



FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

**EFFECTO DE UNA PRECARGA DE ACESULFAME DE POTASIO SOBRE LA
RESPUESTA INSULÍNICA EN SUJETOS CON RESISTENCIA A LA INSULINA
CONSUMIDORES HABITUALES Y NO HABITUALES DE EDULCORANTES NO
NUTRITIVOS**

TESIS PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE LICENCIADO EN NUTRICIÓN Y
DIETÉTICA Y AL TÍTULO PROFESIONAL DE NUTRICIONISTA

MARÍA ELENA ÁLVAREZ MOLINA

DIRECTORA DE TESIS

NTA. VERÓNICA SAMBRA VÁSQUEZ

CO-DIRECTORA DE TESIS

NTA. CLAUDIA VEGA SOTO

2017

AGRADECIMIENTOS

Inicio dando las gracias a mis directoras de tesis, profesoras Verónica Samba y Claudia Vega, por la guía y el permanente apoyo durante el tiempo de desarrollo de este proyecto, y por siempre inspirarme como profesional con su compromiso y cariño entregado. Dentro de este mismo contexto, también agradezco a la profesora de la carrera de Química y Farmacia, Dra. Leticia Luna, por haber aportado con sus conocimientos y permitir el desarrollo de los procedimientos de laboratorio del estudio, además de haber destinado parte importante de su tiempo para ello, imprescindible para la obtención de los resultados expuestos.

Agradezco también a mis padres y hermano por su apoyo permanente y confianza en mi trabajo durante los años de mi pregrado.

Doy las gracias a mis pacientes, participantes de este estudio, ya que con la voluntad de donar su tiempo para la investigación, todos los procedimientos pudieron ser posibles de realizar.

Finalizo agradeciendo a mi pareja Jorge Toro, no sólo por haberme brindado su apoyo y ayuda desde la elección de mi tema de estudio hasta el término del mismo, sino también por haber participado activamente en los procedimientos de laboratorio en su rol como ayudante de la profesora Leticia Luna. Su cariño, compromiso y confianza en mí me dieron las herramientas para hacerlo posible.

Este proyecto representa el término de una etapa y el comienzo de una nueva, llena de oportunidades y de una vida independiente que inicia con optimismo.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA.....	7
DIAGNÓSTICO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA.....	13
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO PARA LA RESISTENCIA A LA INSULINA.....	15
EDULCORANTES NO NUTRITIVOS.....	17
DETECCIÓN INTESTINAL DE LOS EDULCORANTES NO NUTRITIVOS.....	17
EDULCORANTES Y SU RELACIÓN CON EL APETITO Y LA SACIEDAD.....	18
ACESULFAME DE POTASIO. IMPLICANCIAS EN EL METABOLISMO DE LA INSULINA, APETITO Y SACIEDAD.....	19
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVOS.....	22
GENERAL.....	22
ESPECÍFICOS.....	22
METODOLOGÍA.....	23
TIPO DE ESTUDIO.....	23
SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	24
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	25
DISEÑO EXPERIMENTAL.....	26
DETERMINACIÓN DEL EDULCORANTE NO NUTRITIVO.....	28
DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS METABÓLICOS.....	28
Determinación de Péptido-C.....	28
Determinación de Glicemia.....	29
Determinación de Apetito Subjetivo.....	29
DETERMINACIONES ANTROPOMÉTRICAS.....	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
RESULTADOS.....	31

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA	31
INGESTA DE EDULCORANTES POR SUJETO.....	32
PÉPTIDO-C.....	33
GLICEMIA.....	35
ESCALA VISUAL ANÁLOGA	37
DISCUSIÓN.....	41
INTERVENCIÓN CON ACESULFAME DE POTASIO MÁS SUCRALOSA.....	42
CONCLUSIONES.....	48
BIBLIOGRAFÍA	49
ANEXOS	54

RESUMEN

Introducción: La resistencia a la insulina es una condición donde las células que habitualmente responden a esta hormona dejan de hacerlo. Dentro del tratamiento dietario estimado para evitar su progresión, el uso de edulcorantes no nutritivos se muestra como una alternativa que disminuye el aporte de hidratos de carbono en la dieta; aun así, hay pacientes con resistencia a la insulina que no los consumen habitualmente. El acesulfame de potasio es un edulcorante que podría tener efectos sobre la respuesta insulínica en este tipo de sujetos.

Metodología y Métodos: 10 sujetos con resistencia a la insulina (edad de 25.5 [21.25 - 27.75]) (IMC 27.2 [24.68 - 28.85]) se sometieron a ingerir una precarga de un edulcorante que contenía 56 mg de acesulfame de potasio más 46.8 mg de sucralosa (condición experimental), o una precarga de 100 ml de agua pura (condición control), previo a una prueba de tolerancia a la glucosa oral, y se obtuvieron muestras sanguíneas en los tiempos -10, 60 y 120 minutos para medir los niveles de péptido-C. También fueron medidos la glicemia capilar y el apetito subjetivo a través de una encuesta visual análoga, en los mismos tiempos. Se consideró para todos los análisis estadísticos un $p < 0,05$.

Resultados: Los niveles de péptido-C disminuyeron tras la ingesta del edulcorante, en comparación con la de agua pura. También se observó un aumento de las glicemias y del apetito subjetivo. Estos resultados se ven potenciados dentro del grupo de consumidores no habituales de edulcorantes no nutritivos (n=8). No obstante, no hubo significancia estadística.

Conclusiones: El acesulfame de potasio podría ser capaz de disminuir los niveles de péptido-C en sujetos con resistencia a la insulina, con efectos más notorios en aquéllos que no consumen edulcorantes no nutritivos habitualmente, lo que podría atribuir un efecto metabólico a este

consumo crónico. Es necesario investigar más sobre las consecuencias del consumo agudo y crónico de acesulfame de potasio en este tipo de pacientes.

ABSTRACT

Introduction: Insulin Resistance is a health condition where cells that commonly responds to this hormone stop doing it. In the dietary treatment used for avoid its progress, the use of non-nutritive sweeteners shows as an option that decreases carbohydrates in diet; however, there are patients with insulin resistance that do not consume them habitually. Acesulfame potassium is a sweetener that may have effects on insulin response in this kind of subjects.

Material and Methods: 10 subjects with insulin resistance (age of 25.5 [21.25 - 27.75]) (BMI 27.2 [24.68 - 28.85]) submitted to an ingestion of a non-nutritive sweetener preload that contains 56 mg of acesulfame potassium and 46.8 mg of sucralose (experimental condition), or a preload of 100 ml of pure water (control condition), before an oral test of glucose tolerance, and blood samples were took in times -10, 60 and 120 minutes for the measure of C-peptide levels. Also were capillary glycaemia and subjective appetite through an analogous visual scale, at the same times. $p < 0.05$ were considered for all the statistical analysis.

Results: C-peptide levels decrease after sweetener ingestion, compared with pure water. It was also observe an increase of glycaemia and subjective appetite. This results were enhanced in the non-habitual sweeteners consumers (n=8). There was not statistical significance.

Conclusions: Acesulfame potassium may decrease C-peptide levels in subjects with insulin resistance, with even more notorious effects in the non-habitual sweeteners consumers, which could attribute a metabolic effect to this chronic consumption. It is necessary to investigate more about acute and chronic consumption consequences of acesulfame potassium in this kind of patients.

MARCO TEÓRICO

La resistencia a la insulina (RI), también conocida como hiperinsulinemia, es una deficiencia metabólica genéticamente determinada en la que el organismo no puede utilizar la insulina de forma eficiente. Esta condición tiene un importante rol en un futuro desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en individuos que no tengan un buen control metabólico (1). Además, en conjunto con la dislipidemia, obesidad, circunferencia de cintura elevada, e hipertensión arterial (HTA), conforman lo que se denomina síndrome metabólico (SM) (2).

Los informes estadísticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) dan a conocer que la carga de morbilidad mundial presenta una alta incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) (3). Aproximadamente 25 a 35% de la población occidental presenta RI (4); el SM, por su parte, y afecta a un 25-30% de la población mundial (5), mientras que, en Chile, según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010 existe una alta prevalencia, comprometiendo a cerca de un tercio de la población adulta (35,3%) (6).

HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

1. Insulina: Síntesis y Funcionalidad

La insulina es una hormona anabólica peptídica secretada por las células β del páncreas (2). Es sintetizada en un comienzo como un péptido precursor más grande que luego se convierte en la hormona madura antes de su secreción; el producto de esta síntesis es un péptido llamado proinsulina. En el proceso de conversión de ésta en insulina, se recortan de la molécula de proinsulina dos pares de residuos aminoacídicos básicos, lo que causa la formación de insulina y el péptido-C, que en última instancia secretan las células β en cantidades equimolares (7).

Dentro de los efectos más importantes de la insulina están que afecta de manera directa e indirecta la función de prácticamente todos los tejidos del cuerpo, siendo la principal, mantener la homeostasis de la glicemia y de otros sustratos energéticos. Así, luego de cada comida, aumenta la absorción de la glucosa, principalmente en el músculo esquelético y tejido adiposo, en donde se promueve su conversión a glucógeno y triglicéridos, respectivamente, al mismo tiempo impidiendo su degradación; a nivel hepático, además, inhibe la gluconeogénesis y cetogénesis (2,8).

2. Receptor de Insulina

El receptor de insulina consta de un par de complejos de las subunidades α/β que permanecen unidos por enlaces disulfuro. La subunidad α es una proteína extracelular que contiene el componente fijador del receptor, mientras que la subunidad β es una proteína transmembrana que acopla la fijación de la insulina a sus acciones intracelulares. La activación de ambas resulta en una cascada de señalizaciones que provocan diversas actividades celulares (7).

La activación del receptor de insulina en el tejido adiposo y muscular desencadena un gran aumento de la exocitosis de las vesículas contenedoras del transportador de glucosa GLUT-4 (7). Luego de esta activación hay un cambio conformacional que estimula la actividad de tirosinacinas; el receptor se autofosforila y a su vez fosforila a otras proteínas, donde la más importante es el sustrato del receptor de la insulina 1 (IRS-1). La IRS-1 activa dos vías intracelulares: la cascada de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas) que intervienen en la regulación de la expresión genética de GLUT-4, y la vía de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3 cinasa), la cual activa la vía AKT-1 y AKT-2, las que participan en la síntesis, translocación y exocitosis de las vesículas de GLUT-4 (7,9). El aumento de su

concentración en la superficie celular facilita la entrada de glucosa plasmática en la célula y favorece la eliminación del exceso de la misma en la circulación sanguínea (7).

3. Mecanismos Etiológicos de la Resistencia a la Insulina

Los mecanismos etiológicos de resistencia a la insulina se separan en 5 tipos:

3.1 Rol de las Adipocinas

El tejido adiposo como tal es un tejido endocrino. Éste puede presentarse de dos formas: como tejido graso subcutáneo, que es el patrón “saludable” de su acumulación, o como tejido graso visceral, el que corresponde a uno más disfuncional; esta distribución es conocida como el “síndrome de disposición ectópica de grasa” (10). Ambos tipos de reservorios grasos producen distintas clases de adipocinas con distintos efectos a nivel sistémico. El tejido graso subcutáneo produce mayormente adiponectina, que produce mayor sensibilidad a la insulina en músculo e hígado. El tejido graso visceral, por su parte, produce un tipo de adipocinas que tienen un efecto de insulinoresistencia; la más importante de ellas es la resistina, que puede reducir la captación de glucosa a este nivel. La obesidad contribuye a esto, y por lo tanto, al desarrollo de RI (11).

3.2 Rol de los Ácidos Grasos Libres

Los ácidos grasos no esterificados o libres (AGL) derivan de la lipólisis que ocurre en el adipocito, principalmente en un estado de ayuno. Luego de una comida, cuando los niveles de insulina se incrementan, se inhibe esta lipólisis; sin embargo, en un estado de RI, este proceso y los niveles de AGL en plasma aumentan, sin necesidad de ayuno. Su elevación inhibe la habilidad de la insulina de promover la captación periférica de la glucosa en músculo

esquelético y tejido adiposo, puesto que interfiere en la señalización post receptor de insulina, a nivel del IRS que fosforila en serina, por ende no se activa la vía AKT (11).

Las células β pancreáticas también pueden ser afectadas por los AGL. Una elevación aguda de sus niveles sanguíneos (como ocurre después de una comida) tiende a aumentar la secreción insulínica, mientras que una crónica (como ocurre en la RI) está asociada a un gran impedimento de esta secreción, además de una disminución de la biosíntesis de insulina (11,12). Este efecto es mediado por mecanismos como la apoptosis de células de los islotes inducida por lipotoxicidad (11).

3.3 Rol de los Mediadores Inflamatorios

Entre las citocinas proinflamatorias secretadas en el tejido adiposo y por macrófagos en la obesidad se incluyen la resistina, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), las interleucinas (IL) 6, 18 y 1 β , la proteína quimiotáctica de monocitos 1 y la Ang II. Estos factores, por una parte, contribuyen al estado local y generalizado de la inflamación, y por otra, directamente pueden inducir RI de manera sistémica (8).

En condiciones pro-inflamatorias, los mediadores inflamatorios se unen a los receptores de las membranas celulares, lo cual desencadena la migración del factor de transcripción nuclear kappa Beta (NF κ B), el que en estado basal se encuentra inactivo, pero que en respuesta a una señal externa pro-inflamatoria (ej. TNF- α) va desde el citosol al núcleo para la síntesis de nuevos mediadores inflamatorios, gracias a la proteína IKK. No obstante, la proteína IKK también fosforila al IRS-1 en su residuo serina, lo que produce una inhibición de la transducción de la señal insulínica que lleva a una menor translocación de GLUT-4 a la membrana celular, disminuyendo así la captación de glucosa. Como respuesta compensatoria,

ocurre una hipersecreción de insulina, episodio característico de la RI. De esta manera, una célula expuesta a un entorno inflamatorio es una célula resistente a insulina (2).

A causa de la obesidad se pueden producir otros eventos celulares que interfieren en la señalización insulínica. Por ejemplo, las especies reactivas del oxígeno y el estrés del retículo endoplasmático estimulan a IKK; asimismo, el incremento de lípidos específicos como las ceramidas, un tipo de diglicéridos (2), lleva a la activación de la fosfatasa PP2A, que defosforila e inactiva a AKT, inhibiendo así el proceso de translocación de GLUT-4 (8).

3.4 Sobrecarga Metabólica en Hígado y Músculo

La RI puede provocar una sobrecarga metabólica en el hígado. En los adipocitos al existir una resistencia al efecto de la insulina, ocurre la lipólisis y posterior liberación de ácidos grasos (AG) al plasma (13). Esta movilización anormal, un aumento de la entrada de AGL y de síntesis de triglicéridos en los hepatocitos (4) provoca una sobrecarga en la función hepática, agravada por el exceso de producción de citocinas en el hígado debido a esta acumulación, lo que condiciona la llamada esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) (14), definida como el “depósito hepático de grasa” (15). La RI está presente en 90% de los casos de EHNA y su severidad se asocia a un mayor compromiso histológico (4).

Los capilares musculares constituyen otro factor que influye en la sensibilidad a la insulina. La distancia de difusión entre la circulación y la fibra muscular está dada por el número de capilares que rodea una fibra y el tamaño de ésta. En individuos obesos, el tamaño de la fibra muscular puede estar aumentado. La elevación de la distancia de difusión trae como consecuencia que para tener una acción equivalente de la insulina, ésta debe aumentar

(16), afectando así la captación de glucosa a nivel periférico y produciendo como consecuencia RI.

3.5 Resistencia a la Insulina por Flujo

Es una RI dada porque el flujo sanguíneo del músculo está afectado. En él, la disminución de la captación de glucosa producida por la insulina en la obesidad es el producto de la diferencia arterio-venosa de glucosa a través del músculo (la extracción tisular de glucosa) y del flujo sanguíneo muscular (la oferta de glucosa). Al respecto, algunos trabajos parecen indicar que, al menos parte de esta disminución en la captación se debe al menor flujo sanguíneo que un mismo nivel de insulina produce en sujetos obesos (16).

4. Fisiopatología de la Resistencia a la Insulina

La RI es una condición donde las células que habitualmente responden al estímulo provocado por esta hormona dejan de hacerlo. Esta deficiente señalización es causada por anormalidades como mutaciones y/o modificaciones post-traduccionales del receptor de insulina, del sustrato del mismo o de moléculas efectoras ubicadas más abajo en la cascada de señalización. Entre las alteraciones más comunes de la RI se encuentran la disminución del número de receptores de insulina y de su actividad catalítica, y defectos en la expresión, función e insuficiente captación de GLUT-4 en la membrana plasmática (7,8).

Desde el punto de vista del mecanismo fisiopatológico se puede apreciar la aparición de un estado de RI generalmente asociada a valores de glicemia normales, y luego una fase asociada a una RI más marcada a nivel de músculo esquelético y tejido adiposo, donde existe una hiperinsulinemia compensatoria de la homeostasis glicémica. Gracias a esto se puede mantener una tolerancia normal a la glucosa durante un período limitado (17). Cuando este

mecanismo es insuficiente, las células β pancreáticas se agotan, lo que da lugar a una hiperglicemia sostenida y, con ello, las condiciones necesarias para desarrollar DM2 (1).

DIAGNÓSTICO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Los criterios diagnósticos para la RI dependen del área de trabajo. En el ámbito clínico, deben basarse en la presencia de manifestaciones características, ya que los resultados de los test de laboratorio son de difícil interpretación individual, además que su uso se reserva para la investigación. Las manifestaciones que se consideran a nivel clínico son la *acantosis nigricans* (4) y el desarrollo de acrocordones o pólipos fibroepiteliales (18).

Los test de laboratorio utilizados para determinar la RI son:

1. Evaluación de la Resistencia Insulínica

La RI puede ser determinada mediante un *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico, el cual consiste en infundir insulina a una tasa fija, mientras se administra glucosa a una tasa variable con el objeto de fijar (*clamp*) la glicemia a un nivel dado, usualmente 90 mg/dL (2). Esta es la técnica más válida para medir la acción de la insulina *in vivo*, y corresponde al estándar de referencia para la determinación directa de su sensibilidad. Su aplicación es laboriosa y costosa (19), lo que ha incentivado el desarrollo de otras opciones de diagnóstico.

2. Evaluación de la Resistencia Insulínica mediante Mediciones de Ayuno

2.1 HOMA-IR

El cálculo del índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) es el más utilizado, es más simple y tiene una buena correlación con mediciones más complejas de sensibilidad insulínica. Se calcula a partir de la siguiente fórmula (2):

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicemia en ayuno (mg/dL)} \times \text{insulinemia basal (uU/mL)} / 405$$

Bonora et al (20) definieron en primera instancia el punto de corte para establecer RI según este índice, el que corresponde a 2,77. En Chile se propuso un valor de HOMA-IR de 2,5 para determinar RI en la práctica clínica y para estudios poblacionales (21).

2.2 Insulinemia Basal

La insulinemia basal por sí sola puede ser un buen indicador de RI en sujetos con tolerancia normal a la glucosa. El punto de corte de 12 uU/mL es el más utilizado en la práctica clínica, cuando se considera una glicemia de 85 mg/dL (punto medio del rango de normalidad en ayuno) (2).

En general, se considera que los indicadores de RI basados en mediciones en ayuno representan la RI hepática, pero no tienen una buena correlación con la RI periférica (22).

3. Resistencia a la Insulina evaluada por Curva de Insulinemia y Test de Tolerancia Oral a la Glucosa

Durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) se puede pesquisar la posible existencia de RI cuando se observan valores de insulinemia mayores de 100 uU/mL a los 60 minutos post carga de glucosa, y de 60 uU/mL a los 120 minutos post carga, siempre que la glicemia sea menor a 140 mg/dL a las dos horas de la prueba. Aunque estos puntos de corte son utilizados en la práctica clínica como determinante de sospecha de RI, no han sido validados como universales para efectuar un diagnóstico (2).

Como método investigativo puede ser utilizado el índice de Matsuda, el cual se correlaciona mejor con el método del *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico, y requiere de 5

mediciones de glicemia e insulinemia en la PTGO, dando un resultado de “RI corporal total” con un valor menor a 2,5 según el resultado de la siguiente fórmula (23):

$$\text{Índice de Matsuda (ISI)} = 10.000 / \sqrt{(\text{glicemia ayuno} \times \text{insulina basal}) \times (\text{glicemia media 30-120} \times \text{insulinemia media 30-120})}$$

Otros métodos diagnósticos para la RI comprenden el Test de Tolerancia a la Glucosa Intravenosa con Muestreo Frecuente Modificado (FSIVGTT), basado en el modelo de Bergman et al (24), donde se evalúa tanto la secreción de insulina como la sensibilidad a ésta, y considera la extracción de sangre venosa en 30 ocasiones durante 3 horas, junto con la infusión endovenosa de glucosa e insulina en dosis estandarizadas (2), así como también la excreción urinaria del péptido-C en 24 horas, usado como un indicador de sensibilidad insulínica en condiciones fisiológicas (25).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO PARA LA RESISTENCIA A LA INSULINA

1. Tratamiento Farmacológico

Entre los fármacos insulinosensibilizadores usados en la práctica clínica, el más utilizado es la metformina, aunque también se ha probado la eficacia de las tiazolidinedionas para evitar los efectos deletéreos de la RI a futuro (2).

Las condiciones clínicas en que se ha estudiado con mejores resultados el manejo farmacológico de la RI, especialmente con metformina, en dosis iniciales bajas de 500 a 1000 mg con incremento progresivo (26), son la glicemia de ayuno alterada (GAA) y/o intolerancia a la glucosa oral (IGO), síndrome de ovario poliquístico (SOP), EHNA, SM y lipodistrofia asociada al tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (2).

2. Tratamiento No Farmacológico

El ejercicio físico y la reducción de peso son las medidas más importantes que se toman para tratar la RI (4).

Dado el impacto del ejercicio físico en los parámetros metabólicos, es la indicación más importante en individuos normopeso con RI. Éste cumple un rol fundamental mejorando la RI por 2 mecanismos: en la vía dependiente de insulina, restablece la cascada de la señal insulínica al disminuir el efecto deletéreo de los lípidos intramusculares; el segundo mecanismo es mediado por la contracción muscular con activación de AMPK (5' *AMP-activated protein kinase*). Ambos mecanismos conducen a la translocación del GLUT-4 (27).

En relación a la dietoterapia, una restricción energética asociada a pérdida de grasa corporal es la principal intervención nutricional dada para la RI y el SM (2). Se estima que una pérdida del 5-7% del peso inicial sería adecuada (28).

Respecto a la composición de los AG de la dieta, algunos estudios en animales han demostrado que un cambio en la calidad de los lípidos consumidos a poliinsaturados de la serie n-3 puede tener el efecto de reducir la incidencia de RI (29).

La selección de los hidratos de carbono también influiría en el desarrollo de esta condición. Un meta-análisis de 18 estudios controlados mostró que dietas de bajo índice glicémico (IG) se asociaron con una reducción general del grado de RI del 20% (30). Por otro lado, algunos estudios sustentan que la ingesta de fibra dietética está inversamente relacionada con la probabilidad de padecer RI, y que ésta además puede aumentar la sensibilidad insulínica (31). También, el reemplazo de endulzantes nutritivos por otros no nutritivos es una medida recomendada para lograr una disminución de la ingesta de hidratos de carbono (32).

EDULCORANTES NO NUTRITIVOS

El término edulcorante hace referencia a aquel aditivo alimentario que es capaz de mimetizar el efecto dulce del azúcar y que, habitualmente, aporta menor energía. Algunos de ellos son extractos naturales mientras que otros son artificiales (33). Poseen un poder edulcorante mayor respecto a la sacarosa, lo que se refiere al valor relativo que mide la capacidad de una sustancia de provocar sabor dulce en relación con el dulzor de una solución de sacarosa en condiciones normalizadas y a la que se le atribuye el valor 100 (34).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), a mayo del 2014, ha aprobado seis edulcorantes no nutritivos (ENN) de alta dulzura, como lo son la sacarina, el aspartamo, acesulfame de potasio, sucralosa, neotamo y advantamo (35).

Hasta el año 2016, Chile ha incluido en su Reglamento Sanitario de los Alimentos (RSA) los ENN acesulfame de potasio, aspartamo, ácido ciclámico (y sus sales de sodio, potasio y calcio), sacarina (y sus sales de sodio, potasio y calcio), sucralosa, alitamo, neotamo y glicósidos de esteviol (36).

El uso de ENN tiene el potencial de reducir la ingesta total de calorías si sustituye la ingesta de edulcorantes calóricos. Este uso ha tenido su máxima expansión en los últimos 35 años, principalmente porque se emplean con el objetivo de prevenir el desarrollo de enfermedades como la DM2 o la caries dental (33).

DETECCIÓN INTESTINAL DE LOS EDULCORANTES NO NUTRITIVOS

Los edulcorantes son detectados a nivel intestinal por los receptores T1R1, T1R2 y T1R3, miembros de la familia T1R, que se heterodimerizan para formar diferentes receptores del gusto (37). Los compuestos de sabor dulce son detectados por las T1R2 y T1R3,

expresados en la cavidad oral. Este receptor se encuentra también en tejidos como el páncreas, vejiga, tejido adiposo y cerebro. Los que se expresan en el intestino y páncreas están involucrados en la detección de la glucosa, la expresión de sus transportadores en la membrana celular y la mantención de su homeostasis. La activación de estos receptores induce una cascada de transducción intracelular, lo que lleva a la depolarización de las células que los contienen. En el intestino, la estimulación del receptor T1R2/T1R3 gatilla la secreción de dos incretinas, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), aumentando la expresión del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT-1) en la membrana plasmática, promoviendo la entrada de glucosa a la célula. Por otra parte, en las células β pancreáticas la glicólisis lleva a un aumento del ATP, y con ello, al cierre de los canales de K^+ , lo que causa depolarización. Esto a su vez activa el canal de calcio dependiente de voltaje (VDCC), aumentando la cantidad de Ca^{+2} en el citoplasma, induciendo la liberación de las vesículas contenedoras de insulina. De esta manera, el receptor T1R2/T1R3 ha sido propuesto como un implicado en la regulación de la secreción insulínica (38).

EDULCORANTES Y SU RELACIÓN CON EL APETITO Y LA SACIEDAD

Los ENN inciden en la secreción de la incretina GLP-1, que actúa como la principal hormona que aumenta la secreción de insulina (39), inhibe la secreción del glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y promueve la saciedad, así también de GIP que aumenta la secreción de insulina dependiente de la glucosa en respuesta a los nutrientes orales (37). Por lo tanto, se considera que los ENN tienen un directo efecto sobre la expresión del apetito y la saciedad. Es importante destacar que la tasa de vaciado gástrico y la respuesta de la insulina postprandial, en un 50% o más son estimulados por la acción del GLP-1 y el GIP (40).

ACESULFAME DE POTASIO. IMPLICANCIAS EN EL METABOLISMO DE LA INSULINA, APETITO Y SACIEDAD

El acesulfame de potasio o acesulfame-K es un anillo heterocíclico derivado del ácido acetoacético (41). Tiene un dulzor relativo de 200 en relación con la sacarosa (33). Se absorbe en el intestino delgado y es excretado por vía renal en menos de 24 horas sin ser metabolizado, por lo que no produce energía. Tiene una ingesta diaria admisible (IDA) de 15 mg/kg de peso corporal/día y suele utilizarse en sinergia con otros ENN (41). Según la Norma General del Codex Alimentarius para los Aditivos Alimentarios, puede ser añadido en alimentos como bebidas, lácteos, mermeladas, productos para hornear, helados, gelatinas y postres, entre otros (42). Autoridades como la FDA o el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) aprueban su uso y demuestran su seguridad (43).

A partir de la evidencia descrita, se han instaurado algunos estudios que han demostrado que los ENN no son metabólicamente inertes. En una investigación hecha en 17 sujetos obesos no consumidores habituales de éstos, donde se dio una precarga de 48 mg de sucralosa disuelta en 60 ml de agua, o su equivalente en volumen en agua destilada, en ocasiones distintas, previo a una PTGO, se vio que la ingestión del edulcorante altera la respuesta metabólica en plasma de glucosa, insulina y péptido-C, incrementando el área bajo la curva (ABC) de los tres parámetros luego de la prueba (44).

Otros estudios que utilizan ENN plantean que el consumo de acesulfame de potasio podría influir en el nivel de secreción de insulina en las células β . En la línea celular MIN6, también se expresan los receptores del sabor dulce del tipo T1R; cuando éstos son activados por una dosis de 50 mM (10 g) de acesulfame de potasio se observa una importante elevación

de los niveles de Ca^{+2} citoplasmático, a través de la apertura de los VDCC, lo que hace a este edulcorante un potente estimulador de la secreción insulínica (45). Asimismo, un estudio con islotes pancreáticos aislados de ratas hembras alimentadas con 7.0 mM (1,26 g) de D-glucosa previos a una dosis de 10 mM (2,01 g) de acesulfame de potasio mostró un incremento significativo de la producción de insulina ($p < 0,03$) (46).

Por otro lado, Brown et. al (47) en su estudio utilizaron una dosis de soda de dieta que contenía acesulfame de potasio, frente a agua carbonatada usada como control, previa a una PTGO, en sujetos sanos, y demostraron que el ABC del GLP-1 incrementó, asociado a una sinergia entre la glucosa y el edulcorante. También, un estudio realizado en jóvenes con DM1, DM2 y sanos, mostró que el ABC del GLP-1 fue un 34% mayor en sujetos sanos ($p = 0.029$) y un 43% mayor en sujetos con DM1 ($p = 0.020$), pero sin diferencia significativa en los sujetos con DM2, después de la ingesta de una bebida con 108 mg de acesulfame de potasio, en comparación con agua carbonatada, antes de una PTGO (48).

Actualmente existen pocos estudios que examinen los efectos metabólicos de los ENN y su impacto en la homeostasis de la glucosa en seres humanos, así como también en condiciones de RI a nivel celular, en animales y humanos. La ausencia y necesidad de investigaciones que incluyan individuos con alteraciones metabólicas de la insulina hace necesario profundizar la investigación en este tema y determinar si los ENN, especialmente el acesulfame de potasio en dosis habituales de consumo y en sinergia con otros ENN, tienen actividad biológica significativa en estas condiciones. Así, se impulsa este estudio a determinar los efectos que provoca la ingesta de una precarga de este edulcorante sobre la respuesta insulínica de sujetos con RI consumidores habituales y no habituales de ENN.

HIPÓTESIS

El consumo de 56 mg de acesulfame de potasio en solución con 46.8 mg de sucralosa previo a una prueba de tolerancia a la glucosa oral aumenta los niveles de péptido-C en pacientes con resistencia a la insulina no consumidores habituales de edulcorantes no nutritivos, en comparación con aquéllos que sí los consumen habitualmente.

El consumo de 56 mg de acesulfame de potasio en solución con 46.8 mg de sucralosa previo a una prueba de tolerancia a la glucosa oral disminuye los niveles de glicemia y el apetito subjetivo en pacientes con resistencia a la insulina no consumidores habituales de edulcorantes no nutritivos, en comparación con aquéllos que sí los consumen habitualmente.

OBJETIVOS

GENERAL

Comparar los efectos de la ingesta de acesulfame de potasio + sucralosa previo a una prueba de tolerancia a la glucosa oral sobre los niveles de péptido-C, la respuesta glicémica y el apetito subjetivo en sujetos con resistencia a la insulina consumidores habituales y no habituales de edulcorantes no nutritivos.

ESPECÍFICOS

1. Evaluar el efecto que genera la ingesta de una precarga de acesulfame de potasio + sucralosa en una prueba de tolerancia a la glucosa oral sobre los niveles de péptido-C en sujetos con resistencia a la insulina consumidores y no consumidores habituales de edulcorantes no nutritivos.
2. Evaluar el efecto que genera la ingesta de una precarga de acesulfame de potasio + sucralosa sobre el nivel de glicemia en una prueba de tolerancia a la glucosa oral en sujetos con resistencia a la insulina consumidores y no consumidores habituales de edulcorantes no nutritivos.
3. Determinar el apetito subjetivo tras la ingesta de una precarga de acesulfame de potasio + sucralosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral en sujetos con resistencia a la insulina consumidores y no consumidores habituales de edulcorantes no nutritivos.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Estudio experimental, controlado.

SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Los participantes del estudio fueron reclutados mediante difusión realizada por la tesista. Aquellos sujetos que accedieron a formar parte de este estudio firmaron un consentimiento informado (ANEXO 1). El estudio fue autorizado por el Comité de Bioética para la Investigación (CBI) de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso.

El tamaño de la muestra fue determinado en base a los resultados publicados por Pepino et. al en un estudio con 17 sujetos obesos no consumidores habituales de ENN, donde se evaluó el ABC incremental de péptido-C, luego de una PTGO con la ingesta de una dosis previa de sucralosa (44). A partir de estos datos se calculó el tamaño de la muestra (n) utilizando la siguiente ecuación (Ecuación 1) (49):

$$n = \frac{2 * (Z\alpha + Z\beta)^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

Z α = Nivel de confianza o seguridad con dos colas, para un p = 0,05 el valor es de 1,645

Z β = Para una potencia de un 90% el valor es 1,282

S²= Varianza del AUC incremental de péptido-C descrita por Pepino y cols., con un valor de 1681 pmol x L⁻¹ x 300 min⁻¹

d= Valor mínimo que se desea detectar de la diferencia de AUC incremental de péptido-C, con un valor de 36 pmol x L⁻¹ x 300 min⁻¹

A partir de la ecuación anterior, la muestra del estudio debe contar con un $n=28$ para que sea estadísticamente representativa. No obstante, para este estudio fueron reclutados 10 sujetos, donde cada uno fue su propio control. Debido a la falta de tiempo y de recursos económicos no fue posible alcanzar el tamaño muestral.

El total de sujetos fue dividido según su consumo de ENN, en consumidores habituales y no habituales de los mismos. Este nivel de consumo fue determinado a través de una encuesta de frecuencia de consumo modificada para ENN, basada en el formato utilizado por Pepino et. al (44) (ANEXO 2). Esta encuesta definió el nivel de consumo de ENN a través de la indagación sobre: el tipo de edulcorante utilizado para el té, café y otras bebidas; la ingesta actual de bebidas dietéticas (incluyendo refrescos, jugos, té helado y agua con sabor) y la ingesta actual de yogurt, gelatina, postres u otros alimentos sólidos endulzados con ENN (como cereales para el desayuno, mermelada o manjar). Para cada tipo de producto se preguntó a los participantes si lo utilizan regularmente y, en caso afirmativo, cuántos días a la semana y cuántas porciones diarias. Se consideró como consumidores habituales de ENN a los sujetos que reportaron consumir una cucharadita o más de ENN agregado (5 g) a la semana (o su equivalente en los alimentos).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión y exclusión para la muestra del estudio son los siguientes:

Criterios de Inclusión

- Paciente con resistencia a la insulina.
- Edad entre 20 y 40 años.
- IMC entre 20 y 29.9 kg/m².

Criterios de Exclusión

- Pacientes con glicemia de ayuno alterada y/o intolerancia a la glucosa.
- Falla renal de cualquier tipo.
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia.
- Antecedente de alergia al edulcorante artificial acesulfame de potasio.

Cada paciente fue citado previamente para indagar sobre sus antecedentes de salud y estado nutricional, especificados en un cuestionario aplicado al inicio del estudio (ANEXO 3), además de darles a conocer el Consentimiento Informado; así, se aseguró su participación.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Variables independientes (controladas) del estudio

Variable Independiente	Unidad de Medida	Tipo de Variable	IDA	Dulzor Relativo
Edulcorante artificial acesulfame de potasio	mg/kg peso/día	Cuantitativa Continua	0-15 (41)	200 veces más dulce que la sacarosa (35)
Edulcorante artificial Sucralosa	Mg/kg peso/día	Cuantitativa Continua	0-15 (41)	600 veces más dulce que la sacarosa (35)

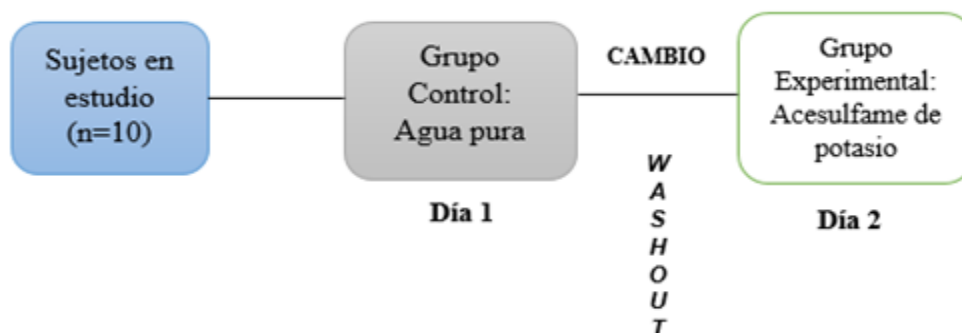
Tabla 2. Variables dependientes del estudio

Variable Dependiente	Unidad de Medida	Tipo de Variable	Punto de Corte
Péptido-C pre PTGO	ng/mL	Cuantitativa Continua	2-4 basal (50)
Péptido-C post PTGO	ng/mL	Cuantitativa Continua	4-6 postprandial (50)
Glicemia capilar pre PTGO	mg/dL	Cuantitativa Continua	80-100 como valor basal previo a la PTGO (51)
Glicemia capilar post PTGO	mg/dL	Cuantitativa Continua	<140 a las 2 hrs. post carga (51)
Apetito Subjetivo	Numérica	Cuantitativa Continua	0 a 10. Escala visual análoga (EVA) (ANEXO 4) (52)

DISEÑO EXPERIMENTAL

El diseño experimental se desarrolló en dos ocasiones. Cada intervención fue realizada con una separación mínima de 7 días (*wash out* o “lavado”) (Figura 1).

Figura 1. Diseño de tratamiento cruzado (*crossover*)



Los sujetos debieron mantener una dieta normal entre las jornadas de estudio y abstenerse de ingerir alcohol y realizar actividad física intensa 24 horas antes de cada evaluación. Además, debieron asistir con un mínimo de 8 y máximo de 10 horas de ayuno previas al estudio y dirigirse a la sala de Evaluación del Estado Nutricional de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso para la aplicación del mismo.

El primer día de intervención se realizó en diferentes fechas, a partir de la disponibilidad de cada paciente. En él, todos los pacientes fueron intervenidos como control. Previo a la aplicación del estudio, se les consultó sobre su última comida del día anterior y si habían ingerido algún medicamento en el mismo período. Además, se aplicó la Encuesta de Frecuencia de Consumo Modificada para ENN (ANEXO 2), para clasificar a cada paciente como consumidor habitual o no habitual de ENN. Luego de esto, fueron sometidos a la primera toma de glicemia capilar a través de medición con glucómetro, además de la primera extracción de sangre venosa (tiempo basal o -2). Después de este primer procedimiento, se les dio de beber una precarga de 100 ml de agua pura, los que debieron ser consumidos en menos

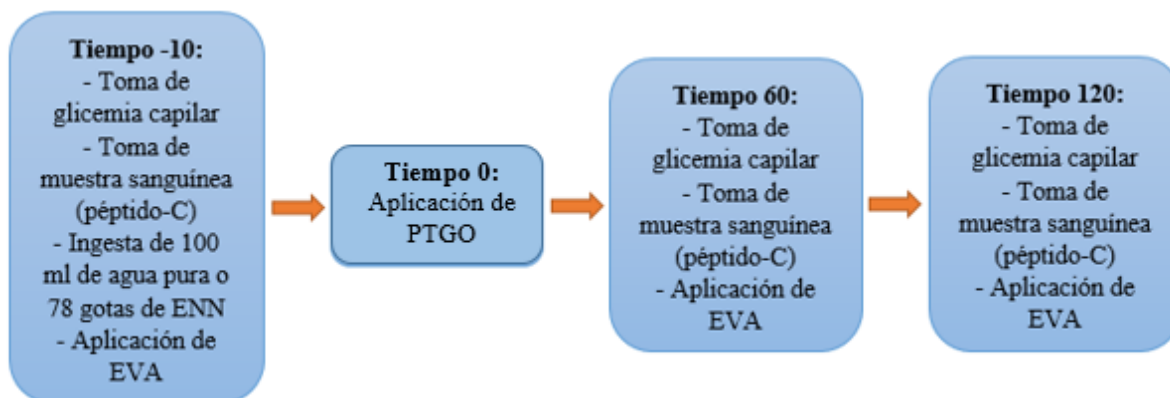
de 2 minutos, y a los 10 minutos, 75 g de glucosa diluidos en 250 ml de agua (PTGO) (51), los que debieron ser ingeridos en menos de 5 minutos. Trascurridos 60 y 120 minutos después de la PTGO se tomaron las siguientes muestras, tanto de glicemia como de extracción venosa, repitiendo lo realizado en el tiempo basal. Para tener un adecuado registro de ello, se siguió un *check-list* de control (ANEXO 5).

Adicional a lo anteriormente señalado, se aplicó la EVA justo después de la aplicación de la precarga de agua pura, y a los 60 y los 120 minutos después de la PTGO, con el objetivo de evaluar el apetito de forma subjetiva en cada tiempo de toma de muestras.

Todos estos procedimientos son repetidos en el segundo día de citación, donde se cambia la administración de agua pura por 78 gotas de un edulcorante líquido que contenía 56 mg de acesulfame de potasio más 46.8 mg de sucralosa.

El resumen de los procedimientos realizados dentro del estudio se detalla en la Figura 2:

Figura 2. Diseño experimental de medición de variables



DETERMINACIÓN DEL EDULCORANTE NO NUTRITIVO

Se utilizaron 56 mg de acesulfame de potasio, correspondientes a la cantidad habitual que presentan las bebidas dietéticas en su formato de lata de 350 ml. Si bien lo planteado por Malaisse et. al (46) determinan el uso de 2 g de acesulfame de potasio, con los se vio un significativo incremento de la producción de insulina en islotes pancreáticos aislados de ratas, esta cantidad supera la IDA del edulcorante, por lo tanto para este estudio se usó una cantidad menor, más adecuada a una porción habitual de consumo.

El acesulfame de potasio utilizado fue el contenido en el edulcorante líquido marca Dul-Suc “Con Sucralosa”, el cual presenta 3.6 mg del mismo más 3 mg de sucralosa por cada 5 gotas. El producto corresponde a un líquido fluido incoloro con un intenso sabor dulce.

DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS METABÓLICOS

Determinación de Péptido-C

El péptido-C se determinó a partir de las muestras de sangre venosa extraídas al tiempo basal, a los 60 y 120 minutos después de la administración de la PTGO, en ambos días de intervención. Estas muestras fueron obtenidas mediante técnica de sistema de vacío en tubos Vacutainer de muestra sin aditivos de 4 mL, mantenidos a temperatura ambiente por 30 minutos, para llevarse a cabo el proceso de coagulación. Posterior a esto, las muestras de sangre fueron llevadas al Laboratorio de Química Fisiológica e Inmunológica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, donde fueron centrifugadas a una velocidad de 3000 rpm durante 15 minutos, programado para alcanzar una temperatura de 4°C y luego almacenadas como alícuotas de 150 µL en tubos eppendorf de 0.6 mL a -80°C, hasta llevar a cabo el análisis de las muestras.

La determinación de péptido-C se llevó a cabo utilizando el producto *C-Peptide ELISA* de IBL International®, inmunoensayo enzimático colorimétrico de diagnóstico *in vitro* en humanos basado en el principio de unión competitiva, que presenta una sensibilidad de 0.064 ng/mL y una especificidad clínicamente no significativa con sus anticuerpos. La prueba incorporó las muestras de sangre venosa obtenidas en ambos días del estudio, en todos los tiempos de extracción.

Determinación de Glicemia

La toma de glicemia capilar se hizo a través de un glucómetro, cintas reactivas y lancetas marca One Touch de Johnson & Johnson®, el cual tiene una sensibilidad de 90% y una especificidad de 38% (53). Se hicieron mediciones al tiempo basal, a los 60 y 120 minutos después de la aplicación de la PTGO, en ambos días de intervención.

Determinación de Apetito Subjetivo

El apetito subjetivo se evaluó a través de una Escala Visual Análoga (EVA) (52) (ANEXO 4), herramienta que permitió al participante otorgar una valoración subjetiva respecto de las variables de hambre, saciedad, plenitud, deseo de ingerir un alimento salado, dulce, sabroso, graso y algún tipo de líquido, la cual fue representada a través de una escala numérica de 0 a 10 y aplicada luego de la administración de las precargas de edulcorante o agua pura, y a los 60 y 120 minutos después de la PTGO, en ambos días de intervención.

Los resultados de glicemia capilar, péptido-C, características de la muestra y habitualidad de consumo de ENN fueron recopilados en una base de datos en el programa Excel de Microsoft Office®, donde se realizó la ecuación de la recta para la determinación de los valores de péptido-C.

DETERMINACIONES ANTROPOMÉTRICAS

Se determinó el IMC de cada participante previo a la aplicación del estudio a través de las mediciones de peso en kilogramos (kg) y talla en metros (m) mediante una balanza digital de precisión marca Seca® 813 con una sensibilidad de 0.1 kg y un estadiómetro marca Seca® 700 con una sensibilidad de 0.1 cm. La balanza se situó en una superficie firme y lisa, con previa verificación de su calibración; el paciente se ubicó en el centro de la balanza con su peso distribuido uniformemente. La medición de talla se realizó en máxima inspiración, con el sujeto ubicado en el centro del estadiómetro, el peso distribuido en ambos pies y con talones, glúteos, escápulas y cabeza apoyados en el tallímetro. Tanto el peso como la talla se midieron con el sujeto descalzo, brazos a los costados, erguido y ubicado en el plano de Frankfort (54, 55). El cálculo de IMC se obtuvo al aplicar la ecuación 2 (56) y se clasificó según los criterios de la OMS para el grupo de adultos (57):

$$\text{IMC} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right) = \frac{\text{Peso (kg)}}{(\text{Talla (m)})^2}$$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa computacional SPSS 23.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago Illinois) para los análisis estadísticos, considerando un intervalo de confianza del 95% y una significancia estadística de $p < 0.05$.

Las ABC fueron calculadas mediante el método trapezoidal. Se determinó la distribución normal de las variables mediante el test de Shapiro-Wilk. Los datos fueron expresados utilizando la estadística descriptiva de mediana y rango intercuartílico ($Q_1 - Q_3$). La significación estadística entre las diferencias en las ABC de glicemia y péptido-C en la intervención control y experimental se evaluó a través de la prueba de Wilcoxon.

RESULTADOS

Durante el estudio fueron reclutados un total de 12 sujetos; 10 de ellos participaron en todas las etapas del mismo, mientras que 2 decidieron no participar luego de la evaluación inicial, por razones personales.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Las características de la muestra de sujetos se obtuvieron a partir del Cuestionario Inicial (ANEXO 3). Su edad se encontraba en un rango de 20 a 37 años. 7 de 10 sujetos correspondían a individuos de sexo femenino; respecto al estado nutricional, 7 de 10 presentaban sobrepeso, mientras que los restantes 3 presentaron un estado nutricional normal. Por otro lado, el total de los participantes eran sedentarios, 6 de 10 refirieron consumir alcohol de forma esporádica y 2 de 10 padecían hipotiroidismo y SOP. Respecto a los medicamentos de uso diario, 2 de los 10 participantes refirió estar en tratamiento con metformina (Tabla 3).

Tabla 3. Características Generales de la Muestra

Parámetros	Muestra (n=10)
Edad (años)	25.5 [21.25 - 27.75]
Femenino/Masculino	7/3
IMC (kg/m ²)	27.2 [24.68 - 28.85]
Peso (kg)	68.4 [61.75 - 76.08]
Talla (m)	1.597 [1.582 - 1.676]

Valores expresados como mediana [Q₁ – Q₃]. IMC: Índice de Masa Corporal; n: Número de sujetos.

INGESTA DE EDULCORANTES POR SUJETO

Tras la aplicación de la Encuesta de Frecuencia de Consumo para ENN (ANEXO 2) se obtuvo la información resumida en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4. Determinación de Habitualidad de Consumo de ENN

Habitualidad de Consumo de ENN	Muestra (n=10)
Consumidores Habituales de ENN	2
Consumidores No Habituales de ENN	8

n: Número de sujetos. ENN: Edulcorantes No Nutritivos.

Tabla 5. Consumo Semanal de ENN por Sujeto

<i>ENN Referido</i>	<i>Cantidad Semanal por Sujeto (mg)</i>									
	Sujeto 1(*)	Sujeto 2(*)	Sujeto 3	Sujeto 4	Sujeto 5	Sujeto 6	Sujeto 7	Sujeto 8	Sujeto 9	Sujeto 10
Sucralosa	1660.6	1365.5	112.73	329.6	0.61	170	512.5	1.83	220.66	121.44
Stevia	270	438.13	132.3	103	0	52	0.48	728.5	117.6	100.8
Acesulfame de Potasio	2410.7	864.3	1.5	376.4	0.14	89.7	509	0.42	241.79	957.6
Aspartamo	4878	2507.9	254	1500	0	5.6	1138	25	1080	1535.2
Sacarina	462	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	9681.3	5175.8	500.53	2309	0.75	317.3	2160	755.75	1660.05	2715.04

mg: Miligramos; ENN: Edulcorante No Nutritivo.

(*) Consumidores habituales de ENN, que declararon consumir 1 cucharadita (5 g) o más de ENN a la semana, tanto agregado como contenido en los alimentos.

PÉPTIDO-C

A partir de la Figura 3 se observa que los niveles de péptido-C fueron mayores durante la intervención control, en contraste con lo obtenido en la experimental. Al calcular la diferencia porcentual entre los tiempos -10, 60 y 120 de cada intervención se encontró una disminución de 4.35% (Δ 0.2 ng/mL), 14.53% (Δ 2.5 ng/mL) y 0.86% (Δ 0.15 ng/mL), respectivamente, tras la ingesta de la precarga de acesulfame de potasio, en comparación con el control, sin diferencias significativas ($p=0.180$).

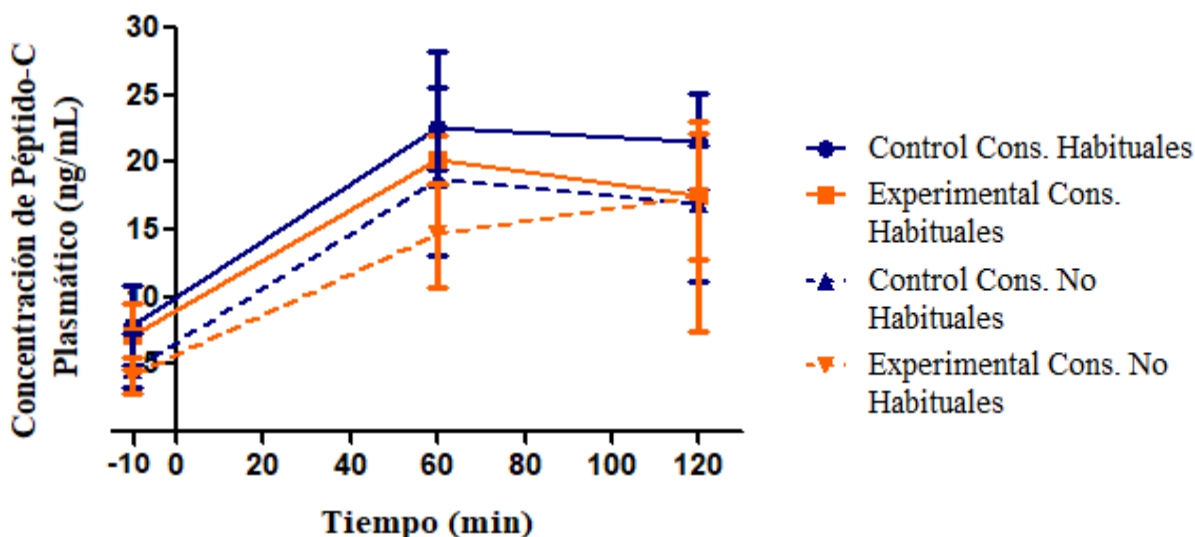


Figura 3. Niveles de péptido-C plasmáticos de una muestra de 10 sujetos con RI, a los tiempos -10, 60 y 120 minutos, al ingerir una precarga de acesulfame de potasio más sucralosa o control (100 cc de agua), separados por habitualidad de consumo de ENN, expresados como mediana [Q_1 - Q_3]. min: Minutos.

Al hacer la separación entre consumidores habituales y no habituales de ENN y su respuesta de péptido-C, se obtuvo en la intervención control medianas más altas dentro del grupo de consumo habitual de ENN, en cada tiempo analizado, en comparación con el no habitual (Figura 3), sin diferencias significativas tanto entre estos resultados como entre las ABC de cada variable.

Con respecto a las diferencias porcentuales entre los tipos de consumidores se encontró un 69.89% (Δ 3.25 ng/mL) al tiempo -10, 20.27% (Δ 3.8 ng/mL) al tiempo 60 y 27.51% (Δ 4.65 ng/mL) al tiempo 120, favorables a los consumidores habituales de ENN.

Por otro lado, durante la intervención con acesulfame de potasio más sucralosa se obtuvo medianas más altas en los consumidores habituales de ENN en los tiempos -10 y 60, sin presentar diferencias significativas entre los distintos tiempos ni entre las ABC de cada variable. Las diferencias porcentuales entre los tipos de consumidores corresponden a 67.06% (Δ 2.85 ng/mL) para el tiempo -10, 37.07% (Δ 5.45 ng/mL) para el 60 y 0% para el tiempo 120, siendo favorables para los consumidores habituales de ENN (Figura 3).

Las ABC obtenidas de los datos de péptido-C se observan en la Figura 4. Se encontró una diferencia porcentual de 24.9% (Δ 423 ng/mL) entre las medianas del ABC de ambas intervenciones, favorable para el control; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas ($p=0.093$).

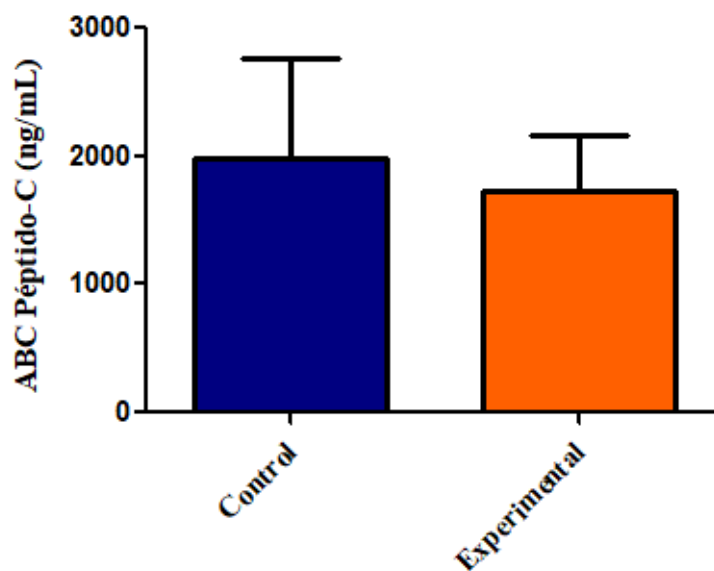


Figura 4. ABC de péptido-C plasmático de una muestra de 10 sujetos con RI, al ingerir una precarga de acesulfame de potasio más sucralosa o control (100 cc de agua), expresadas como mediana [Q₁ - Q₃].

GLICEMIA

Las medianas obtenidas de los datos de glicemia capilar se detallan en el Figura 5. Los resultados más altos los presentó la intervención control, teniendo mínimas diferencias porcentuales, en contraste con la experimental, en los tiempos -10, 60 y 120 de 5.59% (Δ 5 mg/dL), 0.93% (Δ 1.5 mg/dL) y 0.35% (Δ 0.5 mg/dL), respectivamente.

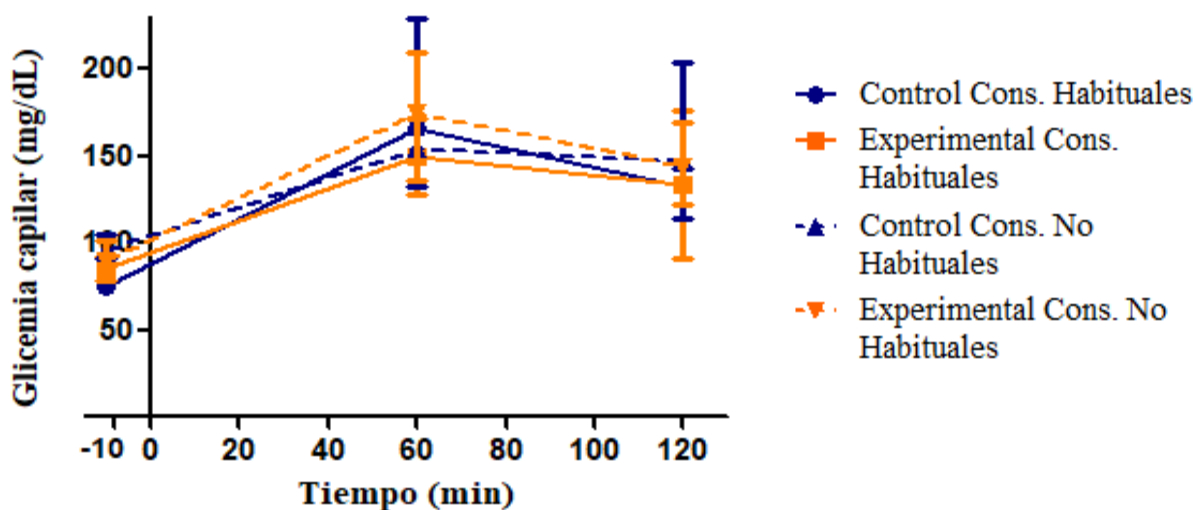


Figura 5. Niveles de glicemia capilar de una muestra de 10 sujetos con RI, a los tiempos -10, 60 y 120 minutos, al ingerir una precarga de acesulfame de potasio o control (100 cc de agua), separados por habitualidad de consumo de ENN, expresados como mediana [$Q_1 - Q_3$]. min: Minutos.

Al dividir la muestra entre consumidores habituales y no habituales de ENN, en la intervención control, estos últimos obtuvieron las medianas más altas en los tiempos -10 y 120, sin diferencias significativas en ninguno de los tres tiempos. Las diferencias porcentuales entre los tipos de consumidores fueron de 27.15% (Δ 20.5 mg/dL) al tiempo -10, 7.79% (Δ 12 mg/dL) al 60 y 10.94% (Δ 14.5 mg/dL) al 120.

Respecto de la intervención con el edulcorante, las medianas de las glicemias obtenidas por el grupo de consumidores no habituales fueron más altas en los tres tiempos. Por su parte, el tiempo -10 tuvo un 5.88% (Δ 5 mg/dL) de diferencia entre los dos grupos, el

tiempo 60, un 16.33% (Δ 24.5 mg/dL) y el tiempo 120, un 8.24% (Δ 11 mg/dL), todos favorables al grupo de consumidores no habituales de ENN (Figura 5).

Cabe destacar que dentro del grupo de consumidores no habituales de ENN, 3 de los 8 sujetos presentaron glicemias sobre 100 y bajo 126 mg/dL al tiempo -10, mientras que 5 de ellos obtuvieron glicemias mayores a 140 mg/dL a las 2 horas postprandiales, llegando uno a presentar sobre 200 mg/dL en ambas intervenciones.

Las ABC de los datos obtenidos de glicemia capilar están representadas en la Figura 6. Se encontró una diferencia porcentual de 3.65% (Δ 620 mg/dL) entre las medianas del ABC de ambas intervenciones, sin diferencias significativas asociadas ($p=0.721$).

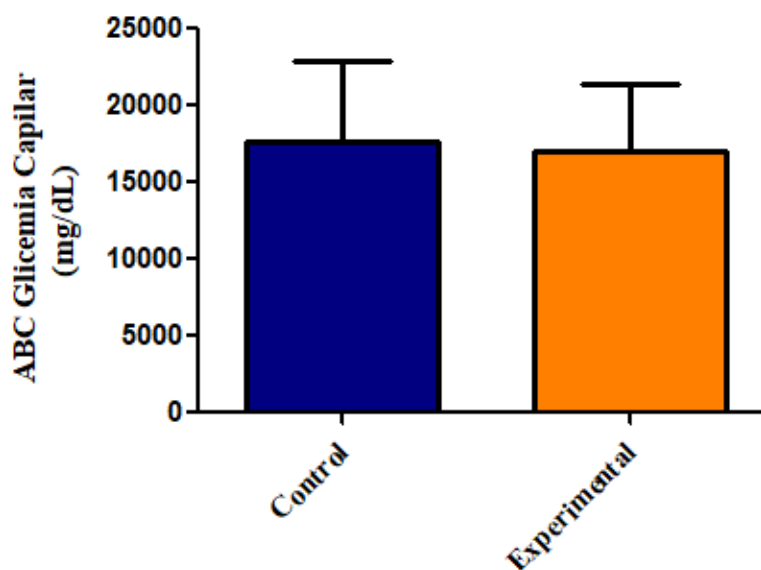


Figura 6. ABC de glicemia capilar de una muestra de 10 sujetos con RI, al ingerir una precarga de acesulfame de potasio más sucralosa o control (100 cc de agua), expresadas como mediana [Q₁ - Q₃].

ESCALA VISUAL ANÁLOGA

Dentro de la EVA, las variables graficadas fueron el hambre, la saciedad y la plenitud. El valor “0” correspondía a no sentir nada del parámetro estudiado, mientras que el “10”, a sentirlo con la mayor intensidad posible. Los resultados obtenidos en ambos días del estudio se encuentran resumidos en las Figuras 7, 8 y 9:

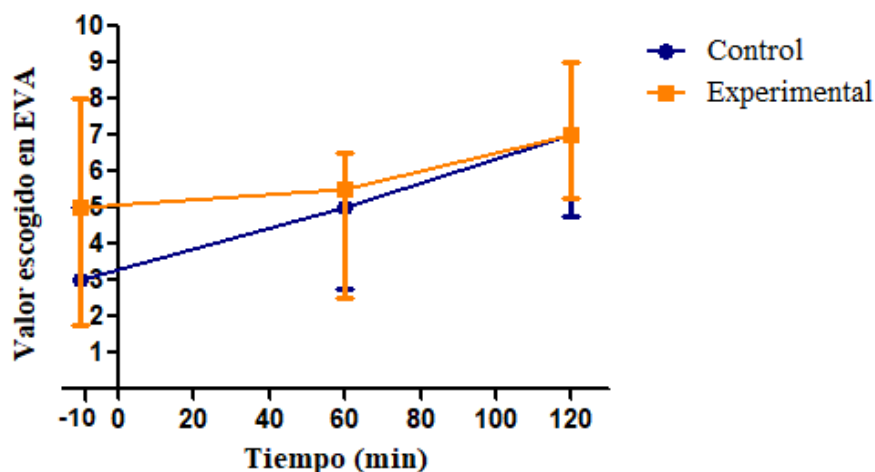


Figura 7. Valores obtenidos en el parámetro de hambre en las EVA aplicadas a una muestra de 10 sujetos con RI, a los tiempos -10, 60 y 120 minutos, al ingerir una precarga de acesulfame de potasio más sucralosa o control (100 cc de agua), expresados como mediana [Q₁ – Q₃], donde 0 es “no tengo nada de hambre” y 10, “estoy lo más hambriento que he estado nunca”. EVA: Escala Visual Análoga; min: Minutos.

La variable hambre, por su parte, mostró un comportamiento ascendente durante el control, aumentando en un 233% desde el tiempo -10 al 120. Respecto de la intervención con el edulcorante, no presentó la misma estabilidad que en la prueba control, aumentando progresivamente un 10% desde el tiempo -10 al 60, y un 40% a los 120 minutos. Se apreció una diferencia porcentual de un 66.7% ($\Delta 4$) entre los tiempos basales y un 9% ($\Delta 0.5$) a los 60 minutos, manteniendo una igualdad a los 120 minutos (Figura 7).

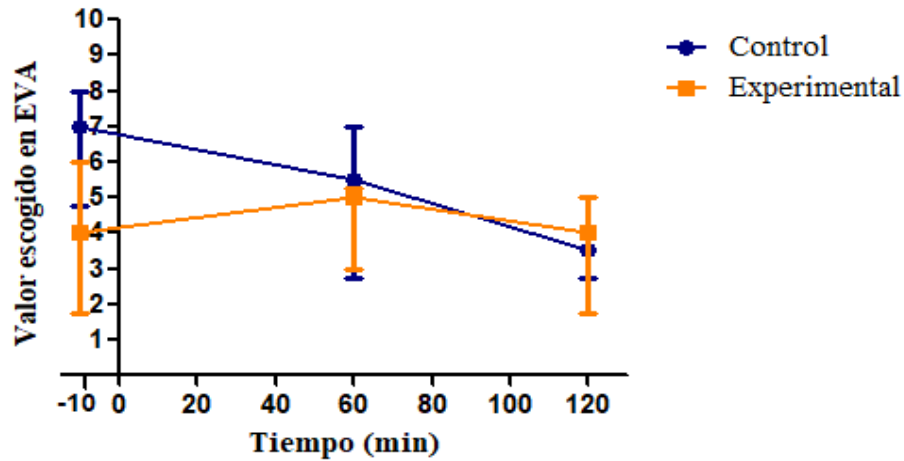


Figura 8. Valores obtenidos en el parámetro de saciedad en las EVA aplicadas a una muestra de 10 sujetos con RI, a los tiempos -10, 60 y 120 minutos, al ingerir una precarga de acesulfame de potasio más sucralosa o control (100 cc de agua), expresados como mediana [Q₁ – Q₃], donde 0 es “no tengo nada de saciedad” y 10, “estoy lo más saciado que he estado nunca”. EVA: Escala Visual Análoga; min: Minutos.

La variable saciedad mostró un marcado descenso durante la prueba control, disminuyendo en un 50% entre el tiempo -10 y el 120, mientras que en la intervención con acesulfame de potasio + sucralosa aumentó un 25% desde el tiempo -10 al 60, volviendo al valor referido en el tiempo basal transcurridas las 2 horas de comenzado el estudio. Respecto a sus variaciones entre las intervenciones, se observó una diferencia porcentual de un 75% (Δ 3) al tiempo -10, 9% (Δ 0.5) al 60 y un 14% (Δ 0.5) al tiempo 120 (Figura 8).

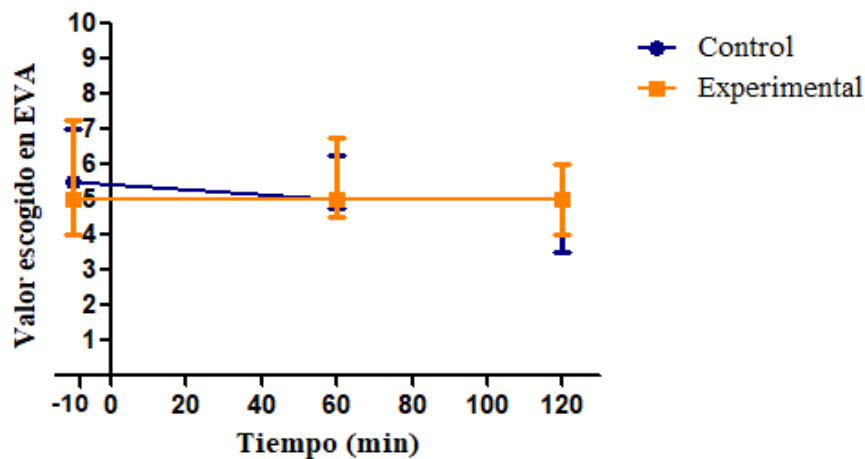


Figura 9. Valores obtenidos en el parámetro de plenitud en las EVA aplicadas a una muestra de 10 sujetos con RI, a los tiempos -10, 60 y 120 minutos, al ingerir una precarga de acesulfame de potasio más sucralosa o control (100 cc de agua), expresados como mediana [Q₁ – Q₃], donde 0 es “no tengo nada de plenitud” y 10, “estoy lo más pleno que he estado nunca”. EVA: Escala Visual Análoga; min: Minutos.

La variable plenitud, dentro de la prueba control, se mostró estable, disminuyendo sólo un 10% (Δ 0.5) desde el tiempo -10 al tiempo 60. En el caso de la intervención con el edulcorante, sus medianas no mostraron variación (Figura 9).

Por su parte, las variaciones entre las ABC de los parámetros analizados se observan en la Figura 10. Según esta información, presentaron un 45.4% (Δ 215.5) de diferencia, para el hambre, un 21.8% (Δ 116.5) para la saciedad y un 28.3% (Δ 148.5) para la plenitud, sin significancia estadística asociada.

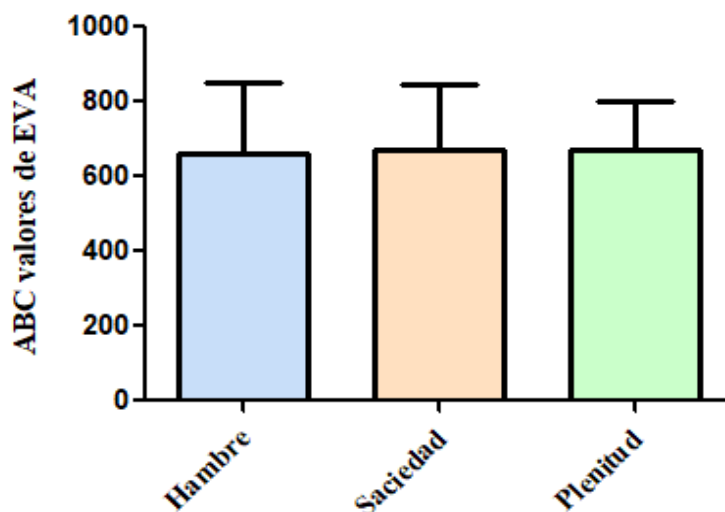


Figura 10. ABC de los resultados de las variables hambre, saciedad y plenitud obtenidos en las EVA aplicadas a una muestra de 10 sujetos con RI, al ingerir una precarga de acesulfame de potasio más sucralosa o control (100 cc de agua), expresadas como mediana [Q₁ – Q₃]. EVA: Escala Visual Análoga.

Respecto de las variables adicionales de la EVA, sus resultados se encuentran resumidos en la Tabla 6. En la intervención control, todas las variables presentaron un aumento progresivo desde el tiempo -10 al 120, siendo el deseo de ingerir algo graso y el de ingerir algo dulce los de mayor variación (150% y 100% adicional, respectivamente). Por su parte, en la intervención con acesulfame de potasio más sucralosa también se obtuvo un aumento progresivo de todas las variables evaluadas, desde el tiempo basal hasta transcurridos

120 minutos, observando el mayor aumento en el deseo de ingerir algo graso (150% adicional). No se encontraron diferencias significativas entre ambas intervenciones.

Tabla 6. Variables adicionales de la Escala Visual Análoga

Muestra (n=10)			
Parámetro	Tiempo -10 min.	Tiempo 60 min.	Tiempo 120 min.
Alim. graso Control	2 [0.25 – 3.5]	2.5 [1 – 3]	4.5 [1.25 – 7]
Alim. graso Experimental	2 [1.25 – 5]	3 [1.25 – 3]	4.5 [1.5 – 7]
Alim. salado Control	4.5 [2.25 – 6]	5 [3.5 – 6.75]	5.5 [3.5 – 7.75]
Alim. salado Experimental	5 [3 – 6.75]	4 [3 – 5.75]	6 [5 – 7]
Alim. dulce Control	2 [1 – 3]	2.5 [1.25 – 3.75]	4 [2 – 6]
Alim. dulce Experimental	2 [1 – 5]	3.5 [1 – 5]	3 [1 – 4]
Alim. sabroso Control	6 [4.25 – 7]	6 [5 – 8]	8 [7 – 8.75]
Alim. sabroso Experimental	6 [3.75 – 8]	6 [3.5 – 7.75]	7.5 [7 – 8.75]
Líquido Control	6.5 [5 – 7.75]	7 [4.5 – 8.75]	7.5 [7 – 8.75]
Líquido Experimental	7.5 [5.5 – 8.75]	8.5 [7.25 – 9]	8.5 [6.25 – 9]

Datos de las variables de la EVA, expresados como mediana [$Q_1 - Q_3$], donde 0 es “no tengo nada” del parámetro indicado y 10, “estoy lo más ... que he estado nunca”, según el parámetro indicado. EVA: Escala Visual Análoga; n: Número de sujetos; Alim.: Alimento; min.: Minutos.

DISCUSIÓN

La RI es una condición fisiopatológica que aumenta el riesgo de padecer algún evento cardiometabólico. Según la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED), el pilar de su tratamiento se centra en la reducción de peso, la actividad física regular y una alimentación saludable (4). A medida que aumenta la prevalencia de esta condición de salud, también lo hace la necesidad de avanzar en nuevos tratamientos dietoterapéuticos que permitan evitar esta situación. Por tales motivos, el propósito de este estudio fue profundizar y determinar los efectos que provoca una precarga de acesulfame de potasio sobre los parámetros metabólicos de péptido-C y glicemia, además de la saciedad, en sujetos con resistencia a la insulina, contribuyendo a dilucidar y establecer recomendaciones nutricionales para el manejo de este tipo de pacientes.

Como se observó en los resultados, la muestra del estudio estuvo conformada por adultos, principalmente de sexo femenino y con un estado nutricional de sobrepeso, muestra representativa y que concuerda con los resultados entregados en la ENS 2016-2017 (58). Por otro lado, según su versión 2009-2010, se expone que en ambos sexos existe un aumento progresivo de la prevalencia de SM a medida que aumenta la edad, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres, con un 40.4% de casos en estas últimas en el rango etario de 25 a 44 años. Respecto al estado nutricional, un 39.8% de la población actual presenta sobrepeso, siendo mayor la cantidad de hombres que lo padece (43.3%) (Δ 6.9%). En Chile, el 86.7% de la población es sedentaria, con cifras de 83.3% para los hombres y 90% para las mujeres y con un promedio de 83.7% para el rango de 20 a 49 años, resultados que concuerdan con la muestra de participantes de este estudio, donde su totalidad eran sedentarios. Según otras condiciones de salud que presentaron, el 20% refirió padecer

hipotiroidismo, porcentaje que concuerda con la estadística nacional, que establece que el 19.4% de la población lo presenta. Respecto al uso de medicamentos, el 20% de los sujetos usaba metformina a diario; según SOCHED, su uso se justifica en casos donde exista alto riesgo de eventos clínicos y su utilidad haya sido demostrada, como por ejemplo en pacientes con SOP que declaren tener deseo de fertilidad o con “prediabetes” (intolerancia a la glucosa oral o glicemia de ayuno alterada), siempre como complemento al estilo de vida saludable; aun así, sus beneficios clínicos a largo plazo para individuos normoglicémicos no han sido evaluados (4).

INTERVENCIÓN CON ACESULFAME DE POTASIO MÁS SUCRALOSA

El tipo de edulcorante utilizado en el estudio es ampliamente consumido, y siempre en sinergia con otros edulcorantes, como la sucralosa presente en el ejemplar utilizado en esta ocasión. La cantidad administrada fue determinada como una dosis habitual de consumo contenida dentro de una matriz alimentaria. A pesar de que los estudios de Kojima et. al (45) y Malaisse et. al (46) establecen dosis más altas de acesulfame de potasio en las que sí se vio un efecto sobre la respuesta insulínica (10 y 2 g, respectivamente), ambas superan el IDA para el edulcorante, por lo que se decidió usar una dosis habitual de consumo por tiempo de comida, y así evaluar su efecto agudo, acercándose a la realidad que vive un sujeto. No obstante, se carece de un consenso respecto al rango de dosis-respuesta para este edulcorante, encontrando resultados diversos y controversiales.

Al comparar las intervenciones realizadas, se obtuvo una mayor secreción de péptido-C tras la ingesta de los 100 cc de agua, en contraste con la ingesta de la precarga de edulcorante. Además, al hacer la separación del grupo estudiado en consumidores habituales y no habituales de ENN, se observó que los primeros presentaron mayores secreciones de

péptido-C tanto en el control como en la intervención con el edulcorante, desde el ayuno y sostenidas en el tiempo, lo que difiere de lo planteado en la hipótesis de este estudio referente a la respuesta insulínica; no obstante, no se obtuvo significancia estadística. Los resultados obtenidos hacen suponer que los edulcorantes podrían tener un efecto crónico en el tiempo sobre la respuesta insulínica. Estudios afirman que el consumo sostenido de ENN puede producir alteraciones en la homeostasis de la glucosa a través de la alteración de la microbiota intestinal; en su mayoría, estos aditivos alimentarios no pueden ser digeridos, por lo que tienen contacto directo con las bacterias colónicas, lo que puede contribuir al proceso inflamatorio crónico de bajo grado y con ello, al desarrollo de RI (59, 60, 61).

Respecto al uso de acesulfame de potasio y sucralosa en sinergia y sus efectos en los parámetros metabólicos postprandiales, los resultados de este estudio se muestran controversiales. Por ejemplo, en el de Brown et. al (47), se utilizó una dosis de soda de dieta que contenía estos ENN, frente a agua carbonatada usada como control, previa a una PTGO, en sujetos sanos, y se midió la respuesta insulínica, obteniendo mayor secreción tras el consumo de los edulcorantes. Además, en otro estudio, Brown et. al (62) plantean la hipótesis de que la ingesta conjunta de edulcorantes artificiales junto con comidas o bebidas que contengan azúcares podría permitir una absorción más rápida de los azúcares, así como incrementar la secreción de GLP-1 y con ello, la de insulina, atribuyendo así efectos postprandiales considerables al consumo de ENN. Esto se condice con lo encontrado por Sylvetsky et. al (63), donde una lata de bebida de dieta que contenía una mezcla de acesulfame de potasio más sucralosa demostró aumentar los niveles de GLP-1 en adultos voluntarios sanos.

Respecto a las glicemias capilares obtenidas, no se obtuvieron diferencias porcentuales importantes entre las dos intervenciones realizadas. No obstante, al hacer la separación del grupo según su nivel de consumo de ENN, los consumidores habituales mostraron glicemias más bajas que los no habituales, durante el tratamiento con acesulfame de potasio más sucralosa, lo que se condice con la mayor insulinosensibilidad presentada. Olalde-Mendoza y Moreno-González (64) dentro de su estudio encontraron que un refresco de dieta que contenía acesulfame de potasio disminuyó la glicemia capilar en pacientes con DM2 a los 30 minutos de haberlo consumido. No obstante, Bryant et. al (65) en su estudio observaron un leve aumento de la glicemia tras la ingesta de una solución de glucosa más acesulfame de potasio en sujetos sanos. Por su parte, cabe destacar que dentro del grupo de consumidores no habituales de ENN hubo individuos cuyas glicemias, ya sea de ayuno, postprandiales a las 2 horas, o ambas, no clasificaron dentro del grupo de normalidad establecido por la Guía Clínica de DM2 del año 2010 del MINSAL (51), esperado de obtener en este estudio, lo que indica que se trata de individuos con un mal control metabólico de su condición de RI.

Respecto a la EVA, los participantes refirieron una sensación subjetiva de hambre ascendente durante la intervención con el edulcorante, mientras que la saciedad y plenitud fueron más constantes dentro de la misma. Así también, el deseo de ingerir algo líquido obtuvo medianas más altas en todos los tiempos de estudio durante la intervención con el edulcorante, respecto de la prueba control, acorde a poder contrarrestar los efectos del sabor dulce del edulcorante más la PTGO. Por su parte, el deseo de ingerir otro tipo de alimentos, como grasos, salados, dulces o sabrosos, siempre fue al alza, desde el tiempo basal a los 120 minutos, en ambas intervenciones. Estos resultados difieren de lo estudiado por Brown et. al (66), en donde se determinó que la sensación de apetito subjetivo en mujeres sanas no

aumenta luego de una precarga de sucralosa. Así también se vio en el estudio de Bryant et. al (65), donde no se vio efecto en la sensación subjetiva de hambre y saciedad tras el consumo de una solución de glucosa con acesulfame de potasio en sujetos sanos.

Tras los resultados expuestos de este estudio se concluye que se rechazan ambas hipótesis, no obteniendo los resultados esperados; los niveles de péptido-C disminuyeron tras la ingesta del edulcorante con acesulfame de potasio, mientras que los niveles de glicemia aumentaron en las mismas condiciones.

A pesar de existir evidencia en estudios *in vitro*, se han reportado inconsistencias respecto a los estudios con acesulfame de potasio en humanos, posiblemente porque los mecanismos involucrados son más complejos que los descritos hasta hoy. Por otra parte, es posible que algunos factores puedan haber interferido en los resultados obtenidos o que no hayan permitido alcanzar significancia estadística, como por ejemplo, la cantidad de tiempos de toma de muestras sanguíneas o el tamaño muestral.

Es importante señalar que se requiere profundizar más en la investigación sobre los efectos del acesulfame de potasio, tanto en personas con RI como sujetos sanos o con otras condiciones de salud, así como de sus efectos en sinergia con otros ENN, idealmente en dosis habituales de consumo, ya sea de forma aislada o dentro de una matriz alimentaria, para así homologar las condiciones habituales de su consumo. Se hace necesario complementar los resultados existentes incorporando variables como medición de insulina plasmática, incretinas, medición de vaciado gástrico, efectos del consumo crónico de ENN en la microbiota intestinal, entre otras, abarcando además un mayor número de mediciones para los intervalos de tiempo considerados.

Una de las debilidades de este estudio fue el pequeño tamaño de la muestra utilizada y la variabilidad interindividual de los participantes, ya que se podría haber logrado más representatividad al haber tenido un tamaño muestral más grande. También lo fue la imposibilidad de poder realizar más tomas de muestras dentro de cada intervención, con el fin de haber tenido una curva más apreciable y definida para cada variable estudiada; esto a su vez podría haber influenciado en el hecho de poder lograr significancia estadística en alguna de las mediciones realizadas, lo que no fue logrado en este estudio.

Por otro lado, el método designado para poder determinar el apetito subjetivo, si bien tiene ventajas respecto a costos y factibilidad de aplicación, además de corresponder a un método validado, también puede presentar sesgos de error asociados a su subjetividad y a la posible dificultad de comprensión de sus conceptos. Es importante entonces considerar una mejora de este método para investigaciones futuras. Otra consideración para lograr una mejor representación del apetito en este tipo de estudios es el medirlo, pero de forma objetiva, a través del ofrecimiento de alimentos *ad libitum*, de mediciones incretínicas o ambas.

Es importante señalar que, a pesar de la rigurosidad al momento de definir los criterios de inclusión y reclutamiento de los participantes, el hecho de que gran parte de la muestra presente un estado nutricional de sobrepeso y muchos de ellos, otras comorbilidades asociadas, son factores que influyen en la dificultad de conseguir una muestra más homogénea, con una mantención del control metabólico general. Esto podría explicar en parte la falta de significancia estadística obtenida y la variabilidad de los resultados de los distintos parámetros metabólicos estudiados, en todos sus tiempos.

La importancia de este ensayo clínico radica en la contribución a la literatura científica sobre los efectos de una precarga de acesulfame de potasio más sucralosa. Además, está enfocado en ver sus efectos en sujetos que presenten RI, lo que en la actualidad no ha sido

debidamente abordado por las investigaciones realizadas con ENN. Ello puede finalmente contribuir a formar un criterio más amplio sobre el uso de este edulcorante como parte de las recomendaciones de alimentación saludable para este segmento de la población.

A pesar de sus resultados controversiales, el uso de acesulfame de potasio podría representar una buena alternativa dentro de la dietoterapia para la RI, donde cumple la función principal de disminuir el aporte de hidratos de carbono en la dieta, además de, eventualmente, disminuir la respuesta insulínica en sujetos que padezcan esta condición, como fue expuesto en este estudio.

CONCLUSIONES

1. Una precarga de un edulcorante que contiene acesulfame de potasio más sucralosa podría disminuir los niveles de péptido-C luego de una prueba de tolerancia oral a la glucosa en sujetos con resistencia a la insulina consumidores y no consumidores habituales de edulcorantes no nutritivos, en comparación con un control con agua, siendo mayor para el grupo de consumo habitual.
2. Una precarga de un edulcorante que contiene acesulfame de potasio más sucralosa podría aumentar los niveles de glicemia en los sujetos con resistencia a la insulina consumidores no habituales de edulcorantes no nutritivos, 60 minutos después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, mientras que podría disminuirla en el grupo de consumo habitual, en el mismo tiempo.
3. Una precarga de edulcorante que contiene acesulfame de potasio más sucralosa podría aumentar los niveles de apetito subjetivo 60 minutos después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral, en sujetos con resistencia a la insulina consumidores y no consumidores habituales de edulcorantes no nutritivos.
4. El presente estudio contribuye en ver los efectos que podrían tener el acesulfame de potasio en pacientes con resistencia a la insulina, lo que en la actualidad no ha sido debidamente abordado por las investigaciones hechas con edulcorantes.
5. Este estudio puede aportar en determinar las directrices para nuevas investigaciones con edulcorantes no nutritivos en pacientes con resistencia a la insulina, tanto en su consumo agudo como crónico.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Shulman GI. Cellular Mechanisms of Insulin Resistance. *J Clin Invest.* 2000; 106 (2):171-6.
- (2) Carrasco F, Galgani J, Reyes M. Síndrome de Resistencia a la Insulina, Estudio y Manejo. *Rev Med Clin Condes.* 2013; 24 (5): 827-837.
- (3) Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra, Suiza: Las enfermedades no transmisibles ya son las que más víctimas causan en el mundo [Acceso el 17 May. de 2017]. Disponible desde: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2008/pr14/es/>
- (4) Pollak F, Araya V, Lanas A, Sapunar J. II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev Med Chile.* 2015; (143): 637-650.
- (5) Scacchi P. Síndrome Metabólico y Melatonina: Estudio de Dos Modelos Experimentales en Ratas. Trabajo de tesis para optar al título de Doctor en Ciencias Biomédicas. Pontificia Universidad Católica Argentina. Facultad de Ciencias Médicas. 2012. pp 14.
- (6) Ministerio de Salud [Internet]. Santiago, Chile: Encuesta Nacional de Salud, Tomo II, Resultados [Acceso el 17 May. de 2017]. Disponible desde: <http://web.minsal.cl/>
- (7) Rodney A, Rhoades, Bell D. Fisiología Médica: Fundamentos de Medicina Clínica. Editorial Point. 4ta ed. 2008. Capítulo 48, Páncreas Endocrino.
- (8) Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes J. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gaceta Médica de México.* 2017; (153): 214-28.
- (9) Castrejón V, Carbó R, Martínez M. Mecanismos Moleculares que Intervienen en el Transporte de la Glucosa. *REB.* 2007; 26 (2): 49-57.
- (10) Després JP, Lemieux I. Abdominal Obesity and Metabolic Syndrome. *Nature.* 2006; (444): 881-887.
- (11) Rosen E, Spiegelman B. Adipocytes as Regulators of Energy Balance and Glucose Homeostasis. *Nature.* 2006; (7121): 847-853.
- (12) Kahn S, Hull R, Utzschneider K. Mechanisms linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Nature.* 2006; (444): 840-846.
- (13) Sámano JM. Los ácidos grasos y la lipotoxicidad: implicaciones metabólicas. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.* 2012; (56): 15.

- (14) Cipriani-Thorne E. Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina. *Rev Med Hered.* 2010; (21): 157,166.
- (15) Gil A. *Tratado de Nutrición*. Editorial Panamericana. 2da ed. 2010. pág 402.
- (16) Torres S. Obesidad, Resistencia a la Insulina y Características del Músculo Esquelético. *Acta Científica Venezolana.* 1999; (50): 34-41.
- (17) Pérez F. Epidemiología y Fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2009; 20 (5): 565-571.
- (18) Almeida A, Pinheiro A, Massaki M, Bartoli L, Amante H. Association between skin tags and insulin resistance. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(1): 25-31.
- (19) Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; (294): E15-E26.
- (20) Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes.* 1998; (47): 1643-9.
- (21) Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. Determination of the insulin resistance index by the Homeostasis Model Assessment in a population of Metropolitan Region in Chile. *Rev Med Chile.* 2002; (130): 1227-31.
- (22) McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care.* 2001; (24): 460-4.
- (23) Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999; (22): 1462–70.
- (24) Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol.* 1979; (236): E667–E677.
- (25) Galgani JE, de Jonge L, Rood JC, Smith SR, Young AA, Ravussin E. Urinary C-peptide excretion: a novel alternate measure of insulin sensitivity in physiological conditions. *Obesity.* 2010; (18): 1852-7.
- (26) Bailey CJ, Turner RS. Metformin. *N Engl J Med.* 1996; (334): 574-79.
- (27) Egan B, Zierath J. Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation. *Cell Metabolism.* 2013; (5): 162-84.

- (28) Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects. The DIAD study. *Diabetes Care* 2004; (27): 1954–1961.
- (29) Galgani JE, Uauy RD, Aguirre CA, Díaz EO. Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *Br J Nutr.* 2008; (100): 471-9.
- (30) Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J. Glycemic response and health -a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2008; (87): 258S-68S.
- (31) Mann J. Dietary carbohydrate: relationship to cardiovascular disease and disorders of carbohydrate metabolism. *Eur J Clin Nutr.* 2007; (61 Suppl 1): S100-11.
- (32) Position of the American Dietetic Association: Use of Nutritive and Non Nutritive Sweeteners. *J Am Diet Assoc.* 2004; 104: 255-275.
- (33) García-Almeida JM, Casado M, García-Alemán J. Una visión global y actual de los edulcorantes. *Aspectos de Regulación. Nutr Hosp.* 2013; (28 Supl.4): 17-31.
- (34) Bellisle F, Drewnowski A. Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61(6): 691-700.
- (35) U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Maryland, Estados Unidos. High-Intensity Sweeteners [Acceso el 17 Jun. de 2017]. Disponible desde: <https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm397716.htm>.
- (36) Ministerio de Salud. Reglamento Sanitario de los Alimentos. Chile. Artículo 146, Código Sanitario. 2016; pp 70.
- (37) Shirazi-Beechey SP, Daly K, Al-Rammahi M, Moran AW, Bravo D. Role of nutrient-sensing taste 1 receptor (T1R) family members in gastrointestinal chemosensing. *Br J Nutr.* 2014; 111 (1): 8-15.
- (38) Laffitte A, Neiers F, Briand L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Curr Opin Nutr Metab Care.* 2014; (17): 379-385.
- (39) Henquin JC. Do pancreatic β cells “taste” nutrients to secrete insulin? *Sci Signal.* 2012; 5 (239): 36.
- (40) Wu T, Zhao B, Bound M, Checklin H, Bellon M, Little T, Young R, Jones K, Horowitz M, Rayner C. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95 (1): 78-83.

- (41) González A y cols. Posición de consenso sobre las bebidas con edulcorantes no calóricos y su relación con la salud. *Rev Mex Cardiol*. 2013; 24 (2): 55-68.
- (42) Codex Alimentarius. Norma General del Codex para los Aditivos Alimentarios. Italia. Actualizado 2014.
- (43) International Programme on Chemical Safety [Internet]. Canadá. Toxicologic Monograph: Acesulfame Potassium [Acceso el 23 May. de 2017]. Disponible desde: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v28je13.htm>.
- (44) Pepino MY, Tiemann CD, Patterson B, Wice BM, Klein S. Sucralose affects Glycemic and Hormonal Responses to an Oral Glucose Load. *Diabetes Care*. 2013. (36): 2530-2535.
- (45) Kojima I, Nakagawa Y, Ohtsu Y, Medina A, Nagasawa M. Sweet Taste-Sensing Receptors Expressed in Pancreatic β -Cells: Sweet Molecules Act as Biased Agonists. *Endocrinol Metab*. 2014; (29): 12-19.
- (46) Malaisse WJ, Vanonderbergen A, Louchami K, Jijakli H, Malaisse-Lagae F. Effects of artificial sweeteners on insulin release and cationic fluxes in rat pancreatic islets. *Cell Signal*. 1998. (10):727-733.
- (47) Brown RJ, Walter M, Rother KI. Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care*. 2009; (32): 2184-2186.
- (48) Brown RJ, Walter M, Rother KI. Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes. *Diabetes Care*. 2012; (35): 959-964.
- (49) Fernández P. Determinación del tamaño muestral. *Cad Aten Primaria*. 1996. (3): 138-14.
- (50) Mejía G, Ramelli M. Interpretación clínica del Laboratorio. 7° ed. Colombia: Editorial Médica Internacional. 2006. pp 429.
- (51) Ministerio de Salud. Guía Clínica Diabetes Mellitus tipo 2. Chile. Actualizada 2010 Oct. pp 18.
- (52) Basualto J. Escala Visual Análoga para hambre y saciedad. 2008.
- (53) Casas M, Montoya D. ¿Son fiables los medidores de glucemia capilar?. *Av Diabetol*. 2012. 28 (5): 110-113.
- (54) Salas J, Rubio M, Barbany M, Moreno B. Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin Barc*. 2007. 128 (5): 184-6.

- (55) Mazza C. Mediciones antropométricas. Estandarización de las técnicas de medición, actualizada según parámetros internacionales. Publice Standard. 2003: 197.
- (56) Puche R. El Índice de Masa Corporal y los razonamientos de un Astrónomo. Medicina. 2005. 65:4.
- (57) Organización Mundial de la Salud. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Informe Técnico OMS. 2000: 894.
- (58) Ministerio de Salud [Internet]. Santiago, Chile: Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, Primeros Resultados [Acceso el 20 Dic. de 2017]. Disponible desde: <http://web.minsal.cl>
- (59) Cernuda Martínez JA, Fernández García A. Los edulcorantes y su papel sobre el metabolismo humano. RqR Enfermería Comunitaria (Revista de SEAPA). 2016. 4 (2):13-22.
- (60) Pepino Y, Bourne C. Nonnutritive sweeteners, energy balance and glucosa homeostasis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011. 14(4): 391–395.
- (61) Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss C. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature 514. 2014. 181-186.
- (62) Brown RJ, de Banate MA, Rother KI. Artificial sweeteners: a systematic review of metabolic effects in youth. Int J Pediatr Obes. 2010. 5 (4): 305-312.
- (63) Sylvetsky A, Brown R, Blau J, Walter M, Rother K. Hormonal responses to non-nutritive sweeteners in wáter and diet soda. Nutrition and Metabolism. 2016. 13: 71.
- (64) Olalde-Mendoza L, Moreno-González Y. Modificación de la glucemia en ayuno en adultos con diabetes mellitus tipo 2 después de la ingesta de refrescos de cola y de dieta en el Estado de Querétaro, México. Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 2013. 63 (2): 142-147.
- (65) Bryant C, Wasse L, Astbury N, Nandra G, McLaughlin J. Non-nutritive sweeteners: no class effect on the glyceimic or appetite responses to ingested glucose. Eur J Clin Nutr. 2014. 68 (5): 629-631.
- (66) Brown A, Bohan Brown M, Onken K, Beitz D. Short-term consumption of sucralose, a nonnutritive sweetener, is similar to water with regard to select markers of hunger signaling and short-term glucose homeostasis in women. Nutrition Research. 2011. 31: 882-888.

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento Informado



Versión MAYO 2014

Comité de Bioética para la Investigación

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado(a) paciente:

Le invitamos a participar en un estudio para optar al Grado Académico de Licenciado en Nutrición y Dietética y al Título Profesional de Nutricionista, desarrollado por María Elena Álvarez Molina, RUT 18.224.070-2, dirigido por Verónica Sambra Vásquez y Claudia Vega Soto, docentes de la carrera de Nutrición y Dietética de la Universidad de Valparaíso.

El estudio se titula “*Efecto de una precarga de acesulfame de potasio sobre la respuesta insulínica en sujetos con resistencia a la insulina no consumidores habituales y no habituales de edulcorantes no calóricos*” y su objetivo es “*Evaluar el efecto que provoca la ingesta de una precarga de acesulfame de potasio sobre la respuesta insulínica en sujetos con resistencia a la insulina*”.

Su participación es **voluntaria** y puede elegir ser o no ser parte del estudio, de modo que si se niega a participar seguirá recibiendo la misma atención que hasta ahora. De igual forma, si usted acepta participar, puede retirarse en cualquier momento que estime conveniente, sin problemas ni sanciones.

Durante el estudio se realizarán las siguientes actividades: registro de datos, mediciones antropométricas, encuestas alimentarias, intervenciones con ingesta de diluciones de edulcorantes en agua y medición de parámetros metabólicos (punción capilar y extracción venosa).

Riesgos Asociados

Los procedimientos a realizar durante las intervenciones se llevarán a cabo por una persona capacitada bajo medidas estrictas de calidad y seguridad. La muestra de sangre capilar será obtenida a través de un sistema de punción (glucómetro), en el cual la lanceta atravesará fácilmente la piel según el nivel de penetración ajustado, generando en algunos casos un leve dolor, sensación de picazón, sensación

pulsátil y en el peor de los casos, una pequeña ruptura del tejido.

Para la obtención de sangre venosa se aplicará un método de punción y extracción mediante el uso de aguja, generando en la mayoría de los casos un dolor moderado, picadura durante su introducción y sensación pulsátil posterior a la toma de la muestra. Los posibles riesgos de este procedimiento pueden ser: sangrado en el lugar de la punción debido a la ruptura del tejido, sensación de mareo, infección por una manipulación inadecuada y presencia de hematomas.

Para la obtención de cada muestra se utilizará materiales e insumos individuales, desechables e inocuos.

Sus datos serán identificados por medio de sus iniciales, de manera que toda la información recopilada al respecto será **estrictamente confidencial**. Asimismo, es importante destacar que su participación es gratuita y ninguno de los miembros del equipo en este estudio recibirá dinero ni compensaciones por ello. El estudio tiene una duración aproximada de 1 mes y finalizado este periodo se consultará su permiso para analizar sus muestras para la determinación de parámetros metabólicos.

Formulario de consentimiento informado:

Yo,
(NOMBRES Y APELLIDOS, RUT), con fecha (DÍA/MES/AÑO), declaro que me ha sido leída y he leído la información proporcionada, he podido aclarar mis dudas y mis preguntas han sido contestadas satisfactoriamente. Autorizo voluntariamente para que se utilice la información solicitada anteriormente.

ACEPTO

Anexo 2. Encuesta de Frecuencia de Consumo Modificada para Alimentos con ENN



ENCUESTA DE FRECUENCIA DE CONSUMO MODIFICADA PARA ALIMENTOS CON ENN

Nombre:

Fecha:

Se considerará como consumidores habituales de ENN a los sujetos que reporten consumir una cucharadita o más de ENN agregado (5 g) a la semana (o su equivalente en los alimentos).

Alimento	Consumo		Marca utilizada	Frecuencia de Consumo	Cantidad por vez (gr/ml)
	SÍ	NO			
Edulcorante líquido Sacarina (pura o mezcla) (envase tapa azul)					
Edulcorante líquido Sucralosa (pura o mezcla) (envase tapa amarilla)					
Edulcorante líquido Stevia (pura o mezcla) (envase tapa verde)					
Edulcorante en pastillas Sacarina (pura o mezcla) (envase color azul)					
Edulcorante en pastillas Sucralosa (pura o mezcla) (envase color amarillo)					
Edulcorante en pastillas Stevia (pura o mezcla) (envase color verde)					
Edulcorante en polvo Sacarina (pura o mezcla)					
Edulcorante en polvo Sucralosa (pura o mezcla)					
Edulcorante en polvo Stevia (pura o mezcla)					
Edulcorante Tagatosa en polvo					

Edulcorante Tagatosa líquido					
Azúcar + edulcorante (“azúcar light”) de cualquier tipo					
Yogurt light					
Postre de leche sin azúcar (envasado)					
Leche saborizada light					
Saborizante para la leche sin azúcar					
Jugo líquido light					
Jugo en polvo light					
Agua mineral saborizada sin azúcar					
Té helado sin azúcar					
Cereales para el desayuno sin azúcar					
Mermelada sin azúcar					
Manjar light					
Compota de fruta light (envasada)					
Jalea sin azúcar					
Flan sin azúcar					
Bebida light					
Bebida energética sin azúcar					
Chicles sin azúcar					
Otro:					

Consumidor habitual de ENC: SÍ _____ NO _____

Anexo 3. Cuestionario Inicial de Registro de Antecedentes



CUESTIONARIO INICIAL DE REGISTRO DE ANTECEDENTES

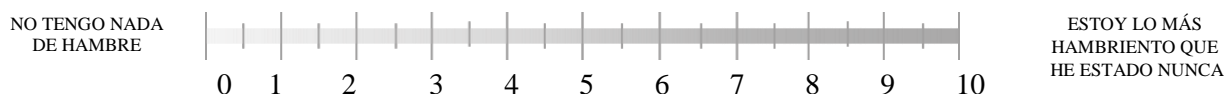
Fecha				
Nombre y Apellidos				
Fecha de Nacimiento		Edad		Sexo
Fono y Correo de Contacto				
Nivel de Actividad Física				
Tabaco		Alcohol		
Antecedentes Mórbidos y Quirúrgicos				
Uso de Fármacos y/o Suplementos				
Alergias e Intolerancias Alimentarias				
Antropometría	Peso (kg)	Talla (m)	IMC (kg/m²)	Diagnóstico Nutricional

Califica para aplicación del estudio: SÍ _____ NO _____

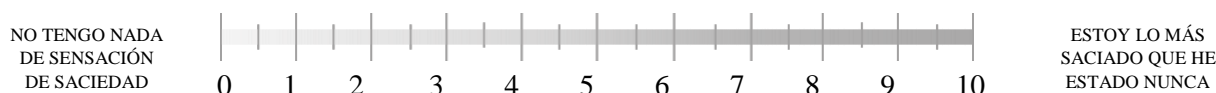
Anexo 4. Escala Visual Análoga

NOMBRE:		
FECHA:	HORA:	INTERVENCIÓN:

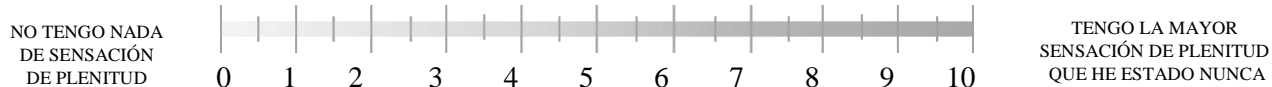
1. Marque con una cruz su grado de HAMBRE en la escala siguiente:



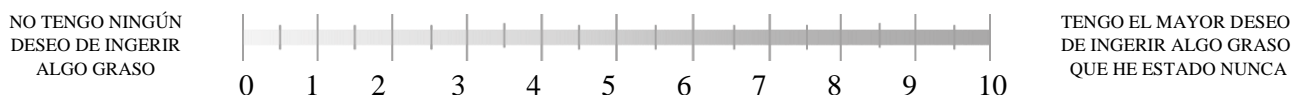
2. Marque con una cruz su grado de SACIEDAD en la escala siguiente:



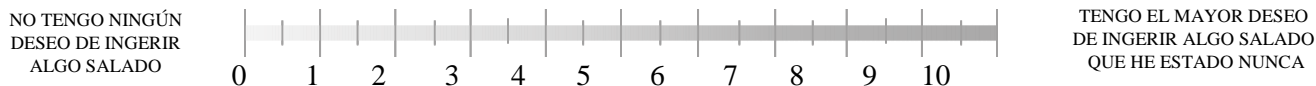
3. Marque con una cruz su grado de PLENITUD en la escala siguiente:



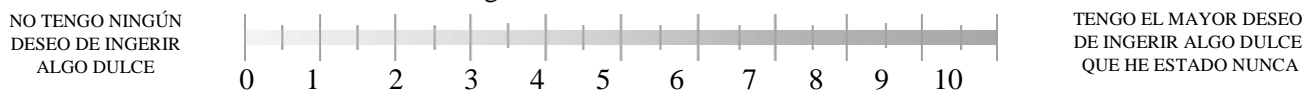
4. Marque con una cruz su grado de DESEO DE INGERIR ALGÚN ALIMENTO ALGO GRASO en la escala siguiente:



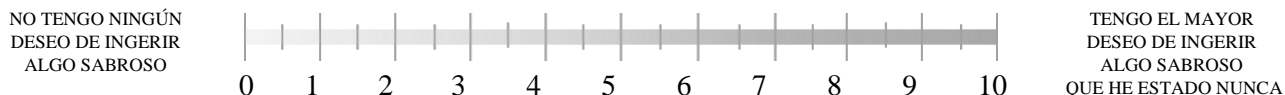
5. Marque con una cruz su grado de DESEO DE INGERIR ALGÚN ALIMENTO ALGO SALADO en la escala siguiente:



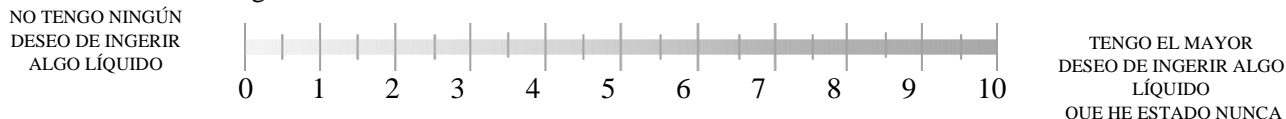
6. Marque con una cruz su grado de DESEO DE INGERIR ALGÚN ALIMENTO ALGO DULCE en la escala siguiente:



7. Marque con una cruz su grado de DESEO DE INGERIR ALGÚN ALIMENTO SABROSO en la escala siguiente:



8. Marque con una cruz su grado de DESEO DE INGERIR ALGO LÍQUIDO en la escala siguiente:



Anexo 5. *Check-list* de Control Experimental



CHECK-LIST DE CONTROL EXPERIMENTAL

Nombre:

Consumidor habitual de ENN: SÍ _____ NO _____

Fecha					
Número de Intervención			Tipo de Intervención		
Resultados de Análisis Sanguíneo	Glicemia Capilar (mg/dL)			Péptido-C (ng/mL)	
	Pre PTGO	Post PTGO		Pre PTGO	Post PTGO
		60 min.	120 min.		60 min.
Antecedentes de Extracción de Sangre	(Síntomas, complicaciones u otros)				

Fecha					
Número de Intervención			Tipo de Intervención		
Resultados de Análisis Sanguíneo	Glicemia Capilar (mg/dL)			Péptido-C (ng/mL)	
	Pre PTGO	Post PTGO		Pre PTGO	Post PTGO
		60 min.	120 min.		60 min.
Antecedentes de Extracción de Sangre	(Síntomas, complicaciones u otros)				