

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA

E.A.P. DE NUTRICIÓN

**“NIVELES DE INSULINA POST INGESTA DE EDULCORANTES
EN ADULTOS SANOS”**

TESIS

Para optar el Título Profesional de
Licenciada en Nutrición

AUTOR:

Lizeth Ivonne Flores Cotrina

Carla Lorena Romero Lazo

ASESORES:

Dra. Luzmila Troncoso

Lima – Perú

2014

Dedicatoria

A la siempre brillante Dra. Armida Quiñones

Agradecimientos

A nuestros asesores, profesores, doctores, mentores y amigos que nos encaminaron, alentaron y apoyaron abnegadamente en el todo el desarrollo de la tesis.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	5
METODOS	6
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	25
RECOMENDACIONE	S
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	27

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Caracterización de las variables.....	9
Tabla 2: Características generales de los participantes según tipo de edulcorante recibido	13

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Diseño Experimental	6
Gráfico 2. Promedio de insulina basal por edulcorante	14
Gráfico 3. Promedio de insulina al primer minuto por edulcorante	15
Gráfico 4. Promedio de insulina a los 20 minutos por edulcorante	16
Gráfico 5. Promedio de insulina a los 30 minutos por edulcorante	17
Gráfico 6. Promedio de insulina a los 60 minutos por edulcorante	18
Gráfico 7. Promedio de insulina a los 90 minutos por edulcorante	19
Gráfico 8. Valores promedios de insulina de todos los edulcorantes desde el tiempo basal hasta los 90 minutos	20

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado

Anexo 2: Prueba post hoc a los 20 y 30 minutos

RESUMEN

Objetivo: Determinar los niveles de insulina post ingesta de edulcorantes en adultos sanos. **Materiales y métodos:** Tipo de estudio Analítico, Experimental, Longitudinal y Prospectivo. Se utilizaron bebidas edulcoradas con Aspartame, Sucralosa, Sacarina, Esteviósido y Sacarosa. Se realizó la medición directa de los valores de insulina en sangre en tiempo basal, al minuto, a los 20 minutos, a los 30 minutos, a los 60 minutos y a los 90 minutos. **Resultados:** El aspartame fue el edulcorante artificial que presentó los mayores valores de insulina mientras que la sacarosa fue el edulcorante natural que presentó mayores niveles de insulina. **Conclusiones:** La Sacarosa indujo a los mayores niveles de insulina seguida del Aspartame.

Palabras clave: Edulcorantes, insulina, aspartame, sucralosa, esteviósido, sacarina, sacarosa

ABSTRACT

Objective: To determine insulin levels after intake of sweeteners in healthy adults.

Materials and Methods: Type of study Analytical, Experimental, Longitudinal and Prospective. Used Aspartame sweetened drinks, sucralose, saccharin, Stevioside and Sucrose used as a control. Made directly measuring the blood insulin values at basal time, to the minute, 20 minutes, 30 minutes, 60 minutes and 90 minutes. **Results:** The sweetener aspartame was the artificial sweetener that presented the higher insulin levels whereas sucrose was the natural sweetener that had higher insulin levels.

Conclusions: Sucrose induced higher insulin levels followed by Aspartame.

Keywords: Sweeteners, insulin, aspartame, sucralose, stevioside, saccharin, sucrose

I. INTRODUCCION

Los sustitutos de azúcar más empleados a nivel mundial son la sacarina y el aspartame ⁽¹⁾. De este último edulcorante se estima que solamente en los EEUU se consumen más de 8 000 toneladas anuales, representando el 62% del mercado mundial de edulcorantes artificiales ⁽²⁾.

Se estimó que el consumo mundial de edulcorantes artificiales ascendería a 100.000 toneladas para el 2010 con una tendencia de crecimiento de 2.7% anual ⁽¹⁾.

Es sabido que la FDA y la mayoría de estudios publicados - especialmente los apoyados por la industria- aprueban la seguridad de estos edulcorantes, pero hay una falta de pruebas concluyentes basadas en evidencias científicas que alienten su consumo ⁽³⁾.

La aceptación y el impacto del azúcar sobre la economía de los países productores y consumidores llevaron a Estados Unidos, en la década de los años 70 del siglo XX, a producir sustitutos de azúcar, ya que en este país se produce azúcar en muy pequeñas cantidades, Hawaii, Louisiana y Florida. Para lograr aceptación en el mercado mundial, realizaron una fuerte campaña masiva de satanización del azúcar como causante de caries dentales y de obesidad, sin que esto signifique que tuvieran pruebas contundentes para afirmarlo ⁽⁴⁾.

Además, la información que se brinda al consumidor, sobre los edulcorantes, es contradictoria ya que esta depende del motivo e inversión de la industria o agencia que provee la información ⁽³⁾.

Los edulcorantes actualmente disponibles en el mercado peruano son el aspartame, la sacarina, la sucralosa, las hojas de Stevia y el esteviósido; que coloquialmente se le llama "estevia" aun cuando realmente es el producto refinado.

El aspartame es una molécula peptídica que deriva de dos aminoácidos: el ácido aspártico y la fenilalanina; y que tiene un poder endulzante de 180 a 200 veces más que la sacarosa ⁽⁵⁾. Esta molécula es hidrolizada en la mucosa

intestinal en sus aminoácidos constituyentes y metanol, un metabolito tóxico ⁽⁶⁾. Una de las principales preocupaciones actualmente con el consumo de este edulcorante es el nivel de daño y toxicidad que pueda generar el metanol liberado por el aspartame ya que se ha demostrado que produce de manera excesiva el anion superóxido y el peróxido de hidrógeno, radicales libres que afectan los órganos del sistema inmune ⁽⁶⁾. Así como la generación de estrés oxidativo por la alteración del balance oxidante/antioxidante ⁽⁷⁾.

La sacarina es un compuesto inorgánico, una sal sódica -imida sulfobenzoica-. Actualmente se obtiene mediante síntesis química del tolueno o de otros derivados del petróleo. La sacarina es aproximadamente de 100-300 veces más dulce que la sacarosa. Esta molécula presenta un sabor amargo-metálico, sobre todo cuando se utiliza en altas concentraciones ⁽⁸⁾.

El esteviósido es uno de los ocho azúcares obtenidos naturalmente de la *Stevia rebaudiana*. Se trata de un glúcido diterpeno que es entre 250–300 veces más dulces que la sacarosa ⁽⁸⁾.

La sucralosa es una molécula clorada –organoclorado- que no aporta calorías salvo por los carbohidratos con los que frecuentemente es mezclada, generalmente dextrina y/o maltodextrina. Es 600 veces más dulce que la sacarosa ⁽⁹⁾ y recientes hallazgos demuestran que esta molécula no es un compuesto biológicamente inerte ⁽¹⁰⁾.

La insulina es una hormona peptídica sintetizada y secretada por las células β del páncreas. La liberación de esta hormona, es estimulada por varios factores, como por ejemplo, el aumento de la concentración de glucosa en sangre, la estimulación de la fase cefálica, el aumento de la concentración de aminoácidos, las proteínas dulces, la liberación del péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), la obesidad, entre varios otros factores ^(11,12). El sabor dulce de los edulcorantes también es un estímulo para la liberación de insulina a través de la respuesta insulínica, cefálica o cerebral ⁽¹³⁾.

La respuesta cefálica es activada por las propiedades organolépticas del alimento y detectada por el cerebro, que recibe la información de la cantidad de alimento y nutrientes ingeridos por medio de las neuronas aferentes, lo cual

propicia la liberación de hormonas gastrointestinales en anticipación a la ingestión de los alimentos ⁽¹⁴⁾. Es decir, no es necesaria la digestión y absorción de esos productos con sabor dulce para la liberación de insulina.

El sabor dulce, se percibe por unas células en forma de granos llamadas bulbos gustativos. Estas células están presentes en la epiglotis, faringe, paladar blando y principalmente dentro de las papilas gustativas de la lengua. Cuando una molécula, se pone en contacto con su receptor esto produce una cascada de eventos dentro de la célula que se traduce en impulsos nerviosos hacia el cerebro.

En el caso del sabor dulce, es percibido por un par de receptores denominados T1R2 y T1R3. Esta información sensorial llega a la corteza cerebral, en menos de 150 milisegundos, a través de 3 nervios: el nervio facial que envía la información proveniente de los 2 tercios anteriores de la lengua y del paladar blando, el nervio glossofaríngeo que envía la información del tercio posterior de la lengua; y el nervio neumogástrico que envía la información de la epiglotis. Esta información llega al bulbo raquídeo antes de llegar al tálamo de donde se envía la señal de liberación de insulina. ^(15,16)

Por otro lado, se ha vuelto evidente en los últimos años que los receptores de sabor dulce no solo se expresan en los bulbos gustativos sino también en órganos no gustativos tales como células enteroendocrinas y células β del páncreas. Por tal motivo, en las células β del páncreas su estimulación con sabor dulce provoca liberación de insulina por la elevación de la concentración de $[Ca^{2+}]$ y/o $[cAMP]$ ⁽¹⁷⁾.

Los primeros estudios realizados en torno a este tema fueron los estudios realizados, en 1989 por Tordoff, en ratas, donde concluyó que la ingesta de una solución endulzada con sacarina aumenta la ingesta de alimentos, a través del reflejo de la fase cefálica que se inicia por la percepción del sabor dulce a través en la rama hepática del nervio vago. ^(18,19)

En esta misma línea de investigación, Lavin realizó en 1997, un estudio con voluntarios que consumieron aspartame y comprobó que su consumo aumenta

la cantidad de alimentos ingeridos en el día. Él propuso que este aumento del consumo de alimentos a corto plazo y por un período corto de tiempo se explicaría por una estimulación del apetito producida por el sabor dulce que estimula la secreción de insulina de la fase cefálica. ⁽²⁰⁾

En el 2002, el estudio de Raben llegó a la conclusión que cuando los animales de prueba ingieren agua con edulcorantes artificiales, simulando bebidas “light”, ingirieron más alimento y por ende engordaron más, proponiendo la hipótesis del aumento de los niveles de insulina. ⁽²¹⁾

Otro grupo de investigaciones sobre este tema presentó otro enfoque; como el estudio de Malaisse en 1998, realizado *in vitro* con islotes pancreáticos de rata, utilizando diferentes concentraciones de edulcorantes (sacarina, aspartame, ciclamato, esteviósido y acesulfame de potasio) para evaluar la liberación de insulina en relación a la concentración. En este estudio se concluyó que tanto la sacarina como el esteviósido elevan de manera significativa los niveles de insulina en presencia o ausencia de glucosa. ⁽²²⁾

Un estudio realizado por Antón y colaboradores en humanos en el 2010, comprobó que el nivel de insulina en sangre se eleva luego del consumo de alimentos endulzados con esteviósido y con aspartame. ⁽²³⁾

La información epidemiológica y clínica actual es insuficiente para hacer conclusiones firmes con respecto a los beneficios en el mantenimiento de peso, disminución de peso o de riesgos cardiovasculares ⁽³⁾.

Dado el súbito aumento de la obesidad y el consumo de edulcorantes es crucial que se realicen estudios que involucren los efectos de estos productos sobre el apetito, saciedad, IMC, control de peso, parámetros bioquímicos tales como insulina, glucosa, leptina y cortisol ⁽³⁾.

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPOTESIS

- Los edulcorantes afectan los niveles de insulina, post ingesta, en adultos sanos.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar el efecto post ingesta de edulcorantes sobre los niveles de insulina en adultos sanos

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el efecto post ingesta de aspartame sobre los niveles de insulina
- Determinar el efecto post ingesta de sucralosa sobre los niveles de insulina
- Determinar el efecto post ingesta de esteviósido sobre los niveles de insulina
- Determinar el efecto post ingesta de sacarina sobre los niveles de insulina
- Determinar el efecto post ingesta de sacarosa sobre los niveles de insulina

III. METODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

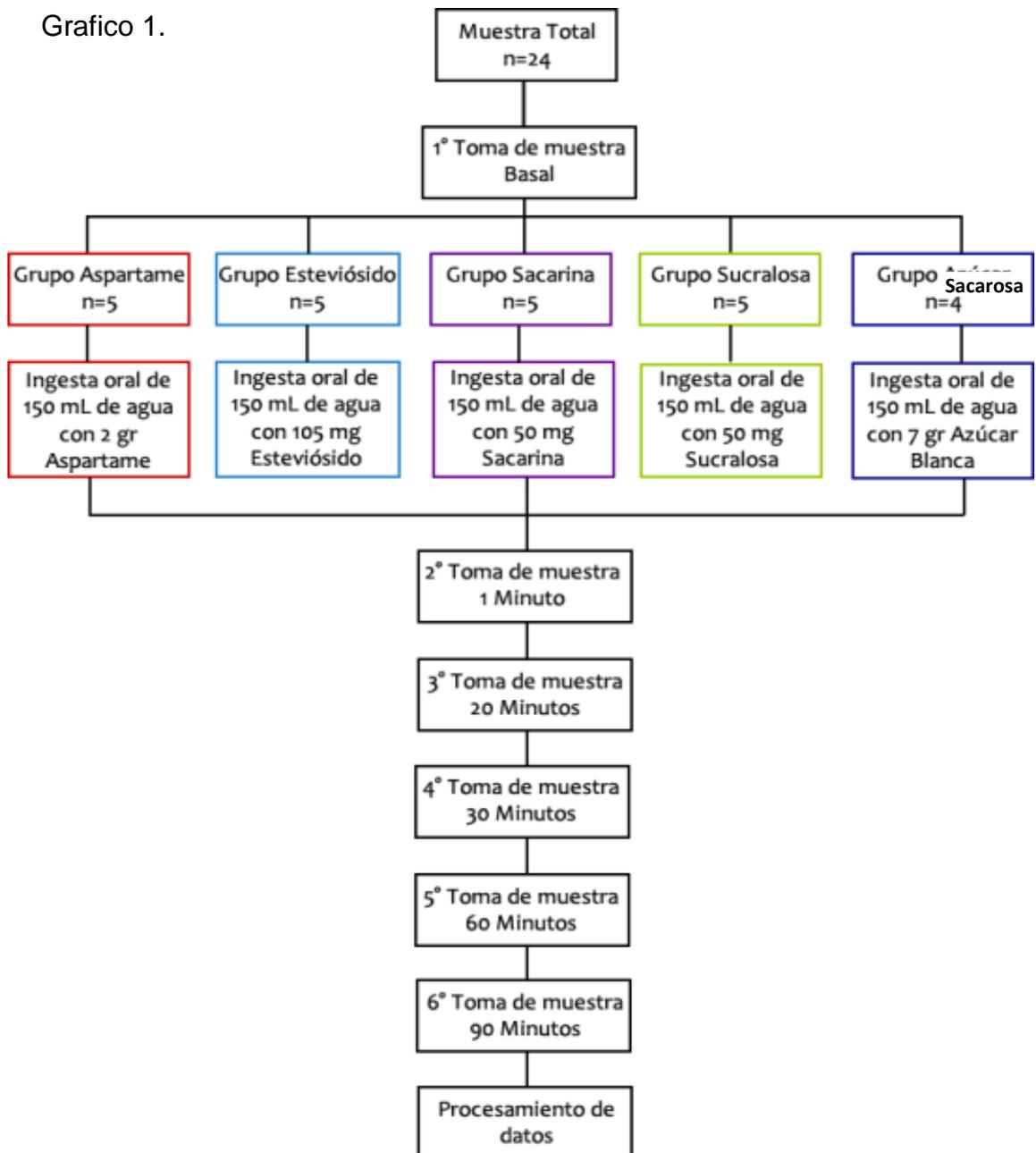
Analítico, Cuasiexperimental, Longitudinal y Prospectivo

2. DISEÑO

Experimental de tipo Cuasiexperimental

2. 1 DISEÑO EXPERIMENTAL

Grafico 1.



3. POBLACIÓN

Adultos sanos de 18 a 39 años de edad de ambos sexos, residentes en Lima Metropolitana; pertenecientes al entorno familiar y social de las tesis.

3.1 Criterios de Inclusión

- Personas adultas de entre 18 a 39 años de edad
- Personas con un IMC dentro los rangos normales
- Personas aparentemente sanas en el momento de la prueba
- Personas con un nivel de actividad de ligera a moderada

3.2 Criterios de Exclusión

- Personas que padezcan cualquier patología aguda y/o crónica (Diabetes Mellitus tipo 2, Diabetes Mellitus tipo 1, Hipertiroridismo, Hipotiroidismo, Insuficiencia Renal Crónica, Afecciones cardíacas)
- Madres en período de gestación
- Madres en período de lactancia
- Personas que se encuentren recibiendo cualquier tipo de medicación y/o suplementación quince días antes de la prueba
- Personas sometidas a cualquier tipo de dieta para la pérdida o aumento de peso o que sigan un régimen vegetariano.
- Personas que consumen frecuentemente cualquier tipo de edulcorante.

4. MUESTRA

Se calculó utilizando la fórmula de tamaño de muestra para diferencias de promedios. ⁽²⁴⁾

$$n = 2 \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta) \sigma}{\Delta} \right)^2$$

Para el cálculo se utilizó el estudio de Anton et al (2010) realizado en adultos jóvenes y sanos en Estados Unidos, en dicho estudio se obtuvo una desviación estándar de 5 UI/kg para la curva del Aspartame, y una diferencia final de 7,5 UI/kg. Utilizando un nivel de confianza de 95% (1,96) y una potencia de 80% (1,28) el tamaño de muestra mínimo para cada grupo es de 5 sujetos.

Todas las muestras fueron recolectadas en el laboratorio de bioquímica del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) en un total de 5 días; en cada día asistieron 5 participantes que fueron asignados a los grupos al azar; salvo el último día en donde solo asistieron 4 participantes. En día de la prueba, cada participante recibió un edulcorante diferente.

La asignación del edulcorante fue por un método de doble ciego y al azar, es decir las soluciones edulcoradas fueron preparadas y repartidas por el personal encargado del laboratorio, así se aseguró la no intervención de las investigadoras, lográndose que los participantes e investigadoras no conocieran el tipo de edulcorante que se le fue sido asignado.

5. VARIABLES

Tabla 1. Caracterización de las variables

Variables	Tipo	Indicadores	Categorías y puntos de corte
<ul style="list-style-type: none"> • Niveles de insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantitativo/ Escala de intervalo o de razón o proporción. • Dependiente 	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles de insulina en sangre 	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo < 0,11 UI • Normal 0,11 – 0,55 UI • Alto > 0,55 UI
<ul style="list-style-type: none"> • Edulcorantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Cualitativo • Independiente 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspartame • Sucralosa • Sacarina • Estevióside • Sacarosa 	

6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

Todas las muestras fueron recolectadas en el laboratorio de bioquímica del INSN. Se usó el equipo de la marca Abbott, modelo ARCHITEC c4000 con la técnica de inmunoensayo enzimático de micropartículas con analizador IMX. Los reactivos utilizados fueron los calibradores de insulina y reactivo de enzima insulina IgG, monoclonal biotinilado de ratón x-insulina IgG en solución, tinte y preservativo.

7. PLAN DE PROCEDIMIENTOS

La muestra fue de 24 participantes, que cumplían con los requisitos de inclusión y exclusión. Los participantes presentaron las siguientes características: el consumo de azúcar en su dieta habitual entre los participantes era variable. Se les citó a las 8 am en el laboratorio de bioquímica del INSN en ayunas y se les pidió que la cena de la noche anterior sea una cena típica dentro de su dieta habitual.

A todos se les tomó una prueba basal de sangre. Luego se les asignó a cada uno un cronómetro y se les dio las indicaciones sobre su uso; debían iniciar la toma de tiempo ni bien empezaran a tomar la solución y no debían detenerlo sino hasta el fin de toda la prueba.

Además se les dio un vaso con 100 mL de agua de mesa endulzada con alguno de los siguientes edulcorante con las siguientes dosis: 2 sobres de aspartame de la marca Equal (2 g de aspartame), 2 grageas de sacarina de la marca DulSuc (50 mg de sacarina), 2 sobres de sucralosa de la marca Splenda (50 mg de sucralosa), 2 sobres de esteviósido de la marca Estevita (105 mg de esteviósido) o 2 cucharaditas de azúcar blanca común (10 g de azúcar).

Las dosis utilizadas fueron establecidas considerando el criterio de consumo usual. Dos sobres o dos cucharaditas suele ser la cantidad de edulcorante que utiliza un consumidor promedio de estos productos. La cantidad en miligramos de cada edulcorante fue determinada por la cantidad de principio activo contenida en cada sobre.

Ninguno de los participantes probó más de un edulcorante o azúcar. Las bebidas, que consistieron solamente en agua de mesa y el edulcorante asignado, fueron repartidas con el método de doble ciego. Se les indicó a los participantes que ni bien empezaran a tomar la solución endulzada inicien el conteo del tiempo con el cronómetro. Al término del primer minuto luego de la ingestión de la solución, se les tomó la segunda muestra de sangre. La tercera muestra de sangre fue tomada a los 20 minutos después de la ingestión de la solución, la cuarta muestra a los 30 minutos, la quinta muestra a los 60 minutos y la sexta muestra a los 90 minutos. Cada toma de muestra de sangre fue de 4 mL y se utilizaron agujas número 21.

Durante toda la prueba, los participantes no ingirieron ninguna bebida ni comida. Posteriormente, los resultados de las pruebas fueron registrados en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

8. ANÁLISIS DE DATOS

Los datos registrados en la ficha fueron ingresados en una hoja Excel, y analizados en el programa SPSS 18. Se verificó la normalidad de la distribución de la curva con el test de Shapiro-Wilk, por lo que se utilizó ANOVA para las pruebas de hipótesis, y la HSD de Tuckey como prueba post-hoc. Se utilizó un nivel de significancia de $\alpha=0.05$. Se hicieron comparaciones entre los grupos para evaluar si hubo diferencia en el nivel de insulina entre los grupos y en todos los tiempos de toma de la muestra. También se hicieron pruebas de t-Student para muestras relacionadas, con cada edulcorante, para determinar la significancia del nivel de insulina en cada tiempo en comparación con su basal.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los participantes fueron informados, de manera verbal e individualmente, sobre el objetivo del proyecto y el procedimiento a realizar. Todos los participantes tenían la capacidad de otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos; y lo aceptaron con conocimiento de causa y de manera voluntaria antes de realizarse las pruebas. Los participantes tenían conocimiento de que podían retirarse en cualquier momento de la investigación.

Para garantizar la seguridad de las pruebas, todas las muestras fueron tomadas por profesionales capacitados en las instalaciones del laboratorio de bioquímica del INSN, que cuenta con todos los requisitos de bioseguridad necesarios. Así también, siempre estuvo presente un profesional médico. En ningún momento se puso en riesgo la salud ni integridad de ninguno de los participantes.

Dado que los edulcorantes son productos de consumo común, aprobados por la FDA con límites permisibles de 50 mg/kg de peso corporal para el aspartame, 5 mg/kg de peso corporal para la sucralosa, 5 mg/kg de peso corporal para la sacarina y 2 mg/kg peso corporal para el esteviósido ⁽⁸⁾ y que las cantidades utilizadas en nuestra investigación estuvieron muy por debajo de los límites máximos permisibles y, además, son productos recomendados por

profesiones de la salud así como por reconocidas asociaciones médicas como la Americana de Diabetes y la Americana de Cardiología; es que no se consideró necesaria la evaluación por el comité de ética pues no representa un riesgo para la salud de los voluntarios.

Los participantes firmaron un formato de Consentimiento Informado (Anexo 1)

IV. RESULTADOS

Participaron 24 adultos jóvenes, con un promedio de edad de 25,8 años (DE 0,9), el 58% fue de sexo femenino y el 42% fue de sexo masculino. Todos eran sujetos sanos, con actividad física de leve a moderada y con un diagnóstico nutricional normal.

En relación al sexo de los participantes, el grupo sucralosa fue el único que presentó un mayor número de representantes del sexo femenino. Todos los demás grupos tienen una distribución relativamente homogénea entre ambos sexos. En cuanto a la edad, el grupo de aspartame presentó un promedio ligeramente menor en comparación a los demás grupos. (Tabla 1).

Tabla 2. Características generales de los participantes según tipo de edulcorante recibido

Edulcorante recibido	Femenino (n) %	Masculino (n) %	Edad promedio	(D.E)
Aspartame	(3)60	(2)40	23,8	1,92
Sacarosa	(2)50	(2)50	26,7	8,42
Esteviósido	(2)40	(3)60	25,6	6,88
Sacarina	(3)60	(2)40	26,6	2,97
Sucralosa	(4)80	(1)20	26,2	3,11

Los resultados muestran que los valores basales de insulina se encuentran dentro del rango normal tanto el límite superior como el inferior en todos los edulcorantes. También se muestra que la sacarosa presenta alta variabilidad en sus valores. No existe diferencia significativa entre los valores de insulina basal entre los grupos de edulcorantes. Confirmando que todos comenzaron en condiciones iguales. (Grafico 2).

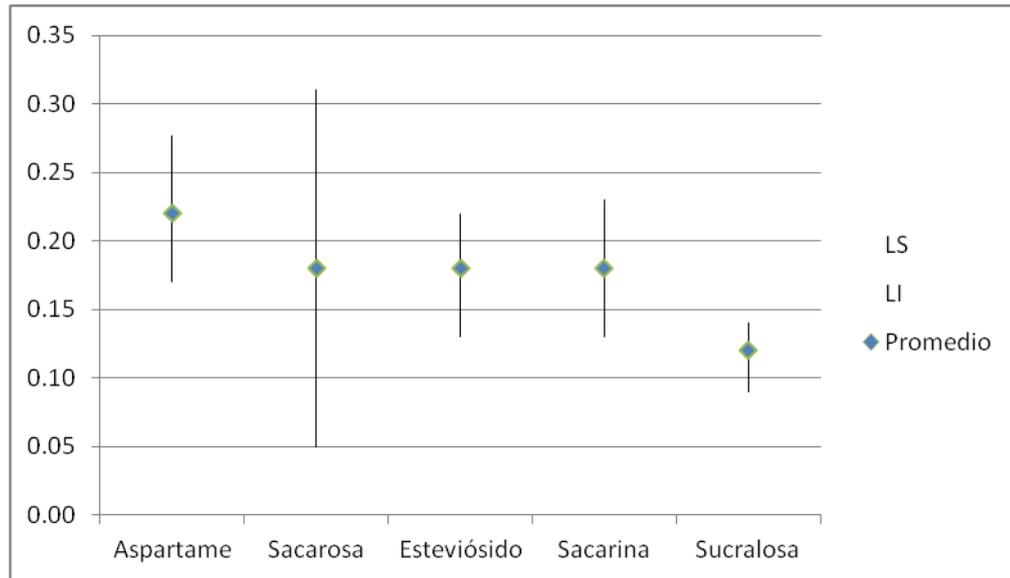


Gráfico 2. Promedio de insulina basal por edulcorante (aspartame, sacarosa, estevióside, sacarina y sucralosa)

Al compararse los promedios de insulina al primer minuto no se encontró diferencia significativa entre los edulcorantes. La variabilidad de la sacarosa disminuye en relación al promedio basal. Los valores promedio de todos los edulcorantes se incrementan en comparación a los valores promedio del basal (Gráfico 3).

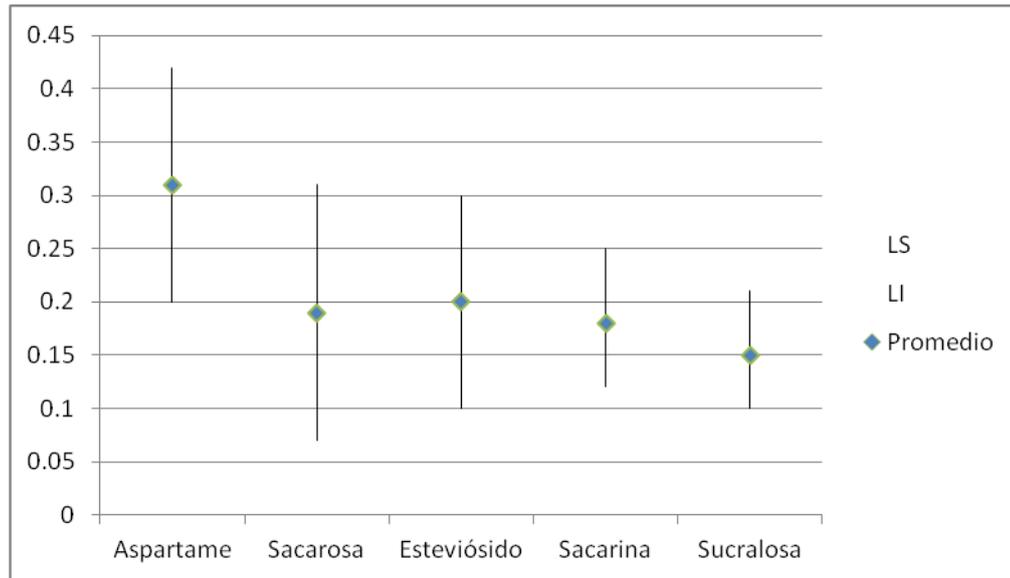


Gráfico 3. Promedio de insulina al primer minuto por edulcorante (aspartame, sacarosa, estevióside, sacarina y sucralosa)

A los 20 minutos se encontró diferencia significativa entre los edulcorantes ($p < 0.05$) (ver anexo 2). Los valores promedio de insulina de la sacarosa, aspartame y estevióside se incrementaron en comparación a sus valores promedio en el basal y al primer minuto, mientras que el promedio de la sacarina disminuyó en comparación a sus valores promedio basal y al primer minuto. Por último, la sucralosa mantuvo el mismo valor promedio en comparación al obtenido al primer minuto. (Gráfico 4).

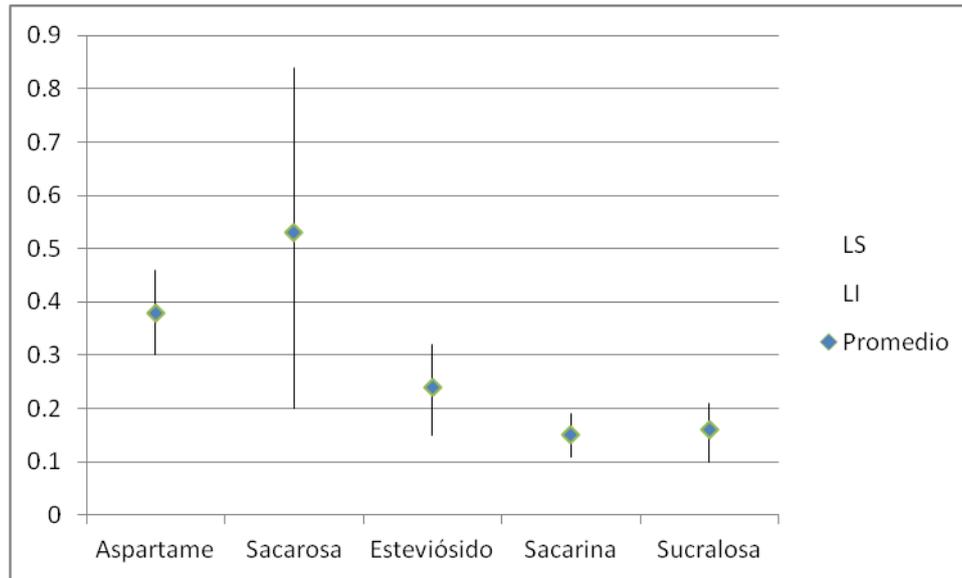


Gráfico 4. Promedio de insulina a los 20 minutos por edulcorante (aspartame, sacarosa, esteviósido, sacarina y sucralosa)

Al compararse los valores promedios de insulina a los 30 minutos se encontró diferencia significativa entre los edulcorantes ($p < 0.05$) (ver anexo 2). Los valores promedio de insulina de todos los edulcorantes disminuyeron en comparación a sus valores promedio de insulina a los 20 minutos (Gráfico 5).

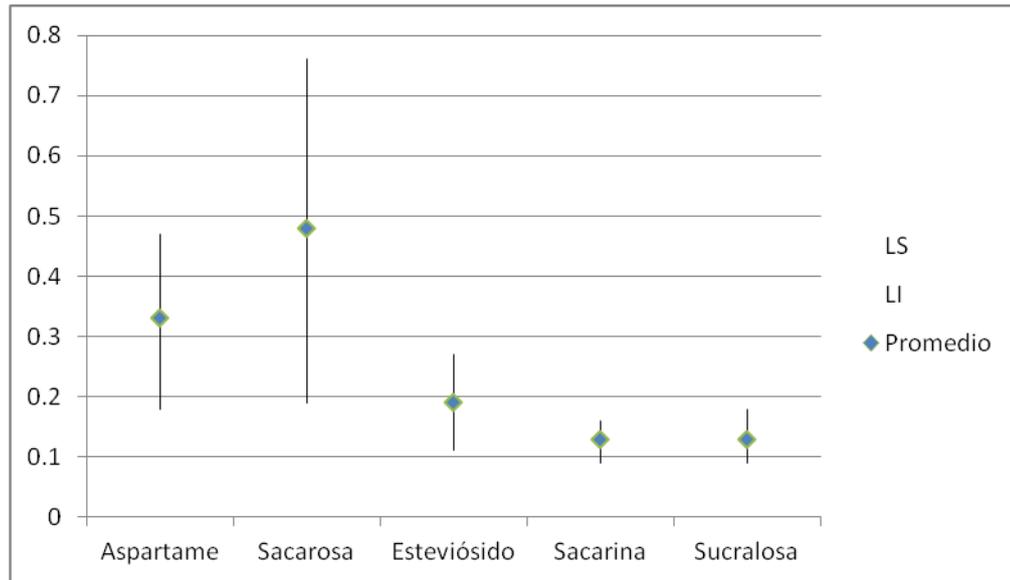


Gráfico 5. Promedio de insulina a los 30 minutos por edulcorante (aspartame, sacarosa, esteviósidio, sacarina y sucralosa)

No se encontró diferencia significativa en los valores promedio de insulina a los 60 minutos en ninguno de los edulcorantes. Los valores promedio de insulina del aspartame, sacarosa y esteviósidio disminuyeron en comparación a sus valores promedio de insulina a los 30 minutos. Mientras que los valores promedio de insulina de la sacarina y sucralosa se incrementaron en relación a sus valores promedio a los 30 minutos (Gráfico 6).

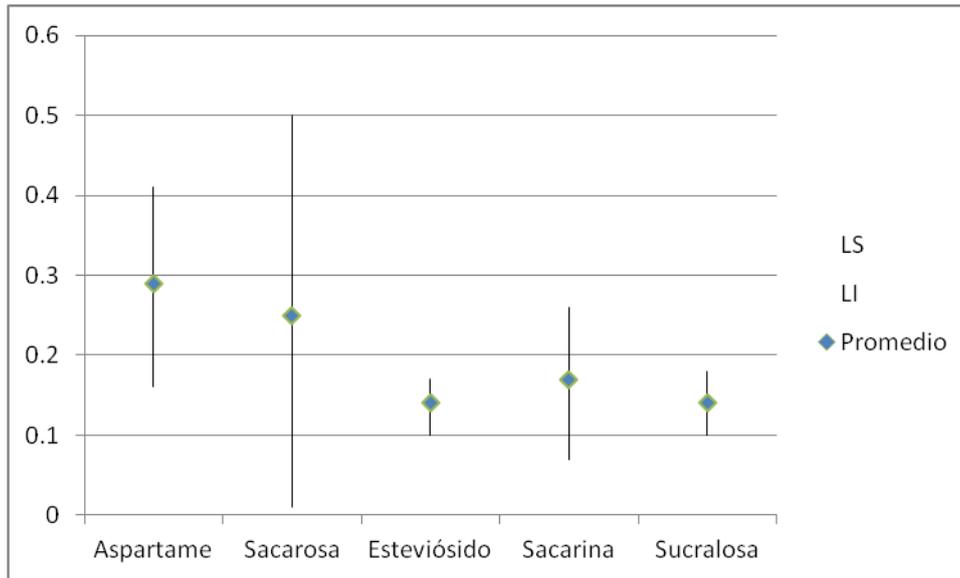


Gráfico 6. Promedio de insulina a los 60 minutos por edulcorante (aspartame, sacarosa, esteviósidio, sacarina y sucralosa)

No se encontró diferencia significativa en los valores promedio de insulina a los 90 minutos en ninguno de los edulcorantes. Los valores promedio de insulina del aspartame, sacarosa, sucralosa y sacarina disminuyeron en comparación a sus valores promedio de insulina a los 60 minutos. Mientras que el valor promedio de insulina del esteviósidio se incrementó en relación a su valor promedio a los 60 minutos (Gráfico 7).

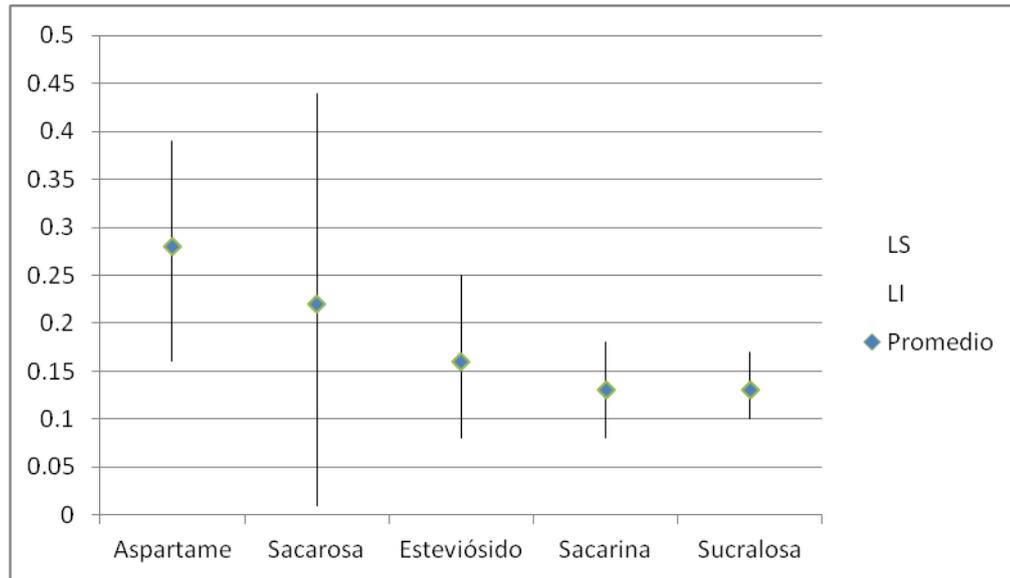


Gráfico 7. Promedio de insulina a los 90 minutos por edulcorante (aspartame, sacarosa, esteviósido, sacarina y sucralosa)

Los resultados muestran que todos los edulcorantes, salvo la sacarina, presentaron, por lo menos en algún momento, valores promedio de insulina superiores a su valor promedio de insulina basal. En el caso de la sacarina, ninguno de sus valores promedio de insulina superó el valor promedio de insulina basal. Por el contrario, la sacarosa y el aspartame fueron los edulcorantes que presentaron mayores incrementos en sus valores promedio de insulina.

Todos los edulcorantes, salvo la sacarina, presentaron el mayor valor promedio de insulina a los 20 minutos. El esteviósido presentó, a los 90 minutos, una tendencia a elevar su valor promedio de insulina, a diferencia de todos los demás edulcorantes que presentan una tendencia a la disminución de sus valores promedio.

A los 60 y 90 minutos, el aspartame fue el edulcorante que presentó valores promedio de insulina superiores en comparación con los demás edulcorantes. La sucralosa es el que presentó menor variabilidad en los valores promedio de insulina a lo largo de todos los tiempos de la prueba.

Los edulcorantes aspartame, sacarosa y sucralosa presentaron, en todos los tiempos de prueba, valores promedio de insulina mayores a los valores promedio de insulina registrados en la prueba basal. A diferencia de esto, la sacarina y el esteviósido presentaron valores promedio de insulina por debajo de los promedios obtenidos en el basal a los 30 y 60 minutos respectivamente. (Gráfico 8).

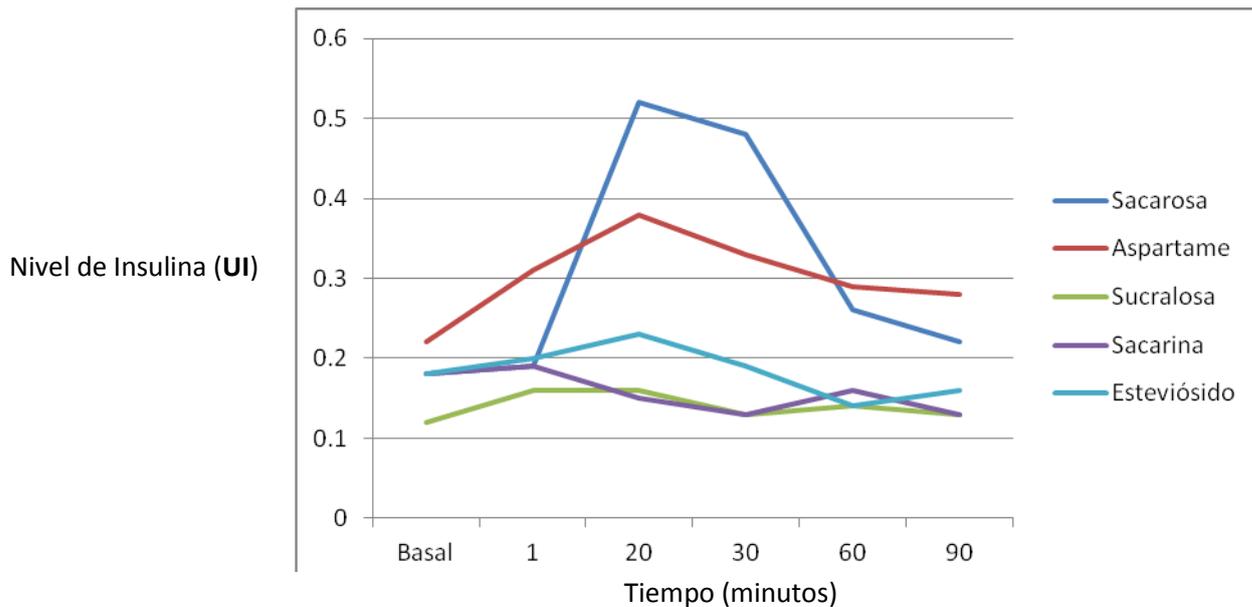


Gráfico 8. Valores promedio de insulina de todos los edulcorantes desde el tiempo basal hasta los 90 minutos

Se realizó la prueba de diferencias (Tuckey) a los valores promedio de insulina basal del aspartame con los valores promedio de insulina al minuto 1, minuto 20 y minuto 30 ($p < 0.05$).

Se encontró diferencia significativa al minuto 1 para el aspartame, esteviósido, la sacarosa; al minuto 20 el aspartame también se encontró diferencia significativa entre los valores obtenidos en el basal comparado con los valores al minuto 20. . Mientras que no se encontró diferencia significativa al minuto 30 en ninguno de los edulcorantes.

V. DISCUSION

Una limitación en esta investigación es que se realizó con el número mínimo de personas requeridas por grupo, debido al costo económico que demandaba la toma de las 6 muestras por persona. Además, la naturaleza y las condiciones necesarias para toma de muestras, ayuno desde la noche anterior hasta el mediodía del día siguiente y 6 tomas de muestras de sangre, hicieron muy difícil reclutar a los participantes para la investigación. Del mismo modo, no fue posible conseguir el número mínimo de participantes para el grupo sacarosa.

Por otro lado, este estudio presenta también muchas fortalezas. Primero, se tomó una prueba directa para la medición de insulina, lo que nos permite obtener resultados mucho más precisos. Además, se realizaron 6 tomas de muestra en diferentes tiempos, lo que enriquece los resultados para interpretar el comportamiento de la liberación de insulina a lo largo del tiempo, además se realizó la prueba con 5 tipos de edulcorantes distintos, permitiendo la comparación del comportamiento entre distintos edulcorantes.

Este es el primer estudio que mide directamente el efecto de edulcorantes sobre los valores de insulina en humanos. El hallazgo clave fue que los niveles de insulina se elevan de manera significativa luego del consumo de aspartame, estevióside y sacarosa.

Nuestros hallazgos demuestran que sí hay liberación de insulina como parte de la estimulación de la fase cefálica de esta hormona. Esto se evidenció porque los valores de insulina se elevaron significativamente para el aspartame, estevióside y sacarosa al minuto 1 post ingesta de la solución endulzada.

Habiéndose realizado la toma de muestra al minuto 1 post ingesta, se aseguró que no hubiese comenzado el proceso de digestión de la solución endulzada; comprobándose así, que el sabor dulce, incluso de los edulcorantes artificiales, estimula los receptores linguales T1R2 y T1R3 responsables de la señal de liberación de insulina ^(15,16).

A pesar de que los participantes no recibieron sobrecargas del edulcorante, sino que recibieron dosis de consumo que se consideran usuales, es decir, una

cantidad que las personas normalmente consumirían para endulzar un vaso o taza de cualquier bebida ⁽²⁵⁾, se pudo demostrar la estimulación de la fase cefálica de liberación de insulina. Incluso, el aspartame continuó estimulando, significativamente esta liberación de insulina hasta el minuto 20.

Nuestros hallazgos también sugieren que pudiera haber otras respuestas metabólicas ante el consumo de edulcorantes como por ejemplo, alteración de los niveles de grelina, GIP o péptico C.

En esta investigación, se utilizó aspartame, sucralosa, sacarosa, sacarina y esteviósido porque son los edulcorantes más ampliamente comercializados, son los más conocidos y los de más fácil acceso ⁽²⁵⁾.

Al igual que en el estudio de Anton del 2010 ⁽²³⁾ se utilizó la forma refinada de la Stevia, el esteviósido. En nuestra investigación decidimos utilizar esta forma ya que es más ampliamente consumida y de más fácil acceso para el consumidor.

En este punto, hay que tener en cuenta que, las hojas de stevia y el esteviósido son productos distintos que podrían tener respuestas metabólicas diferentes, ya que el esteviósido es un sub producto refinado de las hojas de stevia; mientras que las hojas, presentan, dentro de su composición, otros compuestos y características que podrían influir en los valores de insulina en humanos ⁽⁸⁾.

Conforme a Anton ⁽²³⁾, nuestros resultados evidenciaron aumento de los valores de insulina post ingesta de aspartame y esteviósido. La diferencia principal con este estudio es que en nuestra investigación utilizamos solución endulzada con edulcorante mientras que en el estudio de Anton se utilizaron alimentos y bebidas endulzados con dichos edulcorantes.

A pesar de haber obtenido los mismos resultados que este estudio; consideramos importante resaltar que los alimentos y bebidas pueden influir poderosamente en los resultados de los niveles insulina obtenidos ya que los componentes de los alimentos podrían influir en la absorción y acción de los edulcorantes.

La liberación de insulina, producida por el aspartame, fue bastante mayor en comparación con los demás grupos de edulcorantes. Una posible hipótesis es

que, dado que el aspartame es una molécula peptídica compuesta por 2 aminoácidos, estimularía el péptido insulínico dependiente a glucosa (GIP). Como se sabe, las células K de la mucosa duodenal y yeyunal segregan GIP; y esta es la única hormona gastrointestinal cuya secreción se produce en respuesta a los 3 tipos de nutrientes: glucosa, aminoácidos y ácidos grasos ⁽¹¹⁾.

Esto podría ser un factor adicional de estimulación de liberación de insulina y podría explicar los altos valores de esta hormona obtenidos con este edulcorante.

Por otro lado, la sacarina fue el edulcorante que presentó el comportamiento más extraño entre todos los edulcorantes utilizados. Los valores obtenidos en todos los tiempos medidos, fueron contrarios a los obtenidos con los otros edulcorantes. Por ejemplo, a los 20' y 30', todos los edulcorantes presentaron sus valores máximos, mientras que la sacarina presentó sus valores mínimos.

Así mismo, a los 60 minutos, los valores de insulina de todos los edulcorantes presentaron una disminución, mientras que los valores de sacarina presentaron un pico de aumento no manifestado en los tiempos anteriores.

Este comportamiento podría deberse a la naturaleza de esta molécula, ya que a diferencia de los otros edulcorantes utilizados en esta investigación; la sacarina es una molécula inorgánica, más específicamente una sal sódica. Además, esta molécula tiene la particularidad de presentar un sabor dulce y amargo-metálico a la vez; esto hace que estimule tanto los receptores de sabor dulce como los receptores T2R que son los receptores del sabor amargo, lo que no ocurre con la sacarosa y demás edulcorantes ^(14,15). Estas características podrían explicar el comportamiento poco esperado de esta molécula.

En cuanto al estevióside, este edulcorante presentó una peculiaridad en los valores obtenidos a los 90 minutos. A diferencia de los otros edulcorantes que presentaron una tendencia a la disminución de sus valores de insulina a partir de los 60 minutos, el grupo de estevióside presentó un pico de elevación bastante marcado en el último tiempo de medición.

Dado que en esta investigación solo se midió hasta los 90', no podemos determinar si estos valores siguen en aumento minutos después o en qué tiempo empieza a manifestarse una disminución, quedando estas interrogantes pendientes. Es muy probable que las hojas de stevia no presenten el mismo resultado que los obtenidos con su producto refinado, el esteviósido.

Finalmente, la sucralosa fue el edulcorante que estimuló en menor medida la liberación de insulina. A pesar de ser una molécula bastante dulce y derivar del azúcar, no tuvo efectos significativos sobre los niveles de insulina.

Esto pudiera deberse a la naturaleza de la molécula, que pasa el tracto gastrointestinal sin modificación alguna ⁽⁹⁾.

Dados estos resultados, creemos que los consumidores deben ser advertidos sobre los efectos de los edulcorantes para que sean usados con cautela ⁽³⁾.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- 1- Los niveles de insulina aumentaron post ingesta de aspartame en adultos sanos.
- 2- Los niveles de insulina no variaron post ingesta de sucralosa en adultos sanos.
- 3- Los niveles de insulina aumentaron post ingesta de esteviósido en adultos sanos.
- 4- Los niveles de insulina disminuyeron post ingesta de sacarina en adultos sanos.
- 5- Los niveles de insulina aumentaron post ingesta de sacarosa en adultos sanos.
- 6- Los niveles de insulina aumentaron post ingesta de edulcorantes en adultos sanos.

RECOMENDACIONES

- 1– Con esta evidencia se propone considerar realizar el mismo protocolo de investigación pero utilizando las hojas de stevia; ya que es muy probable que el comportamiento de la hoja sea distinto al comportamiento del producto refinado (esteviósido). Dado que al ser un producto no procesado puede que contenga componentes que alteren la respuesta sobre la insulina.
- 2– También se sugiere hacer la prueba en diferentes rangos de edad a los realizados en esta investigación, para ampliar la información sobre la acción de los edulcorantes. Dado que las edades de los consumidores más frecuentes de estos productos están en un rango de 20 a 60 años de edad y en nuestra investigación solo hemos considerado adultos jóvenes. Bajo este mismo criterio, una investigación sobre el efecto de los edulcorantes en los valores de insulina en pacientes con resistencia a esta hormona sería necesaria ya que son los principales consumidores de estos productos.
- 3– Sabemos que los edulcorantes no son consumidos en la forma presentada en esta investigación (solo diluidos en agua), por tal motivo recomendamos ampliar esta investigación con bebidas y/o alimentos endulzados con estos productos; ya que los alimentos mismos podrían interactuar y alterar el comportamiento de la insulina frente a los edulcorantes.
- 4– Sabemos que los edulcorantes tienen acción sobre nuestro metabolismo pero en esta investigación, solo se estudió el efecto sobre la secreción de insulina. En tal sentido, se debe tener en consideración las consecuencias de la alteración de esta hormona a corto y largo plazo; abriéndose una nueva línea de investigación en este campo.
- 5– También sería importante realizar un estudio del mismo tipo pero con un número de muestra mucho mayor para poder determinar la curva de insulina post ingesta de edulcorantes.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bahndorf D, Kienle U, International Association for Stevia Reserarch. World Market of sugar and Sweetener.4ta ed. Alemania: Hirschtrabe; 2004.
2. Fry, J. The world market for intense sweeteners. Worl Rev Nutr Diet.1999; 85:201-11.
3. Padmini S,Suman A, Krishnan S. Non-nutritive sweeteners. Review and update.Rev Nut. 2013; 29: 1293-99.
4. Martínez C, Gonzáles E, García R. Efecto de la ingesta de endulzantes hipocalóricos con el agua de beber en ratas de laboratorio comparada con dos controles (agua con y sin azúcar). ATAM. 2008; 17 (2):15-23.
5. Lewis D, Stegink L, Filler J Jr. Effect of aspartame and aspartame loading upon plasma and erythrocyte free amino acid levels in normal adult volunteers. J Nutr.1977; 107 (10) 1837-45.
6. Choudhary A, Rathinasamy S. Aspartame induces alteration in electrolytes homeostasis in immune organs in wistar albino rats.Bionut.2014; 10:127-34.
7. Choudhary A, Rathinasamy S. Serum biochemical responses under oxidative stress of aspartame in wistar albino rats. Asian Pac J Trop Dis. 2014; 4 (1): 40-53
8. Rojas S. Estevia. Edulcorante Orgánico del siglo XXI. Perú.1era ed. Perú: Universidad Nacional Agraria La Molina; 2009.
9. Michael A, Friedman, Lead Deputy Commissioner for the FDA, Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption; Sucralose Federal Register: 21 CFR Part 172, Docket No. 87F-0086, April 3, 1998.
- 10.Schiffman S, Rother K. Sucralosa a synthetic organchlorine sweetener: overview of biological issues. J Toxicol Env Health.2013; 16:399-51.
- 11.Constanzo, L. Fisiología.4ta ed. España: Elsevier. Science; 2011.
- 12.Masubuchi Y, Nakagawa Y, Ma J,Sasaki T, Yoritsuna Y, Kurose H, Kojima I, Shibata H. A Novel Regulatory Function of Sweet Taste-Sensing Receptor in Adipogenic Differentiation of 3T3-L1 Cells. Plos one.2013; 8(1): 1-12.

13. Hyman, M. Ultrametabolismo. 2da ed. Colombia: Editorial Norma; 2006.
14. Blundell J. The biology of appetite. Clin Appl Nutr. 1991; 1:21-31.
15. Adler E, Hoons M, Mueller K, Chandrashekar, Rybat N, Zuker C. De la langue au cerveau. La Rech. 2010; 443:48-51.
16. Matsunami H, Montmayeur J, Buck L.A Family of candidates taste receptors in human and mouse. Rev Nat. 2000; 404(6778): 601-03.
17. Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, Hara A, Mogami H, Nikolaev V, Lohse M, Shigemura N, Ninomiya Y, Kojima I. Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta-cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. PLoS one. 2009; 4(4): 106-27.
18. Tordoff M, Alleva A. Oral stimulation with aspartame increases hunger. Physiol Behav, 1990; 47(3): 555-59.
19. Tordoff M, Friedman M. Drinking saccharin increases food intake and preference: IV. Cephalic phase and metabolic factors. Appetite. 1989; 12:37-56.
20. Lavin J, French S, Read N. The effect of sucrose- and aspartame-sweetened drinks on energy intake, hunger and food choice of female, moderately restrained eaters. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997; 21(1):37-42.
21. Raben A, Vasilaras T, Moller A, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: Different effects on ad libitum food intake and body weight after ten weeks of supplementation in overweight subjects. Am J Clin Nutr .2002; 76: 721-29.
22. Malaisse W, Vanonderbergen A, Louchami K. Effects of Artificial Sweeteners on Insulin Release and Cationic Fluxes in Rat Pancreatic Islets. Rev Elsevier. 1998; 10(10): 727-33.
23. Anton S, Martin C y Han H. Effects of Stevia, aspartame and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. Rev Appetite 2010; 55(1): 37-43.
24. Norman G, Streiner D. Biostatistics The bare essentials. People's Medical Publishing House. 3ra ed. USA. Mc Graw -Hill; 2008

25. Zannini R, Araujo C, Martinez J. Use of diet sweeteners by adults in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil: a population-based study. *Cad Saúde Pública*. 2011; 27 (5):924-34.

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE TESIS

“Niveles de Insulina post ingesta de edulcorantes en adultos sanos”

Objetivo y contexto

En el presente trabajo se desea comparar los niveles de insulina post ingesta de edulcorantes en adultos sanos en relación a los niveles de insulina post ingesta de azúcar. Para ello se le asignara un grupo al azar, se le tomara una muestra basal de sangre, luego se requerirá que usted ingiera una de estas 5 soluciones: endulzada con aspartame, sucralosa, sacarina, estevióside o sacarosa. Posterior a la ingesta, se le tomaran 5 muestras de sangre seriadas en el lapso de 90 minutos.

La participación es totalmente voluntaria y usted puede retirarse en cualquier momento.

Riesgo de molestias

Usted sentirá un poco de incomodidad ya que debe presentarse en ayunas, además le tomarán 6 muestras de sangre en el lapso de 90 minutos

Beneficios

Usted recibirá los resultados de sus niveles de insulina

Confidencialidad

Los datos obtenidos serán completamente confidenciales, para lo cual se utilizará un código personal. Los datos serán usados para su manejo estadístico y difusión científica.

Costo de la participación

No hay ningún costo para el participante, es totalmente gratuito.

CONSENTIMIENTO

He leído la información, he tenido la oportunidad de hacer preguntas que han sido satisfactoriamente respondidas y al firmar manifiesto mi deseo de participar libre y voluntariamente en este estudio.

.....

FIRMA

NOMBRE:

DNI:

.....

RESPONSABLES DEL PROYECTO

PRUEBAS POST HOC A LOS 20 Y 30 MINUTOS

Prueba Post Hoc a los veinte minutos

Veinte

HSD de Tukey^{a,b}

Tipo de edulcorante	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Sacarina	5	6,660	
Sucralosa	5	7,180	
Estevióside	5	10,660	
Aspartame	5	17,340	17,340
Azúcar	4		23,725
Sig.		,140	,589

Prueba Post Hoc a los treinta minutos

Treinta

HSD de Tukey^{a,b}

Tipo de edulcorante	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Sacarina	5	5,800	
Sucralosa	5	6,080	
Estevióside	5	8,720	8,720
Aspartame	5	14,800	14,800
Azúcar	4		21,600
Sig.		,285	,059