

# Efecto de los edulcorantes en el sobrepeso y obesidad en ratones

Cecilia Martínez Castillo  
Biología V. Facultad de Medicina  
y ENP Plantel 5 “José Vasconcelos”

## Introducción

---

Los carbohidratos son un componente importante de la alimentación, en las reservas de energía del cuerpo y en las estructuras celulares; junto con las grasas, aportan el consumo calórico diario, lo que sugiere un impacto en el desarrollo de la obesidad y puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades.

La obesidad es un padecimiento crónico, complejo y multifactorial caracterizado por la acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo, hipertrofia general del tejido adiposo y los órganos periféricos del cuerpo (Rupérez AI, et al., 2014). La obesidad es un desequilibrio energético donde los alimentos que se ingieren incluyen más calorías de las que utilizan, y es un problema de salud pública con un impacto negativo sobre la calidad de vida. Como una enfermedad crónica y multifactorial originada por la interacción de varias causas, también ejerce influencia la aparición de nuevos e inadecuados hábitos de alimentación y el sedentarismo, por ello se asocia con otras enfermedades crónicas o co-mórbidas como la diabetes, la artrosis, la hipertensión arterial, la insulinoresistencia, la deslipidemia o el síndrome de apnea-hipopnea del sueño, además de la alta tasa de mortalidad que genera (Albert, et al., 2005). Para identificar la obesidad la Organización Mundial de la Salud (OMS) estandarizó un sistema de ponderación del cuerpo, el índice de masa corporal (IMC), que establece la relación entre la masa y la talla. La ecuación para calcular el IMC es: masa corporal (“peso”, expresada en kilogramos) dividida entre el cuadrado de la estatura (expresada en metros,  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), como se enuncia en las ecuaciones 1 y 2.

Ecuaciones:

$$1. \text{ IMC} = \frac{\text{Masa (kg)}}{[\text{Estatura (m)}]^2}$$

$$2. \text{ IMC} = \text{kg}/\text{m}^2$$

De acuerdo con el IMC, la obesidad se define como un valor IMC superior a 30 y el sobrepeso superior a 25 (cuadro 1). De acuerdo con este IMC se reconocen cinco categorías de obesidad.

**Cuadro I.** Ponderación del índice de masa corporal en humanos.

INDICE DE MASA CORPORAL	
Insuficiencia ponderal	<18.5
Intervalo normal	18.5 – 24.9
Sobrepeso	≥25.0
Pre-Obesidad	25 – 29.9
Obesidad clase I	30.0 – 34.9
Obesidad clase II	35.0 – 29.9
Obesidad clase III	≥40.0

## Marco teórico

La obesidad es un problema de salud pública, se requiere restaurar el balance de energía a un estado en que el consumo y la producción de calorías sean iguales, y mantener el peso a través de la actividad física; ambos son dos componentes del balance energético sobre el que los individuos tienen el control. Los productos bajos en calorías se desarrollaron inicialmente para personas diabéticas o con problemas de salud, y en un intento por limitar estos problemas, perder o regular la masa corporal y las consecuencias que tiene para la salud humana, la demanda ha aumentado en los últimos 35 años (Sandrou y Arvanitoyannis, 2000). Asociado a esto, la dieta ha cambiado, incluyendo variaciones en contenido de grasa, de hidratos de carbono y la composición. El aumento de la adición de nutrientes, y los nuevos patrones debidos a los estilos de vida y actitudes hacia la comida. Durante este mismo periodo, la prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha incrementado de 30 a 70% (Anderson et al., 2012). Estos productos tienen sabor dulce y pueden sustituir a la sacarosa; de ahí su nombre de sustitutos del azúcar o edulcorantes, los cuales pueden ser naturales, o sintéticos como la sacarina, la sucralosa u otros. A continuación se describen algunos de los aditivos con sabor dulce que son importantes: la sacarosa, la fructuosa y la sucralosa.

**Sacarosa.** Es el azúcar común obtenido de la caña de azúcar, la remolacha azucarera, o de la miel. Es un disacárido formado por alfa-glucopiranososa y beta-fructofuranosa, de fórmula molecular  $C_{12}H_{22}O_{11}$ , no tiene poder reductor sobre el reactivo de Fehling y el reactivo de Tollens. Tiene propiedades físicas de cristal, transparente o color blanco, inodoro, de sabor dulce (puede inducir a un consumo exagerado). Algunas de sus propiedades químicas son: es miscible en agua, un pH a 25° C de 7,0, una densidad a 20 °C de 1,012 g/mL, no es combustible, la temperatura de ebullición es a 100°C, el punto de fusión es de 160 a 180 °C, es higroscópica cuando está dividida finamente, y puede absorber hasta un 1% de humedad. Los ácidos y la invertasa, enzima de la levadura la hidrolizan en glucosa y fructosa. Es fermentable pero resiste la descomposición bacteriana en alta concentración. Al llegar al estómago sufre una hidrólisis ácida y una parte se desdobla en sus componentes glucosa y fructosa, por la acción de las enzimas sacarasa o la isomaltasa (glucosidasas) localizadas en la membrana celular de las

microvellosidades del duodeno. Como resultado, las moléculas de glucosa y fructosa se absorben hacia el torrente sanguíneo. El resto pasa al intestino delgado, es de digestión fácil y no genera productos tóxicos del metabolismo. Se considera el mejor nutriente para el humano. La sacarosa contiene 3,94 kilocalorías/g, o 17 kJ/g. (Berg, et al., 2008). Se asume que el índice glicémico es elevado y después de su consumo, incrementa la glicemia en sangre, induciendo una alta secreción de insulina, por lo tanto, puede ser dañina para la salud. En la actualidad se sugiere el consumo limitado (Berg, et al., 2008).

**Fructuosa.** La fructosa, o levulosa, es un azúcar encontrado en los vegetales, las frutas y la miel. Es un monosacárido con la misma fórmula empírica que la glucosa  $C_6H_{12}O_6$  pero con diferente estructura, es un isómero, una hexosa. Es una cetohexosa de la serie D. Su nombre sistemático es 1,3,4,5,6pentahidroxil-2-hexanona. Su poder energético es de 4 kilocalorías/g. Todas las frutas naturales tienen fructosa además de la glucosa, se puede extraer y concentrar para hacer un azúcar alternativo. Se ha utilizado como edulcorante para los diabéticos y se asocia como causa de la obesidad. En el metabolismo se fosforila por la eliminación de los grupos fosfato del adenosíntrifosfato (ATP) que se transforma en adenosínmonofosfato, posteriormente en inositolmonofosfato y termina degradado a ácido úrico. Su uso como endulzante es reciente, extendiéndose a partir de la década de 1970, y se puede desarrollar intolerancia a la fructuosa.

**Sucralosa.** La sucralosa es un edulcorante, un excipiente en medicamentos, un aditivo en la elaboración de alimentos y bebidas, y es 600 veces más dulce que la sacarosa. Es una mezcla de dextrosa, maltodextrina (categorizada como fibra) y sucralosa; cada 10 g contienen 9.00 g de carbohidratos que incluyen 8.03 g de azúcares (dextrosa) y 0.96 g de almidón, la maltodextrina. La equivalencia de 10 g de sucralosa tiene 33 kilocalorías comparado con 39 kilocalorías en un peso igual de azúcar. Las calorías de la sucralosa provienen de los carbohidratos, y no de la sucralosa. Se cree que es estable al calentarse y la FDA aprobó la sucralosa en 1998 (Aldeeb OA, et al., 2013). Se produce a partir de sacarosa sustituyendo con Cl, 3 tres átomos de C en 3 grupos hidroxilo, es organoclorado, interactúa con sensores químicos que dan la dulce sensación del gusto; la leptina, que es una hormona del tejido adiposo y funciona como una señal aferente en la retroalimentación negativa que mantiene la constancia relativa de la masa de tejido 1998 (Aldeeb, et al., 2013). El mecanismo es que la leptina informa al cerebro sobre la cantidad de energía del cuerpo y es necesaria para mantener el equilibrio de glucosa y un peso corporal normal. Los ratones que carecen de leptina desarrollan obesidad, diabetes e inactividad, entre otros síntomas (Aldeeb, et al., 2013).

## Objetivo

---

Observar el efecto de edulcorantes en la obesidad en ratones hembra, de la Cepa CD-1.

## Aprendizajes esperados

Estructura, función y metabolismo de carbohidratos, y la relación con el sobrepeso y la obesidad.

## Hipótesis

Si los animales consumen edulcorantes, entonces la masa corporal se mantendrá estable.

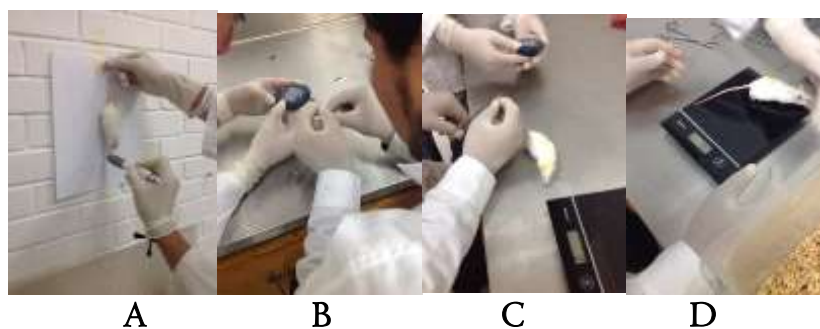
## Material y métodos

Se utilizaron ratones hembras de 12 semanas de edad de 25 g, mantenidos en el bioterio del Departamento de Microbiología y Parasitología, de la Facultad de Medicina, UNAM, a temperatura constante de  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ . Los animales se mantuvieron en jaulas de acrílico con tapa de rejilla metálica, con pajilla estéril de madera la cual se cambió cada 48 h, con un fotoperiodo de 12 h luz/oscuridad. Se alimentaron con libre acceso a 200 gr de tabletas purina (Purina de México, SA de CV) y agua (*ad libitum*) en botellas de 350 ml con bebedero de aluminio. Antes de iniciar el tratamiento se desparasitaron con una suspensión de Abendazol de 250 mg/ml por vía oral, en dosis de 1 mg/g de peso durante 5 días. Después se determinó el peso, la talla y los niveles de glucosa en circulación a todos los animales y se calculó el IMC utilizando las ecuaciones 1 y 2. La glucosa en sangre se midió con un glucómetro digital Roche Accu Check Performa y tiras reactivas colocando una gota de sangre en la tira reactiva por un corte en el extremo distal de la cola y la lectura se obtuvo en 5 s. La talla se midió desde el extremo distal de la cola a la punta de la nariz, colocando cada animal en posición vertical sobre una hoja tamaño carta, donde se marcaron las tallas y posteriormente se ponderaron con una regla de 30 cm. Los edulcorantes se prepararon en agua estéril en una concentración de 5%, empleando sacarosa 100%, sacarosa 50%, sucralosa y fructuosa (ver cuadro 1 y figura 1). Se formaron 5 grupos de dos animales cada uno, el control negativo lo constituyó un grupo de animales que recibió *ad libitum* sin adición de edulcorante. El consumo se mantuvo constante durante 21 días.

**Cuadro 2.** Se emplearon los sustitutos de azúcar de uso común.

GRUPOS	JAULA 1	JAULA 2	JAULA 3	JAULA 4	JAULA 5
Edulcorante	Control sin sustituto	Sacarosa 100%	Sucralosa (Splenda)	Sacarosa 50% (Azúcar light)	Fructuosa (Selecto)

Los registros se realizaron cada 24 h midiendo todos los parámetros y se calcularon los índices de masa corporal de los animales antes y al final del ensayo utilizando las ecuaciones 1 y 2.



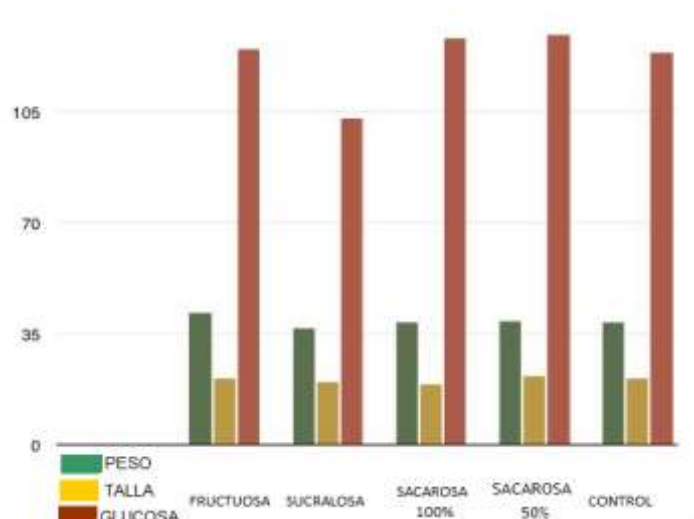
**Figura I.** Determinación de la talla; **A.** glucosa en circulación, **B.** por el corte del extremo caudal de la cola **C.** y peso de los ratones **D** en una balanza digital.

## Resultados e interpretación

El manejo de los animales se realizó de acuerdo con lo establecido por la normatividad nacional e internacionalmente para ello. Los ratones antes del tratamiento tuvieron en promedio un peso de 37.36 g, una talla de 20.4 cm y niveles de glucosa entre 70 y 118.8 mg/dl, considerándose normoglicémicos, aceptando como glicemia normal entre 70 y 200 mg/dL (Murillo et al, 2006). Después del tratamiento el incremento en el peso fue de 4.7 g más en los animales que recibieron sacarosa 50%, con respecto al promedio de todos los grupos y un aumento de 2.9 g de su peso inicial. Este mismo grupo tuvo el mayor crecimiento respecto al promedio con un incremento de 2.2 cm y 2.1 g con respecto a los otros animales tratados con edulcorantes. Los niveles de glucosa en circulación muestran que estos animales no incrementaron su nivel de glucosa, contrariamente a lo esperado el valor final estuvo 3.7 mg/dl debajo del valor inicial y un consumo de *ad libitum* moderado de 48.3 ml promedio (gráfica I).

Se manifiesta un decremento en los niveles de glucosa en circulación de los animales que consumieron edulcorantes como la sacarosa 50% con -3.7 mg/dl, la sucralosa -9 mg/dl y la fructuosa con una reducción de -12.8 mg/dl.

En animales normoglicémicos, aceptando como glicemia normal entre 70 y 200 mg/dL (Murillo et al, 2006, el consumo de alimento fue mayor en los animales que recibieron fructuosa con un promedio de 25.5 g y los que mayor consumo de *ad libitum* realizaron fueron aquellos a los que se les proporcionó sacarosa 100% con un promedio de 93.5 ml. Sin embargo, no se observa sobrepeso u obesidad en estos animales, ya que el peso mayor se hizo presente en los animales que comieron más y recibieron fructuosa (gráfica I). Lo que puede interpretarse que un consumo moderado de sacarosa puede favorecer el desarrollo de los animales.



**Gráfica I.** Se muestran los valores de pesos normales y experimentales. En naranja, los valores iniciales y en azul valores al finalizar en ensayo después de administrar edulcorantes al 5%.

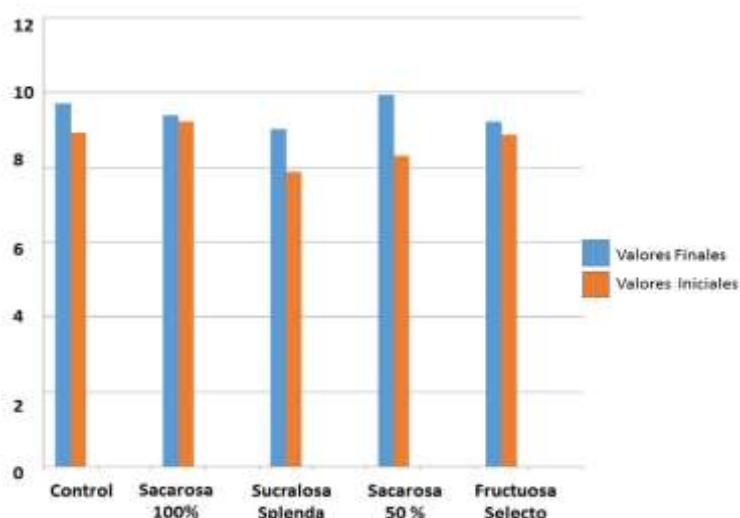
El resto de los animales se mantuvo en un peso promedio cercano, excepto el grupo que recibió sucralosa que no incrementaron el peso desde el inicio al final del protocolo, en orden creciente se encontró que el IMC fue de la siguiente forma: >sucralosa>fructuosa >sacarosa 100%,sacarosa 50% = >animales control; estas diferencias correlacionan con los niveles de glucosa en circulación e indicaría que la sacarosa pudiera tener influencia en la generación de sobrepeso y obesidad en ratones, considerando que la concentración de edulcorantes fue de 5% (gráfica I). En las pruebas se realizó comparaciones mediante un análisis de varianza (ANOVA).

Existe controversia sobre el efecto que ocasiona el consumo de los diferentes aditivos dulces: la sacarosa se relaciona con caries, diabetes, obesidad, arteriosclerosis y otras patologías. Los resultados obtenidos en ratón muestran una reducción en la talla de los animales con respecto al consumo de otros endulzantes, los cuales son muy cercanos a los valores obtenidos en animales que consumieron sucralosa. La fructuosa se metaboliza y conserva, en parte, por el hígado en forma de glucógeno, a diferencia la glucosa que se absorbe instantáneamente produciendo una subida y una bajada rápida de energía. Sin embargo, puesto que la fructosa acaba transformándose en glucosa produciendo una elevación glucémica en sangre, ya no se considera un edulcorante recomendable para las personas con diabetes (Chan et al., 2014).

Se pensó que la fructosa podía sustituir a la glucosa, ya que endulza más y tiene menor poder calórico (400 kcal por cada 100 gramos). Resultados con ratones muestran que el consumo moderado de los sustitutos de sacarosa, fructuosa y la sucralosa favorecen un peso bajo. Sin embargo, en 1980 se asoció la dieta rica en fructosa la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la obesidad, elevación de colesterol y triglicéridos, y la gota (Chan et al., 2014). La causa subyacente parece ser que la metaboliza el hígado, a diferencia de la glucosa, que se metaboliza por todas (Levi y Werman, 1998) cuando la fructosa llega al hígado, éste cesa su

actividad y se dedica en exclusiva al metabolismo de la fructosa (Alwahsh et al., 2014). Cesa la actividad digestiva habitual del organismo, llevando a niveles más elevados de glucemia en sangre y reduciendo los niveles de insulina y leptina.

Como la insulina y la leptina inhiben el apetito, la ingesta de fructosa es incapaz de saciar el apetito, el individuo se ve forzado a ingerir más alimentos, en muchos casos que contienen también fructosa. Estas consideraciones correlacionan con lo observado en este ensayo, ya que los animales que ingirieron mayor cantidad de alimento fueron los que recibieron fructuosa. De esta forma, la fructosa se ha ligado a la obesidad (Levi y Werman, 1998).



**Gráfica 2.** Valores de IMC de ratones de acuerdo con el edulcorante recibido. El verde corresponde al peso, naranja a la talla y el vino al índice glicémico.

El control de peso ejercido por este aditivo y los resultados obtenidos sobre el peso podrían estar relacionados con la baja concentración empleada de 5%. Cuando se consume en cantidades moderadas, la fructosa aumenta la síntesis de ácidos grasos (palmitato), mientras que en el ayuno las acilcarnitinas de cadena larga se incrementan después de ingerir tanto la fructosa y la sacarosa, lo que indica un flujo de  $\beta$ -oxidación alterada (Hochuli et al., 2014, Lê y Tappy. 2006).

**Cuadro 2.** Consumo de alimento y agua (*ad libitum*)

Ratón	Parámetro	Alimento (g)			Agua ml		
		Inicial	Final	Promedio	Inicial	Final	Promedio
I y 2	Control	21.6	22.5	23.5	36	42.5	39.1
3 y 4	Sacarosa 100%	21.8	23	20.5	64.5	122	93.5
5 y 6	Sucralosa (Splenda)	20.3	26.5	19	23.5	23.5	28.6
7 y 8	Sacarosa 50%	19.8	18	17.5	37.5	37.5	48.3
9 y 10	Fructuosa (Selecto)	22.8	25	25.5	56.5	16.5	42.1

Respecto a la ingestión oral de sucralosa, ésta no aumenta las concentraciones plasmáticas de algunos compuestos que reducen el apetito en sujetos sanos, y no

tiene efecto sobre la secreción de la insulina o el apetito (Ford et al., 2011). Existen otros aditivos dulces que contienen polioles con o sin azúcares (Fitch y Keim, 2012). La mayoría de productos no calóricos se mezclan con dextrosa y maltodextrina para aumentar el volumen. La dextrosa y maltodextrina son carbohidratos que proveen calorías, de los que 10 g de edulcorante bajos en calorías proporcionan de 33 a 36 kilocalorías comparado con 39 kilocalorías del azúcar. Por peso, estos edulcorantes pueden reducir las calorías 10 o 15% en comparación con el azúcar. Sin embargo, estos sustitutos del azúcar reducen las calorías aproximadamente un 80%, ya que, en el caso de Splenda, un paquete que contiene 1 gramo de producto (3.3 kilocalorías) tiene la dulzura equivalente a una cucharada de azúcar (4.2 g y 16.3 kilocalorías). Los empaques de estos edulcorantes con menos de 5 calorías por porción, pueden tomar ventaja de las reglas que permiten redondeo y reducirlos a cero. De esta manera los productos pueden anunciarse como productos "sin calorías". Se espera que las bebidas con edulcorantes no calóricos ayudan a perder peso, pero los estudios epidemiológicos reportan que el consumo de refrescos dietéticos está asociado con el desarrollo del síndrome metabólico (Lutsey et al., 2008). El consumo de edulcorantes no calóricos disocia la sensación gustativa como un predictor del contenido calórico o nutricional de los alimentos. Experimentos han demostrado que la reducción de la correlación entre el sabor dulce y el contenido calórico de los alimentos con edulcorantes artificiales en ratas aumentó la ingesta calórica, el peso corporal y la adiposidad (Swithers y Davidson, 2008). Estos reportes sugieren que el consumo de productos con edulcorantes artificiales puede causar el aumento del peso corporal y la obesidad al interferir con el equilibrio fundamental de los procesos fisiológicos mediados por los receptores del gusto cuando se consumen en grandes cantidades debido a la composición química (Ludwig, 2013; Sievenpiper, 2014).

Finalmente, se estudia la señalización de la leptina y ésta actúa directamente en una zona del cerebro, en el núcleo arqueado del hipotálamo para controlar los niveles de insulina y de glucosa en el flujo sanguíneo. Las neuronas del núcleo también participan en la acción hormonal en la actividad física. Los receptores de leptina en el núcleo son responsables de cerca del 25% de los efectos hormonales en el peso corporal, lo que sugiere otras regiones cerebrales importantes para esta función hormonal. La estrategia experimental reactiva unilateralmente los receptores de leptina en el núcleo de ratones en los que de otra manera se había bloqueado todo funcionamiento de los receptores de la leptina. A las 12 semanas de edad, los ratones con la actividad receptora restaurada tuvieron un decremento en el peso total debido a una reducción del tejido adiposo, en comparación con aquellos que carecían de actividad de los receptores de leptina (Wu et al., 2014). La sucralosa no es inerte cuando se calienta, libera cloropropanoles (dioxinas), carcinógenos conocidos y un componente del Agente Naranja. La sucralosa destruye importantes bacterias útiles en el tracto gastrointestinal, altera la glucosa, insulina y GLP-I. (Bannach et al., 2009).



## Conclusiones

---

Los animales experimentales mostraron un incremento ligero en el IMC, en el peso, y en los niveles de glucosa en circulación frente al consumo de sacarosa baja en calorías. El consumo de edulcorantes no metabolizables como la sucralosa favoreció la regulación de dichos parámetros, arrojando IMC, peso y glucosa circulante menores. Sin embargo, se observó una reducción en el crecimiento de los animales. Se detectó un mayor consumo de fructuosa, que de acuerdo con los reportes, tiene alto riesgo radicado en el metabolismo y para el humano compromete la salud, mientras que el consumo de sucralosa en personas normales conlleva menores peligros. Sin embargo, en personas con síndrome metabólico, diabetes, enfermedad cardiovascular y otras, se recomienda la restricción en el consumo de azúcares y aditivos ya que vienen suplementados con glucosa (Schiffman, 2013). Los consumidores sanos pueden disfrutar de manera segura los edulcorantes nutritivos y edulcorantes no nutritivos si se consumen dentro de un plan de alimentación con las recomendaciones de nutrición y la ingesta dietética adecuadas, así como con los objetivos de salud individuales y las preferencias personales. La preferencia por el sabor dulce es innata y los edulcorantes pueden aumentar el placer de comer. Los edulcorantes nutritivos contienen hidratos de carbono y proporcionan energía, se producen naturalmente en los alimentos o se pueden añadir en el procesamiento de alimentos o por los consumidores. Un mayor consumo de azúcares añadidos se asocia con un mayor consumo de energía y menor calidad de la dieta, lo que puede aumentar el riesgo de obesidad, prediabetes, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. La hipótesis planteada al inicio del protocolo fue aceptada.

## Perspectivas

---

Se necesitan estudios en el modelo murino utilizando otras concentraciones de los productos probados, incrementar el tiempo del estudios y correlacionar con estudios en humanos para delinear los efectos de los azúcares y sustitutos. Será conveniente ampliar la muestra de animales y realizar análisis estadístico para valorar la validez del protocolo.

## Bibliografía

---

- ❖ Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J. The metabolic syndrome --a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366 (9491): 1059-62.
- ❖ Alwahsh, S. M., Xu, M., Seyhan, H. A., Ahmad, S., Mihm, S., Ramadori, G., Schultze, F. C. Diet high in fructose leads to an overexpression of lipocalin-2 in rat fatty liver. *World J Gastroenterol*. 2014. 21; 20(7): 1807-21.

- ❖ Aldeeb, O. A., Mahgoub, H., Foda, N. H. Sucralosa. Perfiles de drogas sustitutas excip. *Relat Methodology*. 2013; 38:423-62.
- ❖ Anderson, H. G., Foreyt, J., Sigman-Grant, M. y Allison, D. B. The Use of Low-Calorie Sweeteners by Adults: Impact on Weight Management *J. Nutr.* 142: 1163S - 1169S, 2012.
- ❖ Bannach, G., Almeida, R. R., Lacerda, L.G., Schnitzler E. y Ionashiro M. Thermal stability and thermal decomposition of sucralose. *Ecl. Quím.*, São Paulo, 34(4): 21-26, 2009.
- ❖ Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L. 2008. Versión española, Macarulla, J. M., Reverté, España.
- ❖ Chan, T. F., Lin, W. T., Chen, Y. L., Huang, H. L., Yang, W. Z., Lee, C. Y., Chen, M. H., Wang, T. N., Huang, M. C., Chiu, Y. W., Huang, C. C., Tsai, S., Lin, C. L., Lee, C. H. Elevated serum triglyceride and retinol-binding protein 4 levels associated with fructose-sweetened beverages in adolescents. *PLoS One*. 2014 Jan 27; 9(1).
- ❖ Domingos, A. I., Sordillo, A., Dietrich, M. O., Liu, Z. W., Tellez, L. A., Vaynshteyn, J., Ferreira, J. G., Ekstrand, M. I., Horvath, T. L., de Araujo I. E., Friedman, J. M. Hypothalamic melanin concentrating hormone neurons communicate the nutrient value of sugar. *Elife*. 2013 31; 2:e01462.
- ❖ Domingos, A. I., Vaynshteyn, J., Voss, H. U., Ren, X., Gradinaru, V., Zang, F., Deisseroth, K., de Araujo, I. E., Friedman, J. Leptin regulates the reward value of nutrient. *Nat. Neurosci.* 2011; 14(12):1562-8.
- ❖ Fitch, C., Keim K. S. Position of the Academy of nutrition and Dietetics: use of nutritive and non nutritives sweeteners. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2012;112(5):739-58.
- ❖ Ford, H. E., Peters, V., Martin, N. M., Sleeth, M. L., Ghatei, M. A., Frost, G. S., Bloom, S. R. Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011 Apr; 65(4):508-13.
- ❖ Hochuli, M., Aeberli, I., Weiss, A., Hersberger, M., Troxler, H., Gerber, P.A., Spinass, G.A., Berneis, K. Sugar-Sweetened Beverages With Moderate Amounts of Fructose, but Not Sucrose, Induce Fatty Acid Synthesis in Healthy Young Men: A Randomized Crossover Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014 Mar 6:jc20133856.
- ❖ Levi, B., Werman, M. J. (1998). Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats. PMID 9732303 *J. Nutr.* 128 (9): 1442-9.

- ❖ Lutsey, P. L., Steffen, L. M. y Stevens, J., Dietary Intake and the Development of the Metabolic Syndrome. The Atherosclerosis Risk in Communities Study, *Circulation*, 22, 2008.
- ❖ Lê, K. A. y Tappy, L. Metabolic effects of fructose. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2006 Jul; 9 (4):469-75.
- ❖ Ludwig, D. S. Examining the Health Effects of Fructose. *JAMA*. 2013;310(1):33-34.
- ❖ Murillo, E., Tique, M. M., Ospina, L. F., Lombo, O. Evaluación preliminar de la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos por aloxano y capacidad antioxidante in vitro de extractos de *Bauhinia acuminata* Harms. 2006. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* Vol. 35 (1), 64-80.
- ❖ Rupérez, A. I., Gil, A. y Aguilera, C. M. Genetics of Oxidative Stress in Obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15, 3118-3144.
- ❖ Sandrou, D. K., Arvanitoyannis IS. Low-fat/calorie foods: current state and perspectives. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2000 Sep; 40(5):427-47).
- ❖ Sievenpiper, J. L., de Souza, R. J., Cozma, A. I., Chiavaroli, L., Ha, V., Mirrahimi, A. Fructose vs. glucose and metabolism: do the metabolic differences matter? *Curr. Opin. Lipidol.* 2014. 25(1):8-19.
- ❖ Schiffman, S. S., Rother, K. I. Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: overview of biological issues. *J. Toxicol. Environ Health B. Crit. Rev.* 2013;16(7):399-451.
- ❖ Swithers, S. E. y Davidson, T. L., A Role for Sweet Taste: Calorie Predictive Relations in Energy Regulation by Rats, *Behavioral Neuroscience*, 122 1, (2008) 161-173.
- ❖ Wu, Q., Lemus, M. B., Stark, R., Bayliss, J. A., Reichenbach, A., Lockie, S. H., Andrews, Z. B. The Temporal Pattern of c-fos Activation in Hypothalamic, Cortical, and Brainstem Nuclei in Response to Fasting and Refeeding in Male Mice. *Endocrinology*. 2014. 155(3):840-53.

## Agradecimientos

---

Al Dr. Javier R. Ambrosio Hernández, Coordinador de Investigación del Departamento de Microbiología y Parasitología, por su apoyo para el desarrollo de este trabajo en el bioterio del laboratorio a su cargo. A Enrique Pinzón Estrada, por facilitar el acceso a los animales experimentales. Al MVZ Víctor Manuel Salgado Alfaro, por su colaboración en el manejo de los animales.