

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Efectos de los edulcorantes no nutritivos sucralosa y estevia en personas con diabetes tipo 1 y 2

Verónica Samba^{1,3,4}, Stefania Castillo², Lissette Duarte^{1,3,5*}.

Effects of the non-nutritive sweeteners sucralose and stevia in people with type 1 and type 2

Resumen: *Introducción: El aumento global de la prevalencia de la diabetes ha generado un interés creciente en terapias alternativas, incluyendo el uso de edulcorantes no nutritivos (ENN) en reemplazo de la sacarosa. En el mercado chileno la sucralosa y la estevia son los más utilizados. Objetivo: Describir los efectos de la ingesta de estevia y sucralosa sobre los resultados metabólicos y apetito-saciedad en sujetos con diabetes DM1 y DM2, considerando la evidencia disponible. Métodos: Revisión descriptiva. Se realizó búsqueda en PubMed, WoS y Scopus utilizando los siguientes términos y palabras clave: "stevia rebaudiana", "blood glucose", "insulin", "metabolic processes", "sucralose", "diabetes type 1 and 2", "appetite" o "satiety". El análisis de los estudios seleccionados fue discrecional. Resultados: La evidencia sobre la respuesta glicémica e insulínica es variable, con algunos estudios sugiriendo beneficios en la sensibilidad a la insulina y otros reportando efectos nulos. Además, se identificó que los efectos de los ENN en los receptores de sabor dulce y la respuesta hormonal de incretinas, juegan un papel clave en la homeostasis de la glucosa. En cuanto a apetito-saciedad, los ENN podrían no tener el mismo poder saciante que la sacarosa, potencialmente estimulando el apetito y el consumo excesivo. Es fundamental destacar que la heterogeneidad en la metodología de los estudios revisados, en aspectos como el tamaño muestral, la duración, la dosis y la vía de administración de los edulcorantes, dificulta la obtención de conclusiones firmes. Conclusión: Aunque la ingesta de estevia y sucralosa ha revelado efectos beneficiosos en el metabolismo glucídico, se subraya la necesidad de llevar a cabo más investigaciones para comprender más a fondo los efectos metabólicos y sobre el apetito-saciedad, especialmente en la población con diabetes adulta y pediátrica. Palabras clave: Apetito; Diabetes tipo 1 y 2; Estevia; Glicemia; Insulinemia; Saciedad; Sucralosa.*

Abstract: *Introduction: The global increase in the prevalence of diabetes has sparked a growing interest in alternative therapies, including the use of non-nutritive sweeteners (NNS) as a substitute for sucrose. In the Chilean market, sucralose and stevia are the most widely used. Objective: To describe the effects of stevia and sucralose intake on metabolic outcomes and appetite-satiety in individuals with type 1 (DM1) and type 2 (DM2) diabetes, considering the available evidence. Methods: Descriptive review. A search was conducted on PubMed, WoS, and Scopus using the following terms and keywords: "stevia rebaudiana," "blood glucose," "insulin,"*

1. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. Escuela de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.
3. Nutricionista. Universidad de Chile. Santiago, Chile.
4. Msc, en ciencias biológicas con mención en nutrición, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
5. PhD, Nutrición y Alimentos Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Lissette Duarte / lissette.duarte@uchile.cl
Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Av. Independencia 1027, Comuna de Independencia, Santiago, Chile.

Financiamiento: Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, proyecto SOCHED 2019-04, "Efecto de la ingesta de un desayuno con y sin edulcorantes (estevia y sucralosa) sobre la respuesta glicémica postprandial y la sensación de apetito-saciedad, en sujetos con diabetes tipo 1: ensayo clínico controlado".

Conflicto de interés: Los autores no declaran conflicto de intereses.

Recibido: 29-11-2023.
Aceptado: 20-12-2023.

“metabolic processes,” “sucralose,” “diabetes type 1 and 2,” “appetite,” or “satiety.” The analysis of selected studies was discretionary. Results: Evidence regarding glycemic and insulin response is variable, with some studies suggesting benefits in insulin sensitivity and others reporting null effects. Additionally, it was identified that the effects of NNS on sweet taste receptors and the hormonal response of incretins play a key role in glucose homeostasis. Regarding appetite-satiety, NNS may not have the same satiating power as sucrose, potentially stimulating appetite and excessive consumption. It is crucial to highlight that the heterogeneity in the methodology of reviewed studies, including sample size, duration, dose, and route of administration of sweeteners, complicates drawing firm conclusions. Conclusion: Although the ingestion of stevia and sucralose has demonstrated beneficial effects on carbohydrate metabolism, there is a pressing need for further research to better understand the metabolic effects and their impact on appetite-satiety, especially in the adult and pediatric diabetic population.

Keywords: Appetite; Diabetes type 1 and 2; Glycemia; Insulinemia; Satiety; Sucralose; Stevia.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud estima que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el mundo, aumentará de 171 millones (año 2000) a 366 millones (año 2030)¹. En Chile la última Encuesta Nacional de Salud corroboró la prevalencia creciente de diabetes, que pasó de un 9,4% el año 2009 a 12,3% el 2017^{2,3}.

La American Diabetes Association (ADA) define la diabetes mellitus (DM) como un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al metabolismo intermedio presentando hiperglicemia y alteración en la homeostasis de la insulina. Dentro de estas existe la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), siendo la primera una alteración total en la secreción de insulina endógena generada por la apoptosis de las células β pancreáticas producto de la actividad autoinmune⁴. En cambio, la DM2 es un trastorno metabólico en el cual se presenta hiperglicemia producto de los defectos en la secreción de la insulina, en la acción de la insulina o en ambos⁵.

Según la ADA, las personas con diabetes deben recibir una terapia médico nutricional individualizada para lograr los objetivos del tratamiento⁶. Con respecto a la terapia nutricional la evidencia sugiere que no hay un porcentaje ideal de calorías provenientes de los hidratos de carbono (CHO), proteínas ni grasas para la población con diabetes. Por lo tanto, la distribución de macronutrientes debe basarse en la evaluación individual, patrones de alimentación, preferencias y objetivos metabólicos⁶.

El uso de edulcorantes no nutritivos (ENN) tiene el potencial de reducir la ingesta total de calorías y CHO si se sustituye la ingesta de edulcorantes calóricos por otros no calóricos, y si no se compensa con la ingesta de calorías de otras fuentes de alimentos⁷.

El número de estudios que examinan la seguridad y el

uso de ENN en las personas con diabetes son limitados. Sin embargo, estos productos son ampliamente probados y han demostrado ser seguros en estudios con animales. La Food and Drug Administration (FDA) determina su seguridad e ingesta diaria admisible (IDA)^{8,9}. Estudios llevados a cabo en niños y adultos con diabetes, encontraron que aquellos que tienen un mayor consumo de ENN, en la mayoría de los casos no superan la IDA^{10,11}.

Una revisión reciente de Cochrane indica que la evidencia sobre los efectos de los ENN en el peso corporal, la hemoglobina A1C (HbA1C) y en eventos adversos en personas con diabetes es inconclusa¹². Se considera que el uso de ENN no afecta significativamente el control glucémico, aunque los alimentos que contienen ENN pueden influir en la glicemia debido a la presencia de otros ingredientes como los CHO^{9,13}. Curiosamente, se sugiere que los ENN no ejercen el mismo poder saciante que la glucosa o la sacarosa e incluso podrían estimular el consumo excesivo y la adicción al sabor dulce¹⁴. La regulación del apetito implica la participación de diferentes factores, incluyendo hormonas gastrointestinales, nervios aferentes y la activación de receptores del sabor dulce. No obstante, se necesitan estudios adicionales para monitorear los resultados metabólicos y efectos sobre el apetito en los seres humanos, especialmente en los adultos y niños con diabetes⁹.

Actualmente, la sucralosa es el ENN más ampliamente utilizado¹⁵. En Chile, un estudio dirigido a identificar productos que contienen ENN en el mercado local encontró que la sucralosa y los glicósidos de esteviol (estevia) eran los ENN más utilizados, presentes en el 73.5% y el 39.7% de los productos alimenticios, respectivamente¹⁵.

La presente revisión tiene como objetivo describir los efectos de la ingesta de estevia y sucralosa sobre los resultados metabólicos y apetito-saciedad en sujetos con DM1 y DM2, considerando la evidencia disponible.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Metodología

El presente artículo corresponde a una revisión descriptiva. Se realizó una búsqueda no sistemática en PubMed, WoS y Scopus para identificar los artículos publicados que estudian los efectos de la ingesta de estevia y sucralosa sobre la respuesta glicémica, insulínica en humanos o animales. Se utilizaron los siguientes términos y palabras claves: stevia rebaudiana, sucralose, blood glucose, insulin, metabolic processes, diabetes type 1 and type 2, appetite and satiety. El análisis de los estudios seleccionados fue discrecional. Para esta revisión se consideraron estudios publicados hasta octubre del 2023, incluyendo artículos escritos en español e inglés.

Edulcorantes no nutritivos (ENN) presentes en productos del mercado chileno

1.1. Sucralosa

La sucralosa se produce por la cloración de la sacarosa y es un edulcorante no calórico que posee una dulzura aproximadamente 600 veces mayor que la sacarosa¹⁶. Se establece que la ingesta diaria admisible (IDA) de sucralosa es de 15 mg/kg de peso corporal al día¹⁷. El 85% de la sucralosa no se absorbe y se elimina sin cambios a través de las heces, mientras que el restante se excreta sin cambios en la orina¹⁸. El consumo de sucralosa es común en personas con diabetes, quienes a menudo recurren a ENN para reducir su ingesta de azúcares refinados¹⁹. Además, se observa que el uso de sucralosa puede ser mayor en personas con diabetes en comparación con la población general, ya que su uso actual puede estar combinado con otros edulcorantes de alta intensidad^{19,20}.

1.2. Estevia

La palabra "estevia" se refiere a toda la planta de Stevia rebaudiana Bertoni (SRB). Sólo algunos de los componentes de la hoja de estevia son dulces, como lo es el glucósido de esteviol (GE), de los cuales hay varios tipos (los más abundantes son el esteviósido y el rebaudiósido A). Los GE son hasta 300 veces más dulces que la sacarosa, no aportan calorías y pueden ser utilizados como un sustituto de la sacarosa o como una alternativa de ENN^{17,21}. Su IDA es de 4 mg/kg de peso corporal (expresados como esteviol)¹⁷.

Se han realizado estudios en humanos para documentar el metabolismo de los GE²². Los GE son hidrolizados a esteviol, por bacterias en el colon. El esteviol se absorbe, viaja a través de la vena porta y se metaboliza principalmente en el hígado para la formación de glucurónido de esteviol y después este se excreta por la orina.

Detección y efectos metabólicos del consumo de ENN

2.1. Receptores de sabor dulce

El receptor de sabor 1 (T1R), se compone de tres miembros: T1R1; T1R2; T1R3. Se ha demostrado que T1R2-T1R3, en asociación con proteína-G gustducina, se expresan en células intestinales endocrinas K y L, donde actúan como sensores del sabor dulce²³. Algunos estudios han demostrado que la

activación de T1R2-T1R3 por azúcares naturales y ENN conduce a la secreción de péptidos similares al glucagón 1 y 2 (GLP-1 y GLP-2) y a GIP. GLP-1 y GIP aumentan la secreción de insulina; GLP-2 aumenta el crecimiento intestinal y la absorción de la glucosa²³.

T1R2-T1R3 responden a ENN y parte de la respuesta metabólica posterior puede pasar por la "percepción" que tenga una persona a la carga de edulcorante. Existen respuestas distintas a la concentración de estevia, es decir a bajas concentraciones se percibe dulzor y a altas concentraciones se percibe sabor metálico²⁴. De 5 edulcorantes probados (tagatosa, sacarosa, sucralosa, eritritol, rebaudiósido A), el rebaudiósido A es el único edulcorante de amargura notable y sensaciones químicas similares, que se convierte progresivamente en intensa amargura al aumentar la concentración. En cuanto a la intensidad de dulzor percibido, los edulcorantes de carga (tagatosa, eritritol, sacarosa) tienen tasas de crecimiento de dulzura similares (pendientes >1), mientras que los edulcorantes de alta potencia (sucralosa, rebaudiósido A) arrojan tasas de dulzor mucho más planas (pendientes <1)²⁴.

La absorción intestinal de glucosa por el intestino delgado comprende la absorción activa mediada por el transportador de glucosa dependiente de sodio, SGLT1; Y el componente difusivo, mediado por la inserción transitoria del transportador de glucosa tipo 2 (GLUT-2)²⁵. Los receptores de sabor dulce y gustducina presentes en la membrana apical de las células epiteliales intestinales y entero-endocrinas, actúan como sensores de las moléculas con sabor dulce como los azúcares y edulcorantes en el lumen intestinal. La activación de estos, estimula la secreción de incretinas en las células enteroendocrinas, aumenta la expresión de SGLT-1 y el reclutamiento de GLUT-2 en la membrana apical de los enterocitos, aumentando la capacidad intestinal de absorción de glucosa y fructosa en el periodo post-prandial. Este proceso, es regulado por la insulina que se une a su receptor en el enterocito generando la reinternalización de GLUT-2 e impidiendo la inserción de GLUT-2 en la membrana apical, incluso cuando la glucosa luminal es elevada. Por tanto, la insulina atenúa la absorción transepitelial, lo que limita la magnitud de las excursiones postprandiales de glucosa en plasma²⁵. Este mecanismo es ineficiente en sujetos con diabetes, pues la acción defectuosa de la insulina, ya sea por disminución de la producción o por la resistencia del tejido, conduce a la presencia permanente de GLUT-2 funcional en la membrana apical de los enterocitos, manteniéndose una alta tasa de absorción de azúcar a pesar de que la glucosa sanguínea esté anormalmente elevada²⁵.

2.2 Respuesta Glicémica e Insulínica

Los ENN en teoría no producen efecto glicémico, sin embargo, los alimentos que contienen ENN pueden afectar la glicemia en base a otros ingredientes⁹. La Asociación Americana del Corazón y la ADA concluyeron que no hay suficiente evidencia para determinar que el uso de ENN conduce a la reducción del peso corporal y de los factores de riesgo cardiometabólicos^{7,26}. Estas conclusiones son consistentes con una revisión sistemática de edulcorantes hipocalóricos (incluidos el azúcar y polioles)

que encontró poca evidencia de que el uso de ENN conduce a reducciones en el peso corporal^{7,27}.

Tres estudios en humanos, mostraron que no hubo efecto sobre la respuesta glicémica y los niveles plasmáticos de los lípidos cuando se añadieron ENN a la dieta de adultos con diabetes en comparación con una dieta control^{28,29,30}. Por otra parte, un estudio informó que una dieta con beta-glucanos derivados de la avena más edulcorantes como la sucralosa y fructosa produjo una mejoría en el metabolismo de sujetos DM2 disminuyendo la glicemia plasmática, la HbA1c y aumentando el colesterol HDL³¹.

Estudios en humanos sin diabetes han evidenciado que la sucralosa no tiene impacto en los niveles de glucosa ni insulina sanguínea³². En sujetos sanos, la sacarosa aumenta la glicemia y ralentiza el vaciamiento gástrico, a diferencia de la sucralosa, que no estimula la liberación de insulina, manteniendo niveles de glucosa estables³³. Sin embargo, un estudio reveló que la ingesta previa de sucralosa antes de una prueba de tolerancia a la glucosa oral provocó alteraciones en la respuesta metabólica en personas con obesidad no consumidoras habituales de ENN³⁴.

Aunque la investigación en personas con diabetes es limitada, un estudio breve con 1.000 mg de sucralosa en personas con diabetes no afectó el control glicémico ni los niveles séricos de péptido-C29. En un estudio a largo plazo, la suplementación con 667 mg diarios de sucralosa durante 3 meses no alteró la HbA1c ni la glicemia de ayuno en individuos con DM2, sugiriendo una posible reducción de HbA1c30.

Los GE han demostrado aumentar la sensibilidad a la insulina en modelos de roedores y ha exhibido efectos beneficiosos en la glicemia e insulinemia en estudios humanos^{35,36,37}. Además, estudios en ratas con DM2, indican que el esteviósido, administrado por vía intravenosa u oral, tiene efectos antihiperglicémicos, insulíntrópicos y glucagonostáticos^{38,39}.

En experimentos *in vitro* con islotes pancreáticos de ratón, se evidenció que la liberación de insulina mediada por esteviósido depende de la glucosa plasmática, requiriendo concentraciones de al menos 119 mg/dL para la liberación de insulina^{40,41}. Estevia sugiere un posible papel en la regulación de la glucosa⁴². Estudios a largo plazo sobre el uso de GE en personas con DM2 han arrojado resultados mixtos, con informes que no muestran efectos significativos en la glicemia, HbA1c, presión arterial y peso corporal^{43,44}. En contraste, otro estudio indicó que la suplementación con esteviósido redujo la glicemia postprandial y potenció la secreción de insulina en pacientes con DM2, aunque no se observaron reducciones significativas en la glicemia en ayunas ni en la HbA1c^{37,45}.

Por último, un metaanálisis concluyó que al ingerir Edulcorantes de baja carga energética sola o combinada con una precarga de nutrientes, no se observan efectos agudos sobre la respuesta glicémica o insulinémica postprandial en comparación con el control⁴⁶.

2.3 Respuesta Hormonal de Incretinas

Las incretinas son un grupo de hormonas gastrointestinales que causan un aumento en la cantidad de insulina liberada de

las células β de los islotes de Langerhans después de comer. También, inhiben la liberación de glucagón de las células α de los islotes de Langerhans. Como resultado, disminuyen la velocidad de absorción de los nutrientes en el torrente sanguíneo mediante la reducción del vaciamiento gástrico y pueden reducir directamente la ingesta de alimentos. La homeostasis de la glucosa postprandial es controlada no sólo por la estimulación directa de la liberación de insulina, sino también a través de la secreción hormonal de incretinas; el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). En sujetos sanos, la contribución cuantitativa de este efecto incretina a la secreción de insulina postprandial en general ha sido estimada en 50-70%, dependiendo del tamaño de la comida y la composición⁴⁷. En contraste, una marcada reducción del efecto incretina es característica de los pacientes con DM2, lo que contribuye a la hiperglicemia postprandial en estos pacientes⁴⁸. GLP-1 y GIP pueden ejercer su efecto incretina para mejorar la secreción de insulina, lo que induce la internalización de GLUT-2 lejos de las membranas apical y basolateral⁴⁹.

Los mecanismos exactos que subyacen a la pérdida de actividad de incretina en pacientes con DM2 aún no se comprenden por completo, sin embargo, dos defectos se han descrito: En primer lugar, el efecto insulíntrópico del GIP se reduce notablemente en los pacientes con DM2 en comparación con los sujetos controles sanos (~10-20% de la respuesta normal), mientras que la estimulación de la secreción de insulina por el GLP-1 se conserva en gran parte (~60-70% de la respuesta normal). El segundo, es el defecto en el eje entero-insular reportado en pacientes con DM2 que se refiere a la secreción de GLP-1. En particular, se han encontrado niveles postprandiales de GLP-1 deficientes alrededor de ~20-30% en algunos, pero no en todos los estudios⁵⁰.

Además de sus efectos como incretinas, estos péptidos juegan un papel relevante por sus efectos en la saciedad^{51,21}. El GLP-1 generado a partir de modificaciones postraduccionales de proglucagón, en respuesta a la presencia de nutrientes en el lumen intestinal, inhibe la secreción de ácido estimulada por la ingesta de alimentos y el vaciamiento gástrico mediante estimulación vagal⁵². Además, es un mediador importante para la respuesta de la insulina postprandial⁵³.

Se ha postulado que la mayoría de los ENN no permiten tal liberación de péptidos y por tanto, teóricamente conllevan a una menor sensación de saciedad y aumento del consumo energético²¹. Así, al consumir ENN los niveles de incretinas se mantienen estables, lo que no sucede al consumir sacarosa⁵⁴. Un estudio que evaluó la suplementación de esteviósido de la planta SRB, no logró estimular la secreción de GLP-1 o GIP en pacientes con DM2³⁸. Estudios *in vitro* en islotes aislados de ratón donde se evaluó el efecto hormonal, revelaron que las diferencias en los niveles de glucagón y GLP-1 fueron insignificantes⁴¹. A pesar de lo anterior, se ha demostrado que la sucralosa estimula la secreción de GLP-1 a partir de células L de humanos *in vitro*, dependiendo de la concentración, pero no se sabe si este efecto se produce *in vivo*⁵⁵. Por otra parte, la ingesta oral de dos ENN (sucralosa más acesulfame K)

ARTÍCULO DE REVISIÓN

seguido por una prueba de tolerancia a la glucosa oral, generó un peak más alto de concentración plasmática de GLP-1, en comparación con la ingesta de agua en sujetos sanos⁵⁶. También, se ha evidenciado que la sucralosa más glucosa tienen un efecto estimulador sobre la secreción de GLP-1 en estudios in vitro a partir de células L primarias en comparación con sucralosa o glucosa sola⁵⁷. En contraposición a lo anterior, un estudio en sujetos sanos mostró que la ingesta oral de una dosis de sucralosa, que se consume en una dieta normal, no aumenta las concentraciones plasmáticas de GLP-1 ni de PYY, ni tampoco afecta los sentimientos subjetivos de apetito o la ingesta de energía en la próxima comida⁵⁸.

Apetito-Saciedad

Se discute que los ENN no poseen un poder de saciedad como la sacarosa, inclusive podrían causar la sensación de hambre estimulando a comer en exceso, además podrían estimular los receptores del gusto, creando adicción al sabor dulce³³. Al parecer, la disociación de la sensación del sabor dulce y el aporte calórico deficiente producido por los edulcorantes podría condicionar un incremento en el apetito (deseo de ingerir alimento), dando lugar a un mayor consumo energético y ganancia de peso. Esta hipótesis de condicionamiento operativo (Modelo Pavlov) ha podido demostrarse en modelos animales^{31,59}.

Se plantea que los mecanismos por los cuales los edulcorantes pueden modular el apetito serían: estimulación de la fase cefálica, efectos nutritivos y osmóticos, respuesta de péptidos gastrointestinales, palatabilidad, alteración de la microbiota intestinal, compensación excesiva de las calorías no aportadas por los edulcorantes, activación de los sistemas de recompensa, aprendizaje con refuerzo positivo por el sabor dulce²¹.

Un ensayo controlado aleatorio examinó los efectos del uso de la sucralosa sobre el balance energético en adultos. El uso de sucralosa, ya sea en una dieta restringida en energía o ad libitum afectó el balance energético global sólo cuando la sucralosa fue sustituida por alimentos de alta energía o bebidas^{35,60}. Otro estudio transversal con una muestra pequeña de sólo mujeres indicó que la sucralosa no afecta el apetito en adultos³⁵. Para la estevia, no obstante, se informaron hallazgos contradictorios en tres estudios. El primer estudio describió que los sujetos normopeso y obesidad que consumían aspartamo o estevia no compensaban excesivamente durante las comidas subsiguientes y mostraban niveles de saciedad similares a los que consumían sacarosa⁴³. El segundo estudio con individuos sanos indicó que el hambre subjetivo y el deseo de comer eran menores después de la ingestión de estevia que después de una carga de agua, sin impacto en el consumo posterior de pizza o en los niveles de glucosa posprandial⁶¹. En el tercer estudio, una bebida con estevia redujo significativamente la ingesta total de energía en sujetos saludables en comparación con el agua, mientras que no se observaron diferencias con bebidas calóricas (maltodextrina, glucosa y sacarosa)⁶². Sumado a esto, recientemente demostramos que la ingestión de estevia antes de una prueba de tolerancia oral a la glucosa

en sujetos con resistencia a la insulina resultó en que tanto la estevia como la D-tagatosa afectaron el apetito, observándose una mayor saciedad a los 60 minutos postcarga⁶³.

Conclusiones

Esta revisión descriptiva contribuye al conocimiento actual sobre la sucralosa y la estevia, en lo que respecta a sus efectos sobre los parámetros fisiológicos en individuos con diabetes. En términos de la respuesta glicémica e insulínica algunos estudios reportan que los ENN no tienen un impacto significativo en los niveles de glucosa e insulina, mientras otros sugieren que ciertos ENN podrían influir en la glicemia y la secreción de insulina en individuos con diabetes. Es así como se evidencia que la sucralosa pareciera mantener niveles estables de glucosa sin estimular la liberación de insulina, mientras que la estevia ha mostrado resultados contradictorios en distintos estudios, algunos apuntando hacia una posible reducción de la glicemia y por ende mejoría los niveles de insulina. Respecto a la regulación del apetito y la saciedad, algunas investigaciones indican que los edulcorantes no influyen en la sensación de plenitud, mientras que otras se sugiere que podrían estimular el apetito o incluso conducir a una mayor ingesta de alimentos. Además, se debate si el estímulo del sabor dulce por parte de los ENN podría incrementar la preferencia por alimentos dulces contribuyendo al aumento del consumo energético. Adicionalmente, esta revisión muestra que las incretinas, son clave en la homeostasis de la glucosa, pero que los sujetos con DM2 muestran defectos en GIP y GLP-1. La mayoría de los ENN no estimulan su liberación, lo que teóricamente podría disminuir la sensación de saciedad y aumentar el consumo energético. Estudios con ENN como sucralosa y esteviósido han demostrado respuestas variadas en la secreción de GLP-1. Por ende en un entorno no regulado, los sujetos podrían consumir más energía, lo que podría llevar a un aumento de peso.

Lo anterior da cuenta de la necesidad de llevar a cabo más investigaciones sobre todo en población humana con diabetes, con el objetivo de comprender completamente los efectos de estos edulcorantes en la regulación metabólica, la saciedad y el apetito en esta población.

Referencias

1. World Health Organization. *Diabetes Programme, Country and regional data*. 2009. http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/ (Consultado el 14 de marzo de 2015).
2. Ministerio de Salud de Chile. *Encuesta Nacional de Salud 2009-2010*. Santiago de Chile; 2010. <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>. (Consultado el 14 marzo de 2015).
3. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). *Encuesta Nacional de Salud 2016-2017*. Santiago de Chile; 2017.
4. American Association of Diabetes. *Standards of medical care in Diabetes 2020*. *Diabetes Care*. 2020 (January); 43: 135-149.
5. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 1): S67-S74.
6. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes 2015*. *Diabetes Care* 2015; 38: S8-S16.
7. American Diabetes Association. *Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults with Diabetes*. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1): S120- S143.

8. Position of the American Dietetic Association: Use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc*. 2004; 104: 255-275. <http://fnic.nal.usda.gov/food-composition/nutritive-and-nonnutritive-sweetenerresources>. National Agricultural Library, Food and Nutrition Information Center.
9. Franz MJ, Powers A, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 1852-1859.
10. Garnier-Sagne I, Lebland JC, Verger P. Calculation of the intake of three intense sweeteners in young insulin-dependent diabetics. *Food Chem Toxicol* 2001; 7: 745-749.
11. Cullen M, Nolan J, Cullen M, Moloney M, Kearney J, Lambe J, et al. Effect of high levels of intense sweetener intake in insulin dependent diabetics on the ratio of dietary sugar to fat: A case-controlled study. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 336-341.
12. Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, Ferenci T, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 25; 5(5): CD012885. doi: 10.1002/14651858.CD012885.pub2. PMID: 32449201; PMCID: PMC7387865.
13. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2017 Aug; 88: 22-33.
14. Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2009 Apr; 296(4): G735- G739.
15. Sombra V, López-Arana S, Cáceres P, Abrigo K, Collinao J, Espinoza A, Valenzuela S, Carvajal B, Prado G, Peralta R, Gotteland M. Overuse of Non-caloric Sweeteners in Foods and Beverages in Chile: A Threat to Consumers' Free Choice? *Front Nutr*. 2020 Jun 17; 7: 68. doi: 10.3389/fnut.2020.00068.
16. Melis MS, Rocha ST, Augusto A. Steviol effect, a glycoside of *Stevia rebaudiana*, on glucose clearances in rats. *Braz J Biol*. 2009; 69: 371-374.
17. Durán S, Córdón K, Rodríguez María del Pilar. Edulcorantes no nutritivos, riesgos, apetito y ganancia de peso. *Rev Chil Nutr* 2013; 40(3): 309-314.
18. Grotz VL, Munro IC. An overview of the safety of sucralose. *Regul Toxicol Pharmacol* 2009; 55(1): 1-5.
19. M. Toeller. Diet and diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1993; 9: 93-108.
20. Submissions to FDA: McNeil Specialty Products Company Food Additive Petition 7A3987 (Sucralose), 1987-1997. Available through Freedom of Information (FOI) and through McNeil Nutritionals, formerly McNeil Specialty Products Company.
21. García-Almeida JM, Casado Fdez Gracia M^a, García Alemán J. Una visión global y actual de los edulcorantes: aspectos de regulación. *Nutr. Hosp* 2013; 28 (4): 17-31.
22. Gardana C, Simonetti, Canzi E, Zanchi R, Pietta P, et al. Metabolism of Stevioside and Rebaudioside A from *Stevia Rebaudiana* extracts by Human Microflora. *J Ag Food Chem* 2003; 51(2): 6618-6622.
23. Shirazi-Beechey SP, Daly K, Al-Rammahi M, Moran AW, Bravo D. Role of nutrient-sensing taste 1 receptor (T1R) family members in gastrointestinal chemosensing. *Br J Nutr* 2014; 111(1): S8-S15.
24. Fujimaru T, Park JH, Lim J. Sensory characteristics and relative sweetness of tagatose and other sweeteners. *J Food Sci* 2012; 77(9): S323- S328.
25. Kellett GL, Brot-Laroche E, Mace OJ, Leturque A. Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2. *Annu Rev Nutr* 2008; 28: 35-54.
26. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, et al. American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the American D. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2012; 126(4): 509-519.
27. Wiebe N, Padwal R, Field C, Marks S, Jacobs R, Tonelli M. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Med* 2011; 9: 123.
28. Cooper PL, Wahlquist ML, Simpson RW. Sucrose versus saccharin as an added sweetener in non-insulin-dependent diabetes: Shortand medium-term metabolic effects. *Diabetic Med* 1988; 5: 676-680.
29. Mezitis NH, Maggio CA, Koch P, Quddoos A, Allison DB, Pi-Sunyer FX. Glycemic effect of a single high oral dose of the novel sweetener sucralose in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 1004-1005.
30. Grotz VL, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamooh H, Trout JR, et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 1607-1612.
31. Reyna N, Cano C, Bermudez VJ, Medina MT, Souki AJ, Ambard M, et al. Sweeteners and beta-glucans improve metabolic and anthropometrics variables in well controlled type 2 diabetic patients. *Am J Therapeutics* 2003; 10: 438-443.
32. Submissions to FDA: McNeil Specialty Products Company Food Additive Petition 7A3987 (Sucralose), 1987-1997. Available through Freedom of Information (FOI) and through McNeil Nutritionals, formerly McNeil Specialty Products Company.
33. Jing MA, Bellon M, Wishart J, Young R, Blackshaw A, Jones K, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J of Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: 735-739.
34. Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2530-2535.
35. Chang JC, Wu MC, Liu IM, Cheng JT. Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats. *Hormone and Metabolic Research* 2005; 37: 610-616.
36. Curi R, Alvarez M, Bazotte RB, Botion LM, Godoy JL, Bracht A. Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult humans. *Braz J Med Biol Res* 1986; 19(6): 771-774.
37. Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2004; 53: 73-76.
38. Jeppesen PB, Gregersen S, Alstrup KK, Hermansen K. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: Studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Phytomedicine* 2002; 9: 9-14.
39. Jeppesen PB, Gregersen S, Rolfsen SE, Jepsen M, Colombo M, Agger A, et al. Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rat. *Metabolism* 2003; 52: 372-378.
40. Jeppesen PB, Gregersen S, Poulsen CR, Hermansen K. Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin:actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitiveK⁺ channel activity. *Metabolism* 2000; 49(2): 20.
41. Usami M, Seino Y, Takai J, Nakahara H, Seino S, Ikeda M, et al. Effect of cyclamate sodium, saccharin sodium and stevioside on arginine-induced insulin and glucagón secretion in the isolated perfused rat pancreas. *Horm Metab Res* 1980; 12: 705-706.
42. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geisselman P, et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite* 2010; 55: 37-43.
43. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as a sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive individuals with type 1 and type 2 diabetes. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 51: 37-41.
44. Maki KC, Curry LL, Reeves MS, Toth PD, McKenney JM, Farmer MV. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(7): S47-S53.
45. Jeppesen PB, Barriocanal L, Meyer MT, Palacios M, Canete F, Benitez S, et al. Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with type 2 diabetes: A long-term randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2006; 49(1): 511-512.
46. Greyling A, Appleton KM, Raben A, Mela DJ. Efectos glucémicos e insulinémicos agudos de los edulcorantes de baja energía: Una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados. *Am J Clin Nutr*. 2020 octubre 1; 112(4): 1002-1014. doi: 10.1093/ajcn/nqaa167. PMID: 32672338.
47. Shuster LT, Go VLW, Rizza RA, O'Brien PC, Service FJ. Incretin effect due to increased secretion and decreased clearance of insulin in normal humans. *Diabetes* 1988; 37: 200-203.
48. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29(1): 46-52.
49. Tobin V, Le Gall M, Fioramon Tobin V, Le Gall M, Fioramonti X, Stolarczyk E, Blazquez AG, Klein C, et al. Insulin internalizes GLUT2 in the enterocytes of healthy but not insulin-resistant mice. *Diabetes* 2008; 57: 555-562.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

50. Vollmer K, Holst JJ, Baller B, Ellrichmann M, Nauck MA, Schmidt WE, et al. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* 2008; 57(3): 678-687.
51. Gutzwiller JP, Göke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handschin D, et al. Glucagon-like peptide-1: A potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999; 44(1): 81-86.
52. Torrealba F. Mecanismos de control de la ingesta de alimentos. En: Brunser O, Cruchet S, Gotteland M, Editores. *Fisiología gastrointestinal y nutrición*. Santiago, Chile: Editorial Nestlé Chile S.A. 2013 p. 259-266.
53. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, Halseth AE, Nanayakkara N, Nielsen LL, et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin EndocrinolMetab* 2005; 90(11): 5991-5997.
54. Yukihiro F, Rhonda D, Speck M, Asadi A, King D, Webber T, et al. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweetener in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: 473-479.
55. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15069-15074.
56. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Ingestion of diet soda before a glucose load augments GLP-1 secretion. *Diabetes Care* 2009; 32: 2184-2186.
57. Reimann F, Habib AM, Tolhurst G, Parker HE, Rogers GJ, Gribble FM. Glucose sensing in L cells: A primary cell study. *Cell Metab* 2008; 8: 532-539.
58. Ford HE, Peters V, Martin NM, Sleeth ML, Ghatei MA, Frost GS, et al. Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(4): 508-513.
59. Swithers SE, Martin AA, Davidson TL. High-intensity sweeteners and energy balance. *Physiol Behav* 2010; 100(1): 55-62.
60. Rodearmel SJ, Wyatt HR, Stroebele N, Smith SM, Ogden LG, Hill JO. Small changes in dietary sugar and physical activity as an approach to preventing excessive weight gain: the America On the Move family study. *Pediatrics* 2007; 120: 869-879.
61. Farhat G, Berset V, Moore L. Effects of Stevia Extract on Postprandial Glucose Response, Satiety and Energy Intake: A Three-Arm Crossover Trial. *Nutrients*. 2019 Dec 12; 11(12): 3036.
62. Stamataki NS, Scott C, Elliott R, McKie S, Bosscher D, McLaughlin JT. Stevia Beverage Consumption prior to Lunch Reduces Appetite and Total Energy Intake without Affecting Glycemia or Attentional Bias to Food Cues: A Double-Blind Randomized Controlled Trial in Healthy Adults. *J Nutr*. 2020 May; 150(5): 1126-1134.
63. Samba V, Vicuña IA, Priken KM, Luna SL, Allendes DA, Godoy PM, et al. Acute responses of stevia and d-tagatose intake on metabolic parameters and appetite/satiety in insulin resistance. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Jun; 49: 217-224.