



UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICÓLAS DE HIDALGO



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“EFECTOS DEL CONSUMO DE REFRESCOS DE COLA EN EL
DESARROLLO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN INDIVIDUOS
SOMETIDOS A PROGRAMACIÓN METABÓLICA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

JOSÉ HUGO ZAVALA SÁNCHEZ

ASESOR DE TESIS:
M.C. HÉCTOR URQUIZA MARÍN

MORELIA, MICHOACAN, ENERO DE 2017

ÍNDICE.

Abreviaturas	3
Resumen	5
Abstract	6
CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN	7
1.1 Síndrome metabólico.	7
1.2 Resistencia a la insulina.	8
a) Insulina	8
b) Mecanismo de acción de la insulina	9
1.3 Obesidad	10
a) Criterios para el diagnóstico de la obesidad	10
b) Etiología	11
c) Papel de los adipocitos en la enfermedad	11
d) Relación entre la obesidad y la resistencia a la insulina	12
1.4 Lípidos y dislipidemias.	12
a) Triacilglicéridos	13
b) Esteroides	13
c) Lipoproteínas	14
d) Aterosclerosis	15
1.5 Hipertensión arterial	15
a) Relación de la hipertensión con la diabetes mellitus	15
1.6 Diabetes mellitus	16
a) Clasificación de la diabetes mellitus	16
b) Diagnóstico de la diabetes mellitus	17
c) Papel de la insulina en la enfermedad	17
1.7 Microalbuminuria	18
1.8 Desnutrición	18
a) Desnutrición infantil	19
b) Importancia de la lactancia	19
1.9 La hipótesis de la programación metabólica	20
1.10 Los refrescos de Cola	22
a) The Coca-Cola Company	22
b) Coca-Cola	24
c) Coca-Cola Zero	25
d) Información nutricional de la Coca-Cola y Coca-Cola Zero	26
e) Consumo de Coca-Cola en la población infantil de Morelia	27
1.11 Antecedentes	29

CAPÍTULO II JUSTIFICACIÓN	31
CAPÍTULO III HIPOTESIS	33
CAPÍTULO IV OBJETIVOS	34
CAPÍTULO V MATERIALES Y MÉTODOS	35
a) Animales	35
b) Restricción Proteíco-Calórica	35
c) Reactivos	36
d) Curva de tolerancia a la glucosa	36
e) Sacrificio de los animales	37
f) Preparación del tejido en cámara de órgano aislado	37
g) Curva dosis-respuesta a la fenilefrina	38
CAPÍTULO VI RESULTADOS	39
a) Registro del crecimiento de los animales	39
b) Curva de tolerancia a la glucosa	42
c) Curva dosis respuesta a la fenilefrina	44
d) Curva dosis-respuesta a la fenilefrina en presencia de un antagonista	48
CAPÍTULO VII DISCUSION	51
CAPITULO VIII CONCLUSIONES	55
CAPITULO IX ANEXOS	56
a) Perspectivas	56
b) Divulgación	56
CAPITULO X REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	57

ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud.

EGIR: European Group for the study of Insulin Resistance / Grupo Europeo para el estudio de la resistencia a la insulina.

ATP III: Adult Treatment Panel III.

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists. / Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos.

IDF: International Diabetes Federation. / Federación Internacional de Diabetes.

IFT: Impaired Fasting Glucose/ Glucosa en ayunas dañada

IFG: Impaired Glucose Tolerance/ Tolerancia a la Glucosa dañada.

IMC: Índice de Masa Corporal.

CCC: Cociente Cintura/Cadera.

HDL C: Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

mg: Miligramos.

dL: Decilitros.

mmHg: milímetros de mercurio.

cm: Centímetros.

Kg: Kilogramos.

m²: Metros cuadrados.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

IL-6: Interleucina 6.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

MDL: Lipoproteínas de media densidad.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.

PAS: Presión arterial sistólica.

PAD: Presión arterial diastólica.

CPR: Proteína C reactiva.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

UNICEF: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia.

mL: Mililitros.

KJ: Kilojoules.

Kcal: Kilocalorías.

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico.

°C: Grados centígrados.

NOM: Norma Oficial Mexicana.

A: Agua.

SS: Solución de Sacarosa al 10.5 %.

CZ: Coca-Cola Zero.

CC: Coca-Cola.

EDTA: Ácido Etilendiamino tetracético.

mm: Milímetros.

M: Molar.

g: Gramos.

Resumen.

La hipótesis de la programación metabólica propone una asociación epidemiológica entre un crecimiento disminuido durante la etapa fetal y durante la infancia y el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico en la edad adulta como resultado de alteraciones permanentes en el metabolismo de la glucosa. El síndrome metabólico es un conjunto de factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos que incrementan directamente el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus entre otras enfermedades crónico-degenerativas. La desnutrición es una condición fisiológica en la que existe una carencia de nutrientes y micronutrientes y se manifiesta con estados clínicos, metabólicos y antropométricos característicos como: talla baja, anemia y retraso cognitivo. La desnutrición durante la gestación y lactancia tiene importantes consecuencias en el desarrollo del individuo. Los refrescos de cola son bebidas carbonatadas preparadas a partir de un jarabe alto en azúcar y una mezcla variada de ingredientes. El refresco de cola más popular y más comercializado del mundo es la Coca-Cola. En el presente trabajo se utilizaron ratas Wistar macho como modelo biológico y se les dio un tratamiento en dos niveles, el primer nivel fue inducir desnutrición durante la gestación y la lactancia. El segundo nivel fue la administración crónica de refrescos. A los tres meses de edad se realizaron curvas de tolerancia a la glucosa administrada por vía intraperitoneal a cada uno de los animales y una semana después se realizó el sacrificio. Se realizaron pruebas de reactividad vascular en arteria aorta abdominal disecada. Los resultados obtenidos demuestran que la programación metabólica provoca cambios en el crecimiento de los animales de mayor relevancia que el consumo crónico de los refrescos, tanto la programación metabólica como el consumo de los refrescos provoca alteraciones en la actividad del receptor α -1D de los vasos sanguíneos.

Palabras clave: Síndrome metabólico, desnutrición, Coca-Cola, insulina, receptor α -1D.

Abstract.

The thrifty phenotype hypothesis proposes an epidemiological association between poor fetal and infant growth and the development of diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome in the adulthood as a result of permanent changes in the glucose metabolism. Metabolic syndrome is an ensemble of physiological, biochemical, clinical and metabolic factors that increases the risk of cardiovascular disease, diabetes mellitus and others chronic-degenerative diseases. Malnutrition is a physiological condition characterized by a lack of nutrients and micronutrients and includes metabolic and anthropometric features as lower body size, anemia and an impaired cognitive development. Malnutrition during pregnancy and lactation presents important consequences in the development of individuals. Cola sodas are carbonated beverages made with a high sucrose syrup and a mix of many ingredients. The most popular and most commercialized soda in the world is the Coca-Cola. Thus work, male Wistar rats were used as the biological model and they were given a two-level treatment. The first level was to induce malnutrition during the pregnancy and lactation. The second level was the chronic administration of the soda. When the animals were three months old, an intraperitoneal glucose tolerance test was performed to each one animal and a week later the animals were sacrificed. Vascular reactive tests were performed using dissected abdominal aorta artery. The results show that the nutritional programming promotes changes in the animal's growth more significant than the chronic consumption of sodas. Both the nutritional programming and the consumption of soda, triggers changes in the activity of the α 1D-adrenoceptors.

Key words: Metabolic syndrome, malnutrition, Coca-Cola, insulin, α 1D-adrenoceptors

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un conjunto de factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos que incrementan directamente el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 entre otras patologías (Kaur, 2014).

Es importante dejar en claro que existen diferentes consensos de parte de la comunidad médica para poder dar una definición exacta del síndrome metabólico además de que los criterios diagnósticos del mismo son muy diversos.

El concepto epidemiológico del síndrome metabólico se originó a partir de la observación de varios factores de riesgo que a menudo coinciden en pacientes que padecen obesidad abdominal, dislipidemias, hipertensión arterial, glucosa elevada en ayunas y resistencia a la insulina (Beltran-Sánchez, 2013). Los criterios diagnósticos más utilizados en la actualidad son los de la OMS, EGIR, ATP III, AACE y la IDF

COMPONENTES	OMS (1998)	EGIR (1999)	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
Resistencia a la insulina	IGT, IFG, diabetes mellitus tipo 2 o sensibilidad a la insulina disminuida, además de 2 de los siguientes signos.	Insulina plasmática > 75ª percentil, además de 2 de los siguientes signos.	Ninguna, pero 3 de los 5 siguientes signos.	IGT ó IFG además de los siguientes signos, basados en el juicio clínicos.	Ninguna
Peso corporal	IMC > 30 ó CCC > 0.9 hombres > 0.85 en las mujeres.	Circunferencia abdominal ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres.	Circunferencia abdominal ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.	IMC ≥ 25 kg/m².	Peso corporal aumentado, además de 2 de los siguientes signos.
Lípidos	Triglicéridos ≥ 150 mg/dL y/o HDL C < 35 mg/dL en hombres o <39 mg/dL en mujeres.	Triglicéridos ≥ 150 mg/dL y/o HDL C < 39 mg/dL en hombres o mujeres.	Triglicéridos ≥ 150 mg/dL. HDL C < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL.	Triglicéridos ≥ 150 mg/dL. HDL C < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL.	Triglicéridos ≥ 150 mg/dL. HDL C < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL.
Presión sanguínea	≥ 140/ 90 mm Hg.	≥ 140/ 90 mm Hg.	≥ 130/ 85 mm Hg.	≥ 130/ 85 mm Hg.	≥ 130/ 85 mm Hg.
Glucosa	IGT, IFG ó diabetes mellitus tipo 2.	IGT ó IFG pero no diabetes.	> 110 mg/dL (incluye diabetes).	IGT ó IFG pero no diabetes.	≥ 100 mg/dL incluyendo diabetes.
Otros	Microalbuminuria.			Otras manifestaciones de resistencia a la insulina.	

Tabla 1. Criterios propuestos para el diagnóstico del síndrome metabólico.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que para el diagnóstico del síndrome metabólico se deben presentar alteraciones en la tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, además de dos de las siguientes manifestaciones clínicas: Hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad y microalbuminuria.

1.2 Resistencia a la insulina

a) Insulina

La insulina es una hormona de naturaleza peptídica sintetizada en las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas. La insulina está compuesta por dos cadenas polipeptídicas asociadas entre sí mediante puentes disulfuro, y sus estructuras contienen 51 aminoácidos (Koolman, 2012).

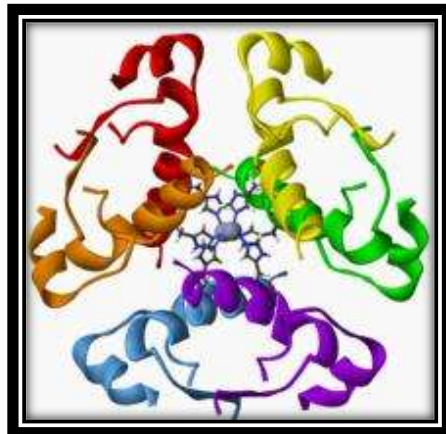


Figura 1. Estructura tridimensional de la insulina.

La insulina es una hormona anabolizante que favorece la captación, utilización y almacenamiento de glucosa, aminoácidos y lípidos después de su ingesta, también inhibe procesos catabólicos como la degradación de glucógeno, grasas y proteínas. El principal estímulo que desencadena la secreción de insulina es la glucosa, aunque otros nutrientes como aminoácidos, ácidos grasos y cuerpos cetónicos también inducen su liberación, así como hormonas gastrointestinales, pancreáticas y neurotransmisores adrenérgicos y colinérgicos (García-Barrado, 2009).

Casi todas las formas de diabetes se deben a un decremento de las concentraciones de insulina en la circulación o a una disminución de la respuesta de los tejidos periféricos, este último fenómeno se le conoce como resistencia a la insulina (Davis, 2007). La resistencia a la insulina es un signo presente en múltiples patologías como la obesidad abdominal, la diabetes mellitus, hipertensión arterial y por consiguiente el síndrome metabólico.

b) Mecanismo de acción de la insulina

El mecanismo de acción de la insulina es complejo e incluso en la actualidad se desconoce con exactitud el mecanismo completo.

Ante niveles elevados de glucosa en la sangre, el páncreas secreta insulina. La insulina se une a receptores tirosincinasa de insulina, produciéndose un cambio en la conformación del receptor. Esta autofosforilación hace que el receptor fosforile sustratos intracelulares específicos (IRS), produciéndose una serie de reacciones en cadena que puede seguir dos vías de señalización:

- 1.- Vía de los activadores de mitógenos.
- 2.- Vía de la fosfatidil inositol 3 cinasa (PI₃K).

Las moléculas de los sustratos del receptor de la insulina se asocian con el complejo p85/p110 de PI₃K, produciéndose la activación de una proteincinasa B, involucrada en la translocación del GLUT4, el transportador de glucosa sensible a la insulina (García-Barrado, 2009).

1.3 Obesidad

La obesidad se considera una enfermedad crónica y multidimensional derivada del aumento de la ingesta calórica y la disminución del gasto energético mantenidos durante un periodo de tiempo prolongado (García-Barrado, 2009).

La obesidad constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, hipertensión arterial, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, infarto cerebral, artrosis, apnea del sueño y algunos tipos de cáncer (García-Camba, 2009).

a) Criterios para el diagnóstico de la obesidad

La OMS define el sobrepeso y la obesidad como una anormal o excesiva acumulación de grasa la cual presenta un riesgo para la salud. El IMC es la medida más utilizada para el diagnóstico del sobrepeso y de la obesidad.

El IMC es un valor que se obtiene dividiendo el peso de una persona en kilogramos sobre su altura en metros al cuadrado (Kg/m²). En adultos un valor igual o mayor a 25 Kg/m² es considerado sobrepeso, mientras que un valor igual o mayor a 30 Kg/m² se considera obesidad.

La determinación del IMC es la forma más utilizada para el diagnóstico de la obesidad, sin embargo, un método más adecuado para medir la obesidad es la determinación de la grasa corporal. En hombres, un 25 % o más de grasa corporal es considerada obesidad, mientras que en mujeres un 35 % o más de grasa corporal es considerada obesidad (Guyton, 2002).

b) Etiología

En términos generales la obesidad tiene tres causas: La predisposición genética, la falta de actividad física (sedentarismo) y hábitos alimenticios erróneos (Koolman, 2012). La principal causa de la aparición de la obesidad es la combinación de una dieta hipercalórica, así como la disminución de la actividad física.

Con una menor incidencia en la población, la obesidad puede presentarse en individuos con trastornos glandulares como el síndrome de Cushing, hipotiroidismo o el síndrome del ovario poliquístico, o bien, por terapia hormonal (corticosteroides). A estos tipos de obesidad se les denomina *obesidad endógena*.

c) Papel de los adipocitos en la enfermedad

Los adipocitos son células del organismo cuya principal función es el almacenamiento de energía en forma de triacilglicéridos. Los adipocitos tienen una enorme capacidad para aumentar su tamaño cuándo almacenan triacilglicéridos, pueden aumentar su volumen 200 veces (Frühbeck G., 2001). Además del almacenamiento de lípidos, los adipocitos también tienen funciones endocrinas. Los adipocitos secretan hormonas, factores de crecimiento, enzimas, y otras moléculas como lo son leptina, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), angiotensinógeno, adiposina entre otras moléculas (Frühbeck G., 2001).

La expresión excesiva de adipocitos (hipertrofia) produce alteraciones en su funcionamiento y es considerado el principal desencadenante de alteraciones presentes en la obesidad (Aguilera-Méndez A., 2013). Estas anomalías

anatomopatológicas podrían incitar respuestas metabólicas e inmunes que promuevan diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y dislipidemias (Bays H.E., 2008).

d) Relación entre la obesidad y la resistencia a la insulina

La obesidad es un factor esencial para la aparición de la resistencia a la insulina, debido a que durante la obesidad se produce un nivel duradero de ácidos grasos libres en la sangre (Koolman, 2012).

El aumento en la concentración de ácidos grasos en la sangre se debe a que los adipocitos hipertróficos son resistentes a los efectos lipolíticos de la insulina, lo que origina la producción intracelular de otros compuestos como diacilglicerol y ceramidas que favorecen la resistencia a la insulina (Aguilera-Méndez A., 2013). Los ácidos grasos son en muchos órganos el sustrato predominante para la producción de energía, lo que reduce el uso de la glucosa como fuente de energía y a su vez se produce una inhibición de la recaptación de glucosa (Koolman, 2012), viéndose reflejado un aumento en la concentración de glucosa e insulina en sangre.

El nivel elevado de ácidos grasos en la sangre, propicia que se produzcan dislipidemias en el organismo.

1.4 Lípidos y dislipidemias

Las dislipidemias son alteraciones del metabolismo lipídico que cursan con un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos o ambos (García-Camba, 2009).

Los lípidos son un conjunto de biomoléculas con estructuras químicas muy diversas y cuya única característica en común es la de ser hidrófobos y ser solubles en compuestos no polares. Los lípidos poseen múltiples funciones en los organismos vivos, por mencionar algunas podemos destacar que constituyen la principal reserva energética, son componentes fundamentales de las membranas celulares, actúan como mensajeros químicos, son precursores de coenzimas, entre muchas otras funciones.

Existen muchas familias de lípidos, algunos de las de mayor importancia biológica son los ácidos grasos, triacilglicéridos, esteroides, fosfolípidos, esfingolípidos, ceras, entre otros.

Los lípidos que el ser humano consume se encuentran en alimentos como aceites, mantecas, nueces, alimentos de origen animal, y en algunos productos vegetales. Los animales tienen la capacidad de almacenar grandes cantidades de lípidos los cuales son utilizados como una fuente de energía de reserva ante condiciones de ayuno. El ser humano puede sintetizar lípidos a partir del acetil-CoA.

Los lípidos de mayor importancia en el diagnóstico del síndrome metabólico son los triacilglicéridos y las lipoproteínas de alta densidad (HDL C).

a) Triacilgliceridos

Los triacilglicéridos, también conocidos como triglicéridos, son una familia de lípidos que están compuestos por tres cadenas de ácidos grasos en un enlace éster con una molécula de glicerol. Los triacilglicéridos están presentes en alimentos ricos en grasas como los aceites y las mantecas.

Los triacilglicéridos son almacenados en células especializadas conocidas como adipocitos. La principal función de los triacilglicéridos es actuar como una reserva de energía para el organismo.



Figura 2. Modelo tridimensional de una molécula de un triacilglicérido.

b) Esteroides

Los esteroides son lípidos estructurales que se hallan presentes en la mayoría de células eucariotas. Su estructura característica es la de un núcleo

compuesto de cuatro anillos fusionados, tres de ellos con seis carbonos y uno con cinco (Nelson, 2000).

Uno de los esteroides más importantes es el colesterol, componente de las membranas celulares de los animales y precursor para la síntesis de numerosas hormonas como testosterona, progesterona y estrógenos (Karp, 2004). En el organismo, el colesterol proviene tanto de la alimentación (alimentos de origen animal) y la biosíntesis. Casi todas las células nucleadas pueden sintetizarlo, aunque la mayor parte es sintetizada en el hígado y los intestinos (Mayes, 2008).

Al ser hidrófobo, el colesterol en estado libre presenta dificultad para ser distribuido en el torrente sanguíneo, por lo que se acopla con apoproteínas.

c) Lipoproteínas

Las lipoproteínas son macromoléculas formadas por la unión de lípidos y proteínas. Su función en el organismo es el transporte de lípidos por el organismo.

Si contar a los quilomicrones, las lipoproteínas se clasifican en cuatro grupos en función de su densidad:

- Lipoproteínas de alta densidad (HDL): Contienen una gran concentración de proteínas, pero cantidades muy menores de fosfolípidos y colesterol. Son lipoproteínas con acción protectora y son auxiliares en la excreción de colesterol a través de la vía hepática.
- Lipoproteínas de media densidad (MDL): Son lipoproteínas de muy baja densidad a las cuales se les ha extraído una gran parte de triacilglicéridos, de modo que las concentraciones de colesterol y fosfolípidos están aumentadas.
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL): Son derivadas de las MDL, a las que se les ha extraído casi en su totalidad los triacilglicéridos, por lo que tienen una concentración elevada de colesterol y una cantidad moderada de fosfolípidos.
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL): Contienen concentraciones elevadas de triacilglicéridos y moderadas de colesterol y lipoproteínas.

Las lipoproteínas de alta densidad transportan los triacilglicéridos sintetizados en el hígado al tejido adiposo, mientras que las otras lipoproteínas transportan colesterol y fosfolípidos desde el hígado a los tejidos periféricos o desde la periferia al hígado (Guyton, 2002).

d) Aterosclerosis.

La aterosclerosis es una enfermedad de las arterias grandes e intermedias en las que surgen depósitos de grasa llamados placas ateromatosas. Es importante no confundir la aterosclerosis con la arterosclerosis, ya que este último término se refiere al engrosamiento y rigidez de los vasos sanguíneos de cualquier tamaño (Guyton, 2002).

El colesterol es el lípido sérico que más a menudo ha sido relacionado con la incidencia de aterosclerosis y cardiopatías. Las concentraciones altas de colesterol en VLDL, MDL o LDL se relacionan con aterosclerosis, en tanto los valores elevados de HDL tienen un efecto protector (Mayes, 2008).

1.5 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una condición caracterizada por un incremento de la presión arterial (presión arterial sistólica (PAS) >140 mm de Hg; y/o presión arterial diastólica (PAD) > 90 mm de Hg, como consecuencia de cambios hemodinámicos macro y microvasculares (Aguilera-Méndez A., 2013). Estos cambios en la presión arterial provocan importantes daños en órganos como el corazón, riñón y los ojos, por mencionar algunos.

La hipertensión arterial es uno de los mayores problemas de salud pública del país y una de las principales causas de muerte en los países desarrollados, debido al hecho de ser un factor desencadenante de muchas otras enfermedades como el infarto al miocardio, hipertrofia cardíaca, insuficiencia renal e infarto cerebral, entre otras.

Existen muchos factores que favorecen el desarrollo de la hipertensión, los más comunes son el sobrepeso, el tabaquismo, el elevado consumo de sodio y el alcoholismo.

a) Relación de la hipertensión con la diabetes mellitus

La mayoría de las complicaciones más importantes de la diabetes mellitus están relacionadas con la hipertensión arterial. Un importante porcentaje de diabéticos presentan enfermedades como insuficiencia renal, neuropatías y ceguera las cuales están relacionadas con hipertensión arterial.

La diabetes mellitus en humanos se ha asociado con hiperreactividad del músculo liso vascular y muchos reportes la han atribuido a un sinnúmero de causas (Jardón, 2007). Algunos de los factores asociados a este aumento de la reactividad vascular del músculo liso durante la diabetes mellitus son:

- Aumento de la actividad de los canales de calcio en células del músculo liso vascular.
- Alteración de la distribución del calcio subcelular, o por un aumento del anión superóxido.
- Incapacidad del endotelio para liberar agentes vasodilatadores.
- Reducción en el efecto relajante por la liberación de prostaglandinas vasoconstrictoras derivadas de células endoteliales.
- Aumento de la concentración sérica de factores proinflamatorios (TNF α , IL-6, CPR).

1.6 Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se presenta cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el cuerpo es incapaz de utilizarla de manera eficiente. (World Health Organization, 2016). La principal característica de la diabetes mellitus es la hiperglucemia crónica.

Otros síntomas recurrentes de la diabetes mellitus son la polifagia, la polidipsia, la poliuria, fatiga extrema, visión borrosa, cicatrización lenta en heridas,

pérdida de peso inexplicable, dolor y/o insensibilidad en manos y pies entre otros (<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/symptoms/?loc=hottopics> citado el 20/08/2016).

a) Clasificación de la diabetes

La diabetes mellitus es una enfermedad compleja con una etiología muy diversa. La OMS clasifica a la diabetes mellitus en los siguientes tipos:

- Diabetes mellitus tipo 1: También conocida como insulino dependiente, es un tipo de diabetes en el que el organismo deja de producir insulina debido a la destrucción de las células β del páncreas. Este tipo de diabetes suele presentarse desde la niñez.
- Diabetes mellitus tipo 2: También conocida como no insulino dependiente. Es el tipo más común de diabetes, y se caracteriza porque se presenta en pacientes con resistencia a la insulina.
- Otros tipos de diabetes: En este grupo se incluyen a múltiples patologías que producen diabetes mellitus. Estas patologías son de una etiología muy variada y constituyen menos del 5 % de los casos reportados de pacientes con diabetes mellitus. Estos tipos de diabetes pueden ser causados por defectos en la función de células β , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, destrucción de las células β del páncreas por fármacos, infecciones, enfermedades autoinmunes poco comunes y otros síndromes genéticos. (World Health Organization 1999).

b) Diagnóstico de la diabetes mellitus

Más allá de los signos y síntomas característicos de la diabetes, el estándar de oro para el diagnóstico de la diabetes es la medición de la glucosa en sangre en ayunas.

Además de la glucemia en ayunas, también es posible diagnosticar a la diabetes mellitus con otros exámenes como lo son la medición de la glucosa en

sangre dos horas después del consumo de una carga de glucosa o la cuantificación de hemoglobina glicosilada (HbA1c)

c) Papel de la insulina en la enfermedad

La insulina es una hormona hipoglucemiante. Cuando se presentan alteraciones en su secreción y/o en su acción produce la aparición de la diabetes mellitus.

1.7 Microalbuminuria

La albuminuria es un signo fisiológico que indica la presencia de albumina en la orina. La albumina es una proteína de gran tamaño que en condiciones normales no debe ser excretada por vía renal. La presencia de albumina en la orina es un indicativo de fallo renal. Cabe señalar que la albumina es la proteína más abundante en la sangre, sin embargo, la presencia de otras proteínas en la orina (proteinuria) también es un indicativo de fallo renal.

La microalbuminuria se define como valores persistentes de albumina en la orina entre 30 y 300 mg/día. Valores por encima de 300 mg/día representan una proteinuria franca.

La microalbuminuria es un marcador de alteración de la función renal en la diabetes mellitus, y en individuos no diabéticos puede sugerir la expresión de daño renal endotelial vascular y por lo tanto sirve como un indicador temprano de aterosclerosis (Deckert T., 1989).

Cabe señalar que la OMS es el único organismo que considera a la microalbuminuria como un componente del síndrome metabólico.

1.8 DESNUTRICIÓN

La desnutrición es un estado en el que se presenta una deficiencia nutricional tanto de macronutrientes como de micronutrientes. La desnutrición se manifiesta por la presencia de estados clínicos, metabólicos y antropométricos característicos como la talla baja, anemia, debilidad, retraso cognitivo, entre otros.

La desnutrición es un problema que se presenta con poca frecuencia en países desarrollados, aunque puede encontrarse en cierto grado entre grupos de menores recursos, ancianos, personas con requerimientos nutricionales mayores como niños, mujeres embarazadas o en lactancia, convalecientes, alcohólicos o individuos con dietas restringidas (Mayes, 2008). En los países en vías de desarrollo la desnutrición sigue siendo un grave problema de salud pública.

a) Desnutrición infantil

Una adecuada nutrición durante la infancia y la niñez temprana es esencial para asegurar que los niños alcancen todo su potencial en relación al crecimiento, salud y desarrollo. (Organización Mundial de la Salud, 2010). La nutrición deficiente incrementa el riesgo de padecer enfermedades y es una de las principales causas de la mortalidad en los menores de 5 años.

La característica más notoria de la desnutrición infantil es la disminución del crecimiento y los indicadores más comunes para el crecimiento son el sobrepeso y la talla baja (Martorell, 1999). La desnutrición en etapas críticas de la vida como el desarrollo intrauterino y/o lactancia tiene importantes consecuencias durante el crecimiento de los individuos y esto se ve reflejado durante toda la vida de los individuos, esto sin considerar la elevada tasa de mortalidad que se presenta en los recién nacidos con desnutrición severa.

La desnutrición *in utero* está directamente relacionada con la nutrición de la madre; si las reservas maternas de nutrientes, minerales y micronutrientes son pobres tanto en calidad como cantidad, la nutrición del producto será deficiente (Martorell, 1999).

b) Importancia de la lactancia

La leche materna es una secreción producida por los animales mamíferos y sirve como alimento para su descendencia en las primeras etapas de su vida.

En el caso del ser humano, la leche materna contiene todos los nutrientes que necesita un lactante durante los primeros seis meses de vida. (Organización Mundial de la Salud, 2010). Además de ser una fuente de nutrientes, la leche materna también contiene anticuerpos que ayudan al desarrollo del sistema inmune del lactante, así como factores que estimulan el desarrollo del sistema digestivo del lactante.

Tanto la OMS como la UNICEF tienen recomendaciones acerca de la práctica de lactancia:

- Lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida.
- Iniciar alimentación complementaria, adecuada y segura a partir de los 6 meses de edad, manteniendo la lactancia materna hasta los dos años de edad o más.

Algunos de los beneficios que se observan de las prácticas adecuadas de la lactancia son la disminución de la tasa de mortalidad, disminución de la incidencia de enfermedades infecciosas, disminución de la incidencia de enfermedades autoinmunes, disminución en la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas en la edad adulta y aumento del rendimiento escolar.

1.9 La hipótesis de la programación metabólica

La hipótesis de la programación metabólica, también conocida como la hipótesis del fenotipo ahorrativo o hipótesis de Barker & Hales (debido a sus descubridores David Barker y Nicholas Hales) propone una relación epidemiológica entre un crecimiento fetal e infantil disminuido y el subsecuente desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico en la edad adulta (Barker, 1993). Si al término del crecimiento de un individuo que se desarrolló en condiciones de restricción alimenticia, el individuo es sobrealimentado o mal alimentado, se manifestara una incompatibilidad entre la programación metabólica del individuo y las condiciones nutricionales de su ambiente, desembocando en obesidad y el desarrollo de síndrome metabólico.

La programación metabólica no es exclusiva de un ambiente de desnutrición materna, ya que también se manifiesta en condiciones de sobrealimentación materna durante la gestación y la lactancia, produciéndose el mismo riesgo del desarrollo de obesidad y síndrome metabólico en la descendencia.

La hipótesis de la programación metabólica surgió a partir de observaciones epidemiológicas de individuos que habían nacido o crecido en Inglaterra durante la segunda guerra mundial. Estos individuos crecieron en condiciones de carestía alimenticia y en la edad adulta presentaban una elevada incidencia de enfermedades metabólicas como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión.

Los individuos sometidos a desnutrición durante etapas críticas de la vida presentan una serie de cambios anatómico-fisiológicos en sus organismos, las cuales forman parte de una estrategia de supervivencia ante un ambiente carente de nutrientes. Algunos de los cambios más observables en estos individuos son secreción anormal de insulina, regulación anormal del apetito, incremento de la glucosa hepática, resistencia a la insulina en el músculo, hipertensión entre otras.

En modelos animales, las crías cuyas madres tuvieron una alimentación limitada durante la gestación y lactancia presentaron una mayor tendencia de desarrollar un incremento de grasa corporal, niveles elevados de triglicéridos, colesterol, concentraciones en las concentraciones de hormonas como la leptina, insulina y resistencia a la insulina (Zambrano, 2006), así como aumento en la presión diastólica y sistólica (Vickers, 1999; Ozaki, 2001) y alteraciones en la expresión de receptores de angiotensina (McMullen S., 2005).

Existe evidencia que demuestra que individuos desnutridos durante el desarrollo, y que posteriormente son alimentados con una dieta alta en grasa y alta en calorías, presentan alteraciones metabólicas (aumento de peso corporal, hipertrigliceridemia, aumento de las concentraciones séricas de leptina), en comparación de individuos con un desarrollo apropiado durante el crecimiento (Desai M., 2007). El consumo de dietas hipercalóricas favorece la aparición de

patologías asociadas con el síndrome metabólico. En modelos animales un consumo elevado de sacarosa o de jarabe de maíz de alta fructosa estimula el aumento de grasa visceral, elevaciones séricas de insulina y elevaciones séricas de triglicéridos y otros signos del síndrome metabólico.(Díaz-Aguila, 2014). La implementación de dietas hipercalóricas en los individuos con programación metabólica recibe el nombre coloquial de “segundo golpe” y conlleva a cambios adicionales en el metabolismo y la función de órganos clave.

En la actualidad se desconoce con exactitud los mecanismos fisiológicos y moleculares involucrados en la programación metabólica, sin embargo, existen estudios que sugieren que estos mecanismos se deben a alteraciones epigenéticas en los individuos.

1.10 Los refrescos de cola

Los refrescos de cola son bebidas carbonatadas preparadas a partir de un jarabe alto en azúcar y una mezcla variada de ingredientes como lo son la cafeína, la nuez de cola, canela, vainilla, aceites esenciales de cítricos, ácido fosfórico, hojas de coca, glicerina, nuez moscada, cilantro, entre muchos otros (Fernández-Villaescusa, 2007). En el mercado existe una infinidad de refrescos de cola, cada uno de ellos con su propia formulación, sin embargo, el refresco de cola más popular y más consumido a nivel mundial es la Coca-Cola, fabricado por *The Coca-Cola Company*.

El consumo de bebidas azucaradas en México aumento un 60 % entre 1989 y 2006. En 2011, México tenía el más alto consumo per cápita a nivel mundial con un consumo estimado de 163 Litros per cápita anual. El mayor consumo de refrescos se concentra en el rango de edad entre los 12 y 39 años (Colchero M., 2015).

a) The Coca-Cola Company

The Coca-Cola Company es una corporación norteamericana, fundada en 1892, en Atlanta, Georgia, por Asa Grigs Candler, tras la compra de los derechos

de propiedad y de la formulación de la bebida Coca-Cola, creada en 1886 por John S. Pemberton (Pendergrast, 2013).

En 1888, el empresario norteamericano Asa Candler compró los derechos del nombre y la formulación de la Coca-Cola, y mediante campañas de distribución y publicidad logro cimentar el éxito actual de la compañía. Para 1895 la Coca-Cola se vendía en cada uno de los estados de Estados Unidos de América, y para finales del siglo XIX y principios del siglo XX se inició su distribución utilizando botellas de vidrio (Pendergrast, 2013).

Durante la segunda guerra mundial, *The Coca-Cola Company* firmó múltiples contratos con el ejército norteamericano, en los que se acordaba la distribución de la bebida a las tropas, así como el establecimiento de plantas embotelladoras en los territorios ocupados. Con estos contratos *The Coca-Cola Company* logro distribuir su producto en el norte de África, Europa, Asia, América Latina y poco después en el resto del mundo. Tiempo después, *The Coca-Cola Company* compró los derechos de otras bebidas como Fanta, Minute Maid, Sprite, entre otras y comenzó a fabricarlas y comercializarlas.

En el año de 1926, se comienza la distribución de Coca-Cola en el país, y poco después se fundan las primeras plantas embotelladoras en el norte del país. Para el 2010 existían 64 plantas embotelladoras de Coca-Cola en el país y 385 centros de distribución. Se estima que cada mexicano consume en promedio 775 botellas de 236 mL al año (<http://www.coca-colamexico.com.mx/historias/90-anos-de-sabor-en-mexico-la-historia-de-los-embotelladores-de-coca-cola-primera-parte> consultado el 30/04/2016).

Según la revista Forbes, *The Coca-Cola Company*, es la cuarta empresa más valiosa del mundo, con un valor aproximado de 179.9 billones de dólares, y con ganancias de 45.91 billones de dólares al año (<http://www.forbes.com/companies/coca-cola/> consultado el 30/04/2016).



Figura 3A. John S. Pemberton, creador de la Coca-Cola. **Figura 3B.** Asa Grigs Candler, fundador de “The Coca-Cola Company”.

b) Coca-Cola

La Coca-Cola es la bebida emblema de la empresa “The Coca-Cola Company”. Fue creada en el año de 1886 por el coronel y farmacéutico norteamericano John S. Pemberton.

La intención original de John S. Pemberton no era la de crear una bebida refrescante, sino la de crear una formulación con propiedades medicinales capaz de curar entre otras afecciones la fatiga, la migraña, la depresión, la impotencia sexual y diversos dolores. El nombre original del tónico creado por Pemberton fue “French Wine Coca-Ideal Nerve and Tonic and Stimulant”, y entre los componentes de su formulación se encontraban agua, nuez de cola, hojas de coca, extracto de damiana, azúcar y vino. Poco después la formulación fue modificada y su nombre fue acortado a “Coca-Cola”. El tónico se diluía y se distribuía en droguerías y fuentes de soda de Atlanta, Georgia (Pendergrast, 2013). Las propiedades medicinales de la Coca-Cola nunca se demostraron, sin embargo, su sabor la convirtió en un éxito a los pocos años de su salida al mercado en Atlanta.

La etiqueta presente en cada envase de Coca Cola señala que sus ingredientes son agua carbonatada, azúcares y concentrado Coca-Cola. La composición exacta del concentrado Coca-Cola es desconocida, sin embargo, se ha especulado y se cree que está compuesto por agua, ácido cítrico, cafeína, azúcar, jugo de lima, vainilla, caramelo, alcohol, aceite esencial de naranja (*Citrus x sinensis*), aceite esencial de limón (*Citrus x limón*), aceite esencial de nuez moscada (*Myristica sp*), aceite esencial de cilantro (*Coriandrum sativum*), aceite esencial de flor de naranjo, y aceite esencial de canela (*Cinnamomun zeylanicum* (Pendergrast, 2013)). Debido a las altas concentraciones de azúcar presentes en la composición de la Coca-Cola, desde hace tiempo se ha cuestionado el efecto negativo en la salud.



Figura 4. Diversas variantes de la Coca-Cola, de izquierda a derecha: Coca-Cola Life, Coca-Cola, Coca-Cola Zero y Coca-Cola Light.

c) Coca-Cola Zero

La Coca-Cola Zero es una bebida de cola sin azúcar, producida por “The Coca-Cola Company” y fue introducida al mercado mexicano en el año de 2007 (L.E.Hernández-Aguilar, 2011). La etiqueta presente en cada envase de Coca Cola Zero señala que sus ingredientes son agua carbonatada, concentrado Coca-Cola Zero y mezcla de acesulfame potásico y aspartame (40 mg/100 mg).

Cabe señalar que la Coca-Cola Zero no es la única bebida de cola sin azúcar producida por “The Coca-Cola Company”, ya que desde el año de 1982 produce la Coca-Cola Light.

La Coca-Cola Light es un producto enfocado principalmente al mercado femenino de una edad mayor a los 20 años, su sabor es menos dulce que el de la Coca-Cola y se distribuye como un producto saludable, ideal para personas que buscan cuidar su figura. La Coca-Cola Zero es un producto enfocado tanto a hombres como mujeres de 16 a 19 años de edad, su sabor es más dulce que el de la Coca-Cola Light y se distribuye como una alternativa sin azúcar de la Coca-Cola.

En Cuanto a las formulaciones, la principal diferencia entre la Coca-Cola Light y la Coca-Cola Zero es que la primera contiene el edulcorante artificial Aspartame, mientras que la segunda contiene una mezcla de Aspartame y Acesulfame de Potasio, lo que le da un sabor más dulce y parecido al de la Coca-Cola.

El Acesulfame de Potasio es un edulcorante artificial utilizado en la industria alimenticia desde hace varios años. Es el derivado potásico de los ácidos acetoacetico y sulfamico. Tiene un poder edulcorante de 150 a 200 veces mayor que la sacarosa y presenta un efecto sinérgico con otros edulcorantes como el Aspartame, la sucralosa y la fructosa (Badui-Dergal, 2006). Si bien el Acesulfame de Potasio no es metabolizado por el organismo, se ha reportado que, si tiene efectos sobre la secreción de insulina, aumentando la concentración plasmática de insulina (Liang, 1987).

El Aspartame es el éster metílico del dipéptido L-aspartil L-fenilalanina y cuándo es metabolizado se degrada a aminoácidos. Es de 150 a 200 veces más dulce que la sacarosa (Badui-Dergal, 2006). De manera similar al Acesulfame de Potasio, el consumo de Aspartame está asociado con un mayor deterioro en la tolerancia a la glucosa (Kulk, 2016).

d) Información nutricional de la Coca-Cola y la Coca-Cola Zero

La información nutricional presente en el envase de la Coca-Cola señala que cada porción de 200 mL aporta 357 KJ (84 Kcal), 0 g de proteína, 21 g de

carbohidratos de los cuales 21 g son azúcares, 0 g de fibra, 0 g de grasas y 20 mg de sodio.

La información nutricional presente en el envase de la Coca-Cola Zero señala que cada porción de 200 mL aporta 0 KJ (0 Kcal), 0 g de proteína, 0 g de carbohidratos, 0 g de fibra, 0 g de grasas y 20 mg de sodio.

e) Consumo de Coca-Cola en la población infantil de Morelia

En una encuesta realizada en octubre del 2015, en escuelas primarias públicas y privadas de la ciudad de Morelia, en niños que cursaban el sexto grado, se obtuvieron los datos a continuación mostrados:

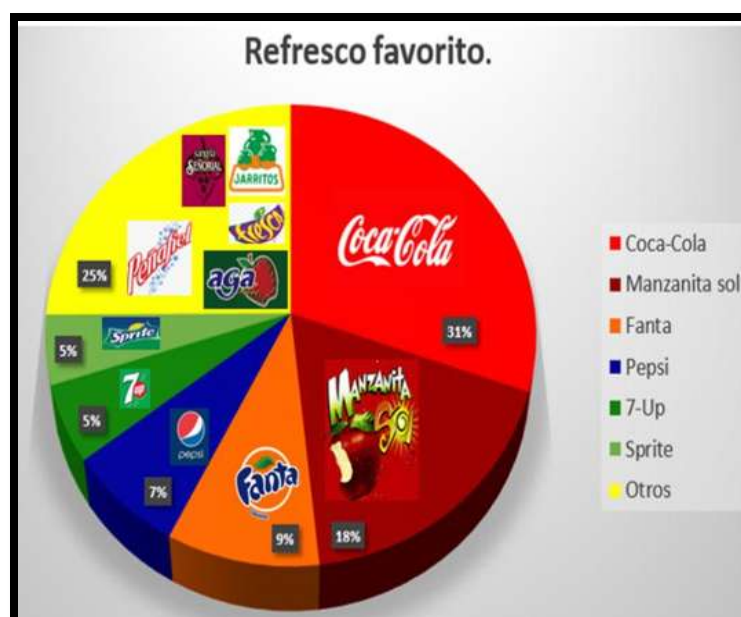
- El 99.49 % de los individuos encuestados han consumido refrescos.
- La edad promedio de consumo de refresco fueron los 5.94 años, manteniendo una desviación estándar de 0.62 años.
- Del total de individuos que consumen refrescos el 92.78 % consume al menos una vez a la semana refrescos, el consumo promedio de refrescos es de 2.54 días a la semana, manteniendo una desviación estándar de 0.3452 días.

El refresco favorito fue la Coca-Cola con una preferencia del 30.40%, seguido de la Manzanita sol con 17.90 %, la Fanta con 9.21 %, la Pepsi con 7.16 %, el 7-Up con 5.38 %, Sprite con 4.86 % y otros refrescos con una preferencia de 25.09 %.

¿Alguna vez has consumido refrescos?



Gráfica 1. El 99.49 % de los encuestados, afirmo haber consumido refrescos en su vida.



Gráfica 2. El refresco favorito de los encuestados fue la Coca-Cola.

1.11 ANTECEDENTES

En 1992 Nicholas Hales y David Barker postularon la hipótesis de la programación metabólica en la que se propone el origen fetal de la obesidad y del síndrome metabólico. (Barker, 2001). Algunas de las alteraciones más evidentes que se presentan en los individuos programados nutricionalmente son alteraciones en el metabolismo de la insulina y desarrollo de hipertensión.

Desde que se postuló la hipótesis de la programación metabólica, se han realizado múltiples estudios que buscan explicar los mecanismos fisiológicos involucrados en el desarrollo del síndrome metabólico.

En estudios de animales programados nutricionalmente uno de los hallazgos más comunes es la alteración de la función de la insulina, manifestándose la resistencia a la insulina como un signo habitual en estos animales. (Zambrano, 2006; Desai, 2007; Vickers, 1999)

Modelos animales apoyan estudios epidemiológicos que demuestran una relación entre el crecimiento fetal disminuido y el riesgo de padecer hipertensión en la edad adulta. Una alimentación deficiente en proteínas durante el embarazo muestra una elevación en la presión sanguínea en la descendencia. (McMullen S., 2005); (Gopalokrishna ,2005) ;(Samuelson, 2008).

Cervantes-Rodríguez y colaboradores estudiaron el consumo de agua azucarada a diferentes concentraciones (30%, 15% y 5%) como un modelo para estudiar la influencia del “segundo golpe “en animales provenientes de madres con una restricción alimenticia durante el embarazo, observando alteraciones en el tamaño y número de adipocitos, así como incrementos en la concentración sérica de la leptina. (Cervantes-Rodríguez, 2013). Otros trabajos también han reportado que el consumo de bebidas azucaradas promueve el desarrollo de síndrome metabólico, así como el aumento de las concentraciones séricas de triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad, insulina y leptina (Díaz-Aguíla, 2015).

Se ha mencionado antes el gran número de receptores celulares involucrados en la regulación de la presión sanguínea, sin embargo, Villalobos-Molina y colaboradores han reportado el papel clave que tiene los receptores adrenérgicos α -1D en la regulación de la presión sanguínea en rata, así como la expresión funcional de este tipo de receptor en el musculo liso de la rata (Villalobos-Molina, 1999).

CAPÍTULO II

JUSTIFICACIÓN

Las principales causas de muerte en el país son atribuidas a enfermedades crónicas no transmisibles, siendo las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus las enfermedades que encabezan la ENSANUT 2016.

A pesar de la elevada tasa de obesidad en el país, la desnutrición sigue siendo un grave problema de salud pública. Se estima que en México 1.5 (13.6 %) millones de niños padecen desnutrición crónica (Shaman Ley, 2015). Además de la desnutrición infantil es importante recalcar que en México existe un importante rezago en cuanto a la práctica materna. Según datos de la ENSANUT 2016, solo el 14.5% de los niños reciben lactancia exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, siendo su alimentación complementada con fórmulas infantiles, leches diversas y agua” (González de Cosío, 2013), contrario a la recomendación de la OMS lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad.

En México más del 33 % de la población infantil y cerca del 70 % de la población adulta padece sobrepeso y obesidad. México tiene la prevalencia más alta de diabetes entre los países miembros de la OCDE y el más alto consumo de refrescos a nivel mundial (World Health Organization, 2016).

En la actualidad es de suma importancia destacar que el estudio de enfermedades como la hipertensión y la diabetes mellitus como patologías aisladas resulta insuficiente. Es importante señalar que estas enfermedades presentan una estrecha relación entre sí y entre otras manifestaciones clínicas como lo son las dislipidemias y la resistencia de la insulina, por lo que es necesario hacer énfasis en el estudio del síndrome metabólico y sus múltiples aristas como una sola entidad.

Debido a las alarmantes cifras en el país se han buscado nuevas estrategias con fin de contrarrestar o al menos disminuir la incidencia de las enfermedades antes citadas. Entre algunas de las estrategias implementadas en los últimos años están la prohibición de la venta de comida chatarra en escuelas

del país, la implementación de impuestos a alimentos procesados y bebidas azucaradas así como la implementación de múltiples programas sociales enfocados a implementar una cultura de la prevención. Sin embargo, debido a la reciente implementación de la mayoría de estas estrategias es importante proporcionar evidencia contundente que evalúe si estas estrategias están bien dirigidas, así como descubrir nuevas estrategias que permitan erradicar la obesidad y sus múltiples complicaciones en el país.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

El consumo de refrescos de cola promueve el desarrollo del síndrome metabólico en individuos desnutridos durante etapas críticas del desarrollo.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el impacto del consumo de refrescos de cola en el desarrollo del síndrome metabólico en individuos sometidos a desnutrición en las primeras etapas del desarrollo.

Objetivos específicos

1. Obtener individuos programados metabólicamente mediante un modelo de desnutrición prenatal y perinatal
2. Evaluar los mecanismos fisiológicos involucrados en el desarrollo del síndrome metabólico en rata.
3. Evaluar la influencia del consumo de diferentes bebidas de cola en el desarrollo del síndrome metabólico en rata.
4. Comparar si los individuos programados metabólicamente presentan un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico ante el consumo crónico de refrescos de cola.

CAPÍTULO V

MATERIALES Y MÉTODOS

a) Animales

Se emplearon ratas Wistar macho, que fueron criadas en el bioterio del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, donde se mantuvieron bajo condiciones de temperatura controlada a $22 \pm 3^{\circ} \text{C}$, humedad relativa del 30 % y ciclos luz/oscuridad de 12 horas.

Los animales fueron alimentados con alimento para roedores (Formulab Chow 500, 23.0% proteína, 6.5% grasa, 12.0%, humedad, 4.0 % y 8.0 % cenizas) y con la bebida correspondiente a su grupo experimental (agua, solución de sacarosa al 10.5 %, Coca Cola Zero ® y Coca Cola ®) *ad libitum*.

Los animales fueron pesados y medidos una vez cada 8 días a partir del día 21 de su nacimiento, hasta la edad de tres meses. Posteriormente los animales fueron sacrificados

Para el manejo y sacrificio de los animales se siguió la Norma Oficial Mexicana NOM-062-1999-Z00, "Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio".

b) Restricción proteico calórica

Se trabajaron dos grupos: Animales control y animales desnutridos.

Los animales control se obtuvieron tras llevar la cruce de las madres que obtuvieron una alimentación *ad libitum* durante la cruce, la gestación y la lactancia de las crías. Tras el nacimiento de las crías, las camadas se homogenizaron a 8 animales por camada. Posteriormente las crías fueron destetadas a los 21 días de nacidas.

Para obtener los animales desnutridos se utilizó un régimen de desnutrición que consistía en administrar a las madres solamente el 50 % de la alimentación

normal. Los animales desnutridos se obtuvieron tras llevar la cruce de las madres que tuvieron el régimen de desnutrición 7 días antes de la cruce, durante la gestación y la lactancia. Cabe señalar que el régimen de desnutrición fue suspendido durante la cruce para favorecer la copula y tres días después del nacimiento de las crías para disminuir la tasa de mortalidad de la descendencia. Las camadas de los animales fueron homogenizadas a 8 animales por camada y se destetaron a los 21 días de nacidos.

Tras el destete, los animales se repartieron en 4 grupos: Agua (A), solución de sacarosa al 10.5% (SS), Coca Cola Zero® (CZ) y Coca Cola® (CC). La distribución de los animales se llevó a cabo en función de su peso utilizando el método de distribución de la “Culebra japonesa”.

A cada animal se le administró alimento, así como su bebida correspondiente *ad libitum*, hasta su sacrificio a los tres meses de edad.

c) Reactivos

Los reactivos BMY 7378, la fenilefrina y el $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se adquirieron en Sigma –Aldrich®. La glucosa, el NaHCO_3 y el NaCl utilizados se adquirieron con Reactivos Química Meyer®. El EDTA, el KCl , el $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y el KH_2PO_4 se adquirieron con Baker Analyzed®.

d) Curva de tolerancia a la glucosa

Una semana antes del sacrificio de los animales se realizó la curva de tolerancia a la glucosa.

La muestra a analizar fue sangre que se obtuvo por punción capilar y para la determinación se utilizó un glucómetro Accu-Check Performa.

Para la determinación, los animales se mantuvieron en ayuno por 14 horas, posteriormente se realizó la primera medición, equivalente a la glucemia basal. Posteriormente se administró por vía intraperitoneal una solución de glucosa al 20%. 15 minutos después se realizó una nueva medición de la glucosa. Las

mediciones se repitieron a los 30, 60 y 120 minutos después de la administración de la solución de la solución de glucosa al 20 %.

Tras realizar todas las mediciones, los animales continuaron con su alimentación normal.

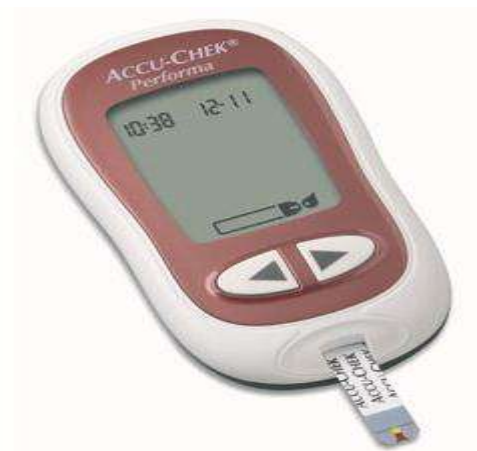


Figura 5. Guclometro “Accu-Check Performa”, utilizado para la medición de la concentración de glucosa en sangre.

e) Sacrificio de los animales

Una semana después de que se realizó la curva de tolerancia a la glucosa los animales fueron sacrificados. Inicialmente se les administro una dosis hipnótica de pentobarbital de sodio, en estado de hipnosis, los animales fueron trasladados a la división de estudios de posgrado de la facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Ignacio Chávez. Una vez ahí se les administro una dosis letal.

f) Preparación del tejido en cámara de órgano aislado

Tras realizar el sacrificio, los animales fueron intervenidos quirúrgicamente para aislar la arteria aorta abdominal. Tras aislar la arteria, esta se segmentó en 3 anillos de 3.5 mm de longitud y se removió el endotelio con una pinza metálica rugosa, frotando la parte interna de cada uno de ellos.

Los anillos de la arteria aorta se colocaron en cámaras de órgano aislado, siendo sostenidos por ganchos de nicromo (80% Níquel y 20% Cromo) y

acoplados a un sistema de adquisición de datos BIOPAC y un transductor de tensión isométrica Grass FT03 para registrar los cambios en la tensión isométrica.

Cada una de las cámaras de órgano aislado contenía 10 mL de solución Krebs (NaCl 118 mM, KCl 4.7 mM, KH_2PO_3 1.2 mM, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.2 mM, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2.5 mM, NaHCO_3 25.0 mM, glucosa 117 mM y EDTA 0.026 Mm). Cada cámara se mantuvo a una temperatura constante de 37 °C, pH 7.4 y con un burbujeo constante de carbógeno (O_2 95% y CO_2 5%) (Hernández 2002).



Figura 6. Equipo de órgano aislado utilizado para estudiar la respuesta contráctil.

g) Curva dosis-respuesta a la fenilefrina

Los anillos de arteria aorta se montaron a una tensión inicial de 3 g. Después se sensibilizo el tejido 2 veces utilizando fenilefrina (1×10^{-7} M) con la intención de estabilizar la arteria al estímulo exógeno.

Tras realizar las sensibilizaciones, se lava el tejido utilizando solución Krebs y se deja recuperar el tejido por 30 minutos, posteriormente se analizará la respuesta adrenérgica construyendo una curva dosis-respuesta a fenilefrina (1×10^{-9} – 1×10^{-4} M).

Tras finalizar la primera curva, se realizaron lavados con solución Krebs hasta llegar a la tensión basal (3.0 g). Posteriormente se incubó el tejido 30 minutos con BMY 7378 (1×10^{-6} M). Una vez terminado esto, se realizó una segunda curva dosis-respuesta al agonista utilizando las mismas concentraciones de fenilefrina que en la primera curva.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

a) Registro del crecimiento de los animales.

A los 21 días de edad los animales fueron pesados y medidos una vez cada 8 días. A continuación, se presenta el registro del crecimiento de los animales.

	Peso de los animales (g)							
	Controles				Desnutridas			
	Agua	Sol. Sac.	Coca Zero	Coca-Cola	Agua	Sol. Sac.	Coca Zero	Coca-Cola
21 días	46.4	43.4	47.2	47.0	33.0	32.9	32.7	31.2
28 días	75.1	66.0	76.7	75.3	58.9	55.7	52.3	48.8
35 días	112.3	94.9	108.0	117.6	93.1	83.2	88.0	81.7
42 días	146.0	118.1	123.2	156.3	125.9	118.0	117.4	108.8
49 días	189.4	156.4	166.8	170.9	166.1	151.4	149.0	141.8
56 días	233.6	190.3	217.8	241.0	204.4	181.3	181.7	176.3
63 días	271.3	223.9	253.5	280.6	242.4	214.8	208.3	207.6
70 días	294.7	255.9	273.8	313.6	263.0	237.6	232.3	226.1
77 días	323.1	281.1	313.7	339.0	279.0	262.3	253.3	263.0
84 días	341.7	292.1	326.8	357.6	294.8	285.2	271.4	280.0
91 días	344.4	303.3	335.5	368.3	303.2	284.8	276.5	285.5

Tabla 2. Seguimiento del peso de los animales a partir del destete hasta los tres meses de edad.

	Longitud de los animales (cm)							
	Controles				Desnutridas			
	Agua	Sol. Sac.	Coca Zero	Coca-Cola	Agua	Sol. Sac.	Coca Zero	Coca-Cola
21 días	18.17	18.86	18.83	18.86	16.00	15.56	16.33	15.63
28 días	22.33	22.00	22.67	22.43	21.13	20.11	20.33	20.00
35 días	26.29	25.57	26.17	27.00	24.75	23.11	23.78	24.00
42 días	29.14	28.00	29.33	29.57	28.13	28.00	27.89	27.89
49 días	31.14	30.14	31.17	31.43	30.13	30.00	30.00	29.89
56 días	33.43	31.71	32.33	33.57	32.38	31.78	31.89	31.67
63 días	35.20	33.00	33.40	34.20	33.75	33.13	32.00	32.88
70 días	35.40	34.6	35.60	36.40	34.25	33.78	33.78	33.33
77 días	36.40	35.60	36.00	36.80	34.33	34.86	35.43	34.57
84 días	37.25	36.00	36.40	37.20	36.20	35.60	35.71	35.00
91 días	37.75	36.20	37.00	37.60	36.20	36.17	35.75	35.25

Tabla 3. Seguimiento de la longitud de los animales a partir del destete hasta los tres meses de edad.

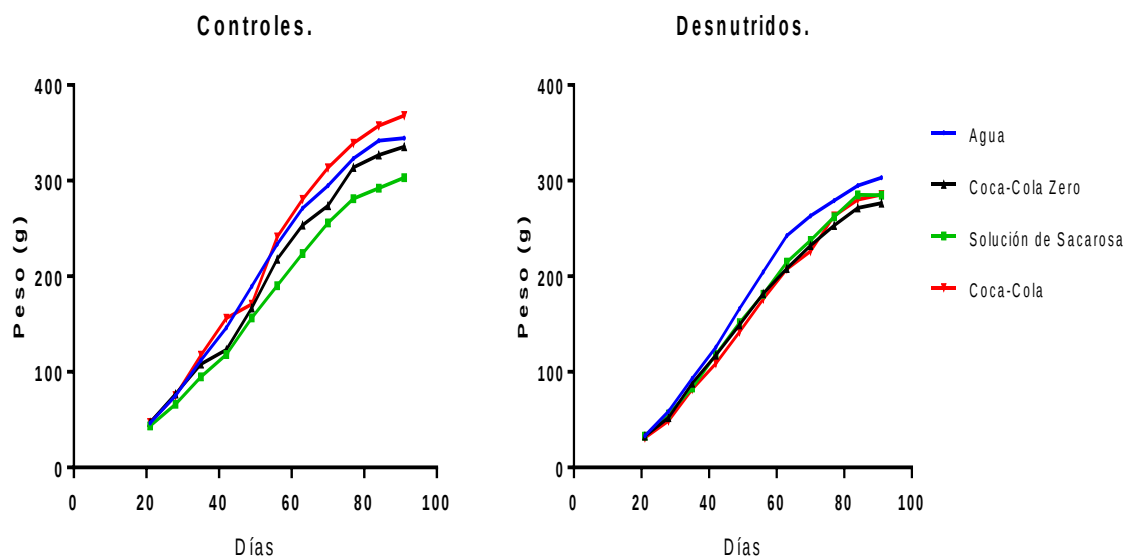


Figura 7. Registro del aumento del peso de los animales a partir del destete.

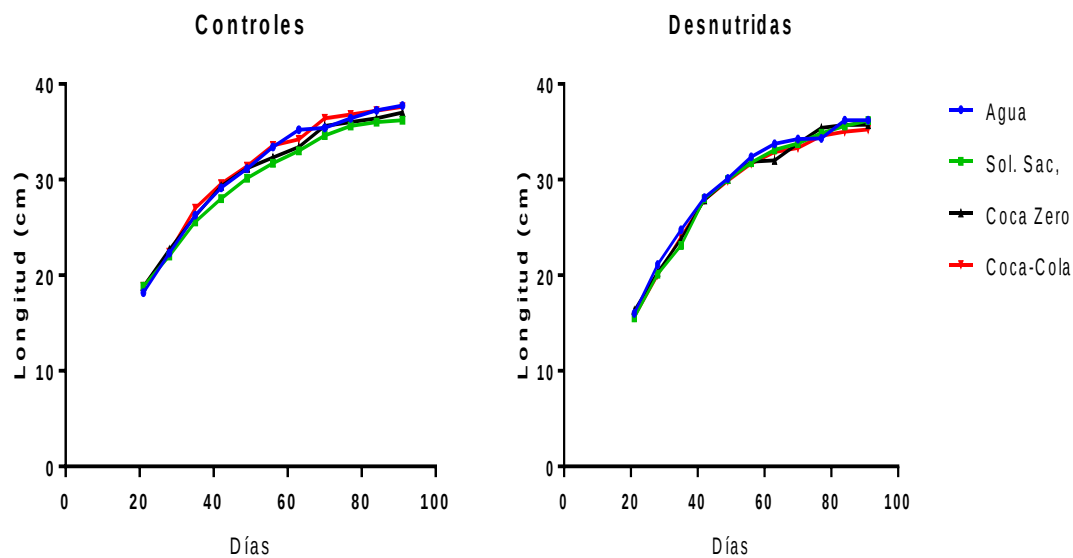


Figura 8. Registro del aumento en la longitud de los animales a partir del destete.

Con los resultados anteriores podemos observar que los animales sometidos a la restricción alimenticia, presentaron pesos y longitudes menores a

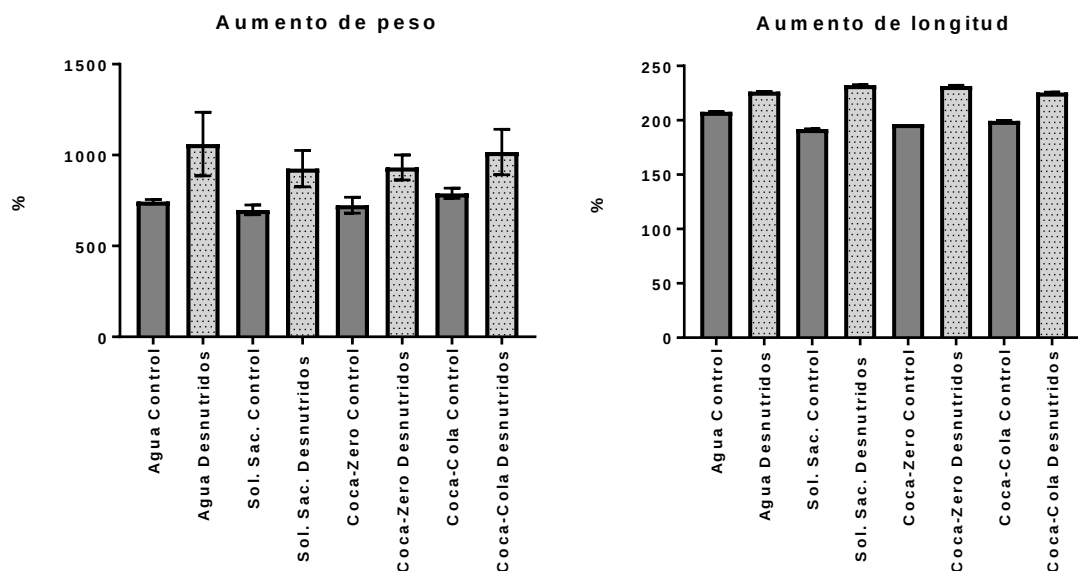
los animales control, a los 21 días de edad. A esta edad, a ningún animal se le administro ninguna bebida, más que agua.

Al analizar los pesos y longitudes de los animales a los 21 días de edad utilizando la prueba de “t” student podemos encontrar diferencias significativas en ambos grupos.

Al final del tratamiento (91 días), los animales control fueron los que presentaron un mayor peso en comparación de los animales desnutridos, siendo los animales del grupo de la Coca-Cola los que presentaron un mayor peso y los animales del grupo de la sacarosa, los que presentaron el menor peso. En el grupo de los animales desnutridos, los animales del grupo de Agua fueron los que presentaron un mayor peso, mientras que los animales del grupo de la Coca-Cola Zero fueron los que presentaron un menor peso.

En cuanto a la longitud de los animales, los animales controles presentaron un mayor tamaño en comparación de los animales desnutridos. Dentro del grupo de los animales control, el grupo de los animales de Agua fue el que presento una mayor longitud y el grupo de la solución de sacarosa fue el que presento una menor longitud. En los animales desnutridos, los animales del grupo de agua fueron los que presentaron una mayor longitud, mientras que los animales del grupo de la Coca-Cola fueron los que presentaron una menor longitud.

Es importante recalcar que, si bien los pesos finales de los animales desnutridos fueron menores que los de sus contrapartes controles, los animales desnutridos presentaron un mayor crecimiento en comparación del crecimiento inicial que presentaron a los 21 días de edad.



Gráfica 3. Registro del aumento del peso y longitud de los animales en comparación de los pesos y longitudes al momento del destete.

b) Curva de tolerancia a la glucosa

Tras realizar las mediciones de la curva de tolerancia a la glucosa a los animales se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo (m)	Glucosa en sangre (mg/dL)							
	Controles				Desnutridas			
	Agua	Sol. Sac.	Coca Zero	Coca-Cola	Agua	Sol. Sac.	Coca Zero	Coca-Cola
0	85.29	74.71	80.17	78.71	75.40	76.50	81.00	84.00
15	288.43	232.14	247.33	251.29	248.60	249.83	226.67	222.20
30	236.71	226.00	220.67	233.00	224.40	198.00	204.50	220.00
60	144.57	158.29	138.50	158.71	161.60	126.67	130.33	165.80
120	106.14	104.71	103.00	113.71	105.00	94.50	94.00	117.80

Tabla 4. Concentración de glucosa en sangre durante la curva de tolerancia a la glucosa.

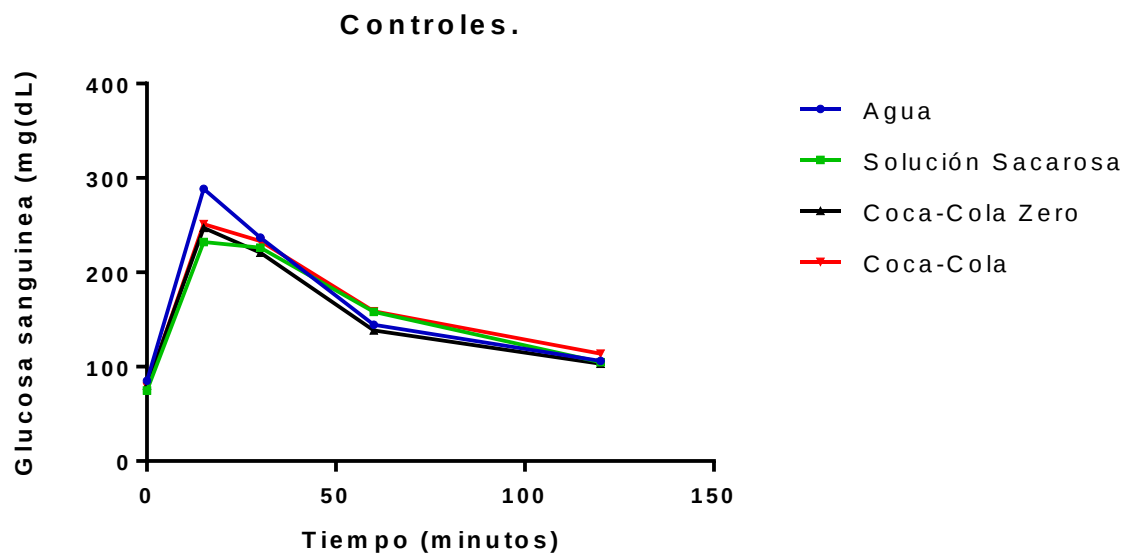


Figura 9. Curva de tolerancia a la glucosa de los animales control.

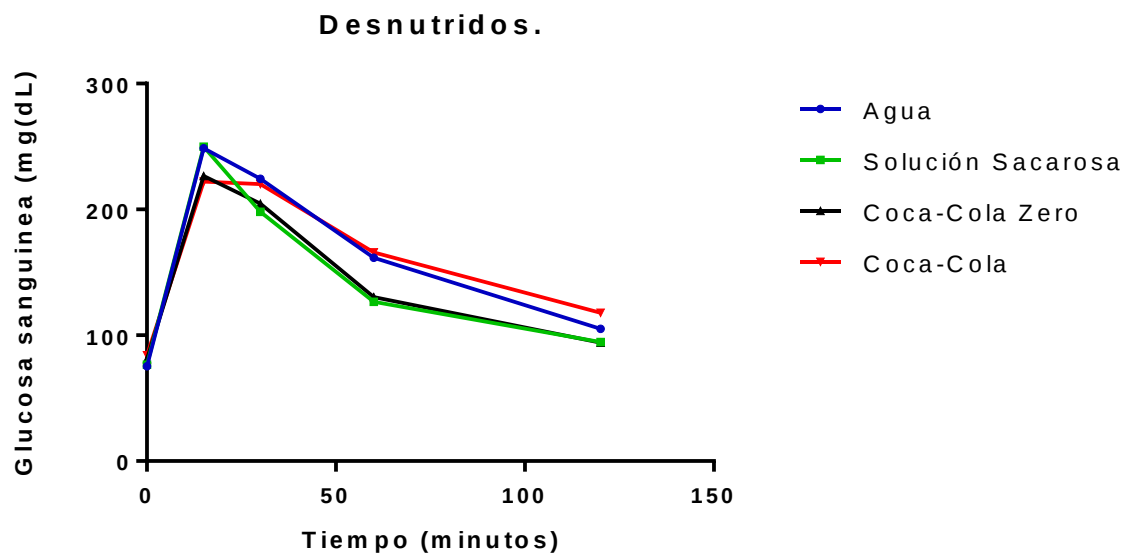


Figura 10. Curva de tolerancia a la glucosa en los animales desnutridos.

Como se puede observar anteriormente, ningún animal presentó signos de hiperglucemia, además que, en el seguimiento de la curva a la tolerancia de glucosa, todos los animales presentaron tolerancia a la carga de glucosa administrada.

A pesar de los resultados antes mencionados, resulta de interés mencionar que los animales presentaron datos interesantes durante el seguimiento del experimento. Para fines prácticos nos enfocaremos a los 15 y 120 minutos posteriores a la administración de la glucosa.

Al minuto 15 después de la administración de la solución de glucosa, los animales control que fueron alimentados con agua presentaron concentraciones muy por encima del resto de los animales, incluyendo a los animales desnutridos presentaron concentraciones de glucosa inferiores. De todos los animales, los que presentaron las concentraciones de glucosa más bajas fueron los animales desnutridos alimentados con Coca-Cola.

Al minuto 120 los animales que presentaron las concentraciones más elevadas de glucosa fueron los animales que fueron alimentados con la Coca-Cola, tanto en los grupos control como en los grupos desnutridos. En ambos grupos los animales que presentaron los niveles de glucosa más bajos en este tiempo fueron los animales que fueron alimentados con Coca-Cola Zero.

c) Curvas dosis-respuesta a la fenilefrina

En todos los ensayos del tejido aislado se observó una contracción dependiente de la concentración de la fenilefrina hasta alcanzar un efecto máximo. Cada uno de los grupos estudiados arrojó una curva dosis-respuesta característica.

	Contracción máxima (g)	
	Controles	Desnutridas
Agua	2.843568571	2.351764286
Sol. Sac.	2.526332857	1.94985125
Coca-Zero	2.377096667	1.956154286
Coca-Cola	2.300621429	2.380891429

Tabla 5. Contracción máxima registrada en durante la curva dosis-respuesta.

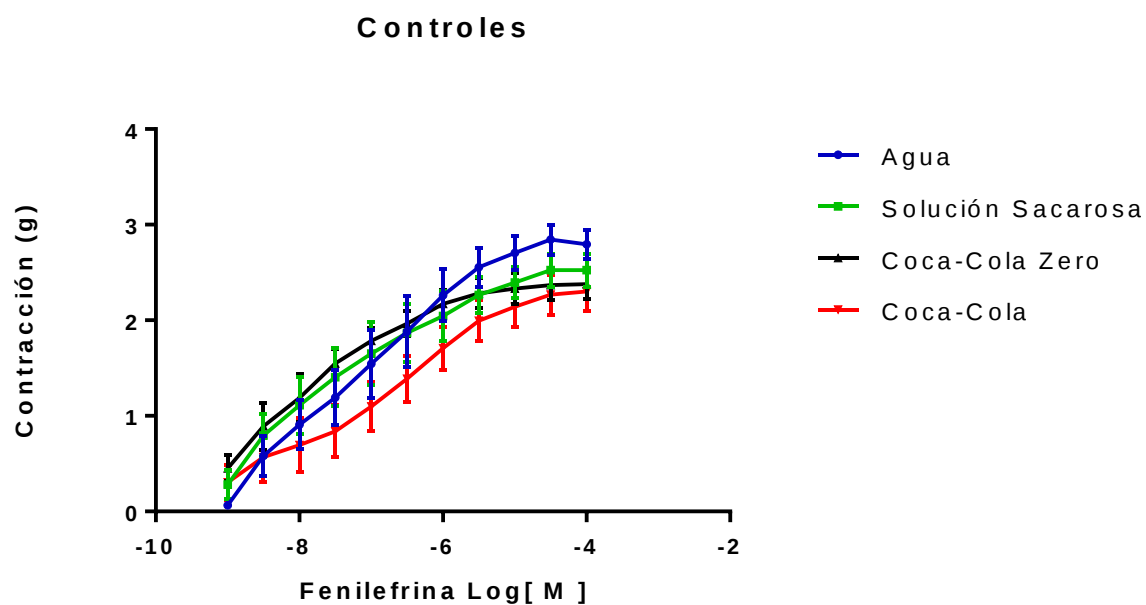


Figura 11. Curva concentración-respuesta a la fenilefrina en arteria aorta de ratas controles.

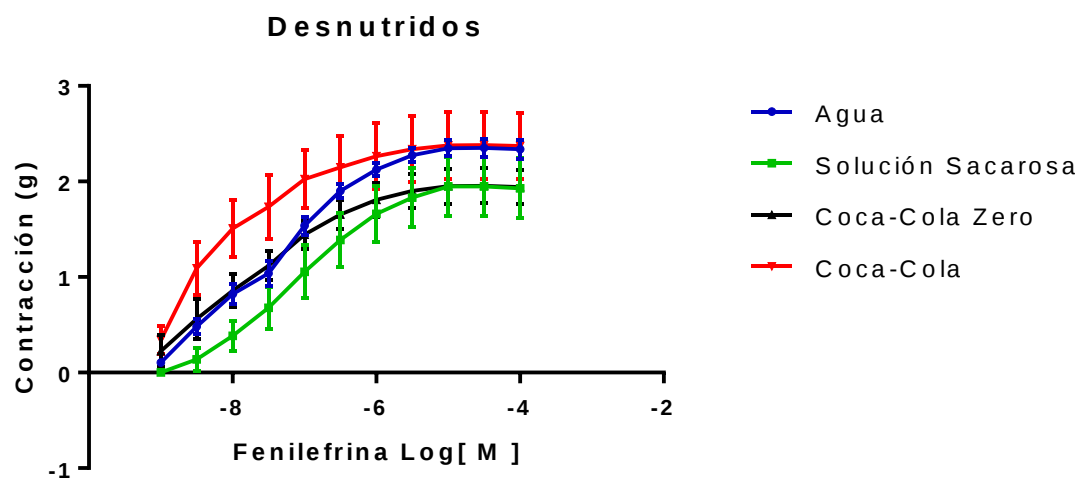


Figura 12. Curva concentración-respuesta a la fenilefrina en arteria aorta de ratas desnutridas.

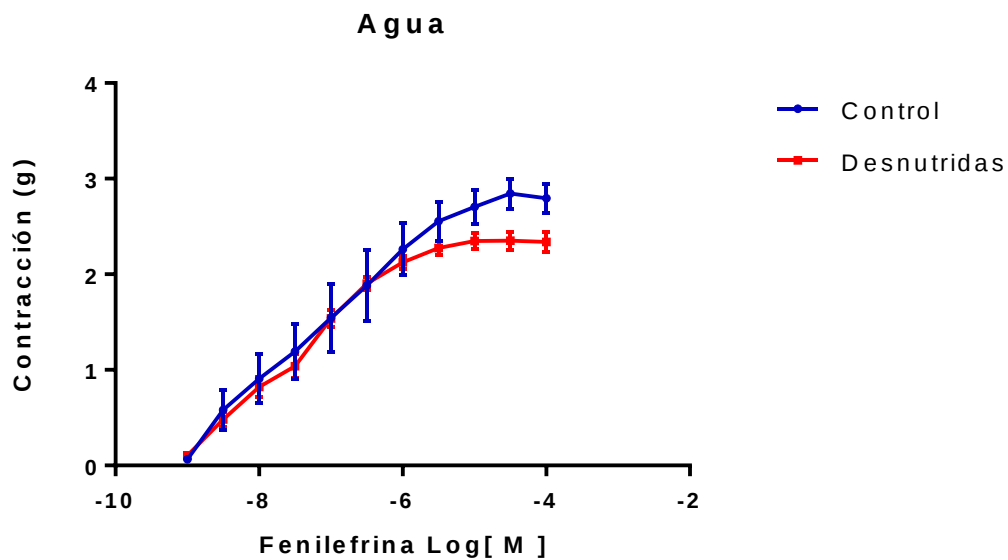


Figura 13. Curva concentración-respuesta a la fenilefrina en arteria aorta de ratas alimentadas con agua.

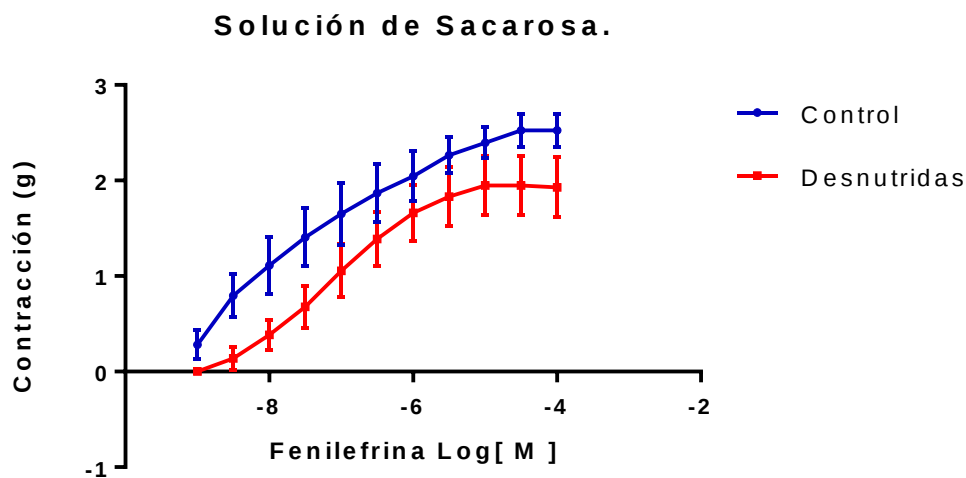


Figura 14. Curva concentración-respuesta a la fenilefrina en arteria aorta de ratas alimentadas con la solución de sacarosa.

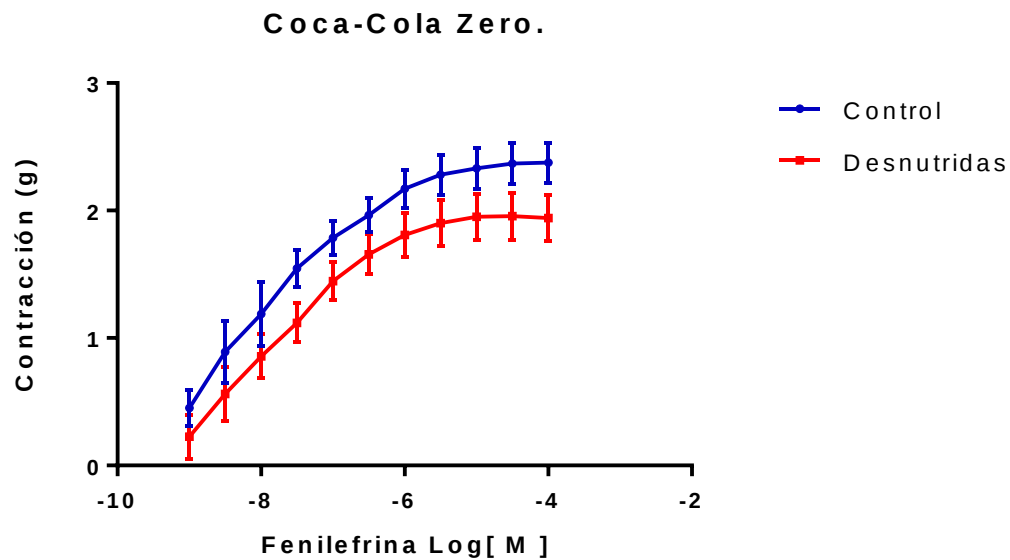


Figura 15. Curva concentración-respuesta a la fenilefrina en arteria aorta de ratas alimentadas con Coca-Cola Zero.

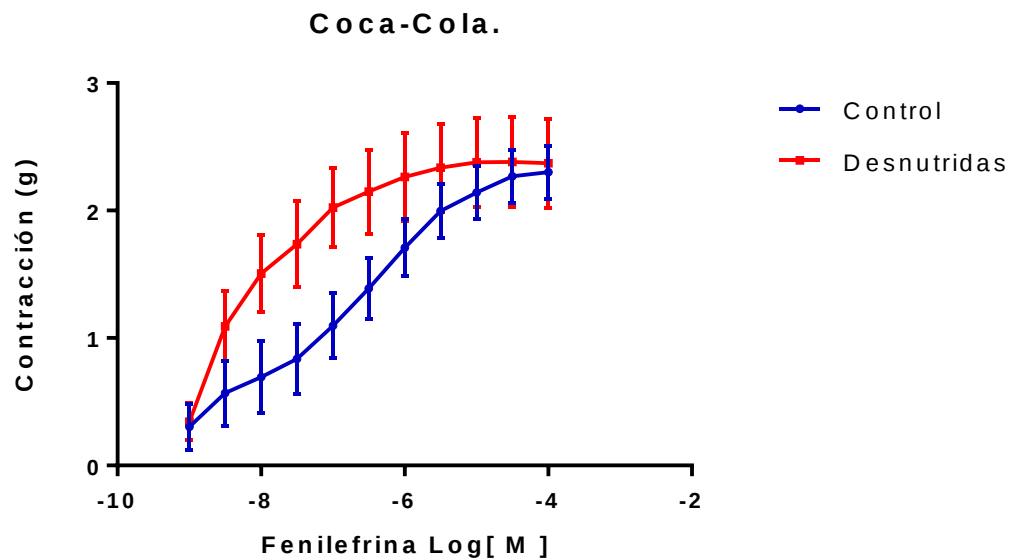


Figura 16. Curva concentración-respuesta a la fenilefrina en arteria aorta de ratas alimentadas con Coca-Cola.

d) Curvas dosis-respuesta a la fenilefrina en presencia de un antagonista

En el caso de las curvas dosis-respuesta a la fenilefrina en presencia del antagonista BMY-7378, estas se observaron desplazadas a la derecha y no se observó contracción de los anillos de aorta hasta concentraciones superiores a la $10^{-6.5}$ M.

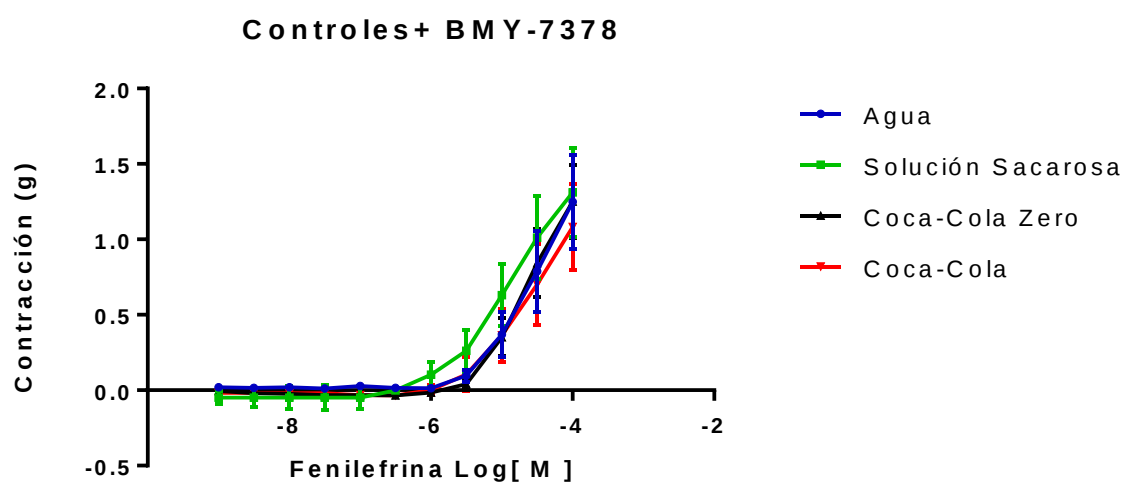


Figura 17. Curva concentración-respuesta a la fenilefrina en presencia de BMY-7378 en arteria aorta de ratas controles.

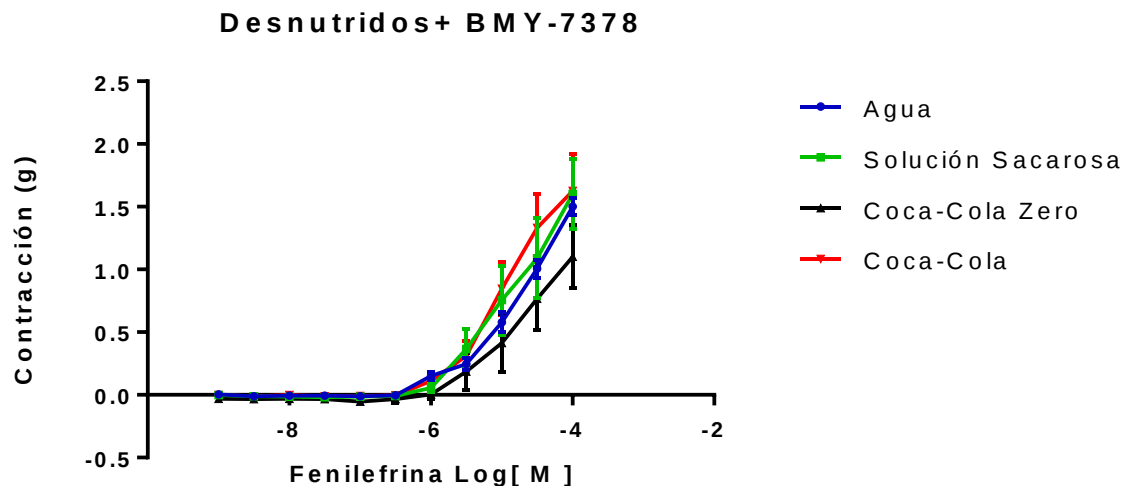


Figura 18. Curva concentración-respuesta a la fenilefrina en presencia de BMY-7378 en arteria aorta de ratas desnutridas.

Las curvas dosis respuesta en presencia del antagonista se observan semejantes a las curvas dosis-respuesta a la fenilefrina, tomando en cuenta que la curva dosis respuesta se suspendió a la concentración de 10^{-4} M.

La naturaleza de estas curvas se puede explicar considerando que el BMY-7378 es un antagonista competitivo de la fenilefrina y para que esta pueda desplazar al BMY-7378 y ocupar a los receptores $\alpha-1_D$ es necesario que se presente en concentraciones elevadas.

Al remover el endotelio de los anillos no hubo ningún otro mecanismo involucrado en la contracción y/o relajación de los anillos.

Con la información anterior se calcularon dosis efectivas 50 para la contracción máxima de los anillos, en ausencia y en presencia del BMY-7378.

		DE 50 (Log [M])	
		Ausencia de BMY-7378	Presencia de BMY-7378
Controles	Agua	7.15	4.7
	Sol. Sac.	7.75	4.95
	Coca Zero	7.95	4.75
	Coca Cola	6.95	4.75
Desnutridas	Agua	7.35	4.75
	Sol. Sac.	7.15	4.95
	Coca Zero	7.8	4.85
	Coca Cola	8.4	5

Tabla 6. Dosis efectivas 50 de la concentración en los anillos de arteria aorta.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

a) Efecto de la desnutrición en el crecimiento de los animales

Observaciones epidemiológicas y experimentales han dado origen a la hipótesis del origen fetal de las enfermedades del adulto (DOHaD), también conocida como programación metabólica o programación nutricional (Barker D.J.P., 1993); (Gluckman, 2004). Estas enfermedades se presentan como consecuencia de la exposición a un ambiente nutricional desequilibrado durante el desarrollo perinatal e inducirán en los individuos una mayor tendencia de desarrollar enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes mellitus e hipertensión en la edad adulta.

En el presente trabajo se utilizó un protocolo de desnutrición en animales con el objetivo de inducir alteraciones en el desarrollo de la descendencia. Con los resultados obtenidos queda demostrado que la restricción alimenticia de las madres presenta efectos significativos en el crecimiento de la descendencia, tanto en el peso como en la longitud de las crías, siendo los animales nacidos de las madres con la restricción proteico-calórica los que presentan un crecimiento disminuido tanto en peso como en longitud, en comparación de los animales nacidos de madres controles.

b) Efecto del consumo de refrescos en el crecimiento de animales programados nutricionalmente

Además del sedentarismo, uno de los factores que predispone al desarrollo de la obesidad y de otras enfermedades metabólicas es el consumo de alimentos hipercalóricos como son los refrescos. Está demostrado que el consumo crónico de refresco está asociado a la presencia de alteraciones fisiológicas que conllevan a la aparición de enfermedades metabólicas. Algunas de las manifestaciones que se presentan en los individuos son aumento de peso, aumento de triglicéridos y colesterol sanguíneos, aumento de tamaño y de la cantidad de los adipocitos, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa, aumento de la concentración sanguínea

de hormonas como la leptina y la insulina, entre otras. (Cervantes-Rodríguez., 2014); (Díaz-Aguila, 2014); (Desai M., 2007).

Tras analizar los resultados obtenidos en cuanto al aumento de peso de los animales, se encontró que hay diferencias significativas entre los animales control y los desnutridos, mientras que no se presentaron diferencias significativas en el tipo de bebida que consumieron los animales. En el caso del aumento de la longitud de los animales, no se encontraron diferencias entre los grupos, debido al consumo de los refrescos.

Con la información obtenida podemos establecer que la programación metabólica si provocó un importante cambio en cuanto al crecimiento de los animales desnutridos en comparación de los animales control, mientras que el consumo de los diferentes tipos de refrescos no provocó diferencias significativas entre los grupos de estudio.

c) Efecto del consumo de refrescos en el desarrollo de resistencia a la insulina

Es importante hacer énfasis que la OMS considera a la resistencia a la insulina como un factor determinante para el diagnóstico del síndrome metabólico.

Con los resultados obtenidos al realizar la curva de tolerancia a la glucosa podemos observar que ninguno de los animales de ninguno de los grupos presento resistencia a la insulina, debido a que todos presentaron una disminución gradual de la concentración sanguínea de glucosa, sin embargo, si se observó un comportamiento diferente entre los grupos.

Este comportamiento lo podemos atribuir a diferencias en la concentración sérica de insulina de los animales. Los animales que no presentaron ninguna manipulación presentaron la concentración de glucosa sanguínea más elevada de todos los animales estudiados tras la administración de la solución concentrada de glucosa, mientras que el resto de los animales presentaron una concentración de glucosa sanguínea menor tras la administración de la solución de glucosa, debido a que podrían presentar concentraciones séricas de insulina mayores que los

animales no manipulados, y por lo tanto una mayor capacidad hipoglucemiante. A pesar del diferente comportamiento de las curvas entre los grupos, no hubo diferencias significativas en la función de la insulina.

d) Efectos de la programación metabólica en la reactividad vascular

Existen trabajos en los que se señala que los animales expuestos a un ambiente nutricional desequilibrado durante el desarrollo presentan una presión arterial elevada en relación con animales nutridos normalmente. (McMullen S., 2005); (Ozaki, 2001).

Se desconoce con exactitud cuáles son los mecanismos involucrados en la presencia de la hipertensión en individuos desnutridos durante en etapas críticas del desarrollo, sin embargo, existen trabajos donde se muestra que, en los animales sometidos al régimen nutricional antes descrito, se presenta sobreexpresión de receptores a angiotensina (ATR) (McMullen S., 2005) disminución del número de nefronas y menor resistencia sistólica y diastólica. (Ozaki, 2001); (Vickers, 2000); (Gopalakrishnan, 2005).

Trabajos realizados por Villalobos-Molina y colaboradores han demostrado el papel clave que tienen los receptores α -1D en la regulación de la presión arterial de la rata. (Villalobos-Molina, 1999).

Con los resultados obtenidos es importante señalar que todos los grupos presentaron una reactividad vascular menor que el grupo no manipulado, lo que resulta opuesto a los trabajos anteriormente señalados, en los que se demostró que los individuos programados nutricionalmente presentan hipertensión. Para explicar este fenómeno debemos señalar que el protocolo experimental que se siguió únicamente estudio el efecto de los receptores α -1D mientras que los otros trabajos estudiaron otras variables relacionadas con la hipertensión. Variables que juegan un importante papel en la regulación de la presión arterial y de la respuesta contráctil como el endotelio y la producción de óxido nítrico no fueron estudiadas.

Para explicar la razón de que todos los animales tratados, independientemente si eran programados o no, presentaron una menor reactividad vascular, podemos suponer que el consumo crónico de las bebidas produjo una mayor producción de leptina, hormona que puede inducir una mayor producción de noradrenalina, lo que ocasiono que los receptores adrenérgicos presentaran una pérdida de sensibilidad al estímulo de la fenilefrina y a su vez una menor reactividad vascular.

Los animales programados presentaron una menor reactividad vascular que los animales no programados, con excepción de los animales que desnutridos que fueron alimentados con la Coca-Cola.

Con los resultados obtenidos podemos deducir que el tratamiento al que se sometió a los animales indujo una desensibilización de los receptores α -1D, lo que se vio reflejado en una menor reactividad en comparación de los animales no manipulados.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

Los efectos de la programación metabólica en el desarrollo de sobrepeso en los animales, son de mayor relevancia que el consumo crónico de refrescos.

Tanto el consumo crónico de refrescos, como la programación metabólica inducen una desensibilización en los receptores adrenérgicos α 1D.

La desnutrición en etapas críticas del desarrollo tiene un mayor impacto en el desarrollo del síndrome metabólico que el consumo crónico de bebidas de cola.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

Perspectivas

El síndrome metabólico es una enfermedad que presenta muchas aristas y múltiples mecanismos biológicos están involucrados en su desarrollo. En el presente trabajo, únicamente se estudiaron el crecimiento, la tolerancia a la glucosa y la reactividad vascular asociada a receptores α -1D en los individuos.

Siguiendo la misma línea de trabajo es posible aumentar los conocimientos sobre la programación metabólica y las consecuencias del consumo de refrescos en los individuos realizando estudios más detallados como son estudios conductuales, determinación de las concentraciones de hormonas involucradas en la enfermedad (leptina, insulina), estudios de reactividad vascular donde se estudien los efectos de otros receptores y de otros componentes reguladores de la presión arterial, estudios bioquímicos (determinaciones de la concentración sanguínea de triglicéridos, colesterol, lipoproteínas, etc.), estudios anatómicos e histológicos, análisis moleculares y sobretodo analizar estrategias para contrarrestar los efectos negativos de la programación metabólica en los individuos y en otro orden de ideas, concientizar a la sociedad acerca de la importancia del origen fetal de las enfermedades y de las malas prácticas alimenticias durante el desarrollo.

Divulgación

Resultados derivados del presente proyecto fueron presentados en el XIII Encuentro Participación de la Mujer en la Ciencia, el 11º. Congreso estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación del estado de Michoacán y en el XXXI Congreso Nacional de Bioquímica de la Sociedad Mexicana de Bioquímica.

CAPÍTULO X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaur J. 2014. A compresive review on metabolic síndrome. Cardiology Research and Practice- 1-22.
2. Beltran-Sánchez, H., M.O. Harhay, M.M. Harhay, S. McElligott. 2013. Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in the Adult U.S. population, 1999-2010. Journal of the American College of Cardiology 62:697-703.
3. Koolman, J., K.H. Rohm. 2012. Señalización biológica. P. 397-442. En: Bioquímica Humana, Texto y Atlas. (J. Koolman, K.H. Rohm, J. Wirth). Editorial Medica Panamericana. Buenos Aires, Bogotá, Caracas, Madrid, México y Porto Alegre.
4. García-Barrado, M.J., M.C. Iglesias y J. Moratinos. 2009. Fármacos antidiabéticos. Insulinas y antidiabéticos orales. P. 620-642. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. (Lorenzo P., A. Moreno, I. Lizasoain, J.C. Leza, M.A. Moro, A. Portolés). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Bogotá, Caracas, Madrid, México y Porto Alegre.
5. Davis S.N. 2007. Insulina, hipoglucemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino. P. 1613-1645. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica (Brunton L.L., J.S. Lazo, K.L. Parker) McGraw Hill. México, Bogotá, Buenos Aires, Caracas, Guatemal, Lisboa, Madrid, Nueva York, San Juan, Santiago.
6. Tamargo J., F. Pérez-Vizcaíno. 2009. Fármacos hipolipemiantes. P. 455-477. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. (Lorenzo P., A. Moreno, I. Lizasoain, J.C. Leza, M.A. Moro, A. Portolés). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Bogotá, Caracas, Madrid, México y Porto Alegre.)
7. García-Camba, E., F. Gómez-Oliver. 2009. Farmacología de la obesidad y de los trastornos de la obesidad y de los trastornos de la conducta alimentaria. P. 704-715. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. (Lorenzo P., A. Moreno, I. Lizasoain, J.C. Leza, M.A. Moro, A. Portolés).

- Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Bogotá, Caracas, Madrid, México y Porto Alegre.
8. Guyton A.C., J.E. Hall (2002). Tratado de Fisiología Médica. Editorial Interamericana McGraw-Hill. Pp. 872
 9. Koolman, J., K.H. Rohm. 2012. Tejidos y órganos. P. 265-381. En: Bioquímica Humana, Texto y Atlas. (J. Koolman, K.H. Rohm, J. Wirth). Editorial Medica Panamericana. Buenos Aires, Bogotá, Caracas, Madrid, México y Porto Alegre.
 10. Frühbeck G., J. Gómez-Ambrosi, F.J. Muruzabal y M.A Burrell. 2001. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism. 280: 827-847.
 11. Aguilera-Méndez A., E. Beltrán-Peña, H. Urquiza Marín, A. Saavedra-Molina, D. Boone-Villa y C. Fernández-Mejía. 2013. Triglicéridos y su relación con el síndrome metabólico. Ciencia Nicolaita 58: 51-66.
 12. Bays H.E., J.M. González-Campoy, G.A. Bray, A.E. Kitabchi, D.A. Bergman, A.B. Schorr, H.W. Rodbard y R.R. Henry. 2008. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. Expert Reviews Cardiovascular 6(3): 343-368.
 13. Nelson D., M. M. Cox. (2000). Lehninger Principios de Bioquímica. P. 254. Nueva York: World Publisher Inc.
 14. Karp G. 2004. Bases químicas de la vida. P. 30-75. En: Biología celular y molecular. (G. Karp). Mc-Graw-Hill Interamericana. México, Bogotá, Caracas, Madrid y San Juan.
 15. Mayes P.A. 2008. Síntesis, transporte y excreción del colesterol. P. 319-332. En: Harper Bioquímica Ilustrada (Murray R. K., P.A. Mayes, D.K. Granner, V.W. Rodwell). Manual Moderno.
 16. Guyton A.C., J.E. Hall (2002). Tratado de Fisiología Médica. Editorial Interamericana McGraw-Hill. Pp. 841-842.
 17. Guyton A.C., J.E. Hall (2002). Tratado de Fisiología Médica. Editorial Interamericana McGraw-Hill. Pp. 848.

18. Rivera Jardón F.F. 2007. Modulación endotelial de la contracción vascular durante la Diabetes Mellitus experimental. Tesis de licenciatura. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Michoacán, México. 64 pp.
19. World Health Organization. (2016). Global Report on Diabetes.
20. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/symptoms/?loc=hottopics> citado el 20/08/2016
21. World Health Organization. (1999). WHO consultation on Obesity. Ginebra, Suiza.
22. Deckert T., Felldt-Rasmussen, K. Berh-Johnsen, T. Jensen, A. Kofoed-Enevoldsen 1989. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 32:219-26.
23. Mayes P.A. 2008. Nutrición. P. 735-746. En: Harper Bioquímica Ilustrada (Murray R. K., P.A. Mayes, D.K. Granner, V.W. Rodwell. Manual Moderno.
24. Organización Mundial de la Salud. (2010). La alimentación del lactante y del niño pequeño. Washington D.C.
25. Martorell, R. 1999. The nature of child malnutrition and its long term implications. *Food and Nutrition Bulletin* 20(3): 287-292.
26. Barker D.J.P., C.N. Hales, C.H.D. Fall, C. Osmond, K. Phipps, P.M.S. Clark. 1993. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (síndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36: 62-67.)
27. Zambrano, E., C. J. Bautista, et al. 2006. A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat." *The Journal of Physiology* 571.1: 221-230.
28. Vickers, M. H. (1999). Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *American Journal of Physiology*, 279:83-87.
29. Ozaki, T. (2001). Dietary restriction in pregnant rats causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. *Journal of Physiology*, 530.1:141-152.

30. McMullen S., S.C. Langley-Evans 2005. Maternal low-protein diet in rat pregnancy programs blood pressure through sex-specific mechanisms. American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 288(1): 85-90.
31. Desai M., J. Babu, et al. 2007. Programmed metabolic syndrome: prenatal undernutrition and postweaning overnutrition. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 293(6): 306-314.
32. Díaz-Aguila Y. F. Castelán, E. Cuevas, E. Zambrano, M. Martínez-Gómez, A. Muñoz, J. Rodríguez-Antoolín, L. Nicolás-Toledo. 2014. Consumption of sucrose from infancy increases the visceral fat accumulation, concentration of triglycerides, insulin and leptin, and generates abnormalities in the adrenal gland. Japanese Association of Anatomists. 279-9.
33. Fernández-Villaescusa R. 2007. La osteoporosis y el consumo de bebidas carbonatadas de cola como posibles factores de riesgo. Tesis de licenciatura. Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México.
34. Colchero M., J.C. Salgado, M. Unar-Mungía, M. Hernández-Ávila, J.A. Rivera-Dommarco. 2015. Price elasticity of the demand for sugar sweetened beverages and soft drinks in México. Economics and Human Biology 19: 129-137.
35. <http://www.coca-colamexico.com.mx/historias/90-anos-de-sabor-en-mexico-la-historia-de-los-embotelladores-de-coca-cola-primera-parte> consultado el 30/04/2016.
36. <http://www.forbes.com/companies/coca-cola/> consultado el 30/04/2016).
37. Pendergrast, M. 2013. For God, Country and Coca-Cola: The Definitive History of the Great American Soft Drink and the Company that Makes It. 560 pp.
38. Hernández-Aguilar L.E., 2011. Lanzamiento de un nuevo producto. Estudio de Caso. Universidad Iberoamericana. Ciudad de México, México.
39. Badui-Dergal, S. 2006. Aditivos. P. 528-532. En: Química de los alimentos. (S. Badui-Dergal) Pearson Education. México.

40. Liang Y., G. Steinbach, V. Maier. (1987). The effect of artificial sweetener on insulin secretion. The effect of Acesulfame K on insulin secretion in the rat. *Hormone and Metabolic Research*: 19(6):233-238.
41. Kuk, J. L., & Brown, R. E. (2016). Aspartame intake is associated with greater glucose intolerance in individuals with obesity. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 41(999), 1-4.
42. Barker, D., C. Hales, et al. 2001. The thrifty phenotype hypothesis. *British Biomedical Journal*: 5-20.
43. Gopalakrishnan, G. S. (2005). Influence of maternal pre-pregnancy body composition and diet during early-mid pregnancy on cardiovascular function and nephron number in juvenile sheep. *British Journal of Nutrition*, 94:938-947.
44. Samuelsson, A. M. (2008). Diet-Induced Obesity in Female Mice Leads to Offspring Hyperphagia, Adiposity, Hypertension, and Insulin Resistance. *Hypertension*, 51:383-392.
45. Cervantes-Rodriguez, M. Martínez-Gómez, E. Cuevas, L. Nicolás, F. Castelán, P.W. Nathanielsz, E. Zambrano and J. Rodríguez-Antolín. 2014. Sugared water consumption by adult offspring of mothers fed a protein restricted diet during pregnancy results in increased offspring adiposity: the second hit effect. *British Journal of Nutrition* 111: 616-624.
46. Villalobos-Molina, R. (1999). Functional evidence of α_1D -adrenoceptors in the vasculature of young and adult spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology*, 126:1534-1536.
47. Shaman Ley, Teresa, Maritza Alejandra Amaya Castellanos, Lucia Cuevas Nava, "Desnutrición y obesidad: doble carga en México". *Revista digital Universitaria*. 1º. De mayo de 2015, Vol. 16, Num.5
48. González de Cosío, T., et al. (2013). Prácticas de alimentación infantil y deterioro de la lactancia materna en México. *Salud Pública de México*. 55:170-180.
49. Godínez Hernández D. 2002. Modulación endotelial de la contracción vascular en ratas normotensas e hipertensas durante el desarrollo:

Participación del óxido nítrico y de las prostaglandinas. Tesis de maestría. Departamento de Farmacología. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México. 85 pp.

50. Gluckman, P. (2004). The developmental origins of metabolic syndrome trends in endocrinology and metabolism. 15(4):183-187.

