

La ingesta de stevia modifica la dinámica del peso corporal, la glucosa y el colesterol en ratas hembras: Algoritmo k-NNs

María del Rocío Padilla Galindo¹ , Alma Gabriela Martínez Moreno¹ , Fatima Ezzahra Housni¹ ,
Zyanya Reyes Castillo¹ , Erika Saenz-Pardo Reyes¹ .

Resumen: La ingesta de stevia modifica la dinámica del peso corporal, la glucosa y el colesterol en ratas hembras: Algoritmo k-NN. El consumo de stevia ha sido promovido por su bajo aporte calórico, su efecto antidiabético y antihipercolesterolemico. Sin embargo, los efectos de la ingesta de stevia parecen no ser los mismos para las ratas hembras respecto de los machos. El propósito de este estudio fue evaluar el efecto de la ingesta de stevia sobre el consumo de alimento, peso corporal y niveles de glucosa, insulina, colesterol y triglicéridos en ratas hembras Wistar durante 13 semanas y realizar un análisis predictivo del peso corporal y la ingesta de alimento a 20 semanas. Se utilizaron 20 ratas hembras adultas, que se dividieron en 2 grupos: control (CG) y stevia (SG), ambos grupos recibieron agua y comida a libre acceso, así como una solución de stevia al 0,2 % para el grupo SG. Se registró diariamente el consumo de alimento, agua y solución de stevia; la medición del peso corporal se realizó semanalmente. Al final de las 13 semanas de experimentación, los animales se sacrificaron para evaluar los parámetros metabólicos. El grupo SG mostró un mayor consumo de alimento, mayor proporción de ganancia de peso corporal, niveles de glucosa y colesterol que el grupo CG. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de triglicéridos e insulina. Respecto al análisis predictivo (semanas 14-20), se mantiene un incremento significativo en el consumo de alimento y se observa una tendencia de aumento en la proporción de ganancia de peso corporal. Esto indica que el consumo de stevia en ratas hembras parece no tener los mismos efectos benéficos reportados en machos. *Arch Latinoam Nutr* 2020; 70(2): 144-151.

Palabras claves: Stevia, ganancia de peso, ratas hembras, colesterol, glucosa.

Summary: Stevia availability modifies body weight dynamics, glucose and cholesterol in female rats: k-NN algorithm. Consumption of stevia has been promoted due to its low caloric intake, its effects as anti-diabetic and anti-hypercholesterolemic. However, the effects of stevia consumption is apparently not the same in females than males. The purpose of this study was to evaluate the effect of stevia intake on meal consumption, body weight and levels of glucose, insulin, cholesterol and triglycerides in female Wistar rats during 13 weeks and develop a predictive analysis of the body weight and meal intake over 20 weeks. 20 adult female rats were utilized, these were divided into two groups: control (CG) and stevia (SG), both groups received free access to water and food, the SG also received a stevia solution at 0.2%. Consumption of food, water and stevia solution was recorded daily, while weight was recorded weekly. At the end of the 13 weeks of experiment, the subjects were sacrificed to evaluate the metabolic parameters. The SG group showed a higher consumption of food, higher proportion of body weight gain, glucose levels and cholesterol than the CG. No significant differences were found in levels of triglyceride or insulin. Respect to the predictive analysis (weeks 14-20), a significant increase in food consumption is maintained and an increasing trend is observed in the proportion of body weight gain. This indicates that stevia consumption appears not to have the same benefit effects in female rats than male rats. *Arch Latinoam Nutr* 2020; 70(2): 144-151.

Key words: Stevia, weight gain, rats, cholesterol, glucose.

Introducción

Stevia se deriva de la *Stevia rebaudiana*, una planta herbácea perenne nativa de Paraguay y Brasil. Es utilizada para conferir sabor dulce, debido a su contenido de glucósidos de esteviol entre los cuales destacan el esteviósido y rebaudiósido A presentes principalmente en la hoja de la planta que poseen un dulzor 200-300 veces mayor que la sacarosa (1, 2, 3). Los glucósidos

¹Instituto de Investigaciones en Comportamiento Alimentario y Nutrición, Centro Universitario de Sur, Universidad de Guadalajara. Av. Enrique Arreola Silva 883, Col. Centro. C.P. 49000. Cd. Guzman Jalisco, México.

Autor para la correspondencia: Alma Gabriela Martínez Moreno, email: alma.martinez@cusur.udg.mx

de esteviol de alta pureza son considerados GRAS por sus siglas en inglés que significa generalmente reconocido como seguro (4). No así para la hoja de stevia y los extractos de stevia crudos los cuales no se consideran GRAS y no cuentan con la aprobación de la *Food and Drug Administration* para su uso en alimentos (FDA, 2018). Se ha establecido una ingesta diaria aceptable de glucósidos de esteviol de 4 mg/kg/día (1,5); respecto al metabolismo de los glucósidos de esteviol no se ha descrito acción enzimática que actúe sobre ellos ni demuestre que son absorbidos por el tracto gastrointestinal alto, solo las bacterias del colon logran descomponerlos (6,1).

El uso de la stevia dentro de la industria alimentaria aun no es tan extenso como se esperaba, esto debido a que no posee propiedades de sabor tan deseables como la sacarosa, lo cual se ha atribuido a la afinidad que presenta con los receptores hT2R4 y hT2R14 que provocan un sabor amargo (1). El objetivo del uso de la stevia inicialmente fue reducir el aporte calórico proveniente de endulzantes, sin embargo, en los últimos años su consumo se ha asociado a efectos antidiabético, antihipertensivo, antiinflamatorio y diurético (7,1); así como un efecto en la disminución de la ingesta de alimento y peso corporal, resultados obtenidos principalmente en modelos murinos machos. Al respecto, se ha observado que el suministro de extracto líquido de stevia a una dosis de 500 ppm produce una disminución sobre el peso corporal, ingesta de alimento, niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol de baja densidad y un aumento del colesterol de alta densidad en ratas macho con hipercolesterolemia inducida (8). Esta misma dosis demostró también un efecto positivo sobre los niveles de glucosa, hemoglobina glucosilada e incremento en la producción de insulina en ratas macho con diabetes mellitus inducida (9). Así mismo, una concentración del 0,2 % de stevia líquida de alta pureza mostró resultados similares en el peso corporal, ingesta de alimento y colesterol total en ratas macho sanas (10). Sin embargo, al utilizar stevia granulada de baja pureza, los resultados han mostrado un incremento en el peso corporal y resistencia a la insulina (11). Dado que la revisión de la literatura disponible sobre el tema arrojaba principalmente resultados en murinos

machos, el presente estudio tuvo como objetivo determinar el efecto de la disponibilidad de stevia sobre el peso corporal, ingesta de alimento y parámetros metabólicos en ratas hembras de la cepa Wistar, así como realizar una predicción sobre el peso corporal y la ingesta de alimento a través del método de estimación «*Nearest Neighbour Method for Time-Series*» llamado también el k-NN, dicho método se ha utilizado en estudios para el análisis de alimentos mediante el uso de sentidos artificiales (12), clasificación de imágenes de alimentos (13) y factibilidad en el reconocimiento de alimentos (14).

Materiales y métodos

Animales

Se utilizaron 20 ratas hembras de dos meses de edad de la cepa Wistar que fueron divididas en dos grupos: control (CG, n= 10) y stevia (SG, n=10). A los dos grupos se les proveyó de agua y alimento a libre acceso; al grupo SG se le proporcionó solución de stevia al 0,2 % (extracto líquido de alta pureza) durante 13 semanas. Los animales se alojaron en cajas individuales y fueron mantenidos en ciclos de 12 horas de luz-obscuridad (7:00 am - 7:00 pm); con 22 +/- 1°C de temperatura ambiental. La manipulación de los roedores se realizó apegándose al manejo adecuado de los animales de laboratorio acorde a la NOM-062-ZOO-1999 sobre las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio y la guía del cuidado y uso de animales de laboratorio del Consejo Nacional de Investigación (15). Adicionalmente se siguieron las recomendaciones de la Asociación Americana de Psicología sobre la investigación en modelos animales.

Procedimiento experimental

Se registró diariamente el consumo de agua, alimento y solución de stevia; el peso corporal se registró semanalmente. Una vez finalizadas las 13 semanas de experimentación se sacrificaron a los animales y se tomó una muestra de sangre, el suero se separó por centrifugación y se mantuvo a una temperatura de -70°C. Posteriormente, la muestra de sangre fue evaluada por espectrofotometría de absorción para la determinación de triglicéridos, colesterol y glucosa. Los niveles de insulina se cuantificaron mediante un ensayo de micro ELISA utilizando un procedimiento estandarizado que se basa en el *kit* de insulina DSL-10-1600 Active™ y el *kit* de lectura BIO-ELISA.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como medias y desviaciones estándar. Las diferencias entre los grupos y la relación de aumento de peso se calcularon mediante la prueba t de Student, se utilizó el software STATA / SE, versión 12,0 (16). Se adoptó un nivel de significancia $p < 0,05$. Posteriormente, se realizó un análisis predictivo del aumento de peso corporal a 20 semanas a través del método de estimación “*Nearest Neighbour Method for Time-Series*” llamado también k-NN. Este método se ha utilizado en varias aplicaciones, particularmente para tareas de clasificación (17). El método k-NN consiste en que las muestras con entradas similares tengan valores de salida similares. Se seleccionan los vecinos más cercanos, de acuerdo con la distancia euclidiana y sus valores de salida correspondientes se utilizan para obtener la aproximación de la salida deseada.

$$y(xi) = \frac{\sum_j^k = 1 y_{j(i)}}{k}$$

Para este análisis, la estimación de la salida de los datos de consumo de alimento, peso corporal y consumo de agua se calcularon promediando las salidas de los vecinos más cercanos: donde y representa la estimación (aproximación) de la salida, $y_{j(i)}$ es la salida del j -ésimo vecino más cercano de la muestra xi y k denota el número de vecinos utilizados. Las distancias entre las muestras están influenciadas por la selección de entrada. Entonces, los vecinos más cercanos y la aproximación de las salidas dependen de la selección de entrada. Además, para las salidas se utilizó un factor de innovación basado en la desviación estándar de todos los datos anteriores. Cuando el factor de innovación da positivo quiere decir que la tendencia del vecino anterior es descendente, y de lo contrario, es ascendente.

El k-NN es un método no paramétrico y solo se debe determinar k , el número de vecinos. La selección de k puede ser realizada por muchas estructuras de modelos diferentes. Se ha demostrado que el k-NN en sí mismo es un buen estimador para series de tiempo. En este documento, sin embargo, el k-NN no se usa como un estimador, sino como una herramienta para seleccionar el conjunto de entrada. Para este análisis se utilizó el *software* MATLAB versión 10.0 (18).

Resultados

Se presentan los hallazgos del consumo de alimento, agua y stevia en 13 semanas. Posteriormente, se muestra el peso corporal, parámetros metabólicos y análisis predictivo del aumento de peso corporal a 20 semanas mediante el método de estimación k-NN.

Consumo de alimento, agua y solución de stevia

Existe una diferencia significativa en la ingesta de alimento entre el CG (14,71 g/día) y el SG (17,5 g/día), $t = 16,77$, $p = 0,000$, $r = 6,57$ (Figura 1). Respecto al consumo de agua, el CG mostró una ingesta mayor (24,46 ml/día) y estadísticamente significativa $t = 12,10$, $p = 0,000$, $r = 4,74$ versus SG (18,3 ml/día) (Figura 2). En la figura 3 se muestra el consumo de stevia durante las 13 semanas de experimentación. Se observa un patrón de consumo estable.

Peso corporal

A continuación, se muestra la fórmula que se utilizó para el cálculo del porcentaje proporcional de cambio de peso durante las 13 semanas de experimento.

$$\% \text{ de cambio} = \frac{P_f - P_i}{P_i} \times 100$$

p_f : Peso final

p_i : Peso inicial

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p < 0,0019$) siendo el SG el que mostró una mayor proporción de ganancia de peso corporal (Tabla 1).

Parámetros metabólicos

El SG mostró una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de glucosa $t = 2,54$, $p = 0,020$, $r = 1,13$ y colesterol $t = 2,39$, $p = 0,025$, $r = 1,06$ respecto del CG. Mientras que en los niveles de triglicéridos e insulina no se encontraron diferencias significativas con respecto al grupo control (Tabla 2).

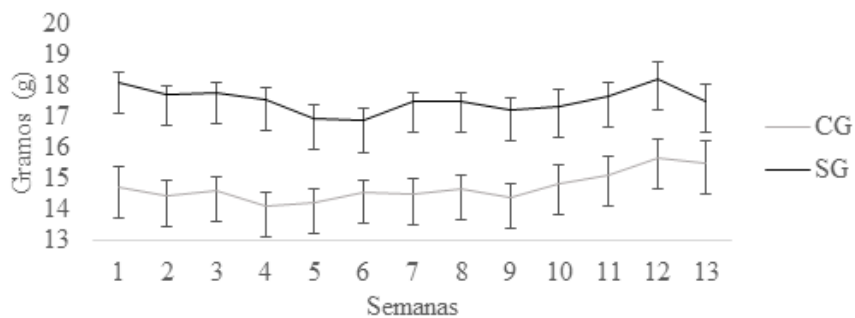


Figura 1. Consumo de alimento durante 13 semanas de experimentación. CG = control, SG = stevia.

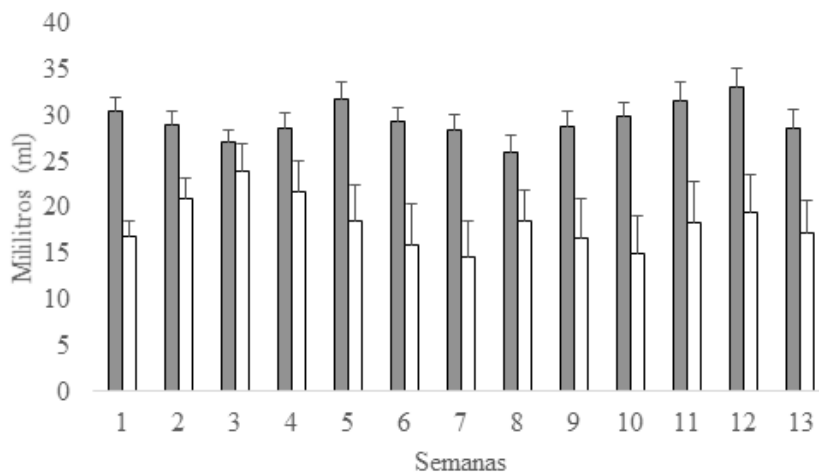


Figura 2. Consumo de agua entre CG (gris) y SG (blanco). CG = control, SG = stevia.

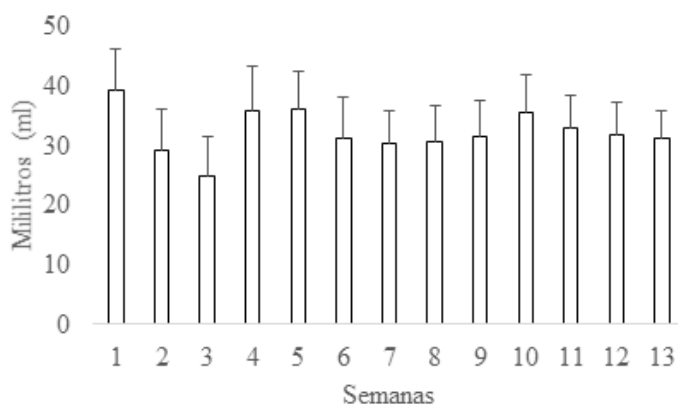


Figura 3. Consumo de stevia durante 13 semanas de experimentación en SG (stevia).

Tabla 1. T-Student entre la proporción de aumento de peso corporal de CG y SG

	Proporción	[95% IC]
CG	10,10±1,56	6,56 – 13,64
SG	17,29 ± 1,21	14,54 – 20,05
<i>p</i> valor	0,0019*	

CG = control, SG = stevia.

Tabla 2. Niveles de glucosa, insulina, colesterol y triglicéridos

	CG	SG	<i>p</i>
	Media ± DE	Media ± DE	Sig.
Glucosa (mg/dL)	133,9 ± 6,95	160 ± 7,54	0,0203*
Colesterol (mg/dL)	47,3 ± 2,48	64,7 ± 6,72	0,0259*
Insulina(mg/dL)	12,07±1,13	12,34 ± 1,16	0,8694
Triglicéridos (mg/dL)	154,9 ± 19,87	161 ± 21,71	0,8382

CG = control, SG = stevia.

Tabla 3. T-student entre la proporción de aumento de peso corporal de CG y SG durante 7 semanas proyectadas a través de k-NN

	Proporción	[95% IC]
CG	9,38±2,89	1,84 – 15,93
SG	14,11 ± 1,49	10,73 – 17,48
<i>p</i> valor	0,1641	

CG = control, SG = stevia.

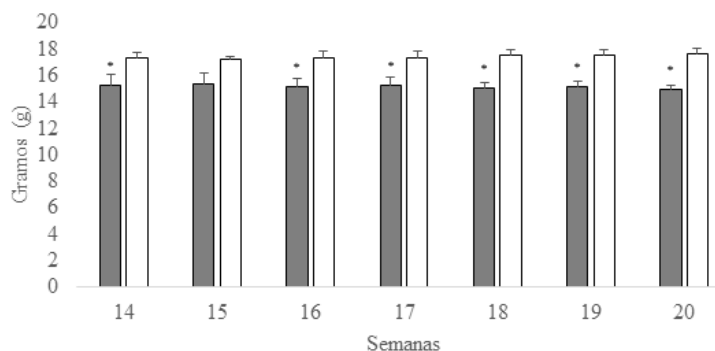


Figura 4. Consumo de alimento entre CG (gris) y SG (blanco) durante las 7 semanas proyectadas a través de k-NN. CG = control, SG = stevia.

Consumo de alimento y peso corporal k-NN

Mediante el método de estimación no paramétrico k-NN se pudo predecir el consumo de alimento por 7 semanas más y se encontró que el SG mantendría un consumo elevado (Figura 4), lo cual tendría una repercusión directa en la proporción de ganancia de peso corporal tal como se muestra en la tabla 3, sin embargo, el resultado no fue estadísticamente significativo.

Discusión

Diversos estudios sobre los efectos del consumo de stevia han reportado amplios beneficios como la reducción del consumo de alimentos y peso corporal, disminución de los niveles de insulina, glucosa, colesterol y triglicéridos entre otros parámetros metabólicos; sin embargo, estos estudios han utilizado en su mayoría murinos machos (8,9,10). Uno de los pocos estudios identificados en hembras (19) reportó que el consumo de stevia en diferentes concentraciones durante 12 semanas resultó en una disminución de la ingesta de alimento, menor ganancia de peso corporal y niveles inferiores de colesterol y triglicéridos. Resultados que difieren de lo reportado en la presente investigación. Otras investigaciones con respecto al consumo de stevia en ratas hembras estuvieron enfocadas en los efectos sobre la fertilidad y la toxicidad, concluyeron que la stevia no era tóxica y no afectaba la fertilidad de forma considerable, pocos evaluaron efectos sobre el peso corporal e ingesta de alimento sin obtener resultados contundentes (20, 21). Sin embargo, en la presente investigación los resultados indicaron que las ratas prefirieron el consumo de stevia respecto del agua tal como se describió en un estudio previo (22); además se observó un incremento en la ingesta de alimento, peso corporal, niveles de colesterol y glucosa respecto de las ratas que consumieron agua, con cifras estadísticamente significativas. Al realizar la proyección por 7 semanas más mediante la prueba estadística k-NN, se observó una tendencia al aumento del consumo de alimento y peso corporal, no obstante, se pierde la significancia. Resultados de estudios realizados en ratas hembras en los cuales se utilizaron otros endulzantes como glucosa,

sacarosa, fructosa y HFCS-55 no son concluyentes (23). Mientras que otros autores han reportado que la ingesta de algunos de estos endulzantes disminuye el consumo de alimento e incrementa el peso corporal con y sin modificaciones en los niveles de colesterol y triglicéridos (24). En otro estudio se ha encontrado que no hay efecto en la ganancia de peso independientemente de si el endulzante se consume líquido o sólido (25,26). Dentro de la investigación en seres humanos y los efectos del consumo de stevia, los resultados son poco contundentes debido a que se utilizan muestras pequeñas y periodos cortos de consumo además de existir amplia variación en las dosis suministradas. Al respecto un estudio realizado en 16 mujeres adultas reportó disminución de los niveles de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL) tras un mes de consumo (27). Otro estudio indicó que el consumo de una precarga de stevia no provocó conductas ingestivas compensatorias tanto en personas delgadas (n=19) como obesas (n=12) (28). Sin embargo, un estudio realizado en 9 mujeres y 6 hombres adultos diabéticos demostró que el consumo de extracto de hoja de stevia 3 veces al día durante 15 días no disminuyó significativamente los niveles de glucosa en comparación con el fármaco metformina (29). Otros diseños no experimentales han asociado el consumo de stevia con un peso corporal normal en jóvenes universitarios bajo el diseño de autoreporte (30). Una posible explicación de los resultados obtenidos en la presente investigación pudiera basarse en lo propuesto en un estudio en líneas celulares (5) para evaluar los efectos de dos de los principales glucósidos de stevia (esteviósido y rebaudiósido A) y su metabolito (esteviol). Se menciona que los glucósidos de esteviol poseen una estructura esteroideal que podría estar actuando como disruptor químico endocrino alterando el funcionamiento del sistema endocrino, dando como resultado efectos nocivos en la salud. De acuerdo con sus resultados, el esteviol incrementó los niveles de progesterona al mismo tiempo que interfirió en la transcripción de receptores a progesterona. La progesterona interfiere en la secreción de insulina

y por lo tanto en la regulación de la glucemia además se ha encontrado una relación entre niveles altos de progesterona y aumento de peso corporal en ratas (31,32). Por lo anterior, se advierte que los efectos de la stevia continúan siendo contradictorios. Posiblemente, el estudio del metabolismo de la stevia pueda generar mayor certeza sobre su uso. Hasta ahora se puede advertir que la generación de esteviol parece actuar como un posible disruptor químico, situación que invita a seguir investigando al respecto dado que la mayoría de los consumidores de este edulcorante son mujeres.

Conclusiones

El consumo de stevia líquida de alta pureza en ratas hembras de la cepa Wistar incrementa la ingesta de alimento de forma sostenida, lo que derivó en un aumento del peso corporal relacionado probablemente con un balance energético positivo. También se identificaron alteraciones en los parámetros metabólicos de glucosa y colesterol, ambos indicadores de enfermedades crónico degenerativas. Por lo que utilizar otros métodos de análisis predictivo, como fue el caso del algoritmo k-NN, demuestra matemáticamente que mantener la disponibilidad de la bebida endulzada con stevia genera un incremento significativo en el consumo de alimentos y una tendencia en la ganancia de peso corporal que podrían llevar al deterioro de la salud. Esto indica que el consumo de stevia en ratas hembras parece tener efectos contrarios a lo observado en machos, por lo que resulta necesario el desarrollo de más estudios tanto en modelos animales como humanos que generen mayor certidumbre sobre el consumo de stevia y sus efectos.

Conflictos de interés

Todos los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Agradecimientos

Esta investigación fue apoyada por la beca del Doctorado en Ciencia del Comportamiento con Orientación en Alimentación y Nutrición, número 502412, otorgada por el Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONACYT), México.

Referencias

1. Kurek J, Krejpcio Z. The functional and health-promoting properties of stevia rebaudianabertoni and its glycosides with special focus on the antidiabetic potential- A review. *J. Funct.* 2019; 61; 1-8.
2. Ilic V, Vukmirovic S, Stilinovic N, Capo I, Arsenovic M, Milijasevic B. Insight into anti-diabetic effect of low dose of stevioside. *Biomed Pharmacother.* 2017; 90: 216-221.
3. Tandel K. Sugar substitutes: health controversy over perceived benefits. *J Pharmacol. Pharmacother.* 2011; 2: 236-243.
4. Ashwell M. Stevia, nature's zero-calorie sustainable sweetener a new player in the fight against obesity. *Nutr Today.* 2015; 50: 129-134.
5. Shannon M, Rehfeld A, Frizzell C, Livingstone C, Mc Gonagle C, Skakkeback N, et al. In vitro bioassay investigations of the endocrine disrupting potential of steviol glycosides and their metabolite steviol, components of the natural sweetener Stevia. *Mol Cell Endocrinol.* 2016; 427: 65–72.
6. Gupta E, Purwar S, Sundaram S, Rai K. Nutritional and therapeutic values of stevia rebaudiana: a review. *J. Med Plant Res.* 2013; 7: 3343-3355.
7. Panagiotou C, Mihailidou C, Brauhli G, Katsarou O, Moutsatsou P. Effect of steviolglycosides and stevia extract on glucocorticoid receptor signaling in normal and cancer blood cells. *MolCellEndocrinol.* 2018; 460: 189-199.
8. Ahmad U, Ahmad R, Arshad M, Mushtaq Z, Hussain S, Hameed A. Antihyperlipidemic efficacy of aqueous extract of Stevia rebaudianaBertoni in albino rats. *Lipids Health Dis.* 2018;17: 1-8.
9. Ahmad U, Ahmad R. Antidiabetic property of aqueous extract of Stevia rebaudiana Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats. *Complement Altern Med.* 2018; 18: 1-12.
10. Padilla M, Housni F, Martinez A, Reyes Z, Cárdenas A, Saenz-Pardo E. Effect of stevia and fructose on food intake, body weight gain and metabolic parameters in rat. *India J Anim Res.* 2019; 1-4.
11. Rosales-Gómez C, Martínez-Carrillo B, Reséndiz-Albor A, Ramírez-Durán N, Valdés-Ramos R, Mondragón-Velásquez T, Escoto-Herrera J. Chronic Consumption of Sweeteners and Its Effect on Glycaemia, Cytokines, Hormones, and Lymphocytes of GALT in CD1 Mice. *Biomed Res Int* 2018;1-15
12. Śliwińska M, Wiśniewska P, Dymerski T, Namieśnik J, Wardencki W. Food analysis using artificial senses. *J Agr Food Chem.* 2014; 62: 1423-1448.
13. Pathanjali C, Vimuktha E, Jalaja G, Latha A. A comparative study of indian food image classification using k-nearest-neighbour and support-vector-machines. *nt. J. Eng. Technol.* 2018; 7: 521-525.
14. Biallas M, Andrushevich A, Kistler R, Klapproth A, Czuszynski K, Bujnowski, A. Feasibility study for food intake tasks recognition based on smart glasses. *J Med Imag Health In.* 2015; 5: 1688-1694.
15. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO 1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio.
16. StataCorp. 2012. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP.
17. Bishop C. Neural Networks for Pattern Recognition. Oxford University Press: Oxford; 1995
18. MATLAB. (2010). version 7.10.0 (R2010a). Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.
19. Elnaga A, Massoud M, Yousef M, Mohamed H. Effect of stevia sweetener consumption as non-caloric sweetening on body weight gain and biochemical's patterns in overweight female rats. *Ann of Agric Sci.* 2015;61: 155-163.
20. Yamada A, Ohgaki S, Noda T, Shimi M. Chronic Toxicity Study of Dietary Stevia Extracts in F 344 Rats. *Food Hyg Safe Sci.* 1985; 26: 169-183.
21. Yodyingyuad V, Bunyawong S. Effect of stevioside on growth and reproduction. *Hum Reprod.* 1991; 6: 158-165.
22. Nuñez P, Arguelles J, Perillan C. Stevia preferences in Wistar rats. *Psicothema.* 2016; 28: 442-447.
23. Lindqvist A, Baelemans A, Erlanson-Albertsson C. Effect of sucrose, glucose and fructose on peripheral and central appetite signals. *RegulPept.* 2008; 150: 26-32.
24. Light H, Tsanzi E, Gigliotti J, Morgan K, Tou J. The type of caloric sweetener added to water influences weight gain, fat mass, and reproduction in growing sprague-dawley female rats. *Exp Biol Med.* 2009; 234: 651-661.
25. Hulman S, Falkner B. The effect of excess dietary sucrose on growth, blood pressure, and metabolism in developing sprague-dawley rats. *Pediatr Res.* 1994; 36: 95-101.
26. McCluskey L, He L, Dong G, Harris R. Chronic exposure to liquid sucrose and dry sucrose diet have differential effects on peripheral taste responses in female rats. *Appetite* 2020; 145; 1-9.
27. Sharma N, Mogra R, Upadhyay B. Effect of Stevia Extract Intervention on Lipid Profile. *Ethno-Medicine* 2009; 3(2): 137-140.
28. Anton S, Martin K, Han H, Coulon S, Cefalu T, Geiselman P, et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite.* 2010; 55: 37-43.

29. Mishra N. An Analysis of antidiabetic activity of *Stevia rebaudiana* extract on diabetic patient. *J Nat Sci Res.* 2011; 1(3): 1-11.
30. Durán A, Vásquez L, Morales I, Schifferli C, Sanhueza E, Encina V, Vivanco C, Mena B. Consumo de stevia en estudiantes universitarios chilenos y su asociación con el estado nutricional. *Nutr Hosp.* 2015; 32(1):362-366.
31. Galleti F, Klopper A. The effect of progesterone on the quality and distribution of body fat in the female rat. *Acta Endocrinol.* 1964; 46: 379-386.
32. Straub S, Sharp G, Meglasson M, De Souza C. Progesterone inhibits insulin secretion by a membrane delimited, non-genomic action. *Biosci Rep.* 2001; 21: 653-666.

Recibido: 07/05/2020

Aceptado: 17/08/2020