



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

EFFECTOS EN LA GLUCOSA Y RESPUESTA HORMONAL PANCREÁTICA POSTERIOR A LA INGESTA DE BEBIDAS DE COLA CON ENDULZANTES ENERGÉTICOS Y NO ENERGÉTICOS.

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO CRUZADO EN ADOLESCENTES EUTRÓFICOS, CON OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A:  
**DRA. KARINA AGUILAR CUARTO**

DIRECTOR DE TESIS:  
**D. EN C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO**

Ciudad de México, Febrero de 2019





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**


**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dra. Rebeca Gómez-Chico Velasco  
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



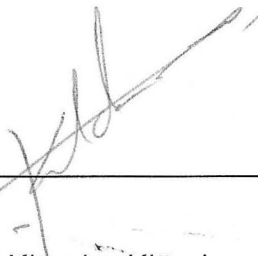
---

Dra. en C. Patricia Guadalupe Medina Bravo  
Médico Adscrito al Departamento de Endocrinología Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



---

M. en C. América Liliana Miranda Lora  
Unidad de Investigación de Medicina Basada en Evidencias  
Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Tutor de tesis



---

Dr. Miguel Klünder Klünder  
Departamento de Investigación en Salud Comunitaria  
Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Tutor de tesis

## DEDICATORIAS

*A mi familia, nuestra historia de lucha ha forjado mis convicciones y su amor me mantiene en las adversidades.*

*A la Dra. Patricia Medina Bravo, no sólo una guía en la endocrinología pediátrica, sino también una fuente inagotable de inspiración.*

## ÍNDICE

<b>1. Resumen</b> .....	1
<b>2. Introducción</b> .....	3
<b>3. Marco teórico</b> .....	4
<b>4. Antecedentes</b> .....	7
<b>5. Planteamiento del problema</b> .....	13
<b>6. Pregunta de investigación</b> .....	14
<b>7. Justificación</b> .....	14
<b>8. Objetivos</b>	
General.....	14
Específicos.....	14
<b>9. Hipótesis</b> .....	15
<b>10. Métodos</b>	
Tipo de estudio.....	16
Tamaño de la muestra .....	16
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de exclusión.....	17
Criterios de eliminación .....	17
Procedimientos.....	18
Características de la maniobra de intervención .....	20
<b>11. Descripción de variables</b> .....	21
<b>12. Análisis estadístico</b> .....	23
<b>13. Consideraciones éticas</b> .....	24
<b>14. Resultados</b> .....	25
<b>15. Discusión</b> .....	31
<b>16. Conclusión</b> .....	32
<b>17. Limitaciones del estudio</b> .....	33
<b>18. Cronograma de actividades</b> .....	34
<b>19. Referencias bibliográficas</b> .....	35
<b>20. Anexos</b> .....	38

## RESUMEN

**Título.** Efectos en la glucosa y respuesta hormonal pancreática posterior a la ingesta de bebidas de cola con endulzantes energéticos y no energéticos. Ensayo clínico aleatorizado cruzado en adolescentes eutróficos, con obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

**Antecedentes.** Anteriormente se consideraba que el consumo de endulzantes no calóricos era inerte, inclusive se aprobó su uso en niños y se recomienda su consumo en presencia de enfermedades como obesidad y diabetes. Sin embargo, recientemente se ha señalado que los edulcorantes también se asocian con la presencia de obesidad y otras enfermedades metabólicas, sin dilucidarse aún los mecanismos fisiopatológicos que sustentan esta relación. Pocos estudios han examinado los efectos hormonales de los edulcorantes no calóricos en sujetos con diabetes y obesidad dejando la interrogante de la importancia clínica implicada en el consumo de los mismos en dicha población.

**Objetivo.** Evaluar y comparar el efecto agudo de la ingesta de refrescos de cola con endulzantes calóricos y no calóricos sobre los niveles de glucosa, insulina y glucagón en adolescentes eutróficos, con obesidad y con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

**Metodología.** Se realizó un ensayo clínico aleatorizado cruzado que incluyó 10 adolescentes eutróficos, 10 con obesidad y 10 con DM2. Los participantes acudieron en cuatro ocasiones, con periodo de lavado de una semana y en ayuno de 8 horas. En la primera visita ingirieron 355 ml de agua mineral (control negativo) y posteriormente alguno de los siguientes refrescos de cola en secuencia aleatoria: 1. con sacarosa, 2. con aspartame/acesulfame-K y 3. con sacarosa+Stevia®. Se tomaron muestras de sangre a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos para la medición de glucosa, insulina y glucagón. Se analizaron las diferencias en los puntos de tiempo de las áreas bajo la curva entre bebidas y entre grupos de participantes mediante un análisis de varianza.

**Resultados.** Se observó un incremento en la glucosa a los 30 minutos posteriores al consumo del refresco con sacarosa, siendo mayor en los participantes con DM2 (~60mg/dL), seguido por el grupo de eutróficos (~46mg/dL) y el de obesidad (~27mg/dL),  $p < 0.05$ . Estos cambios fueron acompañados de un incremento en los niveles de insulina (~900, ~1240 y ~2200pg/mL respectivamente,  $p < 0.05$ ). Secundario al contenido de sacarosa del refresco con Stevia®, se observó un incremento en la glucosa a los 30 minutos en los tres grupos de pacientes (11-27mg/dL), seguido de un descenso a los 60 minutos a niveles inclusive más bajos que las bebidas sin sacarosa en los participantes eutróficos y con obesidad (~4-9

mg/dL), pero no así en los pacientes con DM2 ( $p < 0.05$ ). La respuesta en la glucosa fue similar con el agua mineral y el refresco con aspartame/acesulfame-K en los tres grupos; sin embargo, se observaron variaciones en los niveles de insulina y glucagón en el tiempo tras la ingesta del refresco con aspartame/acesulfame-K, principalmente en los pacientes con obesidad y DM2.

**Conclusiones.** Los refrescos de cola endulzados con aspartame/acesulfame K tuvieron una respuesta en la glucosa similar al agua mineral, por lo que resulta la mejor opción entre las bebidas de cola para su consumo. Sin embargo, los refrescos de cola con edulcorantes no son inertes y modifican la respuesta pancreática relacionada con la homeostasis de la glucosa.

## INTRODUCCIÓN

El consumo de bebidas azucaradas es un fenómeno que ha despertado el interés de instituciones y asociaciones dedicadas al estudio del sobrepeso y obesidad. En México la obesidad ha sido declarada como emergencia epidemiológica. De acuerdo con las encuestas nacionales de 2016 los niños de 5 a 11 años de edad tienen una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de 33.2%, mostrando una mínima reducción de 1.2 puntos porcentuales con respecto a 2012.<sup>1</sup> En consonancia, estadísticamente México ocupa el primer lugar a nivel mundial en consumo per cápita anual de Coca Cola® (115,4 litros), seguido de Estados Unidos (103,3 litros) y en tercer lugar Chile (79,1 litros).<sup>2</sup>

El impacto de un consumo alto de bebidas azucaradas en el estado de salud, ha sido el motivo de estudio de múltiples investigaciones. Un meta-análisis que incluyó 11 estudios de cohorte prospectiva, señala que el consumo de 334 ml por día de bebidas azucaradas se asocia con un RR=1.20 de obesidad (IC95% 1.02-1.42).<sup>3</sup> En otro meta-análisis que incluyó 88 estudios, se encontró que las bebidas azucaradas se asociaron con menor ingesta de leche, calcio y otros nutrientes y con un mayor riesgo de patologías como diabetes mellitus; los autores identificaron además que cuando los estudios eran financiados por la industria refresquera los efectos negativos reportados eran considerablemente menores.<sup>4</sup>

En una recomendación basada en evidencia emitida en 2015 para la prevención y tratamiento del incremento del peso corporal y la caries dental la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere reducir el consumo de azúcares añadidos a menos de 10% del aporte calórico total diario tanto en niños como en adultos (recomendación fuerte) y de manera “condicionada” (es decir opcional y con menor énfasis) una reducción adicional de menos de 5% diario de la ingesta calórica total.<sup>5</sup> Esta recomendación considera como azúcares añadidos los “azúcares libres” disacáridos y monosacáridos agregados (azúcar, jarabe de maíz, etc.) a los alimentos o bebidas por el consumidor, o bien durante el proceso industrial de manufactura, que incluyen miel, jarabes, jugos de frutas o concentrados de jugo de frutas, incluso los de origen natural. En este contexto cobra relevancia analizar si los endulzantes no calóricos pueden ser o no una herramienta útil y segura para sustituir y reducir en la dieta el aporte de carbohidratos simples añadidos, como lo recomienda la OMS.<sup>6</sup>

Los edulcorantes también conocidos como endulzantes bajos en calorías, endulzantes artificiales, endulzantes no nutritivos o endulzantes no calóricos, son aditivos alimentarios (diferente de los azúcares monosacáridos o disacáridos) que producen una percepción dulce del sabor. Las bebidas endulzadas artificialmente o también conocidas como bebidas “de dieta” o “bebidas light” utilizan uno o más endulzantes artificiales en lugar de azúcares como la sacarosa o la alta fructosa con el propósito de reducir o eliminar calorías.<sup>7</sup> En el mercado estos productos sin aporte calórico representan una fracción significativa de las ventas a nivel mundial.



Los sustitutos comúnmente utilizados en estas bebidas son: aspartame, aspartame más acesulfame K, sucralosa y glicósidos de esteviol (Stevia®).

En la comunidad pediátrica existe gran interés en cuanto al posible uso de estos aditivos en niños sanos y en algunas situaciones patológicas. Si bien, su consumo está autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) y en México por la Comisión Federal Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) e incluso, su uso se recomienda en el escenario de enfermedades como diabetes y obesidad,<sup>8</sup> hace falta conocimiento basado en la evidencia científica que apoye o desaliente su consumo.

## MARCO TEÓRICO

Los endulzantes no calóricos se consideran aditivos alimentarios cuya función tecnológica es proveer un sabor dulce; poseen un dulzor que puede ser de 200 a 700 veces mayor que la sacarosa, pero su aporte calórico es nulo o muy bajo y no tienen el impacto metabólico de los azúcares.<sup>9</sup> Es importante tomar en cuenta que dada la intensidad del dulzor de estos compuestos, se requiere muy poca dosificación para alcanzar un nivel de dulzor equivalente al que se obtiene con la sacarosa.

A continuación se describen las propiedades químicas y las ingestas máximas recomendadas de los edulcorantes comúnmente utilizados por la industria refresquera en la elaboración de “refrescos de cola light” de mayor consumo en México.

### **Aspartame**

Edulcorante sintético no calórico que es elaborado a partir de un éster metilado de fenilalanina y ácido aspártico. Se metaboliza en el intestino delgado por la acción de enterasas y peptidasas. Se hidroliza en metanol, ácido aspártico y fenilalanina. Su metabolismo aporta hasta 4 kCal/gr y es 160 a 220 veces más dulce que la sacarosa. Su uso se inició hace más de 25 años y está aprobado en más de 90 países. El compuesto se ha asociado a resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, alteraciones miocárdicas, hipertensión arterial y esteatosis hepática. Los estudios epidemiológicos de seguridad no han encontrado asociación del compuesto con cáncer, neurotoxicidad, alteraciones del comportamiento, reacciones alérgicas o efectos teratogénicos. La ingesta máxima recomendada al día es de 40-50 mg/kg/día.<sup>10</sup> El contenido en los refrescos de cola varía entre 16.9 y 40 mg/100ml,<sup>1</sup> por lo que el contenido de una lata de 355ml

corresponde entre el 2.3 y el 5% de la ingesta máxima recomendada al día para un adulto de 60 kg.

### **Acesulfame K**

Edulcorante no calórico sintético que se utiliza combinado con otros edulcorantes debido a su capacidad de incrementar el dulzor y disminuir el sabor amargo. Se metaboliza en el intestino delgado y se excreta vía renal. No ha sido asociado a alteraciones metabólicas, neurotoxicidad, alteraciones del comportamiento, reacciones alérgicas o efectos teratogénicos. La ingesta máxima recomendada es de 15 mg/kg.<sup>10</sup> El contenido de este compuesto en los refrescos de cola varía entre 10.6 y 18.1 mg/100ml,<sup>10</sup> por lo que el contenido de una lata de 355 ml corresponde entre el 3.9 y el 6.6% de la ingesta máxima recomendada para un adulto de 60 kg.

### **Stevia**

La hierba stevia (*Stevia rebaudiana*) se ha usado tradicionalmente como un endulzante natural en Sudamérica y desde hace más de 20 años en Japón. Se obtiene por la cocción y el machacamiento de las hojas, lo que permite obtener un extracto que contiene glucósidos de steviol (steviósidos). Un porcentaje de los steviósidos que se ingieren es degradado en el intestino a steviol y el resto es metabolizado por la microbiota intestinal; sin que se hayan observado efectos secundarios adversos, por lo que su uso como edulcorante no calórico no tiene contraindicaciones. Stevia tiene un sabor 30 a 45 veces más dulce que la sacarosa, pero el producto comercial puede llegar a ser 250 a 300 veces más dulce que el azúcar refinada y solamente otorga 0.2 Cal/gr. Los estudios realizados no han demostrado asociación entre su consumo y la generación de teratogénesis o el desarrollo de neoplasias benignas ni malignas en ningún tejido, modificaciones metabólicas, neurotoxicidad, migraña, epilepsia, variaciones del comportamiento o del humor, cambios ni alteraciones en la capacidad intelectual, reacciones alérgicas, modificaciones en el control del apetito en forma constante, modificaciones cuantitativas o cualitativas en la ingestión de alimentos, modificaciones en el control y balance hídrico y de electrolitos, trastornos de la termogénesis, ni modificaciones en la composición corporal.<sup>10</sup> La dosis máxima diaria es de 4 mg/kg. Los refrescos en el mercado que utilizan esta sustancia tiene una concentración de 4.4 mg/100mL, por lo que una lata de refresco contiene aproximadamente 5.8% de la ingesta máxima recomendada al día para un adulto de 60 kg.<sup>2</sup>

### **Respuesta hormonal posterior a la ingesta de alimentos**

La ingesta de alimentos líquidos o sólidos activa respuestas endocrinas al paso por el tubo digestivo, lo cual desencadena la liberación o supresión de hormonas que tienen efectos en la homeostasis de la glucosa. En la Tabla 1 se resumen las

características de las hormonas pancreáticas que participan en este proceso y que son de interés en el presente estudio<sup>11</sup>; adicionalmente se mencionan las modificaciones reportadas relacionadas con la pubertad, la obesidad y la diabetes mellitus.

**Tabla 1. Hormonas pancreáticas que participan en la homeostasis de la glucosa.**

	<b>Insulina</b> <sup>12-15</sup>	<b>Glucagón</b> <sup>11,12,16,17</sup>
<b>Dónde se produce</b>	Células beta del páncreas	Células alfa del páncreas
<b>Factores que la liberan</b>	Elevación de la glucemia, ácidos grasos libres, aminoácidos, hormonas gastrointestinales	Disminución de glucemia
<b>Factores que la suprimen</b>	Disminución de glucemia, ayuno, somatostatina, actividad alfa adrenérgica, leptina	Hiper glucemia, insulina
<b>Efectos metabólicos</b>	Efectos anabólicos, disminuye las concentraciones de glucosa en sangre	Eleva la glucosa sanguínea mediante la glucogenólisis y gluconeogénesis. Contrarresta la fase cefálica de liberación de insulina
<b>Cambios en la pubertad</b>	Elevación por resistencia a la insulina	No hay cambios significativos
<b>Cambios en presencia de obesidad</b>	Elevación en los casos de resistencia a la insulina	Normal o aumentado
<b>Cambios en presencia de diabetes</b>	Disminución en diabetes mellitus tipo 1 y una menor producción en relación a las demandas en tipo 2	Elevación en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2

## ANTECEDENTES

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria <sup>18</sup> considera que “los endulzantes no calóricos están suficientemente caracterizados para avalar las siguientes alegaciones de salud: contribuir a lograr o mantener un peso corporal normal, reducir la respuesta glucémica postprandial y mantener las concentraciones plasmáticas de glucosa en rangos normales”. Sin embargo, datos en modelos animales y humanos apuntan a un vínculo entre el consumo de bebidas endulzadas con edulcorantes no calóricos y desórdenes metabólicos, ganancia de peso, incremento en la ingesta de alimentos y acúmulo de grasa corporal. Los datos orientan a la posibilidad de que exista una disociación entre los estímulos de los endulzantes calóricos y no calóricos para evocar respuestas fisiológicas que regulan el equilibrio energético.<sup>7,11</sup>

Es sabido que los alimentos que promueven un balance energético positivo tienen un menor efecto de saciedad, por lo que se ha propuesto que las vías cefálicas y gástricas que regulan el apetito, puedan estar involucradas en la relación que existe entre el consumo de endulzantes calóricos y el incremento en el consumo de otros alimentos.<sup>11</sup>

Estudios recientes han documentado que respuestas metabólicas y hormonales producidas con endulzantes calóricos no se presentan o tienen una menor magnitud con el consumo de endulzantes artificiales. Por ejemplo, patrones de activación cerebral difieren en la respuesta de sacarosa (azúcar de mesa) comparado con sucralosa (edulcorante no calórico) con una disminución en la activación de zonas relacionadas con la satisfacción y el placer.<sup>19,20</sup> También se ha observado que los endulzantes artificiales del tipo de la sucralosa activan las vías gustativas comunes a la sacarosa, pero no estimulan los centros relacionados con las sensaciones de agrado y satisfacción en el sistema nervioso lo que influye en el comportamiento de la alimentación.<sup>21</sup>

### **Efecto de los edulcorantes sobre el metabolismo y la respuesta hormonal**

Algunos estudios han señalado que los edulcorantes artificiales no tienen un impacto significativo en el metabolismo de la glucosa e insulina en comparación con las bebidas azucaradas, sin embargo, estos estudios tienen la limitante que evitan la fase cefálica de los edulcorantes, administrándolos mediante infusión intragástrica o duodenal.<sup>22</sup> También se han realizado ensayos clínicos para evaluar el efecto agudo de la ingesta de endulzantes no calóricos sobre los marcadores de homeostasis de glucosa los cuales son resumidos en la Tabla 2.

**Tabla 2. Efectos agudos de los endulzantes no calóricos en los marcadores de homeostasis de la glucosa, el apetito y la saciedad.**

<b>Ford HE, et al.<sup>23</sup></b>	
Tipo de estudio y participantes	Ensayo clínico aleatorizado, cruzado monociego. Se estudiaron 7 mujeres y 1 hombre. IMC= 18.8-23.9 kg/m <sup>2</sup>
Intervención	-Acudieron con 12 horas de ayuno. Periodo de lavado de 3 días. -Cuatro grupos en el que se dio una prueba de 50 ml de solución y una prueba de alimentación simulada con 220 ml con las siguientes secuencias: a) Agua / Agua, b) Agua / Sucralosa, c) Sucralosa / Sucralosa y d) Maltodextrinas / Maltodextrinas. -Medición de GLP-1 y PPY a los -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. -Análisis de la fase cefálica de liberación de insulina y respuesta de glucosa con enjuagues de sucralosa y maltodextrina con mediciones 2, 4, 6, 8 y 10 minutos. -Escala visual análoga para evaluar apetito. -Evaluación de dulzura y sabor de las soluciones con escala visual.
Resultados	-Sucralosa no incrementa GLP-1, PPY ni la respuesta cefálica de insulina o GLP-1. -La solución con maltodextrinas incrementó la respuesta cefálica de glucosa. -Los grupos mostraron respuestas similares en apetito. -Misma dulzura entre sucralosa y maltodextrina.
<b>Maersk, M et al.<sup>24</sup></b>	
Tipo de estudio y participantes	Ensayo clínico aleatorizado cruzado. Se estudiaron 12 hombres y 12 mujeres con sobrepeso y obesidad. Media de IMC 31.4 kg/m <sup>2</sup> . Edades entre 20 y 50 años.
Intervención	-Ayuno nocturno posterior a una cena estandarizada. Periodo de lavado de dos semanas Se administraron 500 ml de: a) Coca Cola® regular, b) Leche semidescremada, c) Coca Cola light® y d) Agua mineral. -Se determinaron muestras basales y en las 4 horas posteriores para medir ghrelina, GLP-1, GIP, glucosa e insulina. -Se evaluó el apetito mediante escala análoga visual. -Se midió ingesta energética a las 4 horas.

Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>-La leche produjo mayor sensación de plenitud y menos hambre que el refresco de cola regular.</li> <li>-La ghrelina disminuyó con la leche y la Coca Cola regular en comparación con el agua.</li> <li>-El consumo de alimentos fue mayor con el refresco de cola regular en comparación con el refresco light y el agua.</li> <li>-Incremento en los niveles de glucosa con el refresco con sacarosa, seguido de la leche, el refresco light y el agua.</li> <li>-Se observó incremento en los niveles de insulina con el refresco con sacarosa y la leche.</li> <li>-No se encontró relación entre el consumo de la bebida con edulcorante y la sensación de saciedad y la ingesta energética.</li> </ul>
<b>Wu T, et al.<sup>25</sup></b>	
Tipo de estudio y participantes	<p>Ensayo clínico cruzado.</p> <p>7 hombres y 3 mujeres con una media de IMC de 25.5 kg/m<sup>2</sup>.</p>
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se estudiaron en 4 ocasiones con una bebida de precarga en 400 mL con 40 gr de glucosa, 40 gr de tagatosa / isomaltosa, 40 gr de metilglucosa o 60 mg de sucralosa.</li> <li>-Recibieron posteriormente una alimentación estandarizada de papa en polvo, glucosa, yema de huevo y agua.</li> <li>-Se midieron glucosa, GLP-1, GIP, insulina y vaciamiento gástrico.</li> </ul>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se observó que las soluciones con glucosa y metilglucosa estimularon la producción de GLP-1 y GIP, mientras que no lo hicieron las de isomaltosa y sucralosa.</li> <li>-La respuesta post prandial de GLP fue mayor después de la administración de glucosa, metilglucosa e isomaltosa en lugar de sucralosa.</li> <li>-Los niveles de glucosa e insulina en los primeros 30 min fueron mayores después de la glucosa.</li> <li>-El vaciamiento gástrico fue menor con metilglucosa e isomaltosa en comparación con sucralosa.</li> </ul>
<b>Anton, SD, et al.<sup>26</sup></b>	
Tipo de estudio y participantes	<p>Ensayo clínico aleatorizado cruzado.</p> <p>Se estudiaron 16 hombres y mujeres delgados y 12 obesos. Media de IMC 27.5 kg/m<sup>2</sup>.</p>

Intervención	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Acudieron con 12 horas de ayuno posterior a una cena estandarizada y recibieron un desayuno de carga de 469 kCal.</li> <li>-Recibieron un desayuno con 400 gr de té con galletas y queso crema endulzado con stevia, aspartame o sacarosa.</li> <li>-Se evaluó el apetito y saciedad mediante escala visual análoga y se ofreció un almuerzo posteriormente.</li> <li>-Se determinaron muestras de sangre en la precarga, el almuerzo, 20, 60 y 120 minutos posteriores.</li> </ul>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>-El grupo de sacarosa consumió mayor cantidad de alimentos en comparación al de stevia y aspartame, sin diferencias entre estos dos últimos grupos.</li> <li>-El grupo de stevia mantuvo menores niveles de glucosa comparado con sacarosa.</li> <li>-Los niveles de insulina con stevia fueron menores en comparación con aspartame y sacarosa.</li> </ul>
<b>Brown AW, et al. <sup>27</sup></b>	
Tipo de estudio y participantes	<p>Ensayo clínico cruzado. 8 mujeres con media de IMC de 22.2 kg/m<sup>2</sup>.</p>
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acudieron con un ayuno aproximado de 10 horas.</li> <li>-Se administraron 355ml de líquido con 50 gr de sacarosa, agua, sucralosa (6 g de Splenda®) o sucralosa y sacarosa.</li> <li>-Se tomaron muestras en ayuno, 30 y 60 minutos después del consumo de la solución y a los 30, 60, 90 y 120 minutos posterior a un desayuno estandarizado.</li> <li>-Se evaluaron niveles de glucosa, insulina, glucagón, triglicéridos y ghrelina.</li> <li>-Se evaluaron la precepción de hambre antes de cada muestra de sangre.</li> </ul>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se observaron diferencias significativas con mayores niveles de insulina, glucosa y menores de ghrelina entre las bebidas con sacarosa y las que no, independientemente del consumo de sucralosa. En el grupo de sacarosa se observó un incremento significativo en la glucosa e insulina.</li> <li>-No se observaron diferencias en las percepciones de hambre.</li> <li>-No se observaron diferencias en los triglicéridos y glucagón.</li> </ul>
<b>Brown, RJ, et al. <sup>28</sup></b>	

Tipo de estudio y participantes	Ensayo clínico. 10 hombres y 12 mujeres de 12 a 25 años con una media de IMC de 25.6 kg/m <sup>2</sup> .
Intervención	-Acudieron con un ayuno aproximado de 10 horas. -Inicialmente se administró una carga de 75 g de glucosa oral. -Se administraron 240 ml de líquido en forma de agua carbonatada o refresco de cola endulzado con 46 mg de sucralosa y 26 mg de acesulfame-K. -Se realizaron mediciones de glucosa, insulina y GLP en los 180 minutos posteriores.
Resultados	-Las elevaciones de glucosa fueron similares entre el agua carbonatada y el refresco de dieta. -Los niveles de insulina tendieron a ser mayores después de la ingesta del refresco de cola aunque no se observó una diferencia estadística significativa. -Los niveles de GLP-1 fueron mayores con el refresco de dieta en comparación con el agua carbonatada.
<b>Brown RJ, et al. <sup>29</sup></b>	
Tipo de estudio y participantes	Ensayo clínico aleatorizado cruzado. Se estudiaron 13 hombres y 12 mujeres con una media de IMC de 25.7. Se incluyeron 9 pacientes con DM1, 10 con DM2 y 25 controles sanos.
Intervención	-Acudieron con 10 horas de ayuno. -Se administraron 240 ml de agua carbonatada vs refresco de cola con 46 mg de sucralosa y 26 mg de acesulfame K, seguido de 75gr de glucosa. -Se determinaron glucosa, péptido C, GLP-1, GIP y PYY en los 180 minutos posteriores.
Resultados	- Se observó que el refresco light incrementó la secreción de GLP-1 en 34% de los pacientes sanos, 43% de los pacientes con DM1, pero no en los pacientes con DM2. - No se observaron diferencia en los grupos en los niveles de glucosa y en la secreción de GIP y PYY.

Estos estudios en humanos parecen indicar que la liberación de hormonas y marcadores de la homeostasis post-prandial de glucosa no ocurren de forma similar cuando se ingieren endulzantes artificiales en comparación con endulzantes calóricos.

En un protocolo previo realizado por nuestro grupo de investigación (HIM 2015-061), evaluamos la respuesta en las sensaciones de apetito/saciedad y los niveles



de glucosa posterior a la ingesta de tres tipos diferentes de refrescos de cola en adultos. Se realizó un ensayo clínico cruzado en el que se evaluó la respuesta en las primeras 2 horas posteriores al consumo de agua mineral, Coca-Cola® regular (sacarosa), Coca-Cola® light (aspartame/acesulfame K) y Coca-Cola® life (sacarosa/Stevia®). El resultado más importante en esa primera fase del estudio estuvo en relación a los niveles de glucosa, los cuales se comportaron de manera similar tras el consumo de agua mineral y Coca-Cola® light. Como era esperado observamos un incremento en los niveles de glucosa a los 30 min posteriores al consumo de Coca-Cola® regular que regresaron a niveles basales entre los 60 y 120 min. En lo que respecta a la respuesta tras el consumo de Coca-Cola® life, a pesar de su contenido de sacarosa, se observó un descenso importante de la glucosa a los 60 min de ~15mg/dL seguido de un incremento (“rebote”) a los 120 min, con niveles inclusive por arriba de los basales. Cabe aclarar que los participantes no consumieron ningún otro alimento o bebida en las siguiente 2 horas del consumo de las bebidas.

En la segunda fase del estudio (HIM 2016-015), se evaluó la respuesta hormonal en las muestras de sangre obtenidas en el ensayo clínico. Los resultados preliminares indican que en comparación con el agua mineral, los refrescos de cola con distintos endulzantes producen los siguientes cambios:

- La ingesta de Coca-Cola® regular ocasiona un incremento a los 30 min en los niveles de insulina y de polipéptido inhibidor gástrico, regresando a los parámetros basales a los 120 min. Se observó además un descenso en los niveles de ghrelina tras su consumo.
- La ingesta de Coca-Cola® light no produjo variaciones significativas en los niveles de insulina y polipéptido inhibidor gástrico, pero sí un descenso en los niveles de glucagón y un incremento en los niveles de ghrelina (hormona que estimula el apetito).
- La ingesta de Coca-Cola® life ocasiona un incremento en los niveles de insulina, polipéptido inhibidor gástrico y péptido similar a glucagón tipo 1 a los 30 min y un descenso posterior a los niveles basales. Por el contrario, los niveles de glucagón disminuyeron a los 30 min con un incremento significativo a los 60 min. Otros hallazgos fueron un descenso notable en los niveles de leptina entre los 30 y 90 min y un incremento considerable de polipéptido pancreático a los 120 min, mientras que los niveles de ghrelina permanecieron estables.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad entre los niños y adolescentes ha aumentado en todo el mundo y ha alcanzado proporciones alarmantes, especialmente en los países industrializados. La evidencia sugiere que el consumo de bebidas azucaradas ha aumentado paralelamente a las tendencias de sobrepeso y obesidad; actualmente dichas bebidas contribuyen entre un 10% y un 15% de la ingesta calórica de los jóvenes y son la principal fuente de azúcar añadida en la dieta de niños y adolescentes.<sup>30</sup>

Los edulcorantes se han propuesto como una herramienta segura para permitir la reducción en el aporte de carbohidratos simples,<sup>18</sup> no obstante se ha reportado en modelos animales y humanos que su consumo no sólo no ha logrado disminuir los índices de obesidad, sino que además parecen estar asociados a una mayor ingesta de alimentos, ganancia de peso y otras alteraciones metabólicas. Lo anterior es debido a que este tipo de sustancias químicas aunque no aportan calorías, podrían tener el potencial de desencadenar respuestas fisiológicas al activar receptores dulces del sabor y ocasionar la liberación de hormonas que regulan el metabolismo energético.<sup>31</sup>

La información obtenida al respecto es más robusta en adultos, donde incluso en sujetos sanos la homeostasis post prandial de glucosa y la liberación hormonal es diferente tras la ingesta de bebidas de cola con endulzantes calóricos y no calóricos.

Resulta fundamental considerar que las respuestas hormonales pueden diferir en las diferentes etapas de la vida, siendo de especial interés los adolescentes, en quienes la pubertad modifica su perfil hormonal, condición que ha sido escasamente explorada en la literatura. Adicionalmente, los cambios endocrinos así como en los niveles de glucosa, pueden diferir en el escenario de obesidad y diabetes, situación que si bien ha sido reportada en algunos estudios, no ha sido evaluada en relación a la respuesta con los edulcorantes utilizados en las bebidas de cola que se consumen en México (aspartame/acesulfame K y Stevia®).

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto en los niveles de glucosa y la respuesta hormonal pancreática en las primeras 2 horas posteriores a la ingesta de bebidas de cola con endulzantes calóricos y no calóricos en adolescentes eutróficos, con obesidad y con diabetes mellitus tipo 2?

## JUSTIFICACIÓN

Estudios epidemiológicos relacionan el consumo de endulzantes tanto calóricos como no calóricos con la presencia de obesidad y otras enfermedades metabólicas; sin embargo, no se han dilucidado los mecanismos fisiopatológicos que sustenten esta relación. El conocer las modificaciones hormonales posteriores a la ingesta de bebidas de cola con edulcorantes y compararlas con la respuesta a bebidas con azúcar y bebidas no endulzadas, permitirá identificar las posibles repercusiones de su consumo sobre el metabolismo y el balance energético. Esta información contribuirá a evaluar las posibles ventajas o desventajas de consumir algún tipo de refresco en particular, considerando además los escenarios de obesidad y diabetes en la adolescencia.

## OBJETIVOS

### General

Evaluar el efecto agudo de la ingesta de refrescos de cola con endulzantes calóricos y no calóricos sobre los niveles de glucosa, insulina y glucagón en adolescentes eutróficos, con obesidad y con diabetes mellitus tipo 2.

### Específicos

- Medir la respuesta en los niveles de glucosa en las primeras 2 horas posteriores a la ingesta de agua mineral y los tres tipos de refrescos de cola en los tres grupos de participantes.
- Medir los cambios en hormonas pancreáticas (insulina y glucagón) en las primeras 2 horas posteriores a la ingesta de las bebidas.
- Analizar las diferencias en los niveles de glucosa y respuesta hormonal entre los adolescentes eutróficos, con sobrepeso y obesidad posterior al consumo de las distintas bebidas.

## HIPÓTESIS

En este estudio se propone evaluar las siguientes hipótesis:

- En relación a los niveles de glucosa, se espera una diferencia entre las bebidas similar a lo que observamos en el estudio previo en adultos.
  - ~ 25mg/dL más en la glucosa tras el consumo de Coca-Cola® regular en comparación al agua mineral a los 30 min.
  - ~10 mg/dL menos en la glucosa tras el consumo de Coca-Cola® life en comparación al agua mineral a los 60 min.
  - ~10 mg/dL más en la glucosa tras el consumo de Coca-Cola® life en comparación al agua mineral a los 120 min.
- En relación a la diferencia entre los grupos de eutróficos, obesidad y diabetes, se espera encontrar mayores niveles de glucagón e insulina en los grupos de pacientes eutróficos y con obesidad que en los pacientes con diabetes. Sin embargo, la hipótesis de la magnitud de cambio de estas hormonas entre los grupos de estudio después de la ingesta de diferentes edulcorantes no ha sido probada previamente por lo que no contamos con una magnitud objetiva para cada una de los grupos que se analizarán.

## MÉTODOS

### Tipo de estudio.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado cruzado.

### Tamaño de la muestra

El cálculo se realizó mediante el programa STATA v11 para identificar diferencias de medias con mediciones repetidas a un  $\alpha=0.05$  a dos colas y un poder 0.8.

Se estimó el tamaño de muestra para cada una de las hipótesis propuestas, considerando las medias y desviaciones estándar obtenidas en el estudio de adultos. Los mayores tamaños de muestra se obtuvieron para la diferencia de 10 mg/dL en glucosa ( $n=10$ ) y de 1570 pg/ml de leptina ( $n=10$ ).

Por lo anterior se consideró incluir 10 participantes en cada uno de los tres grupos de estudio.

### Criterios de inclusión

- Adolescentes voluntarios de ambos sexos.
- Consumidores habituales de refrescos de cola.
- Edad de 10 a 16 años para mujeres y 11 a 17 años para hombres.
- Estadio de Tanner II-IV.
- En relación al índice de masa corporal se consideró:
  - Para el grupo de eutróficos entre percentil 10 y percentil 85 para su edad y sexo.
  - Para el grupo de pacientes con obesidad  $\geq$  percentil 95 para su edad y sexo.
  - Cualquier índice de masa corporal para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Con respecto a la presencia o no de diabetes se consideró:
  - Ausencia del antecedente de diabetes por interrogatorio y niveles de glucosa en ayuno menor a 126 mg/dl en los pacientes eutróficos y con obesidad.
- Para el grupo de pacientes con diabetes, se consideró el diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.

- Que acepten participar en el estudio y que firmen la carta de consentimiento informado de los padres o tutores y de asentimiento por parte del menor de edad.

### **Criterios de exclusión**

- Embarazo.
- Los participantes eutróficos y con obesidad no se encontraban recibiendo algún medicamento que modifique los niveles de glucosa u algún otro parámetro hormonal. En el caso de los pacientes con diabetes se excluyó a aquellos que recibían tratamiento con insulina y en caso de los que recibían tratamiento vía oral, se solicitó que no lo consumieran en las 8 horas previas al estudio.
- Que presenten alguna enfermedad gastrointestinal o tomen medicamentos que modifiquen el vaciamiento gástrico.
- Aversión o alergia a los compuestos que se utilizaron el estudio.

### **Criterios de eliminación**

- Participantes que deseen retirarse del estudio.
- Participantes en los que no se puedan obtener las muestras de sangre necesarias durante el estudio.
- Participantes en los grupos eutróficos y con obesidad que presenten cifras de glucosa >200 mg/dL en alguna de las determinaciones.
- Participantes que presenten alguna complicación durante el estudio (ej. lipotimias, hipoglucemia grave, etc.).

## Procedimientos

- Se realizó la invitación a los participantes. Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 fueron reclutados en la Clínica de Atención al niño con Diabetes del Servicio de Endocrinología y los pacientes con Obesidad en la Clínica de Obesidad Servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Los participantes eutróficos fueron reclutados de base poblacional a través de la invitación de familiares o amigos de los pacientes de la institución.
- Se explicaron los objetivos del estudio, riesgos, beneficios y se solicitó la firma de la carta de consentimiento informado. (Anexo 2).
- Se solicitó que acudieran durante cuatro días, con un intervalo de lavado de una semana entre ellos con las siguientes indicaciones:
  - No consumir alimentos con edulcorantes artificiales en las 48 horas previas a cada una de las citas. Para cumplir con lo anterior, una nutrióloga proporcionó información sobre las bebidas y alimentos en los cuales se puedan encontrar estas sustancias químicas.
  - Se dieron indicaciones por escrito para una alimentación estandarizada en la cena previa al día del estudio, que fue la misma para todos los integrantes y para todos los días previos a cada una de las citas.
  - Acudieron con un ayuno de 8 horas a cada una de las citas.
- Se solicitó que los participantes acudieran a la Unidad de Investigación de Epidemiología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez. En cada una de las citas donde se realizaron los siguientes procedimientos:
  - Se registró información sobre los datos generales del participante y se tomaron sus signos vitales así como somatometría (peso, talla, circunferencia de cintura). Se verificó que los participantes cumplieran con los requisitos de inclusión y ayuno previo a la toma de muestra. En los pacientes con diabetes se registró glucemia capilar, dosis y horario de la última administración de su tratamiento.
  - Se canalizó una vía venosa periférica con un catéter corto que fue heparinizado para la toma de muestras de sangre venosa durante un tiempo total de 120 min.
  - En la primera cita todos los participantes recibieron 355 ml de agua mineral. En las tres citas posteriores, los pacientes ingirieron 355 ml de alguno de los tres tipos de refresco de cola en una secuencia aleatoria de acuerdo a los datos de la siguiente tabla:

**Tabla 3. Aleatorización de los participantes**

Participante	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
1	Agua mineral	Gris	Verde	Roja
2	Agua mineral	Roja	Gris	Verde
3	Agua mineral	Verde	Gris	Roja
4	Agua mineral	Roja	Verde	Gris
5	Agua mineral	Verde	Roja	Gris
6	Agua mineral	Gris	Verde	Roja
7	Agua mineral	Verde	Gris	Roja
8	Agua mineral	Gris	Verde	Roja
9	Agua mineral	Roja	Gris	Verde
10	Agua mineral	Verde	Gris	Roja
11	Agua mineral	Roja	Verde	Gris
12	Agua mineral	Roja	Verde	Gris
13	Agua mineral	Roja	Gris	Verde
14	Agua mineral	Verde	Gris	Roja
15	Agua mineral	Roja	Verde	Gris
16	Agua mineral	Verde	Gris	Roja
17	Agua mineral	Gris	Verde	Roja
18	Agua mineral	Verde	Gris	Roja
19	Agua mineral	Roja	Gris	Verde
20	Agua mineral	Gris	Verde	Roja
21	Agua mineral	Roja	Gris	Verde
22	Agua mineral	Verde	Gris	Roja
23	Agua mineral	Roja	Verde	Gris
24	Agua mineral	Verde	Gris	Roja
25	Agua mineral	Roja	Gris	Verde
26	Agua mineral	Gris	Verde	Roja
27	Agua mineral	Verde	Gris	Roja
28	Agua mineral	Roja	Gris	Verde
29	Agua mineral	Verde	Gris	Roja
30	Agua mineral	Roja	Verde	Gris

*Gris: Coca- Cola light® (aspartame/acesulfameK)*

*Verde: Coca- Cola life® (sacarosa/Stevia®)*

*Roja: Coca-Cola regular® (sacarosa)*



- El contenido de una lata de refresco de cola fue vertido en vasos desechables de las mismas características para que el paciente no pudiera identificar de manera visual el tipo de refresco que estaba recibiendo. El refresco fue proporcionado a una temperatura cercana a los 4°C y se pidió fuera consumido en un periodo de 10 min. La persona encargada del procedimiento fue responsable del cegamiento durante la etapa de intervención del estudio.
- Se obtuvieron 2 ml de sangre venosa para la determinación de glucosa y el perfil hormonal de forma basal y a los 30', 60', 90' y 120' posteriores a la ingesta de refresco (volumen total de 10 ml por día).
- Durante todo el estudio los pacientes estuvieron al cuidado de un enfermero y un médico, quienes permanecieron a cargo del monitoreo de eventos adversos (náusea, vómito, lipotimia, hipoglucemia, etc.).
- Durante el tiempo de espera del estudio se les dio información a los participantes sobre hábitos de alimentación y actividad física saludables asesorados por una nutrióloga.

### **Características de la maniobra de intervención**

La cantidad de refresco que se administró vía oral es el equivalente a una lata (355 mL). A continuación se describe la información nutrimental proporcionada en la etiqueta de envase de cada uno de los tipos de refresco que se utilizaron, la información está expresada en base al contenido total de una lata de refresco.

**Tabla 4. Información nutrimental comparativa de los tres tipos de refresco de cola que se utilizará en el estudio**

Contenido de una lata de 355ml	Agua mineral (Ciel® mineralizada)	Refresco de cola endulzado con azúcar (Coca-Cola® regular)	Refresco de cola endulzado con aspartame/acesulfame K (Coca-Cola light®)	Refresco de cola endulzado con azúcar y Stevia® (Coca-Cola life®)
Kcal	-	148	-	64
Carbohidratos disponibles	-	37	-	16
Azúcares	-	37	-	16
Sodio	74	70	70	54
Agua carbonatada	✓	✓	✓	✓
Jarabe de alta fructosa	-	✓	-	-
Mezcla de aspartame y acesulfame K		-	142	-
Stevia	-	-	-	15.6
Cafeína	-	34	34	34

## DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

### Variables demográficas y descriptivas

- **Edad** (cuantitativa, continua)  
Diferencia de tiempo entre la fecha de nacimiento y la fecha en que se realizó el estudio. El valor fue expresado en años.
- **Sexo** (nominal, dicotómica)  
Características fenotípicas que clasifican a las personas en hombres o mujeres.
- **Peso** (cuantitativa continua)

Medición por un solo observador en báscula calibrada, con el paciente en ayuno, ropa ligera y sin zapatos; el valor fue aproximado a la décima de kg más cercana.

- **Talla** (cuantitativa, continua)  
Medición en estadiómetro por un solo observador, sin zapatos. Se colocó la cabeza del paciente en plano de Frankfurt y se realizó una tracción de la cabeza a nivel de la apófisis mastoides. Se descendió lentamente la plataforma horizontal del estadiómetro hasta contactar con la cabeza del paciente. Se obtuvo la talla máxima y se ajustó al milímetro más próximo.
- **Índice de masa corporal** (cuantitativa, continua)  
Relación del peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros, que mide de forma indirecta el grado de adiposidad.
- **Circunferencia de cintura** (cuantitativa, continua)  
Medición en centímetros de la circunferencia abdominal a la mitad de la distancia de la última costilla y la cresta iliaca en espiración, fue realizada por un solo observador con cinta métrica flexible.
- **Presión arterial** (cuantitativa, continua)  
Posterior a 5 min de encontrarse el paciente en sedestación con un brazalete que cubre 2/3 de la longitud del brazo y utilizando un baumanómetro de mercurio, se determinó la cifra de tensión arterial en tres ocasiones, y el promedio de las tres fue considerado como la cifra de tensión arterial final.

### **Variables predictoras**

- **Tipo de bebida** (nominal)  
Las categorías incluyeron: agua mineral, Coca-Cola® regular (sacarosa), Coca-Cola® sin azúcar (aspartame / acesulfame K) y Coca-Cola® life (sacarosa / Stevia®).
- **Grupo de comparación** (nominal)  
Pacientes eutróficos, con obesidad o con diabetes mellitus tipo 2, de acuerdo a lo definido en los criterios de inclusión.

## VARIABLES DE RESULTADO

- **Niveles de glucosa** (cuantitativa, continua)  
Se determinó en plasma mediante el método de glucosa oxidasa y el valor se expresó en mg/dL. Las determinaciones se realizaron de forma basal, 30, 60, 90 y 120 min posteriores a la ingesta de cada tipo bebida gasificada.
- **Niveles hormonales** (cuantitativa, continua)  
Se determinaron los niveles de insulina y glucagón. El método usado fue inmunoensayo utilizando la plataforma Miliplex MAP®. La técnica tiene una variabilidad inter-ensayo <20% e intra-ensayo <10% y una precisión de 87-100%. Cada placa requiere 25 uL de suero. Las determinaciones se realizaron de forma basal, 30, 60, 90 y 120 min posteriores a la ingesta de cada tipo bebida gasificada. El valor se expresó en pg/mL.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuó un análisis exploratorio con todas las variables a fin de identificar la naturaleza de su distribución. Aquellas variables continuas que no tuvieron una distribución normal fueron con métodos no paramétricos.

Mediante estadística descriptiva se caracterizaron las variables, se elaboraron tablas y gráficos con medidas de resumen (promedios y desviación estándar) de toda variable y de acuerdo con la variable predictora tipo de refresco, y tiempo de seguimiento (0, 30 60, 90 y 120 minutos) en los 3 grupos de estudio.

Para las comparaciones intra y entre grupos de las variables cuantitativas continuas (glucosa y hormonas) se usó ANOVA, para las discontinuas se usará Friedman. Para la comparación de las variables entre los niños de acuerdo a cada uno de los refrescos ingeridos, se estimó la diferencia promedio en el tiempo (0, 30 60, 90 y 120 minutos) y se estimó la relación mediante análisis de varianza para mediciones repetidas.

Asimismo, con las concentraciones de cada una de las hormonas, en los cinco puntos de tiempo durante un período de 2 horas dado que esperamos curvas irregulares, usamos el método trapezoidal para calcularlas.

- 1.- Área bajo la curva de concentración-tiempo
- 2.- Área bajo la curva de concentración-tiempo de 0 a 1 usando una extensión lineal
- 3.- Área bajo la curva de concentración-tiempo de 0 a 1 usando una extensión exponencial
- 4.- Área bajo la curva de concentración-tiempo de registro ampliado con un ajuste lineal

- 5.- La vida media de la cada una de las hormonas (limitado a 2 horas)
- 6.- Velocidad de eliminación
- 7.- Máxima concentración
- 8.- Tiempo en última concentración
- 9.- Tiempo de concentración máxima

Se utilizó el paquete estadístico STATA v20 y se consideró significancia estadística con una  $p < 0.05$ .

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Con base en la Ley General de Salud, (Diario Oficial de la Federación 18-01-2007), Título Segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo 1, Artículo 17, esta investigación se clasifica como una categoría III: un ensayo clínico con riesgo mayor al mínimo en adolescentes, por lo que se solicitó la firma de las cartas de consentimiento y asentimiento informado (ver anexos). La maniobra de intervención (bebidas gasificadas), fue aprobada por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez bajo el registro de protocolo HIM 2017-028, para su realización en adolescentes, incluyendo aquellos con obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

## RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 30 adolescentes: 10 eutróficos, 10 con obesidad y 10 con DM2. Cada grupo tuvo la misma distribución entre ambos sexos, es decir, 50% de la muestra fue del sexo femenino y 50% del sexo masculino. En la tabla 5 se muestran las características clínicas y antropométricas de los participantes.

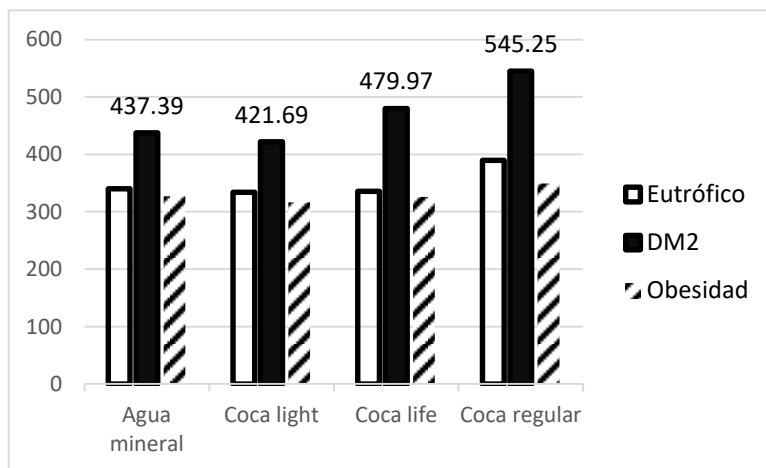
**TABLA 5. Características clínicas y antropométricas de los participantes**

	ADOLESCENTES EUTRÓFICOS n = 10	ADOLESCENTES CON OBESIDAD n = 10	ADOLESCENTES CON DM2 n = 10	Valor de P
Sexo (H/M)	5 / 5	5 / 5	5 / 5	0.00 <sup>§</sup>
Edad (años)	<b>13.5</b> (13-14.1)	<b>14.8</b> (12.9-15.4)	<b>15.9</b> (14.1-17)	0.036*
Peso (kg)	<b>49.4</b> (39.6 – 50.4)	<b>75.83</b> (73.6-76.3)	<b>72.3</b> (63.2-90.2)	0.00*
Talla (cm)	<b>156.35</b> (153.1- 162)	<b>159.5</b> (156.1-167.3)	<b>157.15</b> (154.9-179.8)	<b>0.526*</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	<b>18.93</b> (17.1- 21.61)	<b>29.65</b> (28.24-31.04)	<b>26.51</b> (24.69 – 27.9)	0.00*
Cintura (cm)	<b>68</b> (63.5- 74)	<b>97.15</b> (93-100)	<b>90.5</b> (84-102) <sup>§</sup>	0.00*
TAS (mmHg)	<b>108.5</b> (97-114)	<b>130.5</b> (127-138)	<b>107.5</b> (99-128)	0.004*
TAD (mmHg)	<b>70</b> (67-76)	<b>83.5</b> (77-87)	<b>74.5</b> (70-82)	<b>0.106*</b>

\* Test de Kruskal-Wallis para muestras independientes . § Test x<sup>2</sup> de Pearson. Los datos se expresan como mediana y (valor mínimo y máximo). IMC=índice de masa corporal. Cintura=circunferencia de cintura. TAS= tensión arterial sistólica TAD= tensión arterial diastólica

Al analizar el área bajo la curva (AUC) de los niveles de glucosa entre los grupos se observó una mayor área en los participantes con DM2 (Figura 1) en comparación a los pacientes eutróficos y con obesidad; el refresco de cola con sacarosa (545mg/dl) y sacarosa/Stevia® (479mg/dl) superaron el área del agua mineral (437mg/dL).

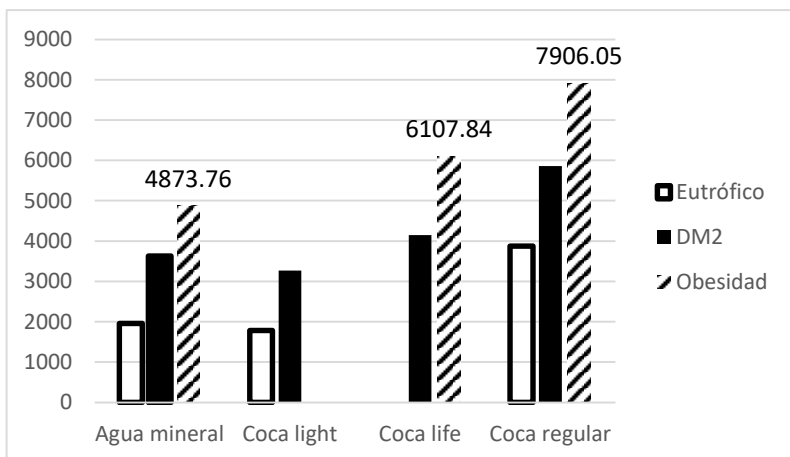
**Figura 1. Área bajo la curva de los niveles de glucosa tras la ingesta de los diferentes tipos de bebida entre los participantes eutróficos, con obesidad y con DM2.**



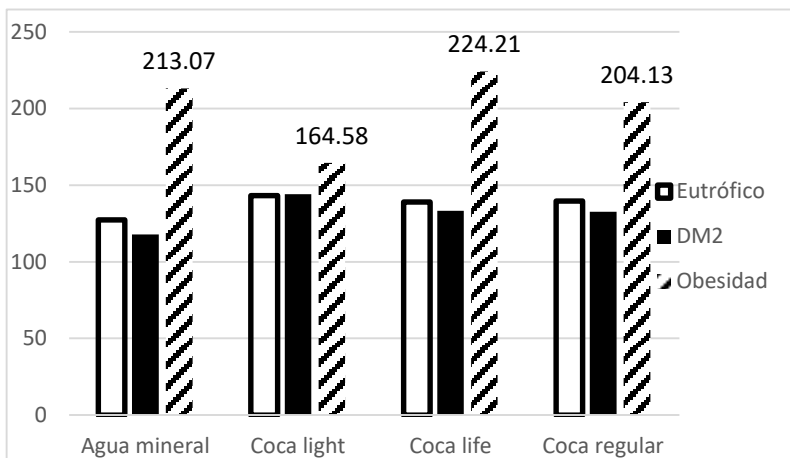
Se encontró mayor área bajo la curva en los niveles de insulina en los pacientes con obesidad en comparación a los participantes con DM2 y eutróficos(figura 2). La mayor magnitud se presentó tras el consumo del refresco con sacarosa (7906pg/mL), seguido de la bebida con sacarosa/Stevia® (6107pg/mL).

De forma paralela, el área bajo la curva de la medición del glucagón fue mayor en los pacientes con obesidad (figura 3), no obstante, el refresco con sacarosa/Stevia® predominó (224pg/mL) y fue seguido del agua mineral (213pg/mL).

**Figura 2. Área bajo la curva de los niveles de insulina tras la ingesta de los diferentes tipos de bebida entre los participantes eutróficos, con obesidad y con DM2.**



**Figura 3. Área bajo la curva de los niveles de glucagón tras la ingesta de los diferentes tipos de bebida entre los participantes eutróficos, con obesidad y con DM2.**

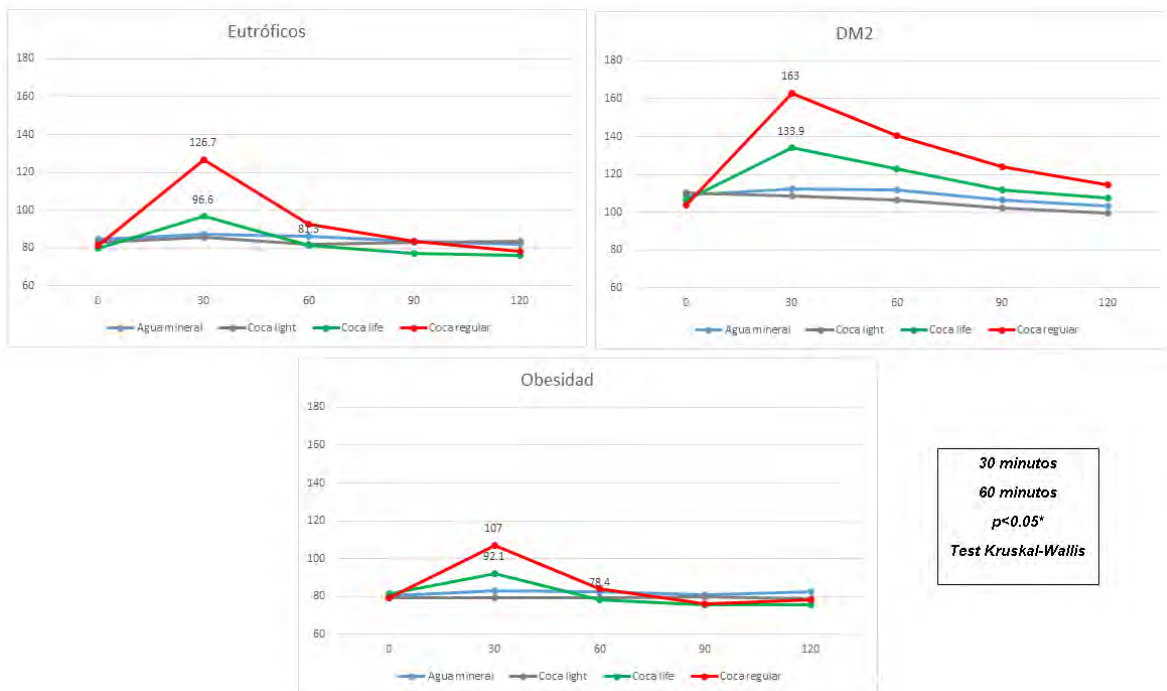




En relación a los niveles de glucosa, como era esperado, se observó un incremento a los 30 minutos posterior al consumo del refresco con sacarosa, siendo mayor en los participantes con DM2 (~60mg/dL), seguido por el grupo de eutróficos (~46mg/dL) y el de obesidad (~27mg/dL),  $p < 0.05$ .

Asociado a su contenido en sacarosa, tal como fue documentado en adultos, posterior a la ingestión de Coca-Cola® life también se registró un incremento en la glucosa a los 30 minutos en los 3 grupos de participantes aunque de menor magnitud (11-27mg/dL), lo anterior seguido de un descenso a los 60 minutos incluso a niveles más bajos que las bebidas sin sacarosa en los adolescentes eutróficos y con obesidad (~4-9 mg/dL), pero no así en los pacientes con DM2 ( $p < 0.05$ ). (Figura 4). La respuesta en la glucosa fue similar con el agua mineral y el refresco con aspartame/acesulfame-K en los tres grupos.

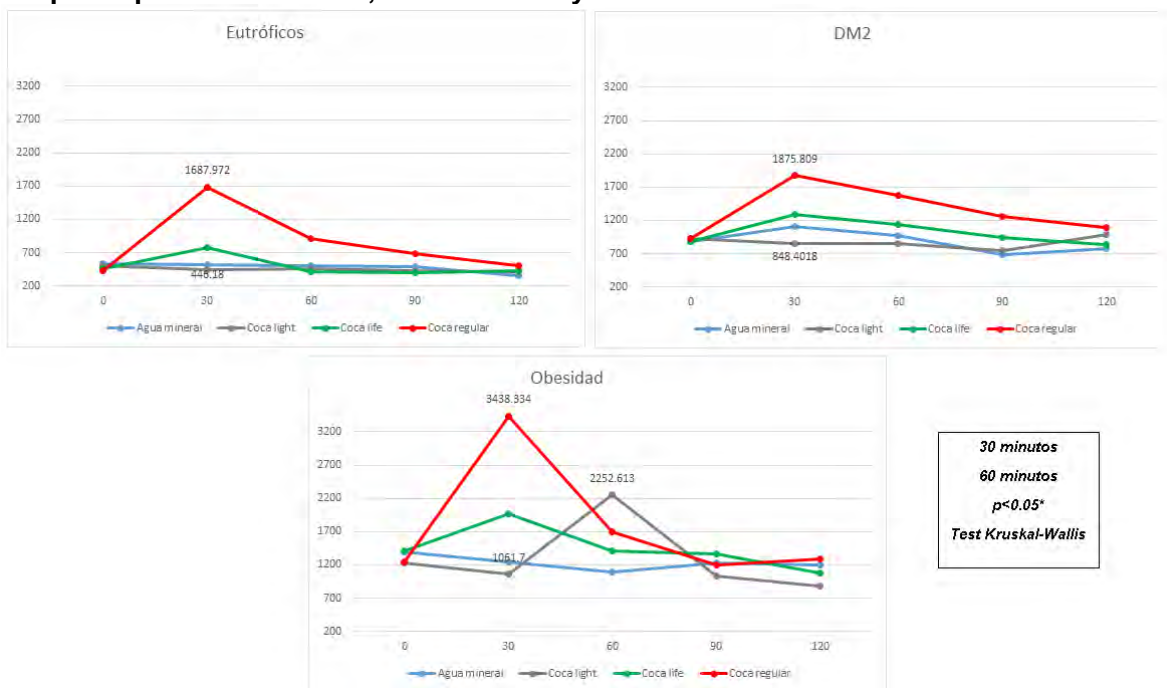
**Figura 4. Niveles de glucosa posterior a la ingesta de los diferentes tipos de bebida entre los participantes eutróficos, con obesidad y con DM2.**



Respecto a los niveles de insulina, a los 30 minutos de consumir el refresco con sacarosa se observó un incremento en todos los grupos, siendo mayor en los participantes con obesidad (~2200pg/mL), seguido de los eutróficos (~ 1263 pg/mL) y los pacientes con DM2 (~943 pg/mL).  $p < 0.05$ .

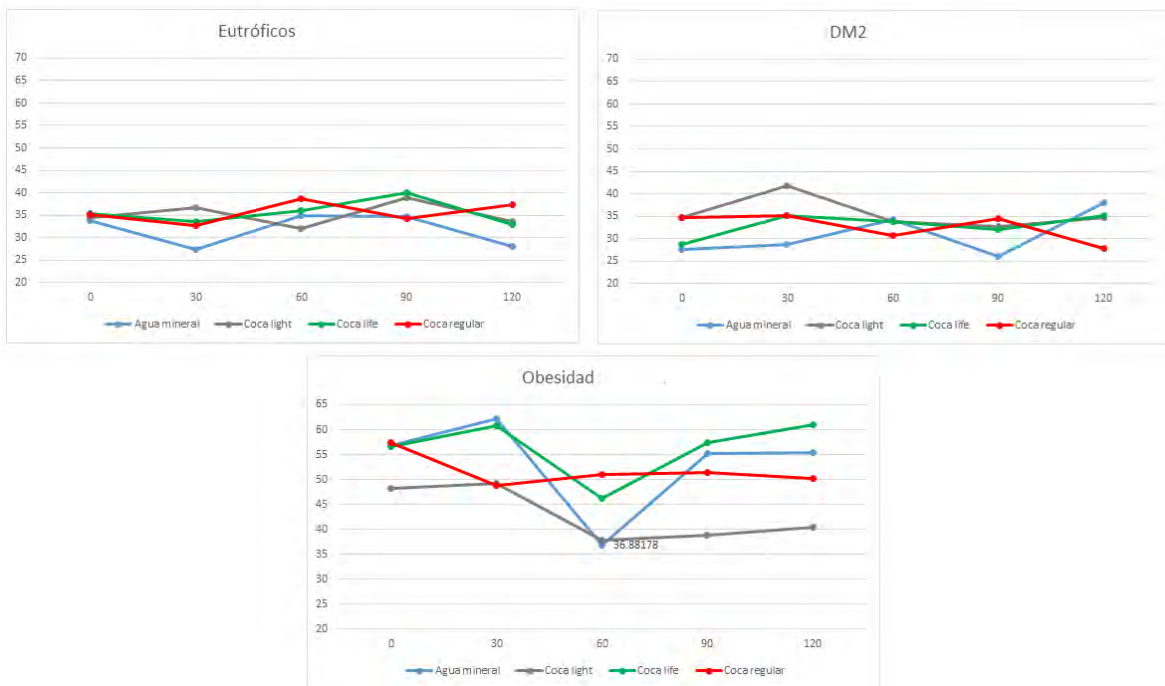
En la bebida con Stevia® también fue observado dicho aumento en los niveles de insulina a los 30 minutos, pero de menor magnitud (322- 549pg/mL). Llama la atención que a los 30 minutos de ingerir la bebida con aspartame/acesulfame K se observó un descenso en los niveles de insulina en todos los grupos (50-163 pg/mL) incluso en comparación a la bebida sin sacarosa, siendo más pronunciado en los pacientes con obesidad, grupo donde además se documentó una elevación de “rebote” a los 60 minutos (1191pg/mL) la cual no fue documentada en el resto de los grupos.

**Figura 5. Niveles de insulina posterior a la ingesta de los diferentes tipos de bebida entre los participantes eutróficos, con obesidad y con DM2.**



En cuanto a los niveles de glucagón los pacientes con obesidad registraron el mayor número de cambios respecto a los otros dos grupos; se observó un descenso a los 60 minutos de ingerir agua mineral (~20 pg/mL). y los refrescos con aspartame/acesulfame K y sacarosa/Stevia® (~10 pg/mL), pero no así en el refresco con sacarosa, a pesar de ello a los 120 minutos de ingerir agua mineral los niveles retornaron al basal.

**Figura 6. Niveles de glucagón posterior a la ingesta de los diferentes tipos de bebida entre los participantes eutróficos, con obesidad y con DM2.**



## DISCUSIÓN

Actualmente el uso de edulcorantes se reconoce como seguro durante cualquier etapa de la vida incluyendo la niñez, dichos aditivos no representan riesgo de eventos o reacciones adversas relevantes. De hecho, recientemente un análisis de evidencia realizado por un grupo de expertos de nuestro país refiere que en niños con condiciones que así lo requieran tales como obesidad o diabetes pueden ser una herramienta adicional a incluirse dentro de un estilo de vida saludable que integre una dieta balanceada y actividad física.<sup>6</sup>

Lo anterior se encuentra mejor fundamentado en la edad adulta, pues la evidencia en los niños y adolescentes es muy escasa, además de que en su mayoría se ha realizado en torno a estudios observacionales y no de intervención; ante tal panorama de forma conjunta la Asociación Americana del Corazón y la Asociación Americana de Diabetes, señalan que entre los estudios observacionales “existen enormes limitaciones para evaluar con precisión la ingesta de edulcorantes, los factores de confusión y la determinación de la direccionalidad (posible causalidad inversa).<sup>32</sup> Es así que en el presente estudio se evaluó el efecto agudo del consumo de bebidas gasificadas con endulzantes calóricos y no calóricos con mayor consumo en México entre adolescentes eutróficos, con obesidad y con DM2.

En consonancia con lo reportado por estudios previos <sup>23,24,25,27</sup>, observamos un incremento en los niveles de glucosa a los 30 min posteriores al consumo de Coca-Cola® regular, el cual fue más significativo entre los pacientes con DM2, seguido por los eutróficos y los adolescentes con obesidad. Dicha elevación fue acompañado del incremento en los niveles de insulina, el cual fue mayor en los participantes con obesidad, seguido de los eutróficos y los pacientes con DM2. Al respecto Corkey <sup>33</sup> planteó una hipótesis provocativa especulando que los edulcorantes no nutritivos y otros aditivos alimentarios podrían inducir la hipersecreción pancreática de células  $\beta$ , conduciendo a la resistencia a la insulina hepática y al aumento de la acumulación de grasa, componentes clave de obesidad y la diabetes tipo 2.

El estudio previo realizado por nuestro equipo de investigación documentó un descenso importante de la glucosa a los 60 minutos tras el consumo de Coca-Cola® life con niveles incluso más bajos que en las bebidas sin sacarosa. Un hallazgo notable del presente trabajo es que dicha disminución no fue observada en los pacientes con DM2; una de las explicaciones a lo anterior recae en lo señalado por Piovan et.al.<sup>34</sup>, quienes proponen que el disolvente acetato de etilo aislado en hojas de Stevia posee efectos insulínotropicos al mejorar la transducción de señal parasimpática e inhibir la transducción de la señal simpática en células  $\beta$ .

Si bien, la respuesta glucémica posterior a la ingesta de refresco de cola con aspartame/acesulfame K fue similar a la observada con agua mineral, tal como fue señalado previamente por Brown, Walter y Rother<sup>28</sup> el presente estudio mostró que ello se acompañó de un descenso en los niveles de insulina a los 30 minutos todos los grupos siendo más pronunciado en los pacientes con obesidad, en quienes existió además una elevación de rebote a los 60 minutos y una mayor área sobre la curva en los niveles de glucagón. Al respecto Egan y Margolskee,<sup>35</sup> propusieron que los edulcorantes no energéticos se unen a receptores intestinales y conducen a una mayor secreción de GLP-1, lo que a su vez incrementa la secreción de insulina y disminuye la glucosa sanguínea, aumentando así el apetito e induciendo ganancia de peso.

## **CONCLUSIÓN**

El incremento en el consumo de endulzantes calóricos y no calóricos a nivel mundial ha despertado gran interés en torno a descubrir sus efectos asociados para generar recomendaciones basadas en evidencia científica principalmente ante escenarios de enfermedades metabólicas.

Los refrescos de cola endulzados con aspartame/acesulfame K tuvieron una respuesta en la glucosa similar al agua mineral, por lo que son la mejor opción entre las bebidas de cola para su consumo. No obstante, la respuesta hormonal pancreática presentó modificaciones que aún no han sido exploradas bajo el contexto de regulación enteroneuroendocrina.

Los refrescos de cola endulzados con sacarosa/Stevia® presentan una respuesta glucémica única entre los edulcorantes que recientemente ha sido asociada a compuestos aislados con efectos promisorios para pacientes con Diabetes Mellitus.

Es por lo anteriormente descrito que se requieren estudios de intervención no sólo con mayor número de participantes, sino también que valoren el efecto de los edulcorantes a largo plazo.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

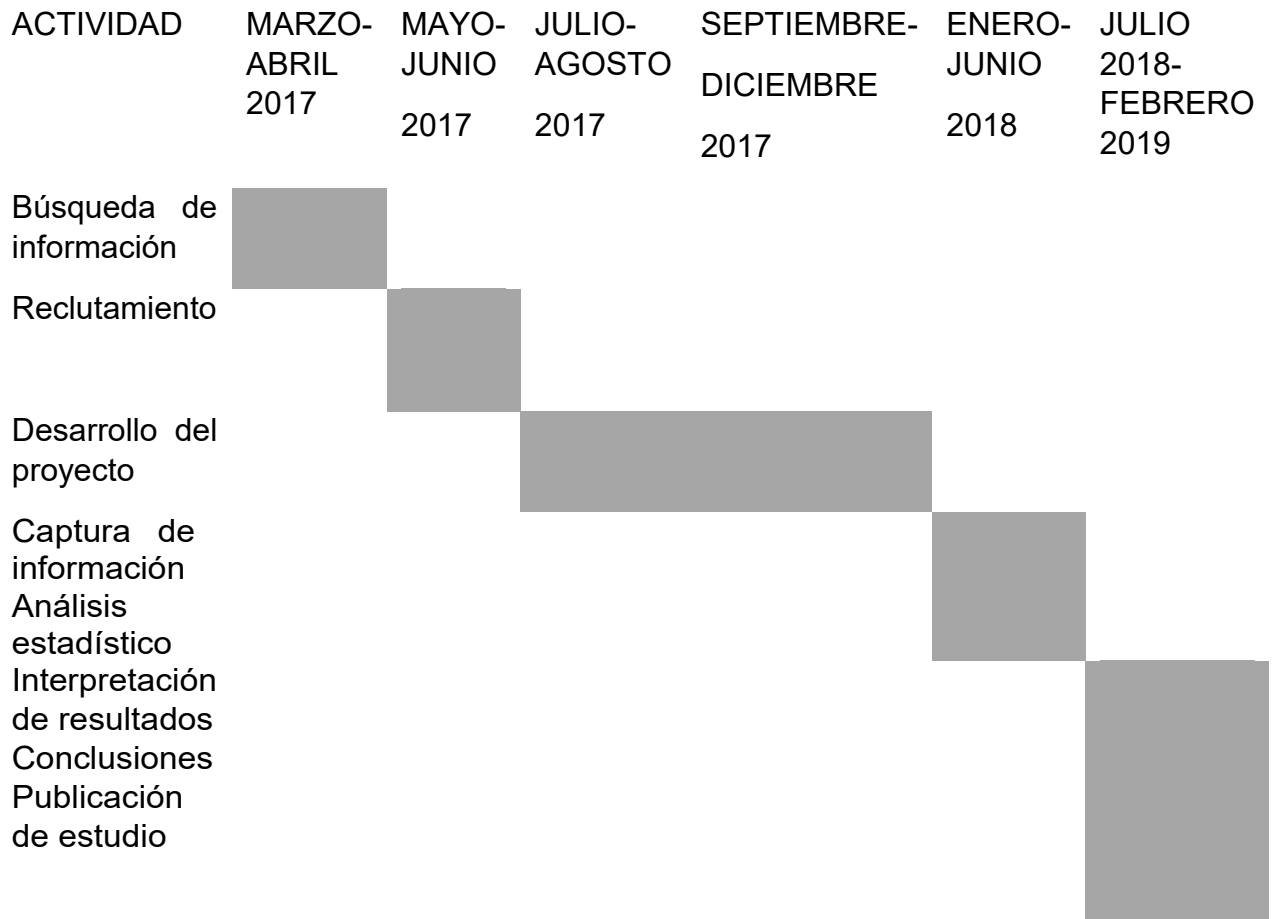
### Fortalezas

- Se trata de un ensayo clínico aleatorizado cruzado en donde el diseño permitió el ajuste de variables confusoras y se mantuvo control de la variable de intervención y cada uno de los participantes se consideró su propio control. Esto permite el análisis de datos con un reducido número de participantes.
- Es el primer estudio en el que se evalúa la respuesta en glucosa y hormonas pancreáticas implicadas en su homeostasis en adolescentes que incluye a sujetos con obesidad y con diabetes mellitus tipo 2 posterior al consumo de bebidas gasificadas con los endulzantes de mayor consumo en nuestro país.
- Este estudio forma parte del protocolo HIM 2017-028 titulado “Efectos en la homeostasis de la glucosa y función neuroendocrina posterior a la ingesta de bebidas de cola con endulzantes energéticos y no energéticos. Ensayo clínico aleatorizado cruzado en adolescentes eutróficos, con obesidad y diabetes mellitus tipo 2.” Por lo que será evaluada la respuesta hormonal neuroendocrina implicada en el metabolismo energético de la cual no existe evidencia reportada actualmente.

### Debilidades

- Solo se evaluó la respuesta hormonal en las primeras dos horas posteriores a la ingesta de refresco y las modificaciones implicadas pueden presentarse a mayor tiempo. Así mismo, en afán de generar información para recomendaciones basadas en evidencia es necesario realizar ensayos clínicos controlados que a largo plazo puedan establecer el efecto de las bebidas gasificadas con endulzantes artificiales.
- El tamaño de muestra permitió identificar diferencias estadísticas importantes entre los grupos de comparación, sin embargo, diferencias pequeñas pudieron pasar desapercibidas.. Lo anterior puede tener relevancia ya que cambios sutiles en el perfil hormonal pueden explicar alteraciones metabólicas cuando el estímulo resulta repetitivo o continuo.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Ávila M, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gómez-Acosta L, Gaona-Pineda E. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016*. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2016.
2. SERNAC. Estudio comparativo del contenido de cafeína, edulcorantes y aporte de calorías de las bebidas cola comercializadas en Santiago. 2004. 8. INE. National Household Surveys on Food Expenditure. 2008.
3. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:2477-83.
4. Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health*. 2007;97:667-75.
5. Organization WH. *Guideline: sugars intake for adults and children*. World Health Organization; 2015.
6. Wakida-Kuzunoki GH, Aguiñaga-Villaseñor RG, Avilés- Cobián R, Baeza-Bacab MA, Cavagnari BM, Del Castillo-Ruiz V y cols. Edulcorantes no calóricos en la edad pediátrica: análisis de la evidencia científica. *Rev Mex Pediatr* 2017; 84(Supl. 1): S3-S23.
7. Swithers S, et al. High-Intensity Sweeteners and Energy Balance. *physiology Behavior* 2010;100:55-62.
8. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc*. 2004;104:255–275.
9. United States Food and Drug Administration (FDA). Additional information about high intensity sweeteners permitted for use in food in the United States. [www.fda.gov](http://www.fda.gov). [Internet] [Citado el: 19 de 2 de 2016.]
10. Calzada-León R, Ruiz-Reyes ML, Altamirano-Bustamante N, et al. Características de los edulcorantes no calóricos y su uso en niños. *Acta Pediatr Mex* 2013;34:141-53.



11. Smeets PA, Erkner A, de Graaf C. Cephalic phase responses and appetite. *Nutr Rev* 2010;68(11):643-55.
12. Meek CL, Lewis HB, Reimann F, Gribble FM, et al. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. *Peptides* 2016;77:28-37.
13. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest.* 2006;116:1756-60.
14. Guyton C, Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. 12a ed. Elsevier; 2011.
15. Tobisch B, Blatniczky L, Barkai L. Correlation between insulin resistance and puberty in children with increased cardiometabolic risk. *Orv Hetil* 2011;152:1068-74.
16. Lee YH, Wang MY, Yu XX, et al. Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia* 2016;59:1372-5.
17. Ross LA, Warren RE, Kelnar CJ, Frier BM. Pubertal stage and hypoglycaemia counterregulation in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2005;90:190-4.
18. EFSA N. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to intense sweeteners and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 1136, 1444, 4299), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 4298), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 1221, 4298), and maintenance of tooth mineralisation by decreasing tooth demineralisation (ID 1134, 1167, 1283) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2011; 9: 2229.
19. Frank GK, Tyson AO, Alan NS, et al. Sucrose activates human taste pathways differently from artificial sweetener. *Neuroimage* 2008;39:1559-69.
20. Green E, Murphy Claire. Altered processing of sweet taste in the brain of diet soda drinkers. *Physiol Behav.* 2012; 107:560-567.
21. Rudenga KJ and Small DM. Amigdala response to sucrose consumption in inversely related to artificial sweetener use. *Appetite* 2012;58:504-7.
22. Ma J, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:735-9.
23. Ford HE, Peters V, Martin NM, et al. Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:508-13.

24. Maersk M, Belza A, Holst JJ, et al. Satiety scores and satiety hormone response after sucrose-sweetened soft drink compared with isocaloric semi-skimmed milk and with non-caloric soft drink: a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:523-9.
25. Wu T, et al. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glucose and insulin levels. *Am J Clin Nutr* 2012;95:78-83.
26. Anton, S.D., et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite* 2010;55:37-43.
27. Brown, A.W., et al. 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. *Nutr Res* 2011;31:882-888.
28. Brown RJ, Walter M and Rother KI. Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care* 2009;32:2184-86.
29. Brown RJ, et al. Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:959-64.
30. Keller A, Bucher Della Torre S. Sugar-Sweetened Beverages and Obesity among Children and Adolescents: A Review of Systematic Literature Reviews. *CHILDHOOD OBESITY*,2015; 11:338-346.
31. Espriu Ramirez M. Respuesta en las sensaciones de apetito/saciedad y efectos en la homeostasis de la glucosa posterior a la ingesta de bebidas de cola con endulzantes energéticos y no energéticos. Ensayo clínico aleatorizado cruzado en adolescentes eutróficos y con obesidad. 2018.
32. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen FL, Johnson FR, Reader D et al. Nonnutritive sweeteners: Current use and health perspectives - A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1798-1808.
33. Corkey BE. 2012. Banting lecture 2011. Hyperinsulinemia: cause or consequence? *Diabetes* 61:4–13.
34. Pavan S, et al. Stevia Nonsweetener Fraction Displays an Insulinotropic Effect Involving Neurotransmission in Pancreatic Islets. *International Journal of Endocrinology* 2018;2018:3189879..

## ANEXO 1

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Efectos en la glucosa y respuesta hormonal pancreática posterior a la ingesta de bebidas de cola con endulzantes energéticos y no energéticos. Ensayo clínico aleatorizado cruzado en adolescentes eutróficos, con obesidad y diabetes mellitus tipo 2.**

Estamos invitando a su hijo(a) a participar en un estudio de investigación en el que se busca evaluar algunas respuestas del organismo cuando ingerimos refrescos con azúcar y refrescos de dieta.

Se sabe que el consumo de bebidas azucaradas es un factor de riesgo para desarrollar enfermedades relacionadas como la diabetes. Debido al alto consumo de estas bebidas, la industria refresquera ha introducido opciones de refrescos con sustitutos de azúcar que aportan una cantidad mucho menor de calorías y que son conocidos como “refrescos light” o “refrescos de dieta”. Sin embargo, se ha observado que este tipo de productos también pueden predisponer al riesgo de desarrollar obesidad, aunque todavía la información es controversial.

Por lo anterior, invitamos a participar a su hijo en un estudio cuyo objetivo es evaluar la respuesta del organismo posterior al consumo de cuatro tipo de bebidas: 1. Agua mineral, 2. Coca-Cola® regular, 3. Coca-Cola® light y 4. Coca-Cola® life. Los cambios que deseamos evaluar están en relación al nivel de glucosa en sangre (azúcar), así como en sustancias químicas en nuestro organismo conocidas como hormonas que se encargan de regular el apetito, la saciedad y el metabolismo.

En el estudio requerimos que su hijo(a) acuda en cuatro ocasiones, con intervalos de una semana entre ellas, al Hospital Infantil de México Federico Gómez para llevar a cabo una serie de procedimientos que a continuación le explicamos.

- Se le solicitará no consumir alimentos con sustitutos de azúcar (splenda, canderel, stevia) las 48 horas previas a la cita.
- En la cena del día anterior a cada una de las visitas se le solicitará que consuma únicamente una cena que será establecida por un nutriólogo para todos los participantes.
- Deberá de acudir a la cita con un ayuno de 8 horas (deberá cenar antes de las 22 horas), posterior a eso solamente podrá ingerir agua simple.
- Se solicitará información sobre los datos generales del participante y se registrarán sus signos vitales, peso, talla y circunferencia de cintura.
- En cada una de las citas, se colocará un dispositivo para la toma de muestras de sangre en el dorso de su mano o en el antebrazo, el cual permanecerá durante un tiempo de 2 horas y servirá para obtener muestras de sangre al inicio y

posteriormente a los 30, 60, 90 y 120 minutos. En cada una de las tomas se extraerán 2 ml de sangre y en total se le extraerán 10 mL en cada uno de los días.

□ La primera semana se le dará a beber el contenido de una lata de agua mineral y en las siguientes tres semanas de manera aleatoria recibirá alguno de los tres tipos de refresco de cola (Coca-Cola® regular, 3. Coca-Cola® light y 4. Coca-Cola® life). El refresco será vertido en vasos desechables de manera que no pueda distinguir a simple vista el tipo de refresco que está consumiendo. Las bebidas tendrán una temperatura cercana a los 4oC y deberán de consumirse en un periodo de no más de 10 min.

Los riesgos de este estudio surgen de la necesidad de obtener muestras de sangre. Las punciones venosas pueden causar dolor y posiblemente moretones. La extracción de muestras de sangre puede causar ligero mareo que puede remediarse con bajar la cabeza y alzar las piernas.

Es importante señalar que el consumo habitual de refrescos NO es recomendable, sin embargo, sabemos que las personas los consumen de forma frecuente. En este estudio solamente se consumirá el contenido de una lata (355ml) pero es importante recordar que el consumo de grandes cantidades por largos periodos de tiempo pueden dañar la salud.

Ustedes podrán obtener como beneficio la información sobre la condición nutricia de su hijo (peso normal, sobrepeso u obesidad) así como de las recomendaciones de una vida saludable por parte de un nutriólogo. Adicionalmente, se le darán a conocer los valores de glucosa en sangre en la semana siguiente a cada una de las tomas de muestra. En caso de detectar alguna alteración recibirá orientación para su referencia al centro de salud correspondiente. Por participar en este estudio ustedes no recibirán ninguna compensación monetaria.

El estudio podrá identificar si existen diferencias en los niveles de glucosa y las hormonas posterior a la ingesta de los cuatro tipos de refrescos y dar información sobre cuál o cuáles ocasionan modificaciones que puedan resultar desfavorables para su salud. Al término de la investigación escribiremos un reporte con la información obtenida, en el cual no aparecerá su nombre y los resultados serán confidenciales. Todos los gastos que se generen en relación al estudio serán cubiertos por la investigación.

Durante el estudio, el médico responsable del mismo responderá a cualquier duda que tenga acerca del procedimiento, los riesgos y beneficios, así como los resultados del estudio. Su participación en el estudio es totalmente voluntaria y una vez aceptada su participación, ésta se puede cancelar en cualquier momento sin que por ello se afecte su relación con el personal del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Si usted está de acuerdo en que se hijo participe le solicitamos anote sus datos y firme el siguiente consentimiento:

Yo,

\_\_\_\_\_ acepto de forma voluntaria, que mi hijo(a) \_\_\_\_\_ participe en el estudio de investigación. He leído de forma cuidadosa este documento y entiendo todo lo que

implica, además de que se me ha asegurado que las muestras de sangre que se tomen serán utilizadas únicamente con los fines propuestos en esta investigación y que los resultados me serán notificados y serán totalmente confidenciales. En caso de que el participante no sepa escribir se colocará la huella digital.

**ACEPTO:** \_\_\_\_\_ **SÍ** \_\_\_\_\_ **NO**

*Nombre y firma del padre o tutor*

*Dirección:*

*Nombre y firma testigo 1*

*Dirección:*

*Relación con el participante:*

*Nombre y firma testigo 2:*

*Dirección:*

*Relación con el participante:*

*Nombre y firma investigador responsable:*

*Hospital Infantil de México Federico Gómez*

*Dr. Márquez # 162. Col. Doctores.*

*CP 06720. México DF.*

*Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 2167 Fecha: \_\_\_\_\_*

## ANEXO 2

### ASENTIMIENTO INFORMADO

**Efectos en la glucosa y respuesta hormonal pancreática posterior a la ingesta de bebidas de cola con endulzantes energéticos y no energéticos. Ensayo clínico aleatorizado cruzado en adolescentes eutróficos, con obesidad y diabetes mellitus tipo 2.**

Te estamos invitando a participar en un estudio de investigación en el que se busca evaluar algunas respuestas del organismo cuando ingerimos refrescos con azúcar y refrescos “de dieta”.

Se sabe que el consumo de bebidas dulces ocasiona que las personas suban de peso y presenten enfermedades. Para evitar lo anterior, se han desarrollado bebidas “de dieta” o también conocidas como “light”. Sin embargo, no se sabe si estos productos dañan o no a nuestro cuerpo.

Para saber más sobre los daños del refresco estamos haciendo un estudio en el que mediremos los cambios en el cuerpo posterior a tomar cuatro tipo de bebidas: 1. Agua mineral, 2. Coca-Cola® regular, 3. Coca-Cola® light y 4. Coca-Cola® life. Una vez que tomamos alguna bebida, esta pasa por nuestro aparato digestivo y de ahí a nuestra sangre. En nuestra sangre pueden producir cambios en la cantidad de azúcar y en unas sustancias químicas que conocemos como hormonas que queremos medir. Si aceptas participar en el estudio te deberás asistir al hospital en 4 ocasiones y te pediremos lo siguiente:

- Que no consumas alimentos de dieta o light los dos días antes de tus citas.
- La noche anterior te pediremos que cenes un sándwich de queso panela con jamón y un vaso leche.
- Deberás acudir a la cita con un ayuno de 8 horas, por lo que tu cena deberá ser antes de las 10 de la noche y posterior a eso solamente podrás ingerir agua simple.
- Se te solicitará información sobre tu edad y además mediremos tu peso, estatura y cintura.
- Cada semana se te dará a beber el contenido de una lata ya sea de agua mineral, Coca-Cola® regular, Coca-Cola® light y Coca-Cola® life.
- En cada una de las visitas se colocará mediante un dispositivo en tu mano o en tu brazo para la toma de muestras de sangre. El dispositivo se colocará mediante un piquete y quedará colocado un pequeño tubo de plástico por el cual podremos obtener muestras de sangre cada 30 min sin necesidad de volverte a picar.
- Una vez que pasen 2 horas se te retirará el dispositivo y podrás comer lo que desees.

Este estudio requiere la toma de muestras de sangre, lo cual puede ser doloroso o causarte mareo o moretones.

Durante el estudio un nutriólogo te dará información sobre tu peso y tu estatura, así como recomendaciones acerca de una vida saludable. Además, te informaremos sobre los niveles de azúcar en tu sangre después de que tomas los distintos refrescos.

Este estudio nos proporcionará conocimientos sobre los cambios que se presentan en el cuerpo después de que tomamos refrescos con azúcar y refrescos light, lo cual puede contribuir para informar a otras personas sobre si la ingesta de estas bebidas es segura o no.

Cuando hayamos terminado el estudio escribiremos un reporte sobre los resultados que encontramos. En este reporte no aparecerá tu nombre y nadie sabrá que participaste en el estudio. Puedes preguntar todas las dudas que tengas en cualquier momento y eres libre de participar o no según sea tu deseo, nosotros seguiremos atendiéndote.

Si decides participar te pedimos que a continuación escribas tu nombre y firma.

Estoy de acuerdo en participar: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Nombre:

---

Firma:

---

---

*Nombre y firma del participante:*

*Dirección:*

*Nombre y firma testigo 1:*

*Dirección:*

*Relación con el participante:*

*Nombre y firma testigo 2:*

*Dirección:*

*Relación con el participante:*

*Nombre y firma investigador responsable:*

*Hospital Infantil de México Federico Gómez*

*Dr. Márquez # 162. Col. Doctores.*

*CP 06720. México DF.*

*Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 2167 Fecha: \_\_\_\_\_*