



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Nutrición Humana

Efecto del consumo de edulcorantes en la respuesta de insulina, glucosa y perfil de lípidos en adultos

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestro en Nutrición Humana

Presenta:

L.N. Liliana Olalde Mendoza

Dirigido por:

Dra. Miriam Aracely Anaya Loyola

SINODALES

Dra. Miriam Aracely Anaya Loyola
Presidente

Dr. Víctor Ramírez Amaya
Secretario

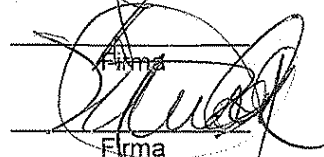
Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
Vocal

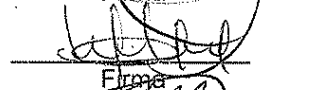
Dra. Diana Beatriz Rangel Peniche
Suplente

Dra. María Ludivina Robles Osorio
Suplente

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
Directora de la Facultad


Firma


Firma

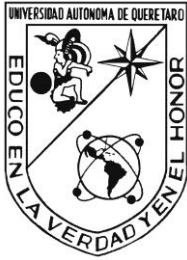

Firma


Firma


Firma

Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
Directora de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Diciembre, 2015
México



Universidad Autónoma De Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales

**Efecto del consumo de edulcorantes en la respuesta de
insulina, glucosa y perfil de lípidos en adultos**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestro en Nutrición Humana

Presenta:

L.N. Lilitiana Olalde Mendoza

Santiago de Querétaro, Qro. Diciembre 2015.

RESUMEN

El azúcar se ha considerado como uno de los principales responsables del aumento en la incidencia de la obesidad y el desarrollo de varias enfermedades crónicas no transmisibles. Esto originó la necesidad de buscar aditivos para sustituirla. De esta forma los edulcorantes fueron introducidos a la dieta de la población. Sin embargo, existe controversia sobre la posibilidad de que su consumo promueva alteraciones fisiológicas. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto que tiene el consumo de edulcorantes en el metabolismo de glucosa, insulina, triglicéridos y colesterol en adultos con un consumo habitual de 5 años de edulcorantes. Este estudio fue experimental, cruzado, ciego y aleatorizado. Por medio de una frecuencia de consumo de alimentos y una historia clínica se definieron los grupos: 1) un grupo de individuos con alto consumo de edulcorantes bajos en energía (EBE) y 2) un grupo con alto consumo de edulcorantes energéticos (EE). Cada grupo ingirió 237 ml de una bebida con EBE (aspartame y acesulfame k) y de EE (Fructosa y Glucosa) en dos sesiones diferentes con una diferencia de 13 ± 3 días entre las pruebas. Se realizó antropometría y recordatorios de 24 horas. Se colocó un catéter a los sujetos y se tomó una muestra de sangre en el nivel basal. Se dio a consumir la bebida y se volvió a tomar una muestra sanguínea a los 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después del consumo. El grupo EBE presentó colesterol más elevado que el grupo EE, ambos en parámetros adecuados. Los dos grupos presentaron una disminución de glucosa y un aumento de insulina no estadísticamente significativo con el consumo de la bebida EBE. Los grupos alcanzaron el pico máximo de glucosa a los 15 minutos, mientras que la insulina fue alcanzada a los 5 minutos por el grupo EBE y a los 15 minutos por el grupo EE. Los sujetos que consumen regularmente EBE aumentaron los triglicéridos al final de la prueba con la bebida EBE y EE, mientras que el grupo EE los disminuyó, sin ser estadísticamente significativo. Se concluye que el consumo regular preferente de EBE o EE, definirá la respuesta metabólica de una bebida con EBE o EE.

(Palabras claves: Edulcorantes, sujetos, insulina, glucosa, triglicéridos).

ABSTRACT

Sugar is considered as one of the main causes of the increased incidence of obesity and the development of several chronic diseases. This created the need to find additives to replace it. Thus sweeteners were introduced to the diet of people. However, there is controversy over the possibility that its consumption promotes physiological changes. The aim of this study was to evaluate the effect of the consumption of sweeteners on glucose, insulin, triglycerides and cholesterol in subjects with a 5 year regular consumption of diverse types of sweeteners. This was a single-blind randomized controlled trial. Subjects were asked about their frequency of food consumption and medical history, then groups were defined: 1) a group of individuals with high consumption of low energy sweeteners (EBE) and 2) a group with high consumption of energy sweeteners (EE). Each group drank 237 mL of a beverage with EBE (aspartame and acesulfame k) and EE (fructose and glucose) in two different sessions with a difference of 13 ± 3 days between tests. Anthropometry and reminders 24 hours was performed. A catheter was placed and a blood sample was taken at baseline. Subjects drank the beverage and then, a blood samples at 5, 15, 30, 60 and 120 minutes were taken. The EBE group had higher cholesterol than the EE group. Both groups showed lower glucose and increased insulin not statistically significant after intake of EBE beverages. Groups reached the peak of glucose at 15 minutes, while insulin was reached within 5 minutes by the EBE group and 15 minutes for the EE group. Subjects who regularly consume EBE had triglycerides increase at the end of the test with the EE beverages while the EE group was a decreased with not statistically significant differences. It is concluded that regular consumption of EBE or EE define the metabolic response to a EBE or EE beverage.

(Key words: Sweeteners, subjects, insulin, glucose, triglycerides).

DEDICATORIAS

A mi madre: Con tu esfuerzo, perseverancia y ganas de vivir sé que todo se puede. Por ser la gran mujer que eres. Por tratar de entenderme. Por dar todo de ti.

A mi hermana: Por enseñarme desde niña a ser la mejor.

A mi tía Malena: Con tu fuerza me hiciste fuerte.

A mis tíos Paco, Pepe y Miguel: Por enseñarme las cosas más importantes de la vida.

A mis abuelos: Por estar siempre presentes y preocuparse por mí.

Y finalmente a David: Por darme tu amor y apoyo. Por pegarme tú sed de conocimientos. Por creer en mí.

AGRADECIMIENTOS

Primero, agradezco a toda mi familia por darme su apoyo de una u otra manera y porque gracias a ellos soy la mujer que soy.

A David por ayudarme, apoyarme y comprender esta nueva meta que quise hacer.

Agradezco también a todos los amigos y compañeros del posgrado (Maestría, Doctorado y Post doctorado) que fueron testigos de este proyecto. Que vivieron en carne propia esta tesis, aceptando participar y realizando las pruebas: de verdad GRACIAS.

A mi directora de tesis, la Dra. Aracely: por exigirme conocimientos y guiarme para que este fuera un gran trabajo.

Al Dr. Víctor: porque siempre estuvo ahí cuando lo necesité.

A todos los que me ayudaron en este estudio de forma notable: Sonia Hernández, Emiliano Moreno, Ana Vega, Karla Flores y Adriana Aguilar. Gracias.

A mis sinodales: por orientarme para que este trabajo fuera mejor.

A mi compañera Marlen, quien me ayudo durante la ejecución del proyecto.

A mi hermosa Universidad Autónoma de Querétaro, quien una vez más no me decepcionó en este plan de estudios.

Y finalmente, a CONACYT por darme una beca mensual y pagar mis créditos de maestría, lo que me permitió ser estudiante de tiempo completo en un posgrado de calidad.

ÍNDICE

RESUMEN	iii
ABSTRACT.....	iv
DEDICATORIAS	v
AGRADECIMIENTOS.....	vi
ÍNDICE	vii
ÍNDICE DE CUADROS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	x
1. INTRODUCCIÓN	1
2. REVISIÓN DE LITERATURA	3
2.1. Definición y clasificación de edulcorantes	3
2.2. Mecanismos celulares y moleculares en la percepción del sabor dulce.	3
2.3. Procesamiento de la información gustativa en el sistema nervioso.	7
2.4. Regulación endócrino-neuronal en la respuesta metabólica anticipatoria.	10
2.5. Fisiología gastrointestinal y absorción de edulcorantes.	11
2.7. Regulación endócrina: mecanismo de insulina y glucagón.	14
2.8. Metabolismo de los edulcorantes.....	19
2.9. Alteraciones metabólicas causadas por edulcorantes	21
3. HIPÓTESIS.....	25
4. OBJETIVOS	26
5. METODOLOGÍA.....	27
5.1. Diseño del estudio.....	27
5.2. Población de estudio.....	27
5.3. Definición de grupos	27
5.4. Tratamientos.	27
5.5. Tamaño de muestra	28
5.6. Criterios de inclusión.....	28
5.7. Criterios de exclusión	29
5.8. Criterios de eliminación.....	29
5.9. Definición de variables	29
5.10. Consideraciones éticas	33

5.11. Muestreo	33
5.12. Procedimientos	35
5.13. Prueba experimental.	38
5.14. Determinaciones bioquímicas	40
5.15. Procesamiento de datos y análisis estadístico	41
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	43
6.1. Alimentos con edulcorantes	43
6.2. Prueba experimental: consumo de edulcorantes y definición de grupos. ..	47
6.3. Características generales de los participantes.....	48
6.4. Comparación de la respuesta bioquímica	50
7. CONCLUSIONES	59
8. LITERATURA CITADA.....	60
8. ANEXOS	68
ANEXO 1: Carta de consentimiento informado	68
ANEXO 2: Historia clínica	70
ANEXO 3: Frecuencia de consumo de alimentos.	71
ANEXO 4: Cuestionario de frecuencia de consumo de edulcorantes.	73
ANEXO 5: Formato antropometría y recordatorio 24 horas.	75
ANEXO 6: Formato tiempos.....	76

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro	Página
2.5. 1. Resumen general de los GLUTs en el cuerpo.....	11
5.4. 1. Composición química del refresco normal y de dieta.	28
6.1. 1. Características generales de los encuestados.	44
6.1. 2. Valores de ingesta (mg/día) de edulcorantes estimados en la población participante.....	45
6.2. 1. Ingesta de edulcorantes de los participantes	47
6.2. 2. Consumo de edulcorantes de los grupos.	48
6.3. 1. Características generales y antropométricas de los grupos.	49
6.3. 2. Características bioquímicas basales y dietéticas de los grupos.	50
6.3. 3. Condiciones experimentales del día de prueba de los grupos.	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
2.1. 1. Estructura química de los edulcorantes más utilizados en la industria de los alimentos.....	4
2.2. 1. Distribución de papilas y receptores gustativos en la lengua.	5
2.2. 2. Modelo de la estructura de los receptores del sabor dulce..	6
2.2. 3. Representación del modelo para el mecanismo de transducción..	7
2.3. 1. Vía de activación para la percepción del sabor en el Sistema Nervioso.	8
2.3. 2. Circuito hipotalámico involucrado en la ingesta y balance de energía..	9
2.5. 1. Modelo clásico de la absorción de glucosa.	12
2.7. 1. Vía de señalización de insulina	16
2.7. 2. Vía de señalización de glucagón.....	18
2.8. 1. Vía metabólica general de glucosa y fructosa.	19
5.11. 1. Diagrama de flujo de los procedimientos.....	37
5.13. 1. Diseño del estudio.....	38
5.13. 2. Imágenes de la prueba experimental.	39
5.13. 3. Imagen de la bebida utilizada para los tratamientos.	39
6.1. 1. Distribución de alimentos con edulcorantes del Estado de Querétaro	43
6.1. 2. Prevalencia del consumo de refresco normal y light	47
6.2. 1. Tendencia de la población de estudio en consumo de EBE y EE.	¡Error! Marcador no definido.
6.4. 1. Monitoreo de la glucosa sanguínea en el grupo EBE y EE con las bebidas con EBE y EE.	52

6.4. 2. Monitoreo de insulina en el grupo EBE y EE con las bebidas con EBE y EE.	54
6.4. 3. Monitoreo de triglicéridos en el grupo EBE y EE con las bebidas con EBE y EE.	55
6.4. 4. Monitoreo del colesterol total en el grupo EBE y EE con las bebidas con EBE y EE.....	56

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son actualmente los principales problemas de salud en México y el mundo. En este contexto, el consumo de azúcar se considera como uno de los principales responsables del aumento en la incidencia de estas enfermedades, originando la necesidad de buscar aditivos que pudieran sustituirla, ofreciendo una menor densidad energética pero el mismo sabor dulce.

Con este objetivo se desarrollaron los edulcorantes, los cuales se caracterizan por tener un poder dulzor que supera por mucho a la sacarosa y hoy en día, son añadidos a diversos productos por la industria de los alimentos, estando al alcance de toda la población.

Mientras que los estudios experimentales en modelos *in vivo* han establecido una causa-efecto de las alteraciones causadas por edulcorantes energéticos (EE) y bajos en energía (EBE) y se han propuesto mecanismos asociados, en humanos la evidencia de estas alteraciones no es contundente y por ello, su uso es controversial. Lo anterior se ha experimentado en modelos animales en los que se tiene la ventaja de controlar variables que en seres humanos no son factibles. Así mismo, pueden ser manipulados en diferentes grados por el experimentador.

Parte de la problemática de este tipo de estudios, se debe a que los seres humanos están expuestos a muchas variables que interactúan entre sí y dan un resultado diferente a las condiciones propuestas por modelos *in vivo*. Por otra parte, los estudios experimentales realizados en personas, miden diferentes grados de consumo, por lo que los resultados se ven afectados según esta variable. Aunado a lo anterior, se sabe que los grados y el tiempo de exposición a diferentes estímulos pueden generar respuestas diferentes entre los mismos sujetos.

Con fundamento en lo anterior, el presente estudio investigó si existen alteraciones metabólicas en sujetos aparentemente sanos después del consumo de una bebida con edulcorantes sólo si éstos tuvieron un consumo previo de edulcorantes conocido (exposición). Con ello, proponemos que si hubiera una alteración metabólica, ésta podría ser causada por el alto consumo de un edulcorante. De tal suerte que si existe una alteración metabólica en sujetos aparentemente sanos, será de gran importancia investigar a sujetos con patologías ya diagnosticadas.

2. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Definición y clasificación de edulcorantes

Un edulcorante se define como cualquier sustancia química capaz de proporcionar un sabor dulce al alimento que la contiene (Wiebe *et al.*, 2001). Pueden agruparse y clasificarse de diferentes formas, pero la actual clasificación de la Academia de Nutrición y Dietética 2012 es la siguiente (Fitch y Keim, 2012):

- Nutritivos o energéticos (EE): También llamados “azúcares”, “edulcorantes energéticos” o “edulcorantes calóricos”. Su principal característica es que contienen hidratos de carbono y proveen al organismo de energía. Éstos a su vez se dividen en tres principales:
 - Monosacáridos: Glucosa, fructosa, galactosa.
 - Disacáridos: Sacarosa, maltosa, jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF).
 - Polioles: Manitol, glucitol.
- No nutritivos (ENN): Ofrecen poca o nada de energía a su consumo. Son referidos como “edulcorantes de intensidad alta” debido a que son más dulces que la sacarosa. Se dividen en:
 - Bajos en energía (EBE): Acesulfame K, aspartame, neotame.
 - Cero energía (ECE): Sucralosa, sacarina, esteviósidos.

La Figura 2.1.1. muestra la estructura química de los edulcorantes más utilizados: glucosa, fructosa, sacarosa, aspartame, acesulfame K, sucralosa, sacarina y esteviósidos.

2.2. Mecanismos celulares y moleculares en la percepción del sabor dulce.

El primer paso en la percepción del sabor ocurre en la zona apical de los receptores celulares que se encuentran en la boca (Costanzo, 2011).

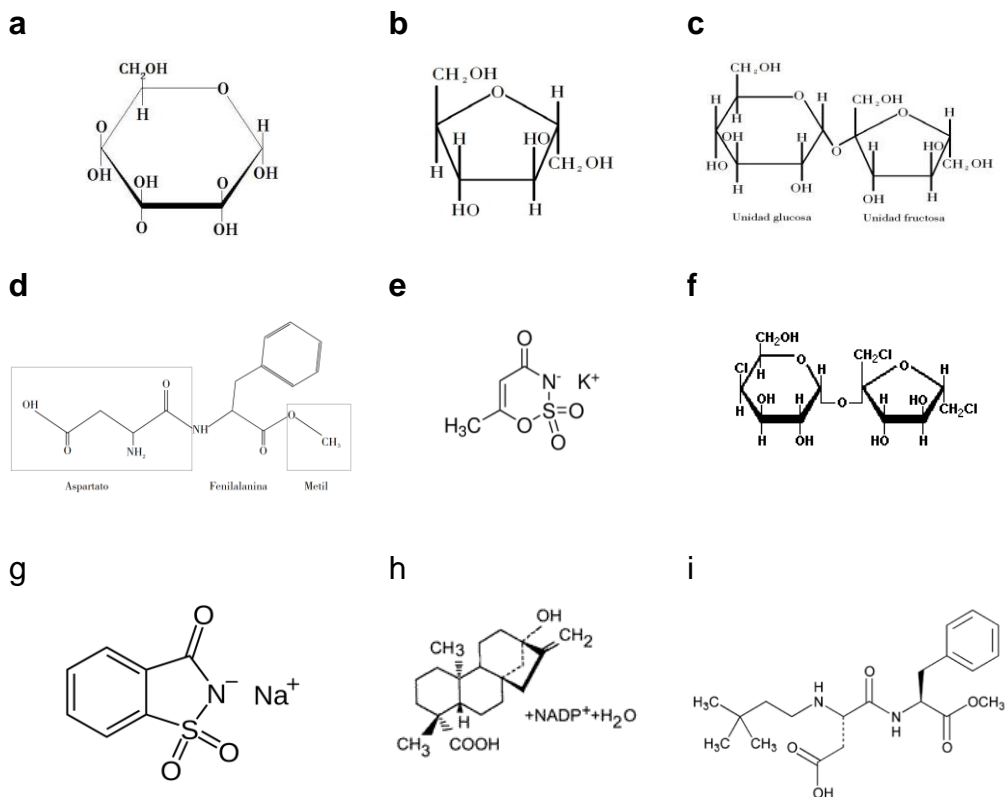


Figura 2.1. 1. Estructura química de los edulcorantes más utilizados en la industria de los alimentos. **a.** Glucosa. **b.** Fructosa. **c.** Sacarosa. **d.** Aspartame. **e.** Acesulfame K. **f.** Sucralosa. **g.** Sacarina. **h.** Estevióside. **i.** Neotame (Cox, 2002; Riera *et al.*, 2007).

Los receptores celulares (conocidos como quimiorreceptores) se encuentran en las papilas gustativas. Cada papila contiene entre 50 y 100 receptores conectados con la lengua por el poro gustativo. Entre las microvellosidades extendidas de la superficie apical de cada receptor de la célula hasta el poro gustativo, es donde se lleva a cabo la transducción sensorial. Las papilas gustativas se encuentran en la lengua, paladar y garganta. Existen tres tipos de papilas: fungiformes, foliares y circunvaladas, las cuales se distinguen por su morfología y localización en la lengua (Montmayeur y Matsunami, 2002) (Figura 2.2.1).

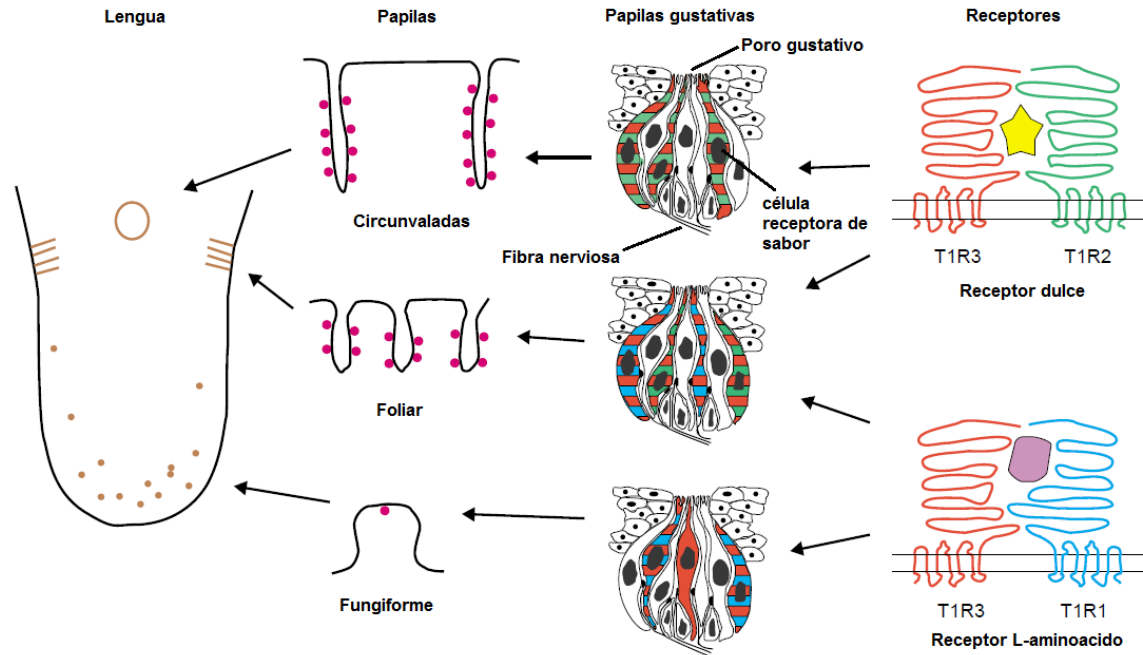


Figura 2.2. 1. Distribución de papilas y receptores gustativos en la lengua. Los tres tipos de papilas (fungiformes, foliares y circunvaladas) se pueden distinguir por su localización en la lengua. T1R1 es más abundante en papilas fungiformes y foliares, mientras que T1R2 es en circunvaladas y foliares (Montmayeur y Matsunami, 2002).

Los receptores al sabor dulce pertenecen a la clase de receptores acoplados a proteínas G (GPCR: G-protein-coupled-receptor) con subunidades T1R2 y T1R3 unidos con guanosin trifosfato (GTP) (Figura 2.2.1). A su vez, los receptores del sabor dulce están compuestos por 3 dominios: un amino terminal extracelular largo o "N" dominio terminal, un dominio rico en cisteína (CRD) y siete dominios hélices transmembranal (Figura 2.2.2). Cuando estos receptores se unen a su ligando ocurre la transducción de señales, término que se refiere a la cascada de señales químicas que ocurren río abajo, donde el quimiorreceptor manda la señal que estimula el sistema nervioso (Margolskee, 2002; Meyers y Brewer, 2008).

Actualmente hay un debate sobre la vía de transducción del sabor dulce, pero se han propuesto dos modelos para este proceso.

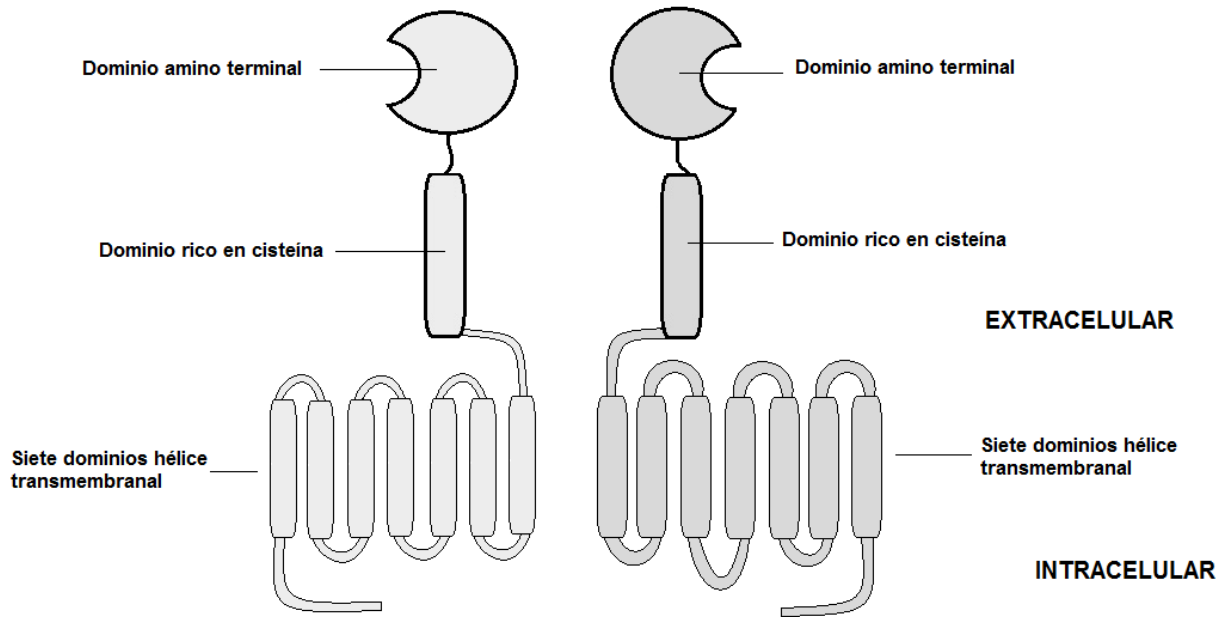


Figura 2.2. 2. Modelo de la estructura de los receptores del sabor dulce. El dominio amino terminal es el sitio de unión con el ligando y sus siete dominios transmembranales le permiten entrar y salir siete veces de la célula (Meyers y Brewer, 2008).

El primer modelo se basa en que el ligando activa el GPCR, el cual sufre un cambio conformacional que activa la adenil ciclasa (AC) generando AMPc. El AMPc actúa directamente sobre el canal iónico o indirectamente vía la activación de proteínas cinasas para despolarizar la célula vía liberación de Ca^{2+} . Esta despolarización provocará la liberación de neurotransmisores. El segundo modelo describe una vía donde, después de la unión del ligando con el GPCR, se activa la fosfolipasa ($\text{PLC}\beta 2$), generando IP_3 y diacilglicerol (DAG), estos mensajeros, producen cascadas de señalización que terminan en la inducción de la liberación de Ca^{2+} y causa la despolarización y liberación de neurotransmisores (Figura 2.2.3). Los cambios en las concentraciones del ion Ca^{2+} ocurren en respuesta a diferentes clases de edulcorantes, se ha propuesto que la sacarosa y otros edulcorantes nutritivos usan la primer vía, mientras que los edulcorantes no nutritivos usan la segunda (Gilbertson *et al.*, 2000; Linderman, 2001).

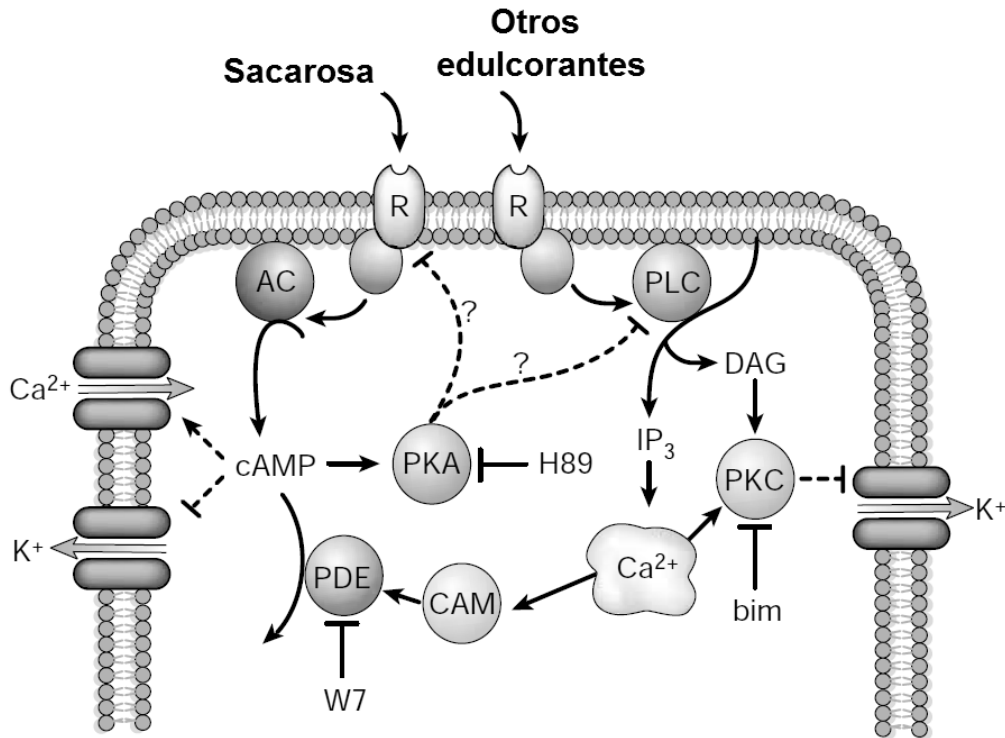


Figura 2.2. 3. Representación del modelo para el mecanismo de transducción. R = Receptor, AC = Adenilato ciclasa, cAMP = Adenosin Monofosfato ciclasa, PDE = Fosfodiesterasa, W7 = Inhibidor W7, CAM = Calmodulina, PKA = Proteín cinasa A, H89 = Inhibidor H89, PLC = Fosfolipasa C, DAG = Diacilglicerol, IP₃ = Inositol-1,4,5-trifosfato, PKC = Proteín cinasa C, Bim = Inhibidor bim (Lindemann, 2001).

2.3. Procesamiento de la información gustativa en el sistema nervioso.

Cada papila es inervada en su base por una fibra nerviosa aferente de una neurona sensorial. Cada fibra se ramifica muchas veces inervando varias papilas gustativas y con ello, varias células receptoras. Por lo que, la actividad eléctrica de una sola fibra aferente es la de muchas células receptoras (Chaudhari y Roper, 2010).

Tres nervios craneales llevan la información de la lengua al cerebro: nervio craneal VII (Facial), IX (Glossofaríngeo) y X (Vago). Estos tres pares craneales entran en el tronco del encéfalo y ascienden por el núcleo del tracto solitario (NTS). La división rostral del núcleo del tracto solitario (NTSr) recibe la información derivada del sabor dulce, mientras que el núcleo del tracto solitario caudal (NTSc)

recibe información visceral. Posteriormente la información llega al núcleo parabraquial (PBN) y finalmente al núcleo del tálamo ventral posteriomedial (VPMpc), y de este punto, la información puede irse a dos vías, la primera es la corteza insular (CIG), o directamente a la amígdala (Am) y al hipotálamo lateral (LH) (Figura 2.3.1) (Reed *et al.*, 2006; Simón *et al.*, 2006; Pandurangan y Hwang, 2015).

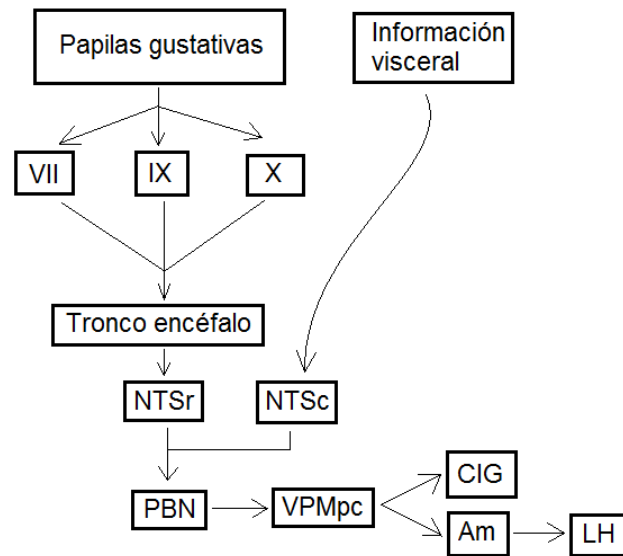


Figura 2.3. 1. Vía de activación para la percepción del sabor en el Sistema Nervioso (Adaptado de Calvo y Egan, 2015)

Es el sistema nervioso central (SNC) el que recibe continuamente información, con el fin de emitir respuestas específicas, pues es el encargado de regular la ingesta de energía (Small y Prescott, 2005). La información del gusto llega finalmente al tallo cerebral, hipotálamo y al sistema límbico, las tres principales áreas involucradas en el control de la ingesta de alimentos y balance de energía. En el núcleo arcuato del hipotálamo (ARC) es el lugar donde se integra la información metabólica y contiene neuronas NPY/AGRP, POMC (neuronas de primer orden) y CART que están directamente relacionadas con la ingesta de alimentos. El núcleo paraventricular (NPV) y el área hipotalámica lateral (LH) son regiones asociadas con la regulación y balance de energía. El NPV está

asociado a funciones neuroendócrinas y regulación del sistema nervioso autónomo. Sin embargo, se sabe que NPY/AGRP y POMC son las responsables de la estimulación del consumo de alimentos durante el ayuno, el cual incrementa la expresión del RNAm de NPY/AGRP y disminuye de POMC en el hipotálamo para dar inicio a la ingesta de nutrimentos. La vía de integración y las estructuras neuronales que participan en el procesamiento de información vía aferente/eferente se muestra en la Figura 2.3.2 (Heijboer *et al.*, 2006; Morrison y Berthoud, 2007).

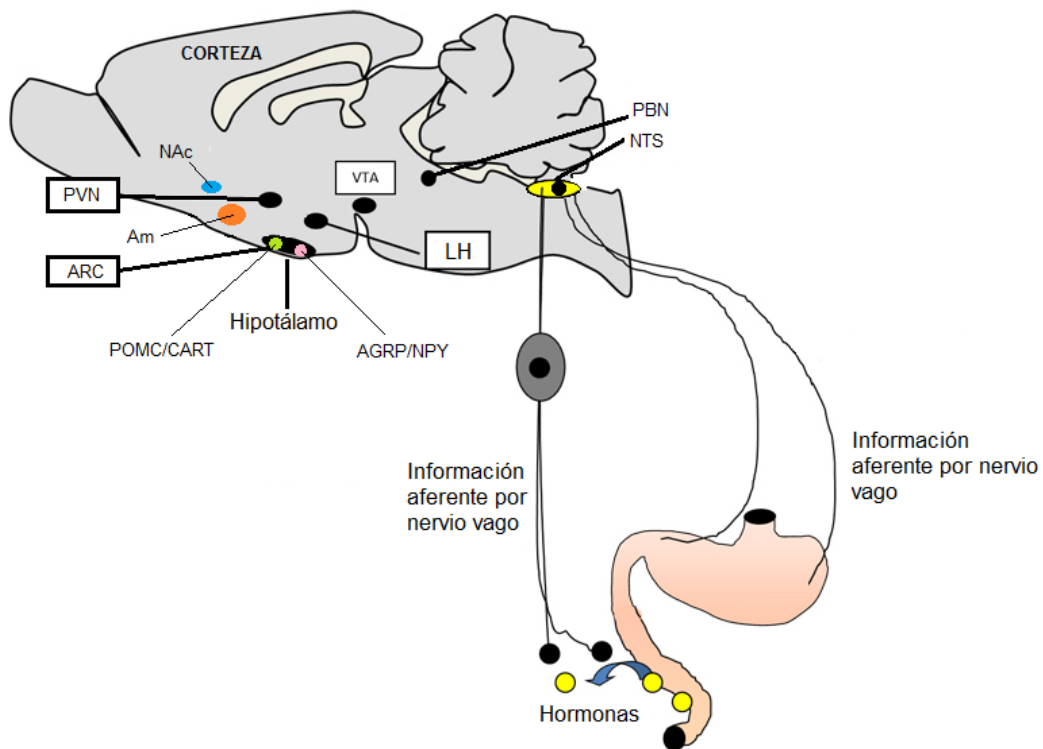


Figura 2.3. 2. Circuito hipotalámico involucrado en la ingesta y balance de energía. PVN = Núcleo paraventricular, ARC = Núcleo arcuato, VTA = Área ventral tegmental, LH = Área lateral del hipotálamo, NAc = Núcleo accumbens, PBN = Núcleo parabraquial, NTS = Núcleo del tracto solitario (Adaptado de Morton *et al.*, 2014)

2.4. Regulación endócrino-neuronal en la respuesta metabólica anticipatoria.

Diversas hormonas secretadas por tejidos periféricos llegan a las neuronas del ARC (NPY/AGRP y POMC/CART). Vía hipotalámica, las hormonas afectan el consumo de alimentos, la hormona Grelina es liberada por células del estómago justo antes de una comida (orexigénica) y actúa sobre el hipotálamo donde promueve la expresión de genes para NPY e inhibe POMC. La colecistocinina (CCK) es liberada de la mucosa del duodeno y yeyuno del intestino delgado, y se encarga de la disminución de la ingesta de consumo de alimento (anorexigénica). El péptido YY es liberado por células L del intestino y diversos estudios indican que disminuye la ingesta de energía vía inhibiendo el receptor presináptico de neuronas NPY del ARC. Los péptido similar al glucagón 1 y 2 (GLP-1 y GLP-2) son hormonas secretada al mismo tiempo por células L del intestino en respuesta a los alimentos, ambas anorexigénicas, en tanto que el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) es liberado de células K del intestino en respuesta a la ingesta de nutrimentos (Heijboer *et al.*, 2006).

La glucosa es detectada por glucostatos, los cuales envían información al cerebro. De igual forma, las hormonas leptina, glucagón, insulina y grelina, así como los cambios en sus concentraciones son detectadas por ARC, por lo que diversas señales llegan al SNC el cual integra toda la información. Adicionalmente, el cerebro genera nuevas señales hacia los tejidos periféricos con el fin de generar controles de almacenamiento y producción de glucosa, secretar insulina y glucagón por parte del páncreas. Todo esto sucede antes de la llegada de nutrimentos al organismo, y es conocido como respuesta metabólica anticipatoria, ya que prepara a los tejidos para la llegada de nutrimentos (Burcelin, 2010).

Durante el ayuno, es el hígado el encargado de mantener los niveles de glucosa, generando un gradiente de glucosa negativo. Esta señal, es detectada por el sistema nervioso entérico y el cerebro, lo que conduce a un aumento de glucosa e ingesta de alimentos. Este gradiente negativo se invierte durante el estado de absorción (Berthoud y Morrison, 2008; Burcelin, 2010).

2.5. Fisiología gastrointestinal y absorción de edulcorantes.

El proceso de digestión es coordinado por el tracto gastrointestinal, el cual “censa” los nutrimentos y los modula mediante información enviada al SNC para la liberación de hormonas, generar motilidad gastrointestinal y producir señales de saciedad (Figura 2.5.1) (Sclafani, 2007). En el caso de la glucosa y los edulcorantes, los mismos receptores del sabor dulce T1R2 Y T1R3 de la lengua, se encuentran en el intestino, enviando respuestas que promueven su absorción y metabolismo (Dyer *et al.*, 2007). El transporte de monosacáridos a través de la membrana, está mediada por la familia de GLUTs (Transportadores de Glucosa), cada uno de los cuales tiene preferencia por un sustrato Y una distribución diferente en el cuerpo (Cuadro 2.5.1) (Mueckler y Thorens, 2013).

Cuadro 2.5. 1. Resumen general de los GLUTs en el cuerpo.

Nombre	Tipo	Sustrato	Distribución en tejido y células
GLUT1	F	Glucosa, galactosa, manosa, glucosaminas	Eritrocitos, cerebro, barrera hematoencefálica, tejidos fetales.
GLUT2	F	Glucosa, galactosa, fructosa, manosa, glucosaminas	Hígado, islotes de Langerhans, intestino, riñón, cerebro
GLUT3	F	Glucosa, galactosa, manosa, xilosa	Neuronas de cerebro, testículos
GLUT4	F	Glucosa, glucosaminas	Tejido adiposo (blanco y pardo), músculo cardíaco y esquelético.
GLUT5	F	Fructosa	Intestino delgado, riñón.
GLUT6	F	Glucosa	Cerebro, bazo, leucocitos.
GLUT7	F	Glucosa, fructosa	Intestino delgado, colon, testículos, próstata.
GLUT8	F	Glucosa, fructosa, galactosa	Testículos, cerebro, glándula adrenal, hígado, bazo, tejido pardo, pulmón.
GLUT9	F	Glucosa, fructosa	Riñón, hígado, intestino delgado, placenta, pulmón y leucocitos.
GLUT10	F	Glucosa, galactosa	Corazón, pulmón, cerebro, hígado, músculo esquelético, páncreas, placenta y riñón.
GLUT11	F	Glucosa, fructosa	Corazón y músculo.
GLUT12	F	Glucosa	Corazón, próstata, músculo esquelético, placenta.
HMIT (GLUT13)	C	Inositol	Cerebro, tejido adiposo
GLUT14	TH		Testículos.

F = Facilitador, C = Cotransportador, TH = Transportador huérfano (Mueckler y Thorens, 2013).

Así, cada edulcorante sigue una vía de absorción intestinal diferente y posteriormente, una vía metabólica única:

Glucosa: Es absorbida en el intestino delgado por enterocitos. Atraviesa la membrana apical del enterocito por el cotransportador Na^+ /glucosa (SGLT1) y sale a través de la membrana basolateral por medio del transportador GLUT2. Cuando la concentración de glucosa en el lumen es menor que en plasma (Figura 2.5.1. a), SGLT1 transporta la glucosa en contra de su gradiente de concentración. La glucosa es capturada por SGLT (el cual posee las características de baja capacidad y alta afinidad por la glucosa), mientras que GLUT2 (transportador con alta capacidad y baja afinidad) equilibra la glucosa entre el plasma y el enterocito. Después de la ingesta (Figura 2.5.1.b) de carbohidratos, éstos llegan a la membrana apical y son rápidamente hidrolizados para producir glucosa libre. SGLT1 causa la activación de proteín cinasa β II (PKC β II), lo cual activa GLUT2 favoreciendo que la glucosa se absorba y las concentraciones en el lumen disminuyan. Cuando la glucosa en el lumen baja, el sistema de señalización se revierte, y GLUT2 se inactiva (Wright *et al.*, 2003; Kellett y Brot-Laroche, 2005).

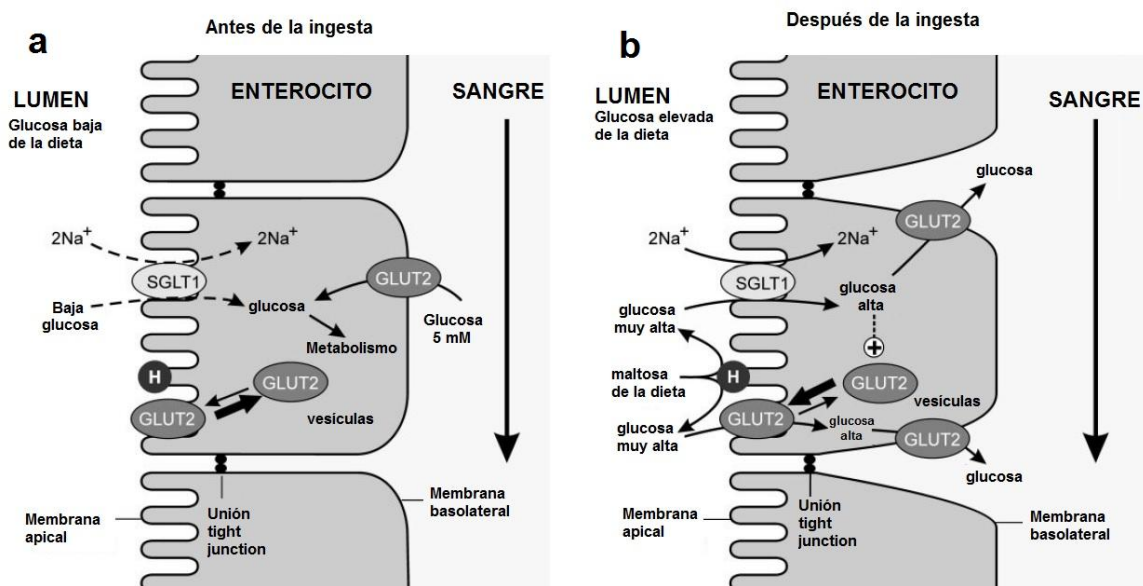


Figura 2.5. 1. Modelo clásico de la absorción de glucosa (Kellett y Brot-Laroche, 2005).

Fructosa: La fructosa es transportada a través de la membrana apical de las células intestinales pero se absorbe por medio del cotransportador GLUT5 que no depende de insulina, lo que permite que en el intestino delgado, ésta se absorba de forma rápida, a la mitad de la velocidad de lo que se absorbe la glucosa, por lo que pasa de manera casi inmediata al hígado para ser metabolizada, ya que en el hígado la fructosa se integra a una ruta metabólica distinta a la glucosa. El transporte de fructosa a través de la membrana basolateral de células gastrointestinales se da por GLUT2. GLUT5 es el responsable de la absorción de fructosa, mientras que GLUT2 ayuda cuando existen grandes dosis de fructosa, sin embargo esto último no ha sido comprobado (Jones *et al.*, 2011).

Sacarosa: Molécula formada por una molécula de glucosa y otra de fructosa en proporción 50-50. Al llegar al estómago, la sacarosa se hidroliza en glucosa y fructosa y en el intestino se absorbe y pasa al torrente sanguíneo. Posteriormente, siguen la misma ruta metabólica que glucosa y fructosa (Lyssiotis y Cantley, 2013).

Jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF): Es la molécula de sacarosa, sin embargo, se forma a partir de una isomerización enzimática industrial de glucosa a fructosa. El JMAF-42 (42% de fructosa) fue introducido en 1967 y el JMAF-55 (55% de fructosa) en 1977. El contenido de JMAF en los alimentos puede ser de hasta 90%, pero la mayoría de las bebidas contienen 55%. Una vez en el estómago, se hidrolizan de la misma forma que la sacarosa (Ferder *et al.*, 2010; Goran *et al.*, 2013).

Aspartame: Luego de ser ingerido, las enzimas esterasas y peptidasas rompen la unión de la molécula para dar metanol y fenilalanina-ácido aspártico respectivamente. El aspartame está compuesto por fenilalanina (50%), ácido aspártico (40%) y metanol (10%). La fenilalanina y ácido aspártico son absorbidos como aminoácidos libres por medio de los transportadores PEPT1 Y PEPT2. (Daniel, 2004; Choudhary y Devi, 2015).

Acesulfame K: Es absorbido rápidamente pero excretado con la misma rapidez sin cambios después de 24 horas de su consumo. Esto lo hace no ingresar al metabolismo (Haber *et al.*, 2006; Cantarelli *et al.*, 2009).

2.7. Regulación endócrina: mecanismo de insulina y glucagón.

Las células beta del páncreas secretan insulina, bajo el control de estímulos externos hormonales y neuronales captados por receptores enviando información principalmente por el nervio vago. La secreción de insulina es inducida por glucosa censada en la cavidad oral, en el intestino (por GLP y GIP) y después de su absorción en la vena portal. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre disminuyen, se activa el sistema nervioso autónomo con el fin de regular la glucemia. Esta respuesta es mediada por el incremento en la secreción de glucagón, catecolaminas e inhibición de secreción de insulina (Thorens, 2010).

La insulina es el principal control en la homeóstasis del transporte de glucosa ya que alcanza sus tejidos diana rápidamente (principalmente hígado, músculo y tejido adiposo) donde interactúa con su receptor (IR), que pertenece a la clase de receptores con actividad tirosin cinasa, y que incluye al factor de crecimiento similar a insulina (IGFs) y al receptor de insulina relacionado con el receptor (IRR). IR es una glicoproteína con una subunidad α extracelular y una subunidad β transmembranal. Estas subunidades trabajan de forma que la subunidad α inhibe la actividad tirosin cinasa de la subunidad β (De Meyts y Whittaker, 2002). Para activar el IR, la insulina se une a la subunidad α para formar el complejo $\alpha_2\beta_2$ y al mismo tiempo provocar que la subunidad β sufra una autofosforilación vía tirosin cinasa. La activación del IR fosforila su sustrato (IRS, sustrato receptor de insulina) y otros sustratos, como Shc, Grb-2 asociado a proteína (GAB1), DOCK1, CBL y APS, los cuales son sitios para la señalización río abajo, activando la cascada de señalización Ras/MAPK y PI3K/Akt. La activación de PI3K activa PIP3, PDK1 y PDK2. PDK1 y PDK2 activan Akt induciendo la fosforilación de Treonina (T308) y Serina (S473) respectivamente. La fosforilación de T308 tiene un efecto en la supervivencia celular y en el

metabolismo, mientras que la acción de PDK2 aún es desconocida. El Complejo objetivo de rapamicina en mamíferos (mTORC2) que acompaña a mTOR y se ha identificado como la PDK2 que fosforila S473 de Akt y PKC. mTOR es una proteína que controla crecimiento celular, metabolismo y respuesta de nutrimentos, factores de crecimiento y gasto energético y se puede encontrar el complejo 1 y 2 (mTORC1 y mTORC2). mTORC2 a través de Akt, que promueve la expresión y activación del factor de transcripción SREBP1 (elemento regulador esteroide unido a proteína 1), que pertenece a la familia de SREBP1 y promueve síntesis de colesterol y lípidos. mTORC2 y PDK1 suprimen Foxo1, mediando el efecto de insulina en la expresión de la producción de glucosa hepática. mTORC1 interactúa con mTORC2 y activa el homólogo de Ras enriquecido en cerebro GTPase suprimiendo TSC2 (proteína esclerosis tuberosa) activando Akt. TORC1 y TORC2 son sensores que median la acción en la célula de nutrimentos y hormonas. Akt por su parte, fosforila diversos blancos río abajo. Primero fosforila e inhibe Gsk3b, que desfosforila y activa la sintasa de glucógeno (GS), la cual inhibe TSC2 activando RhebGTPase para la activación de mTORC1 Y S6K que promueve síntesis de proteínas. Bad promueve inhibición de apoptosis y PDE3B para degradación de cAMP. Akt también fosforila AS160 para la activación de Rab10GTPase y la traslocación de GLUT4 en músculo y tejido adiposo de sitios intracelulares a la membrana plasmática. GLUT4 se encuentra en vesículas que ciclan de almacenes intracelulares a la membrana. La insulina incrementa el transporte de glucosa incrementando la tasa de exocitosis de GLUT4 y disminuyendo su tasa de internalización. Akt también regula el metabolismo y expresión de factores de transcripción como SREBP1c y Foxo1. Estos eventos de fosforilación son la señalización de insulina. Foxo1 tiene tres sitios de fosforilación T24, S256 y S319 los cuales al ser fosforilados promueven la traslocación de Foxo1 del núcleo e interacción con SKP2 que sirve para integrar la señalización en la superficie celular (Figura 2.7.1). Una vez unida a su receptor y provocar la traslocación de GLUT, la acción de la insulina comienza, la cual es estimular la utilización de glucosa (Saltiel y Kahn, 2001; Siddle, 2011; Guo, 2014).

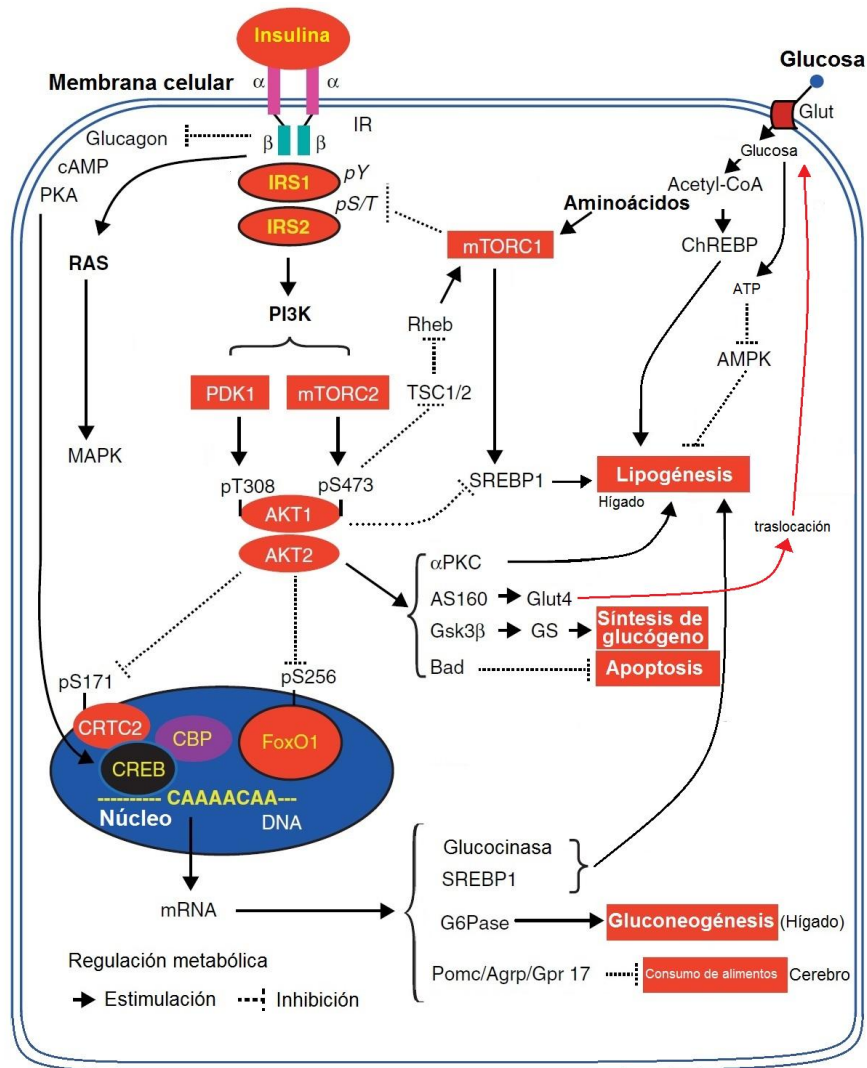


Figura 2.7. 1. Vía de señalización de insulina. PKA = Proteín cinasa A, IR = Receptor de insulina, IRS = Sustrato de IR, PI3K = Fosfatidil inositol (PI)-3-cinasa, PDK1 = Fosfoinositil-dependiente de cinasa 1, CREB = Elemento responsivo unido a proteína cAMP, CBP = Proteína unida a CREB, CRTC2 = Cofactor regulador de CREB, FOXO 1 = Factor de transcripción O clase 1, SREBP1 = Elemento de respuesta esteroide unido a proteína 1, Gsk3 = Cinasa de glucógeno sintasa 3, GS = Glucógeno sintasa, mTORC = Complejo objetivo de rapamicina en mamíferos, TSC1/2 = Complejo de esclerosis tuberosa, AS160 = Proteína Akt sustrato 160 KDa, Bad = Agonista de muerte celular asociado a BCL2, G6Pase = Glucosa 6 fosfatasa, ChREBP = Elemento responsivo a carbohidratos unido a proteínas, AMPK = AMP dependiente de proteín cinasa, Ps/T= Serina o treonina fosforilada, Pomc = Pro-opiomelanocortina, Agrp = Péptido relacionado agouti, Gpr 17 = Receptor 17 acoplado a proteínas G, Glut = Transportador de glucosa (Adaptado de Guo, 2014).

La insulina (anabólica) ayuda a controlar la glucosa en tres formas: 1) envía señales a las células de tejidos periféricos sensibles a la insulina (músculo esquelético principalmente) para aumentar su captación de glucosa, 2) Promueve en hígado glucogénesis, y 3) Inhibe la secreción de glucagón de células α del páncreas. Estas tres acciones reducen glucosa en sangre. Las acciones de la insulina son reguladas en respuesta a las concentraciones de glucosa en sangre, la insulina no se secreta si las concentraciones de glucosa son ≤ 3.3 mmol/L. Sin embargo, otros estímulos pueden estimular secreción de glucosa como algunos aminoácidos (arginina, leucina y lisina), GLP-1 y GIP y estimulación parasimpática vía el nervio vago. Durante las primeras 8 – 12 horas de un ayuno, la glucogenólisis es el mecanismo por el cual la glucosa está disponible y es el glucagón el que facilita este proceso (Aranoff *et al.*, 2004).

El glucagón (catabólico) es secretado por células α del páncreas y es opuesto a la insulina, pues durante condiciones de ayuno estimula la producción hepática de glucosa, lo que mantiene las concentraciones de glucosa en sangre en valores normales. Cuando los niveles de glucosa disminuyen por debajo de los niveles normales, aumenta la secreción de glucagón, incrementando la producción hepática de glucosa y normalizándola en sangre. Esta fuente endógena de glucosa no es necesaria durante ni después de la ingesta de alimentos, por lo que en estos estados el glucagón está suprimido. Una vez liberado, el glucagón se une a su receptor (receptor acoplado a proteínas G) (Jiang y Zhang, 2003). Al menos dos proteínas en la señalización del glucagón se conocen: $G_s\alpha$ y G_q . La activación de $G_s\alpha$ activa adenilato ciclasa, incrementando AMPc y posteriormente activando proteína cinasa A (PKA). La activación de G_q activa fosfolipasa C y produce inositol 1,4,5, trifosfato (InsP3) y posteriormente liberación intracelular de calcio. La señalización de glucagón promueve la glucogenólisis y al mismo tiempo inhibe la síntesis de glucógeno. Una vez activada PKA, activa la cinasa glucógeno fosforilasa, la cual fosforila el residuo serina-14 del glucógeno fosforilasa, activándolo. Finalmente, la glucógeno fosforilasa, fosforila al glucógeno incrementándolo (glucogenólisis) y aumentando la producción de glucosa-6-fosfato

(G-6-P) la cual es convertida a glucosa. A su vez, glucagon inhibe síntesis de glucógeno (glucogénesis) regulando la glucógeno sintasa. El glucagon induce fosforilación de glucógeno sintasa por diversas cinasas (incluyendo PKA) inhibiéndola y reduciendo la síntesis de glucógeno. Finalmente, también incrementa gluconeogénesis y disminuye glucólisis (vía para generar piruvato/lactato a partir de glucosa) (Figura 2.7.2) (Jiang y Zhang, 2003; Habegger *et al.*, 2010; Guo *et al.*, 2012).

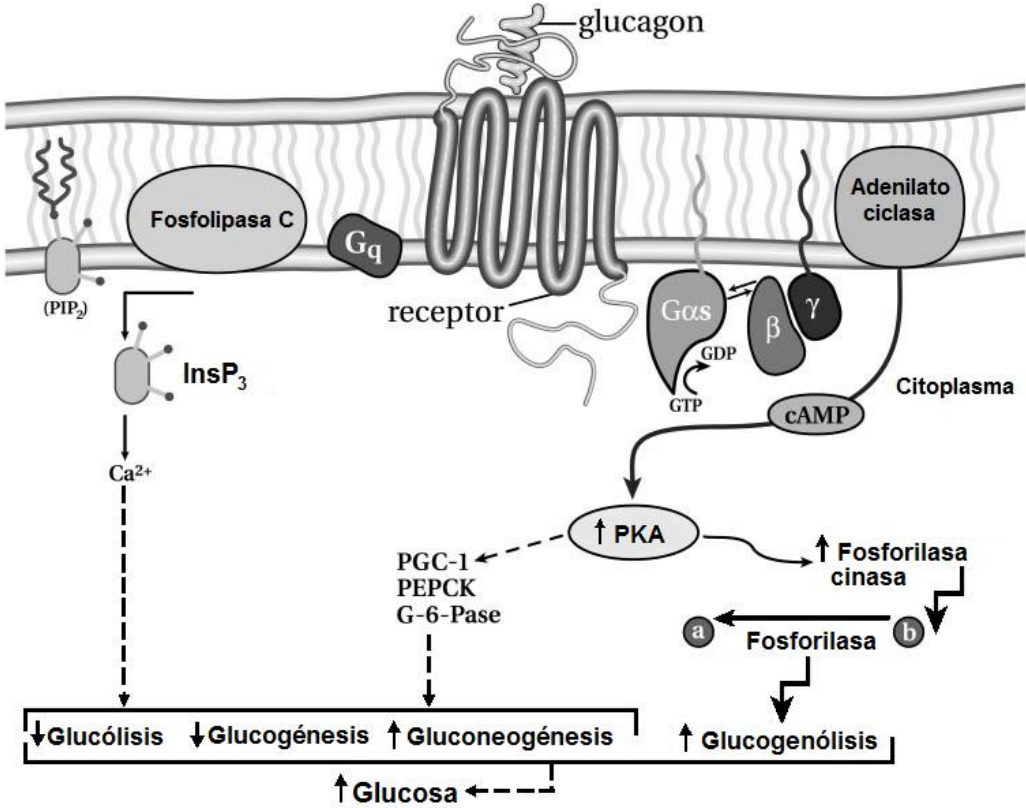


Figura 2.7. 2. Vía de señalización de glucagón. PIP₃ = Fosfatidil inositol 4,5 bifosfato, PGC-1 = Coactivador de receptor gamma activado por proliferación de peroxisomas 1. PEPCK = carboxicinasa fosfoenol piruvato, G-6-Pase = Glucosa 6 Fosfato (Jian y Zhang, 2003).

2.8. Metabolismo de los edulcorantes

Una vez que las moléculas son absorbidas y se desencadenan los procesos para que éstos entren a la célula, ocurre el metabolismo, el cual varía dependiendo del edulcorante que se trate:

Glucosa: La glucólisis es la vía por la cual la glucosa se descompone en piruvato para entrar al Ciclo de Krebs (Figura 2.8.1). La gluconeogénesis y glucogenólisis son vías para producir glucosa, mientras que la glucólisis y glucogénesis son vías para utilizar y almacenar glucosa respectivamente (Gou *et al.*, 2012).

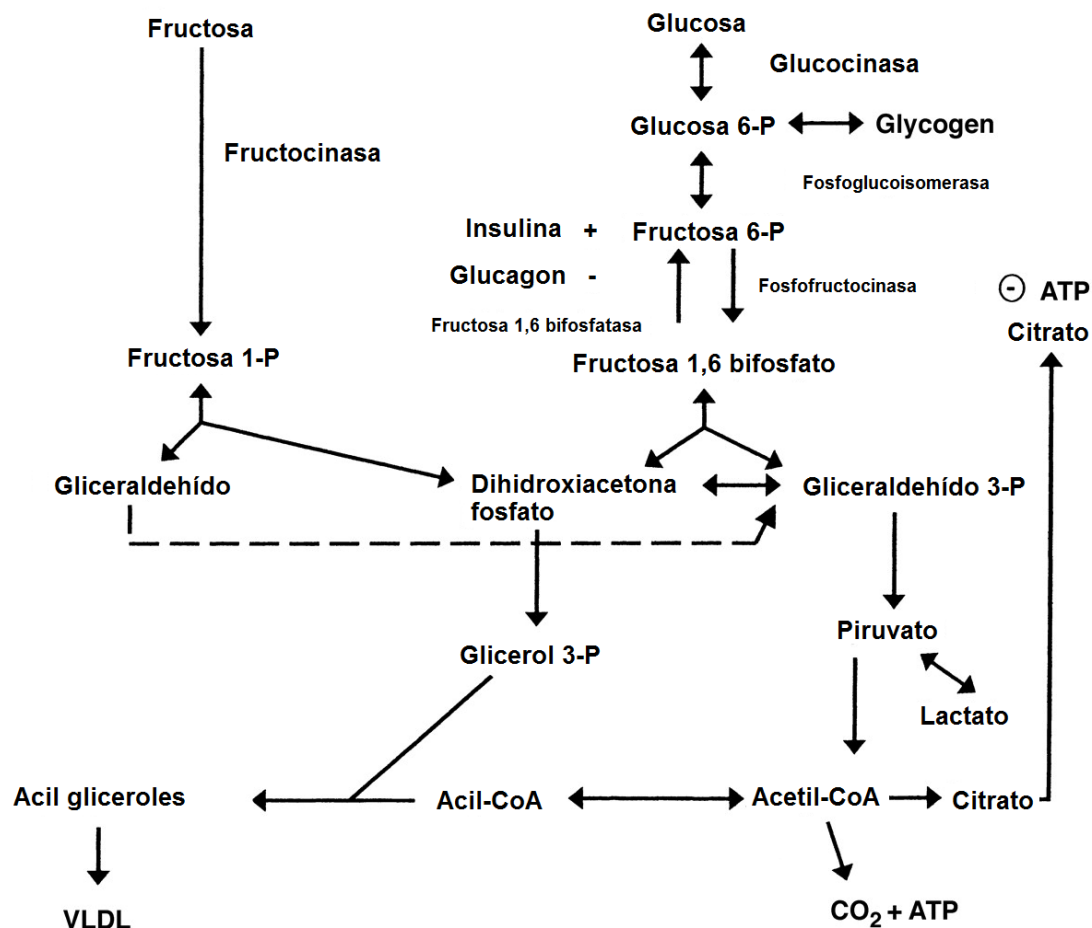


Figura 2.8. 1. Vía metabólica general de la glucosa y fructosa (Elliott *et al.* 2002).

Fructosa: La fructosa se fosforila por la enzima fructoquinasa para transformarse en fructosa-1-fosfato, la cual se escinde en dos moléculas: gliceraldehído y fosfato de hidroxiacetona; esta última puede integrarse a tres rutas metabólicas: 1) Gluconeogénesis; 2) Glicólisis y; 3) Convertirse a gliceraldehído-3-fosfato que es el principal precursor de triacilglicéridos. A pesar de que la glucosa también es formadora de acilglicéridos, no se sintetizan con tanta facilidad como a partir de fructosa, ya que para que la glucosa se integre a esta ruta, depende de las demandas energéticas que se estén llevando a cabo en el organismo (Figura 2.8.1). De hecho, la glucosa se regula a través de la fosfofructoquinasa que inhibe o no (según las necesidades del cuerpo), la ruta metabólica de la glucólisis, mientras que la fructosa no se regula por esta enzima, lo cual la hace un monosacárido más lipogénico que la glucosa. El que la fructosa no se absorba a través de la insulina, propicia que las concentraciones plasmáticas de insulina y leptina sean bajas después de consumirla (Bantle *et al.*, 2000; Bray *et al.*, 2004; Havel, 2005).

Aspartame: Los componentes (fenilalanina, ácido aspártico y metanol) se absorben en el intestino, viajan a la sangre y son metabolizados. El metanol se transforma a ácido fórmico, el cual se elimina por la orina o se oxida a dióxido de carbono y se elimina por el pulmón (Lipton *et al.*, 1991; Kruse, 1992). Fenilalanina forma tirosina y posteriormente dopamina, norepinefrina y epinefrina (catecolaminas) pero también puede entrar a oxidación y formar fumarato para posteriormente entrar a Ciclo de Krebs. El ácido aspártico por su parte, sufre transaminación y forma oxalacetato, el cual entra al Ciclo de Krebs formando glucosa/Co₂ (Mitchell, 2006; Marinovich *et al.*, 2013).

Acesulfame K: La molécula no es metabolizada por el cuerpo, por lo que es excretada sin cambios. Sólo existe actividad por el potasio que presenta la molécula (Von, 1985; Whitehouse *et al.*, 2008).

2.9. Alteraciones metabólicas causadas por edulcorantes

Diversos estudios transversales han sugerido cambios metabólicos por el consumo de edulcorantes. Dichos estudios, asocian el consumo de alimentos con contenido de edulcorantes principalmente con alteración en glucosa.

Imamura *et al.* (2015) realizó un meta análisis en el que identificó estudios relevantes de cuatro bases de datos: PubMed, Embase, Ovid y Web of Knowledge. Las palabras claves incluyeron aquellas relacionadas con diferentes tipos de bebidas, diabetes y estudios prospectivos. Sólo se incluyeron estudios prospectivos con asociaciones con el 95% de confianza y aquellos que ajustaran por estado socio-económico, estilo de vida, consumo de energía y adiposidad. Si el artículo no mencionaba tal ajuste, se contactaba a los autores para obtener esta información adicional. Los resultados de la información de 17 estudios cohorte (38, 253 casos) arrojaron que el consumo elevado de bebidas con edulcorantes nutritivos y bebidas con edulcorantes bajos en energía y cero energía así como los jugos de fruta, mostraron una asociación positiva con mayor incidencia de diabetes tipo 2.

O' Connor *et al.* (2015) en su estudio cohorte realizado en hombres y mujeres (N = 25, 639 entre edades de 40-79 años), asoció el consumo de bebidas endulzadas con edulcorantes nutritivos con diabetes mellitus tipo 2. Para ello, se usaron diarios de consumo de alimento de 7 días por 10.8 años y los resultados arrojaron una asociación positiva entre las bebidas endulzadas con edulcorantes nutritivos con mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, independientemente del estado socio-demográfico, estilo de vida y factores dietéticos. Un estudio similar realizado por Nettleton *et al.* (2009) en 6,814 sujetos (45-84 años) asoció positivamente el consumo de bebidas con edulcorantes bajos en energía con un mayor riesgo de incidencia de síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. El estudio duró 7 años con una medición basal y 3 intervenciones en total. En cada intervención se tomó el peso, estatura, cintura, glucosa, triglicéridos, colesterol HDL y presión arterial en ayuno. Además, los sujetos

contestaron cuestionarios sobre historia médica y una frecuencia de consumo de alimentos. Los resultados asociaron el consumo de refrescos con edulcorantes bajos en energía con aumento de peso, glucosa alterada y eventualmente, diabetes en conjunto o no con dieta y estilo de vida.

El estudio de Suez *et al.* (2014) examinó la relación entre el consumo prolongado de edulcorantes no energéticos con parámetros clínicos recolectados de 381 sujetos aparentemente sanos (44% hombres y 56% mujeres, edad 43.3 ± 13.2) y encontró correlación positiva entre el consumo de edulcorantes no energéticos con incremento de peso e índice cintura cadera, así como mayor glucosa en ayuno, hemoglobina glicosilada e intolerancia a la glucosa.

Para establecer una relación causa-efecto, estudios experimentales se han efectuado en humanos con el fin de explicar dicha asociación observada en estudios transversales. Moore *et al.* (2000) en su estudio ciego, investigó el efecto de fructosa en una prueba de tolerancia a la glucosa en 11 sujetos sanos (edad 29 ± 2 años, IMC 23.6 ± 0.9 kg/m²). Cada individuo realizó una prueba de tolerancia a la glucosa en 2 días diferentes. Cada prueba consistió en dar 75 g de glucosa con y sin 7.5 g de fructosa de forma aleatoria. Los resultados mostraron que el área bajo la curva fue 19% más baja durante la prueba de glucosa con fructosa que en la prueba sin fructosa.

Härtel, *et al.* (1993) realizó un estudio múltiple cruzado donde 14 sujetos sanos recibieron 4 diferentes soluciones, en días diferentes, con un contenido de edulcorante, los cuales fueron aspartame (165 mg), acesulfame K (165 mg), ciclamato (800 mg) y sacarina (75 mg), así como sacarosa (33 g) como solución para comparar y agua como control. Una vez ingerido, se tomaron muestras de sangre a los 0, 5, 10, 15, 30, 60 y 120 minutos. En la sangre se midió glucosa, insulina, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos. Los resultados mostraron que los edulcorantes bajos en energía no causaron cambios en parámetros bioquímicos bajo las condiciones del estudio.

Brown *et al.* (2009) en su estudio con 22 voluntarios sanos (edad 18.5 ± 4.2) realizó dos pruebas de tolerancia a la glucosa con 75 g de glucosa y midió glucosa, insulina y GLP durante 180 min. Previo al consumo de 75 g de glucosa, los sujetos bebieron 240 ml de una bebida carbonatada adicionada con sucralosa y acesulfame K o una bebida carbonatada con agua. El fundamento del experimento, se basó en que el consumo de bebidas o refrescos con edulcorantes bajos en energía es una práctica común en niños y adultos, y experimentos *in vivo* han demostrado que los receptores al sabor dulce, responden de igual forma a la sacarosa que a los edulcorantes bajos en energía. Estos receptores pueden liberar hormonas, entre ellas GLP-1 y por ende, insulina, la cual puede ocasionar una disminución en la glucosa sanguínea. En condiciones normales, las bebidas con edulcorantes son consumidas con otros carbohidratos, por ello, se efectuó el consumo de las bebidas con una carga de glucosa controlada. Los resultados del estudio mostraron que las concentraciones de glucosa e insulina no fueron diferentes con el consumo de una bebida con edulcorantes bajos en energía, sin embargo, la concentración de GLP-1 aumentó cuando se consumió la bebida con edulcorantes bajos en energía en comparación con la bebida sin edulcorantes.

Estudios en población mexicana sobre los efectos de edulcorantes han sido pocos. Olalde-Mendoza y Moreno-González (2013) propusieron que las personas con diabetes mellitus tipo 2 consumían en mayor proporción bebidas con edulcorantes bajos en energía, con el fin de normalizar la glucemia. El estudio, basado en la respuesta metabólica anticipatoria, exploró de forma sencilla la modificación que sufría la glucosa después de consumir una bebida con edulcorantes bajos en energía y energéticos. Para ello se incluyeron 80 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 de recién diagnóstico (3.8 ± 3 años de evolución de la enfermedad) los cuales fueron divididos en 2 grupos, un grupo recibió la bebida con edulcorantes bajos en energía y otro la bebida con edulcorantes energéticos y se tomó glucosa capilar en el tiempo 0, 10, 15 y 30 minutos. Los resultados arrojaron que, sin existir diferencias en la glucemia entre los dos grupos en el tiempo basal, la bebida con edulcorantes bajos en energía ocasionó una

disminución de la glucosa con respecto al tiempo cero, mientras que la bebida con edulcorantes energéticos ocasionó un aumento ($p < 0.05$).

Olalde-Mendoza *et al* (2014) investigaron en una población aparentemente sana, el efecto que tenía el consumo de alimentos con edulcorantes bajos en energía en variables antropométricas, alteraciones metabólicas e ingesta de macronutrientes. El estudio contó con una N de 814 adultos jóvenes, a los cuales se les determinó composición corporal, glucosa y perfil de lípidos y mediciones antropométricas. Así mismo, contestaron una frecuencia de consumo semicuantitativa. Los resultados mostraron que hombres con peso normal que consumían regularmente edulcorantes bajos en energía, tenían menor colesterol HDL y LDL que aquellos que no consumían edulcorantes. Así mismo, las mujeres con consumo regular de edulcorantes bajos en energía tuvieron una mayor prevalencia de casos de hipoglucemia en ayuno.

El presente estudio explora los cambios que sufren las variables bioquímicas con mayor impacto en el control de la glucosa, cuando se ingieren EE y EBE, en población joven mexicana aparentemente sana.

3. HIPÓTESIS.

El consumo de edulcorantes bajos en energía, producirá alteraciones en variables bioquímicas, cuando existe un consumo ≥ 50 mg/día del edulcorante, en sujetos aparentemente sanos.

4. OBJETIVOS

Objetivo general.

Evaluar el efecto que tiene el consumo de edulcorantes en el metabolismo de glucosa, insulina y perfil de lípidos en adultos.

Objetivos específicos.

- Evaluar el efecto del consumo de bebidas con edulcorantes energéticos y bajos en energía en variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas.
- Evaluar el impacto del consumo de una bebida con edulcorantes energéticos y edulcorantes bajos en energía en las concentraciones de glucosa, insulina, triglicéridos y colesterol total.
- Comparar la respuesta bioquímica inmediata después del consumo de una bebida con edulcorantes energéticos y bajos en energía en adultos.
- Establecer si existe una relación causal entre el consumo de edulcorantes y las respuestas metabólicas después del consumo de EE y EBE.

5. METODOLOGÍA

5.1. *Diseño del estudio.*

Este estudio fue de tipo experimental, cruzado, ciego y aleatorizado. Las pruebas experimentales se llevaron a cabo en el Laboratorio de toma de sangre de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro en el período Enero-Junio 2015.

5.2. *Población de estudio.*

Hombres y mujeres mexicanos entre 20 y 35 años. La población se caracteriza por un consumo de edulcorantes energéticos o bajos en energía proveniente de bebidas ≥ 50 mg/día. El consumo de edulcorantes fue definido con base en los resultados de consumo de edulcorantes en una población similar, donde se observó que la media de ingesta de edulcorantes bajos en energía fue de $43.2 \text{ mg/día} \pm 98.3 \text{ mg/día}$ (Ver resultados “Alimentos con edulcorantes”).

5.3. *Definición de grupos*

- Grupo EE: Adultos aparentemente sanos con consumo de bebidas con edulcorantes energéticos ≥ 50 mg/día, que aceptaron participar en el estudio con previa explicación clara de la investigación y bajo consentimiento informado (Anexo 1).
- Grupo EBE: Adultos aparentemente sanos con consumo de bebidas con edulcorantes bajos en energía ≥ 50 mg/día, que aceptaron participar en el estudio con previa explicación clara de la investigación y bajo consentimiento informado (Anexo 1).

5.4. *Tratamientos.*

Para evaluar la respuesta al consumo de edulcorantes se eligieron dos bebidas comerciales como tratamientos de acuerdo a los resultados obtenidos

para este estudio (Ver sección de resultados “Alimentos con edulcorantes”). La bebida que se eligió fueron refrescos y correspondió a la marca Coca-Cola en la presentación de 237 mL en lata de aluminio en su presentación normal (edulcorante energético) y *light* (edulcorantes bajos en energía). El Cuadro 5.4.1 muestra la composición de los tratamientos, y se puede observar la diferencia de los componentes se debe a los edulcorantes que contiene. Sin embargo, debido a que se trata de una marca registrada, no se tiene acceso a los componentes exactos de las bebidas.

Cuadro 5.4. 1. Composición química del refresco normal y de dieta.

Cantidad por 100 g	Edulcorante energético	Con edulcorantes bajos en energía
Energía (kcal)	39	0.0
Proteínas (g)	0.0	0.0
Lípidos (g)	0.0	0.0
Hidratos de carbono (g)	10.5	0.0
Agua	+	+
Glucosa/fructosa	+	--
Cafeína	+	+
Acesulfame-K	--	+
Aspartame	--	+

(Tóthová *et al.* 2013).

5.5. Tamaño de muestra

El tamaño de la muestra fue por conveniencia con una n = 10 por grupo.

5.6. Criterios de inclusión

Hombres y mujeres de 20 a 30 años de edad, con un IMC 18.5-29.8, con un consumo de edulcorantes provenientes de bebidas ≥ 50 mg/día.

5.7. Criterios de exclusión

Mujeres embarazadas o en período de lactancia, consumo de fármacos, anabólicos o vitaminas, presencia enfermedades crónicas no transmisibles diagnosticadas (dislipidemias o alteraciones de la glucosa), consumo de drogas, actividad física elevada y diagnóstico de hipotiroidismo e hipertiroidismo.

5.8. Criterios de eliminación

Consumo de alcohol en 3 días previos al experimento, abandono de proyecto o falta de datos para análisis estadístico.

5.9. Definición de variables

– Variables independientes

- Bebida con edulcorantes bajos en energía: Bebida carbonatada con edulcorantes bajos en energía, definido como el producto experimental o tratamiento. Definición operacional: Se dieron 237 mL de la bebida para consumir en un tiempo definido de 5 minutos. Tipo de variable: Cuantitativa continua. Indicador: mililitros (mL).
- Bebida con edulcorante energético: Bebida carbonatada con edulcorante energético, definida como el producto experimental o tratamiento. Definición operacional: Se dieron 237 mL de la bebida para consumir en un tiempo definido de 5 minutos. Tipo de variable: Cuantitativa continua. Indicador: mililitros (mL).

– Variables dependientes

- Mediciones bioquímicas basales:
 - a). *Glucosa en ayuno*: Cantidad de glucosa en una muestra de sangre. Definición operacional: Glucosa medida por la mañana en ayuno de 8 horas antes del consumo de la bebida. Tipo de variable: Continua. Escala: Numérica. Indicador: mg/dL.

- b). *Insulina en ayuno*: Cantidad de insulina en una muestra de sangre. Definición operacional: Insulina medida por la mañana en ayuno de 8 horas antes del consumo de la bebida. Tipo de variable: Continua. Escala: Numérica. Indicador: mU/L.
 - c). *Colesterol total en ayuno*: Cantidad de colesterol total en una muestra de sangre. Definición operacional: Colesterol total medido por la mañana en ayuno de 8 horas antes del consumo de la bebida. Tipo de variable: Continua. Escala: Numérica. Indicador: mg/dL.
 - d). *Triglicéridos en ayuno*: Cantidad de triglicéridos en una muestra de sangre. Definición operacional: triglicéridos medidos por la mañana en ayuno de 8 horas antes del consumo de la bebida. Tipo de variable: Continua. Escala: Numérica. Indicador: mg/dL.
- Mediciones bioquímicas de respuesta:
 - a). *Glucosa en tiempos*: Cantidad de glucosa en una muestra de sangre a los 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después del consumo de la bebida. Definición operacional: Glucosa medida por la mañana en ayuno de 8 horas después del consumo de la bebida. Tipo de variable: Continua. Escala: Numérica. Indicador: mg/dL.
 - b). *Insulina en tiempos*: Cantidad de insulina en una muestra de sangre a los 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después del consumo de la bebida. Definición operacional: Insulina medida por la mañana en ayuno de 8 horas después del consumo de la bebida. Tipo de variable: Continua. Escala: Numérica. Indicador: mU/L.
 - a). *Colesterol en tiempos*: Cantidad de colesterol en una muestra de sangre a los 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después del consumo de la bebida. Definición operacional: Colesterol medido por la mañana en ayuno de 8 horas después del consumo de la bebida. Tipo de variable: Continua. Escala: Numérica. Indicador: mg/dL.

- b). *Triglicéridos en tiempos*: Cantidad de Triglicéridos en una muestra de sangre a los 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después del consumo de la bebida. Definición operacional: Triglicéridos medidos por la mañana en ayuno de 8 horas después del consumo de la bebida. Tipo de variable: Continua. Escala: Numérica. Indicador: mg/dL.
- Modificación de parámetros bioquímicos:
 - a). *Cambio de glucosa*: Aumento o disminución de glucosa después del consumo de la bebida carbonatada con EBE o EE. Definición operacional: Modificación de la glucemia después de ingerir 237 mL de bebida carbonatada con edulcorante artificial o energético. Tipo de variable: Continua. Escala: Numérica. Indicador: mg/dL.
 - b). *Cambio de insulina*: Aumento o disminución de insulina después del consumo de la bebida carbonatada con EBE o EE. Definición operacional: Modificación de insulina después de ingerir 237 mL de bebida carbonatada con edulcorante artificial o energético. Tipo de variable: Continua. Escala: Numérica. Indicador: mU/L.
 - c). *Cambio de colesterol*: Aumento o disminución de colesterol después del consumo de la bebida carbonatada con EBE o EE. Definición operacional: Modificación de colesterol después de ingerir 237 mL de bebida carbonatada con edulcorante artificial o energético. Tipo de variable: Continua. Escala: Numérica. Indicador: mg/dL.
 - d). *Cambio de triglicéridos*: Aumento o disminución de triglicéridos después del consumo de la bebida carbonatada con EBE o EE. Definición operacional: Modificación de triglicéridos después de ingerir 237 mL de bebida carbonatada con edulcorante artificial o energético. Tipo de variable: Continua. Escala: Numérica. Indicador: mg/dL.

– Variables confusoras

- *Sexo*: Diferencias morfológicas en los individuos de una especie asociados a la reproducción sexual. Definición operacional: Por medio de observación se determinaron las características físicas. Tipo de variable: Dicotómica, cualitativa. Escala: Nominal. Indicador: 0 = Masculino, 1 = Femenino.
- *Edad*: Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento. Definición operacional: Se obtuvo directamente de la historia clínica. Tipo de variable: Continua ordinal. Escala: Numérica. Indicador: Años cumplidos.
- *Índice de Masa Corporal (IMC)*: Medida indirecta del porcentaje de grasa corporal. Definición Operacional: Resultado de dividir el peso (kg) sobre la estatura (m^2). Tipo de Variable: Cuantitativa continua. Indicador: kg/m^2 .
- *Circunferencia de cintura*: Perímetro alrededor de la cicatriz umbilical. Definición operacional: Medición directa con cinta antropométrica metálica (marca Rosscraft), colocando a la persona de pie, con los talones juntos y espalda recta. Tipo de variable: Continua, ordinal. Escala de medición: Numérica. Unidades de medición: Centímetros (cm).
- *Índice cintura-cadera (ICC)*: Relación de dividir el perímetro de la cintura entre el perímetro de la cadera. Se ha asociado una relación ICC superior a 1.0 en hombres y 0.8 en mujeres a mayor riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles (diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares). Definición operacional: Medición directa del perímetro alrededor de la cicatriz umbilical y el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos. Tipo de variable. Dicotómica. Escala de medición: Nominal. Unidades de medición: 0 = Sin riesgo, 1 = Riesgo.

- *% de masa grasa*: Cantidad de tejido adiposo, expresado en porcentaje de la masa corporal total. Definición operacional: Medición directa a través de un equipo de bioimpedancia eléctrica de dos electrodos marca Tanita. Tipo de variable: Continua, ordinal. Escala de medición: Numérica. Unidad de medición: Porcentaje (%).

5.10. Consideraciones éticas

El protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro. Este trabajo formó parte del proyecto “Primera aproximación a los trastornos alimentarios: el condicionamiento clásico a la respuesta a la insulina” (26FCN2014) contando con financiamiento FOFI-UAQ 2014.

5.11. Muestreo.

La Figura 5.11.1 muestra el diagrama de flujo de cómo se efectuaron las pruebas. Mediante convocatoria abierta se invitó a los sujetos a participar en el proyecto. A todos los participantes se les dio a conocer los objetivos del estudio, las ventajas, posibles riesgos y la metodología de trabajo. Para seleccionar a los sujetos y determinar los grupos, se pidió a los participantes contestaran una historia clínica (Anexo 2), una frecuencia de consumo de alimentos semicuantitativa (Anexo 3) y una frecuencia de consumo de bebidas con edulcorantes semicuantitativa (Anexo 4).

- Historia clínica: consistió en preguntas relacionadas con antecedentes personales patológicos y no patológicos (consumo de alcohol, tabaco, drogas, actividad física, enfermedades digestivas y no transmisibles y el uso de fármacos o multivitamínicos).
- Frecuencia de consumo de alimentos semicuantitativa: basada en Agudo *et al.*, (2005), consistió en 118 reactivos sobre diferentes alimentos con una

medida de porción establecida. Para cada reactivo, los sujetos reportaron la frecuencia de consumo de cada alimento a lo largo de un año, escribiendo un número del uno al diez para especificar la cantidad de porciones que consumían del alimento y posteriormente, seleccionar entre cinco posibles respuestas; “día”, “semana”, “mes”, “año” o “nunca”. La energía, macronutrientes y micronutrientes fueron determinados de acuerdo de Maclean *et al.*, (2003). Los criterios para determinar el porcentaje de adecuación del consumo de macronutrientes se basó en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. El porcentaje de consumo de proteína fue clasificado en <10% como “consumo bajo”, >10.01 y <15% “consumo adecuado” y >15.01 “consumo alto”. El porcentaje de consumo de lípidos fue clasificado en <15% como “bajo consumo”, >15.01 y <30 “adecuado consumo” y ≥ 30.1 “alto consumo”. El porcentaje de consumo de carbohidratos fue clasificado en <55 como “bajo consumo”, >55.01 y <75 “adecuado consumo” y >75.01 “alto consumo”. El porcentaje de consumo de azúcar fue clasificado como <10 “adecuado consumo” y ≥ 10 “consumo alto”. El porcentaje de consumo de colesterol fue clasificado como ≤ 300 “consumo adecuado” y >300.01 “alto consumo” (WHO, 1999; WHO, 2003).

- Frecuencia de consumo semicuantitativa de bebidas con edulcorantes: basada en Agudo *et al.*, (2005), consistió en 25 reactivos en total sobre bebidas con edulcorantes y bebidas carbonatadas con edulcorantes. Se incluyeron además, reactivos sobre el consumo de bebidas alcohólicas para conocer esta variable en la población. Las bebidas fueron agrupadas en imágenes de acuerdo al tipo y al edulcorante presente. Los usuarios a través de imágenes con las presentaciones comerciales, contestaron la cantidad de consumo. Posteriormente, el cuestionario establecía un reactivo para especificar el tiempo de consumo de cada producto.

5.12. Procedimientos

Los sujetos seleccionados para el grupo EE y EBE fueron citados de forma aleatoria con un ayuno de 8 horas, con ropa cómoda y ligera, en dos ocasiones diferentes para los dos tratamientos, con una diferencia de 13 ± 3 días en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. A su ingreso, se aplicó un cuestionario para conocer las características de asistencia de los participantes del día de la prueba (Anexo 5).

Una vez que se verificaron las condiciones, se tomaron mediciones antropométricas y de composición corporal para posteriormente aplicar un recordatorio de 24 horas (Anexo 5). A continuación, los sujetos fueron canalizados con un catéter para tomar las muestras sanguíneas, las cuales se trasladaron una vez concluida la prueba a la Facultad de Ciencias Naturales para su análisis y posterior almacenamiento. La explicación detallada se presenta renglones abajo.

- Cuestionario para el día de la prueba y recordatorio de 24 horas: Consistieron en preguntas relacionadas con la presencia del ayuno y las horas del mismo, consumo de medicamentos o vitaminas, horas de sueño y ejercicio realizado en los últimos días, así como los alimentos consumidos un día antes de la prueba especificando cantidad y tipo de alimento. Los resultados del recordatorio de 24 horas fueron manejados utilizando el sistema de equivalentes en México de acuerdo a Pérez-Lizaur *et al*, 2008.
- Evaluación antropométrica y composición corporal: Las medidas antropométricas fueron tomadas dos veces por el mismo evaluador previamente estandarizado y siguiendo los procedimientos recomendados por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1995). Para la estatura se utilizó un estadímetro Torino (modelo Persona-Plus). Se colocó a los sujetos en la base en posición vertical de espaldas a la tabla, con los talones juntos, puntas de los pies ligeramente abiertos y cabeza en

plano Frankfort. Se tomó el peso y composición corporal en ropa ligera, sin zapatos, cinturones u algún objeto que pudiera crear cambios en el resultado, así como sin objetos metálicos en el cuerpo, cierres o botones. Se utilizó una báscula TANITA Body Composition Analyzer (modelo SC331S, Japan) y se ubicó a la persona en posición erguida y brazos a los costados para la toma de lectura.

La medición de la cintura y cadera se llevó a cabo con una cinta metálica (marca Rosscraft). Para la cintura, se colocó a los sujetos de pie con su peso distribuido equitativamente sobre ambos pies, con los hombros erguidos, realizando una exhalación en el momento de cada medición, brazos cruzados y vista al frente. La medición se realizó alrededor de la cicatriz umbilical. Para la medición de la cadera se tomó la lectura en el punto donde la circunferencia fue mayor, por arriba de los glúteos con los pies juntos (Gibson, 2005).

Se utilizó el sistema de clasificación de la OMS (WHO, 2000) para categorizar a los participantes de acuerdo a su IMC en "Bajo peso" ($IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$), "Peso normal" ($IMC \geq 18.5, < 24.9 \text{ kg/m}^2$), "Sobrepeso" ($IMC \geq 25, < 29.9 \text{ kg/m}^2$) y "Obesidad" ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Para el porcentaje de grasa corporal, valores $\geq 33\%$ para mujeres y $\geq 20\%$ para hombres fueron diagnosticados como "Grasa elevada" (Gallagher *et al.*, 2000).

Para la circunferencia de cintura se clasificaron como "No riesgo de enfermedad cardiovascular" valores $< 93.9 \text{ cm}$ para hombres y $< 79.9 \text{ cm}$ para mujeres, "Riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular" valores $\geq 94 \text{ cm}$ para hombres y ≥ 80 para mujeres y "Riesgo substancial de enfermedad cardiovascular" valores ≥ 102 para hombres y ≥ 88 para mujeres de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (Amine *et al.*, 2002).

El índice cintura cadera se clasificó de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (Amine *et al.*, 2002) en ≥ 1.0 para hombres y ≥ 0.85 para mujeres como “Riesgo de enfermedad cardiovascular”.

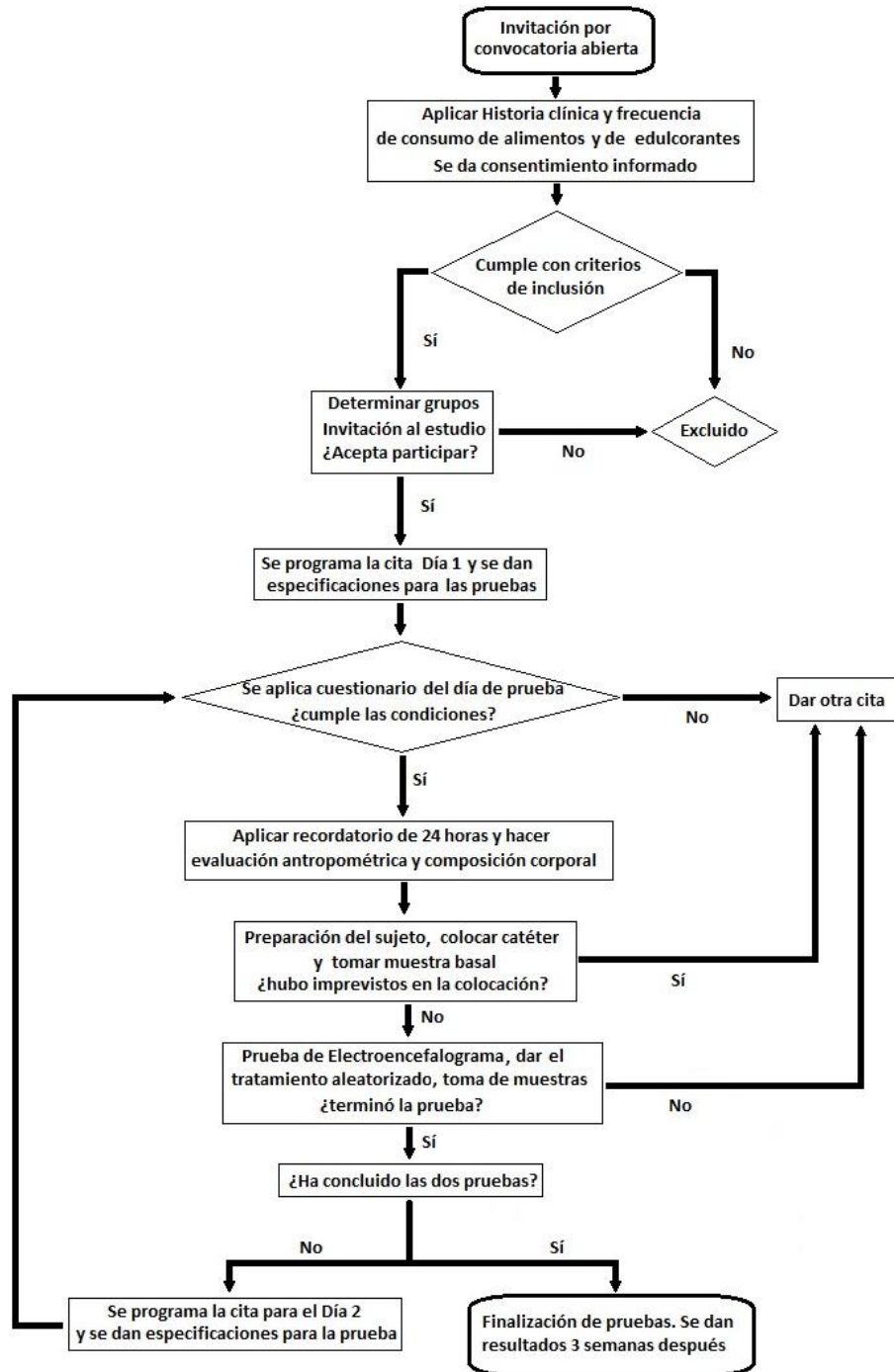


Figura 5.11. 1. Diagrama de flujo de los procedimientos.

5.13. Prueba experimental.

La Figura 5.13.1 muestra el diseño del estudio. Para las pruebas, se utilizó un esquema que permitió un control estricto de los tiempos y registro de tratamientos (Anexo 6).

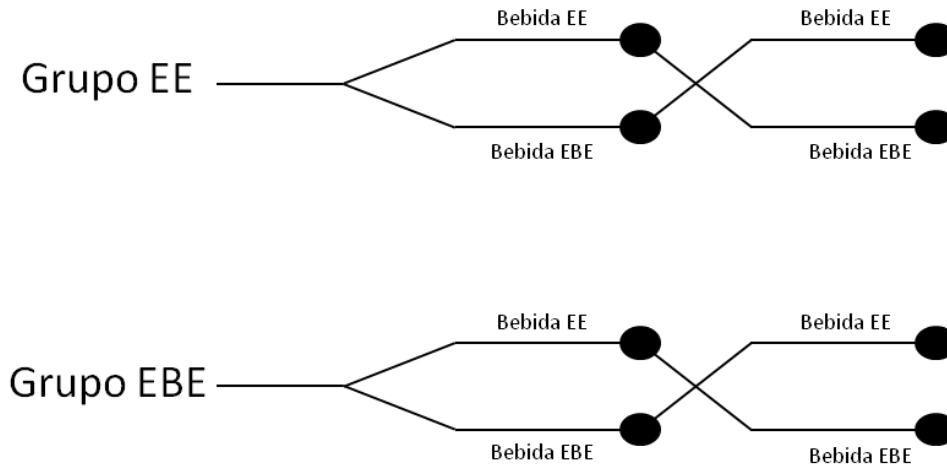


Figura 5.13. 1. Diseño del estudio.

Los sujetos permanecieron sentados durante la prueba (Figura 5.13.2). Se colocó un catéter (18G x 1 ¼, Punzocat, PTFE, 84940, México) en la vena dorsal o basílica de la mano o antebrazo dependiendo del sujeto y su comodidad. Para garantizar el flujo sanguíneo, se irrigó el tapón del catéter con 2 ml de solución salina (200 ml, Solución SC, Pisa Farmaceutica, V14T903, México) con heparina (Inhepar, Pisa Farmaceutica, C063841, México) (10 U/ml).

Una vez colocado el catéter, se obtuvo una muestra basal para posteriormente dar los tratamientos de forma aleatoria. En cada sesión se registró el tratamiento que se daba, (siendo éste conocido por el investigador principal) y se tomaba la temperatura de las bebidas con un termómetro de alimentos calibrado. La Figura 15.13.3 es una muestra de la presentación de las bebidas cubiertas y sin etiquetas que se manejaron durante las pruebas.



Figura 5.13. 2. Imágenes de la prueba experimental.

Se estableció un tiempo máximo para el consumo total de la bebida de 5 minutos, y posterior a ello se tomaron cinco muestras sanguíneas en los tiempos 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después del consumo de las bebidas con un mínimo de 3 ml de sangre en cada toma. Durante este tiempo, a los individuos se les daba a elegir una película o videos para minimizar el estrés.



Figura 5.13. 3. Imagen de la bebida utilizada para los tratamientos.

Una vez tomada la última muestra sanguínea, el catéter fue retirado y se invitó a los sujetos a su próxima cita.

5.14. Determinaciones bioquímicas

Las muestras de sangre se tomaron en tubos de plástico BD Vacutainer SST II de 5.0 mL con gel separador (tubo con tapa amarilla), para obtener suero y realizar los análisis de glucosa, perfil de lípidos e insulina.

Una vez terminada la prueba, las muestras fueron trasladadas inmediatamente en hieleras con geles congelados al Laboratorio de Nutrición Humana de la Facultad de Ciencias Naturales.

Las muestras fueron separadas por centrifugación (Hettich zentrifugen, Model EBA20) a 2,500 rpm por 10 minutos, se alicuotó el suero en crioviales de 1.5 mL y se guardaron etiquetados a -70° C en un ultracongelador (REVCO, Thermo Cientific) para su análisis posterior. Se determinó en tiempo basal, una química sanguínea de 6 elementos (glucosa, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, creatinina y albumina). LDL se calculó mediante la fórmula de Friedelwald (Friedewald *et al.*, 1972).

$$\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol Total} - (\text{Triglicéridos}/5) + (\text{Colesterol HDL})$$

Glucosa y perfil de lípidos fueron determinados mediante el método enzimático colorimétrico (Spinreact S. A./S.A.U., Girona, España). Para el caso de triglicéridos, se utilizó el ensayo enzimático con glicerol fosfato deshidrogenasa/peroxidasa. El colesterol total se determinó por el método enzimático de colesterol esterasa/colesterol oxidasa/peroxidasa y colesterol HDL se determinó mediante la reacción con colesterol esterasa/colesterol oxidasa/catalasa. Se utilizó un analizador bioquímico automatizado (Mindray BS-120, Medical International Limited, China) con controles de suero normal y

anormal en un multicalibrador Spintrol (SPINREACT S.A./S.A.U., Girona, España) para asegurar la calidad de las determinaciones realizadas.

Insulina se determinó mediante el kit de ELISA (Ultrasensitive Insulin ELISA, 80-INSHUU-E01.1, 03963, ALPCO INMUNOASSAYS) siguiendo las instrucciones del fabricante. La lectura se realizó en un espectrofotómetro Multiskan ascent (Thermo, electron corporation) a una longitud de onda de 450 nm.

Los valores corte de glucosa, colesterol y triglicéridos que se utilizaron fueron los establecidos por la OMS (WHO, 2006). La glucosa fue considerada como normal entre 70-100 mg/dl, triglicéridos <150 mg/dL y el colesterol <200 mg/dL.

5.15. Procesamiento de datos y análisis estadístico

Los resultados se analizaron con el paquete estadístico Stat view versión 5.0.1. El nivel de significancia mínimo fue de $p < 0.05$ para todos los parámetros.

Se utilizó estadística descriptiva para determinar el consumo de edulcorantes y los grupos. Se aplicó un ANOVA de una vía para establecer si existían diferencias de consumo entre los grupos.

Las características generales de los participantes se obtuvieron mediante estadística descriptiva de medias y desviación estándar de las variables antropométricas, bioquímicas basales y de dieta. A estas variables se les aplicó un análisis de ANOVA de una vía para ver la homogeneidad de los grupos.

Para evaluar el efecto del consumo de bebidas con edulcorantes, se realizó un ANOVA de una vía en las variables antropométricas, bioquímicas basales y de dieta.

Los cambios en las variables bioquímicas a través de los tiempos en cada tratamiento, fue analizada mediante la prueba de ANOVA de medidas repetidas.

Para conocer las diferencias en los tiempos con los diferentes tratamientos se utilizó la prueba t-student no pareada.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Alimentos con edulcorantes

Para conocer el patrón de consumo de edulcorantes en la población, se realizó un estudio de alimentos industrializados ofertados en el Estado de Querétaro. Los establecimientos a los cuales se tuvo acceso para realizar este sondeo fueron centros comerciales (Comercial Mexicana, Bodega Aurrera, Superama, Chedraui, Wal-Mart), distribuidores minoritarios (Oxxo, Super Q) y distribuidores locales (tiendas locales y cafeterías de la UAQ). Esta búsqueda permitió conocer los diferentes alimentos que contenían edulcorantes y cuáles tenían mayor demanda para la población. Así, encontramos que 336 productos diferentes contenían algún tipo de edulcorante. El 31% de los productos correspondió a bebidas, siendo éstas el grupo con más variedad y mayor oferta de productos con edulcorantes, seguidos por los dulces (15%), galletas (14%), aderezos (12%), lácteos (10%), cereales y pan (6%) y harinas y sustitutos (3%) (Figura 6.1.1). Este estudio permitió establecer que las bebidas era el grupo de alimentos con mayor demanda en la población para realizar la prueba experimental.

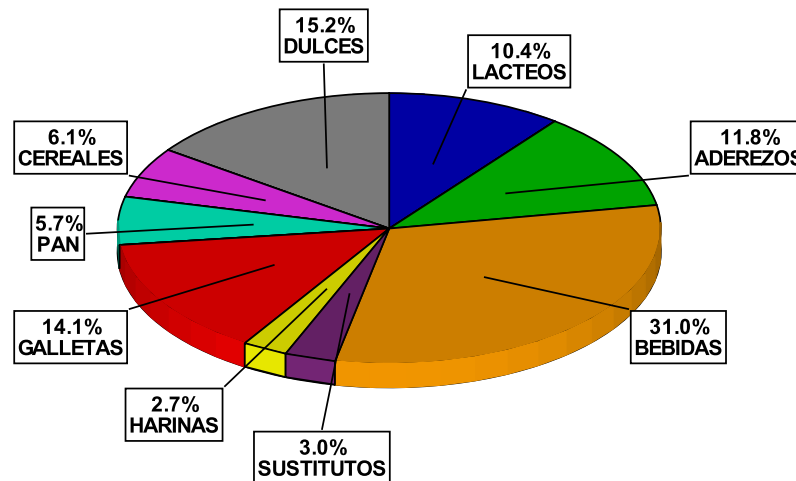


Figura 6.1. 1. Distribución de alimentos con edulcorantes del Estado de Querétaro.

El siguiente paso, fue establecer los patrones de consumo de edulcorantes provenientes de bebidas que se consumían con mayor frecuencia en la población.

La encuesta de frecuencia de consumo de edulcorantes (Anexo 4) se aplicó a alumnos de nuevo ingreso a la Universidad Autónoma de Querétaro de Agosto 2014 a Mayo 2015. Participaron las facultades de Medicina, Química, Ingeniería, Ciencias Naturales, Informática y el Campus Amealco y San Juan del Río.

El total de la muestra fue de 950. El cuadro 6.1.1 muestra las características generales de los encuestados. Existieron diferencias significativas en hombres y mujeres de acuerdo a la composición corporal. Los hombres presentaron mayor estatura, peso, IMC, cintura, ICC y glucosa que las mujeres, mientras que las mujeres presentaron mayor porcentaje de grasa corporal, colesterol total y colesterol HDL, sin embargo, todos los parámetros se encontraron dentro de los rangos permitidos por la OMS (WHO, 1995; WHO 1999; WHO, 2003).

Cuadro 6.1. 1. Características generales de los encuestados.

	Total	Hombres	Mujeres	<i>P</i>
	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD	
Edad, años	19.08 ± 02.09	23.71 ± 04.37	23.00 ± 03.95	0.0214*
Estatura, cm	151.27 ± 49.01	172.25 ± 05.97	159.33 ± 05.98	<0.0001*
Peso, kg	65.03 ± 14.22	70.48 ± 14.27	58.51 ± 11.07	<0.0001*
IMC, kg/m ²	23.36 ± 04.19	23.71 ± 04.37	23.00 ± 03.95	0.0115*
Grasa corporal, %	24.96 ± 08.49	20.36 ± 06.89	30.46 ± 06.89	<0.0001*
Cintura, cm	75.02 ± 12.03	78.79 ± 11.69	70.48 ± 10.82	<0.0001*
Cadera, cm	95.66 ± 09.19	95.82 ± 08.45	95.46 ± 10.01	0.069
ICC	0.78 ± 00.07	0.82 ± 00.05	0.75 ± 00.06	<0.0001*
Glucosa, mg/dl	86.08 ± 09.79	88.16 ± 10.94	83.65 ± 07.58	0.0214*
Colesterol, mg/dl	162.70 ± 30.12	161.05 ± 30.72	164.62 ± 29.31	<0.0001*
Triglicéridos, mg/dl	102.71 ± 59.18	112.02 ± 70.07	91.85 ± 40.58	0.112
C-HDL, mg/dl	50.31 ± 12.87	47.22 ± 11.45	53.91 ± 13.50	<0.0001*
C-LDL, mg/dl	91.87 ± 24.18	91.43 ± 24.14	92.38 ± 24.24	0.547

Los valores están expresados en Medias ± Desviación estándar.

*, Diferencias significativas, $p < 0.05$.

N = 950.

La encuesta de consumo de edulcorantes arrojó que el EBE con mayor consumo para el total de la población fue acesulfame K con 29.1 mg/día, seguido

de sucralosa (15.0 mg/día), aspartame (14.0 mg/día) y stevia (4.4 mg/día) (Cuadro 6.1.2). La media de consumo de aspartame fue más alta en las mujeres, mientras que la media de acesulfame, sucralosa y stevia fue más alta en hombres.

Cuadro 6.1. 2. Valores de ingesta (mg/día) de edulcorantes estimados en la población participante.

	Total		Hombres		Mujeres		<i>P</i>
	Media	± SD	Media	± SD	Media	± SD	
Asp, mg/día	14.0	± 45.4	12.8	± 35.1	15.5	± 055.5	0.3633
Aces, mg/día	29.1	± 56.3	31.0	± 51.3	26.8	± 061.8	0.2498
Suc, mg/día	15.0	± 28.7	18.1	± 33.4	11.2	± 021.5	0.0002*
Stev, mg/día	4.4	± 14.3	4.8	± 12.6	4.0	± 016.1	0.3424
Asp + Aces, mg/día	43.2	± 98.3	43.9	± 81.4	42.4	± 115.6	0.8208

Los valores están expresados en Medias ± Desviación estándar.

*, Diferencias significativas, $p < 0.05$.

Asp = Aspartame, Aces = acesulfame K, Suc = Sucralosa, Stev = Stevia.
N = 950.

Diversas publicaciones han intentado establecer la ingesta de consumo de edulcorantes. Fitch y Keim (2012) indicaron que estimar el consumo de cualquier aditivo, incluyendo los EBE, es difícil debido a que hay poblaciones (como las personas obesas o con diabetes mellitus) que tienen mayor consumo que otras (niños o mujeres embarazadas), además de que muchos productos contienen más de un edulcorante, lo cual complica dicha estimación. Sin embargo, Renwick, (2006) en su artículo de revisión publicó que diversos países han tratado de estimar la ingesta promedio de edulcorantes. Para el caso de Italia, en adolescentes de 13 a 19 años, todos los edulcorantes presentan una ingesta de aproximadamente 1 mg/kg de peso (datos obtenidos de diarios de alimentos por 14 días); Reino Unido tiene una ingesta de acesulfame K y sacarina de 45 mg/día y 33 mg/día respectivamente en personas de 3 a 74 años (datos obtenidos de diarios de alimentos de 48 horas); Francia tiene una ingesta teórica máxima de 1.1 mg/kg/día de acesulfame K, 2.4 mg/kg/día para aspartame y 0.4 mg/kg/día para sacarina en personas de 2 a 20 años (datos obtenidos de diarios de alimentos por 5 días); España estimó una ingesta mayor a los 5mg/kg/día únicamente de

ciclamato en hombres de 30 a 50 años (resultados obtenidos de un cuestionario de frecuencia de consumo de edulcorantes); Canadá estimó una ingesta de ciclamato y sucralosa menor a 1 mg/kg/día, mientras que para aspartame y acesulfame fue de 0.6 mg/kg/día y 4.1 mg/kg/día en niños de 2 a 6 años con diabetes mellitus tipo 1 (datos obtenidos por un recordatorio de 24 horas); Nueva Zelanda estimó una ingesta de 0.4 mg/kg/día para acesulfame K, <0.1/kg/día de alitame, 1.4 mg/kg/día de aspartame, 2.1 mg/kg/día de ciclamato, 0.3 mg/kg/día de sacarina y 0.2 mg/kg/día para sucralosa (datos obtenidos de diario de alimentos por 7 días).

Nuestro estudio utilizó una frecuencia de consumo de alimentos, la cual contempla diversos alimentos en un período de un año, al igual que España, sin embargo, éste sólo estimó la ingesta de ciclamato. Nuestros resultados, así como los publicados por otros países, concuerdan con las ingestas máximas permitidas por la FDA (Fitch y Keim, 2012). Las diferencias en los resultados pueden deberse al instrumento utilizado para estimar la ingesta de edulcorantes y los productos ofertados en cada país. Sin embargo, no existen datos comparativos con otros estudios en población mexicana.

Basados en Rivera *et al* (2008), quien publicó que los refrescos son el principal tipo de bebidas que contribuye al aporte energético total en la población, se investigó en los 9,501 encuestados, cuál era el porcentaje de consumo para estas bebidas. Los resultados indican que el 82.6% consume algún tipo de refresco, mientras que el 17.3% no los consume. De aquellos sujetos que refieren consumir algún tipo de refresco, el 83.2% refiere que no consume refrescos *light* (con aspartame y acesulfame K), mientras que el 16.7% sí los consume (Figura 6.1.2).

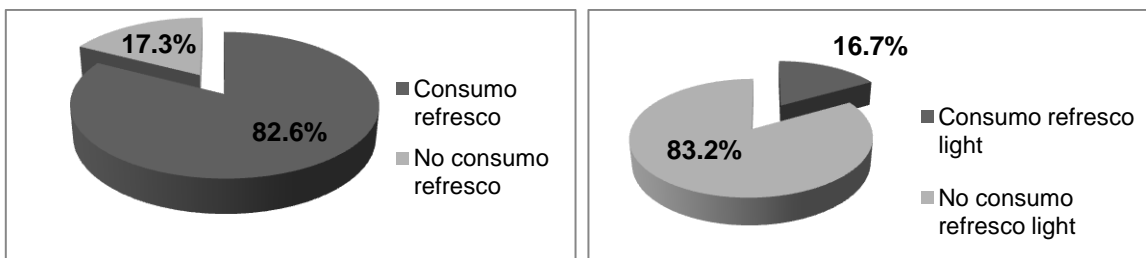


Figura 6.1. 2. Prevalencia del consumo de refresco normal y *light*, n = 537.

Stern *et al.* (2014) en su estudio indicó que los refrescos o sodas son la segunda bebida más consumida (n = 16,392, ≥20 años) con un 42%, mientras que los refrescos de dieta son consumidos por el 8.3% de la población. Las diferencias entre nuestros resultados, pueden deberse al método empleado para estimar la ingesta de refrescos. Nuestro estudio utilizó una frecuencia de consumo de alimentos, mientras que Stern utilizó recordatorios de 24 horas.

Todos estos resultados, orientaron al presente estudio para establecer la prueba experimental y los tratamientos utilizados.

6.2. Prueba experimental: consumo de edulcorantes y definición de grupos.

Los grupos fueron definidos con base en el consumo de edulcorantes, los cuales fueron agrupados en edulcorantes energéticos (EE) y bajos en energía (EBE). Los resultados muestran que todos los sujetos consumen algún tipo de EE, pero existen sujetos que rebasan el consumo máximo permitido de EBE (Cuadro 6.2.1).

Cuadro 6.2. 1. Ingesta de edulcorantes de los participantes

EE		EBE	
Intervalos (mg/día)	#	Intervalos (mg/día)	#
9.80 – 49.9	10	0.0 – 49.90	10
50.00 – 976.7	10	50.00 – 1049.5	10

n = 20.

A pesar de que ningún sujeto consume exclusivamente un solo tipo de edulcorante, se observaron preferencias de consumo. Aquellos individuos con alto consumo de EBE, tienen bajo consumo de EE y viceversa.

De esta forma, cada sujeto fue clasificado dentro de cada grupo. A los datos de consumo de edulcorantes, se les aplicó un análisis de ANOVA de una vía para conocer si existía diferencia entre el consumo de edulcorantes en los grupos. Los resultados mostraron que existe diferencia en el consumo de edulcorantes energéticos ($p=0.0288$) y en el consumo de edulcorantes bajos en calorías ($p=0.0001$) entre el grupo EBE Y EE (Cuadro 6.2.2).

Cuadro 6.2. 2. Consumo de edulcorantes de los grupos.

	Grupo EE (n = 10)		Grupo EBE (n = 10)		P
	Media	± DS	Media	± DS	
EBE, mg/día	95.92	± 094.02	718.58	± 650.72	0.0001*
EE, mg/día	407.97	± 348.08	204.14	± 199.25	0.0288*

Los valores están expresados en Medias ± Desviación estándar.

*, Diferencias significativas, $p < 0.05$.

EBE = Edulcorantes bajos en energía, EE = Edulcorantes energéticos.
n = 20.

6.3. Características generales de los participantes

Se encontraron diferencias significativas entre el grupo EE y el EBE en variables antropométricas. El IMC, Cintura, ICC e ICE fue más alto en el grupo EBE que en el grupo EE (Cuadro 6.3.1).

Una de las características que se les atribuyen a los edulcorantes bajos en energía, es su poder reductor de energía diaria, lo que conduce a un mejor control de peso y circunferencias (De Ruyter *et al.* 2012). Sin embargo, nuestros resultados muestran que aquellos sujetos con un mayor consumo de edulcorantes bajos en energía, tienen IMC, circunferencia de cintura, ICC e ICE mayores que aquellos que consumen edulcorantes energéticos. Estos resultados están en concordancia con otros estudios que han comparado variables antropométricas

entre individuos que consumen regularmente EBE de aquellos que no lo hacen (Fowler *et al.*, 2008; Cong *et al.*, 2013; Olalde-Mendoza *et al.*, 2014).

Cuadro 6.3. 1. Características generales y antropométricas de los grupos.

	GRUPO EE			GRUPO EBE			P
	H (n = 4), M (n = 6)			H (n = 5), M (n = 5)			
	Media	±	DE	Media	±	DE	
Edad, años	26.50	±	03.05	28.80	±	06.72	0.1718
Peso, kg	63.21	±	14.16	66.34	±	10.16	0.4269
Estatura, cm	167.95	±	09.12	164.60	±	07.59	0.2146
IMC, kg/m ²	22.19	±	02.87	24.46	±	03.23	0.0240*
Grasa, %	22.16	±	04.41	25.40	±	08.87	0.1519
Cintura, cm	75.10	±	10.25	82.14	±	09.34	0.0290*
Cadera, cm	96.53	±	04.77	98.44	±	06.66	0.3044
ICC	0.77	±	00.07	0.83	±	00.08	0.0194*
ICE	0.44	±	00.04	0.49	±	00.05	0.0011*

Los valores están expresados en Medias ± Desviación estándar.

*, Diferencias significativas, $p < 0.05$.

H = Hombres, M = Mujeres, EBE = Edulcorantes bajos en energía, EE = Edulcorantes energéticos.

n = 20.

Como muchos estudios transversales, se exploraron las variables bioquímicas basales y dietéticas de los participantes. El grupo EBE presentó colesterol y triglicéridos en sangre, consumo de proteína, lípidos, grasa saturada y grasa mono insaturada mayor que el grupo EE. Así mismo, el grupo EBE presenta menor consumo de carbohidratos de la dieta que el grupo EE (Cuadro 6.3.2). Sin embargo, todos los parámetros se encontraron en valores normales (Alberti *et al.*, 1998).

Estos resultados coinciden con nuestro estudio previo transversal (Olalde-Mendoza *et al.*, 2014), sin embargo no hay estudios que relacionen el perfil de lípidos con ingesta de edulcorantes en humanos. Por el contrario, se ha sugerido que cuando existe un consumo de EBE, hay un menor consumo de carbohidratos, donde al ser eliminada la sacarosa de la dieta, el porcentaje de lípidos aumenta (Saris *et al.*, 2000).

Cuadro 6.3. 2. Características bioquímicas basales y dietéticas de los grupos.

	GRUPO EE			GRUPO EBE			P
	H (n = 4), M (n = 6)			H (n = 5), M (n = 5)			
	Media	±	DE	Media	±	DE	
Glucosa, mg/dl	78.41	±	06.06	79.64	±	07.75	0.5797
Colesterol, mg/dl	155.85	±	10.49	174.79	±	39.89	0.047*
Triglicéridos, mg/dl	88.74	±	20.61	126.55	±	67.45	0.013*
LDL, mg/dl	60.29	±	12.93	69.83	±	32.87	0.2345
HDL, mg/dl	52.11	±	10.85	56.25	±	15.90	0.3429
Insulina, mU/L	8.40	±	03.99	11.28	±	07.14	0.1245
Energía, Kcal	2198.88	±	773.93	2122.94	±	960.12	0.7845
Proteína, %	17.32	±	03.27	19.77	±	03.26	0.022*
Lípidos, %	26.62	±	05.06	33.73	±	06.53	0.000*
Carbohidratos, %	55.22	±	09.12	45.87	±	06.65	0.000*
Azúcar, %	18.41	±	06.83	17.99	±	04.00	0.8170
GS, %	7.11	±	01.93	9.91	±	02.69	0.000*
GM, %	10.70	±	02.27	12.85	±	03.10	0.017*
Colesterol, mg/día	270.07	±	113.62	313.73	±	237.66	0.4631

Los valores están expresados en Medias ± Desviación estándar.

*, Diferencias significativas, $p < 0.05$.

H = Hombres, M = Mujeres, EBE = Edulcorantes bajos en energía, EE = Edulcorantes energéticos, GS = Grasa saturada, GM = Grasa mono insaturada.
n = 20.

6.4. Comparación de la respuesta bioquímica

Mediante ANOVA de una vía se determinó si los sujetos del grupo EE y del grupo EBE se encontraban en las mismas condiciones de sueño y ayuno. Se determinó si la temperatura de los tratamientos antes de su ingestión era homogénea y si existían diferencias en el consumo de alimentos el día previo a la prueba. No se encontraron diferencias estadísticas significativas en estas variables (Cuadro 6.3.3), por lo que se puede decir que los grupos eran homogéneos en estas condiciones.

El comportamiento de la glucosa sanguínea se muestra en la Figura 6.4.1. Se observa que el grupo EBE y EE presentaron un comportamiento similar cuando

se consume la bebida con EBE, sin que esta variación sea significativa ($p < 0.05$).

Cuadro 6.3. 3. Condiciones de los sujetos durante las pruebas.

	GRUPO EE		GRUPO EBE		<i>p</i>
	H (n = 4), M (n = 6)		H (n = 5), M (n = 5)		
	Media	± DE	Media	± DE	
Sueño, hrs	6.35	± 00.98	6.55	± 01.24	0.576
Ayuno, hrs	10.02	± 01.32	11.30	± 01.01	0.576
Temperatura, °C	13.19	± 02.03	13.33	± 02.41	0.844
Cereales, Eq	11.8	± 4.90	11.17	± 3.96	0.660
Leguminosas, Eq	1.00	± 0.00	1.50	± 0.64	0.231
Leche, Eq	1.64	± 0.92	1.03	± 0.59	0.058
Carne, Eq	5.75	± 2.33	6.52	± 2.31	0.082
Frutas, Eq	3.21	± 2.28	2.40	± 1.65	0.385
Verduras, Eq	2.40	± 1.91	2.44	± 1.12	0.459
Grasa, Eq	5.30	± 2.63	6.05	± 2.85	0.187
Azúcar, Eq	6.81	± 4.00	5.94	± 0.83	0.135

Los valores están expresados en Medias ± Desviación estándar.

*, Diferencias significativas, $p = < 0.05$.

H = Hombres, M = Mujeres, EBE = Edulcorantes bajos en energía, EE = Edulcorantes energéticos, Eq = Equivalentes (Pérez-Lizaur *et al*, 2008).

n = 20.

Sin embargo, el grupo EE alcanzó su pico más bajo a los 5 minutos, mientras que el grupo EBE lo alcanzó a los 15 minutos. Al observar los niveles de insulina con el mismo tratamiento (Figura 6.4.2), se observa que el pico más alto de insulina en ambos grupos se alcanza a los 5 minutos. El que la respuesta en la glucosa sea diferente en este punto, propone la existencia de una alteración por parte de consumidores regulares de EBE. Este fenómeno puede deberse a una inadecuada captación de glucosa dependiente de insulina (Reaven, 1988). Estudios anteriores soportan nuestros resultados de que el consumo regular de EBE puede producir una alteración en la homeóstasis glucosa-insulina (Suez *et al.*, 2014). No se observaron diferencias significativas entre el nivel basal y a los 5 minutos en la respuesta de insulina con la bebida EBE ($p < 0.05$), sin embargo, se puede apreciar que sí existe una liberación en los primeros minutos después de su consumo. Este comportamiento, puede considerarse como una respuesta metabólica anticipatoria, donde toda la información gustativa dulce es integrada en

el SNC, previamente “etiquetada” por la amígdala como una carga glucémica, efectuando una respuesta vía eferente para digerir los nutrimentos que se están consumiendo.

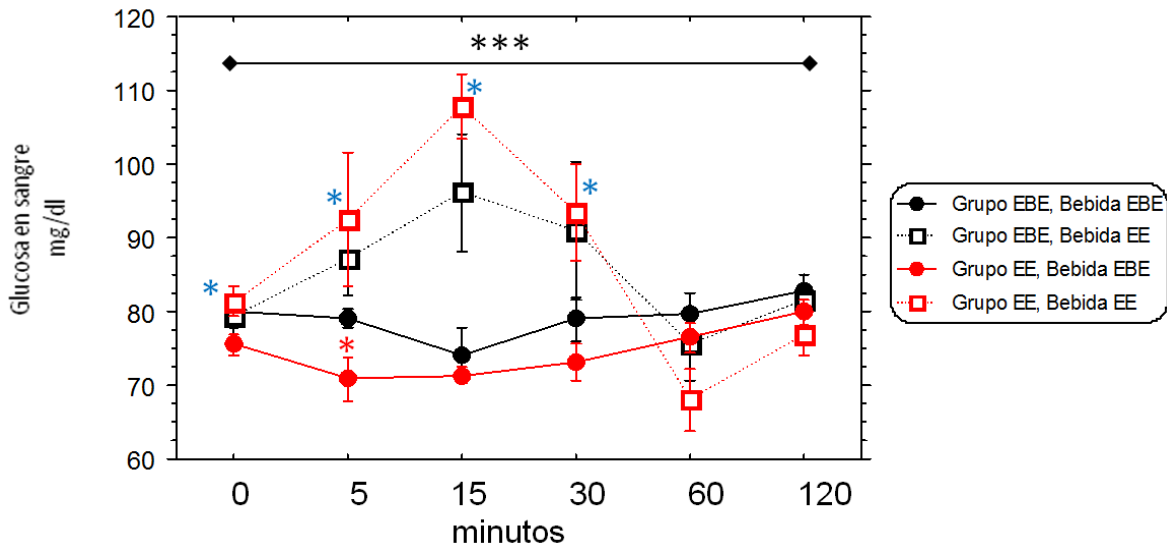


Figura 6.4. 1. Monitoreo de la glucosa sanguínea en el grupo EBE y EE con las bebidas con EBE y EE. *Diferencias entre el grupo EBE y EE con la bebida EBE, *Diferencias en el grupo EE con la bebida EBE y EE, *Diferencias con ANOVA de medidas repetidas.

En este caso, se observó que una bebida con EBE, que posee energía mínima, es capaz de efectuar un cambio a nivel metabólico en seres humanos que consumen regularmente EBE o EE sin ser estadísticamente significativo (Burcelin, 2010; Woods, 2013). Una vez que la bebida con EBE es percibida como sin carga de energía, la glucosa es regulada y vuelve a un nivel similar al basal a los 30 minutos para posteriormente continuar sin variación.

De la misma forma se puede observar el cambio en la glucosa que sufrieron los grupos con el consumo de la bebida con EE a lo largo de la prueba (Figura 6.4.1), donde no se encontró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) a pesar de que la variación es notable. Este resultado puede deberse a que,

después de un período de tiempo, la glucosa tiende a normalizarse mediante mecanismos de homeóstasis, por lo que al final, la glucosa regresará a su nivel inicial basal (Aronoff *et al.*, 2004) y el estadístico ANOVA de medidas repetidas contempla la variación en el tiempo total. Sin embargo, con el consumo de la bebida con EE, se observa que el punto máximo alcanzado de glucosa es a los 15 minutos para ambos grupos, siendo este aumento estadísticamente significativo respecto al nivel basal ($p < 0.05$). Al comparar estos puntos con los niveles de insulina (Figura 6.4.2) se observa el grupo EBE con una mayor secreción de insulina que el grupo EE y en menor tiempo (5 minutos) mientras que el grupo EE lo alcanza después (15 minutos).

Las diferencias en la respuesta de insulina, a pesar de no ser estadísticamente significativas, están en concordancia con otros estudios al observar los efectos de EBE (Corkey, 2012; Suez *et al.*, 2014).

Cuando se comparó la respuesta de los grupos con las diferentes bebidas, se observaron diferencias significativas, únicamente en el grupo EE en el tiempo basal y a los 5, 15 y 30 min después del consumo de las bebidas ($p < 0.05$). Esto sugiere que, aquellos sujetos que consumen regularmente EE, obtienen mayor diferencia en el consumo de una bebida con EBE y EE que aquellos individuos que consumen regularmente EBE.

El análisis de insulina con medidas repetidas (Figura 6.4.2) determinó que existen diferencias estadísticas significativas en el cambio de la variable con el grupo EBE y EE entre las dos bebidas ($p = 0.0058$). Es decir, la insulina cambia notablemente cuando se consume la bebida con EE, no siendo así cuando se consume la bebida EBE. Esto se debe a que la glucosa contenida en la bebida EE, promueve la liberación de insulina para su utilización (Guo, 2014).

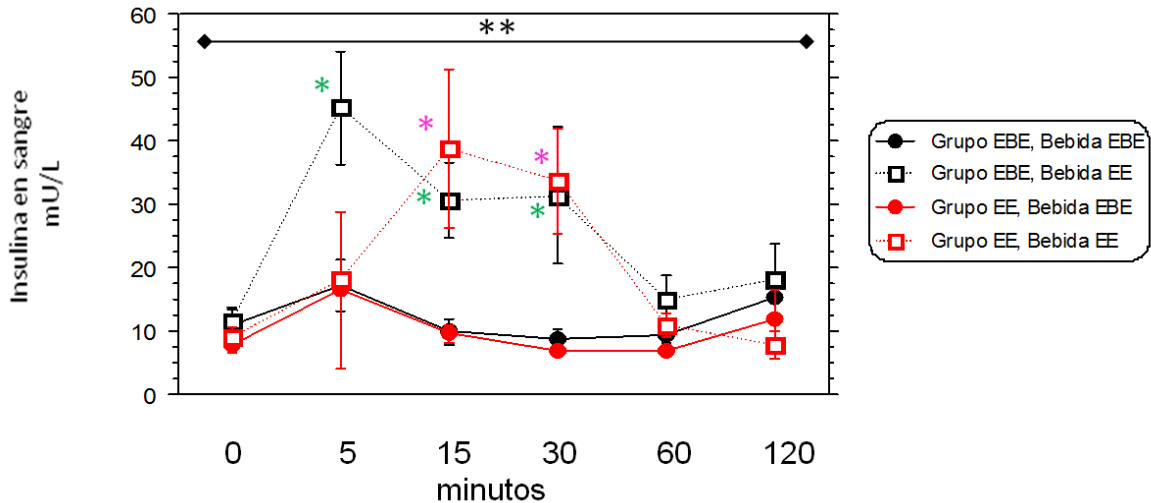


Figura 6.4. 2. Monitoreo de insulina en el grupo EBE y EE con las bebidas con EBE y EE. *Diferencias en el grupo EBE con la bebida EBE y EE. * Diferencias entre el grupo EE con la bebida EBE y EE. * Diferencias con ANOVA de medidas repetidas.

La Figura 6.4.3 muestra los niveles de triglicéridos en sangre durante la prueba. El análisis de ANOVA de medidas repetidas mostró diferencias estadísticamente significativas en el cambio de triglicéridos en los grupos ($p=0.0016$).

Se observó que los niveles de triglicéridos son diferentes cuando se consume la bebida con EBE o EE ($p<0.05$). Es decir, los triglicéridos sufren una modificación con respecto al nivel basal cuando se consume la bebida con EE y no con EBE.

Así mismo, se observa que aquellos sujetos que consumen regularmente EBE, incrementan los niveles de triglicéridos a los 15 minutos respecto a los 5 minutos, siendo diferente estadísticamente a los sujetos que consumen regularmente EE. Dicho incremento, se mantiene a los 30 minutos, logrando una diferencia significativa con el grupo EE, para posteriormente disminuir en unidades similares manteniendo diferencias entre los grupos ($p<0.05$). En este trabajo los sujetos que consumen regularmente EBE aumentan los niveles de triglicéridos al

consumir la bebida EE y EBE, mientras que en los consumidores de EE hay una pequeña disminución con la bebida EE y EBE, sin embargo no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

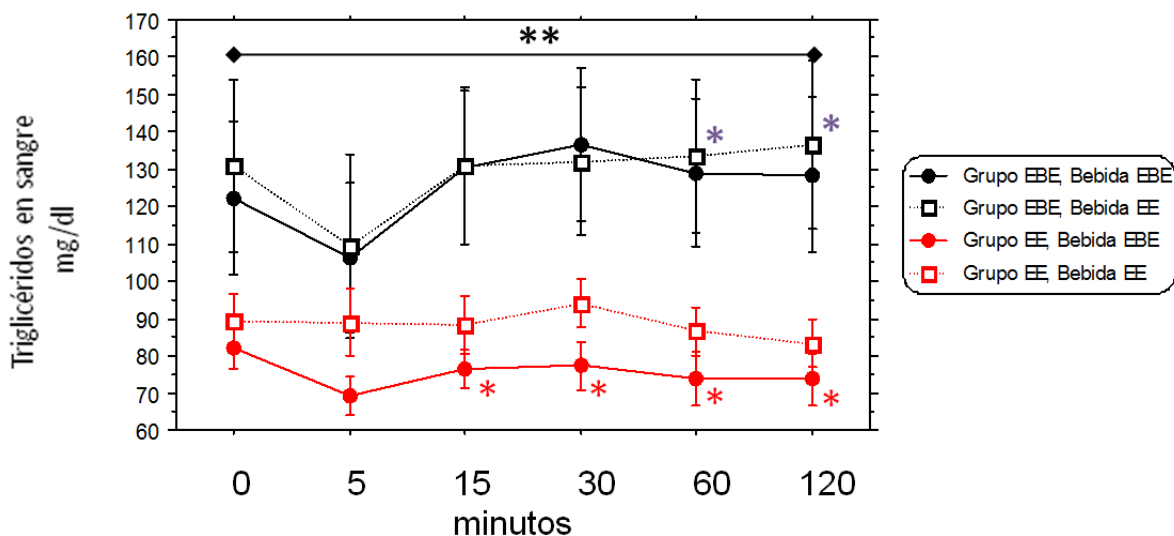


Figura 6.4. 3. Monitoreo de triglicéridos en el grupo EBE y EE con las bebidas con EBE y EE. * Diferencias entre el grupo EBE y EE con la bebida EBE, * Diferencias entre el grupo EBE y EE con la bebida EE. * Diferencias con ANOVA de medidas repetidas.

Previamente se ha caracterizado que aspartame y acesulfame K (edulcorantes de la bebida EBE) no alteran el metabolismo de glucosa o entran a lipogénesis, por lo que al ser consumida la bebida con EBE y no proveer energía, los triglicéridos se secretan para ser utilizados como fuente de energía (Frühbeck *et al.*, 2001). En nuestro trabajo, no se observaron cambios a través de los tiempos con el consumo de la bebida con EBE, lo cual puede deberse a la acción del adipocito para secretar triglicéridos. En el caso de la bebida con EE, los sujetos se encontraron en ayuno, por lo que la bebida provee fuente de energía sin llegar a una alteración (Bray *et al.*, 2004).

El cambio que sufrió la variable de colesterol en sangre se observa en la Figura 6.4.4. Mediante el ANOVA de medidas repetidas no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas en el cambio que sufrió la variable con los tratamientos ($p < 0.05$). Sin embargo, cabe resaltar que hay diferencias significativas entre el nivel de colesterol total del grupo EBE y el grupo EE en la medición basal y a los 15, 30, 60 y 120 minutos ($p < 0.05$).

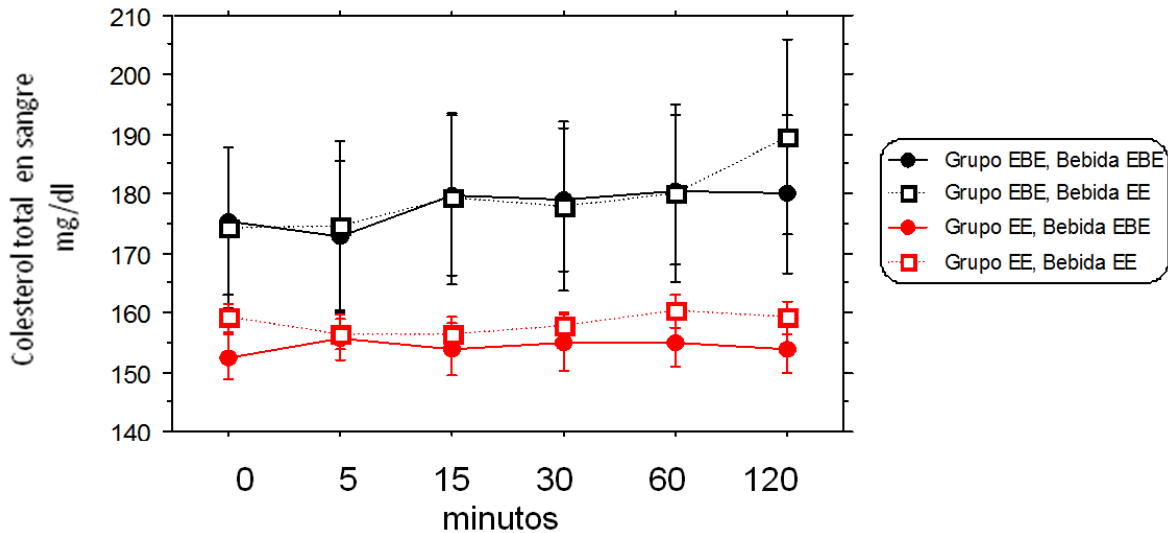


Figura 6.4. 4. Monitoreo del colesterol total en el grupo EBE y EE con las bebidas con EBE y EE.

Cabe hacer notar que los grupos fueron diferentes desde el inicio en la variable colesterol y se mantuvo esta diferencia a los 15, 30, 60 y 120 min ($p < 0.05$) después de consumir los tratamientos. En población similar, nuestro estudio previo (Olalde-Mendoza *et al.*, 2014) la misma variable presentó otro comportamiento, pues aquellos sujetos que consumen regularmente EBE o ECE tienen menor colesterol en sangre que aquellos que no los utilizan regularmente. Pocos estudios sobre el perfil de lípidos en consumidores de EBE se han realizado, pues la mayoría se centran en el comportamiento de glucosa. Hao *et al.* (2007) propuso una relación entre el colesterol y la secreción de insulina argumenta que el exceso de colesterol activa GK (Glucocinasa), la cual se mantiene unida a granulos de insulina disminuyendo su secreción. En nuestro trabajo, no existe tal disminución de insulina debido, posiblemente, a que el colesterol aún se encuentra en niveles normales (WHO, 1999).

El consumo de alimentos es una conducta que involucra regulación del sistema nervioso, entérico y endócrino. Consumir un alimento de forma repetitiva, puede parecer un acto simple que no involucra alteraciones y desequilibrios. Nuestro estudio comprobó que, si bien no existen alteraciones metabólicas en los sujetos que consumen regularmente EBE o EE, tienen respuestas metabólicas diferentes.

Este trabajo tuvo varias limitantes. La primera de ellas, es que el consumo de edulcorantes fue determinado únicamente con las fuentes provenientes de bebidas y diversos alimentos los contienen, por lo que no podemos hablar sobre el consumo total de edulcorantes. Al respecto, comprobamos que determinar la cantidad ingerida de EBE es un proceso muy difícil de cuantificar, también debido a que muchos productos contienen más de un edulcorante y no todos los alimentos contienen los mismos (Fitch y Keim, 2012).

Otra limitante del presente estudio es que no se conoce a la perfección la composición de las bebidas ofertadas como tratamiento, pero una ventaja al respecto es que es un producto consumido de forma regular por la población, por lo que nuestros resultados resultan interesantes para posteriores investigaciones. Así mismo, la puesta de un catéter en nuestros sujetos, supone un grado de estrés que no fue analizado, lo cual pudo dar variación en nuestros resultados. Sin embargo, una de nuestras mayores ventajas, es que involucramos en la misma proporción en los grupos a hombres y mujeres y no fue exclusivo el estudio en un solo sexo. Otra ventaja de este estudio, es que se pudo desarrollar un instrumento de medición de edulcorantes en bebidas, por lo que la posibilidad de realizar un instrumento que involucre todos los alimentos es factible.

A pesar de nuestras desventajas, el estudio aporta resultados interesantes para analizar y realizar más estudios sobre el papel que juegan los EBE en la percepción del sabor dulce.

Se requieren estudios que permitan conocer cómo se transmite la información al sistema nervioso, y qué áreas están involucradas en el procesamiento de información gustativa cuando se ingieren los EBE o EE y si ésta vía es diferente o varía de acuerdo al consumo previo de edulcorantes. Esto es de suma importancia, pues se conocería la vía de la respuesta metabólica anticipatoria y se tendría la oportunidad de “conectar” los procesos fisiológicos a aditivos considerados benéficos para la salud.

7. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio sugieren que existen diferencias en variables metabólicas entre sujetos que consumen regularmente EBE y sujetos que consumen regularmente EE. Todos nuestros participantes eran considerados aparentemente sanos y la única diferencia fue encontrada en el perfil de lípidos en niveles basales, estando en todos los casos en niveles normales.

Nuestro estudio previo transversal en población similar, tiene la ventaja de que el instrumento utilizado para observar las frecuencias de consumo de EBE, incorporaba en sus ítems bebidas y alimentos. Por el contrario, nuestro estudio sólo involucro el consumo de bebidas. Estas diferencias en el instrumento utilizado, pueden ser la razón por la cual la variable de perfil de lípidos y glucosa sufrieron diferencias al comparar los resultados.

A pesar de que nuestra población eran jóvenes adultos sanos, se pueden observar diferencias en la respuesta metabólica. Los hallazgos de este estudio, sugieren que el consumo prolongado (de al menos 5 años) de bebidas con EBE, pueden provocar alteraciones en la respuesta metabólica al consumir bebidas con EBE o EE, por lo que es de suma importancia conocer qué alteraciones se están produciendo en individuos con sobrepeso u obesidad o en sujetos con enfermedades crónicas no transmisibles, pues los edulcorantes, sean EE, EBE o ECE, son consumidos por la población actual y sus efectos no han sido estudiados.

Se requieren estudios adicionales que respalden nuestro trabajo, para obtener hallazgos contundentes y permitir una mejor regulación de estos aditivos.

8. LITERATURA CITADA

Agudo, A. Joint, F.A.O. 2005. Measuring intake of fruit and vegetables [electronic resource].

Alberti K, Zimmet P, for the WHO Consultation. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 15:539-553.

Amine E, Baba N, Belhadj M, Deurenbery-Yap M, Djazayery A, Forrester T, *et al.* 2002. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. World Health Organization.

Aronoff, S. Berkowitz, K. Shreiner, B. Want, L. 2004. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diab Spec.* 17(3), 183-190.

Bantle, J. Thomas, W. Georgopoulos, A. 2000. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am. J. Clin Nutr.* 72: 1128-1134.

Berthoud, H. Morrison, C. 2008. The brain, appetite, and obesity. *Annu. Rev. Psychol.* 59, 55-92.

Bray, G. Nielsen, S. Popkin, B. 2004. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity *Am. J. Clin Nutr.* 79: 537-43.

Brown, R. Walter, M. Rother, K. 2009. Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes care.* 32(12), 2184-2186.

Burcelin, R. 2010. The gut-brain axis: a major glucoregulatory player. *Diab Metabolism*, 36, S54-S58.

Calvo, S. Egan, J. 2015. The endocrinology of taste receptors. *Nat Rev End.* 11(4), 213-227.

Cantarelli, M. Pellerano, R. Marchevsky, E. Camiña, J. 2009. Simultaneous determination of aspartame and acesulfame-K by molecular absorption

spectrophotometry using multivariate calibration and validation by high performance liquid chromatography. *Food Chem.* 115(3), 1128-1132.

Chaudhari, N. Roper, S. 2010. The cell biology of taste. *J. Cell Biol.* 190(3), 285-296.

Choudhary, A. Devi, R. 2015. Longer period of oral administration of aspartame on cytokine response in Wistar albino rats. *Endo Nutr.* 62(3), 114-122.

Cong W, Wang R, Cai H, Daimon C, Scheibye-Knudsen M, Bohr V, *et al.* 2013. Long-Term Artificial Sweetener Acesulfame Potassium Treatment Alters Neurometabolic Functions in C57BL/6J Mice. *PloS one.* 8(8);e70257.

Corkey, B. 2012. Banting lecture 2011 hyperinsulinemia: cause or consequence?. *Diabetes.* 61(1), 4-13.

Costanzo, L. 2011. *Fisiología.* Cuarta edición. Elsevier. España.

Cox, T. 2002. The genetic consequences of our sweet tooth. *Nat Rev Gen.* 3(6), 481-487.

Daniel, H. 2004. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu. Rev. Physiol.* 66, 361-384.

De Meyts, P. Whittaker, J. 2002. Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. *Nat Rev Drug Disc.* 1(10), 769-783.

De Ruyter, J. Olthof, M. Seidell, J. Katan, M. 2012. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *New Eng J Med.* 367(15), 1397-1406.

Dyer, J. Daly, K. Salmon, K. Arora, D. Kokrashvili, Z. Margolskee, R. *et al.* 2007. Intestinal glucose sensing and regulation of intestinal glucose absorption. *Bio Soc Trans.* 35(5), 1191-1194.

Elliott, S. Keim, N. Stern, J. Teff, K. Havel, P. 2002. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr.* 76(5), 911-922.

Ferder, L. Ferder, M. Inzerra, F. 2010. The role of high-fructose corn syrup in metabolic syndrome and hypertension. *Curr. Hyp Rep.* 12(2), 105-112.

Fitch, C. Keim, K. 2012. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Ac Nutr Diet.* 112(5), 739-758.

Fowler, S. Williams, K. Resendez, R. Hunt, K. Hazuda, H. Stern, M. 2008. Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Ob.* 16(8):1894-900.

Friedewald, W. Levy, R. Fredrickson, D. 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 18(6), 499-502.

Frühbeck, G. Gómez-Ambrosi, J. Muruzábal, F. Burrell, M. 2001. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Phy-End Metab.* 280(6), E827-E847.

Gallagher, D., Heymsfield, S. B., Heo, M., Jebb, S. A., Murgatroyd, P. R., & Sakamoto, Y. (2000). Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American journal of clinical nutrition*, 72(3), 694-701. Giannuzzi, L. Molina, O. 1995. Edulcorantes naturales y sintéticos: Aplicaciones y aspectos toxicológicos. *Acta Farm Bon.* 14: 119-133.

Gibson, R. 2005. Principles of nutritional assessment. Oxford university press.

Gilbertson, T. Damak, S. Margolskee, R. 2000. The molecular physiology of taste transduction. *Curr Op Neur.* 10(4), 519-527.

Goran, M. Ulijaszek, S. Ventura, E. 2013. High fructose corn syrup and diabetes prevalence: a global perspective. *Glob Pub Health.* 8(1), 55-64.

Guo, S. 2014. Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J End.* 220(2), T1-T23.

Guo, X. Li, H. Xu, H. Woo, S. Dong, H. Lu, F. *et al.* 2012. Glycolysis in the control of blood glucose homeostasis. *Act Phar Sin B.* 2(4), 358-367.

Habegger, K. Heppner, K. Geary, N. Bartness, T. DiMarchi, R. Tschöp, M. 2010. The metabolic actions of glucagon revisited. *Nat Rev End.* 6(12), 689-697.

Haber, B. Von Rymon, G. Rathjen, S. 2006. Acesulfame K. *Sweet Sug Alt Food Tech.* 65.

Hao, M. Head, W. Gunawardana, S. Hasty, A. Piston, D. 2007. Direct Effect of Cholesterol on Insulin Secretion A Novel Mechanism for Pancreatic β -Cell Dysfunction. *Diabetes.* 56(9), 2328-2338.

Härtel, B. Graubaum, H. Schneider, B. 1993. The influence of sweetener solutions on the secretion of insulin and the blood glucose level. *Ernährungsumschau*, 40, 152-5.

Havel, P. 2005. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev.* 63: 133-57.

Heijboer, A. Pijl, H. Van den Hoek, A. Havekes, L. Romijn, J. Corssmit, E. 2006. Gut–brain axis: regulation of glucose metabolism. *J Neur.* 18(12), 883-894.

Imamura, F. O'Connor, L. Ye, Z. Mursu, J. Hayashino, Y. Bhupathiraju, S. Forouhi, N. 2015. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Brit. Med. J.*

Jiang, G. Zhang, B. 2003. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Phy End Met.* 284(4), E671-E678.

Jones, H. Butler, R. Brooks, D. 2011. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Phy Gast Liv Phy.* 300(2), G202-G206.

Kellett, G. Brot-Laroche, E. 2005. Apical GLUT2 a major pathway of intestinal sugar absorption. *Diab.* 54(10), 3056-3062.

Kruse, J. 1992. Methanol poisoning. *Int. Care Med.* 18(7), 391-397.

Lindemann, B. 2001. Receptors and transduction in taste. *Nature.* 413(6852), 219-225.

Lipton, W. Li, Y. Younoszai, M. Stegink, L. 1991. Intestinal absorption of aspartame decomposition products in adult rats. *Metab.* 40(12), 1337-1345.

Lyssiotis, C. Cantley, L. 2013. Metabolic syndrome: F stands for fructose and fat. *Nature* 502(7470), 181-182.

Macleane W, Harnly J, Chen J, Chevassus-Agnes S, Gilani G, Livesey G, *et al.* 2003. Food energy–Methods of analysis and conversion factors. *Food Agr Org Unit Nat Techn Works Rep.*77.

Margolskee, R. 2002. Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction. *J Biol Chem.* 277(1), 1-4.

Marinovich, M. Galli, C. Bosetti, C. Gallus, S. La Vecchia, C. 2013. Aspartame, low-calorie sweeteners and disease: Regulatory safety and epidemiological issues. *Food Chem Tox.* 60: 109-115.

Meyers, B. Brewer, M. 2008. Sweet taste in man: a review. *J Food Sc.* 73(6), R81-R90.

Mitchell. 2006. Sweeteners and sugar alternatives in food technology. Blackwell publishing. India

Montmayeur, J. Matsunami, H. 2002. Receptors for bitter and sweet taste. *Curr Op Neur.* 12(4), 366-371.

Moore, M. Cherrington, A. Mann, S. Davis, S. 2000. Acute Fructose Administration Decreases the Glycemic Response to an Oral Glucose Tolerance Test in Normal Adults 1. *J. Clin. End. Metab.* 85(12), 4515-4519.

Morrison, C. Berthoud, H. 2007. Neurobiology of nutrition and obesity. *Nutr Rev.* 65(12), 517-534.

Morton, G. Meek, T. Schwartz, M. 2014. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neur.* 15(6), 367-378.

Mueckler, M. Thorens, B. 2013. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Asp Med.* 34(2), 121-138.

Nettleton, J. Lutsey, P. Wang, Y. Lima, J. Michos, E. Jacobs, D. 2009. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diab Care* 32(4), 688-694.

O'Connor, L. Imamura, F. Lentjes, M. Khaw, K. Wareham, N. Forouhi, N. 2015. Prospective associations and population impact of sweet beverage intake and type 2 diabetes, and effects of substitutions with alternative beverages. *Diab.* 1-10.

Olalde-Mendoza, L. Moreno-González, Y. 2013. Modificación de la glucemia en ayuno en adultos con diabetes mellitus tipo 2 después de la ingesta de refrescos de cola y de dieta en el Estado de Querétaro, México. *Arch. latinoam. Nutr.* 63(2), 142-147.

Olalde-Mendoza, L. Orozco-Álvarez, M. Aguilar-Galarza, B. García-Gasca, T. Anaya-Loyola, M. Ramírez-Amaya, V. 2014. Efecto del consumo de

edulcorantes en marcadores bioquímicos y antropométricos en jóvenes de la Universidad Autónoma de Querétaro. Desarrollo de la Investigación en la facultad de Ciencias Naturales. México. ISBN: 978-607-513-099-6.

Pandurangan, M. Hwang, I. 2015. Systemic Mechanism of Taste, Flavour and Palatability in Brain. *App Bioch Biotec.* 175(6), 3133-3147.

Pérez-Lizaur, A. Gonzalez-Palacios, B. Castro-Becerra, A. 2008. Sistema mexicano de alimentos equivalentes. México.

Reaven, G. 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 37(12), 1595-1607.

Reed, D. Tanaka, T. McDaniel, A. 2006. Diverse tastes: Genetics of sweet and bitter perception. *Phy Beh.* 88(3), 215-226.

Renwick, A. 2006. The intake of intense sweeteners—an update review. *Food Add. Cont.* 23(4), 327-338.

Riera, C. Vogel, H. Simon, S. Le Coutre, J. 2007. Artificial sweeteners and salts producing a metallic taste sensation activate TRPV1 receptors. *Am J Phy Reg Int Comp Phys.* 293(2), R626-R634.

Rivera, J. Muñoz-Hernández, O. Rosas-Peralta, M. Aguilar-Salinas, C. Popkin, B. Willett, W. 2008. Consumo de bebidas para una vida saludable: recomendaciones para la población mexicana. *Bol Méd Hosp Inf Méx.* 65(3), 208-237.

Saltiel, A. Kahn, C. 2001. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 414(6865), 799-806.

Saris, W. Astrup, A. Prentice, A. Zunft, H. Formiguera, X. Verboeket-Van De Venne, W. *et al.* 2000. Randomized controlled trial of changes in dietary carbohydrate/fat ratio and simple vs complex carbohydrates on body weight and blood lipids: the CARMEN study. *Int J Ob.* 24(10), 1310-1318.

Sclafani, A. 2007. Sweet taste signaling in the gut. *Proc Nat Acad Sc.* 104(38), 14887-14888.

Siddle, K. 2011. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. *J. Mol. End.* 47(1), R1-R10.

Simon, S. De Araujo, I. Gutierrez, R. Nicoletis, M. 2006. The neural mechanisms of gustation: a distributed processing code. *Nat Rev Neur.* 7(11), 890-901.

Small, D. Prescott, J. 2005. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp Brain Res.* 166(3-4), 345-357.

Stern, D. Piernas, C, Barquera, S. Rivera, J. Popkin, B. 2014. Caloric beverages were major sources of energy among children and adults in Mexico, 1999–2012. *J Nutr.* 144(6), 949-956.

Suez, J. Korem, T. Zeevi, D. Zilberman-Schapira, G. Thaiss, C. Maza, O. *et al.* 2014. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 514(7521), 181-186.

Thorens, B. 2010. Central control of glucose homeostasis: the brain–endocrine pancreas axis. *Diab Metab.* 36, S45-S49.

Tóthová, L. Hodosy, J. Mettenburg, K. Fábryová, H. Wagnerová, A. Bábíčková, J. *et al.* 2013. No harmful effect of different Coca-cola beverages after 6months of intake on rat testes. *Food Chem Tox.* 62, 343-348.

Von, R. 1985. The new intense sweetener Acesulfame K. *Food Chem.* 16(3), 259-269.

Whitehouse, C. Boullata, J McCauley, L. 2008. The potential toxicity of artificial sweeteners. *AAOHN J.* 56(6), 251-259.

Wiebe, N. Padwal, R. Field, C. Marks, S. Jacobs, R. Tonelli, M. 2001. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Med.* 9: 123.

WHO. World Health Organization. 1995. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee.

WHO. World Health Organization. 1999. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1.

WHO. World Health Organization. 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic (No. 894).

WHO. World Health Organization. 2003. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO technical report series. 916:1-60.

WHO. World Health Organization. 2006. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WH.

Woods, S. 2013. From conditioned hypoglycemia to obesity: following the data. *Physiol Behav.* 121: 19-24.

Wright, E. Martín, M. Turk, E. 2003. Intestinal absorption in health and disease—sugars. *Best Prac Res Clin Gastr.* 17(6), 943-956.

8. ANEXOS

ANEXO 1: Carta de consentimiento informado

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE
NUTRICION
DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO

DERECHOS DE LOS PARTICIPANTES EN ESTUDIOS DE NUTRICION

Todos los participantes invitados a esta investigación gozarán de los siguientes derechos:

1. Saber que área, tema o asunto se está estudiando.
2. Saber que le sucederá y cuáles son los procedimientos.
3. Saber los riesgos potenciales o incomodidades del estudio, si las hay.
4. Saber si se debe esperar algún beneficio al participar y si lo hay en qué consiste.
5. Poder preguntar acerca del estudio antes de consentir y durante el estudio.
6. Saber que tratamiento está disponible si ocurre una complicación o lesión como resultado de la investigación.
7. Poder negarse a participar en el estudio o dejar de participar una vez iniciado.
8. Recibir copias de los derechos de los sujetos participantes de experimentos y forma de consentimiento firmadas y fechadas.
9. Estar libre de presiones para participar en el estudio.

Si tiene alguna duda, por favor pregunte al investigador o al asistente de la investigación en la Licenciatura de Nutrición de la UAQ, ubicada en Av. de la Ciencia s/n Campus Juriquilla, UAQ. C.P. 76230, Juriquilla, Qro. Tel. (442) 2 34 29 58.

Firma del Participante

Fecha

Título del estudio: **Primera aproximación a la neuropsicología de los trastornos alimenticios: El condicionamiento clásico de la respuesta de secreción a insulina como un mecanismo de respuesta a los edulcorantes.**

Nombre de los Investigadores: Dr. Víctor Ramírez Amaya y Dra. Miriam Aracely Anaya Loyola docentes de la Licenciatura en Nutrición. LN Liliana Olalde Mendoza; Estudiante Maestría en Nutrición Humana. Dr. Hebert L. Hernández Montiel: docente de la licenciatura en Medicina. Dr. Rubén Martínez Miranda: docente de la licenciatura en psicología.

Propósito del Estudio: Usted ha sido invitado a participar en este estudio porque queremos saber los hábitos de consumo de edulcorantes artificiales en la población queretana y qué sucede en el cuerpo cuando se consumen. Los hábitos de alimentación están regulados por el cerebro y pueden producir respuestas en el organismo. Cuando las personas consumen un alimento, el cuerpo produce una respuesta diferente la primera vez que es consumido a las subsecuentes. Cuando los edulcorantes se consumen por mucho tiempo, puede existir una respuesta diferente en personas que consumen muchos edulcorantes artificiales a aquellas que no lo hacen. Una de las respuestas que queremos investigar, es la secreción de la hormona insulina por lo que queremos conocer qué sucede en el cerebro y en el organismo cuando se consume un edulcorante artificial.

Procedimiento del Estudio: Si usted acepta participar en este estudio, se le pedirá que asista a la primera fase en las instalaciones de la escuela de nutrición en el Campus Juriquilla, para lo cual si usted lo requiere se le pasará a recoger en un lugar determinado y se le transportará sin costo a su primera cita. Esta cita tendrá una duración de aproximadamente 2 horas. En esta cita se le pedirá que conteste algunos cuestionarios para tener información relacionada con su dieta y algunos problemas de salud. Se le tomará su presión, su peso, estatura, cintura, y cadera. También se le tomará una muestra de sangre de su brazo, para lo cual deberá presentarse en ayunas. Es decir, no deberá consumir ningún alimento sólido por lo menos 8 horas antes de que le tomemos su muestra de sangre. Sí podrá tomar agua, pero no otros líquidos como café, té, refresco, jugos, leche, agua de sabor, atoles, u otros, ya que estos alimentos podrían interferir con sus resultados en las pruebas que le haremos. La muestra de sangre será de 2 cucharaditas (10 ml) aproximadamente, y ésta nos servirá para realizar los análisis de compuestos como glucosa (azúcar) e insulina.

Posterior a esto, se le invitará a participar en la segunda fase de nuestro estudio para que forme parte de alguno de los siguientes grupos dependiendo de sus respuestas en el cuestionario de dieta:

1. Alto consumo de edulcorantes bajos energía
2. Alto consumo de edulcorantes energéticos

Para la segunda fase del estudio, a la cual se le puede invitar entre 1 y 2 meses después de la primera fase, se le pedirá que asista 2 días diferentes y en cada día deberá presentarse sin consumir alcohol 5 días previos al experimento, le pediremos que nos diga qué alimentos consumió en la semana y que mantenga una actividad física baja las 48 horas previas a la prueba. Para el día de las pruebas, se le pedirá asistir a las instalaciones de la facultad de medicina con un ayuno de al menos 8 horas. Cada prueba durará 4 horas por lo que le pediremos permanecer en reposo.

Se le colocará una sonda en el brazo, de la misma manera que se hace en cualquier clínica cuando se canaliza al paciente para administrar de forma intravenosa diferentes fármacos o simplemente solución salina, esto lo haremos para poder tomar muestras de sangre (1 cucharadita o 5 ml) al inicio y cada hora para un total de 5 muestras en 4 horas.

En la primera sesión se le dará a consumir un vasito con agua dulce el cual contendrá el edulcorante del grupo al que fue seleccionado y en la segunda sesión, se le dará otro vasito con agua dulce que contendrá sacarosa, que es el azúcar de mesa.

En ella se medirán exclusivamente los niveles de glucosa e insulina. También se le colocaran electrodos en el cuero cabelludo para conocer la actividad de su cerebro mediante un estudio de EEG.

Una vez concluido el estudio se le entregarán resultados y si usted lo desea podrá consultar a su médico de preferencia.

Riesgos: No existen riesgos al participar en este estudio. El vaso de agua con edulcorante mantendrá las concentraciones permitidas dictadas por nuestras instituciones sanitarias para no dañar la salud y el edulcorante que se le dará será el mismo que usted consuma con mayor frecuencia. Al tomar la muestra de sangre puede que usted sienta momentáneamente un poco de dolor, como resultado de la rigidez de su brazo durante la toma de muestra de sangre o que le aparezca algún moretón en el sitio de la inyección. El estudio dura 4 horas, por lo que si sientes hambre o deseas abandonar lo puedes hacer en cualquier momento.

Beneficios: Será informado sobre su estado de salud en forma general. Cada día que asista a la segunda fase del estudio se le ofrecerá una compensación de 150 pesos MN si completa la prueba, por lo que si realiza las 2 pruebas tendrás una compensación de 300 pesos MN, para ayudarlo con los gastos de transporte.

Confidencialidad: Sólo los investigadores analizarán toda la información y resultados generados en este estudio. Los datos obtenidos serán publicados en revistas científicas, pero se presentarán por grupo para proteger la identidad de los participantes. Usted será identificado por un número y su nombre no será usado. Los datos se mantendrán en la mayor confidencialidad posible.

Costos / compensaciones: Todas los gastos de análisis y del estudio serán pagadas por parte del proyecto de investigación. A usted no se le cobrará nada, por el contrario, usted recibirá una compensación económica por haber participado en el estudio, además de información importante en relación a su salud y un refrigerio al final del procedimiento.

Cuidado de emergencia y tratamiento por daño: Si usted resulta dañado como resultado directo de los procedimientos de investigación, recibirá el tratamiento médico adecuado y necesario sin costo. La Universidad Autónoma de Querétaro no le dará ninguna compensación por daño.

Derecho a negarse o retirarse: Usted puede negarse a participar sin consecuencias negativas. Además puede cambiar de parecer y retirarse del proyecto aún cuando ya haya empezado.

Preguntas: Si usted tiene alguna duda ó pregunta relacionada con este estudio o piensa que quizás este sufriendo algún daño al estar participando en el estudio por favor contacte al Dr. Víctor Ramírez Amaya y la Dra Miriam Aracely Anaya Loyola de la Licenciatura de Nutrición de la Universidad Autónoma de Querétaro, ubicada en Avenida de las Ciencias s/n, Campus Juriquilla, C.P. 76230, Juriquilla, Querétaro. Tel. (442) 2 34 29 58. O al comité de bioética de la Facultad de Ciencias de la UAQ (Tel [192-12-00](tel:192-12-00) exts. [5301](tel:5301) y [5303](tel:5303), Correo: comitebioeticafcn@gmail.com)

Consentimiento: Su firma, indicará que usted ha decidido participar voluntariamente en nuestro estudio y que ha leído la información que se le ha mencionado arriba. Usted recibirá una copia de este consentimiento firmada para que la tenga consigo. También se le dará una copia de los derechos que tiene al participar es este estudio.

Firma del participante

Fecha

ANEXO 2: Historia clínica



HISTORIA CLINICA

Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales

Facultad de Medicina

Facultad de Psicología

1.- Ficha de identificación

Fecha: _____

Nombre: _____ Expediente: _____ Fecha de nacimiento: _____

Edad: ____ Sexo: ____ Ocupación: _____ Teléfono particular: _____ Teléfono celular: _____ Email: _____

2. Antecedentes personales patológicos y no patológicos

¿Tomas bebidas alcohólicas? Sí () No () Edad de inicio: _____ ¿Con qué frecuencia tomas? _____

Cuando tomas, ¿llegas a la embriaguez? Sí () No () ¿Fumas? Sí () No () Edad de inicio: _____

¿Con qué frecuencia fumas? _____ Cantidad de cigarrillos por día: _____

Otras drogas: Sí () No () Edad de inicio: _____ ¿Con qué frecuencia? _____

¿Practicas algún deporte? Sí () No ()

Si practicas: Tipo de deporte: _____ Frecuencia: _____ Horas por sesión: _____

¿Realizas alguna actividad física o caminata más de 3 veces a la semana más de 30 min? Sí () No ()

¿Padece alguna enfermedad tipo colitis o gastritis? _____

¿Has tenido alterado glucosa, triglicéridos o colesterol? (Especifica) _____

¿Padece otro tipo de enfermedad? Sí () No () ¿Cuál? _____

¿Tomas algún medicamento, suplemento o multivitamínicos? (Si tu respuesta es sí, especifica cuál y cuánto tiempo tiene que lo consumes): _____

Actualmente ¿estás embarazada? Sí () No () Fecha de última menstruación: _____

¿Padece alguna alergia, intolerancia o reacción adversa a algún alimento? Sí () No ()

¿Cuál? _____

¿Tu peso ha cambiado en el último año? Sí () No () ¿Cuánto solías pesar? _____

¿Te gustaría participar en un proyecto que explora la percepción de los sabores dulces? Sí () No ()

Observaciones:

ANEXO 3: Frecuencia de consumo de alimentos.

Instrucciones

Instrucciones para contestar el cuestionario

Paso 2. Escribe el número de porciones

ALIMENTO	PORCIÓN	CANTIDAD	VECES/DÍA	VECES/SEMANA	VECES/MES	VECES/AÑO	NUNCA
Leche entera	1 vaso	2	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2 Escribe un número





Paso 3. Elige la frecuencia de consumo

ALIMENTO	PORCIÓN	CANTIDAD	VECES/DÍA	VECES/SEMANA	VECES/MES	VECES/AÑO	NUNCA
Leche entera	1 vaso	2	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>




Da clic en el círculo

Atrás Siguiente




Referencias visuales

Porción	Equivalente
	1 Taza frutas, verduras
	90 gr. carnes
	1 reb. quesos
	1 reb. jamón

Referencia para las bebidas


 vaso 250 ml	=	 taza
		 355 ml

Referencia para frutas y verduras

 1/2 taza	 1 taza
	

Encuesta alimentaria

Página 1 | [Página 2](#) | [Página 3](#) | [Página 4](#) | [Página 5](#) | [Página 6](#) | [Página 7](#) | [Página 8](#) | [Página 9](#)

	ALIMENTO	PORCIÓN	CANTIDAD	VECES/DÍA	VECES/SEMAN	VECES/MES	VECES/AÑO	NUNCA
	Leche entera	1 vaso	<input type="text" value="1"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Leche semidescremada	1 vaso	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Leche light	1 vaso	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Yogurt sin sabor	1 tza	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Yogurt con frutas (sabor)	1 tza	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Yogurt p/beber sin sabor	1 tza	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Yogurt p/beber de sabor	1 tza	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Queso fresco, panela	1 reb	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Queso oaxaca, asadero	1 reb	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Quesos madurados (manchego, gouda, etc)	1 reb	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Huevo	1 pza	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Pollo	1 pza	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Menudencia de pollo	1 pza	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Pavo o guajolote	1 pza	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Carne de res	100 g	<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

[Guía de porciones](#)
[Instrucciones](#)
[Siguiente](#)

ANEXO 4: Cuestionario de frecuencia de consumo de edulcorantes.

CEDULC



FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
UAQ

CUESTIONARIO DE CONSUMO DE EDULCORANTES






Instrucciones

1. Lo primero que debes saber para contestar este cuestionario, son las partes que lo conforman.

Imagen. En ella te mostramos el/los producto/s que evaluaremos.

Cantidad. En el cuadro, deberás anotar el número de las porciones que consumes.











Tiempo. En el cuadro, deberás anotar con número los días, semanas, meses o años que llevas consumiendo el producto.

ALIMENTO	PORCIÓN	CANTIDAD	DÍA	SEM	MES	AÑO	¿Cuánto tiempo tienes de consumir estos producto?
	<input type="checkbox"/> 1 Vaso (250 ml)  <input type="checkbox"/> 1 lata (355 ml)  <input type="checkbox"/> 1 botella (600 ml)  <input type="checkbox"/> 1 litro 	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input type="checkbox"/> Días <input type="checkbox"/> Semanas <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> Años

Porción. En esta parte, te mostramos las porciones que debes considerar al contestar el cuestionario.

Frecuencia. Deberás seleccionar la frecuencia con la que consumes el alimento mostrado en la imagen.

Cuestionario frecuencia de consumo

ALIMENTO	PORCIÓN	CANTIDAD	DÍA	SEM	MES	AÑO	¿Cuánto tiempo tienes de consumir estos producto?
	<input type="checkbox"/> 1 Vaso (250 ml)		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Días <input type="checkbox"/> Semanas <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> Años
	<input type="checkbox"/> 1 lata (355 ml)		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> 1 botella (600 ml)		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> 1 litro		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> 1 Vaso (250 ml)		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Días <input type="checkbox"/> Semanas <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> Años
	<input type="checkbox"/> 1 lata (355 ml)		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> 1 botella (600 ml)		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> 1 litro		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ANEXO 5: Formato antropometría y recordatorio 24 horas.



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales

Facultad de Medicina

Facultad de Psicología

Nombre: _____ Fecha: _____

Tratamiento: 0 () 1 () Ayuno: Si () No () Hr del último alimento: _____

Medicamentos: Si () No () Tipo/Frecuencia/Cantidad/Tiempo: _____

Hrs de sueño: _____ Ejercicio: Si () No () Tipo/Frecuencia/Cantidad/: _____

MEDICIÓN ANTROPOMÉTRICA

	Medición 1	Medición 2	Medición 3
Peso			
Estatura			
Cintura			
Cadera			

RECORDATORIO 24 HORAS

HORA	CANTIDAD	ALIMENTO

ANEXO 6: Formato tiempos

NOMBRE/T° DEL TX	SANGRE BASAL (T1)	INICIO NEURO	FIN NEURO	TOMA DE SANGRE DESPUÉS DE NEURO (T2)	FINAL BEBIDA	TOMA DE SANGRE 5 MIN (T3)		TOMA DE SANGRE 15 MIN (T4)		TOMA DE SANGRE 30 MIN (T5)		TOMA DE SANGRE 60 MIN (T6)		TOMA DE SANGRE 120 MIN (T7)	
						Hora 5 min después de terminar la bebida	Marcar que se realizó la toma	Hora 15 min después de terminar la bebida	Marcar que se realizó la toma	Hora 30 min después de terminar la bebida	Marcar que se realizó la toma	Hora 60 min después de terminar la bebida	Marcar que se realizó la toma	Hora 120 min después de terminar la bebida	Marcar que se realizó la toma
Poner el nombre del sujeto / T° de la bebida/TX	Hora de la toma de sangre basal	Hora de inicio del EEG		Hora de la toma de sangre después del EEG.	Se dará la bebida y 5 min para terminar su consumo. Anotar la hora de término.	Hora 5 min después de terminar la bebida	Marcar que se realizó la toma	Hora 15 min después de terminar la bebida	Marcar que se realizó la toma	Hora 30 min después de terminar la bebida	Marcar que se realizó la toma	Hora 60 min después de terminar la bebida	Marcar que se realizó la toma	Hora 120 min después de terminar la bebida	Marcar que se realizó la toma
						Hora real de toma de sangre		Hora real de toma de sangre		Hora real de toma de sangre		Hora real de toma de sangre		Hora real de toma de sangre	