



**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE GLICEMIA E INSULINEMIA DE  
AGUA DESTILADA CON SUCRALOSA EN RELACIÓN A UN  
CONTROL POSITIVO Y NEGATIVO EN INDIVIDUOS SANOS.**

Trabajo de investigación requisito para optar al Título de Cirujano Dentista

Alumna: Stephanie Fuentes Barros

Docente Guía: Dr. Ricardo Moreno Silva  
Cátedra de Patología Oral

Valparaíso - Chile  
2010

## DEDICATORIAS

A mis papás, que desde niña me fomentaron que nada es imposible. Que con esfuerzo y dedicación se pueden obtener grandes logros. Porque celebraron mis triunfos y me apoyaron en mis tristezas. Gracias a ellos he llegado a ser lo que soy.

A mi hermano Claudio y mi hermano Denis, porque sin ellos mis superaciones no tendrían sentido. Porque sin ellos, no podría haber realizado esta tesis. Gracias porque con ustedes he crecido y vivido con alegría cada momento de mis días.

A mi familia, porque siempre me tendieron una mano durante mis estudios. Porque cuando necesite de ayuda, siempre estuvieron dispuestos. Gracias por su apoyo incondicional.

A M<sup>a</sup> Gabriela y Carolina, porque son más que amigas, con ustedes he compartido mis mejores momentos. Porque son personas maravillosas. Gracias por estar SIEMPRE conmigo, porque hemos vivido tantos momentos maravillosos, que jamás las olvidaría.

A Vicente, por ser un amigo incondicional. Porque siempre has estado ahí para mí, y sobretodo por la gran alegría que me entregaste día a día en la Universidad. Gracias porque contigo aprendí a disfrutar de los buenos y malos momentos.

A Cristóbal, porque me enseñaste a ser cada día mejor, como persona y profesional. Porque contigo aprendí de que hay que luchar por lo que realmente nos importa. Gracias por todos esos buenos momentos que compartimos, los tendré siempre presente.

A mis amigas y amigos, que me enseñaron muchas cosas de la vida que no había descubierto. Porque cuando estaba triste, ahí estuvieron para alegrarme. Gracias por estos años inolvidables. Gracias Yeni, Sahl, Danitz, Ica, Anita, Jorge, Aaron, Leo, Pipe, Toño, Wood, Andree, Felipe, Danu, Xime, Vale S., Gianni, Cesar, Anto, Vale A.

A Don Carlos y a la Alejandrita, porque cuando pensaba que no tenía fuerzas para continuar, estuvieron dándome su apoyo con palabras de aliento. Gracias por todo su cariño, y porque se han convertido en personas muy importantes para mí.

A Don Miguel y la Sra. Rosita, por sus innumerables preocupaciones y el inmenso cariño que me han entregado durante este año. Gracias porque me han enseñado a valorar las cosas simples de la vida y a sonreír frente a las adversidades.

A todos los que estuvieron presente cuando los necesité, especialmente a los voluntarios de mi estudio, porque sin ellos esta tesis no se habría llevado a cabo. Gracias por su apoyo.

Stephanie

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Ricardo Moreno, por su constante preocupación y excelente disposición para llevar a cabo este trabajo de investigación.

Al Dr. Osvaldo Badenier, porque sin su comprensión, hoy no estaría escribiendo estas palabras.

A la Dra. Rosa Moya, por su buena voluntad y el apoyo que me entregó en forma desinteresada cada vez que la necesité.

A la Dra. Solange Baeza, por ser una excelente docente y por ayudarme cuando más lo necesitaba.

Al Dr. Luis Carrasco, por sus constantes palabras de aliento que me brindó

Al Dr. Gastón Zamora, porque me enseñó que la docencia es mucho más que simplemente enseñar.

Al Dr. Carlos López, porque ser un excelente docente y por apoyarme siempre.

Al Dr. Joaquín Jaramillo, porque me enseñó a ser más responsable y más fuerte.

A la Sra. Carmen Escobar y el Sr. Cristian Ahumada, por la excelente disposición que tuvieron desde el primer momento.

A todos los auxiliares de la Facultad, porque siempre me entregaron alegrías y me hicieron más amena la estadía.

Muchas gracias.

## INDICE

	<b>Página</b>
<b>I Introducción</b>	<b>1</b>
<b>II Marco teórico</b>	<b>3</b>
1. Anatomía	3
1.1 Lengua	3
1.2 Páncreas	6
1.3 Hígado	8
2. Sangre	10
2.1 Composición de la sangre	10
2.2 Examen de sangre	11
3. Endocrinología y Metabolismo	13
3.1 Funciones de las hormonas	13
3.2 Sistema de regulación hormonal por retroalimentación	14
3.3 Mecanismos patológicos de la enfermedad endocrina	14
4. Insulina y sus efectos metabólicos	15
4.1 Química de la insulina	15
4.2 La insulina y los hidratos de carbono	16
4.3 Glicemia y secreción de insulina	17
4.4 Glicemia y glucagón	18
5. Nutrición y genética	19
5.1 Sobrepeso y obesidad	19
5.2. Diabetes mellitus	19

6. Edulcorantes	20
6.1 Azúcar	20
6.2 Edulcorantes artificiales	21
7. Relación entre insulina liberada y sabor dulce	22
7.1 Relación entre insulina liberada y sabor	22
7.2 Ingestión de bebida dietética antes de una carga de glucosa	22
<b>III Hipótesis</b>	<b>23</b>
<b>IV Objetivos</b>	<b>23</b>
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
<b>V Materiales y métodos</b>	<b>24</b>
Diseño de la investigación	24
Población en estudio	24
Recolección de los datos	25
Experimentación propiamente tal	26
Análisis estadístico	27
<b>VI Resultados</b>	<b>28</b>
Análisis descriptivo	28
Análisis inductivo	29
<b>VII Discusión</b>	<b>36</b>
<b>VIII Conclusiones</b>	<b>38</b>
<b>IX Sugerencias</b>	<b>39</b>
<b>X Resumen</b>	<b>40</b>
<b>XI Referencias bibliográficas</b>	<b>41</b>

## **I. INTRODUCCIÓN**

Todos los días nos enfrentamos, por los diversos canales de comunicación, a reportes de carácter científico y otros no tanto que nos señalan que el sobrepeso, la obesidad y la diabetes se instalan como las “epidemias del siglo XXI”.

Los estilos de vida más sedentarios por un lado y la dieta rápida y desbalanceada por el otro, con un acceso barato e ilimitado a las grasas y muy especialmente a los carbohidratos, están causando estragos en las sociedades donde esta forma de vivir es común.

En Chile, la incidencia de todas estas alteraciones van en aumento y cada vez a edades más tempranas, según la 1º encuesta nacional de salud del MINSAL del año 2003, en relación al estado nutricional de la población se determinó que el 37,8% de la sufre de sobrepeso, el 22% padece de obesidad, y el 1,3% posee obesidad mórbida. Mientras que, en cuanto a la diabetes el 4,2% de los chilenos tiene esta patología.

Por otra parte, existe una “industria multinacional” tácitamente montada que se dedica precisamente a “ayudar” a todos aquellos que presentan estas alteraciones. Industria que incluye conglomerados farmacéuticos, de la fabricación de alimentos, e incluso de la promoción de estilos de vida más saludable como gimnasios y spa, que constantemente nos bombardean de nuevas terapias farmacológicas, nuevos alimentos ligh o bajos en calorías o nuevos programas gimnásticos que nos harán bajar de peso y lograr el estado de salud que todos deseamos.

Pero la realidad nos golpea drásticamente: estos problemas lejos de disminuir, aumentan y aumentan, y se vuelven cada vez más serios y la “industria contra el sobrepeso, la obesidad y la diabetes” saca más y más créditos económicos de esto.

Dentro de los productos farmacéuticos que desde hace muchos años nos han prometido luchar contra esas “calorías innecesarias” y sin dejar de experimentar “el placer organoléptico” que nos generan los sabores dulces, están los edulcorantes artificiales.

De diversas estructuras químicas, la sacarina sódica, los ciclamatos, el sorbitol, el xilitol, el aspartame y últimamente la sucralosa nos han dado la posibilidad de seguir disfrutando de los sabores dulces, librándonos supuestamente de las “indeseables calorías”.

Pero, más y más se consumen los edulcorantes en todo tipo de alimentos y aún así la gente sigue engordando, poniéndose resistente a la insulina o diabético en forma irremediable.

De esta observación surge nuestra pregunta de investigación: ¿el uso de edulcorantes en dosis habituales genera algún cambio en los niveles sanguíneos de glucosa o de insulina?.

Nosotros a priori y teóricamente esperamos un leve aumento de la glicemia ante el consumo de azúcar (sacarosa) como edulcorante y ello debiera generar un pequeño incremento como respuesta a esta mayor disponibilidad de glucosa en la sangre. Supuestamente y como se esperaría en una hipótesis nula, no debiésemos tener cambios con un edulcorante diferente a la sacarosa.

Pero en nuestra investigación de marco teórico hemos encontrado evidencia de inducción nerviosa de secreción de insulina por el puro hecho de sentir un sabor dulce (Brown et al., 2009) en animales de experimentación. ¿Esto ocurrirá en humanos?.

Teorizando al respecto podríamos hacer la siguiente asociación de ideas: Si usamos un edulcorante artificial para endulzar un agua de bebida y si se presenta una estimulación nerviosa para la secreción de insulina sin aumento real de la glicemia, ello nos podría generar una caída de la glicemia generándonos una sensación de hambre posterior.

¿Podrá ser este el efecto “rebote” que experimentan las personas que usan edulcorantes artificiales, que luego terminan “comiéndoselo todo”? ¿Podrá generar esta situación resistencia a la insulina?.

Dentro de la práctica odontológica nos enfrentamos frecuentemente a pacientes con estos problemas sistémicos. Si bien, en la mayoría de los casos las acciones clínicas se llevan a cabo sin complicaciones, muchas veces nos vamos a enfrentar a situaciones en que el proceso no se da con total regularidad, como es el caso de alguna crisis hipoglicémica o hiperglicémica.

Como sabemos, es mucho mas importante prevenir que curar, por lo que el objetivo de este estudio es comparar los niveles de glicemia e insulinemia, antes y después de administrar sucralosa, y ver así, si es el sabor dulce el que puede alterar los niveles de glicemia e insulinemia, o si realmente los edulcorantes artificiales son seguros en nuestros pacientes.

Además, si los resultados fuesen positivos, establecer este estudio como base para la realización de estudios posteriores, por ejemplo, bloqueando los receptores del gusto, y así analizar si aún así se altera la glicemia e insulinemia.

## **II. MARCO TEORICO**

### **1. ANATOMÍA**

La cavidad oral esta limitada anteriormente por las arcadas gingivodentales, superiormente por el paladar, e inferiormente por el suelo de boca, en el cual sobresale la lengua. Posteriormente, la cavidad bucal comunica con la faringe por el istmo de las fauces (Rouviere & Delmas, 2005). A continuación se describirá la anatomía.

#### **1.1 Lengua**

La lengua ocupa la parte medial del suelo de la cavidad bucal. Irregularmente ovalada, gruesa en su extremidad posterior, la lengua esta aplanada de superior a inferior. Su cara dorsal, sus bordes, su vértice y la parte anterior de su cara inferior están revestidos por la mucosa y son libres en la cavidad bucal. En el resto de su extensión, que constituye la raíz de la lengua, recibe vasos y nervios, y se sujeta mediante numerosos músculos al hueso hioides, a la mandíbula, al paladar y a la apófisis estiloides.

Es un órgano muscular y mucoso. La mucosa lingual recorre toda su parte libre, y en ella se sitúa el órgano del gusto. A través de sus músculos, la lengua esta dotada de una gran movilidad, gracias a la cual interviene en la masticación, deglución y fonación (Rouviere & Delmas, 2005).

**a) Congifuración externa:** La parte libre de la lengua presenta dos caras, dos bordes y un vértice (Anexo 1, figura I) (Rouviere & Delmas, 2005):

**a.1) Cara superior o dorso de la lengua:** Dividida en dos partes por un surco en forma de “V” abierto hacia delante.

- Parte bucal o anterior: Superficie irregular, que posee las papilas linguales, que según su forma son: filiformes, fungiformes y caliciformes.
- Parte faríngea o posterior: Superficie irregular y ondulada con protuberancias.

**a.2) Cara inferior:** Está recubierta por una mucosa lisa y delgada. Presenta:

- Surco del dorso de la lengua.
- Frenillo lingual.
- Dos rodetes longitudinales, situados a ambos lados del canal medio.
- Venas satélites del nervio hipoglosos.
- Canales laterales.

**a.3) Bordes:** Se van adelgazando de posterior a anterior. En su extremo posterior, se observan las papilas foliadas, constituidas por una serie de pequeños repliegues verticales paralelos.

**a.4) Vértice:** Excavado por un surco medio, por el cual se continúa con la cresta media de la cara inferior.

**b) Constitución:** La lengua esta constituida por esqueleto, músculos y mucosa (Rouviere & Delmas, 2005):

**b.1) Esqueleto de la lengua:** Formado por el hueso hioides, la membrana hioglosa y el tabique lingual.

**b.2) Músculos de la lengua:** Se compone de 17 músculos, de los cuales 8 son pares y solo 1, el músculo longitudinal superior, es impar. Estos son (Anexo 1, figura II):

- Músculo geniogloso.
- Músculo longitudinal inferior.
- Músculo hiogloso.
- Músculo estilogloso.
- Músculo palatogloso.
- Músculo amigdalogloso.
- Porción glossofaríngea del músculo constrictor superior de la faringe.
- Músculo transverso de la lengua.
- Músculo longitudinal superior.

**b.3) Mucosa de la lengua:** Constituida por un epitelio pavimentoso estratificado y por una dermis espesa y densa, denominada aponeurosis lingual.

**c) Vasos y nervios** (Rouviere & Delmas, 2005):

**c.1) Arterias:** La mayoría proceden de la arteria lingual. También recibe algunas ramificaciones de la arteria palatina ascendente.

**c.2) Venas:** La sangre venosa drena en las venas profundas de la lengua, satélites de la arteria lingual, y sobretodo en las venas linguales.

**c.3) Vasos linfáticos:** Los vasos linfáticos del vértice de la lengua drenan en los nódulos linfáticos submentonianos; y los del cuerpo de la lengua se dividen en: Marginales, basales y centrales.

**c.4) Nervios:** Se encuentran los:

- Nervios motores, proceden del nervio hipogloso y glossofaríngeo.
- Nervios sensitivos, proceden de los nervios lingual, glossofaríngeo y vago.

**d) La lengua y el gusto:** En la lengua se localizan los receptores gustativos, por lo que puede definirse como el órgano del gusto.

Tres nervios craneales se reparten la transmisión de las sensaciones gustativas (Anexo 1, figura III), los cuales son (Rouviere & Delmas, 2005):

- Nervio lingual.
- Nervio glossofaríngeo.
- Nervio vago.
- Nervio intermedio, a través de sus fibras asociadas al nervio lingual.

Hay que tener presente que sus terrenos se yuxtaponen y que el nervio lingual es solamente conductor de las verdaderas fibras gustativas, que pertenecen al nervio intermedio, al cual llegan por la cuerda del tímpano.

El *nervio lingual*, proporciona toda la inervación sensitiva, pero no sensorial de la lengua, por lo que, transporta las sensaciones de presión, tacto, calor, frío, y dolor.

Las fibras del *nervio intermedio* que están asociadas al nervio lingual transportan las sensaciones acidas o saladas. Sus receptores están, sobre todo en los bordes de la lengua, son menos numerosos en el dorso y se extienden hasta el surco terminal en los espacios situados entre las papilas gustativas.

El territorio del *nervio glossofaríngeo* comprende las papilas caliciformes y se extiende hasta la epiglotis y probablemente hasta la pared faríngea. Este nervio, regula la recepción y transporte de las sensaciones gustativas de tipo discriminativo, es decir, las que permiten reconocer el sabor de los alimentos.

Los receptores del *nervio vago* están constituidos por las terminaciones libres del nervio laríngeo superior y por las fibras del nervio vago que forman, junto con el nervio glossofaríngeo, el plexo faríngeo.

En la lengua, la sensación gustativa toma su punto de partida a nivel de los botones gustativos. Sin embargo la percepción de los cuatro sabores básicos: ácido, salado, dulce y amargo, no está distribuida uniformemente. La sensibilidad gustativa parece depender de la densidad de las papilas, de la riqueza de su inervación, de su variedad morfológica, y del número de botones que posean (Anexo 1, figura IV).

Cabe señalar que las zonas vasculares situadas debajo de los botones gustativos presentan células endoteliales muy ricas en enzimas y se tiende a aceptar, cada día más, que la gran variedad de sensaciones gustativas posibles se encuentra ligada a fenómenos enzimáticos (Bouchet & Cuilleret, 1988).

En términos fisiológicos, la membrana de la célula gustativa está cargada negativamente en su interior. Una sustancia con sabor hace que se pierda relativamente el potencial negativo despolarizando la célula. El primer estímulo gustativo hace que las fibras nerviosas produzcan una descarga, con lo cual se transmite una señal inmediata potente y una señal continua más débil durante el tiempo en el que dure el estímulo. Existen dos tipos de mecanismos (Levy et al., 2006):

- *Receptor ionotrópicos*: Para sabor salado y ácido (Na y H<sup>+</sup>). Si estos iones entran en la célula receptora, esta se despolariza, lo que abre canales de calcio, que van a liberar neurotransmisores, iniciando así la transmisión nerviosa, que será interpretada en el cerebro.
- *Acoplados a proteína G*: Sabor dulce y amargo. Receptores acoplados a proteína G, que por vía del AMPc, la "molécula del sabor" activa un receptor externo, lo que abre los canales de calcio y se liberan neurotransmisores.

La información de la parte anterior de la lengua va por el nervio facial; la de la parte posterior y el paladar por el nervio glossofaríngeo; y la faríngea por el nervio vago (Anexo 1, figura III). A través de ellos llegamos al núcleo del tracto solitario, de ahí la información pasa al tálamo y por último a la corteza cerebral, en sus regiones frontal y parietal, donde se procesa la información y se hace consciente (Levy et al., 2006).

## **1.2 Páncreas**

Órgano impar que ocupa una posición profunda en el abdomen, adosado a su pared posterior a nivel de la primera y segunda vértebras lumbares junto a las suprarrenales, por detrás del estómago.

Tiene forma cónica con un proceso unciforme medial e inferior.

Mide entre 20 y 30 cm. de longitud, tiene un ancho de 4 cm. y un grosor de 5 cm. Pesa aproximadamente 30 grs.

La cabeza se localiza en la concavidad del duodeno (asa duodenal) formada por la segunda porción del duodeno (Rouviere & Delmas, 2005).

**a) Configuración externa:** (Anexo 1, figura V) (Rouviere & Delmas, 2005):

**a.1) Cabeza:** Dentro de la curvatura duodenal, medial y superior.

**a.2) Proceso unciforme:** Posterior a los vasos mesentéricos superiores, mediales e inferior.

**a.3) Cuello:** Anterior a los vasos mesentéricos superior. Posterior a él se crea la vena porta. A la derecha de la cabeza.

**a.4) Cuerpo:** Continúa posterior al estómago hacia la derecha y ascendiendo.

**a.5) Cola:** Termina tras pasar entre las capas del ligamento esplenorenal. La única parte del páncreas intraperitoneal.

**a.6) Conducto pancreático (conducto de Wirsung):** Empieza en la cola dirigiéndose a la derecha por el cuerpo. En la cabeza cambia de dirección a inferior. En la porción inferior de la cabeza se une al conducto colédoco acabando en la ampolla hepatopancreática o de Vater que se introduce en el duodeno descendente.

**a.7) Conducto pancreático accesorio (conducto de Santorini):** Se forma de dos ramas; la 1ª proveniente de la porción descendente del conducto principal y la 2ª del proceso unciforme.

**b) Constitución:** Compuesto por dos tipos de tejidos (Rouviere & Delmas, 2005):

**b.1) Los acinos:** Secretan jugos digestivos al duodeno.

**b.2) Los islotes de Langerhans:** Carecen de medios para vaciar su secreción al exterior, y que secretan insulina y glucagón directamente a la sangre.

El páncreas tiene de 1 a 2 millones de islotes de Langerhans, cada uno con 0,3 mm. De diámetro y dispuesto alrededor de pequeños capilares en los que sus células secretan las hormonas.

Los islotes contienen tres tipos principales de células: alfa, beta y delta.

**c) Funciones:** Es una glándula mixta, que tiene dos funciones (Rouviere & Delmas, 2005):

**c.1) Función endocrina:** Es la encargada de producir y segregar dos hormonas importantes, la insulina y el glucagón, a partir de los Islotes de Langerhans, que consisten en cúmulos de células secretoras de estas hormonas. Estos tipos de células son los siguientes:

- Células alfa: Son aproximadamente el 25% del total de las células, y se distribuyen en forma periférica. Estas células sintetizan y secretan glucagón, El glucagón aumenta los niveles de glucosa sanguínea al estimular la formación de este carbohidrato a partir del glicógeno almacenado en hepatocitos. También ejerce efecto en el metabolismo de grasas y proteínas. La liberación del glucagón es inhibida por la hiperglicemia.
- Células beta: Constituyen aproximadamente el 60% de todas las células, y están situadas en el centro de cada islote. Éstas sintetizan y secretan insulina, hormona que libera el nivel de glucosa en la sangre, facilitando el uso de glucosa por parte de las células, y retirando el exceso de glucosa que se almacena en el hígado en forma de glicógeno.
- Células delta: Corresponden a un 10% del total de las células, y secretan somatostatina, hormona que regularía la producción y liberación de la insulina a través de las células beta, y la producción y liberación de glucagón por las células alfa.
- Polipéptido pancreático: Célula de escasa cantidad y su función es incierta.

**c.2) Función exocrina:** Consiste en la producción del jugo pancreático que se vuelca en la segunda porción del duodeno a través de dos conductos excretores: uno principal llamado Conducto de Varg y otro accesorio llamado Conducto de Maihem. Además regula el metabolismo de las grasas. El jugo pancreático esta formado por agua, bicarbonato, y numerosas enzimas digestivas, como la Tripsina y la Quimiotripsina que digieren proteínas, la Amilasa que digiere polisacáridos, la Lipasa que digiere triglicéridos o lípidos, la Ribonucleasa que digiere ARN y la Desoxirribonucleasa que digiere ADN (Rouviere & Delmas, 2005).

Las estrechas interrelaciones entre los tipos celulares en los islotes de Langerhans permiten un control de algunas hormonas por las otras hormonas. Es así, que la insulina inhibe la secreción del glucagón, y la somatostatina inhibe la secreción tanto de insulina como del glucagón (Rouviere & Delmas, 2005).

### **1.3 Hígado**

El hígado está situado en la región del hipocondrio, parte superior derecha de la cavidad abdominal, llenando el espacio de la cúpula diafragmática, donde puede alcanzar la quinta costilla. Se encuentra debajo del diafragma, por encima del estómago, el riñón derecho y los intestinos. Se relaciona con el corazón a través del centro frenito, a la izquierda de la cava inferior.

El hígado, es un órgano de color marrón rojizo oscuro, de consistencia blanda y depresible, que pesa alrededor de 1,3 Kg., y se considera la glándula más voluminosa de la anatomía y una de las más importantes, en cuanto a la actividad metabólica del organismo.

Su forma se compara con la mitad superior del ovoide horizontal, de gran extremo derecho, alargado transversalmente, y está recubierto por una capsula fibrosa, sobre la cual se aplica el peritoneo, parte de la superficie del hígado.

Mide aproximadamente uno 28 por 15 cm. En sentido anteroposterior, y 8 cm. De espesor a nivel del lóbulo derecho. Pesa aproximadamente 1.500 grs. (Rouviere & Delmas, 2005).

**a) Configuración externa:** Está dividido en cuatro lóbulos (Anexo 1, figura VI) (Rouviere & Delmas, 2005):

**a.1) Lóbulo derecho:** Está situado a la derecha del ligamento falciforme.

**a.2) Lóbulo izquierdo:** Extendido sobre el estómago y situado a la izquierda del ligamento falciforme.

**a.3) Lóbulo cuadrado:** Visible solamente en la cara inferior del hígado, se encuentra limitado por el surco umbilical a la izquierda, el lecho vesicular a la derecha y el hilio del hígado por detrás.

**a.4) Lóbulo caudado o de Spiegel:** Situado entre el borde posterior del hilio hepático por delante, la vena cava por detrás.

**b) Circulación sanguínea:** La circulación hepática es de naturaleza centrípeta y está formada por el sistema porta y la arteria hepática. El sistema porta constituye el 70-75 por ciento del flujo sanguíneo (15 ml/min.) y contiene sangre poco oxigenada y rica en nutrientes proveniente del tracto gastrointestinal y del bazo. La circulación general depende de la arteria hepática, rama del tronco celíaco que contiene la sangre oxigenada (irrigación nutricia) (Rouviere & Delmas, 2005).

**c) Funciones:** El hígado regula la mayoría de los niveles de sustancias químicas de la sangre y excreta un producto llamado bilis, que ayuda a degradar las grasas, preparándolas para continuar su digestión y absorción. Toda la sangre que sale del estómago y los intestinos pasa a través del hígado. El hígado procesa esta sangre y degrada los nutrientes y drogas de la sangre en formas más fáciles de usar para el resto del cuerpo. Se han identificado más de 500 funciones vitales relacionadas con el hígado.

Entre las funciones más conocidas se incluyen (Rouviere & Delmas, 2005):

**c.1) Producción de bilis:** Que ayuda a eliminar los desechos y a descomponer las grasas en el intestino delgado durante la digestión.

**c.2) Metabolismo de los carbohidratos:**

- Gluconeogénesis, que es la formación de glucosa a partir de ciertos aminoácidos, lactato y glicerol.
- Glucogenólisis, que es la fragmentación de glucógeno para liberar glucosa en la sangre.
- Glucogenogénesis, que es la síntesis de glucógeno a partir de glucosa.

**c.3) Eliminación de insulina y otras hormonas.**

**c.4) Metabolismo de los lípidos:** Ya que actúa en la síntesis del colesterol y la producción de triglicéridos.

**c.5) Síntesis de proteínas:** Como la albúmina y las lipoproteínas.

**c.6) Síntesis de los factores de la coagulación:** Como el fibrinógeno, protrombina, globulina aceleradora, proconvertina, el factor antihemolítico B y el factor Stuart-Prower.

**c.7) Desintoxicación de la sangre:** Neutraliza toxinas, fármacos y la hemoglobina.

**c.8) Transformación del amonio en urea.**

**c.9) Depósito de múltiples sustancias:** Glucosa en forma de glicógeno, vitamina B12, hierro, cobre.

Cuando el hígado degrada sustancias nocivas, se excretan hacia la bilis o la sangre. Los subproductos biliares entran en el intestino y finalmente se eliminan del cuerpo en forma de heces. Los subproductos sanguíneos son filtrados por los riñones y se eliminan del cuerpo en forma de orina (Rouviere & Delmas, 2005).

## **2. SANGRE**

La sangre es un tejido conectivo fluido de color rojo característico por la presencia de la hemoglobina, contenida en los eritrocitos.

Representa aproximadamente el 7% del peso del cuerpo humano, es así, que se considera que la volemia en un adulto es de aproximadamente 4 - 5 litros, de los cuales, 2,7 - 3 litros son plasma sanguíneo.

Es impulsada por el corazón, y circula a través de los vasos sanguíneos con un movimiento perpetuo y pulsátil, unidireccionalmente, transportando oxígeno, alimentos y productos de desechos (Guyton & Hall, 2005).

### **2.1 Composición de la sangre**

Se compone de células y componente extracelulares, estas dos fracciones tisulares vienen representadas por (Guyton & Hall, 2005):

**a) Elementos figurados** (Anexo 1, figura VII) Elementos semisólidos y corpúsculos representados por células y componentes derivados de células, que se encuentran suspendidos en el plasma sanguíneo, y constituyen alrededor de un 45% de la sangre.

Son variados en tamaño, estructura y función. Son (Guyton & Hall, 2005):

**a.1) Glóbulos rojos, hematíes o eritrocitos:** Constituyen aproximadamente el 96% de los elementos figurados. Sus valores normales son:

- Mujer → 4.800.000 por  $\text{mm}^3$  de sangre.
- Hombre → 5.400.000  $\text{mm}^3$  de sangre.

Tienen forma de disco bicóncavo, deprimido en el centro. Los glóbulos rojos maduros carecen de núcleo y orgánulos, porque lo expulsan en la medula ósea antes de entrar al torrente sanguíneo, contienen algunas vías enzimáticas y su citoplasma está ocupado casi en su totalidad por la hemoglobina, proteína encargada del transporte de oxígeno y dióxido de carbono.

En su membrana plasmática se encuentran las glicoproteínas que definen a los distintos grupos sanguíneos y otros identificadores celulares (Guyton & Hall, 2005).

**a.2) Glóbulos blancos o leucocitos:** Forman parte de los efectores celulares del sistema inmunológico, siendo células con capacidad migratoria, las cuales utilizan la sangre como vehículo para acceder a diferentes partes. Secretan anticuerpos, lo que les permite destruir agentes infecciosos y células infectadas.

Su conteo normal es entre 4.500 y 11.500 por  $\text{mm}^3$  de sangre, y según sus características microscópicas de su citoplasma y su núcleo se dividen en:

- Granulocitos o polimorfonucleares: Poseen núcleo polimorfo y numerosos gránulos en su citoplasma, entre ellos encontramos:
  - Neutrófilos: 2.500 – 7.500 por  $\text{mm}^3$  de sangre.
  - Basófilos: 0,1 – 1,5 por  $\text{mm}^3$  de sangre.
  - Eosinófilos: 50 – 500 por  $\text{mm}^3$  de sangre.

- Agranulocitos o monomorfonucleares: Poseen núcleo redondeado y no poseen gránulos en su citoplasma, y son:
  - Monocitos: 1.300 – 4.000 por mm<sup>3</sup> de sangre.
  - Linfocitos: 150 – 900 por mm<sup>3</sup> de sangre.
    - Linfocitos B → Encargados de la inmunidad humoral.
    - Linfocitos T → Reconocen y destruyen células infectadas.

**a.3) Plaquetas o trombocitos:** Son fragmentos celulares pequeños (2 – 3  $\mu$ m de diámetro), ovales y sin núcleo. Se producen en la médula ósea a partir de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos quedando libres en la circulación sanguínea. Su valor de conteo normal es entre 150.000 – 450.000 plaquetas por mm<sup>3</sup> de sangre. Su función es bloquear las lesiones que pueden afectar a los vasos sanguíneos, contribuyendo al proceso de coagulación (hemostasia).

**b) Plasma:** Es la porción líquida de la sangre. Fluido translúcido y amarillento, de sabor salado, y es más denso que el agua. Es matriz extracelular de los elementos figurados.

Es esencialmente una solución acuosa, de composición compleja, conteniendo un 91% agua, aminoácidos, enzimas, anticuerpos, urea, gases en disolución, sales, minerales, glucosa, hormonas, proteínas (albúminas y globulinas), algunos lípidos (colesterol) y sustancias inorgánicas como: sodio, potasio, cloruro de calcio, carbonato y bicarbonato. Su volumen plasmático total se considera aproximadamente entre 40 – 50 Lts/Kg. peso. Además de transportar las células de la sangre, también lleva los alimentos y sustancias de desechos recogidas por las células (Guyton & Hall, 2005).

## **2.2 Examen de sangre**

Es un análisis de laboratorio realizado en una muestra de sangre que usualmente es extraída de la vena de un brazo usando una jeringa, o vía pinchazo de dedo. Los exámenes de sangre son usados para determinar estados fisiológicos y bioquímicos, tales como, una enfermedad, contenido mineral, eficacia de drogas y función de los órganos.

La venopunción es útil porque es una manera relativamente no invasiva para obtener células, y plasma del cuerpo para el análisis. Puesto que el estado de la circulación sanguínea es afectado por muchas condiciones médicas, los exámenes de sangre, son el examen médico más común que se realiza (Chocarro & Venturini, 2006).

**a) Extracción:** Están a cargo de esta maniobra las enfermeras, los químicos farmacobiólogos, los químicos bacteriólogos parasitólogos y los flebotomistas. Sin embargo, en situaciones de urgencia, los paramédicos y los médicos a veces lo hacen.

Se extrae sangre (entre 5 a 25 ml.) generalmente con la técnica de Venopunción (Anexo 1, figura VIII), la cual consiste en extraer sangre del pliegue interno del codo o del dorso de la mano (Chocarro & Venturini, 2006).

Para ello, los pasos a seguir son (Chocarro & Venturini, 2006):

- El operador debe colocarse guantes de látex.
- Desinfectar el sitio de punción con algún antiséptico al paciente.
- Envolver una banda elástica alrededor de la parte superior del brazo del paciente y pedirle que empuñe la mano, con el fin de aplicar presión en el área, y así, la vena se llene de sangre.
- El operador ubica la vena e introduce suavemente una aguja hipodérmica, generalmente de calibre 21, con un ángulo de 45° y luego se reorienta paralelamente una vez que está en la luz del vaso sanguíneo.
- Extraer suavemente la sangre, la cual luego es colocada en un frasco de vidrio hermético, que se rotula con los datos del paciente.
- Retirar la banda elástica del brazo del paciente.
- Extraer la aguja de la vena, y colocar en el sitio de punción un algodón estéril con cinta adhesiva para detener el sangrado.
- La preparación puede variar de acuerdo al tipo de examen.

**b) Tipos de examen de sangre:** Existen diversos tipos de exámenes, que son (Chocarro & Venturini, 2006):

**b.1) Análisis bioquímico:** Las pruebas analíticas metabólicas básicas miden: sodio, potasio, cloro, bicarbonato, BUN (nitrógeno ureico en la sangre), magnesio, creatinina y la glucosa, y a veces, incluye el calcio. La medición de la glucosa, colesterol y la detección de enfermedades de transmisión sexual, requieren de ayuno (no consumo de alimento 8 – 12 horas antes del examen) Mayormente, se obtiene la sangre de la vena del paciente.

Los rangos normales son (Anexo 1, tabla I):

**b.2) Perfiles moleculares:** Entre ellos encontramos:

- Proteínas:
  - Electroforesis de proteína.
  - Western Blot.
  - Pruebas de función hepática.
- Proteínas anticuerpo:
  - Serología.
  - Prueba de Wassermann.
  - Prueba de ELISA.
  - Prueba de Coombs.
- Otros:
  - Reacción en cadena de la polimerasa (ADN).
  - Northern blot.

**b.3) Evaluación celular:** Entre estas encontramos:

- Conteo completo de la sangre.
- Hematocrito y volumen corpuscular medio.

### **3. ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO**

La práctica de la endocrinología está íntimamente vinculada al marco conceptual del conocimiento de la secreción hormonal, la acción hormonal y los principios de los sistemas de control por retroalimentación. (Harrison et al., 16ª edición).

Las hormonas se dividen en cinco grupos (Harrison et al., 2008):

- a) **Derivadas de aminoácidos:** Dopamina, catecolaminas, hormona tiroidea.
- b) **Neuropéptidos pequeños:** Hormona liberadora de gonadotropina, hormona liberadora de tirotropina, somatostatina, vasopresina.
- c) **Grandes proteínas:** Insulina, Hormona luteinizante, PTH.
- d) **Hormonas esteroideas:** Cortisol y estrógenos.
- e) **Derivadas de vitaminas:** Retinoides (Vit. A) y vitamina D.

En adelante, hablaremos en todo aquello relacionado con la insulina, hormona relevante en nuestro estudio (Harrison et al., 2008).

**a) Secreción, transporte y degradación de las hormonas peptídicas:** La concentración circulante de una hormona depende de su velocidad de secreción y de su vida media en la circulación. Tras el procesamiento de la proteína, las hormonas peptídicas se almacenan en gránulos de secreción. Cuando los gránulos maduran se sitúan bajo la membrana plasmática, a la espera de su inminente liberación hacia la circulación. En la mayoría de los casos, el estímulo para la secreción de la hormona consiste en un factor de liberación o una señal nerviosa que induce rápidos cambios de las concentraciones intracelulares de calcio, haciendo que los gránulos de secreción se fusionen con la membrana plasmática y liberen su contenido hacia el medio ambiente extracelular y al torrente sanguíneo (Harrison et al., 2008).

#### **3.1 Funciones de las hormonas**

Las funciones se dividen en tres áreas generales (Harrison et al., 2008):

**a) Crecimiento y diferenciación:** En él intervienen hormonas y factores nutritivos.

**b) Mantenimiento de la homeostasis:** Las más importantes son las siguientes:

- Hormona tiroidea: Controla el 25% del metabolismo basal de los tejidos.
- Cortisol: Que tiene efecto propio y sobre otras hormonas.
- PTH: Que regula los niveles de calcio y fósforo.
- Vasopresina: Que regula la osmolaridad sérica a través del control de la eliminación renal de agua libre.
- Insulina: Que mantiene la euglicemia en ayunas y postprandial.

En respuesta al ayuno y a la caída de la glicemia, la secreción de insulina se inhibe, lo que hace que disminuya la captación de glucosa y aumenten la glucógenolisis, la lipólisis, la proteólisis y la gluconeogenesis para movilizar los depósitos de energía. Cuando se desarrolla una hipoglicemia, se pone en marcha una respuesta orquestada de contrarregulación en la que el glucagón y la adrenalina estimulan rápidamente la glucogenolisis y la gluconeogenesis, mientras que la GH y el cortisol actúan a lo largo de varias horas para elevar los niveles de glucosa y oponerse a la acción de la insulina (Harrison et al., 16ª edición).

**c) Reproducción:** Implica la interrelación de múltiples hormonas, fenómeno ilustrado por los cambios hormonales que tienen lugar en el ciclo menstrual de 28 días.

### **3.2 Sistemas de regulación hormonal por retroalimentación**

El control por retroalimentación, tanto positivo como negativo, es una característica fundamental de los sistemas endocrinos.

Existen principalmente aquellos ejes hipotalámicos-hipofisarios-hormonales, con retroalimentación negativa, proceso que mantiene los niveles hormonales dentro de ciertos límites. Aunque también existe la retroalimentación en donde no interviene la hipófisis, por ejemplo, la inhibición en la secreción de insulina por la glucosa.

Estos sistemas de retroalimentación se superponen a los ritmos hormonales implicados en la adaptación al entorno, es decir, el cambio estacional, la sucesión diaria del ciclo luz-oscuridad, el sueño, las comidas, y el estrés, son ejemplos de los muchos acontecimientos ambientales que influyen en los ritmos hormonales.

Los trastornos del ritmo del sueño pueden alterar la regulación hormonal, como es el caso, en donde una falta de sueño, produce una resistencia leve a la insulina y la hipertensión, problemas que son reversibles por lo menos en el corto plazo (Harrison et al., 2008).

### **3.3 Mecanismos patológicos de la enfermedad endocrina**

Las enfermedades endocrinas se dividen en (Harrison et al., 2008):

**a) Exceso hormonal:** Pueden deberse a la proliferación neoplásica de las células endocrinas, a trastornos inmunitarios o a la administración excesiva de las hormonas.

**b) Deficiencia hormonal:** Pueden atribuirse a la destrucción de las glándulas debida a autoinmunidad, cirugía, infección, inflamación, infarto, hemorragia o infiltración tumoral. Además las mutaciones de varias hormonas, receptores hormonales, factores de transcripción, enzimas y canales también pueden provocar deficiencias hormonales.

**c) Resistencia a las hormonas:** Gran parte de los síndromes de resistencia grave a las hormonas se deben a defectos hereditarios de los receptores de membrana, de los receptores nucleares o de las vías por las que se trasladan las señales de los receptores. Estos trastornos se caracterizan porque la acción de la hormona es deficitaria pese a la elevación de sus niveles.

## **4. INSULINA Y SUS EFECTOS METABOLICOS**

La insulina fue aislada por primera vez del páncreas en 1922. Históricamente la insulina se ha relacionado con el “azúcar de la sangre”, y ejerce efectos sobre el metabolismo de hidratos de carbono, metabolismo de las grasas y de proteínas.

La secreción de la insulina aumenta con los alimentos, especialmente con los carbohidratos, en menor medida con las proteínas, y muy poco en el caso de las grasas. Ésta a su vez, tiene importancia en el almacenamiento del exceso de sustancias energéticas, en el caso de los carbohidratos hace que se almacene en forma de glicógeno en el hígado, músculos y tejido adiposo. Además el exceso de carbohidratos que no puede almacenarse como glicógeno, se convierte en grasas por estimulación insulínica. En el caso de las proteínas, ejerce un efecto directo promoviendo la captación de aminoácidos por las células y su conversión en proteínas. Además inhibe la degradación de las proteínas ya existentes en las células. (Harrison et al., 2008)

### **4.1 Química de la insulina**

La insulina es una proteína pequeña. Compuesta por dos cadenas de aminoácidos, conectadas por puentes disulfuro. Cuando se separan las dos cadenas de aminoácidos, se pierde la actividad funcional de la molécula (Anexo 1, figura IX).

Cuando se secreta la insulina a la sangre, circula prácticamente en forma libre; tiene una vida media plasmática de 6 minutos, de forma que se elimina de la circulación en 10 a 15 minutos. Excepto la porción de la insulina que se combina con los receptores de las células diana, el resto se degrada por la enzima insulinasa, principalmente en el hígado, y en menor medida en los riñones y los músculos, y muy poco en la mayoría de los tejidos restantes.

Para iniciar sus efectos sobre las células diana, la insulina se liga primero a una proteína receptora de membrana. Es el receptor activado, no la insulina, el que causa los efectos ulteriores.

El receptor de la insulina es una combinación de cuatro subunidades que se mantienen unidas por enlaces disulfuros, dos subunidades alfa situadas en la pared externa de la membrana y dos subunidades beta que atraviesan la membrana, haciendo relieve hacia el citoplasma celular. La insulina se liga a las subunidades alfa, pero debido a los enlaces con las subunidades beta, las que hacen relieve hacia el interior de las células se autofosforilan (Harrison et al., 2008).

Los efectos finales de la estimulación insulínica al unirse a los receptores de las membranas son claros, y son (Harrison et al., 2008):

- a) El 80% de las células del cuerpo se vuelven muy permeables a la glucosa, especialmente en las células musculares y los adipositos. Este aumento de la permeabilidad permite una rápida entrada de la glucosa al interior de las células, la cual se fosforila rápidamente y se convierte en sustrato para todas las funciones metabólicas de los carbohidratos.
- b) Aumento de la permeabilidad a aminoácidos, iones de potasio e iones de fosfato.

- c) Se producen efectos más lentos dentro de los 10 – 15 minutos siguientes, con la modificación de los niveles de actividad de otras muchas enzimas del metabolismo intracelular.
- d) Durante horas e incluso días, siguen produciéndose efectos de variaciones en la traducción de ARN mensajero en los ribosomas para formar nuevas proteínas, y modificaciones de la transcripción de ADN, así, remodela la maquinaria enzimática para lograr sus fines metabólicos.

#### **4.2 La insulina y los hidratos de carbono**

Inmediatamente después de una comida rica en carbohidratos, la glucosa absorbida a la sangre provoca una rápida secreción de insulina, lo que causa una rápida captación, almacenamiento y utilización de la glucosa por casi todos los tejidos del cuerpo, pero especialmente almacenando glucosa en el hígado en forma de glicógeno. El mecanismo por el cual la insulina induce la captación y almacenamiento de glucosa por el hígado comprende varias etapas casi simultáneas (Harrison et al., 2008):

- a) La insulina inactiva la fosforilasa hepática, principal enzima que evita la degradación del glicógeno en los hepatocitos.
- b) La insulina facilita la entrada de glucosa desde la sangre a los hepatocitos.
- c) La insulina aumenta las actividades de las enzimas que promueven la síntesis de glicógeno.

Todo esto, nos lleva a aumentar el glicógeno hepático, el cual puede aumentar hasta constituir un 5% - 6% de la masa hepática, lo que equivale a 100 gramos de glicógeno (Harrison et al., 2008).

Cuando hemos comido y el nivel de glucosa sanguínea comienza a disminuir, hay varios sucesos que hacen que el hígado libere glucosa de nuevo a la circulación (Harrison et al., 2008):

- a) El páncreas disminuye la secreción de insulina.
- b) La falta de insulina invierte los efectos anteriormente vistos, detiene la síntesis de glicógeno por el hígado y evita que este siga captando glucosa sanguínea.
- c) La falta de insulina activa la enzima fosforilasa, que divide el glicógeno en glucosa-fosfato.
- d) La enzima glucosa fosfato, que había sido inhibida por la insulina, se activa nuevamente, lo que hace que la glucosa libre se difunda de nuevo a la sangre.

Cuando la cantidad de glucosa que penetra en los hepatocitos es mayor a la que se puede almacenar, la insulina promueve la conversión de todo este exceso de glucosa en ácidos grasos, que en forma de triglicéridos son transportados por la sangre al tejido adiposo, donde se depositan como grasa (Harrison et al., 2008).

### **4.3 Glicemia y secreción de insulina**

La secreción de insulina es estimulada por la glucosa presente en la sangre. Con un nivel normal de glicemia en ayunas (80 – 90 mg/dL), la tasa de secreción de insulina es mínima, la cual tiene una ligera actividad fisiológica. Si la glicemia se eleva a un nivel de dos a tres veces el normal y se mantiene así, la secreción de insulina aumenta en dos fases (Anexo 1, figura X) (Harrison et al., 2008):

- a) La concentración de insulina plasmática aumenta casi 10 veces en 3 a 5 minutos tras la elevación aguda de glicemia. Sin embargo, la tasa de secreción inicial no se mantiene, en lugar de ello, la concentración de insulina disminuye a la mitad en dirección a la normalidad en 5 a 10 minutos.
- b) Comenzando los 15 minutos, la secreción de insulina se eleva por segunda vez y alcanza una nueva meseta de 2 a 3 horas, esta vez con una tasa de secreción aun mayor que la de la fase inicial.

A medida que la concentración sanguínea de glucosa se eleva por encima de 100 mg/dL de sangre, la tasa de secreción de insulina se eleva rápidamente, alcanzando un máximo de unas 10 a 25 veces sobre el nivel basal cuando las glucemias se sitúan entre 400 y 600 mg/dL. (Anexo 1, figura XI)

Por lo tanto, el incremento de la secreción de insulina estimulada por la glucosa es espectacular tanto en su rapidez como en la enorme tasa de secreción que se alcanza. Además, la interrupción de la secreción de insulina es igualmente rápida, produciéndose dentro de los 3 a 5 minutos siguientes a la reducción de glicemia a los niveles de ayuno.

Esta respuesta de la secreción de insulina a una glicemia elevada supone un mecanismo de retroacción importante para la regulación de glicemia. Es decir, cualquier aumento de la glucosa aumenta la secreción de insulina, y la insulina a su vez aumenta el transporte de glucosa al interior del hígado, músculo y otras células, reduciendo así la concentración de glucosa sanguínea al valor normal (Harrison et al., 2008).

Por lo tanto, como hemos visto, la regulación en la secreción de insulina depende de la interacción de sustratos, del sistema nervioso autónomo, de hormonas y de señales intercelulares (Guyton & Hall, 2005).

Consecuentemente, podemos decir que la secreción estimulada por la comida, puede dividirse en (Guyton & Hall, 2005):

- a) Fase cefálica: Es estimulada por el pensamiento, la visualización, la degustación o el olor a comida. Puede producir una respuesta secretora del 25% al 50% del máximo y está regulada primordialmente por una inervación vagal colinérgica.
- b) Fase gástrica: La distensión del estómago produce un aumento en la secreción del páncreas, también mediada por reflejos vagales colinérgicos.
- c) Fase intestinal: Se libera secretina a la sangre desde el duodeno en respuesta a la presencia de ácido en el mismo.

#### **4.4 Glicemia y glucagón**

El glucagón es una hormona secretada por las células alfas de los islotes de Langerhans cuando desciende la concentración sanguínea de glucosa, tiene varias funciones opuestas a las de la insulina.

Su función más importante es aumentar la glicemia, un efecto exactamente opuesto al de la insulina. Solo 1 ug/Kg. de glucagón puede elevar la concentración de glucosa unos 20 mg/dL. de sangre (incremento de un 25% aproximadamente) en unos 20 minutos. Por ésta razón, a ésta hormona, se le conoce como la hormona hiperglicémica (Harrison et al., 2008).

Los principales efectos del glucagón sobre el metabolismo de la glucosa son (Harrison et al., 2008):

- a) Degradación del glicógeno hepático (glucogenolisis).
- b) Aumento de la neoglucogénesis en el hígado.

Ambos efectos aumentan notablemente la disponibilidad de glucosa para los restantes órganos del cuerpo.

El efecto mas importante del glucagón es su capacidad de provocar la glucogenolisis en el hígado, que a su vez aumenta la glicemia en minutos, lo que tiene su propia regulación. La elevación de la glicemia es el factor más potente de regulación de la secreción de glucagón. Pero el efecto de la glicemia sobre la secreción del glucagón es exactamente opuesto al efecto de la glicemia sobre la secreción de la insulina. Es así, como una disminución de la glicemia desde su nivel normal de ayuno a niveles de hipoglicemia puede aumentar varias veces la concentración de glucagón.

Por otra parte, el aumento de la glicemia a niveles de hiperglicemia disminuye el glucagón plasmático. Por tanto en la hipoglicemia, se secretan grandes cantidades de glucagón, este aumenta la producción de glucosa por el hígado y de esta forma desempeña la función de corregir la hipoglicemia (Harrison et al., 2008).

## **5.- NUTRICIÓN Y GENÉTICA**

### **5.1 Sobrepeso y obesidad**

El cuerpo humano está planificado para guardar la energía que obtenemos de los alimentos a través de los adipocitos, los cuales almacenan el exceso de energía en forma de triglicéridos y, cuando es necesario, son liberados como ácidos grasos libres.

Este sistema fisiológico, regulado a través de vías endocrinas y nerviosas, permite al ser humano sobrevivir a la inanición. Sin embargo, cuando los nutrientes son abundantes y la forma de vida es sedentaria, este sistema incrementa los depósitos de energía del tejido adiposo, con consecuencias adversas para la salud.

Por lo tanto, la obesidad es un estado de exceso de tejido adiposo. Debido a que el peso varía fácilmente, la mejor forma de estimar el riesgo de obesidad es con un nomograma, que permite estimar el índice de masa corporal (Anexo 1, figura XII).

Esta patología produce alteraciones en el organismo, como resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, diabetes, hipertensión. No se conoce con exactitud esta asociación, aunque se piensa que es porque los adipocitos intraabdominales tienen mas actividad lipolítica (Harrison et al., 2008).

A esto debemos agregarle, que la obesidad ha ido en gran aumento en nuestra sociedad, encontrándonos con que en Chile 37,8% de la población sufre de sobrepeso, el 22% de obesidad, y el 1,3% obesidad mórbida (MINSAL, 2003).

### **5.2 Diabetes mellitus**

La diabetes mellitus comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglicemia, que puede verse contribuida por el descenso en la secreción de insulina, un decremento del consumo de glucosa o un aumento de la producción de ésta (Harrison et al., 2008).

Se pueden distinguir (Anexo 1, figura XIII) (Harrison et al., 2008):

**a) Diabetes tipo 1:** Aquí tenemos la tipo 1<sup>a</sup> (inmunitaria), donde el sistema autoinmune destruye células beta lo que ocasiona deficiencia de insulina. Y en la tipo 1B (idiopática), hay deficiencia de insulina por mecanismos no identificados.

**b) Diabetes tipo 2:** Varía entre resistencia a la insulina con déficit relativo de insulina, y defecto secretor de insulina con resistencia a la insulina.

Principalmente, esta patología es un trastorno de tipo genético, que altera el metabolismo de lípidos y proteínas, por el déficit de insulina, que como hemos dicho, una disminución de ella, crea retraso en la circulación, aumenta la susceptibilidad a las infecciones y aumenta la posibilidad de presentar enfermedad renal.

Por esto, es importante su diagnostico, siendo sus signos y síntomas: hiperglicemia, glucosuria, polidipsia, polifagia, poliuria. (Harrison et al., 2008).

Además no debemos olvidar, que es una enfermedad que va en aumento en nuestra sociedad, encontrándonos que en Chile el 4,2% de la población tiene esta patología (MINSAL, 2003).

## **6. EDULCORANTES**

Existen dos tipos de sustancias químicas que pueden endulzar los alimentos, llamadas también edulcorantes (McCaughey et al, 2007):

**a) Edulcorantes calóricos:** Este tipo, eleva la glucosa en la sangre. Corresponden a: la glucosa, la sacarosa, la fructosa, el sorbitol, manitol, maltitol y xilitol.

**b) Edulcorantes acalóricos:** No aportan calorías y no elevan la glicemia. Entre estos encontramos la sacarina, el ciclamato, el aspartato, y el acesulfame de potasio.

### **6.1 Azúcar**

Se denomina azúcar a la sacarosa, cuya fórmula química es  $C_{12}H_{22}O_{11}$

Es un disacárido formado por una molécula de glucosa y una de fructosa, que se obtiene principalmente de la caña de azúcar o de la remolacha.

El azúcar es una importante fuente de calorías en la dieta alimenticia moderna, pero es asociado a calorías vacías, debido a la ausencia de vitaminas y minerales.

El azúcar blanco es sometido a un proceso de purificación químico, haciendo pasar a través del jugo de caña, gas  $SO_2$ , que proviene de la combustión del azufre.

Cada día es más frecuente encontrarse en platos y dulces otros azúcares diferentes, como sólo glucosa, sólo fructosa, o básicamente de la planta de maíz o combinados con edulcorantes artificiales.

Genera cambios metabólicos, y dentro de ellos está la elevación de glucosa en la sangre, con la consecuente elevación de la insulina, lo que genera hipoglicemia y la inmediata sensación de hambre, es decir un círculo vicioso que genera obesidad.

Por su contenido calórico, estos tipos de edulcorantes deben restringirse en pacientes con sobrepeso u obesidad, y, específicamente en situaciones de mal control diabético. Su consumo debe limitarse, por la elevación glicémica que producen.

Para evitar todos los efectos negativos de los azúcares en el metabolismo, y además para evitar las 4kcal por gramo que contienen, se fueron creando los edulcorantes artificiales los cuales aportan una reducida cantidad de energía o no la aportan, evitando las drásticas fluctuaciones hormonales principalmente de insulina que generan los azúcares simples (McCaughey et al, 2007).

## **6.2 Edulcorantes artificiales**

Corresponden a sustitutos del azúcar o un aditivo para los alimentos que duplica el efecto del azúcar, pero que usualmente tiene menos energía. Algunos extractos del azúcar son naturales y algunos son sintéticos. Aquellos que no son naturales en general son conocidos como edulcorantes artificiales. Una clase importante de sustitutos del azúcar son conocidos como edulcorantes de alta intensidad. Éstos tienen una dulzura varias veces la del azúcar común de mesa. Como resultado, mucho menos edulcorante es requerido y la contribución y energía es a menudo insignificante.

La sensación de dulzura causada por estos componentes es a veces notablemente diferente de la de la sacarosa, de manera que frecuentemente éstos son usados con mezclas complejas que alcanzan una sensación de dulzura más natural. Si la sacarosa (u otro azúcar) reemplazado ha contribuido a la textura del producto, entonces frecuentemente también se necesita un agente de relleno. Esto puede ser visto en bebidas suaves etiquetadas como "dietéticas" o "light", las cuales contienen edulcorantes artificiales y frecuentemente tienen una sensación al paladar notablemente diferente, o en los sustitutos del azúcar de mesa, que mezclan maltodextrinas como un edulcorante intenso para alcanzar una sensación de textura satisfactoria (Duffy et al., 2004).

En los Estados Unidos, han sido aprobados para su uso cinco sustitutos del azúcar intensamente dulces. Éstos son la sacarina, el aspartamo, la sucralosa, el neotame y el acesulfame de potasio (Greenly et al., 2003).

**c) Sucralosa:** Edulcorante acalórico, que se fabrica a partir del azúcar, de química 4,1',6'-triclorigalactosacarosa. De color blanco y cristalino. Desarrollado por Tate y Lyle. Es aproximadamente 600 – 650 veces más dulce que la sacarosa. Su uso aceptable según la FDA es de 0 a 15 mg. por Kg. de peso. Su nombre comercial más conocido es Splenda ® (Duffy et al., 2004).

## **7. RELACION ENTRE LA INSULINA LIBERADA Y EL SABOR DULCE**

Estudios recientes han comprobado que es el sabor dulce, el que principalmente podría ocasionar una elevación en la glicemia e insulinemia.

### **7.1 Relación entre insulina liberada y sabor**

Este estudio fue realizado en el Departamento de Fisiología Oral, de la Escuela de Dentistas, de la Universidad de Meikai, Saitama; y por el Departamento de Fisiología Veterinaria, Facultad de Agricultura, de la Universidad de Gifu, Japón

Este estudio nos dice que el sabor dulce de la comidas, provoca un aumento de la insulina, antes de provocar un aumento de los niveles de glucosa en el plasma, conocida como “Fase cefálica de incremento de insulina (CPIR)”, caracterizada por aumentar los niveles de insulina, antes de elevar los niveles de glucosa en el plasma.

En este estudio se examina si estímulos en algunos lugares de la lengua, pueden crear esta fase. En él se utilizaron ratas hembras, y 5 sabores: sacarosa (dulce), cloruro de sodio (sal), hcl (ácido), quinina (amargo), y glutamato monosódico.

Las ratas mostraron reacción CPIR a la sacarosa, pero no a los demás. El edulcorante no nutritivo sacarina provocó CPIR. Sin embargo el almidón, el cual es nutritivo, pero no dulce, no provocó CPIR, aunque las ratas mostraron una fuerte preferencia por el almidón, el cual es una fuente de glucosa.

Además se ve la relación de la actividad celular, con los receptores de los sabores. Ya que se cortó en las ratas bilateralmente los nervios de la cuerda del tímpano, uno de los nervios gustativos, y después de seccionados, no se observó CPIR con la estimulación del azúcar. Como resultado, podemos decir que la información del sabor dulce conducida por estos nervios (cuerda del tímpano) es importante para la fase de CPIR. (Tonosaki et al., 2007).

### **7.2 Ingestión de bebida dietética antes de una carga de glucosa, aumenta la secreción de GLP-1 (péptidos similar al glucagón tipo 1)**

Estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades diabéticas, digestivas y renales, en Bethesda

En este estudio se analizó el efecto de los edulcorantes artificiales en la glucosa, insulina y GLP-1 en humanos. En el cual, se utilizó 22 individuos sanos, con una edad media de 18,5 años +/- 4,2 años), quienes se sometieron a dos pruebas de tolerancia oral de 75 grs. De glucosa con mediciones frecuentes de glucosa, insulina y GLP-1 durante 180 minutos. Diez minutos antes de la carga de la glucosa, los sujetos bebieron 240 ml. De bebida dietética o agua carbonatada en orden aleatorio.

Los resultados fueron, los niveles de glucosa fueron similares después de agua gaseosa y bebida dietética. Los niveles de insulina en suero tendieron a ser mayores con las bebidas dietéticas, pero sin significancia estadística. Sin embargo, el máximo de GLP-1 y su área bajo la curva, fueron significativamente mayores con bebidas dietéticas. Como conclusión podemos decir que los edulcorantes artificiales aumentan la liberación de GLP-1, la que puede ser mediada por la estimulación de los receptores del sabor dulce de las L-células por un edulcorante artificial. (Brown et al., 2009)

### **III. HIPÓTESIS**

No existen diferencias en mediciones de glicemia e insulinemia con respecto a un nivel basal en ayunas después de administrar agua destilada con sucralosa.

### **IV. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

- Analizar la glicemia e insulinemia, antes y después de administrar agua destilada con sucralosa, y comparar los resultados con un control positivo y uno negativo.

#### **Objetivos específicos**

- Observar glicemia e insulinemia basales en ayunas.
- Comparar glicemia e insulinemia post-ingesta de agua destilada con sucralosa.
- Comparar glicemia e insulinemia post-ingesta de agua destilada sola y con sacarosa.
- Analizar las diferencias de glicemia e insulinemia después de administrar, sucralosa respecto del nivel basal y en relación a un control positivo y negativo.
- Establecer este estudio de base, para la realización de estudios posteriores, para evaluar de forma mas detallada la importancia del sentido del gusto, en las reacciones que puede ocasionar en el metabolismo de los pacientes.

## **V. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño de la investigación**

Este estudio es un ensayo clínico controlado aleatorizado de tipo experimental, con doble ciego. Debido a que sólo el investigador 1 tuvo conocimiento de que se le administraba a cada paciente, mientras que el investigador 2, sólo fue quien tomó las muestras de sangre, sin saber que se administraba a cada paciente.

#### **- Definición de casos:**

Fueron aquellos pacientes voluntarios que consumieron sucralosa.

#### **- Definición de los controles:**

Fueron aquellos pacientes voluntarios que consumieron el control negativo (sólo agua destilada) o el control positivo (agua destilada con sacarosa).

### **Población del estudio**

Se trabajó con el universo, el cual fue: estudiantes de la Escuela Odontología de la Universidad de Valparaíso, que fueron voluntarios y que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

El tamaño de la muestra se determinó con la siguiente fórmula: 
$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 (4\sigma^2)}{d^2}$$

Para los datos de la muestra, se consideró un error tipo I de un 5%, y un error tipo 2 de un 20%, con desviación estándar de 2,18, siendo el promedio post-carga de 7,72 en el grupo control negativo y de 5,86 en el grupo que consumió sucralosa.

Lo que nos entregó un tamaño muestral de 22 pacientes en caso de utilizar sólo dos variables, ósea 11 voluntarios por grupo. A esto debe sumarse un 10% aproximado de caída de la muestra si corresponde.

Para este cálculo se utilizó el método de diferencia específica de los grupos, programa "Tamaño de la muestra", versión 1.1.

Las maniobras clínicas de nuestro estudio fueron realizadas en el laboratorio clínico "SEMEVAL", ubicado en Condell #.1443, departamento 206, Valparaíso.

Las toma de las muestras de sangre fueron realizadas por la enfermera Carmen Escobar, y el análisis de las muestras de sangre fueron ejecutadas por la bioquímica Carla Pacheco, la que utilizó el dispositivo tecnológico "A5 System®".

La ejecución de la toma de muestras de sangre, fueron realizadas durante los meses de mayo y junio del año 2010.

La distribución de cada voluntario a cada grupo fue designada con una tómbola, en la cual iban los datos del paciente sin nombre (Rut, sexo, edad).

La muestra fue seleccionada con los siguientes criterios de inclusión:

- Voluntarios.
- Pacientes sanos.
- Entre 18 y 30 años.
- Estudiantes de la Escuela de Odontología de la Universidad de Valparaíso.

Fueron excluidos todos aquellos pacientes que:

- Referían consumir medicamentos que alteraban la glucemia e insulinemia.
- Referían glicemia basal en ayunas sobre 126 mg/dL.
- Referían insulinemia basal en ayunas sobre 20 uUI/ml.
- Referían haber consumido alcohol dentro de las últimas 48 horas.
- Presentaban hábitos de tabaquismo.
- Referían un ayuno menor a 8 horas.

Según estos términos de exclusión se debieron eliminar 3 pacientes para los resultados del estudio, uno de ellos presentó glicemia basal de 138 mg/dL., otro presentó insulina de 23 uUI/ml., y otro paciente refirió haber tomado desayuno.

### **Recolección de los datos**

#### **- Definición de las variables en tabla II**

- Dependientes:
  - Glicemia.
  - Insulinemia.
- Independientes:
  - Sacarosa.
  - Sucralosa.
- Otras variables:
  - Edad.
  - Sexo.

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>
Glicemia	Valor de la concentración de glucosa en la sangre.	Glucosa basal del voluntario que presentó en ayunas y después de 1 hora de administrar agua destilada.
Insulinemia	Valor de la concentración de insulina en la sangre.	Insulina basal del voluntario que presentó en ayunas y después de 1 hora de administrar agua destilada.
Sacarosa	Disacárido formado por glucosa + fructosa.	Corresponde al control positivo del estudio.
Sucralosa	Edulcorante de bajas calorías, que se fabrica a partir del azúcar.	Edulcorante artificial Sucralosa® del laboratorio de Chile.
Edad	Tiempo transcurrido en años, a partir del nacimiento de un individuo.	Cantidad de años vividos al momento del examen del voluntario.
Sexo	Género de mujer u hombre, se un individuo.	Genero al que pertenece el voluntario.

**Tabla II:** Definición de variables para el estudio

## **Experimentación propiamente tal**

### **- Instrumentos pertinentes**

- 60 Pares de guantes de látex Supermax® talla M.
- 1 Povidona yodada Betadine® de 500 ml.
- 1 Banda elástica.
- 1 Almohadilla.
- Algodón Acofar® estéril.
- 60 Jeringas desechables Nipro® de 10 ml.
- 60 Agujas hipodérmicas Nipro® de 21G x 1 ½" (0,8 x 40 mm.).
- 60 Tubos Tube-coagulated® de 5 ml.
- Rotulador.
- 60 parche curitas 3M Nexcare®.
- 6 litros de agua destilada a 60° C.
- 30 vasos de plumavit de 200 ml.
- 330 grs. Azúcar lansa.
- 180 mg. de Sucralosa® del laboratorio Chile (150 comprimidos).
- Laboratorio SEMEVAL.
- Dispositivo tecnológico A5 System®.
- Procesador de datos.

### **- Datos previos**

Primero se realizó la recolección de los voluntarios, mediante la información del estudio con un resumen en Word de lo que abarcaba enviado vía email a todos los cursos de la Escuela de Odontología de la Universidad de Valparaíso.

Luego se entregó el consentimiento informado a los voluntarios (Anexo 2).

Una vez que el voluntario aceptó las condiciones del estudio, se procedió a colocar todos los datos del paciente (Rut, sexo, edad) en una tómbola para distribuir los voluntarios según grupo y día al que debían asistir al laboratorio clínico.

Para el estudio se establecieron 3 grupos experimentales de 10 voluntarios cada grupo:

- Grupo 1: Agua destilada a 60°C (control negativo).
- Grupo 2: Agua destilada a 60°C con 18 mg. de sucralosa (grupo estudio).
- Grupo 3: Agua destilada a 60°C con 33 grs. de sacarosa (control positivo).

## **- Estudio propiamente tal**

Una vez que el voluntario llegaba al laboratorio clínico, se procedió a llenar una ficha clínica diseñada para el estudio (Anexo 3), que incluía datos personales, anamnesis, examen de glicemia e insulinemia basal (con ayuno de 8 horas), y datos obtenidos a través del examen de sangre con la técnica de venopunción.

Cuando se terminó de escribir la ficha con los datos personales del paciente, la enfermera tomó el primer examen de sangre para obtener los valores basales de glicemia e insulinemia.

Una vez terminada la técnica de venopunción, se procedió a administrar al voluntario 200 ml. de agua destilada a 60° C., según el grupo que le correspondía al que había sido designado previamente al azar.

Transcurrida 1 hora de tomar el líquido, momento en que el paciente se limitaba a quedarse sentado en el laboratorio, se efectuó nuevamente un segundo examen de sangre, para analizar las variaciones de glicemia e insulinemia, de acuerdo a sus datos basales en ayuno.

Para el estudio, se consideró una variación positiva desde 1 mg. % de glicemia y 1 uUI/ml. de insulinemia.

Finalmente se procedió a llenar la ficha clínica con las variaciones obtenidas (Anexo 3).

(Se adjuntan fotografías del laboratorio clínico SEMEVAL y del instrumental e insumos utilizados para explicar brevemente como fue realizado el procedimiento de las muestras de sangre en el Anexo 4).

## **Análisis estadístico**

Los datos obtenidos fueron ingresados a una planilla de datos con el software Microsoft Office Excel 2003. Se realizó el análisis estadístico de la muestra obtenida a través de software Stata 8.1.

El punto de corte para el rechazo de la hipótesis de nulidad se fijó en un 0.05%.

Como el tamaño de muestra era menor a 60, se utilizó un análisis estadístico no paramétrico.

Las variables cuantitativas glicemia basal, glicemia post-carga, insulinemia basal e insulinemia post-carga agrupadas por la variable cualitativa grupo según consumo de sucralosa sacarosa o control negativo, fueron evaluadas por el test Kruskal-Wallis, el test de Student pariado y el test de Mann Whitney según corresponda por número de categorías.

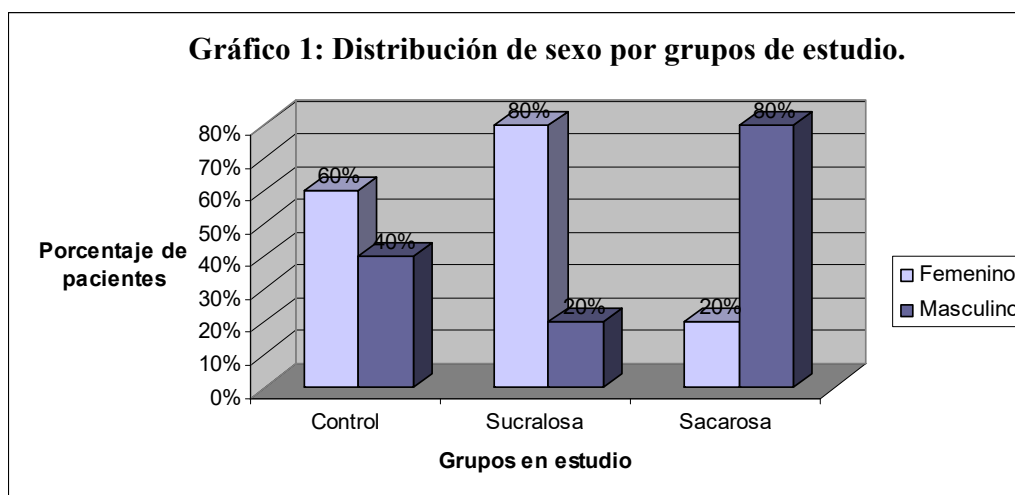
## VI. RESULTADOS

### Análisis descriptivo

La muestra corresponde a 30 pacientes, a los cuales se les realizó una toma de muestra de sangre de la glicemia e insulinemia, basal y post-carga, realizadas en Mayo y Junio del 2010 por la enfermera Carmen Escobar del laboratorio clínico Semeval.

La mediana de edad de los 30 pacientes en estudio fue de 23,5 años (IC del 95%, 23 - 25).

El 53,33 % de los pacientes fueron de sexo masculino, lo que corresponde a 16 de los 30 pacientes, por lo tanto, el 46,47% de los pacientes fueron mujeres, lo que se detalla según la variable sexo por grupos de estudio en el gráfico 1.



**Gráfico 1:** Distribución de sexo por grupos de estudio

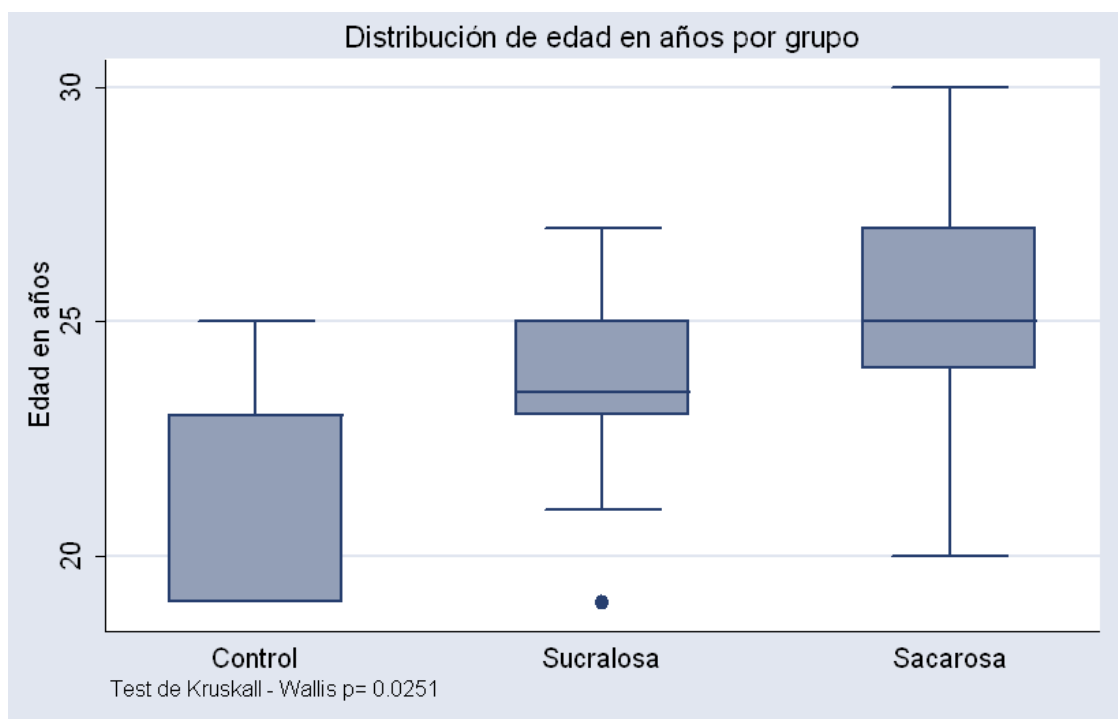
La distribución de la edad fue analizada mediante el test de Kruskal – Wallis y se detalla para cada grupo de estudio en la tabla III y en el gráfico 2 que vemos a continuación.

Grupos de estudio	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo
Agua destilada	23	4	19	25
Agua destilada con sucralosa	23,5	2	19	27
Agua destilada con sacarosa	25	3	20	30

IC 95%- intervalo de confianza del 95%  
 RIC rango inter cuantil

Análisis estadístico por Test de Kruskal – Wallis  $p= 0,0251$

**Tabla III.** Distribución de la variable edad en años según los distintos grupos de estudio.



**Gráfico 2:** Distribución de edad en años por grupos de estudio

### **Análisis inductivo**

Se evaluó como primer paso si existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, para cada una de las variables glicemia basal, glicemia post-carga, insulinemia basal, insulinemia post-carga, que fueron analizados a través del test Kruskal-Wallis y se detallan a continuación en la tabla IV.

Hipótesis:

H<sub>0</sub>: La mediana de los datos es igual en cada uno de los grupos.

H<sub>1</sub>: La mediana de los datos es distinta en a lo menos uno de los grupos.

<b>Variables</b>	<b>A</b>	<b>A/Su</b>	<b>A/Sa</b>	<b>p=</b>
Glicemia basal	81,5 mg/dL.	84,95 mg/dL.	86,85 mg/dL.	0,0643
Glicemia post-carga	84,45 mg/dL.	89,8 mg/dL.	79,5 mg/dL.	0,0003
Insulinemia basal	7,625 uUI/ml.	5,43 uUI/ml.	4,9 uUI/ml.	0,3375
Insulinemia post-carga	7,915 uUI/ml.	4,955 uUI/ml.	4,16 uUI/ml.	0,0042

A agua destilada.

A/Su agua destilada con sucralosa.

A/Sa agua destilada con sacarosa.

Análisis estadístico por Test de Kruskal – Wallis

**Tabla IV.** Distribución de las medianas de glicemia e insulinemia basal y post-carga para cada grupo de estudio

La tabla IV, muestra que las variaciones de glicemia e insulinemia basal, no son estadísticamente significativas, pero que las variaciones de glicemia e insulinemia post-carga son estadísticamente significativas  $p= 0,0003$  y  $0,0042$  respectivamente.

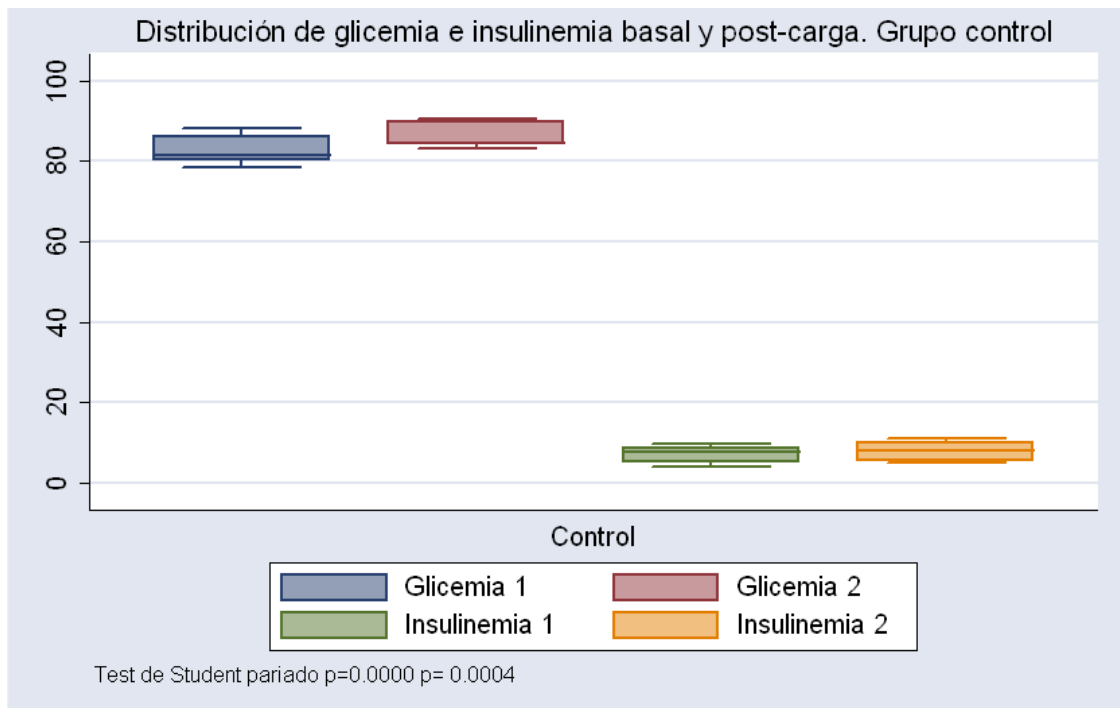
El paso siguiente fue evaluar la variación dentro del mismo grupo de la glicemia e insulinemia pre y post-carga, para cada grupo en estudio mediante el análisis de significancia estadística test de Student pariado. Se detallan además la media en cada uno de los casos en la tabla V, y además podemos observar los rangos de los valores de glicemia e insulinemia basal y post-carga en forma independiente para el grupo control (gráfico 3), el grupo sucralosa (gráfico 4) y el grupo sacarosa (gráfico 5).

Hipótesis:

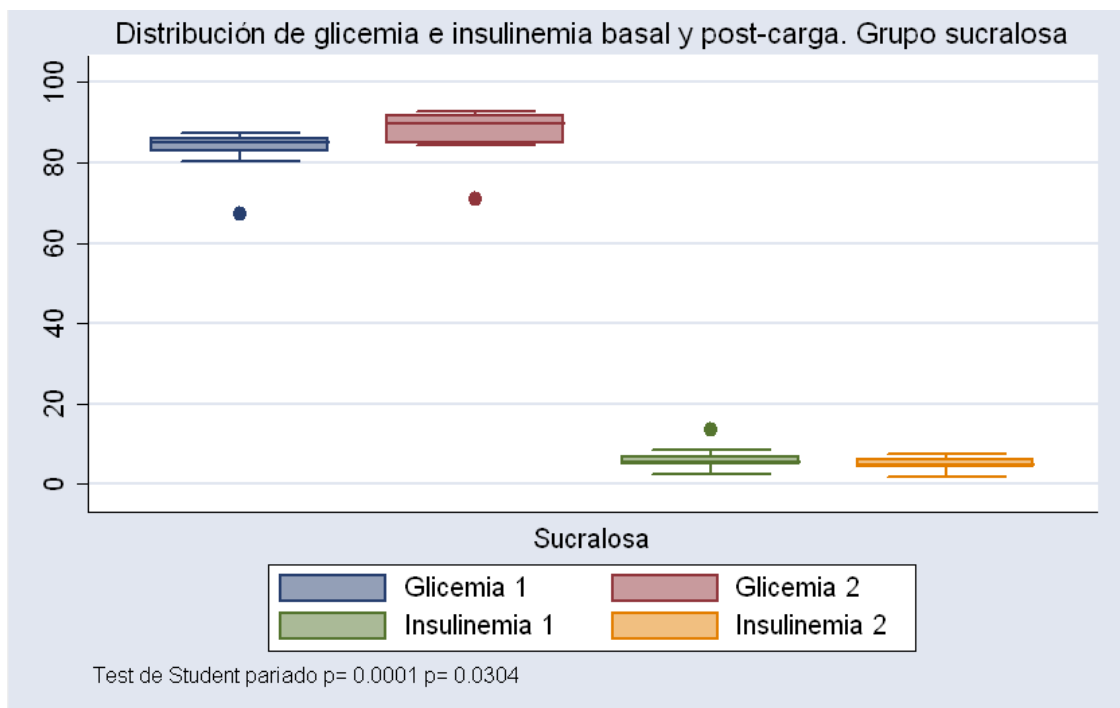
$H_0$ : La media de los datos es igual antes y después del evento por grupo.

$H_1$ : La media de los datos entre el antes y el después por grupo.

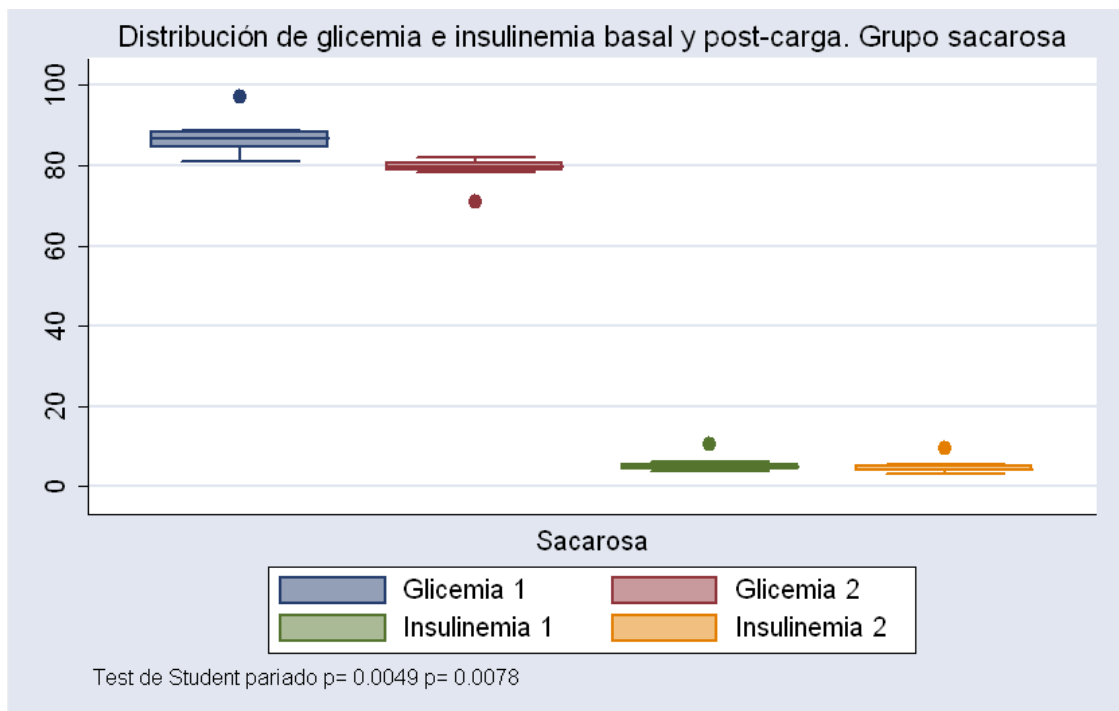
Grupos de estudio	Variables		p=
	G/b (mg/dL.)	G/p (mg/dL.)	
A	82,84	86,43	0,0000
A/Su	83,03	87,3	0,0001
A/Sa	87,07	79	0,0049
	I/b (uUI/ml.)	I/p (uUI/ml.)	
A	6,88	7,72	0,0004
A/Su	6,18	5,09	0,0304
A/Sa	5,41	4,76	0,0078
A agua destilada. A/Su agua destilada con sucralosa. A/Sa agua destilada con sacarosa. G/b glicemia basal. G/p glicemia post-carga. I/b insulinemia basal. I/p insulinemia post-carga.  Análisis estadístico por Test de Student pariado.			
<b>Tabla V.</b> Distribución de las medias de glicemia e insulinemia basal y post-carga por grupos de estudio.			



**Gráfico 3:** Distribución de glicemia e insulinemia basal y post carga. Grupo control.



**Gráfico 4:** Distribución de glicemia e insulinemia basal y post carga. Grupo sucralosa.



**Gráfico 5:** Distribución de glicemia e insulinemia basal y post carga. Grupo sacarosa.

La tabla V y los gráficos 3, 4 y 5 muestran que al comparar las glicemias basales y post-carga, tanto el grupo control como el grupo con sucralosa aumentan sus valores en forma estadísticamente significativas, mientras que el grupo con sacarosa disminuye en forma estadísticamente significativa el valor.

En tanto que, al comparar las insulinemias basales y post-carga, el grupo con sucralosa y el grupo con sacarosa disminuyen sus valores, mientras que en el grupo control aumentan. En todos los grupos antes mencionados esta variación es estadísticamente significativa.

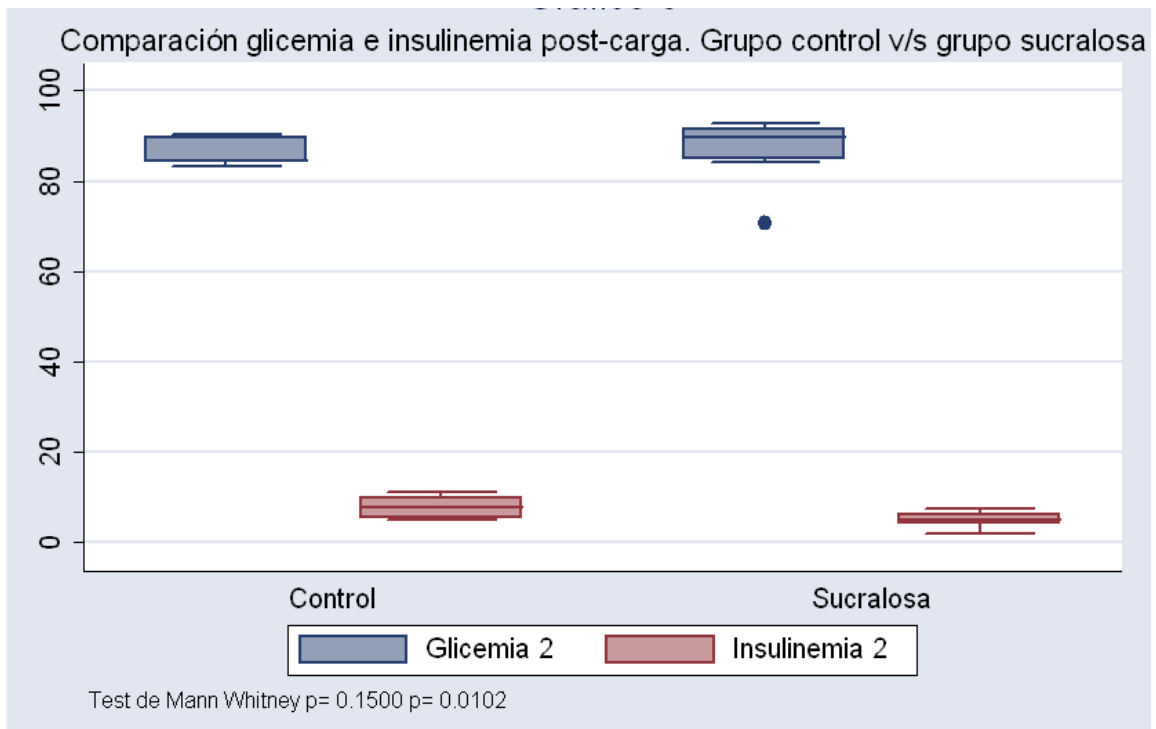
Por ultimo si consideramos que ya hemos demostrado diferencias estadísticamente significativas de glicemia e insulinemia post carga entre los distintos grupo en estudio (tabla III), y que además los valores pre y post carga de glicemia e insulinemia al interior de cada grupo varían de distinta forma pero en todos los casos en forma estadísticamente significativa. Nuestro ultimo objetivo es evaluar si los grupos que poseen un comportamiento semejante presentan diferencias estadísticamente significativas entre si, para ello es necesario excluir en forma selectiva a un grupo del estudio. El análisis fue realizado a través del test de Mann Whitney y los datos obtenidos se muestran a continuación en la tabla VI, además se comparó las variables de glicemia e insulinemia post-carga entre el grupo control v/s grupo sucralosa (gráfico 6), grupo control v/s sacarosa (gráfico 7) y finalmente entre el grupo sucralosa v/s el grupo sacarosa (gráfico 8).

Hipótesis:

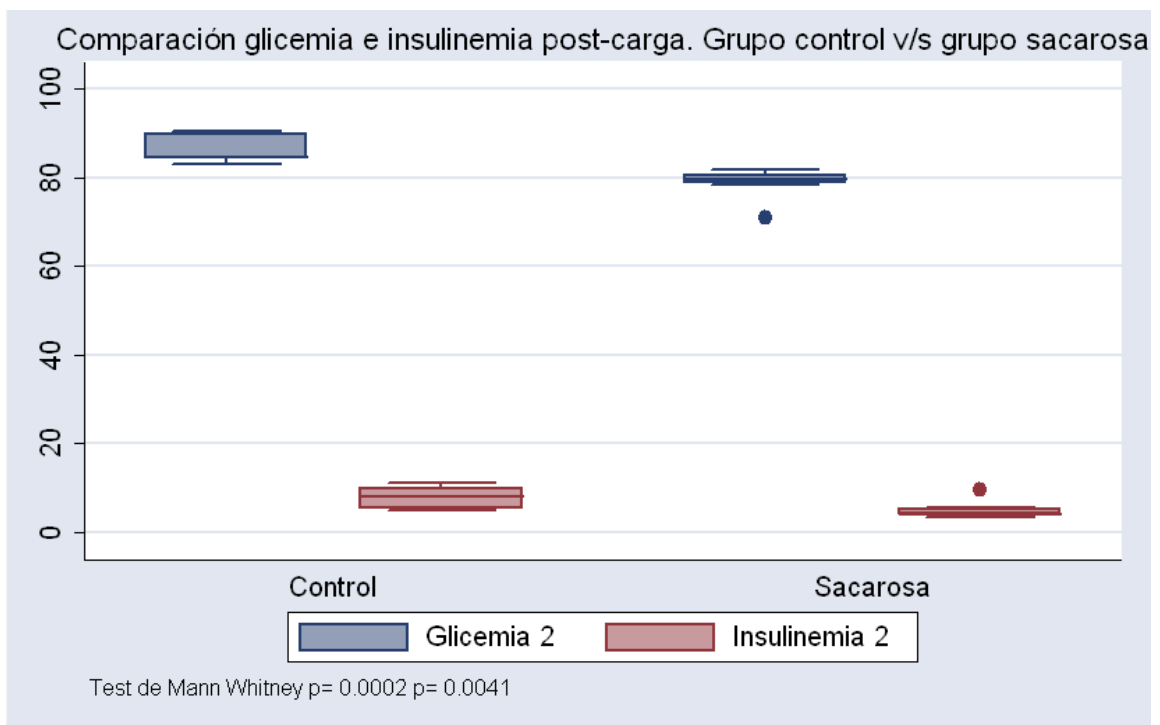
H<sub>0</sub>: La mediana de los datos es igual entre los grupos.

H<sub>1</sub>: La mediana de los datos es distinta entre los grupos.

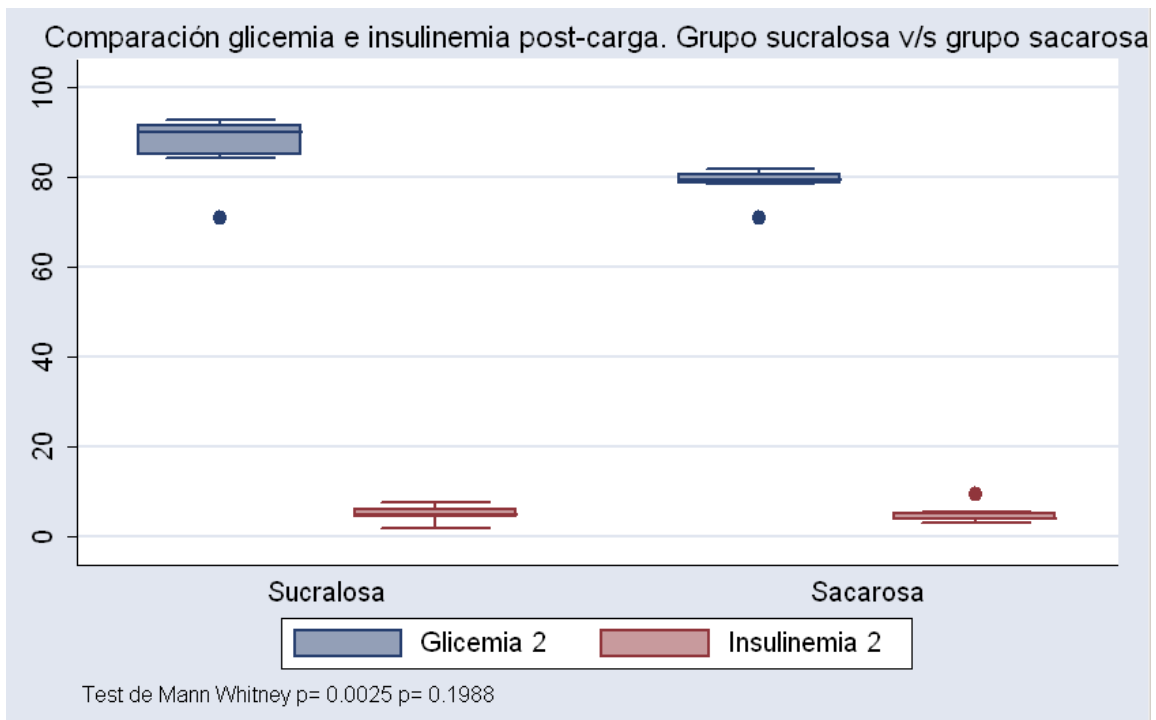
Variables	Grupos de estudio		p=
	A	A/Su	
G/b	81,50 mg/dL.	84,95 mg/dL.	0,5200
G/p	84,45 mg/dL.	89,80 mg/dL.	0,1500
I/b	7,625 uUI/ml.	5,43 uUI/ml.	0,3643
I/p	7,915 uUI/ml.	4,96 uUI/ml.	0,0100
	A	A/Sa	
G/b	81,50 mg/dL.	86,85 mg/dL.	0,2820
G/p	84,45 mg/dL.	79,5 mg/dL.	0,0002
I/b	7,625 uUI/ml.	4,9 uUI/ml.	0,1857
I/p	7,915 uUI/ml.	4,16 uUI/ml.	0,0041
	A/Su	A/Sa	
G/b	84,95 mg/dL.	86,85 mg/dL.	0,0884
G/p	89,80 mg/dL.	79,5 mg/dL.	0,0025
I/b	5,43 uUI/ml.	4,9 uUI/ml.	0,4057
I/p	4,96 uUI/ml.	4,16 uUI/ml.	0,1988
<p>A agua destilada.  A/Su agua destilada con sucralosa.  A/Sa agua destilada con sacarosa.  G/b glicemia basal.  G/p glicemia post-carga.</p> <p>Análisis estadístico por Test de Mann Whitney.</p>			
<p><b>Tabla VI.</b> Comparación de las diferencias en las medianas observadas entre los grupos de estudio.</p>			



**Gráfico 6:** Comparación glicemia e insulinemia post-carga. Grupo control v/s grupo sucralosa.



**Gráfico 7:** Comparación glicemia e insulinemia post-carga. Grupo control v/s grupo sacarosa.



**Gráfico 8:** Comparación glicemia e insulinemia post-carga. Grupo sucralosa v/s grupo sacarosa.

En la tabla VI y en los gráficos 6, 7 y 8, se mostró que en el grupo:

- Control v/s agua destilada con sucralosa:
  - o La glicemia e insulinemia basal no muestran diferencias estadísticamente significativas, con  $p > 0,05$ .
  - o La glicemia post-carga sin variación estadísticamente significativa, siendo de un  $p = 0,1500$ .
  - o La insulinemia post-carga evidencia una variación estadísticamente significativas, siendo  $p = 0,0102$ .
- Control v/s agua destilada con sacarosa:
  - o La glicemia e insulinemia basal no evidencias diferencias estadísticamente significativas, con  $p > 0,05$ .
  - o La glicemia e insulinemia post-carga sufrieron una variación estadísticamente significativas con  $p = 0.0002$  y  $0.0041$  respectivamente.
- Agua destilada con sucralosa v/s agua destilada con sacarosa:
  - o La glicemia e insulinemia basal no sufrieron diferencias estadísticamente significativas, con  $p > 0,05$ .
  - o La glicemia post-carga sufrió una variación estadísticamente significativa, siendo el  $p = 0,0025$ .
  - o La insulinemia post-carga no muestra una variación estadísticamente significativa, siendo el  $p = 0,1988$ .

## **VII. DISCUSIÓN**

En la práctica odontológica frecuentemente llegan a consultar pacientes diabéticos y obesos, los cuales muchas veces no pueden ser atendidos debido a sus niveles de glicemia en la sangre. Cuando la glicemia es mayor a 200mg/dL, la atención del paciente debe ser referida a un centro hospitalario.

Esta elevación en los valores de la glicemia en éste tipo de pacientes, se ve aumentado, por un déficit relativo de insulina en el organismo, lo cual crea: retraso en la cicatrización de los tejidos, debido a que disminuye la microcirculación, además aumenta la susceptibilidad a las infecciones y las posibilidades de insuficiencia renal.

Para evitar la alteración de los niveles de glicemia e insulinemia en la sangre, los pacientes consumen edulcorantes artificiales, los cuales afirman no alterar los niveles de glucemia, pero hay estudios recientes que evidencian que es el sabor dulce, que perciben los receptores del sabor, el que provoca un aumento de insulina, antes de elevar los niveles de glucosa en el plasma (Tonosaki et al., 2007). Así como también, en otro estudio se concluyó que las bebidas dietéticas, que poseen edulcorantes artificiales, aumentan la liberación de péptidos similares al glucagón tipo 1, lo que fue mediado por la estimulación de los receptores del sabor dulce (Brown et al., 2009).

El objetivo del siguiente estudio es evaluar el comportamiento de los niveles de glicemia e insulinemia plasmáticos ante el estímulo del sabor dulce, para ello, se evaluó a 30 pacientes, sometidos a distintos estímulos (control negativo con agua destilada, control positivo con sacarosa, y grupo en estudio con sucralosa).

Los resultados evidencian que no existen diferencias en los niveles basales de glicemia e insulinemia entre los tres grupos,  $p= 0,0643$  y  $0,3375$  respectivamente, así mismo, se evidenció que tras la administración de agua destilada, sucralosa y sacarosa se produce una variación significativa de los niveles de glicemia e insulinemia en todos los grupos al compararse con su valor basal para cada grupo,  $p= 0,0003$  y  $0,0042$  respectivamente.

Al comparar el grupo de agua destilada con el grupo de sucralosa, se comprobó que en ambos hubo un aumento no significativo de la glicemias,  $p= 0,1500$ . A su vez, en el grupo que bebió agua destilada hubo un aumento estadísticamente significativo de la insulinemia,  $p= 0,0004$ , en tanto que, el grupo de sucralosa mostró una disminución significativa de la insulinemia,  $p= 0,0304$ .

Al comparar el grupo de sucralosa con el grupo de sacarosa, se probó que a los pacientes que se les administró sucralosa hubo un aumento de la glicemia estadísticamente significativo,  $p= 0,0001$ , mientras que en el grupo de sacarosa hubo una disminución significativa de la glicemia,  $p= 0,0049$ . Por otro lado, hubo una disminución no significativa de la insulinemia en ambos grupos,  $p= 0,1988$ .

El hallazgo de que los niveles de insulinemia sigan un comportamiento semejante, tanto para los individuos que consumieron sucralosa y los que ingirieron sacarosa, evidencia que probablemente existe un rol a nivel del sistema nervioso central, el cual, a través de una vía neuroendocrina produce la liberación de esta hormona, observación ya realizada por Brown et al.

El estudio tiene dos limitaciones importantes de considerar. Primero, como todos sabemos, al consumir alimentos la glicemia e insulinemia crean una curva con los aumentos y disminuciones de sus niveles para compensarlos, por lo tanto, para poder ver las variaciones que sufren se toman una cantidad de pruebas seriadas, lo que en este estudio no se realizó, ya que sólo se midió la glicemia e insulinemia post-carga, después de haber transcurrido una hora de la glicemia e insulinemia basal, con lo que se concluye que sólo se ve un punto de la curva y no en su totalidad, lo que no nos permite decir que las curvas de liberación y los tiempos sean semejantes, lo que da como resultado que los niveles de insulinemia no muestran diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos. Además, que las disminuciones de insulinemia entre estos grupos no presenten diferencias significativas no significa que no existan estas diferencias, sino que, se puede deber a una falta de poder estadístico.

Por lo tanto, es importante considerar realizar nuevas investigaciones con muestras seriadas en un menor espacio de tiempo que permitan dilucidar cual es la velocidad de respuesta y el comportamiento de la insulinemia ante los estímulos dulces con edulcorantes artificiales y controles negativos, para poder explicar por qué en aquellos pacientes que consumieron sacarosa, en los cuales esperábamos encontrar valores mas altos de glicemia, ésta resulto ser significativamente menor tanto para el grupo de control negativo, como para el grupo con sucralosa. Esto se puede deber a los mecanismos compensatorios que inhiben la producción de glucógeno hepático, lo que produce que a mayor estímulo hay mayor producción de insulina y mayor reabsorción de glucosa por los músculos y tejidos periféricos.

## **VIII. CONCLUSIONES**

En este estudio, cabe destacar que los valores de las glicemias e insulinemias observados en los diferentes grupos se comportaron de manera distinta.

Dentro de los valores analizados, nos damos cuenta que tanto la glicemia basal como la insulinemia basal en los tres grupos es relativamente parecida, ya que sus diferencias no son estadísticamente significativas.

Es de real importancia enfatizar el hecho de que al comparar aquellos pacientes a los cuales se les administró sucralosa con aquellos pertenecientes al grupo de control negativo, el grupo con sucralosa mostró una disminución estadísticamente significativa de la insulinemia, mientras que la glicemia no tuvo variaciones significativas en estos grupos.

Mientras que, al comparar el grupo de sucralosa con el grupo de sacarosa, la glicemia sufrió un aumento significativo en los valores de aquellos pacientes que estuvieron sometidos al estímulo con sucralosa. Pero el grupo que consumió sacarosa sufrió una disminución de la glicemia, lo que se puede explicar por el pequeño tamaño muestral, por lo que, este hallazgo no presenta significancia en este estudio.

Por lo tanto, referente a todos los resultados entregados en este estudio, podríamos especular que los edulcorantes artificiales realmente no alteran la glicemia, ya que su comportamiento es semejante en aquellos pacientes que tomaron sólo agua destilada, y que a su vez, estos productos alteran la insulinemia ya que el comportamiento de ésta es parecido al grupo control positivo.

Al captar solo un punto de las curvas de glicemias e insulinemias, no podemos decir con seguridad cual es el comportamiento que tuvieron los diferentes grupos frente a los estímulos. Lo que nos podría indicar que el estudio no tiene suficiente poder estadístico para pronunciarse con claridad al respecto.

## **IX. SUGERENCIAS**

La utilización de sucralosa, así como también de otros edulcorantes artificiales, puede ser aún ampliamente estudiada en el campo de la Odontología para ver el comportamiento que provocan en el organismo, ya que las investigaciones actuales nos dan una guía para realizar estudios posteriores, pero no nos entregan una visión exacta de la relación que podría existir entre las variaciones de la glicemia e insulinemia respecto al sabor dulce.

Por lo tanto, se propone considerar la realización de investigaciones posteriores, ya que la sucralosa actualmente es el edulcorante artificial más utilizado y aceptado por la sociedad. Para esto, se debe considerar el hecho de que existen mecanismos compensatorios para la glicemia y la insulinemia vía sistema nervioso central y hepático, para volver a la normalidad sus valores basales.

Para esto se propone realizar muestras seriadas de la glicemia y la insulinemia en un menor espacio de tiempo que nos permitan dilucidar cual es la velocidad de respuesta y el comportamiento de la insulinemia ante los estímulos dulces con edulcorantes artificiales y controles negativos.

## **X. RESUMEN**

**Pregunta:** ¿El uso de edulcorantes artificiales en dosis habituales genera algún cambio en los niveles sanguíneos de glucosa o de insulina?.

**Objetivo:** Medir la glicemia e insulinemia, antes y después de administrar agua destilada con sucralosa, y comparar los resultados con un control positivo y uno negativo.

**Hipótesis:** No existen diferencias en mediciones de glicemia e insulinemia con respecto a un nivel basal en ayunas después de administrar agua destilada con sucralosa.

**Justificación:** En Chile, la incidencia de sobrepeso, obesidad y diabetes, son patologías que van en aumento y cada vez se presentan a edades más tempranas.

**Tipo de estudio:** Ensayo clínico controlado aleatorizado de tipo experimental, con doble ciego.

**Materiales y método:** Voluntarios sanos de la Escuela Odontología de la Universidad de Valparaíso entre 18 y 30 años. Se dividieron en 3 grupos: agua destilada sola (grupo control), agua destilada con sucralosa, agua destilada con sacarosa. Se les tomó la glicemia e insulinemia basal y post-carga (1 hora después).

**Resultados:** Al comparar los pacientes del control negativo v/s el grupo sucralosa, el grupo en estudio mostró una disminución estadísticamente significativa de la insulinemia, mientras que la glicemia no tuvo variaciones significativas.

**Discusión:** El hallazgo de que los niveles de insulinemia sigan un comportamiento semejante en los individuos que consumieron sucralosa y los que ingirieron sacarosa, evidencia que probablemente existe un rol a nivel del sistema nervioso central, el cual, a través de una vía neuroendocrina produce la liberación de esta hormona.

**Conclusión:** Los edulcorantes artificiales modifican la insulinemia.

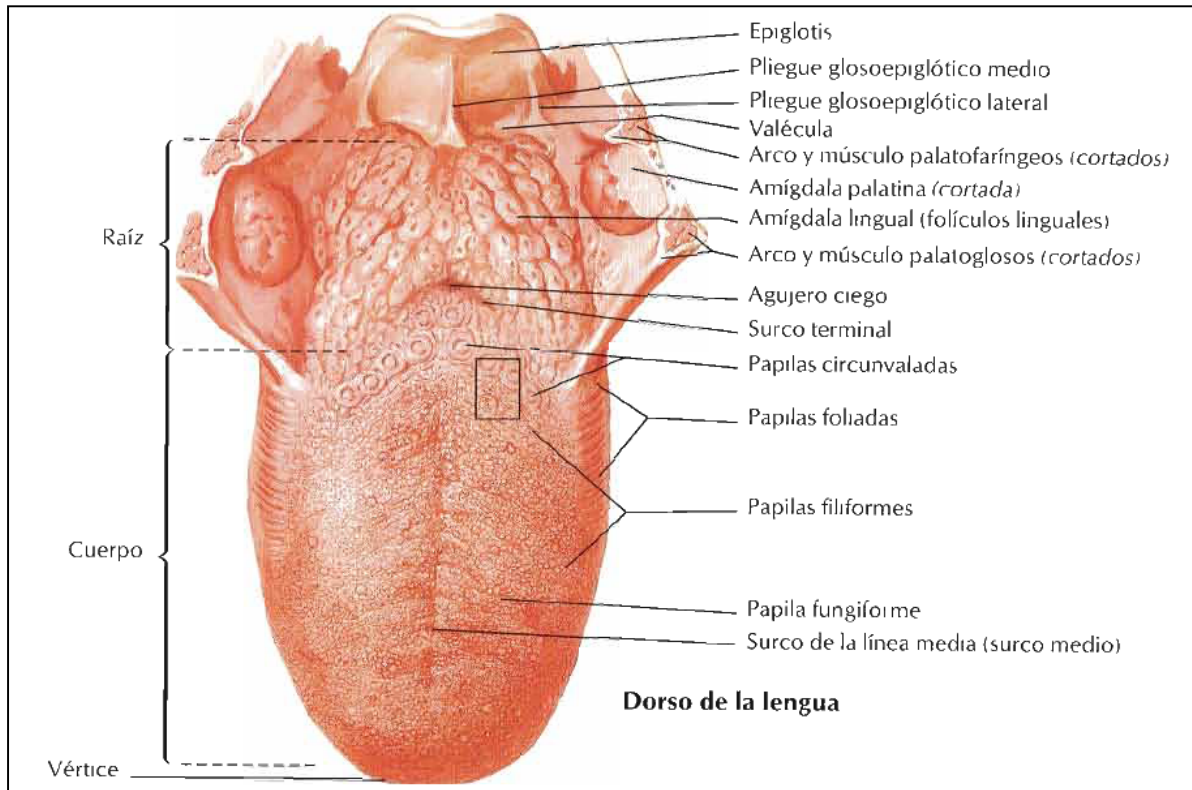
## **XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Beynon S., Camacho M., Marshall G., Maxwell L., Simpson A., Szymanska B., Swans M., Tuch B., Tus J. (1997): Gene therapy of diabetes: glucose-stimulated insulin secretion in a human hepatoma cell line (HEP G2ins/g). *Gene therapy*. 4:1202-1215.
2. Bouchet A., Cuilleret V., (1988), *Cabeza y cuello – Anatomía: descriptiva, topográfica y funcional – 64 – Editorial Panamericana*. Santiago – Chile.
3. Brown R., Rother K., Walter M. (2009): Ingestion of diet soda before a glucose load augments GLP-1 secretion. *Diabetes Care*. 2:899-906.
4. Duffy V., Myers E., Sigman M., Spano M., Quagliani D. (2004): Position of American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *Journal of the American Dietetic Association*. 104(2):55-75.
5. Chocarro L., Venturini C., (2006), *Accesos Venosos – Procedimientos y cuidados en enfermería médico-quirúrgica – 186-187 – Editorial Elsevier*. España.
6. Greenly L. (2003): A doctor's guide of sweeteners. *Journal of Chiropractic Medicine*. Vol. 2(2):80-86.
7. Goodner C., Conway M., Werrbach J., (1969): Control of insulin secretion during fasting hyperglycemia in adult diabetics and in nondiabetic subjects during insuion of glucose. *The journal of Clinical Investigation*. 48:1878-1887.
8. Grotz V., Munro I., (2009): An overview of the safety of sucralosa. *Regulary Toxicology and Pharmacology*. 55:1-5.
9. Guyton A., Hall J., (2005), *Introducción a la endocrinología - Tratado de Fisiología Medica - 905-916 - McGraw-Hill*. México.
10. Harrison T., Hauser K., Longo B., Jameson F., (2008), *Nutrición - Principios de Medicina Interna – 984-1026 – McGraw-Hill*. México.
11. Harrison T., Hauser K., Longo B., Jameson F., (2008), *Endocrinología y metabolismo - Principios de Medicina Interna – 2672-2738 – McGraw-Hill*. México.
12. Hori Y., Shimizu Y., Tonosaki K. (2007): Relationships between insulin release and taste. *Biomedical Research*. 28(2):79-83.
13. Hughes S., Johnson J., Newgard C., Quaade C. (1992): Engineering og glucose-stimulated insulin secretion and biosynthesis in non-islet cells. *Biochemistry*. 89: 688-692.2

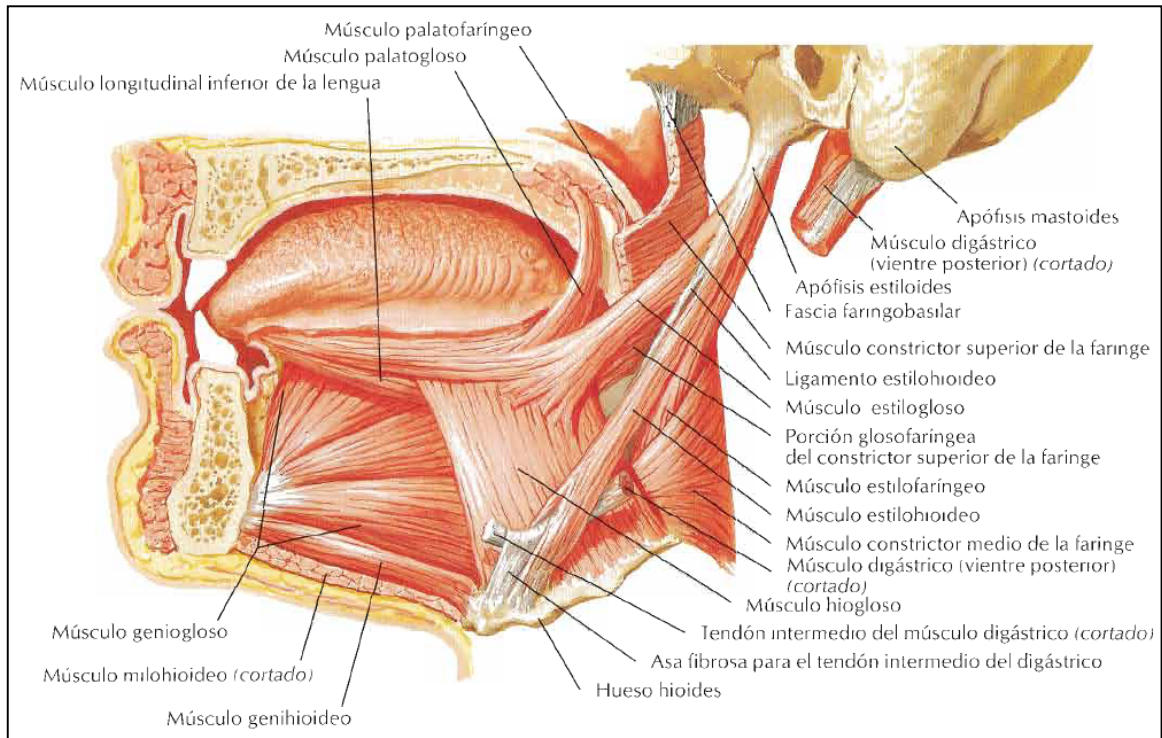
14. Kotzé J., Van Tonder E., Vorster H., Walker A. (1987): Effect of graded sucrose additions on taste preferences, acceptability, glycemic index, and insulin response to butter beans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 45:575-579.
15. Levy M., Koeppen B., Stanton B. (2006): Sistema Nervioso - Sentidos especiales Fisiología por Berne y Levy – Capítulo 8 – Editorial Elsevier - España.
16. McCaughey S. (2007): The taste of sugars. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 32:1024-1043.
17. MINSAL. (2003): 1º encuesta nacional de salud. Departamento de epidemiología.
18. Rouviere H., Delmas A., (2005), Estructuras anatómicas de los aparatos digestivos y respiratorios contenidos en la cabeza y el cuello - Anatomía humana: descriptiva topográfica y funcional - Tomo I, Pág.396-407 - Editorial Masson. Santiago – Chile.
19. Rouviere H., Delmas A., (2005), Estructuras anatómicas del aparato digestivo - Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional - Tomo II, Pág. 296-318 - Editorial Masson. Santiago – Chile.
20. Rouviere H., Delmas A., (2005), Estructuras anatómicas del aparato endocrino - Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional Tomo II Pág.411-418 - Editorial Masson. Santiago – Chile.

## XII. ANEXOS

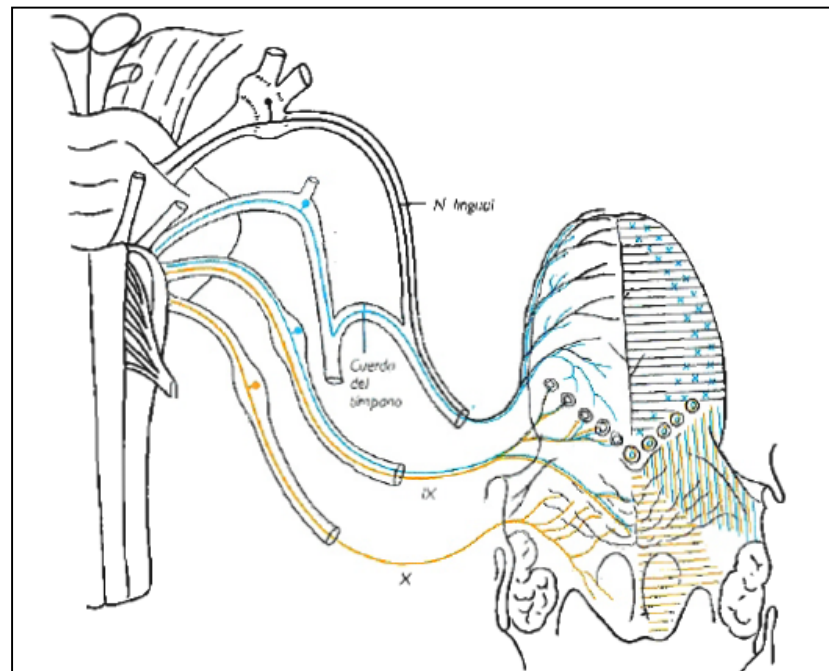
**Anexo 1:** Figuras y tablas enunciadas en el marco teórico.



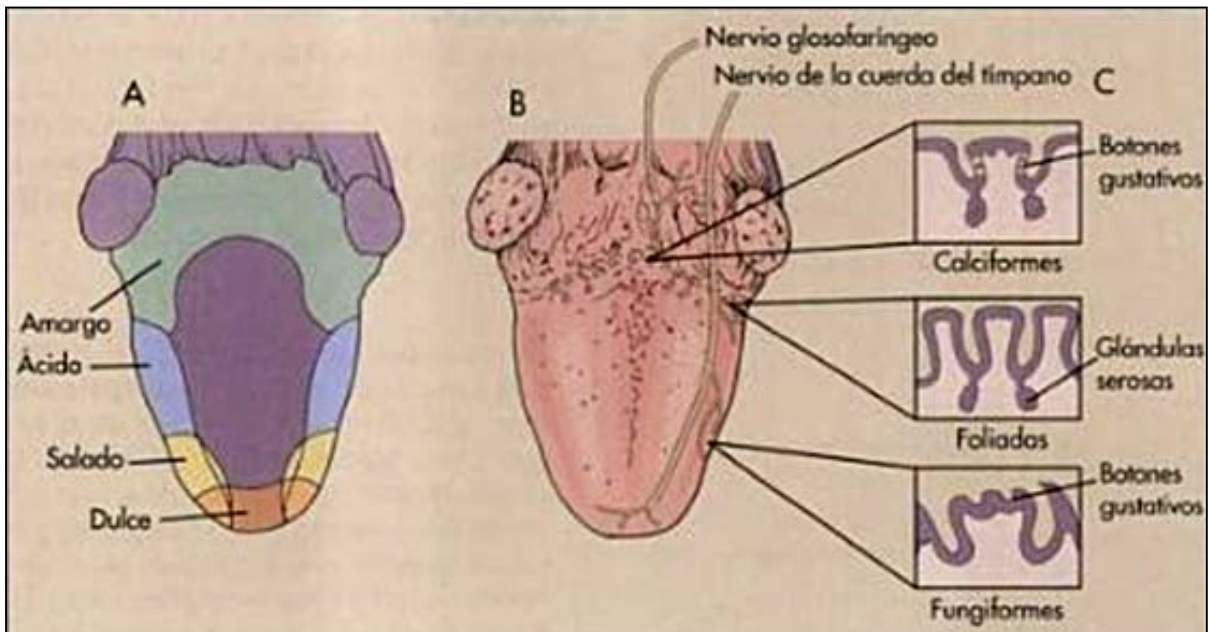
**Figura I:** Configuración externa de la lengua.



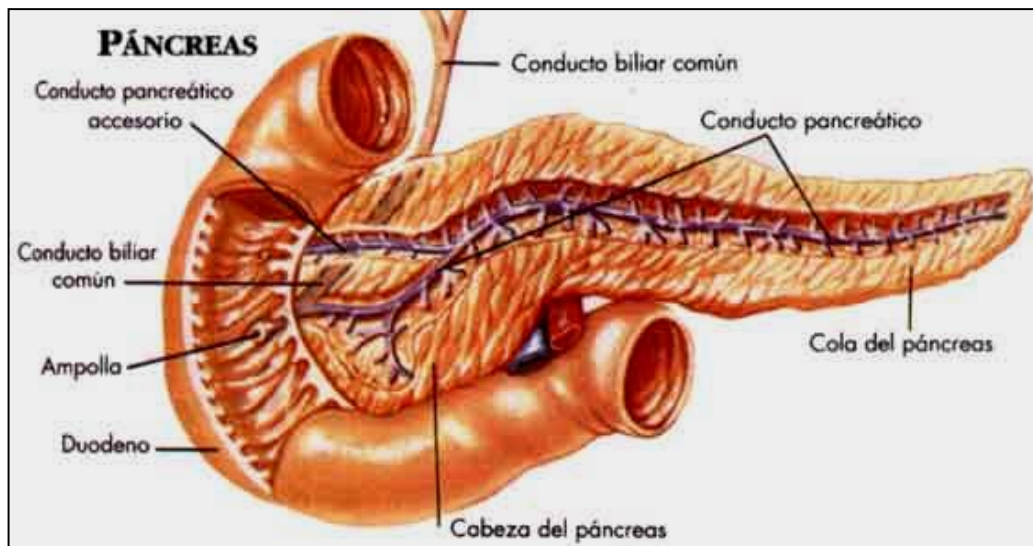
**Figura II:** Visión lateral de los músculos de la lengua.



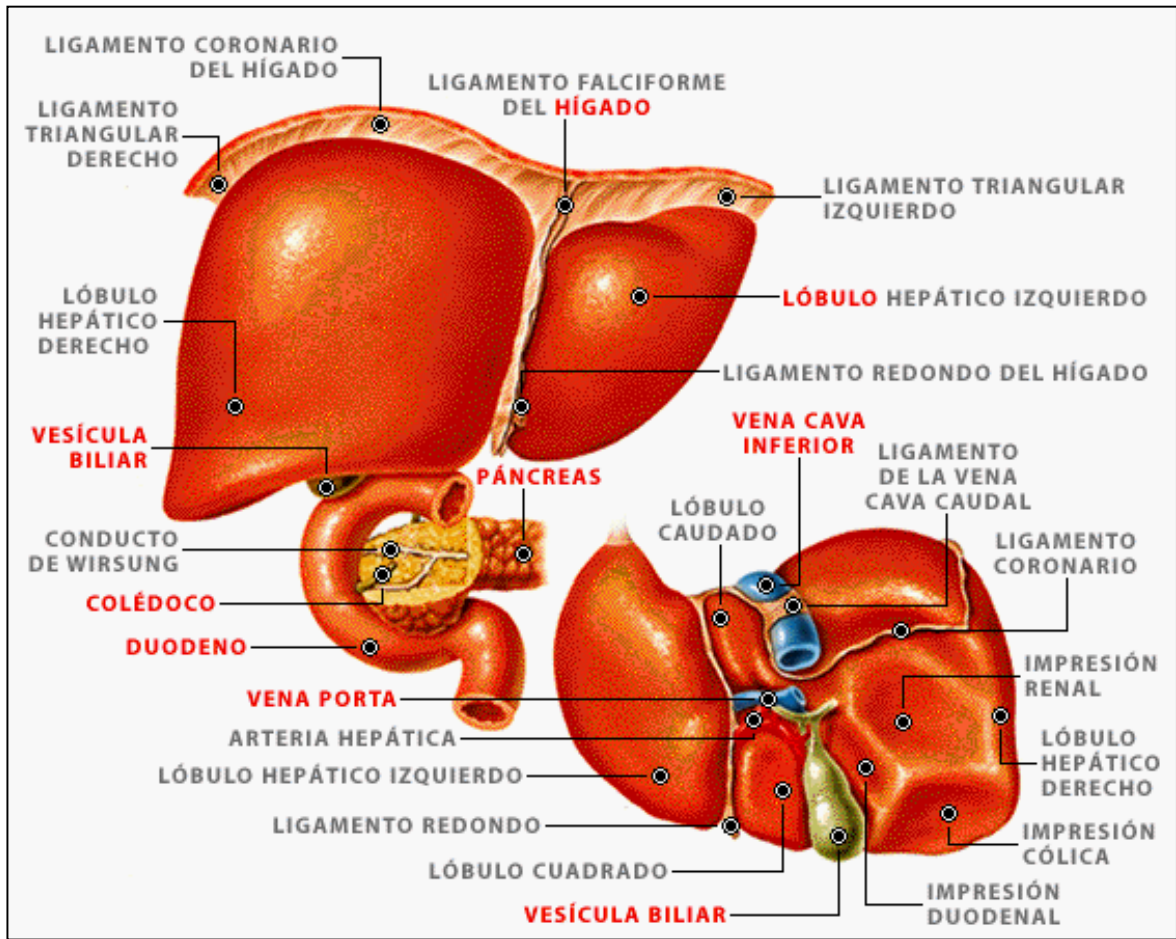
**Figura III:** Inervación sensitiva y sensorial de la lengua.  
 En negro, el nervio lingual e intermedio; En azul, el nervio glosofaríngeo;  
 En amarillo, el nervio vago.



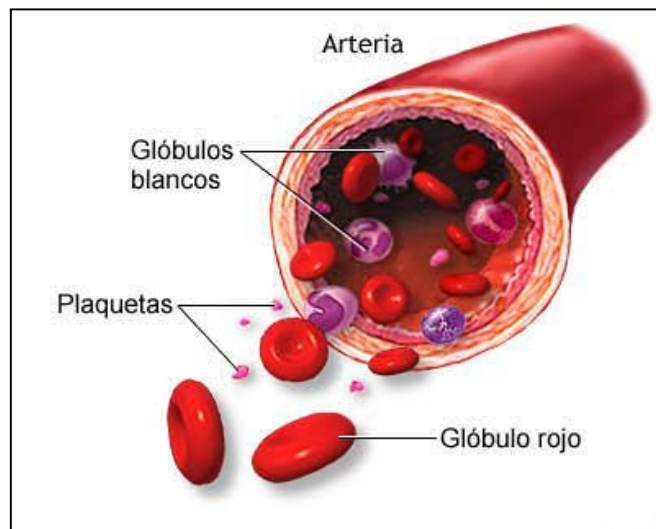
**Figura IV:** **A** Distribución de la percepción de los sabores; **B** Inervación de los botones gustativos; **C** Distribución de los botones gustativos en los tres tipos de papilas.



**Figura V:** Configuración externa del páncreas.

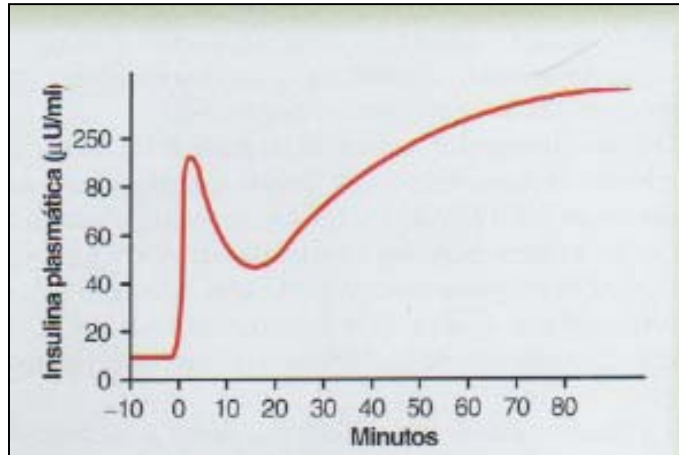


**Figura VI:** Visión de los cuatro lóbulos del hígado y sus relaciones.

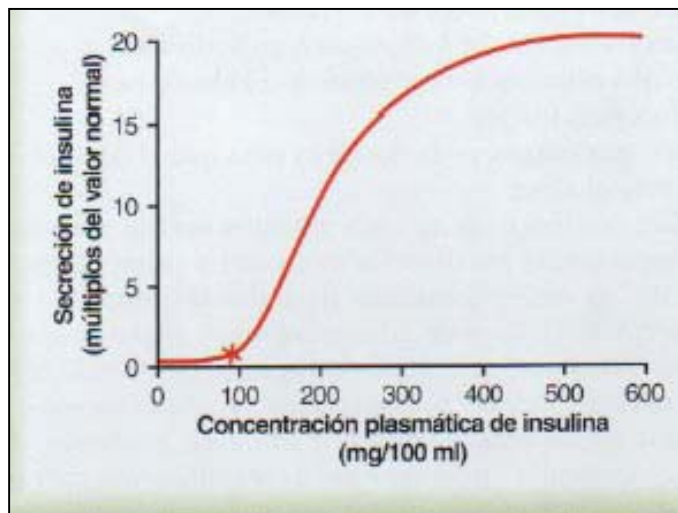


**Figura VII:** Elementos figurados de la sangre.





**Figura X:** Aumento de insulina tras un incremento repentino de la glucosa sanguínea de dos o tres veces el valor normal.



**Figura XI:** Secreción de insulina con diferentes niveles de glucosa plasmática.

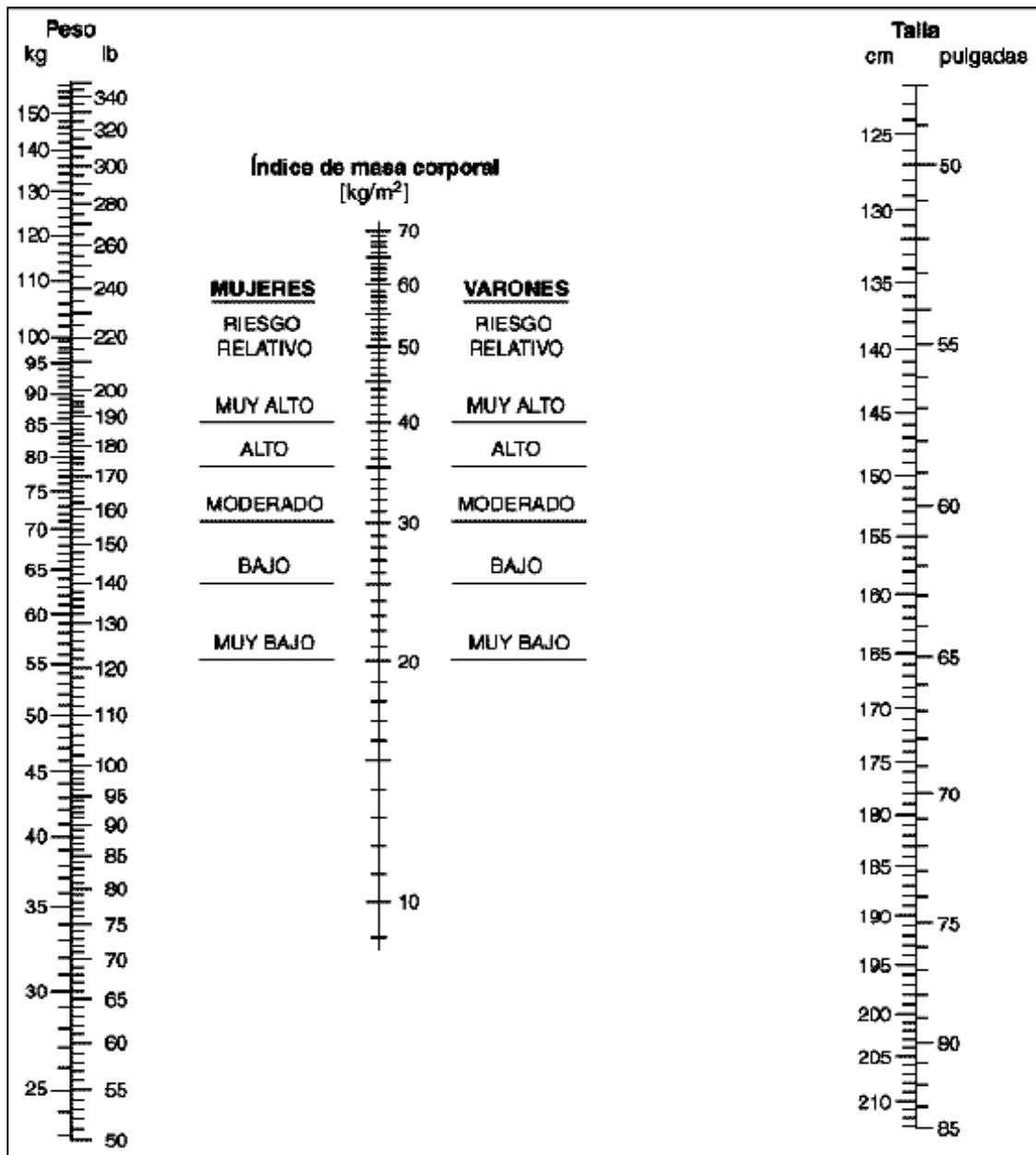


Figura XII: Nomograma para estimar el índice de masa corporal.

Tipo de Diabetes	Tolerancia a la glucosa normal	Hiperglucemia		
		Glucosa en ayunas anómala o alteración de la tolerancia a la glucosa	Diabetes mellitus	
			No requiere insulina	Requiere insulina para su control
Tipo 1				
Tipo 2				
Otros tipos específicos				
Diabetes gravídica				
Tiempo (años)				
FPG (mg/100 ml)	<110	110–125	≥126	
2-h PG (mg/100 ml)	<140	140–199	≥200	

**Figura XIII:** Espectro de la homeostasia de la glucosa y la diabetes.

Examen	Mínimo	Máximo
Sodio (Na)	136 mmol/L.	145 mmol/L.
Potasio (K)	3,5 mmol/L.	4,5 mmol/L.
BUN	2,5 mmol/L.	6,4 mmol/L.
Urea	7 mg/dL.	18 mg/dL.
Creatinina – hombre	0,7 mg/dL.	1,3 mg/dL.
Creatinina – mujer	0,6 mg/dL.	1,1 mg/dL.
Glucosa (en ayuna)	70 mg/dL.	105 mg/dL.

**Tabla I:** Rangos de referencia aceptables para exámenes de sangre comunes.

**Anexo 2: Consentimiento informado.**

**Universidad de Valparaíso  
Facultad de Odontología  
Escuela de Odontología  
Cátedra de Patología Oral**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Paciente:

\_\_\_\_\_

RUT: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

1. Estoy en conocimiento de mi participación en un proyecto de investigación titulado "Comparación de los niveles de glicemia e insulinemia de agua destilada con sucralosa en relación a un control positivo y negativo en individuos sanos" al cual me incorporo voluntariamente.
2. No he recibido ningún pago en dinero por mi participación.
3. Se me ha explicado claramente en que consiste la investigación, con sus beneficios y posibles desventajas.
4. Me comprometo a asistir a la citación que se me haga dentro de los horarios de funcionamiento del servicio del laboratorio clínico SEMEVAL.
5. Como paciente me comprometo a seguir todas las instrucciones que se me entreguen y una vez concluido el examen facilitar el proceso de investigación.

Firma

**Anexo 3:** Ficha Clínica.

**Ficha Clínica**

**1. Identificación**

Nombre: \_\_\_\_\_

Rut: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha Nacimiento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

**2. Antecedentes Sistémicos**

2.1 Enfermedades:

(1) \_\_\_\_\_

(2) \_\_\_\_\_

2.2 Medicamentos:

(1) \_\_\_\_\_

(2) \_\_\_\_\_

2.3 Alergias: \_\_\_\_\_

**3. Examen Físico**

3.1 Glicemia basal en ayunas: \_\_\_\_\_

3.2 Insulinemia basal en ayunas: \_\_\_\_\_

**4. Intervención**

4.1 Equipo

Enfermera: \_\_\_\_\_

Investigador: \_\_\_\_\_

4.2. Mediciones

4.2.1 Glicemia después de 1 hora: \_\_\_\_\_

4.2.2 Insulinemia después de 1 hora: \_\_\_\_\_

**Anexo 4:** Fotografías del laboratorio clínico y sus procedimientos.

1. Portal de laboratorio clínico.



2. Área limpia.



3. Insumos básicos de la toma de muestra de sangre.



4. Muestras de sangre recién tomadas y rotuladas.



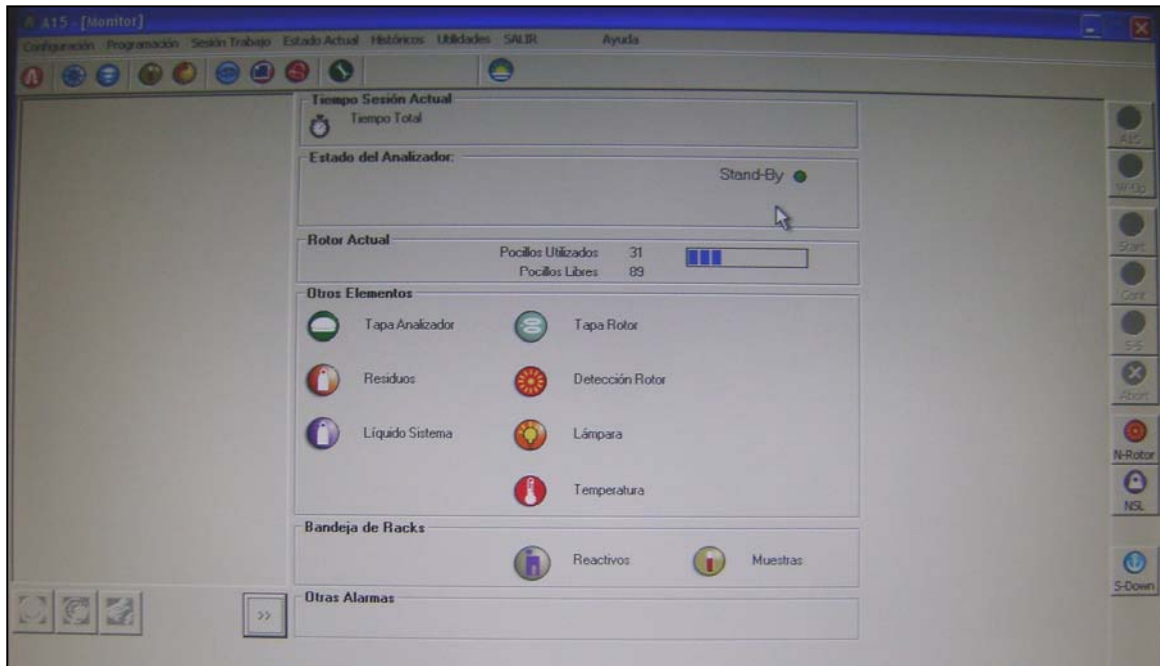
5. Área administrativa.



6. A5 System y monitos de procesador de datos.



7. Programa que controla el funcionamiento de A5 System.



8. Muestras analizadas congeladas, según lo estima el Ministerio Nacional de Salud.

