap.mx/sites/default/files/Revistas/A%C3%B1o%203%2C%20No.%202/Temas/aditivos.pdf>
- ENVIGO. 2018. HsdHan@: WIST Production Facility 610 Jerusalem, IL, EE. UU. <https://www.envigo.com/assets/docs/growth-curves/israel/hsdhanwist.pdf>
- Femi-Oloye, O.P., Owoloye, A., Olatunji-Ojo, A.M., Abiodun, A.C., Adewumi, B., Ibitoye, B.O., Oloye, F.F., Izegaegbe, J.I., Adebayo, T.M., Adedaja, A.J., Oginni, O.P., Gbore, F.A., Akinwumi, F.O. 2020. Effects of commonly used food additives on haematological parameters of Wistar rats. *Heliyon*. 6(10): e05221. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05221>
- Graffigna, M., Catoira, N., Soutelo, J., Azpelicueta, A., Berg, G., Perel, C., Migliano, M.E., Aranguren, M., Musso, C., Farias, J. 2017. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 54(1):37-46. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-endocrinologia-metabolismo-185-articulo-diagnostico-esteatosis-hepatica-por-metodos-S0326461016300651>
- Harari, Y.N. 2022. *Imparables / Unstoppable us*. Penguin Random House Grupo Editorial. Pp. 79-81. Ciudad de México, México.
- Hui, Y.S., Bin, W.L., Fong, C.F. 2014. Metabolism of hexoses. En *Dietary 'sugars'<sup>6</sup> and health*. Goran, M.I., Tappy, L., Lê, K., eds. CRC Press, pp. 157-168. Boca Raton, EE. UU.
- Hudgins, L.C., Baday, A., Hellerstein, M.K., Parker, T.S., Levine, D.M., Seidman, C.E., Neese, R.A., Tremaroli, J.D., Hirsch, J. 2008. The effect of dietary carbohydrate on genes for fatty acid synthase and inflammatory cytokines in adipose tissues from lean and obese subjects. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 19(4):237-245. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2007.02.013>
- Keim, N.L., Havel, P.J. 2013. Fructose: Absorption and metabolism. En *Encyclopedia of Human Nutrition*, Caballero, B., ed. Academic Press, 3<sup>rd</sup> ed. Vol. 2, pp. 361-365. Nueva York, EE. UU. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375083-9.00128-8>
- Koteish, A., Diehl, A.M. 2001. Animal models of steatosis. En *Seminars in liver disease*. Thieme Medical Publishers. Vol. 21, No. 01, pp. 089-104. New York, EE. UU. <https://doi.org/10.1055/s-2001-12932>
- Kruger, N. 2009. The Bradford Method for Protein Quantitation. En *The Protein Protocols Handbook*. Walker, J., ed. 3a edición. Humana Press, pp. 17-25. Hatfield, Reino Unido. <https://doi.org/10.1385/0-89603-268-x:9>
- Kumamoto, R., Uto, H., Oda, K., Ibusuki, R., Tanoue, S., Arima, S., Moriuchi, A. 2013. Dietary fructose enhances the incidence of precancerous hepatocytes induced by administration of diethylnitrosamine in rat. *European Journal of Medical Research*. 18(1):54-62. <http://www.eurjmedres.com/content/18/1/54>
- Manzur-Jattin, F., Morales-Núñez, M., Ordosgoitia-Morales, J., Quiroz-Mendoza, R., Ramos-Villegas, Y., Corrales-Santander, H. 2020. Impacto del uso de edulcorantes no calóricos en la salud cardiometabólica. *Revista Colombiana de Cardiología*. 27(7):103-108. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.11.003>
- Martínez, C., González, E., García, R. S., Salas, G., Constantino-Casas, F., Macías, L., Durán-de-Bazúa, C. 2010. Effects on body mass of laboratory rats after ingestion of drinking water with sucrose, fructose, aspartame, and sucralose additives. *Open Obes. J.* 2:116-124.
- Mendoza-Pérez, S. 2021. Efecto de la ingesta de diferentes edulcorantes sobre la liberación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP y su efecto sobre la lipogénesis a largo plazo. Tesis de Doctorado en Ciencias. Facultad de Química, UNAM, Ciudad de México, México. Defensa: Octubre 29, 2021. [132.248.9.195/ptd2021/septiembre/0815503/Index.html](https://132.248.9.195/ptd2021/septiembre/0815503/Index.html)
- Mendoza-Pérez, S. 2017. Efecto de la ingesta de diferentes edulcorantes sobre la liberación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP y su efecto sobre la lipogénesis a largo plazo. Tesis de Maestría en Ciencias. Facultad de Química, UNAM, Ciudad de México, México. Defensa: Marzo 14, 2017. <http://132.248.9.195/ptd2017/febrero/0755418/Index.html>
- Moore, J.B., Gunn, P.J., Fielding, B.A. 2014. The role of dietary 'sugars'<sup>7</sup> and *de novo* lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 6(12):5679-5703. <https://doi.org/10.3390/nu6125679>
- Nepokroeff, C.M., Lakshmanan, M.R., Porter, J.W. 1975. Fatty acid synthase from rat liver. En: *Methods in Enzymology*. Lowenstein, J.M., ed. 35:37-44. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(75\)35136-7](https://doi.org/10.1016/0076-6879(75)35136-7)
- Olguín-B., M.C., Posadas-R., M.D., Revelant-Z., G.C., Labourdette, V., Marinozzi-T., D.O., Venezia-N., M.R., Zingale-V., M.I. 2015. Efectos del consumo elevado de fructosa y sacarosa sobre parámetros metabólicos en ratas obesas y diabéticas. *Revista Chilena de Nutrición*. 42(2): 151-156.
- OMS. 2020. Obesidad y "sobrepeso"<sup>6</sup>. [En línea] (Actualizado el 1 de abril del 2020). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Último acceso 19 de noviembre de 2020].

<sup>6</sup> The word 'sugars' should be replaced by glucids by the authors since glucids are derived from glucose not from sucrose (sucrose or cane or beet sugar is a glucid too) [Note of the editors]

<sup>7</sup> See previous footnote

- 
- Olguín-B., M.C., Posadas-R., M.D., Revelant-Z., G.C., Labourdette, V., Marinozzi-T., D.O., Venezia-N., M.R., Zingale-V., M.I. 2015. Efectos del consumo elevado de fructosa y sacarosa sobre parámetros metabólicos en ratas obesas y diabéticas. *Revista Chilena de Nutrición*. 42(2):151-156. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182015000200006>
- OMS. 2023. Estadísticas de salud mundial 2023 de la OMS. <https://amiif.org/estadisticas-de-salud-mundial-2023-de-la-oms/>
- Rosas-Aguilar, D.L. 2022. Efecto del consumo crónico de edulcorantes sobre los niveles de actividad de la enzima ácido graso sintasa (*FAS*) en tejido hepático de modelos animales. Tesis profesional de Química de Alimentos. Facultad de Química, UNAM, Ciudad de México, México. Defensa: Octubre 14, 2022. 132.248.9.195/ptd2022/junio/0826609/Index.html
- Softic, S., Cohen, D., Kahn, R. 2016. Role of dietary fructose and hepatic *de novo* lipogenesis in fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 61(5):1282-1293. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4054-0>.
- Stanhope, K.L., Schwarz, J.M., Keim, N.L., Griffen, S.C., Bremer, A.A., Graham, J.L., Hatcher, B., Cox, C.L., Dyachenko, A., Zhang, W., McGahan, J.P., Seibert, A., Krauss, R.M., Chiu, S., Schaefer, E.J., Ai, M., Otokozawa, S., Nakajima, K., Nakano, T., Beysen, C., Hellerstein, M.K., Beglund, L., Havel, P.J. 2009. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight<sup>9</sup>/obese humans. *J. Clin. Invest.* 119(5):1322-1334. doi: 10.1172/JCI37385.
- 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(7521):181-186. <https://doi.org/10.1038/nature13793>
- Swithers, S., Martin, A., Davidson, T. 2010. High-Intensity sweeteners and energy balance. *Physiology & Behavior*. 100(1):55-62. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.12.021>
- Tappy, L., Egli, L., Tran, C. 2014. Metabolism of nutritive sweeteners in humans. En: *Fructose, High Fructose Corn Syrup, Sucrose and Health*. Rippe J., ed. Humana Press, pp. 35-50. New York, EE. UU.
- Tsiloulis, T., Watt, M.J. 2015. Exercise and the regulation of adipose tissue metabolism. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 135:175-201. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.06.016>.
- Vega-Jiménez, J.A. 2019. Uso de un modelo animal para evaluar la ingestión crónica de edulcorantes hipocalóricos: Mediciones de colesterol, triglicéridos y glucosa en suero sanguíneo. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM. Ciudad de México, México.

---

<sup>8</sup> El peso y la masa de un cuerpo no son sinónimos. El peso es la fuerza ejercida sobre un cuerpo y en el Sistema Internacional, S.I., de unidades se mide con el newton, N. La masa es la propiedad de un cuerpo y en el S.I. se mide con el kilogramo, kg [Nota de las(os) editores(as)]

<sup>9</sup> Ver nota al pie anterior