



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN:

**ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL
CAUSADA POR LOS EDULCORANTES ARTIFICIALES
HIPOCALÓRICOS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA DE ALIMENTOS

PRESENTA

NANCY PAOLA CAMPOS ACEVEDO



Ciudad de México,

2017



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.

Jurado

Presidente	Dra. María del Carmen Durán Domínguez de Bazúa
Vocal	M. en C. Lucía Cornejo Barrera
Secretario	M. en Adm. Ind. Landy Irene Ramírez Burgos
1er. Suplente	M. en C. Rolando Salvador García Gómez
2do. Suplente	Dra. Marisela Bernal González

Sitio de realización

Universidad Nacional Autónoma de México. Laboratorios 301-302-303 de Ingeniería Química Ambiental y de Química Ambiental, Edificio E-3, Conjunto E. Facultad de Química, UNAM

Tula de Allende, Hidalgo

Asesor del tema

 Dra. María del Carmen Durán Domínguez de Bazúa

Sustentante

 Nancy Paola Campos Acevedo

Declaratoria

"El derecho a la alimentación no puede limitarse al derecho a no pasar hambre. debe incluir también el derecho a una dieta adecuada que proporcione todos los elementos nutritivos que una persona necesita para llevar una vida sana y activa y los medios para tener acceso a ellos". Con esta declaración arranca el Informe sobre el derecho a la alimentación (informe del relator especial sobre el derecho a la alimentación, ONU 2012)

Declaratoria UNAM

Declaro conocer el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, plasmado en la Legislación Universitaria. Con base en las definiciones de integridad y honestidad ahí especificadas, aseguro mediante mi firma al alcance que el presente trabajo es original y enteramente de mi autoría. Todas las citas de, o referencia a, las obras de otros autores aparecen debida y adecuadamente señaladas, así como acreditadas mediante recursos editoriales convencionales

NANCY PAOLA CAMPOS ACEVEDO

Reconocimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) que mediante el Proyecto 178656 “Efecto de diferentes edulcorantes sobre la liberación de las incretinas GLP y su efecto sobre la lipogénesis a corto y largo plazos”, fueron adquiridos los reactivos, consumibles y materiales empleados en las investigaciones relacionadas con este trabajo monográfico de actualización.

Al personal administrativo de la Facultad de Química de la UNAM por brindarme la oportunidad de contactarme con la Dra. Carmen Durán que, sin su ayuda, este trabajo y ciclo de estudios no hubiera sido posible.

Al Coordinador de la Carrera de Química de Alimentos, Q.F.B. Juan Manuel Díaz Álvarez al darme la dirección del tema y apoyarme en la decisión de titulación.

Al ambiente de trabajo y recibimiento de todos los miembros del Laboratorio 301-302-303 de Ingeniería Química y de Química Ambiental, Edificio E-3, Conjunto E. Facultad de Química, de la UNAM.

Al jurado de mi tesis por el tiempo y dedicación que le han dedicado, y la asesoría dada para presentar un trabajo merecedor de presentarse en la UNAM.

Agradecimientos y dedicatorias

A la Dra. Carmen Durán Domínguez, por su apoyo, tiempo, dedicación, consejos, amabilidad, conocimiento y, sobre todo, por brindarme trabajar con ella, pues es un honor como alumna poder trabajar con la Dra. Carmen por su trayectoria académica y persona.

A mis padres, que me han dado a lo largo de mi vida su apoyo, amor incomparable y, sin duda, una singular vida en la que cada momento que estoy con ellos es una experiencia con recuerdos inolvidables. Cada día los admiro y disfruto por las decisiones que han tomado, agradeciéndoles sus experiencias, trabajo, tiempo y esfuerzos para darme una calidad de vida envidiable.

A mis hermanos, por ser mis primeros amigos de la infancia, a quienes admiro por su perseverancia y dedicación a cumplir sus metas y seguir superándose cada día.

A mi compañero de universidad y ahora compañero de vida, mi mejor amigo que se ha convertido en una parte de mí y que sin su amor, apoyo, comprensión no estaría completa y, que gracias a su ayuda, este sueño de cerrar este ciclo se ha hecho realidad. Te amo Iván.

Índice

	Página	
Declaratoria	iii	
Reconocimientos	iv	
Glosario	lx	
Resumen	1	
Capítulo 1.	Problemática	2
	1.1. Introducción	2
	1.2. Objetivos	4
	1.3. Hipótesis	4
Capítulo 2.	Fundamentos	5
	2.1. Microbiota intestinal	5
	2.1.1. Microbiota intestinal y metabolismo de los hidratos de carbono	13
	2.1.2. Microbiota intestinal y metabolismo de los ácidos grasos	15
	2.1.3. Microbiota intestinal y metabolismo de aminoácidos	18
	2.1.4. Microbiota intestinal: Obesidad e inflamación	19
	2.2. Edulcorantes	30
	2.2.1. Edulcorantes naturales	30
	2.2.2. Edulcorantes artificiales hipocalóricos	35
	2.2.2.1. Sacarina	39
	2.2.2.2. Aspartame	40
	2.2.2.3. Acesulfame-K o acesulfame de potasio	43
	2.2.2.4. Sucralosa	46
Capítulo 3.	Metodología	50
	3.1. Comportamiento de la microbiota intestinal con el consumo de edulcorantes artificiales hipocalóricos	50
	3.2. Análisis de los datos publicados	51
Capítulo 4.	Resultados y discusión	57

	Página
4.1. Análisis comparativo para cada edulcorante	57
4.1.1. Sacarina	57
4.1.2. Aspartame	57
4.1.3. Acesulfame-K o acesulfame de potasio	57
4.1.4. Sucralosa	58
4.2. Discusión final	58
Capítulo 5. Conclusiones y recomendaciones	61
5.1. Conclusiones	61
5.2. Recomendaciones	62
Bibliografía	64

Listado de tablas y figuras

	Página
Tabla 2.1. Poder edulcorante de edulcorantes hipocalóricos y calóricos (O'Brien-Nabors, 2011)	37
Tabla 2.2. Ingesta diaria admisible (IDA) establecida por distintos organismos – mg edulcorante/kg de masa corporal	37
Tabla 2.3. Ejemplos de límites máximos por categorías según el organismo	38
Tabla 3.1. Resumen de algunos de los estudios tomados de la literatura consultada	52
Figura 2.1.a. Especies que conforman el microbioma (Wilson, 2016)	11
Figura 2.1.b. Principales filos de la microbiota intestinal (Mönckeberg-B. y Corsini-A., 2011)	12
Figura 2.2. Metabolismo de los AGCC producidos por la microbiota intestinal en los receptores (modificada de Hur y Lee, 2015, en Navarro-del-Cabo, 2016)	17
Figura 2.3. Ilustración de la ingesta de sustratos de la microbiota intestinal y sus productos (Devarj y col., 2013)	19
Figura 2.4.a. Glucosa (Carrasco-Castro, 2001; Wikipedia, 2016)	31
Figura 2.4.b. Fructosa (Carrasco-Castro, 2001; Wikipedia, 2016)	32
Figura 2.4.c. Galactosa (Wikipedia, 2016)	32
Figura 2.5.a. Sacarosa (Jiménez-Hernández, 2008; Wikipedia, 2016)	33
Figura 2.5.b. Lactosa (med.se-todo, 2015; Wikipedia, 2016)	33
Figura 2.6.a. Manitol (Wikipedia, 2016)	34
Figura 2.6.b. Sorbitol (Wikipedia, 2016)	34
Figura 2.6.c. Xilitol (Wikipedia, 2016)	34
Figura 2.6.d. Lactitol (Wikipedia, 2016)	35
Figura 2.6.e. Isomaltol (Wikipedia, 2016)	35

	Página
Figura 2.7. Estructura química de la sacarina de sodio (Solano y Badilla, 2010, en Ortega-Gutiérrez, 2010; Wikipedia, 2016)	40
Figura 2.8. Estructura química del aspartame (Bifi.es, s.f. ; Wikipedia, 2016)	41
Figura 2.9. Estructura química del acesulfame de potasio Wikipedia, 2016	44
Figura 2.10. Estructura química de la sucralosa (Jiménez-Hernández,2008)	46

Glosario de términos

AGCC: Ácido grasos libres de cadena corta.

ARNr: Ácido ribonucleico ribosomal.

Almidón: Polisacárido de reserva alimenticia predominante en las plantas. Tanto el almidón como los productos de la hidrólisis constituyen la mayor parte de los hidratos de carbono digestibles de la dieta habitual.

Azúcar: Cuerpo sólido cristalizado, perteneciente al grupo químico de los hidratos de carbono, de color blanco en estado puro, soluble en agua y en alcohol, de sabor dulce. Se obtiene de la caña dulce, de la remolacha y de otros vegetales. Según su estado de pureza o refinación, se distinguen diversas clases.

Caloría: La cantidad de calor que se necesita para elevar la temperatura de un gramo de agua en un grado centígrado.

CAS Número: El número *CAS* (*Chemical Abstracts Service*) es una identificación numérica única para compuestos químicos, polímeros, secuencias biológicas, preparados y aleaciones. Llamado también **CAS RN** (en inglés *CAS registry number*). El *Chemical Abstracts Service* (*CAS*) es una división de la Sociedad Estadounidense de Química que asigna estos identificadores a cada compuesto químico que ha sido descrito en la literatura. *CAS* también mantiene una base de datos de los compuestos químicos, conocida como *registro CAS*. Algo más de 123 millones de compuestos están numerados y catalogados, con alrededor de 12,000 nuevos cada día. La intención es realizar una búsqueda en la base de datos unificada, dado que a menudo se asignan distintos nombres para el mismo compuesto. Casi todas las moléculas actuales permiten una búsqueda por el número *CAS*.

Citocinas: (También denominadas **citoquinas**, ver nota de pie de página 4). Son proteínas que regulan la función de las células que las producen sobre otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de

inmunoglobulinas. Son producidas fundamentalmente por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por leucocitos polimorfonucleares (PMN), células endoteliales, epiteliales, adipositos, del tejido muscular (miocitos) y del tejido conjuntivo. Según la célula que las produzca, se denominan linfocinas (linfocito), monocinas (monocitos, precursores de los macrófagos), adipocinas (células adiposas o adipocitos), miocinas (células musculares o miocitos) o interleucinas (células hematopoyéticas). Su acción fundamental consiste en la regulación del mecanismo de la inflamación. Hay citocinas **pro-inflamatorias** y **anti-inflamatorias** (<https://es.wikipedia.org/wiki/Citocina>).

C. diff.: *Clostridium difficile* llamado también *C. difficile*, una bacteria que puede causar síntomas desde diarrea hasta inflamación potencialmente fatal del colon.

Cohortes: Estudio epidemiológico, observacional, analítico, longitudinal prospectivo, en el que se hace una comparación de la frecuencia de una enfermedad (o de un determinado desenlace) entre dos poblaciones, una de las cuales está expuesta a un determinado factor de exposición o factor de riesgo al que no está expuesta la otra.

Colonocitos: Células que recubren el epitelio del intestino grueso. Son activos en la absorción de agua y sodio.

Disbiosis: Importante desequilibrio de la flora intestinal, que puede estar provocado por causas diversas

Edulcorantes hipocalóricos: Dan a los alimentos un sabor similar al azúcar de mesa con menos calorías, con lo que disminuyen el contenido calórico de ese alimento o bebida no alcohólica.

Enterocitos: Células epiteliales del intestino. Poseen microvellosidades que contiene enzimas digestivas y moléculas especializadas en el transporte de proteínas.

Enterotipo: Término utilizado para dividir a los humanos en grupos basándose en las bacterias intestinales que presentan.

FDA: Siglas en inglés para *Food and Drug Administration*.

Fermentación: Biorreacción anaerobia diseñada y realizada por Louis Pasteur para demostrar que no hay generación espontánea colocando en una retorta glucosa y

adicionando la levadura *Saccharomyces cerevisiae* produciendo alcohol etílico y bióxido de carbono

FFA: Siglas en inglés para *free fatty acids*, ácidos grasos libres (Fig. 2.2).

FFAR2: GPR43 receptor de ácidos grasos libres-2. Involucrado en la producción de leptina.

Fiaf: Factor adiposo inducido por el ayuno. Enzima producida por el hígado, el intestino y el tejido adiposo que inhibe la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL).

FODMAP: Siglas en inglés para '*fermentable*' *oligosaccharides disaccharides monosaccharides and polyols* (Poliolos, mono, di y oligosacáridos o glúcidos biodegradables -no fermentables-, ver referencia 3 de pie de página 13)

GABA: Siglas en inglés para ácido -amino butírico

Glicano: Polisacárido, constituido por uno o más monosacáridos o glúcidos unidos por enlaces glucosídicos.

GLP-1: Hormona derivada de la transcripción del gen proglucagón. Se fundamenta sobre la concentración sanguínea de glucosa.

Glucano: Tipo de glicano formado exclusivamente por monómeros de glucosa.

Síndrome metabólico: Conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad, asociado en la prevalencia de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

GPCR41: Receptor de ácidos grasos libres acoplado a la proteína G41. Control del comportamiento de la alimentación a través de la liberación de PYY.

HAS: Siglas en inglés para *Hypocaloric artificial sweeteners*

IBS: Siglas en inglés para *irritable bowel syndrome*

IBS-C: Siglas en inglés para *IBS-constipation predominant*

IBS-D: Siglas en inglés para *IBS-diarrhea predominant*

IDA: Siglas para ingesta diaria aceptable.

IGN: Siglas en inglés para *intestinal gluconeogenesis*, gluconeogénesis intestinal (Fig. 2.2).

Interleucina: Las interleucinas (del griego $\lambda\epsilon\upsilon\kappa\acute{o}\varsigma$, -leukós, blanco y $\kappa\iota\eta\mu\acute{o}\varsigma$, -kiné, movimiento), son un conjunto de citocinas (proteínas que actúan como mensajeros químicos a corta distancia) que son sintetizadas principalmente por los leucocitos, aunque en algunos casos también pueden intervenir células endoteliales o del

estroma del timo o de la médula ósea. Su principal función es regular los eventos que atañen a las funciones de estas poblaciones de células del sistema inmunitario, como la activación, diferenciación o proliferación, la secreción de anticuerpos, la quimiotaxis, regulación de otras citocinas y factores, entre otras. Han sido descritas distintas alteraciones de ellas en enfermedades raras, en enfermedades autoinmunes o en inmunodeficiencias (Abbas A, Lichtman A, Pillai S. 2008. *Inmunología Celular y Molecular*. 6ª Edición. Sección IV: mecanismos efectores de las respuestas inmunitarias; Citocinas. Tomada de <https://es.wikipedia.org/wiki/Interleucina>)

JECFA: Siglas en inglés para *Joint Expert Committee for Food Additives (UN Food and Agriculture Organization and World Health Organization)*

IMC: Índice de masa corporal establecido por la OMS.

LFSB: Siglas en inglés para *low "fermentable" substrate diet* (dieta basada en un sustrato poco biodegradable)

LG: Libre de gérmenes.

LPL: Lipoproteína lipasa. Enzima situada en la superficie del endotelio vascular capilar (Fig. 2.2).

LPS: Lipopolisacáridos constituyen el antígeno O y la endotoxina de las bacterias Gram-negativas. Están localizados en la membrana externa de la envoltura celular bacteriana y juegan un papel muy importante en la patogénesis de las infecciones bacterianas, así como en la interacción con el hospedero y su sistema de defensa.

Masa. Cantidad de materia de los cuerpos. La unidad de medida de la masa es el kilogramo (kg) y se mide usando una balanza. La masa (la cantidad de materia) de cada cuerpo es atraída por la fuerza de gravedad de la Tierra. Esa fuerza de atracción hace que el cuerpo (la masa) tenga un peso, que se cuantifica con una unidad diferente: el Newton (N). Un ejemplo simple: Un niño cuya masa se puede calcular en unos 36 kilogramos (medidos en la Tierra, en una balanza), pesa (en la Tierra, pero cuantificados con un dinamómetro) 352.8 Newtons (N). Si este niño estuviera en la Luna, su masa seguirá siendo la misma (la cantidad de materia que lo compone no varía, sigue siendo el mismo niño, el cual puesto en una balanza en la Luna seguirá teniendo una masa de 36 kilogramos), pero como la fuerza de gravedad de la Luna es 6 veces menor que la de la Tierra, el niño PESARÁ 58.68 Newtons (N).

Diferencias entre masa y 'peso'
(<http://cienciasprimeroeso.blogspot.mx/2015/04/masa-versus-peso.html>):

Características de masa	Características de peso
1. Es la cantidad de materia que tiene un cuerpo.	1. Es la fuerza que ocasiona la caída de los cuerpos.
2. Es una magnitud escalar.	2. Es una magnitud vectorial.
3. Se mide con la balanza.	3. Se mide con el dinamómetro.
4. Su valor es constante, es decir, independiente de la altitud y latitud.	4. Varía según su posición, es decir, depende de la altitud y latitud.
5. Sus unidades de medida son el gramo (g) y el kilogramo (kg).	5. Sus unidades de medida en el Sistema Internacional son la dina y el Newton.
6. Sufre aceleraciones	6. Produce aceleraciones.

Masa corporal: Antiguamente conocida como ‘peso’ y de ella viene la palabra ‘sobrepeso’ por el desconocimiento de las diferencias sustantivas entre masa (kg) y peso (newtons), masa de una persona medida con una báscula en kg fuerza (kg_f) que a la aceleración de la fuerza de gravedad de la Tierra equivalen numéricamente a kg masa pero no conceptualmente.

Metagenómica: ámbito de estudio que compara genomas completos.

Microbioma: denominación que engloba los microorganismos intestinales.

OMS: Organización Mundial de la Salud (*WHO* en inglés por *World Health Organization*).

OTUs: Siglas en inglés para *operational taxonomic units*

Phila: término taxonómico utilizado para clasificar organismos en grupos con otras propiedades similares.

Poder edulcorante: El número de gramos de sacarosa que hay que disolver en agua para obtener el mismo sabor que un gramo de edulcorante artificial.

PYY: Péptido YY, factor liberado por las células del íleon y del colon en respuesta a la alimentación. Tiene efecto anorexigénico.

Quilomicrones: Lipoproteínas sintetizadas en el epitelio del intestino caracterizadas por poseer baja densidad (inferior a 0.94) y gran diámetro, entre 75 y 1,200 nm).

Quimiotaxis: El quimiotaxismo es un tipo de fenómeno en el cual las bacterias y otras células de organismos uni o pluricelulares dirigen sus movimientos de acuerdo con la concentración de ciertas sustancias químicas en su ambiente (<https://es.wikipedia.org/wiki/Quimiotaxis>)

SCI: Síndrome del colon irritable

Síntesis de novo de triglicéridos: Los ácidos grasos son incorporados a los triglicéridos y exportados de los hepatocitos y almacenados como triglicéridos en el tejido adiposo.

SNE: Sistema nervioso entérico

‘sobrepeso’: Palabra derivada de ‘peso’, erróneamente usada por masa (ver definición arriba). Tal vez debería usarse **exceso de masa corporal** aunque sean cuatro palabras

TLAI: Tejido linfoide asociado al intestino

TLRs: Siglas en inglés para *Toll-like receptors*, que son una clase de proteínas que juegan un rol clave en el sistema inmune innato. Son receptores no catalíticos, simples, distribuidos en las membranas generalmente expresados en células “centinela” como las macrófagas y las dendríticas, que reconocen a las moléculas derivadas de microbios y que están conservadas estructuralmente.

TNF: Siglas en inglés para *tumor necrosis factor*.

Transcriptoma: genes que se han expresado como proteínas, es decir, la parte activa del genoma.

UHT: Siglas en inglés para *ultra high temperature*.

Vellosidades intestinales: Proyecciones pequeñas, en forma de dedos que sobresalen del revestimiento epitelial de la pared intestinal. Sirven como sitios para la activa absorción de nutrimentos y fluidos en el cuerpo.

VLDL: Siglas en inglés para *very low density lipoproteins*, lipoproteínas de muy baja densidad (Fig. 2.2).

Nota. Este documento usa el punto decimal (DOF, 2009)

Resumen

La microbiota intestinal tiene una relación con el síndrome metabólico, la regulación de la masa corporal y otras enfermedades asociadas con la obesidad y se conforma principalmente por filotipos bacterianos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Actinobacteria*. En este trabajo se revisan los efectos de los edulcorantes artificiales hipocalóricos y las implicaciones en la alteración de la microbiota intestinal en relación con la intolerancia a la glucosa, estudiando artículos, tesis, trabajos de investigación, etc., de los últimos quince años, para comparar los hallazgos referentes a la alteración de la microbiota intestinal con los edulcorantes artificiales hipocalóricos, pues estos son algunos de los aditivos más utilizados en el mundo, consumidos indistintamente por personas sanas, delgadas, obesas, adultos y niños, ya que la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, *USFDA*, por sus siglas en inglés, tiene aprobados estos edulcorantes hipocalóricos como aditivos seguros y beneficiosos por el bajo contenido calórico. Se estudian a la sacarina, al aspartame, al acesulfame de potasio o acesulfame-K y a la sucralosa debido a que para ellos, sus fabricantes indican que la mayoría no se metabolizan y, por lo tanto, se encuentran directamente con la microbiota intestinal sin afectarla. La investigación monográfica se centra en los cambios de la microbiota intestinal por el consumo de edulcorantes artificiales hipocalóricos, *HAS*, por sus siglas en inglés, (*hypocaloric artificial sweeteners*), en la obesidad debido a que se derivan enfermedades como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc. Con relación a los factores que pueden ser parte de la alteración de la microbiota y no están considerados en las investigaciones de los *HAS* contraponiendo los hallazgos.

Palabras clave: Alteración de la microbiota intestinal, edulcorantes artificiales hipocalóricos, sacarina, aspartame, acesulfame de potasio, sucralosa

Capítulo 1

Problemática

1.1. Introducción

A fines del siglo XX se decía que el azúcar era responsable de provocar un gran número de enfermedades y surgió la necesidad de buscar un aditivo que pudiera sustituir el azúcar de los alimentos, sumado a que durante la segunda guerra mundial hubo una escasez importante de azúcar y un cambio de la percepción de la figura estética a favor de una figura más delgada, así como el inicio de la producción de alimentos en forma masiva ya que las mujeres se fueron a las fábricas porque los hombres estaban en el frente de batalla y no había quien preparara los alimentos de manera tradicional, promoviéndose la inclusión de aditivos químicos a los alimentos para alargar su vida de anaquel en vez de usar los conservadores tradicionales, la sal y el azúcar que creó todo un nuevo giro industrial (Durán-A. *et al.*, 2013; Mendoza-Pérez *et al.*, 2016).

La aceptación y el impacto del azúcar sobre la economía de los países productores y consumidores, junto con el bloqueo económico a Cuba que era el primer exportador de azúcar del mundo¹ y creado originalmente por problemas geopolíticos, llevaron a Estados Unidos en la década de los años 70 del siglo XX, a producir sustitutos de azúcar, ya que en este país se produce azúcar en pequeñas cantidades y para lograr esto realizó una fuerte campaña de

¹ Hasta 1993, Cuba era el más grande exportador de azúcar del mundo. En 1992, exportó 7.2 millones de toneladas, delante de la UE con 5 millones. El azúcar representa el 75% de todas las exportaciones cubanas y la producción de azúcar da trabajo al 20% de la población activa. Antes de la revolución socialista, Cuba exportaba azúcar solamente a Estados Unidos. Cuando los rebeldes consiguieron derrocar a Batista en 1959, Estados Unidos redujo inmediatamente a cero el contingente cubano y boicoteó todos los productos cubanos (En https://es.wikipedia.org/wiki/Econom%C3%ADa_de_Cuba. Ref. 43. Eurosur, 2016. Anexo: Cuba. <http://archive.is/20120629003528/http://www.eurosur.org/EFTA/c8.htm#selection-217.1-219.243>)

satanización del azúcar como causante de obesidad y caries dentales (Flores-Cotrina y Romero-Lazo, 2014). Este bloqueo económico de los Estados Unidos contra Cuba, su principal abastecedor de azúcar, llevó a este país importador a la producción masiva de mieles fructosadas de maíz (glúcidos producidos químicamente). Este grano, originario de México, que se produce por los agricultores estadounidenses con subvenciones gubernamentales de hasta el 100% de los costos de producción, provoca fenómenos de “dumping” haciendo que el precio de las mieles fructosadas elaboradas a partir del almidón del maíz estadounidense sean más baratas que el azúcar. También se promovió desde la década de los años 60 del Siglo XX en adelante el uso de un edulcorante artificial, la sacarina, entonces el único edulcorante hipocalórico comercial y cuando se prohibió su uso, del aspartame, el cual también resultó dañino para las personas con fenilcetonuria (González-Filomeno, 2007). Actualmente, todos los edulcorantes artificiales son permitidos, aún la sacarina, de acuerdo con la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*FDA*, por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) (Orta-Méndez-y-Sánchez, 2016).

El humano encuentra en el azúcar una fuente de obtención de energía inmediata asociando el sabor dulce con aportación de esta y lo que el edulcorante artificial hipocalórico realiza en el cuerpo es solamente la percepción de dulzura. Hay estudios recientes sobre esto en la literatura (Fujita *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2016; Mace *et al.*, 2007; Margolskee *et al.*, 2007; Simon *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2016).

Tras su aparición, los edulcorantes han sido objeto de numerosas polémicas en lo que respecta a su seguridad a largo plazo. A pesar de ello, en los últimos años el desarrollo de productos bajos en calorías incluyéndolos sin ninguna información en la etiqueta sobre límites máximos permitidos de ingestión de acuerdo con la masa corporal del consumidor por parte de la Organización Mundial de la Salud y otras entidades similares en diferentes países, con excepción del aspartame, teniendo un auge notable su consumo (Mendoza-Pérez, 2017).

Esta investigación monográfica recopila información de varios artículos, tesis, trabajos de investigación, etc., donde se realizaron experimentos que exponen las alteraciones de la microbiota intestinal con edulcorantes artificiales hipocalóricos, de los últimos quince años para encontrar si hay efectos de su consumo sobre la salud a causa de una posible alteración de la microbiota.

1.2. Objetivo

- Conocer el estado del arte sobre los efectos de los edulcorantes artificiales hipocalóricos en el metabolismo de la microbiota intestinal publicado en los últimos 15 años.

1.3. Hipótesis

El consumo de edulcorantes artificiales hipocalóricos provoca cambios en la microbiota intestinal desencadenando una alteración en la salud como pudiera ser el síndrome metabólico que incluye a la diabetes tipo 2 y la obesidad.

Capítulo 2

Fundamentos

2.1. Microbiota intestinal

El término “microflora” o “microbiota” hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico determinado. La microbiota intestinal, conocida popularmente como flora intestinal, es el término que se utiliza para hacer referencia a los microorganismos vivos residentes en el tubo digestivo (Icaza-Chávez, 2013; Navarro-del-Cabo, 2016).

La microbiota intestinal se puede considerar como un órgano que se adquiere después del nacimiento. Está compuesta por una gran diversidad de bacterias que cumplen múltiples funciones. Tanto su composición como sus funciones están influenciadas por factores externos como el ambiente y la nutrición, entre otros (Gómez-Duque y Acero, 2011).

A continuación se toma un texto breve de una investigadora, Bridgette Wilson, dietista investigadora del King's College de Londres. Bridgette es estudiante de doctorado del King's College de Londres y dietista certificada. Finalizó la licenciatura en Ciencias Biológicas y un máster en Biología Molecular antes de formarse como dietista. Después de trabajar en el sistema sanitario del Reino Unido, Bridgette volvió a la investigación para centrarse en el ámbito de la Gastroenterología. Actualmente, trabaja en el equipo del profesor Kevin Whelan y de la doctora Miranda Lomer en el King's College de Londres y está llevando a

cabo una investigación sobre las intervenciones dietéticas para el síndrome del colon irritable (2016):

“Aunque a nivel de especies existe una gran variación entre individuos – la mayoría de personas presentan unas 160 especies de 1000 posibles-, los phyla representados en el microbioma son bastante limitados. Para el microbioma humano se han definido tres enterotipos principales. [2].² Los géneros de marcadores a cuyo microbioma pertenece un sujeto son Bacteroides, Prevotella y Ruminococcus (este último se asocia más con la presencia de Methanobrevibacter). [1]”

“La función de la microbiota intestinal aún no se conoce totalmente, aunque algunos aspectos clave son: modulación y señalización del sistema inmunitario, producción de mensajeros del sistema nervioso, producción de vitaminas esenciales, regulación del metabolismo de las grasas, producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC); concretamente el butirato y ácidos grasos de cadena ramificada. En función del sustrato *fermentado*, el microbioma también produce hidrógeno, dióxido de carbono y gas metano, amoníaco, aminas y compuestos fenólicos. [3] La simbiosis entre el humano y la microbiota intestinal es cada vez más evidente. Se ha acuñado el término «superorganismo» cuando el cuerpo humano ha empezado a considerarse un organismo conglomerado de nuestro transcriptoma y el transcriptoma plástico, mucho mayor, de la microbiota intestinal. Los genes codificados por las bacterias intestinales superan los nuestros en más de 100 veces, [4] por tanto, no sorprende que se preste mucha atención a este «otro genoma» para abordar las causas, la prevención y la cura de las enfermedades. A veces, en la bibliografía se hace referencia al sistema nervioso entérico (SNE) como «el segundo cerebro». Esto se debe a que está compuesto por más de 200 millones de neuronas. [5] El SNE envía señales del intestino al cerebro mediante señalización aferente endocrina, neuronal e

² Estas referencias se encuentran listadas al final del capítulo de BIBLIOGRAFÍA de este documento

inmunitaria. [5] Además, el tejido linfoide asociado al intestino (TLAI), que regularmente toma muestras y responde a señales emitidas desde el lumen intestinal, se considera el órgano defensivo más importante que tiene el cuerpo frente a las infecciones. [5].”

“La combinación de interacciones entre el SNE, el microbioma y el TLAI tiene el gran potencial de efectuar cambios en el bienestar físico, inmunológico y emocional.”

“El microbioma se desarrolla desde el nacimiento. La vía de parto y la alimentación temprana afectan al desarrollo inicial del microbioma, y el destete y el entorno (rural o urbano) durante la infancia, probablemente afectan al desarrollo del microbioma maduro. Estudios realizados en poblaciones aisladas de África revelan una colonización bacteriana única y divergente respecto a la de una cohorte occidental, lo que indica que el entorno es una fuerza impulsora en la colonización. [6] En estudios con gemelos también se ha demostrado que, al menos con algunas clasificaciones, hay una influencia genética evidente en la abundancia de la especie. [7] Los cónyuges de gemelos idénticos también mostraron correlaciones positivas, lo que se suma al concepto de que tanto lo innato como lo adquirido puede afectar a la riqueza genética de la microbiota intestinal. [8].”

“En las personas mayores el microbioma vuelve a cambiar, por motivos que aún se desconocen. En la población anciana se observa una reducción de las bacterias productoras de butirato y de la riqueza genética del microbioma. Las personas mayores que viven en comunidad mantienen una mayor riqueza genética, debido supuestamente a una dieta más variada en comparación con los mayores con cuidados de larga duración. [9].”

“La disbiosis se asocia con diferentes enfermedades, [3] de hecho, recientemente se ha publicado un estudio de las enfermedades concretas y las alteraciones asociadas en poblaciones bacterianas. [4] Las nuevas tecnologías han permitido

desarrollar un tipo de impronta bacteriana para algunas enfermedades que podría constituir un potente instrumento de diagnóstico no invasivo y un posible objetivo de tratamiento para abordar estas enfermedades.”

“En estudios sobre obesidad, los sujetos con una riqueza genética reducida presentaron una mayor adiposidad global, resistencia a la insulina y dislipidemia y un fenotipo inflamatorio más pronunciado. [10] Además, con el tiempo, aumentaron de peso. Para más información, Goodrich et al. (2014) ofrecen información sobre la heredabilidad de un microbioma generador de obesidad y la posible influencia de los metanógenos y de la especie *Christensenella* en los trastornos metabólicos.”

“Estudios en niños con disposición genética a la enfermedad celiaca (EC) revelan una reducción de actinobacterias (lo que incluye bifidobacterias) y un aumento de las especies Firmicutes y Proteobacteria. [11] Sin embargo, aún no se ha demostrado la asociación entre las alteraciones microbianas y el desarrollo de enfermedad celiaca. [12].”

“Se ha identificado disbiosis en la secuenciación del microbioma en el síndrome del colon irritable (SCI), [13] y nuevos estudios han identificado varias diferencias en las bacterias intestinales en varios subtipos de SCI tanto en poblaciones del lumen como de las mucosas. [14-16] En un estudio piloto pediátrico reciente, se concluyó que el microbioma puede ser indicativo de la probabilidad de que la dieta baja en *FODMAP* sea eficaz para aliviar los síntomas. [17].”

“Qin et al. (2012), también identificaron un comportamiento antagónico entre las bacterias beneficiosas y perjudiciales en la diabetes de tipo 2. Una reducción de las bacterias productoras de butirato puede ser indicativa de un mayor riesgo de desarrollar comorbilidades relacionadas con la obesidad. [18].”

“Estudios nutrimentales han confirmado el poder de las acciones dietéticas en la alteración del microbioma [19] y este es un ámbito con un gran potencial. El modo evidente en que se puede manipular la microbiota es alimentando al huésped y a la microbiota. La dieta alta en grasas y en proteínas se ha asociado con el enterotipo Bacteroides, y una dieta rica en hidratos de carbono se asocia con el enterotipo Prevotella. [20] Los cambios de corta duración en las dietas (~10 días) demostraron que se modificaba la composición del microbioma, sin afectar de manera significativa a la identidad del enterotipo. Con suplementos dietéticos altos en fibra se han conseguido niveles elevados de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* y el grupo XIVa de *Clostridium*; estos tres grupos se suelen asociar con un mejor estado de salud. [1,21].”

“En otros estudios se ha demostrado claramente que los prebióticos y los probióticos en diferentes grados son útiles para el desarrollo de bifidobacterias y lactobacilos beneficiosos. En varios estudios se han observado mecanismos mediante los cuales diferentes especies de lactobacilos y bifidobacterias no solamente producen efectos beneficiosos en el huésped, sino que inhiben la fijación y la actividad de enteropatógenos invasores. [4] Tal vez en el futuro se incorporen como diana más cepas bacterianas (como *Akkermansia mucinophila* y *Christensenella minuta*) con suplementos prebióticos y probióticos. [4].”

“El trasplante de microbiota fecal es otra técnica para corregir rápidamente un microbioma alterado. Hasta la fecha, los estudios en pacientes infectados por *C. diff.* han obtenido resultados prometedores. Por ejemplo, el trasplante de microbiota fecal de donantes sanos reveló una mejora en la resistencia a la insulina en pacientes con síndrome metabólico [22] – lo cual respalda el concepto cada vez más extendido de que la disbiosis tiene una función importante en el desarrollo de los trastornos relacionados con la obesidad. Las estrategias antimicrobianas para modular el microbioma tal vez tengan un efecto terapéutico en el futuro, sin embargo, los conocimientos actuales de la eficacia en este ámbito

se basan en modelos experimentales con ratones, y de momento no son estrategias recomendables. [4]”

“Las recomendaciones actuales pasan por llevar una dieta variada y equilibrada que incluya todos los grupos de alimentos para proporcionar sustratos variados y reducir las probabilidades de que especies desfavorables se hagan dominantes en el intestino. Es probable que los prebióticos y los probióticos ayuden en caso de alteraciones en el microbioma generadas por antibióticos o por un episodio de gastroenteritis, donde se considera que son seguros para un uso general. Un análisis de heces capaz de detectar una reducción en la diversidad del microbioma, puede ser un instrumento útil para la predicción temprana de enfermedades y para tomar medidas preventivas.”

Hasta aquí termina lo señalado por Wilson (2016).

Hasta hace pocos años no existía un amplio conocimiento de la composición de la “flora intestinal” o microbiota como se le conoce actualmente ni de su rol metabólico en el organismo. Durante la última década, el conocimiento y utilización del ARN ribosomal 16S de las bacterias, ha sido de gran utilidad para identificar a una mayoría de los componentes de la microbiota (Farías-N. y col., 2011).

Más del 99% de esta microbiota está compuesta por bacterias que mantienen una relación de simbiosis con el ser humano (el anfitrión proporciona hábitat y nutrición y la microbiota contribuye de modo importante a la fisiología del anfitrión) y pueden dividirse en cuatro familias principales: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacterias* y *Proteobacterias* (Figuras 2.1a,b) (Gómez-Duque y Acero, 2011; Mönckeberg-B. y Corsini-A., 2011; Wilson, 2016).

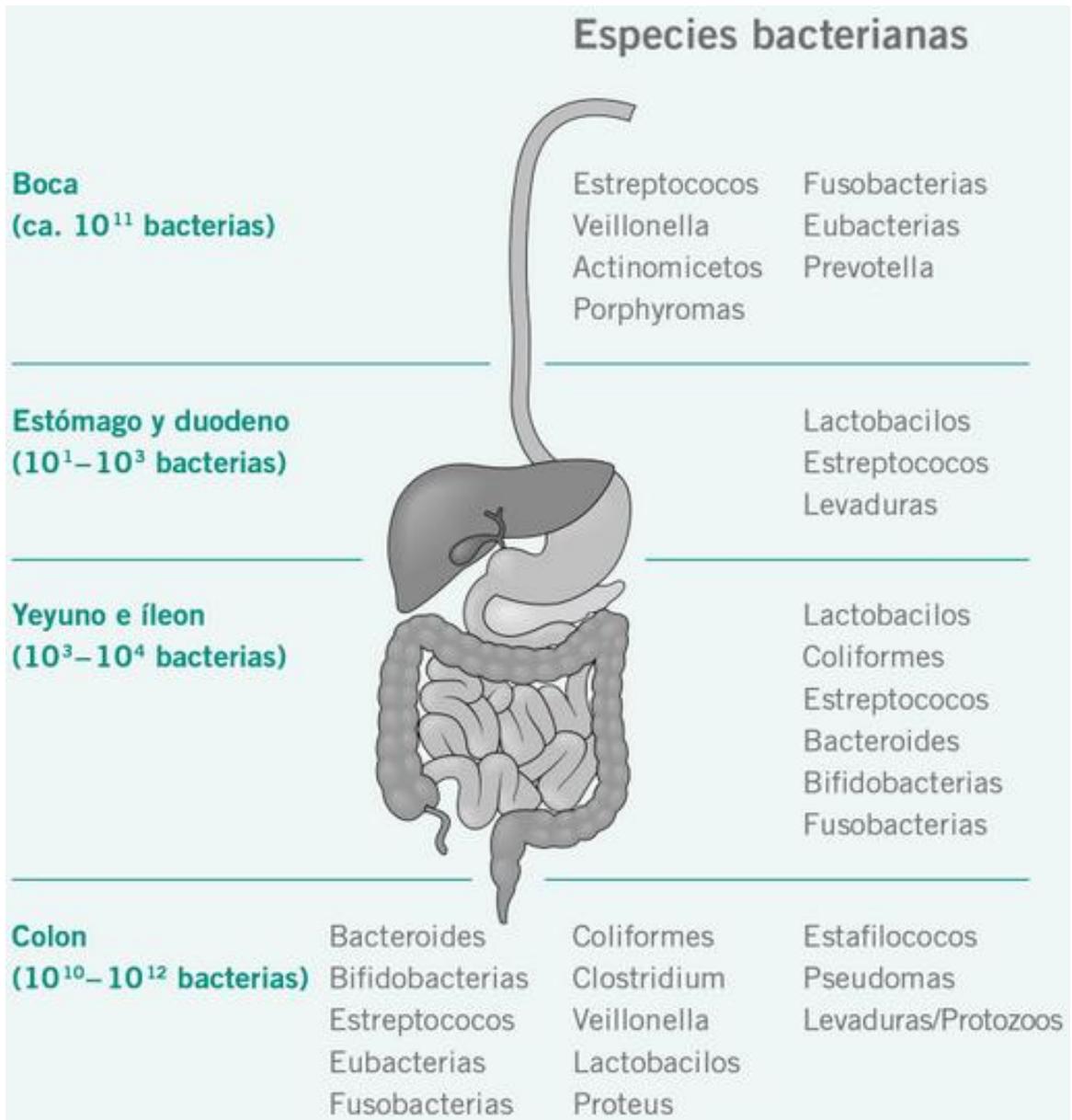


Figura 2.1a. Especies que conforman el microbioma (Wilson, 2016)

Los organismos anaerobios se encuentran en mayor proporción que los aerobios y la mayoría (60 a 90%) son representantes de dos de las principales familias: los *Bacteroidetes* en un 23% y las *Firmicutes* 64% (Figura 2.1b) (Gómez-Duque y Acero, 2011).

Principales divisiones o phyla del Dominio Bacteria que componen la microbiota del intestino humano.		
Phylum	Características	Géneros representativos
Firmicutes	Es una división de las bacterias que agrupa a más de 250 géneros, compuesta por bacterias Gram positivo de bajo contenido en Guanina y Citosina (G+C) en su DNA. Pueden tener forma bacilar o cococá y se subdivide en dos clases taxonómicas: Bacilli y Clostridia.	<i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Enterococcus</i>
Bacteroidetes	Esta división incluye alrededor de 20 géneros bacterianos y está compuesta por 3 clases: Bacteroidia, Flavobacteria y Sphingobacteria	<i>Bacteroides</i>
Proteobacterias	Son el grupo o phylum más grande de las bacterias e incluye una amplia variedad de bacterias patógenas. Todos sus miembros son bacterias Gram negativo que poseen una membrana externa y lipopolisacrido. Está dividido en 6 clases: Alphaproteobacteria, Betaproteobacteria, Gammaproteobacteria, Deltaproteobacteria, Epsilonproteobacteria y Zetaproteobacteria.	<i>Desulfovibrio</i> <i>Escherichia</i> <i>Helicobacter</i>
Actinobacteria	Es uno de los grupos dominantes del dominio bacteria. Está compuesto por bacterias Gram positivo de alto contenido G+C de su DNA de hábitat terrestre o acuático.	<i>Bifidobacterium</i> <i>Actinomyces</i>
Verrucomicrobia	Es un grupo o phylum reciente del dominio Bacteria y se han descrito unas pocas especies. Está formado por tres clases: Spartobacteria, Opitutae y Verrucomicrobiae.	<i>Verrucomicrobium</i>

Figura 2.1b. Principales filos de la microbiota intestinal (Mönckeberg-B. y Corsini-A., 2011)

La microbiota intestinal es importante en la función del intestino ya que estimula su desarrollo, mantiene el recambio epitelial, modula la respuesta inmunológica y participa el metabolismo de algunos medicamentos. Desde el punto de vista

nutricional, las bacterias del intestino juegan un rol crucial ya que participan en la depuración de toxinas provenientes de la dieta; síntesis de micronutrientes como vitamina K, vitamina B12 y ácido fólico; biodegradación (fermentación³) de sustancias indigeribles; absorción de electrolitos y minerales; y producción de ácidos grasos de cadena corta, los que estimulan el crecimiento y desarrollo de los enterocitos y colonocitos (Farías-N. y col., 2011).

Las diferencias en las actividades metabólicas de la microbiota intestinal pueden contribuir a variaciones en la extracción de energía (calorías ingeridas) proveniente de las sustancias alimenticias, almacenamiento de los excedentes de energía en el tejido adiposo, y la disponibilidad de energía para la proliferación microbiana. Tales diferencias en la microbiota intestinal son también responsables de la variación de la capacidad de un individuo para obtener energía, explicando algunos aspectos del fenómeno de la obesidad. La diferencia en la composición microbiana intestinal y su eficiencia metabólica puede ser responsable de la predisposición de un individuo a trastornos metabólicos (Devarj y col., 2013).

2.1.1. Microbiota intestinal y metabolismo de los hidratos de carbono

Los hidratos de carbono son importantes en la nutrición del ser humano y su microbiota. Los mamíferos absorben glúcidos simples, como la glucosa y la galactosa, en el yeyuno proximal a través de transportadores glucídicos específicos. Las enzimas de mamíferos hidrolizan disacáridos (sacarosa, lactosa, maltosa) y las amilasas a sus monosacáridos constituyentes, pero tienen limitada

³ La palabra fermentación fue acuñada por Pasteur para definir la biorreacción de la glucosa con levaduras *Saccharomyces cerevisiae* produciendo etanol y bióxido de carbono en un medio anaerobio y demostrando con ello que no había generación espontánea. Por razones ignotas en la década de los años cincuenta del siglo XX se empezó a denominar a todas las biorreacciones fermentaciones y a los biorreactores fermentadores y fue hasta los años 70 del mismo siglo que en una reunión científica de los entonces ingenieros bioquímicos, después conocidos como biotecnólogos que se decidió buscar el uso de biorreacción y biorreactor para seguir dándole el crédito a Louis Pasteur de su experimento en una retorta. Sin embargo, hay todavía colegas que usan este término para cualquier conversión bioquímica aunque no ocurre esta biorreacción específica (Nota de la asesora)

capacidad para hidrolizar otros polisacáridos. Gran parte de los polisacáridos de plantas no digeridos (celulosa, xilano y pectina) y almidón resistente, llegan a las comunidades microbianas en el intestino. Los mamíferos evitan la necesidad de desarrollar enzimas complejas requeridas para degradar la gran variedad de polisacáridos en la dieta. Por lo tanto, los microorganismos contienen muchos genes que codifican para una variedad de polisacáridos en la dieta (*CAZymes*). Las *CAZymes* microbianas constituyen el repertorio del huésped mamífero que incluyen glucósido-hidrolasas, carbohidrato-esterasas, glicosil-transferasas, y liasas de polisacáridos. Los microorganismos tienen acceso a abundantes fuentes de carbono biodegradables que de otra manera serían desperdiciados por el huésped y pueden usar estos sustratos de hidratos de carbono complejos para sostener comunidades microbianas viables, funcionalmente robustas y generar señales bioactivas que afectan el metabolismo del mamífero huésped (Devarj y col., 2013).

Se ha demostrado que los *Bacteroidetes* asimilan fácilmente hidratos de carbono de la dieta, ya que los miembros de este filo de bacterias poseen varias vías metabólicas de utilización de los mismos. Sin embargo, en situaciones de inanición de hidratos de carbono, las bacterias intestinales catabolizan mucinas en el tracto gastrointestinal como fuente de hidratos de carbono, lo cual podría comprometer la capa de mucosa adyacente al epitelio. Además de *Bacteroides*, las cepas del género *Bifidobacterium* contienen genes que codifican enzimas que degradan glicanos que les permiten a estas bacterias intestinales adquirir nutrientes de glicanos derivados del huésped. Además de su capacidad para hidrolizar el almidón, los microorganismos intestinales han desarrollado la capacidad de degradar numerosos glicoconjugados (glicanos) y glicosamino-glicanos de plantas y derivados del huésped, incluyendo celulosa, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, mucinas y heparina. Enzimas catabólicas microbianas tales como endoglicosidasas pueden actuar sobre sustratos de la dieta para liberar complejo de N-glicanos a partir de leche humana y de otras fuentes dietarias. Las bifidobacterias cultivadas en oligosacáridos de la leche

humana estabilizan la formación de uniones estrechas en el epitelio y promueven de la secreción de la citocina⁴ antiinflamatoria, interleucina (Devarj y col., 2013).

La biogeografía de la microbiota puede ser relevante ya que genes o vías específicas, tales como los sistemas de transporte fosfotransferasa de hidratos de carbono simples, son más prominentes en el intestino delgado que en el colon (Devarj y col., 2013).

2.1.2. Microbiota intestinal y metabolismo de los ácidos grasos

Las bacterias intestinales, incluyendo probióticos, producen una amplia gama de ácidos grasos que pueden tener efectos beneficiosos para la salud. Las bacterias intestinales generan ácidos grasos libres de cadena corta, AGCC: acetato 60%, butirato 20%, propionato 20%, aproximadamente, conocidos en inglés como *SCFA*, *short chain fatty acids* (Fig. 2.2), mediante la biodegradación de hidratos de carbono de la dieta (fibra), que los seres humanos no pueden digerir por sí mismos (Devarj y col., 2013; Morales y col., 2010).

El butirato sirve de sustrato energético para los colonocitos, el acetato es utilizado como precursor del colesterol y el propionato es un sustrato gluconeogénico en el hígado (Navarro-del-Cabo, 2016; Gómez-Duque y Acero, 2011). Un estudio reciente demostró que los ratones libres de gérmenes están desprovistos de AGCC, lo que indica la importancia de la flora intestinal en la producción de AGCC en el intestino (Devarj y col., 2013).

⁴ Citocina, interleucina: "... Por cuestión de espacio, no me extiendo más en este asunto que he abordado ya con detalle en otra parte ("¿Citocinas, citoquinas o citocinas?" *Medicina Clínica*, 2001; 116:316-318). Pero sí añado, por si a alguien puede interesarle, que personalmente escribo siempre **interleucina**, y uso también la *c* antes de *i* en muchos otros tecnicismos médicos que en inglés escriben con *k*, como adiadococinesia, bradicinina, cinesioterapia, cinetocilio, cinetosis, citocina, colecistocinina, discinesia, estreptocinasa, farmacocinética, linfocina, quimiocina, telecinesia y trombocinasa." (F.A. Navarro, <http://medicablogs.diariomedico.com/laboratorio/2007/10/10/interleucina-o-interleuquina/>)

El ácido propiónico disminuye la expresión de enzimas lipogénicas en el hígado, implicadas en la síntesis *de novo* de triglicéridos y ácidos grasos, y reduce los niveles séricos de colesterol. Se considera que, globalmente, la flora intestinal puede contribuir a reducir la colesterolemia mediante su capacidad para modular el equilibrio y composición entre estos ácidos grasos de cadena corta (Sanz y col., 2004).

Los AGCC puede funcionar como señales derivadas de microorganismos que influyen en el metabolismo de hidratos de carbono y la fisiología intestinal mediante la estimulación de la secreción de péptidos del huésped y sirviendo además como fuente de energía para las células epiteliales intestinales. Los AGCC pueden estimular la secreción del péptido similar glucagón 1 (GLP-1) a través del receptor FFAR2 (receptor de ácidos grasos libres-2) acoplado a proteína G en la mucosa del colon (Devarj y col., 2013).

Mediante la estimulación de la secreción de GLP-1, los AGCC bacterianos proporcionan señales que suprimen la secreción de glucagón, inducen la secreción de insulina dependiente de glucosa, y promueven la homeostasis de la glucosa. Se propone una vía enteroendocrinológica en la que los AGCC estimulan la secreción de péptido YY, una hormona que es liberada por las células epiteliales ileales y colónicas en respuesta a la alimentación que parece suprimir el apetito. Dietas altas en grasas suplementadas con butirato previenen y revierten la resistencia a la insulina, en ratones con obesidad inducida por dieta. Por otro lado, las bacterias productoras de butirato y las concentraciones fecales de butirato disminuyen con dietas que contienen cantidades reducidas de carbohidratos específicos (Devarj y col., 2013).

El propionato modula la homeostasis energética mediante la promoción de la activación de neuronas simpáticas mediada por GPR41 (receptor acoplado a la proteína G 41), en contraste con los cuerpos cetónicos. La capacidad de modular el flujo simpático proporciona otro mecanismo que une la microbiota intestinal con el sistema nervioso entérico, el gasto de energía y la homeostasis metabólica (Figura 2.2) (Devarj y col., 2013). La microbiota suprime el factor adiposo inducido por el ayuno (*Fiaf*, en inglés), que es un inhibidor de la actividad de la lipoproteínlipasa (LPL). Como consecuencia de la supresión de *Fiaf*, la actividad de la LPL aumenta y esto conduce a una mayor incorporación de ácidos grasos a la célula y a la acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo (Hur y Lee, 2015; Navarro-del-Cabo, 2016).

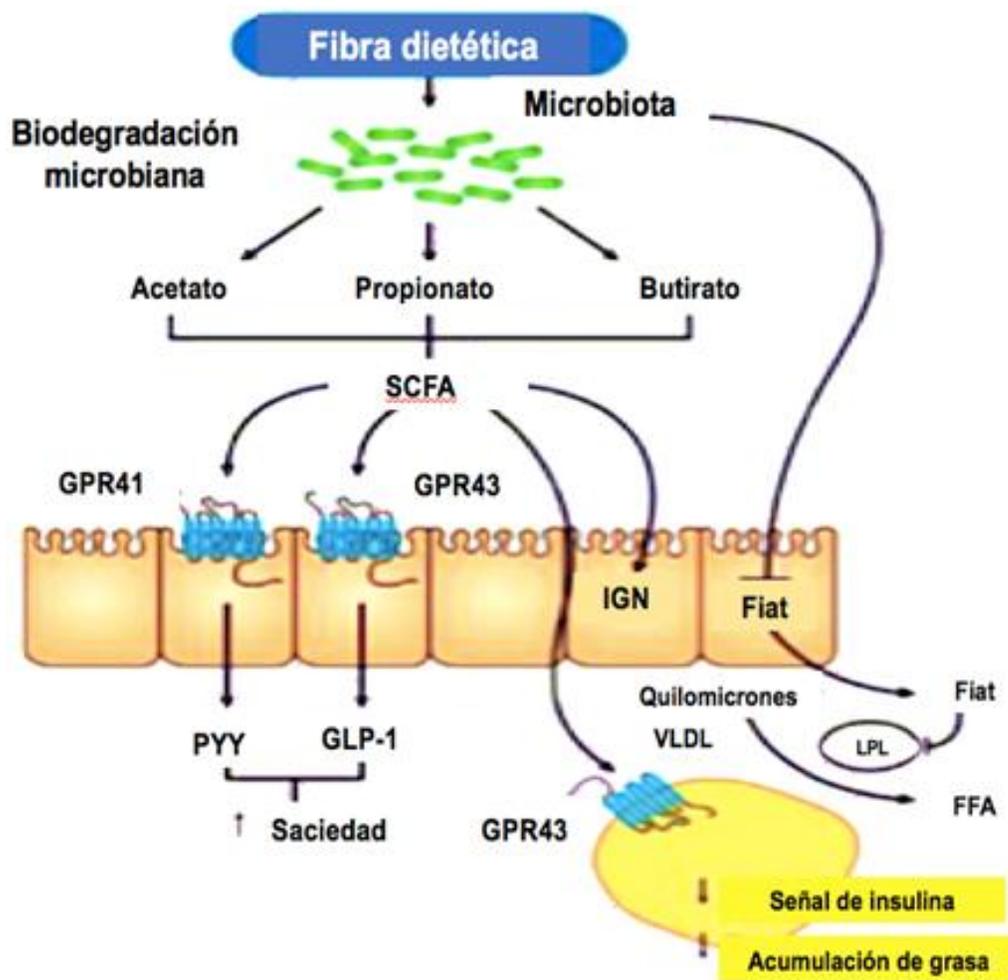


Figura 2.2. Metabolismo de los AGCC producidos por la microbiota intestinal en los receptores (modificada de Hur y Lee, 2015, en Navarro-del-Cabo, 2016)

Los microorganismos más eficientes para la producción de ácidos grasos de cadena corta son las *Firmicutes*, en especial las especies *Clostridium* y *Bifidobacterium*. En esta forma influyen en el metabolismo, controlan la proliferación de células epiteliales y su diferenciación, la función de las microvellosidades, tienen impacto sobre la motilidad intestinal y su función de absorción de agua, y la regulación hepática de lípidos y glúcidos (Gómez-Duque y Acero, 2011).

2.1.3. Microbiota intestinal y metabolismo de aminoácidos

Las bifidobacterias y los lactobacilos producen compuestos biológicamente activos derivados de aminoácidos, que incluyen una variedad de aminas biogénicas. La dieta incluye proteínas y péptidos que pueden ser hidrolizados a aminoácidos por las proteasas y peptidasas lumbales. Diversas enzimas microbianas pueden contribuir al metabolismo de aminoácidos en los mamíferos mediante la generación de metabolitos bioactivos en el intestino. Las descarboxilasas de aminoácidos son muy abundantes en los microorganismos intestinales y, al combinarse con el sistema de transporte de aminoácidos, se enlazan a los compuestos dietarios con el metabolismo microbiano y con la señalización de la mucosa intestinal (Devarj y col., 2013).

La histamina se produce a partir de L-histidina mediante la histidina descarboxilasa que está presente en algunas bacterias biodegradadoras incluyendo los lactobacilos probióticos. Uno de los constituyentes de la microbiota intestinal, *L. reuteri*, es capaz de convertir este componente de la dieta, L-histidina, en la señal inmunorreguladora histamina, que suprime la producción de la citoquina proinflamatoria promotora del factor de necrosis tumoral, *TNF* en inglés, a través de receptores de histamina tipo 2 en el epitelio intestinal.

Otros ejemplos de metabolismo de aminoácidos facilitado por microbios incluyen la generación de ácido γ -amino butírico (*GABA*, en inglés) a partir de glutamato a través de la glutamato descarboxilasa y la producción de putrescina desde ornitina (Figura 2.3). La identificación de estos metabolitos bacterianos bioactivos y sus correspondientes mecanismos de acción con respecto a la inmunomodulación puede conducir a mejores estrategias antiinflamatorias para enfermedades crónicas mediadas por el sistema inmune. Tales metabolitos antiinflamatorios pueden mejorar los procesos patológicos de la obesidad y la diabetes (Devarj y col., 2013).

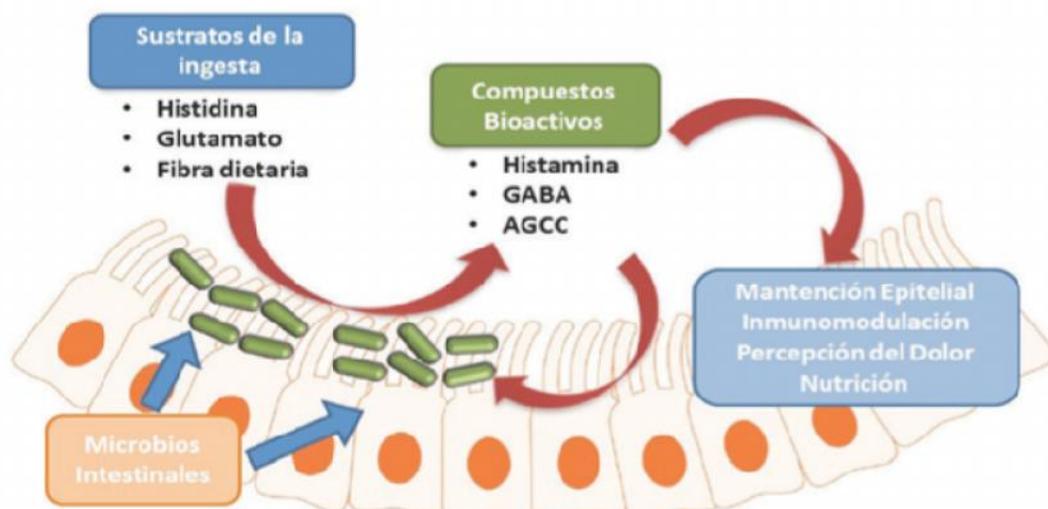


Figura 2.3. Ilustración de la ingesta de sustratos de la microbiota intestinal y sus productos (Devarj y col., 2013)

2.1.4. Microbiota intestinal: Obesidad e inflamación

A continuación se copia lo señalado por la Organización Mundial de la Salud en su Nota Descriptiva No. 311:

“El ‘sobrepeso’ y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el ‘sobrepeso’ y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo la masa corporal de una persona en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m²).”

“En el caso de los adultos, la OMS define el ‘sobrepeso’ y la obesidad como se indica a continuación (WHO, 2016):

‘sobrepeso’: IMC igual o superior a 25.

obesidad: IMC igual o superior a 30.”

“El IMC proporciona la medida más útil del ‘sobrepeso’ y la obesidad en la población, pues es la misma para ambos sexos y para los adultos de todas las edades. Sin embargo, **hay que considerarla como un valor aproximado** porque puede no corresponderse con el mismo nivel de grosor en diferentes personas (*fenotipos y razas, especialmente*).”

“En el caso de los niños, es necesario tener en cuenta la edad al definir el ‘sobrepeso’ y la obesidad. Para niños menores de 5 años: El ‘sobrepeso’ es la masa corporal para la estatura con más de dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS; y la obesidad es la masa corporal para la estatura con más de tres desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.”

“En el caso de los niños de 5 a 19 años, el ‘sobrepeso’ y la obesidad se definen de la siguiente manera: el ‘sobrepeso’ es el IMC para la edad con más de una desviación típica por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS, y la obesidad es mayor que dos desviaciones

típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.”

“A continuación se presentan algunas estimaciones recientes de la OMS a nivel mundial:

- En 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían ‘sobrepeso’, de los cuales, más de 600 millones eran obesos (*según este índice*).
- En general, en 2014 alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos (*según este índice*).
- En 2014, el 39% de los adultos de 18 o más años (un 38% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían ‘sobrepeso’ (*según este índice*).
- Entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de la obesidad se ha más que doblado” (*según este índice*).

“En 2014, según las estimaciones unos 41 millones de niños menores de cinco años tenían ‘sobrepeso’ o eran obesos. Si bien el ‘sobrepeso’ y la obesidad se consideraban antes un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos aumentan en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos (*donde se han perdido los hábitos alimentarios ancestrales por la migración de poblaciones rurales hacia las urbes*). En África, el número de niños con ‘sobrepeso’ u obesidad prácticamente se ha duplicado: de 5.4 millones en 1990 a 10.6 millones en 2014. En ese mismo año, cerca de la mitad de los niños menores de cinco años con ‘sobrepeso’ u obesidad vivían en Asia” (*nuevamente, debido al cambio de dieta hacia alimentos y bebidas no alcohólicas procesadas conteniendo aditivos que están siendo probados con la población*).

“A nivel mundial, el ‘sobrepeso’ y la obesidad están vinculados con un mayor número de muertes que la insuficiencia ponderal⁵. En general, hay más personas obesas que con ‘peso’ inferior al normal. Ello ocurre en todas las regiones, excepto en partes de África subsahariana y Asia” (*exceso de masa corporal y no ‘sobrepeso’ y masa corporal y no ‘peso’*).

“¿Qué causa el ‘sobrepeso’ y la obesidad?”

“La causa fundamental del ‘sobrepeso’ y la obesidad es un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas. A nivel mundial ha ocurrido lo siguiente:

- un aumento en la ingesta de alimentos de alto contenido calórico que son ricos en grasa; y
- un descenso en la actividad física debido a la naturaleza cada vez más sedentaria de muchas formas de trabajo, los nuevos modos de transporte y la creciente urbanización.”

“Los cambios en los hábitos alimentarios y de actividad física son consecuencia de cambios ambientales y sociales asociados al desarrollo y de la falta de políticas de apoyo en sectores como la salud; la agricultura; el transporte; la planificación urbana; el medio ambiente; el procesamiento, distribución y comercialización de alimentos, y la educación.”

“¿Cuáles son las consecuencias comunes del ‘sobrepeso’ y la obesidad para la salud?”

⁵ La **insuficiencia ponderal** es un término que se refiere a estar por debajo de la masa corporal que se considera saludable. La definición se hace generalmente en relación con el índice de masa corporal (IMC). Un IMC de 18.5 se considera en términos generales como ‘normal’. Es importante señalar que el IMC es una estimación estadística y algunas personas clasificadas con baja masa corporal pueden estar perfectamente sanas. De hecho, la restricción de calorías puede ser una forma viable para aumentar la esperanza de vida aún cuando pueda conducir a un IMC inferior a 18.5 (modificado de http://www.muydelgada.com/wiki/Insuficiencia_ponderal/)

“Un IMC elevado es un importante factor de riesgo de enfermedades no transmisibles, como las siguientes:

- las enfermedades cardiovasculares (principalmente las cardiopatías y los accidentes cerebrovasculares), que fueron la principal causa de muertes en 2012;
- la diabetes;
- los trastornos del aparato locomotor (en especial la osteoartritis, una enfermedad degenerativa de las articulaciones muy discapacitante), y
- algunos cánceres (endometrio, mama, ovarios, próstata, hígado, vesícula biliar, riñones y colon).”

“El riesgo de contraer estas enfermedades no transmisibles crece con el aumento del IMC.”

“La obesidad infantil se asocia con una mayor probabilidad de obesidad, muerte prematura y discapacidad en la edad adulta. Sin embargo, además de estos mayores riesgos futuros, los niños obesos sufren dificultades respiratorias, mayor riesgo de fracturas e hipertensión, y presentan marcadores tempranos de enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina y efectos psicológicos.”

“Afrontar una doble carga de morbilidad”

“Actualmente, muchos países de ingresos bajos y medianos están afrontando una «doble carga» de morbilidad.”

“Mientras estos países continúan encarando los problemas de las enfermedades infecciosas y la desnutrición, también experimentan un rápido aumento en los factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles, como la obesidad y el ‘sobrepeso’, sobre todo en los entornos urbanos.”

“No es raro encontrar la desnutrición y la obesidad coexistiendo en el mismo país, la misma comunidad y el mismo hogar.”

“En los países de ingresos bajos y medianos, es más probable que la nutrición prenatal, del lactante y del niño pequeño sea inadecuada. Al mismo tiempo, los niños están expuestos a alimentos de alto contenido calórico ricos en grasa, azúcar y sal y pobres en micronutrientes, que suelen costar menos, pero también tienen nutrientes de calidad inferior. Estos hábitos alimentarios, junto con un nivel inferior de actividad física, dan lugar a un aumento drástico de la obesidad infantil, al tiempo que los problemas de la desnutrición continúan sin resolverse.”

“¿Cómo pueden reducirse el ‘sobrepeso’ y la obesidad?”

“El ‘sobrepeso’ y la obesidad, así como las enfermedades no transmisibles vinculadas, pueden prevenirse en su mayoría. Son fundamentales unos entornos y comunidades favorables que permitan influir en las elecciones de las personas, de modo que la opción más sencilla (la más accesible, disponible y asequible) sea la más saludable en materia de alimentos y actividad física periódica y, en consecuencia, prevenir el ‘sobrepeso’ y la obesidad.”

“En el plano individual, las personas pueden optar por:

- limitar la ingesta energética procedente de la cantidad de grasa total y de los *glúcidos*
- aumentar el consumo de frutas y verduras, así como de legumbres, cereales integrales y frutos secos; y
- realizar una actividad física periódica (60 minutos diarios para los jóvenes y 150 minutos semanales para los adultos).”

“La responsabilidad individual solo puede tener pleno efecto si las personas tienen acceso a un modo de vida sano. Por consiguiente, en el plano social, es importante ayudar a las personas a seguir las recomendaciones mencionadas, mediante la ejecución sostenida de políticas demográficas y basadas en pruebas científicas que permitan que la actividad física periódica y las opciones alimentarias más saludables estén disponibles y sean asequibles y fácilmente accesibles para todos, en particular para las personas más pobres. Un ejemplo de una política de ese tipo es un impuesto sobre las bebidas ‘azucaradas’ ” (*concepto equivocado manejado de manera indiscriminada ya que desde los años 60 del siglo XX, cuando el azúcar fue sustituida por las llamadas “mieles fructosadas o azúcares”, que son mezclas de glucosa y fructosa provenientes de los almidones de los excedentes estadounidenses de maíz hidrolizados e invertidos enzimáticamente para producir sustitutos del azúcar que se ha comprobado que son metabolizados promoviendo la formación de triglicéridos y, por ende, no debieran llamarse “azucaradas” sino endulzadas con mieles fructosadas -ver artículos de Chung et al., 2014; Sánchez-Lozada et al., 2007; Tappy y Lê, 2015, citados en las bibliografía final-).*

“La industria alimentaria puede desempeñar un papel importante en la promoción de dietas sanas del siguiente modo:

- reduciendo el contenido de grasa, azúcar y sal de los alimentos procesados (*más bien reduciendo la inclusión de mieles fructosadas, ya que el azúcar se usa cada vez menos en su función principal que era como conservador y, sobre todo, de aditivos químicos como colorantes artificiales -rojo allura AC, tartrazina, amarillo ocaso, etc.-, espesantes como la carragenina, antioxidantes como el BHT y BHA, conservadores como el benzoato de sodio y, naturalmente, los edulcorantes artificiales -sucralosa, acesulfame de potasio, etc.-. Ver artículos de Burke y Small, 2015; Carrillo-Núñez, 2011; Daly y col., 2016; Gardener y col., 2012; González-Filomeno, 2007; Gupta y col., 2014; Guzmán-Gómez, 2013; LaMotte, 2016; Li y col., 2016;*

Lin y Curhan, 2011; Mace y col., 2007; Margolskee y col., 2007; Martínez-Tinajero y col., 2008; Martínez y col., 2010; Mitsutomi y col., 2013; Nettleton y col., 2009; Payne y col., 2012; Pepino y col., 2013; Pepino, 2015; Simon y col., 2013; Soffritti y col., 2006, 2010, 2016; Steinert y col., 2011; Suez y col., 2014, 2015; Swithers y col., 2009, 2013; Swithers, 2015; Wang y col., 2016);

- asegurando que las opciones saludables y nutritivas estén disponibles y sean asequibles para todos los consumidores;
- limitando la comercialización de alimentos ricos en azúcar, sal y grasas, sobre todo los alimentos destinados a los niños y los adolescentes (*más bien mieles fructosadas y demás aditivos químicos actualmente ampliamente distribuidos en todos los alimentos y bebidas no alcohólicas procesadas*); y
- asegurando la disponibilidad de opciones alimentarias saludables y apoyando la práctica de actividades físicas periódicas en el lugar de trabajo” (*como se hacía en las empresas en la posguerra, donde los comedores eran parte de las prestaciones laborales y que, prácticamente, han desaparecido para reducir los costos de las empresas y aumentar sus ganancias*).

“Respuesta de la OMS”

“En la "Estrategia Mundial OMS sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud", adoptada por la Asamblea Mundial de la Salud en 2004, se describen las medidas necesarias para respaldar las dietas sanas y la actividad física periódica. En la Estrategia se exhorta a todas las partes interesadas a que adopten medidas a nivel mundial, regional y local para mejorar las dietas y los hábitos de actividad física en la población.”

“En la Declaración política de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades No

Transmisibles, de septiembre de 2011, se reconoce la importancia crucial de reducir la dieta malsana y la inactividad física. En dicha Declaración se asume el compromiso de promover la aplicación de la "Estrategia Mundial OMS sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud", entre otros medios, según proceda, introduciendo políticas y medidas encaminadas a promover dietas sanas y a aumentar la actividad física de toda la población."

"Asimismo, la OMS ha creado el Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013 2020, que tiene por objeto cumplir los compromisos de la Declaración Política de las Naciones Unidas sobre las Enfermedades No Transmisibles, que recibió el respaldo de los Jefes de Estado y de Gobierno en septiembre de 2011. El Plan de acción mundial contribuirá a realizar avances en nueve metas mundiales relativas a las enfermedades no transmisibles que deben alcanzarse no más tarde de 2025, incluidas una reducción relativa del 25% en la mortalidad prematura a causa de dichas enfermedades para 2025 y una detención del aumento de la obesidad mundial para coincidir con las tasas de 2010."

"En 2016, la Asamblea Mundial de la Salud acogió con satisfacción el informe de la Comisión para acabar con la obesidad infantil y sus seis recomendaciones a fin de dar respuesta al entorno obesogénico y los periodos cruciales en el ciclo de vida de manera que se combatiera la obesidad infantil. La Asamblea pidió a la Directora General que elaborara un plan de ejecución para orientar la adopción de nuevas medidas".

Aquí termina el documento de WHO (2016) con las notas de la asesora en cursivas (Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2012, 2013, 2014, 2017).

La incidencia del 'sobrepeso' y la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas. La obesidad está asociada con un grupo de trastornos metabólicos y sistémicos tales como resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hígado graso no

alcohólico, aterosclerosis e hipertensión. La causa principal de la obesidad es un balance energético positivo como resultado de un aumento del aporte calórico de la dieta y una disminución del gasto de energía asociado con la baja actividad física y genética (Devarj y col., 2013). Aunque habrá también que considerar la inducción involuntaria en la dieta de muchas sustancias químicas como antioxidantes, colorantes, espesantes, conservadores, etc., que pudieran estar alterando a la microbiota (Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2012, 2013, 2014, 2017).

El exceso de tejido adiposo, además de sus efectos mecánicos, genera un trastorno metabólico e inflamatorio complejo, que predispone a numerosas enfermedades. El síndrome metabólico se define como la conjunción de varios factores de riesgo entre los que se encuentran una circunferencia abdominal elevada (adiposidad central), concentraciones anormales de triglicéridos, colesterol HDL y glucosa e hipertensión (Zimmet y col., 2005). Estudios recientes han señalado la posible implicación de la función metabólica y la modificación de la distribución y/o composición de la microbiota en la fisiopatología de la obesidad (Navarro-del-Cabo, 2016).

Se ha descrito una microbiota humana de “tipo obeso”, asociada con el exceso de masa corporal y al síndrome metabólico con un incremento de la razón *Firmicutes/Bacteroidetes*. Las Bifidobacterias y los Bacteroidetes spp parecen ser protectores contra el desarrollo de obesidad (Icaza-Chávez, 2013).

La colonización de ratones LG (libre de gérmenes) con la microbiota de ratones normales produce un incremento dramático de la grasa en 10-14 días, a pesar de una disminución en el consumo de alimentos. La capacidad para biodegradar hidratos de carbono de la dieta varía ampliamente entre microorganismos y las evidencias apuntan hacia una mayor eficiencia de la microbiota intestinal de los individuos con ‘sobrepeso’ para degradar los hidratos de carbono no digeribles de los vegetales (Icaza-Chávez, 2013).

Los receptores tipo *Toll* (o *TLRs*, en inglés) son receptores que reconocen patrones importantes en la mediación de la inflamación y la inmunidad. Los *TLR* están presentes en mayor cantidad en las superficies celulares de pacientes con obesidad, diabetes y síndrome metabólico. Recientemente, los investigadores han explorado el papel de la microbiota intestinal en la regulación de la resistencia a la insulina mediada por los *TLR* (Devarj y col., 2013; Farías-N. y col., 2011).

Los ratones deficientes en receptor tipo *Toll 5* (*TLR5*) que reconocen patrones microbianos muestran hiperfagia, se volvieron obesos y desarrollaron características del síndrome metabólico, incluyendo hipertensión, hipercolesterolemia y resistencia a la insulina secundaria y a la desregulación de la señalización de interleucina-1 β . Cuando se trasplantó la microbiota intestinal de estos ratones en ratones libres de gérmenes con el gen del *TLR5* intacto, los ratones receptores desarrollaron características similares al síndrome metabólico, sugiriendo que la microbiota intestinal era el factor determinante de este fenotipo de enfermedad (Devarj y col., 2013; Farías-N. y col., 2011).

La obesidad está asociada a niveles plasmáticos elevados de lipopolisacáridos (LPS), un componente de la pared celular de bacterias Gram-negativas. Se sabe que los LPS son un potente desencadenante de la respuesta inmune innata y están frecuentemente vinculados con la adiposidad, síntesis *de novo* de triglicéridos y resistencia a la insulina. La circulación de LPS en la sangre refleja el paso de fragmentos bacterianos a través del intestino, mediante la absorción por los enterocitos o transporte de LPS dependiente de los quilomicrones. Este fenómeno es conocido como “endotoxemia metabólica” y se asocia con la pérdida de *Bifidobacterium*, bacteria implicada en el mantenimiento e integridad de la barrera intestinal (Farías-N. y col., 2011; Ramírez-Mirafuentes, 2015).

2.2. Edulcorantes

La palabra “edulcorar” proviene del bajo latín “*edulcorare*”, de la cual derivó el término “dulcor” que significa “dulzura” y se denomina edulcorante a las sustancias que son capaces de impartir un sabor dulce a los alimentos (Carrillo-Núñez, 2011; Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2012).

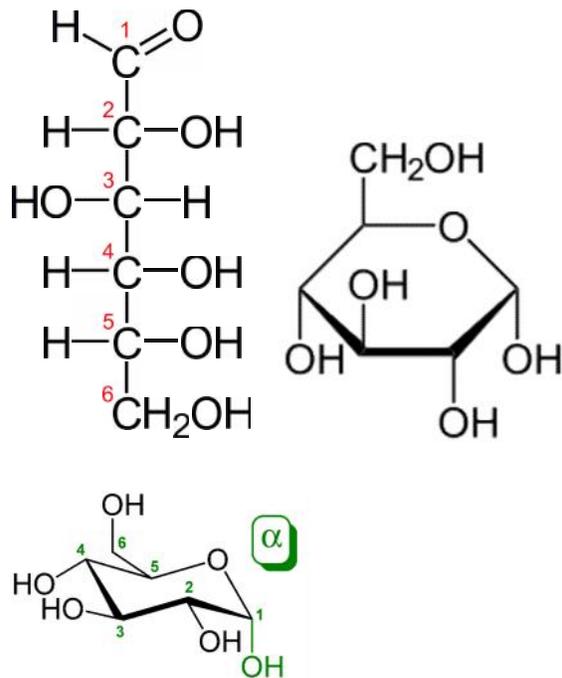
Los edulcorantes desde el punto de vista químico forman parte de los aditivos y se clasifican de acuerdo con su función dentro de la categoría de modificadores del sabor. En términos muy genéricos se pueden dividir en naturales y artificiales (Ortega-Gutiérrez, 2010).

Para que una molécula sepa “dulce”, es necesario que interactúe con la papila gustativa donde el impulso nervioso generado administrará el mensaje desde la lengua hasta el cerebro (Weininger y Stermitz, 1988).

2.2.1. Edulcorantes naturales

Los edulcorantes naturales u obtenidos a partir de componentes naturales se pueden dividir, según su estructura química, en edulcorantes de naturaleza glucídica y de naturaleza no glucídica (Hernández Rodríguez y Sastre-Gallegos, 1999).

La glucosa (o dextrosa) es el principal producto final proveniente de la hidrólisis ácida o enzimática de otros carbohidratos más complejos. Se almacena en el hígado y músculo en forma de glucógeno (Carrasco-Castro, 2001; Hernández Rodríguez y Sastre-Gallegos, 1999). En la Figura 2.4a se presenta la estructura tridimensional de la molécula y sus características.



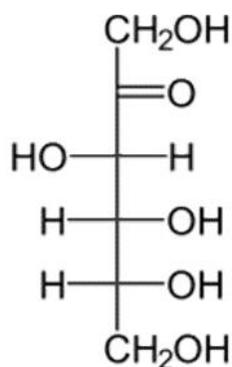
Nombre químico: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahidroxihexanal*
 (2R,3R,4S,5R,6R)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-pirano-2,3,4,5-tetraol o α-D glucopiranososa
 Número CAS: 50-99-7
 Fórmula condensada: C₆H₁₂O₆
 Masa molecular: 180.16 g/mol
 Poder edulcorante con respecto a la sacarosa: 0.5 a 0.8

Figura 2.4a. Glucosa (Carrasco-Castro, 2001; Wikipedia, 2016 <https://es.wikipedia.org/wiki/Glucosa>)

La fructosa o (levulosa) tiene ese nombre porque fue aislada de la fruta. Se fabrica a través de la isomerización vía ácida o enzimática de la dextrosa en el almidón de maíz. Debido a sus propiedades funcionales que intensifican el sabor, color, estabilidad del producto y su poder endulzante se utiliza en mezcla sinérgicas con sacarina, aspartame y acesulfame K (Carrasco-Castro, 2001). En la Figura 2.4b se presenta la estructura tridimensional de la molécula y sus características.

La galactosa es sintetizada por las glándulas mamarias, producida a partir de la hidrólisis de la lactosa. Desde el punto de vista químico es una aldosa, es decir, su grupo químico funcional es un aldehído (CHO) ubicado en el carbono 1, o carbono anomérico. Por otra parte, al igual que la glucosa, pertenece al grupo de las hexosas, que son moniosacáridos (glúcidos simples) formados por una cadena de seis átomos de carbono. Su fórmula molecular o empírica es igual a la de la

glucosa: $C_6H_{12}O_6$, aunque difiere de ésta por ser un epímero de la glucosa en el carbono número 4, es decir, que el grupo de alcohol de este carbono está dirigido hacia la izquierda (en la fórmula lineal, en la forma cíclica se encuentra dirigida hacia arriba). La galactosa es una piranosa ya que teóricamente puede derivarse del anillo de seis lados formado por 5 átomos de carbono y 1 de oxígeno, llamado pirano. Por ello en su forma cíclica se denominará galactopiranososa, existiendo la forma α si el -OH unido al carbono anomérico está hacia arriba y la forma β si el -OH unido al carbono anomérico está hacia abajo. De igual forma existen las formas **D** y **L**, siendo la primera la más abundante de forma natural. En la Figura 2.4c se presenta la estructura tridimensional de la molécula y sus características (Wikipedia, 2016).



Nombre químico: (3S,4R,5R)-1,3,4,5,6-pentahidroxihexan-2-ona o β -D-Fructopiranososa

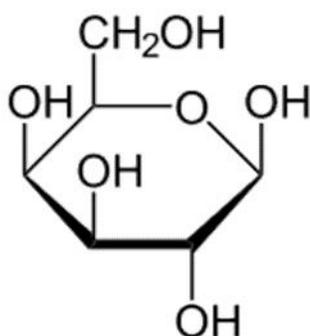
Número CAS: 57-48-7

Fórmula condensada: $C_6H_{12}O_6$

Masa molecular: 180.16 g/mol

Poder edulcorante con respecto a la sacarosa: 1.1 a 1.8

Figura 2.4b. Fructosa (Carrasco-Castro, 2001; [Wikipedia, 2016](https://es.wikipedia.org/wiki/Fructosa) <https://es.wikipedia.org/wiki/Fructosa>)



Nombre químico: Nombre IUPAC no disponible o β -D-Galactopiranososa

Número CAS: 26566-61-0

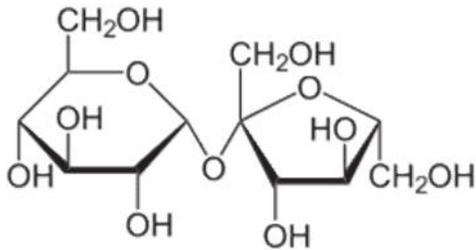
Fórmula condensada: $C_6H_{12}O_6$

Masa molecular: 180.08 g/mol

Poder edulcorante con respecto a la sacarosa: 0.6

Figura 2.4c. Galactosa (Wikipedia,2016 <https://es.wikipedia.org/wiki/Galactosa>)

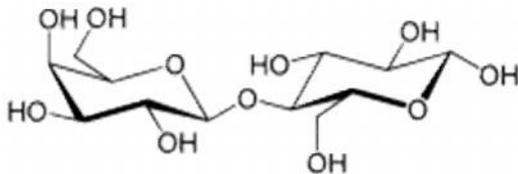
La sacarosa es un disacárido formado por la unión de una molécula de glucosa y una de fructosa y se encuentra en la naturaleza en la caña de azúcar o el betabel. Cuando es atacada por ácidos o enzimas se hidroliza en sus monosacáridos correspondientes (Carrasco, 2001). En la Figura 2.5a al igual que para los monosacáridos se presenta la estructura tridimensional de la molécula y sus características.



Nombre químico: (2R,3R,4S,5S,6R)-2-[(2S,3S,4S,5R)-3,4-dihidroxi-2,5-bis(hidroximetil)oxolan-2-il]oxi-6-(hidroximetil)oxano-3,4,5-triol o α -D-glucopiranosil- β -D-fructofuranósido
 Número CAS: 57-50-1
 Fórmula condensada: $C_{12}H_{22}O_{11}$
 Masa molecular: 342.3 g / mol
 Poder edulcorante: 1

Figura 2.5a. Sacarosa (Jiménez-Hernández, 2008)
 Wikipedia, 2016: <https://es.wikipedia.org/wiki/Sacarosa>

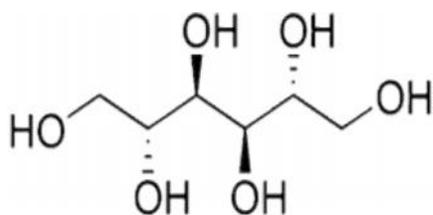
La lactosa es un disacárido compuesto por una molécula de glucosa y una de galactosa. Se encuentra en la leche mayoritariamente en forma libre. Estimula la absorción intestinal y la retención de calcio (Figura 2.5b). Cuando es atacada por la enzima lactasa en el intestino delgado se hidroliza para obtener glucosa y galactosa que se absorben rápidamente en el intestino (Vázquez-Martínez y col., 2005).



Nombre químico: 2-(hidroximetil)-6-[4,5,6-trihidroxi-2-(hidroximetil)oxan-3-il]oxioxano-3,4,5-triol o (2S,3R,4R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-5-((2S... tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) tetrahydro-2H-piran-2,3,4-triol o β -D-galactopiranosil-D-glucopiranosil
 Número CAS: 9004-34-6
 Fórmula condensada: $C_{12}H_{22}O_{11}$
 Masa molecular: 342.3 g/mol
 Poder edulcorante con respecto a la sacarosa: 0.2

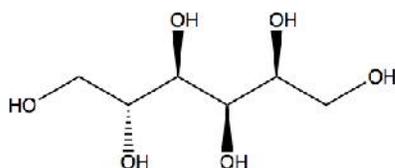
Figura 2.5b. Lactosa (Med.se-
 Wikipedia, 2016 <https://es.wikipedia.org/wiki/Lactosa>)

Dentro de los polioles se encuentran los glúcido-alcoholes sorbitol⁶, manitol⁶, xilitol, matitol, lactitol e isomaltol, todos ellos obtenidos a partir de hidrogenaciones catalíticas de los glúcidos (maltosa, lactosa, isomaltulosa) (Hernández-Rodríguez y Sastre-Gallegos, 1999). Una limitación de los polioles es su efecto laxante cuando se consumen en altas dosis (Carrasco-Castro, 2001). Las Figuras 2.6a hasta e muestran sus estructuras y características.



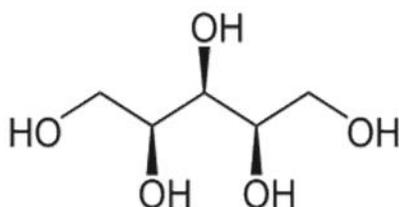
Nombre químico: (2R, 3R, 4R, 5R)-Hexano-1,2,3,4,5,6-hexol
 Número CAS: 69-65-8
 Fórmula condensada: C₆H₁₄O₆
 Masa molecular: 182.172 g/mol
 Valor calórico: 2 kcal/g
 Poder edulcorante con respecto a la sacarosa: 0.5 a 0.7

Figura 2.6a. Manitol (Wikipedia, 2016: <https://es.wikipedia.org/wiki/Manitol>)



Nombre químico: (2S,3R,4R,5R)-Hexano-1,2,3,4,5,6-hexol
 Número CAS: 50-70-4
 Fórmula condensada: C₆H₁₄O₆
 Masa molecular: 182.17 g/mol
 Valor calórico: 2.6 kcal/g
 Poder edulcorante con respecto a la sacarosa: 0.5 a 0.7

Figura 2.6b. Sorbitol (Wikipedia, 2016: <https://es.wikipedia.org/wiki/Sorbitol>)



Nombre químico: (2R, 3R, 4S)-Pentano-1,2,3,4,5-pentol
 Número CAS: 87-99-0
 Fórmula condensada: C₅H₁₂O₅
 Masa molecular: 152.15 g/mol
 Valor calórico: 2.4 kcal/g

Figura 2.6c. Xilitol (Wikipedia, 2016: <https://es.wikipedia.org/wiki/Xilitol>)

⁶ El término glúcido-alcohol no cuadra bien para el sorbitol y el manitol: No son dulces como el azúcar ni producen efectos negativos como el alcohol etílico o el metílico. Ambos son “gemelos idénticos” y se usan como sustitutos del azúcar. El sorbitol y el manitol son isómeros: Tienen la misma fórmula química y masa molecular pero difieren en sus propiedades químicas y su estructura espacial. Tienen seis carbonos, 14 hidrógenos y seis átomos de oxígeno. El punto de fusión para el manitol es de 164 a 169°C (327 a 336°F) mientras que el del sorbitol está entre 94 y 98°C (201 a 208°F). En su forma pura ambos son polvos blancos, inodoros pero el manitol puede formar grumos y es menos denso que el sorbitol. El manitol tiene una apariencia y sabor menos pronunciados que el sorbitol por lo que se usa en drogas ilegales como agente diluyente, especialmente para la cocaína (traducido de Allen Bethea, 2005, <http://www.livestrong.com/article/521615-sorbitol-vs-mannitol/>)

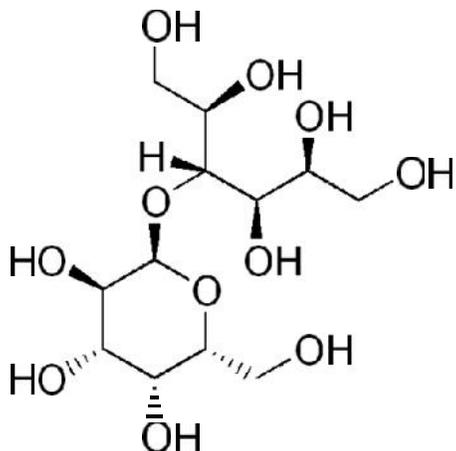


Figura 2.6d. Lactitol (Wikipedia, 2016)

Nombre químico: 4-O-β-D-Galactopiranosil-D-glucitol
 Número CAS: 585-86-4
 Fórmula condensada: C₁₂H₂₄O₁₁
 Masa molecular: 344 g/mol
 Valor calórico: 2 kcal/g
 Poder edulcorante con respecto a la sacarosa: 0.3 a 0.4

<https://es.wikipedia.org/wiki/Lactitol>

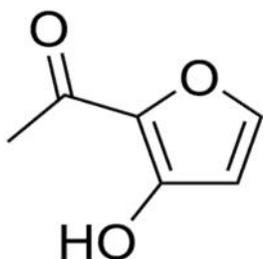


Figura 2.6e. Isomaltol (Wikipedia, 2016)

Nombre químico: 1-(3-hidroxi-2furan-2-il)etan 1
 Fórmula condensada: C₆H₆O₃
 Masa molecular: 126.11 g/mol
 Valor calórico: 2 kcal/g
 Poder edulcorante con respecto a la sacarosa: 0.4

<https://en.wikipedia.org/wiki/Isomaltol>

2.2.2. Edulcorantes artificiales hipocalóricos

Los edulcorantes artificiales de alta intensidad, también llamados edulcorantes no nutritivos o hipocalóricos, son empleados en la industria alimentaria y farmacéutica. Proporcionan la sensación de dulzura, pero como la sensación de dulzura en las papilas gustativas es muchas veces mayor que la del azúcar o sacarosa, se requiere de una cantidad de ellos mucho menor y por ello se considera que aportan poca energía cuando se ingieren (Orta-Méndez-y-Sánchez, 2016).

Actualmente, en relación con la toxicidad se acepta la seguridad de los edulcorantes artificiales. No obstante, los estudios continúan. En 2011, Lin y Curhan (2011) encontraron que el consumo de más de dos porciones de refresco

de dieta al día duplicaba el riesgo de deterioro renal en mujeres. En 2012 se sugirió un posible nexo entre los refrescos de dieta y un mayor riesgo de problemas vasculares (Gardener *et al.*, 2012). Además, diversos estudios (Nettleton *et al.*, 2009) han indicado que el consumo diario de refrescos de dieta podría estar relacionado con el síndrome metabólico y diabetes tipo 2. Esto probablemente se deba a la alteración de la microbiota intestinal de los consumidores⁷ (LaMotte, 2016).

De acuerdo con la investigación de Orta-Méndez-y-Sánchez (2016), “la percepción del sabor dulce depende de una serie de factores; por ejemplo, la composición química y física del medio donde se disperse el edulcorante impacta en el sabor y la intensidad del mismo, el pH y la temperatura de consumo igualmente influyen. Por ello los edulcorantes también se pueden ordenar por su poder edulcorante (O’Brien-Nabors, 2011). Para poder medir esta capacidad de causar dulzor o intensidad de dulzor se le asigna a la sacarosa un valor arbitrario, generalmente 1. En la Tabla 2.1 se enlista el poder edulcorante en orden ascendente de los edulcorantes más empleados en la industria alimentaria.”

“Asimismo, la ingesta diaria admisible (IDA) es una estimación del nivel de exposición diaria a un agente sin que presente impacto adverso en la salud de la población humana. Más específicamente, para los plaguicidas y aditivos alimentarios, es la ingesta diaria de un producto químico, que durante toda la vida parece no presentar un riesgo apreciable sobre la base de los datos conocidos hasta el momento (Shibamoto y Bjeldanes, 2009).”

“En la Tabla 2.2 se resumen las cantidades de la ingesta diaria admisible de edulcorantes hipocalóricos establecida por distintos organismos internacionales y nacionales.”

⁷ Cita original: Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C. A., Maza, O., Israeli, D., Zmora, N., Gilad, S., Weinberger, A., Kuperman, Y., Harmelin, A., Kolodkin-Gal, I., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., Elinav, E. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 514(7521), 181–186. <http://doi.org/10.1038/nature13793>

“Tabla 2.1. Poder edulcorante de edulcorantes hipocalóricos y calóricos (O’Brien-Nabors, 2011)

Edulcorante	Dulzor aproximado (Sacarosa=1)
Lactitol	0.4
Isomaltol	0.45 a 0.65
Sorbitol	0.6
Maltitol	0.9
Xilitol	1
Jarabe de maíz de alta fructosa 90%	1.0+
Ciclamato	30
Aspartame	180
Acesulfame de K	200
Sacarina	300 a 500
Glucósidos de esteviol	300
Sucralosa	600
Monelina	1500 a 2000
Alitame	2000
Taumatina	2000 a 3000
Neotame	8000
Advantame	20000

Tabla 2.2. Ingesta diaria admisible (IDA) establecida por distintos organismos – mg edulcorante/kg de masa corporal

Edulcorante	WHO / JECFA	FDA	EFSA	CDA	SS
Acesulfame de K	0 a 15 mg/kg (2013)	15 mg/kg	0 a 9 mg/kg (2000)	15 mg/kg (2013)	-
Aspartame	0 a 40 mg/kg (2013)	50 mg/kg	40 mg/kg (2013)	40 mg/kg (2013)	-
Sacarina	0 a 5 mg/kg (2013)	15 mg/kg	0 a 5 mg/kg (2007)	5 mg/kg (2013)	-
Sucralosa	0 a 15 mg/kg (2013)	5 mg/kg	0 a 15 mg/kg (2000)	9 mg/kg (2013)	-
Stevia (hojas)	-	No permitido como edulcorante.	-	-	-
Glucósidos de esteviol	0 a 4 mg/kg (2013)	4 mg/kg (95 % de pureza)	0 a 4 mg/kg (2010)	4 mg/kg (2013)	-

WHO, World Health Organization; JECFA, Joint Expert Committee in Food Additives; FDA, Food and Drug Administration; EFSA, European Food Safety Authority; CDA, Canadian Diabetes Association; SS, Secretaría de Salud (México)”

“A pesar de que la máxima autoridad en regulación de aditivos alimentarios, el Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios (*JECFA* en inglés), establece parámetros para cada edulcorante, organismos nacionales como la *FDA* proponen variantes que incluso superan lo recomendado. Este el caso del aspartame y la sacarina. Por el lado de la regulación europea, se observa que el acesulfame de K tiene un límite aún más estricto que lo sugerido por el Comité Internacional.”

“A partir de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (*WHO*, por sus siglas en inglés *World Health Organization*) junto con el Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios, cada organismo propone ciertos límites por categorías de acuerdo con la población y tendencias de consumo de cada región. En la Tabla 2.3 se muestran algunos ejemplos de los límites de cada edulcorante en distintas matrices alimentarias.”

“Tabla 2.3 Ejemplos de límites máximos por categorías según el organismo
(BPM, buenas prácticas de manufactura; *GRAS*, siglas en inglés, generalmente reconocido como seguro)

Edulcorante	Producto	FDA	EFSA	CDA	SS
Acesulfame de K	Gomas de mascar	BPM	800 mg/ kg (con polioles) 2000 mg/kg (sin azúcar añadida)	5000 mg/kg	BPM
Aspartame	Gomas de mascar	BPM	2500 mg/kg (con polioles) 5500 mg/kg (sin azúcar añadida)	10000 mg/kg	10000 mg/kg
Sacarina	Bebidas no alcohólicas	400 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	400 mg/kg
Sucralosa	Cereales de desayuno	BPM	400 mg/kg	1000 mg/kg	1000 mg/kg
Glucósidos de esteviol	Cereales de desayuno	<i>GRAS</i>	330 mg/kg	350 mg/kg	300 mg/kg

FDA, Food and Drug Administration; EFSA, European Food Safety Authority; CDA, Canadian Diabetes Association; SS, Secretaría de Salud”

...”. Hasta aquí lo señalado por Orta-Méndez-y-Sánchez (2016).

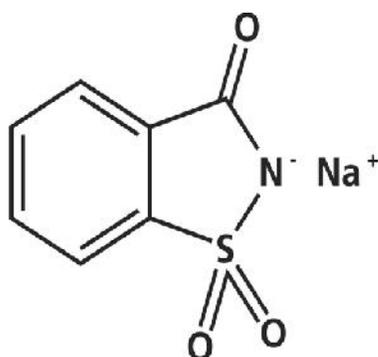
A continuación se da una somera descripción de estos edulcorantes artificiales.

2.2.2.1. Sacarina

La sacarina fue el primer edulcorante de alto poder sintetizado, descubierta en 1879 por Remsen y Fahlgenb. Se trata de un polvo blanco cristalino e inodoro, el cual se obtiene por sulfonación a partir del tolueno. Se encuentra comercialmente en sus tres formas: De sodio, calcio y la forma de ácido. Provoca un resabio amargo metálico. Presenta un dulzor de 300 a 500 veces el de sacarosa. Además de ser estable al calor, es un edulcorante muy barato en términos del 2% del costo de la sacarosa (Navarro-del-Cabo, 2016; Ortega-Gutiérrez, 2010).

Según los fabricantes y algunos autores la sacarina es absorbida lentamente en el intestino, sin metabolizarse, se elimina inalteradamente por la orina y no tiene ningún valor calórico. Se utiliza en bebidas, alimentos, edulcorantes de mesa, cosméticos y productos farmacéuticos (Navarro-del-Cabo, 2016; Ortega-Gutiérrez, 2010). A pesar de que se ha usado desde hace más de 100 años todavía existen dudas para su consumo. En 1972 diversos estudios sugirieron que podría ser carcinogénica en animales por lo que la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (*FDA*, por sus siglas en inglés) en 1977 propuso prohibirla. Debido a su gran demanda, el Congreso de los EE.UU. propuso una moratoria y sólo exigió que los productos que la contuvieran tuvieran una leyenda precautoria. Más adelante se estableció que no había relación entre el consumo de sacarina y el cáncer en seres humanos y en el año 2002 el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (*JECFA*, por sus siglas en inglés) la aprueba, en fundamento de que la dosis en que es administrada, es mínima como para alcanzar los efectos adversos. En México actualmente se encuentra autorizado su

uso. Cabe advertir que, dado que la sacarina cruza la placenta, no se recomienda durante el embarazo (Mendoza-Curiel, 2013). Su IDA (Ingesta Diaria Aceptable), es de 5mg/kg. A partir de abril de 2004 el uso de la sacarina, sacarina de calcio y sacarina de sodio están autorizadas por la FDA. Algunos ejemplos de nombres comerciales incluyen *Sweet n Low*, *Sugar Twin*, *Necta Sweet* y *Sweet-10* (Navarro-del-Cabo, 2016; Ortega-Gutiérrez, 2010). La Figura 2.7 presenta su estructura química y sus características (Ortega-Gutiérrez, 2010).



Nombre químico: 2H-1,2,3-benzotiazol-1,1,3-trione o O-Benzosulfimida de sodio
 Número CAS: 81-07-2
 Fórmula condensada: C₇H₄NO₃SNa * 2H₂O
 Masa molecular: 241.20 g/mol
 Poder edulcorante con respecto a la sacarosa: 300 a 400

Figura 2.7. Estructura química de la sacarina de sodio (Solano y Badilla, 2010, en Ortega-Gutiérrez, 2010; Wikipedia, 2016 <https://es.wikipedia.org/wiki/Sacarina>)

2.2.2.2. Aspartame

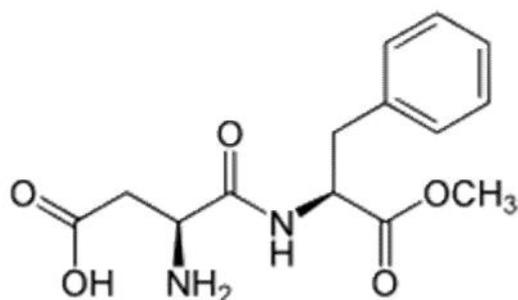
En 1965, el químico James Schlatter de la Searle & Company trabajaba en la búsqueda de fármacos para el tratamiento de la úlcera gástrica sintetizando el tetrapéptido terminal de la gastrina (hormona que promueve la secreción del jugo gástrico). Al agitar la mezcla del matraz que contenía el compuesto, salpicó accidentalmente un poco de éste en sus dedos y al humedecerse el dedo para darle vuelta a una hoja de papel, notó un sabor dulce (Carrasco-Castro, 2001; Jiménez-Hernández, 2008).

Se obtiene de la unión química de los aminoácidos fenilalanina y ácido aspártico, por síntesis química, aunque este método tenga desventajas como: bajos rendimientos, la presencia de isómeros y del aspartame y su costo más elevado. Sin embargo, los métodos actuales de obtención están basados en la

biotecnología, por medio de síntesis enzimática, lo que ha originado una disminución en su precio (Carrasco, 2001; Jiménez-Hernández, 2008).

Se comercializa bajo varias marcas de fábrica, como *Nutra sweet*®, *Equal*®, *Canderel*® y en los Países Bajos como *Sanecta*®. Es un ingrediente empleado aproximadamente en 5,000 alimentos y bebidas industrializados en el mundo. Comúnmente se emplea en la elaboración de bebidas suaves y se proporciona a menudo como un condimento de la mesa. El sabor del aspartame no es idéntico al del azúcar ya que su dulzor tiene una duración más acentuada que el azúcar. Para contrarrestar esto, se realizan mezclas de aspartame con “acesulfame de potasio” para tener un sabor más parecido al sabor del azúcar y para que resulte ser más potente que cualquier otro edulcorante (González-Filomeno, 2007; Jiménez-Hernández, 2008).

La Figura 2.8 presenta su estructura química y sus características (bifi.es, s.f.).



Nombre químico: Aspartil fenilalanina metil éster
Número CAS: 22839-47-0
Fórmula condensada: C₁₄H₁₈N₂O₅
Masa molecular: 294.31 g/mol
Poder edulcorante con respecto a la sacarosa: 160 a 220
Valor energético: 4 kcal/g

Figura 2.8. Estructura química del aspartame (Bifi.es, s.f. ; Wikipedia, 2016: <https://es.m.wikipedia.org/wiki/Aspartamo>)

El aspartame no tiene resabio amargo, está disponible en forma líquida, granulada, encapsulada y en polvo a fin de ampliar su uso en alimentos y bebidas. La forma encapsulada ha hecho que el aspartame tenga mayor estabilidad térmica, con lo que ha empezado a usarse en algunos productos horneados (Carrasco, 2001; Jiménez-Hernández, 2008).

En 1983, la FDA (2015) aprobó el aspartame para ser empleado en bebidas carbonatadas y bases para sopas. Y, finalmente en 1996, el aspartame se aprobó como edulcorante de uso general (Sánchez-Muniz y Sanz Pérez, 2016).

El aspartame se metaboliza de dos maneras. Primero, puede ser hidrolizado por enzimas proteolíticas en el lumen intestinal y pasar a ácido aspártico, fenilalanina y metanol. Estos compuestos se absorben del lumen y alcanzan la sangre de modo similar al de los aminoácidos y el metanol que se producen a partir del consumo de proteínas y carbohidratos dietéticos. Por otra parte, el aspartame puede ser desesterificado en el lumen intestinal para producir aspartil-fenilalanina y metanol. La aspartil-fenilalanina es absorbida directamente en las células de la mucosa intestinal por mecanismos de transporte de los péptidos y después hidrolizada en ácido aspártico y fenilalanina. Parte del aspartame ingerido es transaminado a glutamato (Mendoza-Curiel, 2013).

Para justificar su inocuidad, sus fabricantes señalan que los compuestos en los que se descompone no afectan el metabolismo, como se indica a continuación:

El ácido aspártico es un aminoácido presente naturalmente en todas las proteínas. Clasificado como no esencial, importante en la síntesis de DNA, síntesis de urea y neurotransmisor en el cerebro. Sus niveles son cuidadosamente controlados. Si el cuerpo necesita más ácido aspártico, lo sintetiza, usando oxaloacetato del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (Ciclo de Krebs). Si el organismo tiene un exceso de ácido aspártico, lo convierte a fumarato, el cual entra en el ciclo de Krebs proporcionando energía. Aproximadamente el 40% de la masa del aspartame es aspartato, el cual actúa como neurotransmisor excitador del sistema nervioso central que a dosis altas causan daño cerebral bajo condiciones normales (Mendoza-Curiel, 2013).

El metanol es un constituyente natural de la dieta. El aspartame es 10% metanol. Cuando se metaboliza, el metanol es transformado en formaldehído y después en formiato. El consumo de grandes cantidades de metanol eleva los niveles de metanol y formiato en la sangre y puede tener varias consecuencias perjudiciales que incluyen acidosis metabólica y ceguera. El metanol liberado por el consumo de aspartame se encuentra por debajo de la exposición normal que se tiene debido al consumo de frutas, vegetales y jugos, por lo que no altera la concentración base de metanol en sangre (Mendoza-Curiel, 2013; Orta-Méndez-y-Sánchez, 2016).

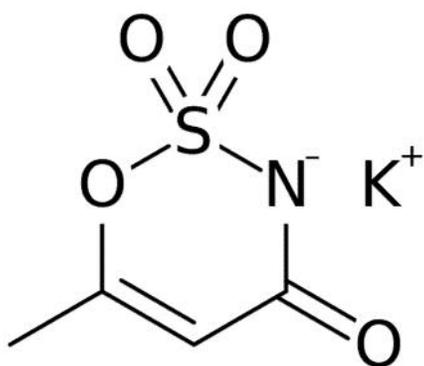
El restante 50% de la masa del aspartame es fenilalanina. Ésta desempeña un papel importante en el trastorno genético conocido como fenilcetonuria; enfermedad provocada por una deficiencia de la enzima fenil-alaninahidroxilasa, o más rara vez se debe a una deficiencia de las enzimas que sintetizan o reciclan el cofactor tetrahidrobiopterina reducida, esencial para la función de aquella enzima, por lo que el consumo de fenilalanina presente en el aspartame agrava el cuadro clínico de los pacientes fenilcetonúricos por el incremento del aminoácido circulante, dañando especialmente el sistema nervioso central, produciéndose retraso mental, trombosis arterial y venosa, luxación del cristalino y anormalidades óseas (Mendoza-Curiel, 2013).

2.2.2.3. Acesulfame-K o acesulfame de potasio

Fue descubierto accidentalmente en 1967 en los laboratorios Hoechst A.G., en Frankfurt, Alemania, por los Dres. Karl Clauss y Harold Jensen quienes realizaban estudios de síntesis de un nuevo anillo heterocíclico a partir del butilo y flurosulfonil isocianato. Uno de los resultados obtenidos de dicha síntesis fue el compuesto 5,6-dimetil 1,2,3,-oxatiazina 4(3H)-ona-2,2-dióxido y notaron que este

tenía un sabor dulce. Después de estudiar varios compuestos similares se encontró que la 6-metil-1,2,3-oxatiazina-4(3H)-ona-2,2-dioxido presentaba las mejores propiedades organolépticas y una viabilidad más comercial (Jiménez-Hernández, 2008).

Derivado de los ácidos acetoacético y sulfámico tiene una estructura química que en algunos aspectos semeja a la de la sacarina (Figura 2.9) (Ortega-Gutiérrez, 2010).



Nombre químico: 6-metil-1,2,3-oxatiazina-4(3H)-ona-2,2-dióxido o Sal de potasio⁸ de 6-metil-3,4-dihidro-1,2,3-oxatiazin-4-ona 2,2-dióxido
Número CAS: 55589-62-3
Fórmula condensada: C₄H₄KNO₄S
Masa molecular: 2012.1 g/mol
Poder edulcorante con respecto a la sacarosa: 200

Figura 2.9. Estructura química del acesulfame de potasio (Wikipedia, 2016: <https://es.wikipedia.org/wiki/Acesulfamo-k>)

También es conocido con los nombres de: acesulfamo-K, acesulfame-K, acesulfame y comercialmente es conocido como *Sussly*, *Sunett*, *Sweet One*, *Swiss Sweet* y *Nutra Taste* (Carrillo-Núñez, 2011; Jiménez-Hernández, 2008).

Es usado como edulcorante en un amplio número de productos alimenticios. Se utiliza en los alimentos bajos en calorías y en glúcidos, alimentos para diabéticos, productos de higiene bucal, farmacéuticos y alimento para animales. Debido a que

⁸ Por razones ignotas la Academia Española de la Lengua ha aceptado en su diccionario las palabras “sódico”, “potásico”, “cálcico” que no corresponden a su forma química ya que hasta el momento estos cationes solamente tienen una valencia y, por tanto, no hay “sodoso”, “potasoso” ni “calzoso”. Deben ser de sodio, de potasio o de calcio (nota de la asesora)

presenta buena estabilidad y solubilidad, es utilizado particularmente en bebidas y refrescos. Las bebidas que contienen este edulcorante pueden pasteurizarse o se les puede aplicar el proceso de ultrapasteurizado (*UHT* en inglés). También puede utilizarse en productos horneados (Jiménez-Hernández, 2008).

El sabor dulce del acesulfame-K se percibe de forma rápida, sin retardo y persiste un poco más que el de la sacarosa. Cuando se utiliza en altas concentraciones se perciben sabores no deseados (amargo y metálico) (Jiménez-Hernández, 2008).

En combinaciones con otros edulcorantes como: los polioles y edulcorantes de alto poder, se potencializa la dulzura y de esta forma se reduce el regusto amargo. Se ha visto que puede emplearse en productos que requieren aditivos para modificar la textura y la viscosidad. Su valor calórico es “cero” según sus fabricantes (Ortega-Gutiérrez, 2010).

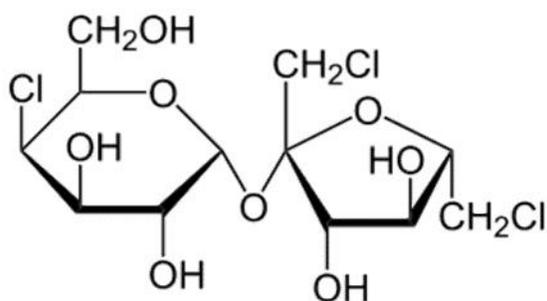
Fue aprobado por la Unión Europea en 1985 y por la *FDA* en 1988. En México se permite su uso desde 1990. De acuerdo con el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (*JECFA* por sus siglas en inglés, como ya se mencionó), su IDA es de 0 a 15 mg/kg masa corporal /día (Mendoza-Curiel, 2013; Ortega-Gutiérrez, 2010).

Según algunos autores y fabricantes, el acesulfame-K no se metaboliza en el organismo y de ahí la suposición de que no proporcione calorías y sea excretado sin alteración a través del riñón. Asimismo, señalan que numerosas investigaciones experimentales han indicado efectos no tóxicos en animales y una excelente estabilidad en los productos alimentarios. Sin embargo, un estudio bioquímico señala que este edulcorante es el que más estimula la absorción de glucosa (ingerida con la dieta) a través del GLUT2 apical (Mace *et al.*, 2007; Mendoza-Curiel, 2013; Ortega-Gutiérrez, 2010).

La vida media en el plasma es de 1.5 horas, lo cual indica que el periodo de exposición a la sustancia es breve y no se acumula. Estudios del metabolismo de acesulfame K en diferentes especies estiman su vida útil en 2 a 4 horas (Mendoza-Curiel, 2013; Orta-Méndez-y-Sánchez, 2016; Sánchez-Muniz y Sanz Pérez, 2016).

2.2.2.4. Sucralosa

Se descubrió por error en 1976 por el estudiante hindú Shashikant Phadnis y su supervisor Leslie Hough del Queen Elizabeth College de Londres cuando trataban de obtener glúcidos clorados para utilizarlos como intermediarios en una síntesis orgánica. La azucarera británica Tate & Lyle retomó la síntesis del compuesto y experimentó la halogenación selectiva de la molécula de sacarosa, escogiendo la que presentara mayor estabilidad y dulzor. Es el único edulcorante que se obtiene a partir de la sacarosa. El proceso, que consta de 5 etapas, sustituye selectivamente tres átomos de los grupos hidroxilo por los tres átomos de cloro en la molécula de sacarosa, dando como producto final a la sucralosa (Figura 2.10), con una pureza aproximada del 98% (González-Filomeno, 2007; Jiménez-Hernández, 2008).



Nombre químico: 1,6-dicloro-1,6-dideoxi- β -D-fructofuranosil-4-cloro-4deoxi- α -D-galactopiranosido o 4-cloro-4-desoxi- -D-galactopiranosido de 1,6-dicloro-1,6-dideoxi- -D-fructofuranosilo
Número CAS: 56038-13-2
Fórmula condensada: $C_{12}H_{19}Cl_3O_8$
Masa molecular: 397 g/mol
Poder edulcorante con respecto a la sacarosa: 400 a 750

Figura 2.10. Estructura química de la sucralosa (Jiménez-Hernández, 2008)

La sucralosa es un edulcorante de uso general que en el mercado se vende bajo el nombre de Splenda (Sánchez-Muniz y Sanz Pérez, 2016).

Según sus fabricantes posee un sabor dulce limpio y prolongado residual en la boca. Se utiliza sola o en combinación con otros endulzantes. Es una molécula muy estable a altas temperaturas, hidrosoluble y poco soluble en lípidos, por lo que resulta muy útil en la industria alimentaria (Jiménez-Hernández, 2008; Mendoza-Curiel, 2013; Ortega-Gutiérrez, 2010). Se utiliza en panadería, repostería, gelatinas, mermeladas, alimentos procesados, bebidas no alcohólicas, bebidas gaseosas, jugos envasados, frutas procesadas, lácteos, goma de mascar, cereales para desayuno, salsas, etc. Para facilitar el uso como endulzante de mesa se mezcla con maltodextrina (González-Filomeno, 2007).

En Estados Unidos se aprobó en 1998 y el Comité de Seguridad de los Alimentos de la Comunidad Europea lo aprobó en el año 2000. En México, la Secretaría de Salud lo aprobó en 1993. Su ADI de acuerdo con el Comité de Expertos de la FAO/OMS es de 15 mg/kg masa corporal/día (Mendoza-Curiel, 2013).

Según sus fabricantes y algunos autores, el cuerpo humano no la reconoce como azúcar y no la metaboliza, por lo que no provee calorías. La sucralosa administrada oralmente no se hidroliza en el lumen intestinal, es pobremente absorbida y se excreta sin cambios en las heces de ratas, ratones, conejos y el hombre y el pequeño porcentaje que fue absorbido, se excreta por la orina sin cambio (excepto pequeñas cantidades de metabolitos) a las 24 h. También han indicado que los productos de hidrólisis de la sucralosa son rápidamente absorbidos; 4-cloro-4-desoxi-D-galactosa es excretado esencialmente sin cambios en la orina, mientras que 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-D-fructosa, sigue dos principales rutas metabólicas: (1) Reducción a 1,6-dicloromanitol el cual es rápidamente excretado sin cambios en la orina y (2) Conjugación rápida con glutatión. Estudios

farmacocinéticos indican un tiempo de vida media efectivo de 13 horas en el hombre y no hubo ninguna evidencia de que la sucralosa fuera selectivamente o activamente transportada de la placenta al feto y tampoco al sistema nervioso central (González-Filomeno, 2007; Mendoza-Curiel, 2013; Sánchez-Muniz y Sanz Pérez, 2016),

Según otros autores este edulcorante es el que más estimula la absorción de glucosa (ingerida con la dieta) a través del GLUT2, junto con el acesulfame de potasio. (Mace *et al.*, 2007). En ratas de laboratorio tiende a aumentar el deseo de ingerir el agua endulzada con sucralosa (Martínez *et al.*, 2010) y desemboca en un aumento en masa corporal. Otros estudios sugieren efectos adversos a la salud, en específico, alteraciones en tracto gastrointestinal; ratas que consumieron Splenda® por doce semanas tuvieron un significativo decremento de bacterias benéficas del intestino causando aumento de masa corporal y aumento de pH en heces debido a producción de ácidos grasos de cadena corta por las bacterias del colon. Los cambios ocurridos en tracto gastrointestinal incluso suceden suministrando las dosis aprobadas por la FDA para consumo humano (Shankar *et al.*, 2013; Suez *et al.*, 2014).

Aunque la sucralosa se utiliza a nivel mundial como edulcorante en miles de productos de alimentos y bebidas, de acuerdo con Schiffman y Rother (2013), la sucralosa altera los parámetros metabólicos y su efecto crónico sobre la masa corporal son desconocidos. Se ha reportado que la sucralosa modula el transporte de glucosa y la secreción de insulina en roedores. También se ha señalado que aumenta los niveles de glucosa e insulina en mujeres obesas (Pepino *et al.*, 2013). Además, se ha encontrado que la sucralosa para causar la muerte de células exhibiendo efecto diabetogénico en el páncreas. Es por estos estudios que el uso de la sucralosa no puede ser garantizado satisfactoriamente como tratamiento para diabéticos. Por todo lo anterior, la sucralosa se debe utilizar con precaución (Gupta *et al.*, 2014). Un artículo científico muy reciente (Soffritti *et al.*, 2016) señala: “Los hallazgos de esta investigación no apoyan datos previos de que la

sucralosa es biológicamente inerte. Por ello, son necesarios más estudios que corroboren la inocuidad de la sucralosa. Considerando que millones de personas están expuestas a este edulcorante, los estudios son urgentes”.

Capítulo 3

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica mencionando las alteraciones de la microbiota intestinal con el consumo de edulcorantes artificiales hipocalóricos, para ello se evaluaron fuentes documentales (tesis, artículos, ensayos, trabajos de investigación, etc.) de los últimos 15 años.

3.1. Comportamiento de la microbiota intestinal con el consumo de edulcorantes artificiales hipocalóricos

Del capítulo anterior se desprende que el uso de edulcorantes artificiales hipocalóricos altera la microbiota intestinal de una manera sustancial que tiene efectos directos sobre la tolerancia a la glucosa y la utilización de polisacáridos y glúcidos en la dieta, así como en las relaciones entre los ácidos grasos de cadena corta y la regulación de la insulina y entre la composición de la microflora intestinal y la obesidad (García-Mazcorro *et al.*, 2015; Guarner, 2007).

Se ha demostrado que las modificaciones en las poblaciones bacterianas que componen la microbiota intestinal, pueden contribuir al proceso inflamatorio crónico de bajo grado que se viene observando en algunos pacientes obesos. Debido a que estos cambios intestinales no están acompañados por la presencia de glúcidos ingeridos que, como consecuencia, pudieran aumentar el consumo de energía, no es raro que cantidades muy pequeñas de edulcorantes puedan modificar la microbiota, ya que ésta actúa como la primera línea de defensa intestinal y están por lo tanto en contacto directo con el edulcorante y sus compuestos metabólicos (Buxser, 2014; Cernuda-Martínez y Fernández-García,

2016; Daly et al., 2016; Durán-A. *et al.*, 2013; Fernández-Palomares, 2013; Morales *et al.*, 2010; Ochoa, 2013; Riobó-Serván *et al.*, 2014).

Los edulcorantes artificiales hipocalóricos (*HAS* en inglés por *hypocaloric artificial sweeteners*) son más dulces que la sacarosa y, por lo tanto, se utilizan en pequeñas cantidades. La mayoría de los *HAS* según sus fabricantes se excretan sin cambios respecto del cuerpo de los mamíferos, por lo que ellos en su propaganda los consideran metabólicamente “inertes” y sin efecto fisiológico ejercido sobre el huésped mamífero. De hecho, esta aseveración ha sido la base de la aprobación de su uso. Sin embargo, dado que en los últimos años han sido publicados estudios científicos que cuestionan estas aseveraciones, no se descarta la posibilidad de que estos compuestos pueden interactuar con la microbiota intestinal. Estas interacciones pueden resultar indirectas, pero con efectos metabólicos importantes (Burke y Small, 2015; Calzada-León *et al.*, 2013; Mattes y Popkin, 2009; Mitsutomi *et al.*, 2013; Pepino, 2015; Romo-Romo *et al.*, 2016; Suez *et al.*, 2015).

Se ha descrito que la microbiota intestinal modula la capacidad de obtención de energía de la dieta, representando hasta el 10% de los requerimientos energéticos y mejora la capacidad de almacenamiento de energía en los adipocitos, a través de la modificación en la expresión de algunos genes que influyen en el metabolismo de lípidos y glúcidos (Caricilli y Saad, 2013; Ramírez-Mirafuentes, 2015; Sekirov *et al.*, 2010).

3.2. Análisis de los datos publicados

En la Tabla 3.1 se presenta un resumen de algunos de los estudios tomados de la literatura consultada.

En ellos se presentan resultados controversiales⁹, en donde se muestra cambios significativos en la intolerancia a la insulina y cambios de la microbiota intestinal, pero también resultados donde no se muestran cambios significativos.

Tabla 3.1. Resumen de algunos de los estudios tomados de la literatura consultada

EXPERIMENTOS CON INDIVIDUOS			
Autor	Metodología	Variables	Resultados
Temizkan et al. (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • 8 pacientes diabéticos y tipo (sin tratamiento previo) • 8 sujetos sanos • Estudio cruzado • 3 tratamientos: 2 horas test oral de tolerancia a la glucosa (OGTT) • Cada 15 min los sujetos tomaban 200 mL de agua o agua + 24 mg sucralosa o 72 mg aspartame 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa • Insulina • Péptido C • GLP-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Sujetos sanos fue inferior en el ajuste de la sucralosa que en el ajuste del agua (área total bajo la curva) • No hubo diferencia entre el ajuste del aspartamo y el ajuste del agua • Insulina, péptido C fue similar en la configuración de aspartamo, sucralosa y agua • GLP-1 fue significativamente mayor en el ajuste de la sucralosa que en el ajuste del agua • Pacientes diabéticos no fueron estadísticamente diferentes
Steinert et al. (2011)	<ul style="list-style-type: none"> • 12 sujetos sanos (no fumadores y sin enfermedades crónicas) con índice de masa corporal de 23.0 ± 0.5 kg/m² • Estudio cruzado • 6 tratamientos: infusión intragástrica (más de 2 min) de 250 mL de agua o agua + 50 g de glucosa o 25 g de fructosa o 169mg de aspartamo o sucralosa • Muestra de sangre obtenida durante 2 horas • Se midió el apetito en una escala análoga visual 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa • Insulina • GLP-1 • PYY • Saciedad 	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno de los edulcorantes tuvo algún efecto significativo en las variables en comparación con el agua • La diferencia de apetito tampoco tuvo ninguna diferencia significativa

⁹ Controvertido. Traducción del latín *controversus*, por analogía con *inversus* 'inverso', 'invertido', *conversus* 'converso', 'convertido', etc. Adjetivo: Que es objeto de discusión y da lugar a opiniones contrapuestas (www.rae.es)

Tabla 3.1. Resumen de algunos de los estudios tomados de la literatura consultada (Cont.)

Autor	Metodología	Variables	Resultados
<p>Ramírez-Mirafuentes, (2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Comparación de perfiles de microbiota intestinal • 750 sujetos de entre 6 a 12 años, de diferentes delegaciones • Niños con masa corporal normal y niños con obesidad sin complicaciones metabólicas • Comparación, niños con obesidad sin complicaciones y niños con obesidad con complicaciones metabólicas • Muestras de heces y muestra sanguínea • Microbiota intestinal mediante pirosecuenciación • 650 muestras fecales • Se eligieron 13 niños por cada grupo por edad, IMC y sexo • Dieta controlada durante 24 horas 	<ul style="list-style-type: none"> • Diferencia microbiana de los diferentes grupos (delgados, obesos y obesos con complicaciones metabólicas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Se aprecia mayor diversidad en la microbiota de niños delgados y obesos sin complicaciones metabólicas con respecto a los obesos con complicaciones • Se observó aumento de Bacteroidetes en niños con síndrome metabólico y Actinobacteria (Bifidobacterias) y Proteobacterias se detectaron en menor cantidad con respecto a los niños delgados • Bacteroidetes aumentó y Firmicutes disminuyó en niños obesos con complicaciones metabólicas con respecto a los niños delgados • Firmicutes y Bacteroidetes en niños delgados y obesos sin complicaciones fue similar • Se encontró mayor cantidad de otros géneros bacterianos en grupo delgado en baja proporción (Bifidobacterium, Blautia, Coprococcus, Clostridium, etc.)
<p>Flores Cotrina y Romero-Lazo (2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 24 adultos promedio de edad 25 años, sujetos sanos, actividad física leve moderada y diagnóstico nutricional normal • 1 toma de muestra basal • Grupo aspartame n=5, 150 mL de agua 2 g aspartame • Grupo esteviósido n =5, 150 mL de agua con 105 mg esteviósido • Grupo sacarina n=5, 150 mL de agua con 50 mg sacarina • Grupo sucralosa n=5, 150 mL de agua con 50 mg sucralosa • Grupo sacarosa n=4, 150 mL de agua con 7 g azúcar blanca • Toma de muestra 1 min, 20 min, 30 min, 60 min, 90 min 	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel de insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los edulcorantes salvo la sacarina presentaron en algún momento, valores promedio de insulina superiores a su valor promedio de inulina basal • La sacarosa, aspartame y sucralosa presentaron mayores incrementos en sus valores promedio de insulina basal • La sucralosa presentó menos variabilidad en los valores promedio de insulina a lo largo del tiempo

Tabla 3.1. Resumen de algunos de los estudios tomados de la literatura consultada (Cont.)

EXPERIMENTOS CON RATAS			
Autor	Metodología	VARIABLES	Resultados
Carrillo-Núñez, (2011); Martínez-Tinajero <i>et al.</i> (2008); Reyes-Díaz y Pérez-Rico (2010)	<ul style="list-style-type: none"> • 120 ratas macho Wistar recién destetadas divididas en 8 grupo con 15 animales • Dieta balanceada • Soluciones de bebida de 250mL de agua control, fructosa 7% + agua, sacarosa 10% + agua, aspartame 0.3% + agua, sucralosa 0.19%+ agua, acesulfame K 0.015% + agua, acesulfame K-aspartame 0.04% 1:1 en agua potable, sacarina 0.3% + agua. • Eutanasia de 5 animales por grupo, cada 3 meses • Estudio: recolección de datos experimentales documentados 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de masa corporal • Cantidad de alimento consumido • Cantidad de agua ingerida • Cantidad de absorción de glucosa ingerida por la dieta 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor masa en 3 meses: Acesulfame K-aspartame > fructosa > sacarina > control > aspartame > acesulfame K > sacarosa > sucralosa. • 6 meses: aspartame > sacarina > mezcla de edulcorante > sucralosa > acesulfame- K > sacarosa > fructosa > control • 9 meses: acesulfame K > sucralosa > sacarina > fructosa > mezcla > control > aspartame > sacarosa • Mayor ganancia de masa corporal es el de la mezcla de edulcorantes, seguido de fructosa y el de menor masa corporal fue el de la sacarosa • Cantidad de alimento no fue significativo para ninguno de los edulcorantes y el control • No hay diferencia significativa del consumo de bebida de los edulcorantes hipocalóricos y el control • Cantidad de glucosa absorbida a través de dieta acesulfame k > sucralosa > sacarina
Suez <i>et al.</i> (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Ratones de 10 semanas de edad • Edulcorantes sacarina, sucralosa y aspartamo (5% de edulcorante y 95% de glucosa), control agua o agua suplementada con glucosa o sacarosa. • 11 semanas • Dieta rica en grasa 	<ul style="list-style-type: none"> • Tolerancia a la glucosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Los tres grupos de ratones que consumían agua, glucosa y sacarosa presentaban curvas de tolerancia a la glucosa • Los tres grupos de ratones que consumieron HAS desarrollaron una marcada intolerancia a la glucosa • Sacarina ejerció el efecto más pronunciado • Se observó que con la microbiota transferida de ratones tratados con sacarina a ratones sanos los ratones sanos presentaron intolerancia a la glucosa • En un cultivo de ratones normales se extrajo materia fecal en donde se observó en 9 días con adición de sacarina y un control que el cultivo que se le adicionó sacarina hubo un incremento de Bacteridotes y disminución de Firmicutes • Al transferir el cultivo de sacarina en ratones libres de gérmenes, se observó una intolerancia a la glucosa

Tabla 3.1. Resumen de algunos de los estudios tomados de la literatura consultada (Cont.)

EXPERIMENTOS CON RATAS			
Autor	Metodología	Variables	Resultados
Orta-Méndez-y-Sánchez (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • 7 grupos de ratas recién destetadas con 8 animales (112 totales) 56 machos y 56 hembras • 120 días • Soluciones: Acesulfame K 0.05%, aspartame 0.3%, mezcla (asp:aceK) 1.55 %, sucralosa 0.017%, sacarina 0.033%, stevia 0.94%. • Estudio estadístico 	<ul style="list-style-type: none"> • Masa corporal • Consumo de bebida 	<ul style="list-style-type: none"> • No hubo diferencia significativa en masa corporal • El consumo de bebida: correlación en machos con aspartame y stevia pendiente positivas, indica una relación directa entre las dos variables; a medida que se consume bebida aumentará el incremento de masa corporal

Estos cambios de la microbiota se deben a la dieta, a la genética, a la lactancia mamaria y a la cultura. Pero es importante resaltar que, después de la segunda guerra mundial se inició el desarrollo de una industria alimentaria y de bebidas no alcohólicas que, para alargar la vida de anaquel de sus productos, introdujeron en ellos sustancias químicas diversas que, a su vez, requerían de otros aditivos para mejorar la palatabilidad, la textura, el sabor, el color, etc., dando como resultado que los niños y los adultos inconscientemente estén consumiendo productos procesados que contienen “cocteles” de aditivos (agentes espesantes, colorantes, saborizantes, antioxidantes, conservadores, etc., incluyendo también a los edulcorantes artificiales que, por adicionarse en pequeñas cantidades reducen los costos de producción y los problemas técnicos de disolución del azúcar en soluciones acuosas). Hasta el momento están empezando a aparecer estudios sobre las posibles alteraciones metabólicas causadas, pues los *HAS* interactúan directamente con la microbiota intestinal, pero no se descarta que en el futuro, se hagan correlaciones con estos otros aditivos.

En alguno de los artículos se menciona que la gente obesa tiende a absorber mucho mejor los carbohidratos, por lo que si hay un engaño por parte del alimento de entrada sobre el suministro de energía y esta no es ingerida, el organismo buscará una forma más idónea de conseguirla. Esto ocurre de manera similar al

mecanismo que sigue la microbiota que está íntimamente ligada con inducir insulina dependiendo de la glucosa que se consume (Albornoz López y Pérez Rodrigo, 2012; Wang y col., 2016).

Capítulo 4

Resultados y discusión

4.1. Análisis comparativo para cada edulcorante

4.1.1. Sacarina

La sacarina muestra en ratones a 11 semanas de estudio intolerancia a la glucosa, mejor consumo de glucosa en la dieta y cambios en la microbiota intestinal. En individuos no muestra incrementos de insulina en estado basal (Flores Cotrina y Romero-Lazo, 2014; Suez *et al.*, 2015).

4.1.2. Aspartame

Un estudio de 120 días no muestra una ganancia de masa corporal (Orta-Méndez-y-Sánchez, 2016). En 11 semanas de estudio se encuentra una intolerancia a la glucosa y cambios de la microbiota intestinal (Suez *et al.*, 2015). Se tiene una mayor masa corporal con respecto a la sacarosa en 9 meses (Carrillo-Núñez, 2011; Martínez *et al.*, 2010; Martínez-Tinajero *et al.*, 2008; Reyes-Díaz y Pérez-Rico, 2010) en condiciones experimentales de Soffritti *et al.* (2006, 2010), muestran que el aspartame aumenta la incidencia de tumores, linfomas, leucemias y carcinomas en ratas Sprague-Dawley administrado de las 8 semanas de edad hasta la muerte.

4.1.3. Acesulfame-K

En 9 meses se tiene una mayor masa corporal de: acesulfame K > sucralosa > sacarina > fructosa > mezcla > control > aspartame > sacarosa y una mayor cantidad de glucosa absorbida a través de la dieta con el acesulfame K en comparación con la sucralosa > sacarina (Carrillo-Núñez, 2011; Guzmán-Gómez,

2013; Martínez *et al.*, 2010; Martínez- Tinajero *et al.*, 2008; Reyes-Díaz y Pérez-Rico, 2010).

4.1.4. Sucralosa

8 individuos sanos presentaron en dos horas un incremento de GLP-1 en comparación con agua (Temizkan *et al.*, 2015). La sucralosa presenta incremento de insulina basal (Flores Cotrina y Romero-Lazo, 2014). En 9 meses: hubo un aumento de masa corporal de sucralosa > sacarina > fructosa > mezcla > control > aspartame > sacarosa. (Carrillo-Núñez, 2011). A las 11 semanas de estudio se observa una marcada intolerancia a la insulina (Suez *et al.*, 2015).

4.2. Discusión final

Si bien en los resultados no muestran la interacción de los efectos del consumo de HAS (*Hypocaloric artificial sweeteners*) con la microbiota, sí hay una relación de la dieta como se muestra en las investigaciones de (Mirafuentes, 2015; Suez *et al.*, 2015).

A pesar de la búsqueda todavía hay mucho camino por investigar en la relación de la microbiota intestinal y los efectos de los edulcorantes artificiales hipocalóricos.

Existe ya mucha investigación publicada sobre los efectos de los HAS en la alteración al metabolismo como el síndrome metabólico, incremento de masa corporal, obesidad y cáncer, pero no todavía ligados a la microbiota intestinal (Carrillo-Nuñez, 2011; Flores Cotrina y Romero-Lazo, 2014; Martínez-Tinajero *et al.* 2008; Orta-Méndez-y-Sánchez, 2016; Ramírez-Mirafuentes, 2015; Reyes-Díaz y Pérez-Rico, 2010; Swithers, 2015; Tandel-Kirtida, 2011). Por ello es que debe continuarse con esta búsqueda bibliográfica ya que cada vez más investigadores están interactuando directamente con el efecto de los edulcorantes sobre la microbiota (Wilson, 2016).

La microbiota intestinal necesita del sustrato que es la glucosa que se obtiene de los hidratos de carbono para producir los metabolitos (butirato, propionato y acetato) como ácidos grasos de cadena corta, AGCC, que tienen un efecto sobre la sensibilidad de la insulina, el metabolismo de la glucosa y la función de la barrera intestinal (Antonio-Herrera, 2012).

Los AGCC son mediados por los receptores acoplados a proteínas G identificados como (GPR43 y GPR41) expresados en el intestino delgado distal y el colon, promoviendo la secreción de GLP-1 de la L- células con implicaciones para mejorar la tolerancia a la glucosa (Payne *et al.*, 2012) Además, el acetato y el propionato se utilizan como sustratos para la gluconeogénesis y la lipogénesis en el hígado y el butirato es el sustrato para las células de la mucosa colónica (Escudero-Álvarez y González Sánchez, 2006).

El microbioma de pacientes diabéticos de tipo 2 se caracteriza por el agotamiento de varias bacterias productoras de butirato, incluyendo especies de *Clostridium*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* y *Roseburia inulinivorans* (Delzenne *et al.*, 2015).

La microbiota alterada contribuye a la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 a través de mecanismos asociados con un aumento del LPS plasmático, definido como endotoxemia metabólica y una mayor permeabilidad intestinal e inflamación (Delzenne *et al.*, 2015).

El butirato puede modificar el perfil de producción de citocinas de las células T auxiliares y promover la integridad de la barrera epitelial intestinal, lo que a su vez puede limitar la exposición del sistema inmune de la mucosa a los microbios luminales y prevenir respuestas inflamatorias aberrantes (Kau *et al.*, 2011). El

ácido butírico inhibe en cultivos colónicos humanos la producción de algunas citoquinas proinflamatorias (TNF)- α que se han relacionado con la resistencia a la insulina (Kau *et al.*, 2011).

Por ello, al ingerir edulcorantes artificiales hipocalóricos el organismo cree que obtendrá una fuente de energía y, al entrar en contacto con la microbiota intestinal y no obtenerla como fuente de sustrato, realiza cambios que podrían comprometer la capa de la mucosa epitelial, generando permeabilidad y al no realizar metabolitos como el butírico se generaría una respuesta inflamatoria (Wang *et al.*, 2016).

El incremento de masa corporal con estos edulcorantes artificiales hipocalóricos se podría explicar con una mejor capacidad de extracción de energía de la dieta, es decir, que al acostumbrar al organismo a una ingesta de energía que no es ingerida, reaccionará con una mejor eficiencia en la obtención de esta energía para cada alimento ingerido (Martínez y col., 2010).

Los edulcorantes artificiales hipocalóricos podrían ser un factor más en la tendencia de la obesidad y, por lo tanto, a las enfermedades que van ligadas con ella, debido al desequilibrio energético entre las calorías consumidas por un lado y las calorías gastadas por otro, debido a la urbanización, estilos de vida sedentarios, el consumo de alimentos procesados con un exceso de aditivos químicos y de bebidas no alcohólicas industrializadas también con un exceso de aditivos químicos, están llevando a la población a este tipo de enfermedades (Tandel-Kirtida, 2011).

Capítulo 5

Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

De acuerdo con el objetivo de esta revisión monográfica, que era el de: Conocer el estado del arte sobre los efectos de los edulcorantes artificiales hipocalóricos en el metabolismo de la microbiota intestinal publicado en los últimos 15 años, a continuación se presentan las conclusiones derivadas de esta búsqueda en la literatura reciente.

- Se deben realizar más estudios de experimentación e investigación a largo plazo, estudiando la microbiota intestinal y los edulcorantes artificiales hipocalóricos para poder determinar el comportamiento de la llamada coloquialmente flora intestinal ante estos edulcorantes.
- Las alteraciones metabólicas del organismo dependerán de cada una de las personas por sus hábitos alimenticios, su tipo de vida sedentaria o activa, su genética, la microbiota que poseen y que fue reforzada por la lactancia materna si la tuvieron y por sus costumbres en general.
- Se debe reconocer la importancia que tiene la microbiota del intestino ante nuestros hábitos de alimentación.
- Como ejemplo de la importancia de continuar con estas investigaciones debe mencionarse que el butirato contribuye con un 80% a los requerimientos del colonocito.

- Los edulcorantes artificiales cuestan a la industria alimentaria sólo una fracción del costo de los edulcorantes naturales. Debido a los márgenes de beneficio extremadamente altos para los fabricantes de edulcorantes artificiales, estas industrias no hacen nada para informar al público sobre ellos (Tandel-Kirtida, 2011).
- Por ello que los experimentos realizados para poder demostrar la tendencia de los edulcorantes artificiales hipocalóricos en las alteraciones metabólicas, posiblemente siempre esté en debate y sea difícil poder exponer los resultados a las poblaciones como concluyentes.

5.2. Recomendaciones

De acuerdo con la información encontrada en esta búsqueda bibliográfica se recomienda:

- Iniciar una campaña educativa a todos los niveles: Pre-escolar, primaria, secundaria, bachillerato, profesional y posgrado, para concientizar a las personas no solamente para leer los ingredientes de los alimentos procesados, sino para tomar decisiones meditadas antes de decidir su ingesta, ya que esas sustancias químicas que se adicionan para extender su vida de anaquel, mejorar su textura, color, sabor, etc., pueden afectar la microbiota y, por ende, la salud.
- Al hacer estudios de la microbiota intestinal, estos deben basarse en la producción de butirato, acetato y propionato, pues algunos estudios no han tenido todavía contundencia en la relación de filos (Firmicutes y Bacteroidetes) ante la presencia de la obesidad.

- Investigar lo que hay detrás de lo que se expone en los anuncios o mercadotecnia de los productos industrializados, como por ejemplo, la satanización del azúcar para hacer negocios (Mendoza-Pérez *et al.*, 2016; 2017; Vargas-Rosas, 2013), cuando fue consumida por siglos sin que hubiera problemas de salud asociados con ella en la población mundial.

Bibliografía

1. Albornoz López, Raúl, Pérez Rodrigo, Iciar. 2012. Nutrición y síndrome metabólico. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 32(3):92-97. <http://revista.nutricion.org/PDF/NUTRICION.pdf>
2. Antonio-Herrera, Laura. 2012. Asociación de ácidos grasos con la resistencia a la insulina. Vías de inflamación y metabolismo. Trabajo monográfico de actualización para obtener el título de Química Farmacéutica Bióloga. P. 39. UNAM, Facultad de Química. México D.F. México. <http://132.248.9.195/ptd2013/Presenciales/0688033/Index.html>
3. Bifi.es, s.f. Aspartame. Figura 2.8. Recuperado de <http://www.bifi.es/~jsancho/estructuramacromoleculas/2aminoacidospeptidos/aspartame.JPG>
4. Burke, Mary V., Small, Dana M. 2015. Physiological mechanisms by which non-nutritive sweeteners may impact body weight and metabolism. *Physiology & Behavior*, 152 Part B:381-388. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.05.036>, 2-8.
5. Buxser, S. 2014. Artificial sweeteners: Gut microflora, metabolism, and diabetes: Potential for significant and unexpected health effects. *Nerac* (doi:10:1038/nature13793), 2-10. <http://www.nerac.com/wp-content/uploads/2014/10/Artificial-Sweeteners-final.pdf>
6. Calzada-León, Raúl, Ruiz-Reyes, María de la Luz, Altamirano-Bustamante, Nelly, Padrón-Martínez, Miriam Mercedes. 2013. Características de los edulcorantes no calóricos y su uso en niños. *Acta Pediátrica Mexicana*. 34(3):141-153. <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2013/apm133e.pdf>
7. Caricilli, Andrea M., Saad, Mario J.A. 2013. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*, 5(3):829-851. doi: 10.3390/nu5030829. ISSN 2072-6643.
8. Carrasco, R. E. 2001. Manual de edulcorantes. Trabajo escrito vía cursos de

- educación continua. Pp. 1-59. UNAM, Facultad de Química. México D.F. México.
9. Carrillo-Núñez, Sonia Gabriela. 2011. Estudios estadísticos sobre los datos de ganancia en masa corporal de animales de laboratorio que ingirieron edulcorantes en agua potable. Tesis que para obtener el título de Química de Alimentos. Pp. 4-70. Facultad de Química, UNAM. México D.F., México.
 10. Cernuda-Martínez, José Antonio, Fernández-García, Andrea. 2016. Los edulcorantes y su papel sobre el metabolismo humano. *Enfermería Comunitaria*, 4(2), 13-22. dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5501373.pdf
 11. Chung, M., Ma, J., Patel, K., Berger, S., Lau, J., Lichtenstein, A.H. 2014. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 100:833-849.
 12. Daly, Kristian, Darby, Alistair, C., Shirazi-Beechey, Soraya P. 2016. Low calorie sweeteners and gut microbiota. *Physiology & Behavior*. 164 Part B:494-500. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.03.014>
 13. Delzenne, Nathalie M., Cani, Patrice D., Everard, Amandine, Neyrinck, Audrey M., Bindels, Laure B. 2015. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 58(10):2206-2217. doi: 10.1007/s00125-015-3712-7).
 14. Devarj, Sridevi, Hemarajata, Peera, Versalovic, James. (2013). La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: implicaciones con la obesidad y la diabetes. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 47(2):421-434. Traducciones seleccionadas del *Clinical Chemistry*. <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v47n2/v47n2a19.pdf>
 15. DOF. 2009. DIARIO OFICIAL (Primera Sección). Modificación del inciso 0, el encabezado de la Tabla 13, el último párrafo del Anexo B y el apartado Signo decimal de la Tabla 21 de la Norma Oficial Mexicana NOM-008-SCFI-2002, Sistema general de unidades de medida. CUARTO.- Se modifica el encabezado de la tabla 13 para quedar como sigue: Tabla 21 - Reglas para la escritura de los números y su signo decimal. Signo decimal El signo decimal

debe ser una coma sobre la línea (,) o un punto sobre la línea (.). Si la magnitud de un número es menor que la unidad, el signo decimal debe ser precedido por un cero. **Diario Oficial de la Federación:** Jueves 24 de septiembre de 2009. Poder Ejecutivo Federal. México D.F., México.

16. Durán-A., Samuel, Cordón-A., Karla, Rodríguez-N., María del Pilar. 2013. Edulcorantes no nutritivos, riesgos, apetito y ganancia de 'peso' / Non-nutritive sweeteners, risks, appetite and weight gain. *Rev. Chil. Nutr.* 40(3):309-312. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182013000300014>.
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071775182013000300014
17. Durán-Domínguez-de-Bazúa, María del Carmen. 2017. Aditivos: Negocios a la moda. Parte 4. En publicación. ATAM. ISSN 2007-610X.
18. Durán-Domínguez-de-Bazúa, María del Carmen. 2014. Aditivos: Negocios a la moda. *VirtualPro*. No. 154. Noviembre. Tercera Entrega. ISSN 1900-6241.
19. Durán-Domínguez-de-Bazúa, María del Carmen. 2013. Aditivos: Negocios a la moda. Parte 2. Edulcorantes y aditivos. ATAM. 26(1):6-11. ISSN 2007-610X.
20. Durán-Domínguez-de-Bazúa, María del Carmen. 2012. Aditivos: Negocios a la moda. Parte 1. Edulcorantes. ATAM. 25(4):23-28. ISSN 2007-610X.
21. Escudero Álvarez, E., González Sánchez, P. 2006. La fibra dietética. *Nutrición Hospitalaria*. 21(2):61-72.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021216112006000500007
22. Eurosur. 2016. Eurosur.org. Anuario del comercio justo. Archivado desde el original el 29 de junio de 2012.
<http://archive.is/20120629003528/http://www.eurosur.org/EFTA/c8.htm>
23. Farías-N., María Magdalena, Silva-B., Catalina, Rozowski-N., Jaime. (2011). Microbiota intestinal: rol en obesidad. *Revista Chilena Nutrición*, 38(2):228-233. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000200013>
24. FDA. 2015. Additional Information about high-intensity sweeteners permitted for use in food in the United States.

<http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm397725.htm>

25. Fernández-Palomares, Rosa. 2013. Modulación de la microbiota intestinal: efectos de los prebióticos y probiótico en la prevención y tratamiento del Síndrome metabólico. Universidad Oberta de Catalunya, 24 pags. <http://openaccess.uoc.edu/webapps/o2/bitstream/10609/20161/6/rfernandezpalTFM0213memoria.pdf>
26. Flores-Cotrina, Lizeth Ivonne, Romero-Lazo, Carla Lorena. 2014. Niveles de insulina post ingesta de edulcorantes en adultos sanos (Tesis de Licenciatura). Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Facultad de Medicina), 1-25. Lima, Perú. <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/xmlui/handle/cybertesis/3761>
27. Fujita, Y., Wideman, R.D., Speck, M., Asadi, A., King, D.S., Webber, T.D., Haneda, M., Kieffer, T.J. (2008). Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners *in vivo*. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 296: E473-E477.
28. García-Mazcorro José F., Garza-González Elvira, Marroquín-Cardona Alicia G., Tamayo José L. 2015. Caracterización, influencia y manipulación de la microbiota gastrointestinal en salud y enfermedad. *Gastroenterología y Hepatología*, 38:445-466. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.01.004>. <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-open-access>
29. Gardener, H., Rundek, T., Markert, M., Wright, C. B., Elkind, M. S. V, Sacco, R. L. 2012. Diet soft drink consumption is associated with an increased risk of vascular events in the Northern Manhattan study. *Journal of General Internal Medicine*, 27(9):1120-1126. <http://doi.org/10.1007/s11606-011-1968-2>
30. Gómez-Duque, Mario, Acero, Fanny. (2011). Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 20(2):74-82. http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=73206&id_seccion=3217&id_ejemplar=7307&id_revista=193
31. González-Filomeno, E. 2007. Efecto biológico de la adición de fructosa,

- sacarosa, sucralosa o aspartame al agua de beber mediante su suministro a ratas de laboratorio. Tesis para obtener el título de Químico de Alimentos, 18-84. UNAM, Facultad de Química. México, D.F. México. <http://132.248.9.195/pd2007/0622237/Index.html>
32. Guarner, F. 2007. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutrición Hospitalaria*. 22(2):14-19. Unidad de Investigación de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Vall d' Hebron. http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22s2/fisiologia2.pdf?origin=publication_detail
 33. Gupta, S., Kalra, S., Bharihoke, V., Dhurandhar, D. 2014. Sucralose induced pancreatic toxicity in albino rats: Histomorphological evidence. *Journal of Morphological Sciences*, 31(2):123-127. <http://doi.org/10.4322/jms.073614>
 34. Guzmán-Gómez, Mauricia Betzabeth. 2013. Efecto de la ingestión crónica de edulcorantes naturales y artificiales en un modelo animal en la ganancia de masa corporal a lo largo de 270 días. Tesis para obtener el título de Químico de Alimentos. UNAM, Facultad de Química. México D.F. México.
 35. Hernández-Rodríguez Manuel, Sastre-Gallegos Ana. 1999. Edulcorantes. En *Tratado de Nutrición*. P. 467. Editorial Díaz de Santos. 1ª edición. Madrid, España.
 36. Hur, K.Y., Lee, M-S. 2015. Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes & Metab. J.* 39(3):198-203.
 37. Icaza-Chávez¹⁰, M. E. (16 de abril de 2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*, 78(4):240-248, doi: 10.1016. Mérida, Yucatán, México. <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es/gut-microbiota-in-health-disease/articulo/S0375090613001468/>

¹⁰ Exclusión de ch y ll del abecedario: Se excluyen definitivamente del abecedario los signos *ch* y *ll*, ya que, en realidad, no son letras, sino dígrafos, esto es, conjuntos de dos letras o grafemas que representan un solo fonema. El abecedario del español queda así reducido a las veintisiete letras siguientes: *a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, ñ, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z*. El español se asimila con ello al resto de las lenguas de escritura alfabética, en las que solo se consideran letras del abecedario los signos simples, aunque en todas ellas existen combinaciones de grafemas para representar algunos de sus fonemas. La eliminación de los dígrafos *ch* y *ll* del inventario de letras del abecedario no supone, en modo alguno, que desaparezcan del sistema gráfico del español. Estos signos dobles seguirán utilizándose como hasta ahora en la escritura de las palabras españolas: el dígrafo *ch* en representación del fonema /ch/ (*chico* [chíko]) y el dígrafo *ll* en representación del fonema /ll/ o, para hablantes yeístas, del fonema /y/ (*calle* [kálle, káye]). La novedad consiste, simplemente, en que dejan de contarse entre las letras del abecedario. Al tratarse de combinaciones de dos letras, las palabras que comienzan por estos dígrafos o que los contienen no se alfabeticizan aparte, sino en los lugares que les corresponden dentro de la *c* y de la *l*, respectivamente. La decisión de adoptar el orden alfabético latino universal se tomó en el X Congreso de la Asociación de Academias de la Lengua Española, celebrado en 1994, y viene aplicándose desde entonces en todas las obras académicas (<http://www.rae.es/consultas/exclusion-de-ch-y-ll-del-abecedario>)

38. Jiménez-Hernández, María Elena. 2008. Estudio bibliográfico de los edulcorantes de alta potencia y su metabolismo. *Trabajo monográfico de actualización para obtener el título de Química de Alimentos*. Pp. 1-123. UNAM, Facultad de Química. México D.F. México. <http://132.248.9.195/ptd2008/agosto/0630895/Index.html>
39. Kau, Andrew L., Ahern, Philip P., Griffin, Nicholas W., Goodman, Andrew L., Gordon, Jeffrey I. 2011. Human nutrition, the gut microbiome, and immune system: envisioning the future. *Nature*, 474: 327-336 (doi: 10.1038/nature10213). <http://www.nature.com/nature/journal/v474/n7351/pdf/nature10213.pdf>
40. LaMotte, S. 2016. *Health effects of artificial sweeteners: Where do we stand?* Recuperado mayo 2, 2016, de <http://edition.cnn.com/2016/01/18/health/where-do-we-stand-artificial-sweeteners/>
41. Li, L., Ohtsu, Y., Nakagawa, Y., Masuda, K., Kojima, I. (2016). Sucralose, an activador of the glucose-sensing receptor, increases ATP by calcium-dependent and independent mechanism. *Endocrine Journal*, 63(8):715-725.
42. Lin, J., Curhan, G. C. 2011. Associations of sugar and artificially sweetened soda with albuminuria and kidney function decline in women. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(1):160–166. <http://doi.org/10.2215/CJN.03260410>
43. Mace, O.J., Affleck, J., Patel, N., Kellett, G.L. (2007). Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *The Journal of Physiology*, 582:379–392.
44. Margolskee, R. F., Dyer, J., Kokrashvili, Z., Salmon, K. S., Ilegems, E., Daly, K., Maillet E.L., Ninomiya Y., Mosinger B., Shirazi-Beechey S.P. (2007). T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na-glucose cotransporter 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences, US*, 104(38):15075–15080.
45. Martínez-Tinajero, C.M., González-Filomeno, E., García-Gómez, R.S., Salas-Garrido, G., Gracia-Mora, I., Tovar-Palacio, C., Durán-de-Bazúa, C. 2008.

- Efecto de la ingesta de endulzantes hipocalóricos con el agua de beber en ratas de laboratorio comparada con dos controles (agua con y sin azúcar). *ATAM (Asociación de Técnicos Azucareros de México, A.C.)*, 17(2):15-23.
46. Martínez, Claudia, González, Esteban, García, Rolando S., Salas, Gerardo, Constantino-Casas, Fernando, Macías, Lucía, Gracia, Isabel, Tovar, Claudia, Durán-de-Bazúa, Carmen. 2010. Effects on body mass of laboratory rats after ingestion of drinking water with sucrose, fructose, aspartame, and sucralose additives. *The Open Obesity Journal*. 2:116-124. (doi:10.2174/1876823701002010116), <https://benthamopen.com/contents/pdf/TOOBESJ/TOOBESJ-2-116.pdf>
47. Mattes, Richard D., Popkin, Barry M. 2009. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(1):1-14. doi: 10.3945/ajcn.2008.26792
48. Med.se-todo.com. 2015. *Lactosa*. Figura 2.5b. Recuperado de <http://med.se-todo.com/biolog/19756/index.html?page=2>
49. Mendoza-Curiel, Zurisadai Rosario. 2013. Identificación del efecto de los edulcorantes en botones gustativos de lengua en un modelo experimental. *Tesis para obtener el título de Cirujano Dentista*. Pp. 1-74. UNAM, Facultad de Odontología. México D.F. México. <http://132.248.9.195/ptd2014/enero/0708074/Index.html>
50. Mendoza-Pérez, Samuel. 2017. Efecto de la ingesta de diferentes edulcorantes sobre la liberación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP y su efecto sobre la lipogénesis a largo plazo. *Tesis de Maestría en Ciencias (Ciencias Químicas)*. UNAM, Facultad de Química. México D.F. México.
51. Mendoza-Pérez, Samuel, García-Gómez, Rolando S., Durán-Domínguez-de-Bazúa, María del Carmen. 2016. Glúcidos y edulcorantes artificiales como contaminantes en la dieta. Un estudio de caso para el programa de apoyo a proyectos para la innovación y mejoramiento de la enseñanza de la UNAM / Glucids and artificial sweeteners as pollutants in the diet. A case of study for the program for support to projects for innovation and improvement of

- teaching at UNAM. Trabajo presentado en el VIII Simposio Internacional de Ciencia y Tecnología de Alimentos. Villahermosa, Tabasco, México. Pub. **RD-ICUAP**. 3(1)1-15 (2017) ISSN: 2448-5829 (Online)
http://www.icuap.buap.mx/docs/revista_siete/articuloslargos/glucidos.pdf
52. Mitsutomi, Kimihiko, Masaki, Takayuki, Shimasaki, Takanobu, Gotoh, Koro, Chiba, Seiichi, Kakuma, Tetsuya, Shibata, Hirotaka. 2013. Effects of a nonnutritive sweetener on body adiposity and energy metabolism in mice with diet-induced obesity. *Metabolism*, 63(1):69-78. Department of Endocrinology and metabolism, Faculty of Medicine, Oita University.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.002>.
53. Mönckeberg-B., Fernando, Corsini-A., Gino. 2011. Microbiota intestinal, metabolismo y balance calórico. *Revista Chilena de Nutrición*, 38(4):477-481. Dirección de investigación, Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales, Laboratorio de Bacteriología Molecular, centro de Investigación Biomédica (CIB). Artículos de actualización.
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182011000400011
54. Morales, Pamela, Brignardello, Jerusa, Gotteland, Martín. 2010. La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. *Rev. Med. Chile*, 138(8):1020-1027. <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v138n8/art13.pdf> Laboratorio de Microbiología y Probióticos. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.
55. Navarro-del-Cabo, Sonia. (2016). La microbiota intestinal, un nuevo factor para prevenir la obesidad y la diabetes. (Tesis de grado de enfermería). Escuela Universitaria de Enfermería, Universidad de Cantabria. 2-34. Santander, España.
<https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8944/Navarro%20del%20Cabo%20S.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
56. Nettleton, J., Lutsey, P., Wang, Y., Lima, J., Michos, E., Jacobs, D. 2009. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and Type 2 Diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*, 32(4):688–694.

<http://doi.org/10.2337/dc08-1799>.

57. O'Brien-Nabors, L. 2011. Alternative sweeteners: An overview. *Alternative Sweeteners*. 4ta ed., pp. 1–10. CRC Press. Florida, Estados Unidos.
58. Ochoa, César. 2013. La biota intestinal, el metabolismo energético, y la diabetes mellitus. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*. 23(1):113-129.
59. Orta-Méndez-y-Sánchez, I. (2016). Evaluación de edulcorantes artificiales empleando modelos animales. Tesis para obtener el título de Química de Alimentos. UNAM, Facultad de Química. México D.F. México.
60. Ortega-Gutiérrez, Mariana Monserrat. 2010. Desarrollo de un método por cromatografía de líquidos de alta resolución CLAR para la determinación de edulcorantes naturales y artificiales (acesulfame de potasio, aspartame, sucralosa, sacarina, fructosa y sacarosa). Tesis para obtener el título de Química de Alimentos. Pp. 9-85. UNAM, Facultad de Química. México D.F. México. <http://132.248.9.195/ptb2010/octubre/0663427/Index.html>
61. Payne, A.N., Chassard, C., Lacroix, C. 2012. Gut microbial adaptation to dietary consumption of fructose, artificial sweeteners and sugar alcohols: implications for host-microbe interactions contributing to obesity. *Obes. Rev.*, 13(9):799-809. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01009.x. Epub 2012 Jun 11.
62. Pepino, M. Y., Tiemann, C. D., Patterson, B.W., Wice, B. M., Klein, S. 2013. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care*, 36:2530–2535.
63. Pepino, M.Y. 2015. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiol. Behav.*, 152:450-455. doi:10.1016/j.physbeh.2015.06.024.
64. Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., Lu, D., Wu, P., Dai, Y., Sun, X., Li, Z., Tang, A., Zhong, S., Li, X., Chen, W., Xu, R., Wang, M., Feng, Q., Gong, M., Yu, J., Zhang, Y., Zhang, M., Hansen, T., Sanchez, G., Raes, J., Falony, G., Okuda, S., Almeida, M., Le Chatelier, E., Renault, P., Pons, N., Batto, J.-M., Zhang, Z., Chen, H., Yang, R., Zheng, W., Li, S., Yang, H., Wang, J., Ehrlich, S.D., Nielsen, R.,

- Pedersen, O., Kristiansen, K., Wang, J. 2012. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490:55-60. doi:10.1038/nature11450
65. Ramírez-Mirafuentes, Alejandro. 2015. Asociación de la microbiota intestinal (Firmicutes/Bacteroidetes) con la obesidad y sus implicaciones metabólicas en población infantil mexicana. Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. Pp. 7-53. UNAM. Facultad de Química. México D.F., México.
66. Reyes-Díaz, C. A., Pérez-Rico, J. M. 2010. Efecto de la ingestión crónica de edulcorantes naturales y artificiales en un modelo animal en la ganancia de masa corporal. Tesis profesional. Química de Alimentos. UNAM. Facultad de Química. México D.F. México.
67. Riobó-Serván, Pilar, Sierra-Poyatos, Roberto, Soldo-Rodríguez, Judith. 2014. Low and no calorie sweeteners (LNCS); myths and realities. *Nutrición Hospitalaria*, 30(Suppl.2):49-55.
68. Romo-Romo, Alonso, Aguilar-Salinas, Carlos A., Brito-Córdova, Griselda X., Gómez-Díaz, Rita A., Vilchis-Valentín, David, Almeda-Valdés, Paloma. 2016. Effects of the non-nutritive sweeteners on glucose metabolism and appetite regulating hormones: Systematic review of observational prospective studies and clinical trials. *PLOS one*, 11(8):e0161264. doi:10.1371/journal.pone.0161264.
69. Sánchez-Muniz, Francisco J., Sanz-Pérez, Bernabé. (1 de July de 2016). *Diet and hydration in obesity prevention and treatment / Dieta e hidratación en la prevención y tratamiento de la obesidad. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 82(Special Issue/Número extraordinario):106-128. ISSN-e 1697-428X, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. <http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1750/1740>
70. Sánchez-Lozada, L., Tapia E., Jiménez, A., Bautista, P., Cristóbal, M., Nepomuceno, T., Soto, V., Ávila-Casado, C., Nakagawa, T., Johnson, JR., Herrera-Acosta, J., Franco, M. (2007). Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hipertensión and renal microvascular damage in

- rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 292:423-429.
71. Sanz, Y., Collado, M.C., Haros, M., Dalmau, J. 2004. Funciones metabóliconutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos. Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (CSIC). Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil. Nutrición Infantil. *Acta Pediatr. Esp.*, 62(11):520-526.
<http://www.gastroinf.es/sites/default/files/files/SecciNutri/FUNCIONES.pdf>
 72. Schiffman, S. S., Rother, K. I. 2013. Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: Overview of biological issues. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 16(7):399-451.
<http://doi.org/10.1080/10937404.2013.842523>
 73. Sekirov, Inna, Russell, Shannon L., Antunes, L., Caetano, M., Finlay, B. Brett. 2010. Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*. 90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
 74. Shankar, P., Ahuja, S., Sriram, K. 2013. Non-nutritive sweeteners: Review and update. *Nutrition*, 29(11-12):1293-1299.
<http://doi.org/10.1016/j.nut.2013.03.024>
 75. Shibamoto, T., Bjeldanes, L. F. 2009. *Introduction to food toxicology*. 2da ed. Elsevier Inc. EE.UU.
 76. Simon, B.R., Parlee, S., Learman, B., Mori, H., Scheller, E., Cawthorn, W., Niang, X., Gallagher, K., Tyrberg, B., Assadi-Porter, F., Evans, C., McDougald, O. (2013). Artificial sweeteners stimulate adipogenesis and suppress lipolysis independently of sweet taste receptors. *The Journal of Biological Chemistry*, 288(45):32475–32489.
 77. Soffritti, M., Belpoggi, F., Esposti, D., Lambertini, L., Tibaldi, E., Rigano, A.(2006). First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. *Environmental Health Perspectives*, 114(3):379-385.
 78. Soffritti, M., Belpoggi, F., Manservigi, M., Tibaldi, E., Lauriola, M., Falcioni, L., Bua, L. 2010. Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *American*

Journal of Industrial Medicine, 53(12):1197-1206.

79. Soffritti, M., Padovani, M., Tibaldi, E., Falcioni, L., Manservigi, F., Lauriola, M., Bua, F., Manservigi, M., Belpoggi, F. 2016. Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 22(1):7-17.
80. Solano, J.C., Badilla, B. 2010. Búsqueda Internet: Efectos secundarios de la Sacarina. Centro de información de Medicamentos (CIMED). Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, pp. 57-58. Dirección electrónica consultada en febrero de 2010, <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v12n1-2/art13.pdf>
81. Steinert, Robert E., Frey, Florian, Töpfer, Antonia, Drewe, Jürgen, Beglinger, Christoph. 2011. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *British Journal of Nutrition*, 105:1320-1328. doi:10.1017/S000711451000512X,
82. Suez, Jotham, Korem, Tal, Zilberman-Schapira, Gili, Segal, Eran, Elinav, Eran. 2015. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: Findings and challenges. *Gut Microbes*, 6(2):149-155.
<http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2015.1017700>
83. Suez, Jotham, Koreem, Tal, Zeevi, David, Zilberman-Schapira, Gili, Thaiss, Christoph A., Maza, Ori, Israeli, David, Zmora, Niv, Gilad, Shlomit, Weinberger, Adina, Kuperman, Yael, Harmelin, Alon, Kolodkin-Gal, Ilana, Shapiro, Hagit, Halpern, Zamir, Segal, Eran, Elinav, Eran. 2014. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 514(7521):181-186. doi:10.1038/nature13793
<http://www.nature.com/nature/journal/v514/n7521/abs/nature13793.html>
84. Swithers, S.E., Baker, C.R., Davidson, T.L. 2009. General and persistent effects of high-intensity sweeteners on body weight gain and caloric compensation in rats. *Behavioral Neuroscience*. 123(4):772-780.
85. Swithers, S.E., Sample, C.H., Davidson, T.L. 2013. Adverse effects of high-intensity sweeteners on energy intake and weight control in male and obesity-

- prone female rats. *Behavioral Neuroscience*. 127(2):262-274.
86. Swithers, Susan E. 2015. Artificial sweeteners are not the answer to childhood obesity. *Appetite*, 93:85-90.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2015.03.027>, 2-5.
 87. Tandel, Kirtida R. 2011. Sugar substitutes: Health controversy over perceived benefits. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2(4):236-243.
 88. Tappy, L., Lê, K.-A. 2015. Health effects of fructose and fructose-containing caloric sweeteners: Where do we stand 10 years after the initial whistle blowings? *Curr. Diab. Rep.*, 15:54. doi: 10.1007/s11892-015-0627-0), 1-12.
 89. Temizkan, S., Deyneli, O., Yasar, M., Arpa, M., Gunes, M., Yazici, D., Sirikei, O., Haklar, G., Imeryuz, N., Yavuz, D.G. 2015. Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(2):162-166. doi:10.1038/ejcn.2014.208. Epub 2014 Oct 1: <http://www.nature.com/ejcn/journal/v69/n2/full/ejcn2014208a.html>
 90. Vargas-Rosas, Juan Carlos. 2013. Estudio de las tendencias de consumo hacia los productos hipocalóricos. *Tesis de Maestría en Administración / Administración Industrial*, 4-103. UNAM, Programa de Posgrado en Ciencias de la Administración. México D.F., México.
 91. Vázquez-Martínez, Clotilde, de Cos-Blanco, Ana I., López-Nomdedeu, Consuelo. 2005. Parte I. Nutrientes. Hidratos de carbono. En *Alimentación y nutrición: Manual teórico-práctico*. Pp. 3-4. Buenos Aires-Madrid, Argentina-España: Díaz de Santos. <https://es.scribd.com/doc/124824513/Alimentacion-y-nutricion-Manual-teorico-practico>
 92. Wang, Q., Lin, Y., Zhang, L., Wilson, Y., Oyston, L., Cotterell, J., Qi, Y., Khuong, T., Bakhshi, N., Planchenault, Y., Browman, D., Lau, M., Cole, T., Wong, A., Simpson, S., Cole, A., Penninger, J., Herzog, H. 2016. Sucralose promotes food intake through NPY and a neuronal fasting response. *Cell Metabolism*. 24(1):75-90
 93. Weininger, Stephen J., Stermitz, Frank F. 1988. Edulcorantes naturales y artificiales. En *Química Orgánica*. Pp. 386-389. Ed. Reverté. Barcelona,

España.

https://books.google.com.mx/books/about/Qu%C3%ADmica_org%C3%A1nica.html?id=O6YvtgAtXmcC&redir_esc=y

94. Wilson, Bridgette. 2016. *La microbiota intestinal en la salud y la enfermedad*. En la Página-e: <http://www.drschaer-institute.com/es/articulo-especializado/la-microbiota-intestinal-en-la-salud-y-la-enfermedad-1205.html> (ver referencias abajo)
95. WHO. 2016. *Obesidad y 'sobrepeso'*. Nota descriptiva N°311. Junio de 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
96. Zimmet, Paul, Alberti, George, Shaw, Jonathan. 2005. Nueva definición mundial de la FID (Federación Internacional de Diabetes) del síndrome metabólico: argumentos y resultados. *Diabetes Voice*. 50(3):31-33. https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article_361_es.pdf

Referencias del texto de Wilson (2016) presentado en el Capítulo 2:

1. Blottiere, H.M., de Vos WM, Ehrlich, SD., Doré J. 2013. Human intestinal metagenomics: state of the art and future. *Curr Opin Microbiol*, 16(3):232-239.
2. Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, KS., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, DR., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., Toque, J., Lepage, P., Bertalan, M., BATTO, JM., Hansen, T., Le Paslier, D., Linneberg, A., Nielsen, HB., Pelletier, E., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., Tuner, K., Zhu, H., Yu, C., Li, S., Jian, M., Zhou, Y., Li, Y., Zhang, X., Li, S., Qin, N., Yang, H., Wang, H., Brunak, S., Doré, J., Guarner, F., Kristiansen, K., Pedersen, O., Parkhill, J., Weissenbach, J., Metal-HIT, Bork, P., Ehrlich, SD., Wang, J. 2010. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285):59-65.
3. Roberfroid, M., Gibson, GR., Hoyles, L., McCartney, Al., Rastall, R., Rowland, I., Wolvers, D., Watzi, B., Szajewska, H., Stahl, B., Guamer, F., Respondek, F., Whelan, K., Coxam, V., Davicco, MJ., Léotoing, L., Wittrant, Y., Delzenne, NM., Cani, PD., Neyrinck, AM., Meheust, A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition*, 104(S2):S1-S63.
4. Walsh, C.J., Guinane- Caitriona, M., O'Toole-Paul, W., Cotter-Paul, D. 2014. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS letters*, 588(22):4120-4130.
5. Al Omran, Y., Aziz, Q. 2014. The brain-gut axis in health and disease, in *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. Pp. 135-153. Springer.
6. De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, JB., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G., Lionetti, P. 2010. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33):14691-14696.

7. Goodrich, J.K., Waters, J.L., Poole, A.C., Sutter, J.L., Koren, O., Blekhman, R., Beaumont, M., Treuren, W.V., Knight, R., de Bell, J.T., Spector, T.D., Clark, A.G., Ley, E.R. 2014. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*, 159(4):789-799.
8. Nelson, K.E. 2011. *Metagenomics of the human body*. Springer Verlag.
9. Claesson, M.J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-R, D., de Weerd, H., Flannery, E., Marchesi, J.R., Falush, D., Dinan, T., Fitzgerald, G., Stanton, C., Van Sinderen, D., O'Conner, M., Harnedy, N., O'Connor, K., Henry, C., O'Mahony, D., Fitzgerald, A.P., Shanahan, F., Twomey, C., Colina, C., Ross, R.P., O'Toole, P.W. 2011. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement 1):4586-4591.
10. Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., Almeida, M., Arumugam, M., Batto, J.M., Kennedy, S., Leonard, P., Li, J., Burgdorf, K., Grarup, N., Jorgensen, T., Brandslund, I., Nielsen, H.M., Juncker, A.S., Bertalan, M., Levenez, F., Pons, N., Rasmussen, S., Sunagawa, S., Toque, J., Tims, S., Zoetendal, E.G., Brunak, S., Clément, K., Doré, J., Kleerebezem, M., Kristiansen, K., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., de Vos, W.M., Zucker, J.D., Raes, J., Hansen, T., Matal, H.I.T, Bork, P., Wang, J., Ehrich, S.D., Pedersen, O. 2013. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500(7464):541-546.
11. Olivares, M., Neef, A., Castillejo, G., Palma, G.D., Varea, V., Capilla, A., Palau, F., Nova, E., Marcos, A., Polanco, I., Ribes-Koninckx, C., Ortigosa, I., Izquierdo, L., Sanz, Y. 2014. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*, 64 (3): 406-417, p. gutjnl-2014-306931.
12. McLean, M.H., Diéguez, D. Jr., Miller, L.M., Joven, H.A. 2014. Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases? *Gut*, 64(2):332-341. doi: 10.1136 / p. gutjnl-2014-308514.

13. Rajilic-Stojanovic, M., Biagi, E., Heilig, H.G., Kajander, K., Kekkonen, R.A., Tims, S., de Vos, W.M. 2011. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 141(5):1792-1801.
14. Saulnier, D.M., Ringel, Y., Heyman, M.B., Foster, J.A., Bercik, P., Shulman, R.J., Versalovic, J., Verdu, E.F., Dinan, T.G, Hecht, G., Guarner, F. 2013. The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes*, 4(1):17-27.
15. Parkes, G.C., Rayment, N.B., Hudspith, B.N., Petrovsja, L., Lomer, M.C., Brostoff, J., Whelan, K., Sanderson, J.D. 2012. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 24(1):31-39.
16. Sundin, J., Rangel, I., Fuentes, S., Helkamp-de Jong, I., Hultgren-Hörnquist, E., de Vos, W.M., Brummer, R.J. 2015. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 41(4):342-351.
17. Chumpitazi, B.P., Hollister, E.B., Oezguen, N., Tsai, C.M., McMeans, A.R., Luna, R.A., Savidge, T.C., Versalovic J., Shulman R.J. 2014. Gut microbiota influences low fermentable substrate diet efficacy in children with irritable bowel syndrome. *Gut microbes*, 5(2):165-175. ISSN: 1949-0976 (Print) 1949-0984 (Online)
18. Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, M., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., Lu, D., Wu, P., Dai, Y., Sun, X., Li, Z., Tang, A., Zhong, S., Li, X., Chen, W., Xu, R., Wang, M., Feng, Q., Gong, M., Yu, J., Zhang, Y., Zhang, M., Hansen, T., Sánchez, G., Raes, J., Falony, G., Okuda, S., Almeida, M., Le Chatelier, E., Renault, P., Pons, N., Batto, J.M., Zhang, Z., Chen, H., Yang, R., Zheng, W., Li, S., Yang, H., Wang, J., Ehrlich, S.D., Nielsen, R., Pedersen, O., Kristiansen,

- K., Wang, J. 2012. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418):55-60.
19. Cotillard, A., Kennedy, S.P., Kong, L.C., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, E., Almeida, M., Quinquis, B., Levenez, F., Galleron, N., Gougis, S., Rizkalla, S., Batto, J.M., Renault, P., Doré, J., Zucker, J.D., Clément, K., Ehrlich, S.D. 2013. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 500(7464):585-588.
20. Wu, G.D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.Y., Keilbaugh, S.A., Bewtra, M., Caballeros, D., Walters, W.A., Caballero, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F.D., Lewis, J.D. 2011. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052):105-108.
21. Shen, Q., Zhao, L., Tuohy, K.M. 2012. High-level dietary fibre up-regulates colonic fermentation and relative abundance of saccharolytic bacteria within the human faecal microbiota in vitro. *European Journal of Nutrition*, 51(6):693-705.
22. Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojärvi, J., Kootte R.S, Bartelsman, J.F.W.M., Dallinga-Thie, G.M., Ackermans, M.T., Serlie, M.J., Oozeer, R., Derrien, M., Druesne, A., Van Hylckama Vlieg. J.E.T., Bloks, V.W., Groen, A.K., Heiling, H.G.H.J., Zoetendal, E.G., Strees, E.S., de Vos, W.M., Hoekstra, J.B.L., Nieuwdorp, M. 2012. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 143(4):913-916.

Artículos relacionados no citados en el texto

- [Intestinal Farnesoid X Receptor Controls Transintestinal Cholesterol Excretion in Mice](#)
Gastroenterology, Vol. 152, Issue 5

- [An Intestinal Microbiota–Farnesoid X Receptor Axis Modulates Metabolic Disease](#)
Gastroenterology, Vol. 151, Issue 5
- [Su1005 Intestinal Ultrasound Accurately Assesses Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease When Compared to Faecal Calprotectin](#)
Gastroenterology, Vol. 150, Issue 4
- [973 Human Intestinal Epithelial Host Defense Against Pathogenic Bacterial Infections is Regulated by AP Endonuclease 1 \(APE1/Ref-1\)](#)
Gastroenterology, Vol. 150, Issue 4
- [Su1190 Effect of Gastrointestinal Barrier Protection on Sepsis-Induced Changes of Intestinal Motility, Inflammation and Colonic Permeability](#)
Gastroenterology, Vol. 150, Issue 4

Artículo relacionado adicional

[Fecal Microbiota Transfer May Increase Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Diseases–Associated Bacteria](#)

Sergey R. Konstantinov, Maikel P. Peppelenbosch

Gastroenterology, Vol. 144, Issue 4

[Correction](#)

Gastroenterology, Vol. 144, Issue 1