

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“MONK FRUIT (SIRAITIA GROSVENORII) COMO EDULCORANTE
NATURAL NO CALÓRICO PARA PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2”**

POR

DRA. ADRIANA GABRIELA RÍOS ORTEGA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

ENERO, 2023

**“Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*) como edulcorante natural
no calórico para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2”**

Aprobación de la tesis:



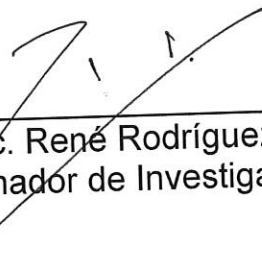
Dr. Fernando Javier Lavallo González
Director de tesis



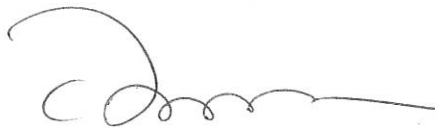
Dr. Leonardo Guadalupe Mancillas Adame
Co-Director de tesis



Dr. Fernando Javier Lavallo González
Coordinador de Enseñanza y
Profesor Titular del Programa



Dr. med. MSc. René Rodríguez Gutiérrez
Coordinador de Investigación



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia, especialmente a mis padres por el apoyo que me han dado durante todo este proceso.

A mis profesores por sus enseñanzas y apoyo durante mi formación profesional.

Un agradecimiento especial al Dr. Fernando Lavalle y al Dr. Leonardo Mancillas por su apoyo y orientación para la realización de este proyecto.

Adriana Gabriela Ríos Ortega

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	7
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	7
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	8
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	19
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	22
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	25

Capítulo IX

9. ANEXOS	29
9.1 Tablas	29
9.2 Figuras	32
9.3 Cuestionarios	35

Lista de Abreviaturas.

- **CTGO:** Curva de tolerancia a la glucosa oral.
- **DM:** Diabetes Mellitus.
- **DMT2:** Diabetes Mellitus tipo 2.
- **ENC:** Edulcorante no calórico.
- **EVA:** Escala visual análoga.
- **HbA1c:** Hemoglobina glucosilada A1c.
- **IMC:** Índice de masa corporal.

RESUMEN

Introducción. La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad cada vez más común, siendo de las principales causas de mortalidad y reducción de la esperanza de vida. Una de las estrategias para prevención y control de la DM es moderar el consumo de alimentos con alto contenido de carbohidratos. Los edulcorantes no nutritivos (ENC) se utilizan como auxiliares en la reducción de la ingesta de azúcares simples. La *Siraitia grosvenorii* o “fruta del monje” originaria de China, es un ENC aprobado para su uso en alimentos, tiene un efecto edulcorante hasta 500 veces mayor que la sacarosa. Los compuestos responsables del efecto edulcorante son los mogrósidos los cuales no se absorben en el tracto gastrointestinal superior y no aportan calorías a nuestra dieta. **Objetivo.** Comparar la respuesta glucémica entre el azúcar común y Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y sujetos sanos. **Material y métodos.** Estudio comparativo, prospectivo aleatorizado, controlado. A cada uno de los participantes se les realizaron dos CTGO con 15-30 días de diferencia entre ellas. Posterior a un ayuno de 8 horas se administró una bebida de 250 ml con saborizante sabor limón endulzada con 75g de glucosa o 0.51g de extracto de fruta del monje al 20%, se midieron niveles de glucosa al minuto 0, 30, 60, 90 y 120. El edulcorante a utilizar se asignó de manera aleatorizada en su primer visita, utilizando el contrario en su segunda visita. Se les realizó una escala de apetito previo y posterior al procedimiento. **Resultados.** Se incluyeron 29 individuos del grupo control y 26 individuos del grupo con DMT2. La media de edad fue de 29 años (IQR 26-31) y

50 años (IQR 37-55) siendo mujeres el 48% y 61%, respectivamente. La media de IMC fue de 25 kg/m² (IQR 21-27) en el grupo control y de 34.1 kg/m² (IQR 32-38) en el grupo de DM2. En ambos grupos los niveles de glucosa a los 30, 60, 90 y 120 min y AUC fueron significativamente menores con la CTGO con Monk Fruit vs Sacarosa. **Conclusiones.** El extracto de la fruta del monte no aumenta los niveles de glucosa posterior a su ingesta tanto en pacientes sanos como en pacientes con DM2, por lo que pudieran ser una alternativa segura como sustituto de edulcorante de alimentos en este grupo de pacientes.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad cada vez más común y uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial, actualmente es una de las principales causas de mortalidad y reducción de la esperanza de vida. Su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, en 2017 (Global Burden of Disease Study 2017) (1) reportó una prevalencia global de Diabetes Mellitus de 476 millones de habitantes. La Federación Internacional de Diabetes (2) proyectó un aumento a 693 millones para 2045 si no se adoptan métodos de prevención eficaces. En México según la Encuesta Nacional de Salud 2018 existen 8.6 millones de habitantes con diagnóstico de Diabetes (3).

Una de las principales estrategias para prevención y control de la diabetes es moderar el consumo de alimentos con alto contenido calórico y de carbohidratos. Los edulcorantes no nutritivos se utilizan como auxiliares en la reducción de la ingesta de azúcares simples debido a su bajo aporte calórico (4), siendo una alternativa de reemplazo a corto plazo para pacientes que consumen alimentos o bebidas endulzadas con regularidad (5).

Los edulcorantes no calóricos (ENC) o no nutritivos aprobados por la *Food and Drug Administration FDA* (6) de EE.UU son Acesulfame K, Sacarina, Sacarosa, Glucósidos de Esteviol (Stevia) y el extracto de *Siraitia grosvenorii* (Luo Han Guo o Monk Fruit).

La *siraitia grosvenorii*, comúnmente conocida como “fruta del monje” o “luo han guo”, es una enredadera perenne de la familia de las Cucurbitaceae originaria de la parte sur de China, donde se ha utilizado como ingrediente alimentario durante más de 300 años. En la década de 1990, la FDA de China aprobó el luo han guo como edulcorante de alimentos y como sustituto de los edulcorantes en alimentos saludables para pacientes con obesidad y diabetes. (7)

El efecto edulcorante de los componentes de *S. grosvenorii* es hasta 500 veces mayor que el de la sacarosa o azúcar común. Los compuestos responsables del efecto edulcorante son triterpenos de tipo cucurbitano glucosilados, los mogrósidos. Estos compuestos se caracterizan por un armazón de cuatro anillos y varios restos de azúcar en la posición C-3 y C-24. El número de unidades de glucosa adjuntas se expresa mediante números romanos en el nombre del compuesto, con un máximo informado de siete restos de azúcar, siendo el principal componente el mogrósido V. (7)

Los mogrósidos no se absorben en el tracto gastrointestinal superior y no aportan calorías a nuestra dieta. En su recorrido por el tracto gastrointestinal, en el intestino grueso es degradado por diversas enzimas hacia otros metabolitos, principalmente mogrol para ser excretado por la heces, una pequeña porción es absorbido en el sistema porta y posteriormente excretado mediante vías urinarias como monogrósido V. (8).

Existe poca información sobre el uso de monk Fruit o *S. grosvenorii* en humanos. SL Tey et al fueron los primeros en elaborar un estudio en el que

compararon edulcorantes artificiales vs naturales incluidos la fruta del monte con sacarosa 65g. Se incluyeron 34 pacientes de 21-50 años con IMC normal sin enfermedad metabólica. Se compararon aspartame, Monk Fruit, Stevia y sacarosa. De manera aleatoria se dio a cada participante una bebida con cada uno de los edulcorantes y posterior recibieron una alimento ad libitum. Se midieron niveles de glucosa e insulina durante 15 minutos durante la primer hora y posterior cada 30 minutos por dos horas. No se encontró diferencia significativa con los niveles de glucosa ($p=0.960$) e insulina ($p=0.216$) entre los 4 edulcorantes, ni aumento en la compensación calórica. (9)

Ten et al, elaboraron un estudio cruzado aleatorizado doble ciego cuyo objetivo era evaluar el efecto de los niveles promedio de glucosa de 24 horas sobre el consumo de bebidas endulzadas con ENC artificiales (aspartame 0.44g), naturales (Monk fruit 0.63g y Stevia 0.33g) y sacarosa 65g en 500ml de agua. Se incluyeron 10 hombres de edad 26 ± 3.8 años e IMC 21 ± 1.7 . Se administró una bebida endulzada con cada uno de los edulcorantes en diferentes sesiones, seguidos de alimento ad libitum para valorar compensación calórica. Se midió la glucosa intersticial mediante un sistema de monitoreo continuo de glucosa. En cuanto al perfil de glucosa de 24 horas se observó un patrón diferente de respuesta glucémica entre sacarosa y los ENC posterior al consumo de las bebidas endulzadas. En el grupo de sacarosa hubo un pico alto de concentración de glucosa 5 minutos posterior al consumo de la bebida con disminución a los 35 minutos mientras que con los ENC hubo una elevación aguda posterior al alimento. Las concentraciones de glucosa no fueron mayores entre ninguno de los grupos posterior a 2 horas y permaneció similar durante el

día. No hubo diferencia significativa entre la media de glucosa de 24 horas, iAUC (área incremental bajo la curva) y AUC (área bajo la curva) total ni variabilidad glucémica en 24 horas de los diferentes grupos. (10)

Por último Arddie Gangoso y colaboradores, realizaron un estudio cuyo objetivo era comparar la respuesta en los niveles de glucosa posterior a la ingesta de cantidades similares de azúcar blanca y Monk Fruit. Incluyeron 12 pacientes entre 18 y 25 años sin antecedente de DM, se analizaron muestras de glucosa basal y a los 15,30,45,60,90 y 120 min posterior a la ingesta del edulcorante. Se observó que el azúcar blanca tuvo un aumento significativo de los niveles de glucosa desde su basal, mientras que con el Monk Fruit no hubo una diferencia significativa. (11)

HIPÓTESIS

Alternativa: Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*) no eleva los niveles de glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus.

Nula: Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*) eleva los niveles de glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

- Comparar la respuesta glucémica entre el azúcar común y Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*) en pacientes con Diabetes Mellitus y sujetos sanos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar el tiempo de respuesta glucémica máxima posterior al consumo de Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*)
- Determinar los cambios en el apetito entre azúcar común (Sacarosa) y Monk Fruit (*S. grosvenorii*)

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio comparativo, prospectivo aleatorizado, de casos y controles.

Lugar en donde se realizó el estudio

Consulta del servicio de Endocrinología, Hospital Universitario "Dr. José E. González"

Población de estudio

Individuos mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que acudan a la consulta e individuos mayores de 18 años sin diabetes mellitus.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Grupo 1

- Criterios de inclusión:
 - Mayores de 18 años.
 - Género indistinto.
 - Sin Diabetes Mellitus.
- Criterios de exclusión:
 - Glucometría capilar inicial >100 mg/dl.
 - Pacientes embarazadas.
- Criterios de eliminación:
 - Que no concluyan el protocolo de estudio.

Grupo 2

- Criterios de inclusión:
 - Mayores de 18 años.
 - Diabetes Mellitus tipo 2.
 - HbA1c 7.0-10.0%.
 - Género indistinto.
 - Sin complicaciones crónicas de la diabetes mellitus.
 - Sin enfermedad aguda (infecciones, cetoacidosis diabética).
- Criterios de exclusión:
 - Glucometría capilar inicial >200 mg/dl.
 - Tratamiento DM con insulina.

- Pacientes embarazadas.
- Criterios de eliminación:
 - Que no concluyan el protocolo de estudio.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo.	Edad en años cumplida al momento del estudio.	Cuantitativa
Sexo	Condición orgánica que diferencia al hombre de la mujer.	1. Hombre 2. Mujer	Cualitativa nominal
Diabetes Mellitus 2	Enfermedad metabólica crónica degenerativa que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre	1. Presente 2. Ausente	Cualitativa nominal
Medicamentos para DMT2.	Medicamentos hipoglucemiantes que se utilizan para el tratamiento de DM2.	1. Metformina 2. iSGLT2 3. aGLP-1 4. IDPP4 5. Sulfonilurea 6. Tiazolidinediona	Cualitativa nominal

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
IMC	Indicador de la relación entre el peso y la talla. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2).	1. Bajo 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad grado 1 5. Obesidad grado 2 6. Obesidad grado 3	Cualitativa nominal
Circunferencia cintura	Medida antropométrica utilizada en la práctica clínica para valorar la grasa visceral.	Punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca en el paciente de pie y en espiración. (cm)	Cuantitativa
Circunferencia cadera	Medida antropométrica	Punto más ancho de los glúteos. (cm)	Cuantitativa
HbA1C	Análisis de sangre que indica el nivel promedio de glucosa en la sangre de los últimos dos o tres meses.	Porcentaje de proteínas de la hemoglobina en la sangre que están cubiertas por glucosa (glucosilada)	Cuantitativa

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

- Se reclutaron pacientes en la Consulta del servicio de Endocrinología, Hospital Universitario "Dr. José E. González" individuos de 18 años o más con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que acudan a la consulta e individuos de 18 años o más sin diabetes mellitus.
- **Obtención de consentimiento informado.** Una vez terminada la consulta por la cual el paciente acudió al servicio, se invitó a cada individuo a participar en el estudio, se explicó de manera detallada el objetivo del estudio y cada uno de los procedimientos a los que se sometió, así como sus potenciales riesgos y beneficios. Se dió el tiempo necesario para que el paciente entienda toda la información, se dió libertad de que exponga todas sus dudas las cuales fueron aclaradas, una vez asegurada la correcta comprensión de toda la información y la aceptación verbal a participar, se le dió el formato de consentimiento informado para ser firmado por el sujeto de investigación, y se le entregó un duplicado del mismo. Todo el proceso de obtención de consentimiento informado, y sólo este, fue presenciado por dos testigos ajenos al estudio, los cuales también firmaron el consentimiento informado. Cada sujeto reclutado en nuestro estudio ya sea caso o control correspondiente, fue identificado mediante el uso de iniciales de su nombre completo, así como un número asignado al momento de su inclusión. Toda la información obtenida quedó en el expediente clínico de los pacientes y en la base de datos.

- Una vez el sujeto de investigación aceptó y firmó el consentimiento informado, se realizó una historia clínica completa y exploración física que incluyeron:
 - Datos demográficos: Sexo, edad.
 - Comorbilidades: Cualquier enfermedad que esté presente desde el inicio del estudio, incluidos datos de neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética.
 - Medicamentos: Cualquier medicamento que se utilice desde el inicio del estudio.
 - Medidas antropométricas: Peso, talla, diámetro de cintura, diámetro cadera, tensión arterial.
 - Paraclínicos: Se evaluó Hemoglobina glucosilada (HbA1C), microalbuminuria.
- Se programaron 2 visitas para cada individuo del estudio con un tiempo de entre 15 y 30 días entre cada visita con duración de 2.5 horas.
- Se realizó a cada individuo un total de 2 curvas de tolerancia (CTOG) de 2 horas, una en cada visita una con glucosa (sacarosa) y otra con extracto de Monk Fruit.
- Para garantizar seguridad del procedimiento hacia los pacientes con DMT2, previo al inicio de cada prueba se realizó una glucometría capilar, en caso de glucosa mayor o igual a 200 mg/dL se excluiría al individuo del estudio por motivos de seguridad del sujeto en investigación.
- Durante cada procedimiento se monitorizó sobre presencia de náusea, vómito, dolor abdominal, alteración del estado de alerta, entre otros. En

caso de que se presentara algunos de los síntomas mencionados, durante o posterior a la CGTO el individuo recibiría la atención requerida.

- Se solicitó a los participantes un ayuno de 8 horas y suspender el antidiabético oral el día de cada visita.
- En cada una de las visitas se realizó una glucometría capilar inicial y en caso de glucosa <100 mg/dl (grupo 1) o <200 mg/dl (grupo 2) se procedió a continuar con el estudio. El orden del edulcorante utilizado en la bebida en la primer visita se seleccionó de manera aleatorizada mediante sobre sellado, ni el paciente ni el reclutador fueron conocedores del edulcorante utilizado al momento del estudio, en su segunda visita se dió el edulcorante restante. El personal de laboratorio encargado de realizar el procedimiento fueron la única persona con conocimiento de la sustancia utilizada en las visitas del paciente. Previo a iniciar el procedimiento se recolectaron muestras de sangre para la medición de glucosa basal (min 0) y se solicitó a los participantes calificar su apetito mediante una Escala Visual Análoga en el cual cada participante marcó sobre una línea de 0 mm (Nada en absoluto) a 100 mm (Si, bastante) sobre 1) ¿Qué tan hambriento se siente?, 2) ¿Qué tan satisfecho se siente?, 3) ¿Qué tan lleno se siente?, 4) ¿Qué tanto cree que puede comer en este momento?, 5) ¿Le gustaría comer algo dulce?, 6) ¿Le gustaría comer algo sabroso?, 7) ¿Le gustaría comer algo salado? Y 8) ¿Le gustaría comer algo grasoso?. Posteriormente se administró al individuo en un recipiente cubierto, una bebida de 250 ml con saborizante sabor limón endulzada con 75g de glucosa o su equivalente de extracto de fruta del monje (0.51g), y se obtuvieron muestras de

sangre mediante punción venosa al minuto 30, 60, 90 y 120 posterior a la ingesta de la bebida para medición de glucosa sanguínea mediante un ensayo Espectrofotométrico por técnica de glucosa oxidasa (equipo Espectrofotómetro marca Byosystems modelo BTS350). Una vez terminada la CTGO se realizó la segunda Escala Visual Análoga del Apetito.

Ético

Se decidió realizar CTGO a los pacientes con fines fisiológicos, para valoración y comparación de la excursión de la glucosa posterior a la ingesta de cada uno de los edulcorantes y así poder demostrar el probable beneficio que se pudiera obtener con el uso de extracto de Monk Fruit como edulcorante natural para bebidas y/o alimentos. Consideramos ético el estudio ya que se impondrán filtros de seguridad previamente explicados, como la exclusión del individuo en caso de que se encuentren con algún cuadro clínico agudo y la valoración de la glucosa previo al inicio de cada una de las curvas de tolerancia a realizar, con el fin de proteger al individuo y evitar poner en riesgo a cada uno de los participantes y por el contrario obtener información que pudiese ser beneficiosa en un futuro para la población con DM.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Valor K	7.9
Sigma 1	0.09
Sigma 2	0.13

Valor μ_1	4.9
Valor μ_2	4.8

$$n = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Dentro de la literatura se encontró el estudio de SL Tey et al.(1) en el que se comparan los niveles promedio de glucosa durante 24 horas en pacientes normoglucémicos utilizando sacarosa y Monk Fruit. En los de sacarosa se logra una glucosa promedio de 4.8 mmol/L con una desviación estándar de 0.09, y en los de Monk Fruit se alcanza una de 4.9 mmol/L con una desviación estándar de 0.13. A partir de estos datos, se decide usar la fórmula para el cálculo de una muestra para comparar dos medias, con un nivel de significancia del 0.05, y un poder del 80%. El resultado arrojado fue de una muestra mínima de 20 participantes por cada uno de los 2 grupos.

Análisis estadístico

Para describir las variables categóricas se utilizaran frecuencias absolutas, para cuantitativas se utilizaran medidas de tendencia central. Para la comparación entre grupos de variables categóricas se realizara un análisis de proporciones por chi cuadrado o test de Fisher, aceptándose como una diferencia estadísticamente significativa un valor de p menor a 0.05. Para la comparación de variables sociodemográficas cuantitativas con distribución normal se describirán por mediana y rango intercuartil comparándose mediante U de

Mann Whitney, tomando una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p menor a 0.05. Las pruebas estadísticas se realizaron mediante el programa estadístico SPSS.

ASPECTOS ÉTICOS

- Se pidió el consentimiento informado siguiendo los lineamientos establecidos por las Guías de Buenas Prácticas Clínicas. Se le dará una explicación completa al paciente de manera verbal y se le entregará un consentimiento informado por escrito, original y duplicado, en donde se le solicitará su firma para participar. El consentimiento informado fue firmado por dos testigos que aseguren la correcta inclusión y aceptación autónoma del sujeto de investigación. El paciente podrá solicitar salir del estudio en cualquier momento. El estudio fue conducido siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki y todas sus enmiendas, respetando también los principios del Código de Núremberg y el informe de Belmont, también estará apegado al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y a las Buenas Prácticas Clínicas, poniendo siempre como prioridad salvaguardar el bienestar del sujeto de investigación y todos sus derechos.

El estudio fue sometido y aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

RESULTADOS

Características demográficas.

En el estudio se incluyeron 29 individuos del grupo control y 26 individuos del grupo con DM2. La media de edad fue de 29 años (IQR 26-31) y 50 años (IQR 37-55) siendo mujeres el 48% y 61%, respectivamente. La media de IMC fue de 25 kg/m² (IQR 21-27) en el grupo control y de 34.1 kg/m² (IQR 32-38) en el grupo de DM2 con un peso de 70 kg (IQR 21-27) y 89 kg (IQR 80-97). La circunferencia abdominal media del grupo control fue de 84 cm (IQR 75-91) y de 108 cm (IQR 101-116) en el grupo con DM2. De los individuos con DM2 la media de HbA1c fue 7.3% (IQR 7-10). El 85% se encontraba en tratamiento con Metformina, 15% con sulfonilurea, 9% con iDPP4 y 12% con iSGLT2. Ninguno de los participantes utilizaba Tiazolidinedionas o análogos de GLP-1. (Tabla 1 y Tabla 2)

Comparación de niveles de glucosa en CTGO Sacarosa vs Monk Fruit.

Grupo DM2

Los niveles basales de glucosa no fueron diferentes entre ambas CTGO (Sacarosa 116.5 mg/dL (IQR 99-136) y Monk Fruit 116.5 mg/dL (IQR 103-138) $p=0.58$). La figura 1 muestra los niveles de glucosa en respuesta con cada uno de los edulcorantes utilizados. En la CTGO realizada con sacarosa se observó un pico de respuesta de glucosa máximo a los 90 min (Mediana, IQR) de 247 mg/dL (203-293) mientras que con la CTGO con Monk Fruit se observaron niveles estables de glucosa desde los 0-120 minutos sin pico de respuesta máxima. Los niveles de glucosa a los 30, 60, 90 y 120 min con la CTGO con Monk Fruit 118 mg/dL, (IQR 104-139), 114 mg/dL, (IQR 101-139), 109 mg/dL, (IQR 97-131) y 109 mg/dL, (IQR 96-

134) fueron significativamente menores en comparación con la CTGO con Sacarosa, 190 mg/dL (166-214), 233 mg/dL (IQR 204-272), 247 mg/dL (IQR 203-293) y 237 mg/dL (IQR 192-289), respectivamente. (Figura 1 y Tabla 3). También se observó diferencia en el AUC con Monk fruit con una mediana de 179 (IQR 170-184) vs AUC sacarosa 225 (IQR 191-249) ($p < 0.001$).

Grupo control

Los resultados fueron similares a los observados en el grupo DM2. Los niveles basales de glucosa no fueron diferentes entre Sacarosa 93 mg/dL (IQR 85-96) y Monk Fruit 89 mg/dL (IQR 85-95) ($p = 0.29$). Durante la CTGO con Monk Fruit de igual manera se observaron niveles de glucosa estables sin presentar pico de respuesta máxima a diferencia de la CTGO con sacarosa en la que se observó un pico de respuesta de glucosa máximo a los 30 min (Mediana 135 mg/dL (IQR 115-155)). Los niveles de glucosa a los 30, 60, 90 y 120 min y AUC 92 mg/dL (IQR 86-96), 88 mg/dL (IQR 84-91), 86 mg/dL (IQR 82-91), 87 mg/dL, (IQR 83-91) y 179 (170-184) fueron significativamente menores con la CTGO con Monk Fruit vs Sacarosa. (Figura 2 y Tabla 3).

Evaluación del apetito.

Grupo DMT2

Se realizó el análisis de la evaluación del apetito previo y posterior a la CTGO con Monk Fruit y Sacarosa intragrupo e intergrupo. No se observó diferencia en los resultados de los distintos puntos evaluados mediante la escala análoga visual del apetito. Con ambos edulcorantes se observó una tendencia a la disminución del deseo de ingerir alimentos dulces posterior a la ingesta de la bebida endulzada, sin embargo, no fue estadísticamente significativo en comparación con la evaluación previa a la ingesta del edulcorante. (Monk Fruit $p=0.079$ y Sacarosa $p=0.153$). No se observaron diferencias entre edulcorantes en cuanto al hambre y apetito. (Figura 3) (Tabla 4 y 6).

Grupo control

A diferencia del grupo con DM2, en el grupo control se observó menor deseo por consumo de alimentos apetitosos o salados posterior a la CTGO con sacarosa en comparación con la CTGO con Monk Fruit (Figura 4). En el resto de los parámetros evaluados no se observaron diferencias entre ambos edulcorantes, incluido el hambre, apetito y deseo de consumir alimentos dulces. (Tabla 5 y 7).

DISCUSIÓN

Este estudio es el primero en evaluar la respuesta glucémica del consumo de Monk Fruit en pacientes con DM2 y en pacientes sin DM2 independientemente del índice de masa corporal.

Nuestro estudio demostró que tanto en los pacientes con DM2 como en el grupo control los niveles de glucosa fueron significativamente menores posterior a la curva de tolerancia a la glucosa oral con Monk Fruit a los 30', 60', 90' y 120' minutos en comparación con la curva de tolerancia a la glucosa oral con sacarosa. Además con el consumo de sacarosa se observó un pico de respuesta glucémica máxima a los 90 minutos en el grupo con DM2 y 30 min en el grupo control a diferencia del uso de Monk Fruit con el cual se mantuvieron estables los niveles de glucosa, con tendencia a la disminución con respecto a la glucosa basal. Estos resultados apoyan nuestra hipótesis alterna sobre el uso de *Siraitia grosvenorii* como edulcorante natural, el cual no eleva los niveles de glucosa manteniéndose estables en individuos con DM2.

Nuestros resultados concuerdan con estudios previos (SL Tey et al.) en donde compararon en sujetos sanos de 21-50 años de edad con IMC 18.5 a 24.9 kg/m² diversos edulcorantes no calóricos (ENC), incluido Monk Fruit, vs sacarosa en los que reportaron un pico de respuesta glucémica y de insulina máximos a los 30 minutos posterior al consumo de bebidas endulzadas con sacarosa, mientras que con el consumo de bebidas endulzadas con Monk Fruit no se observó elevación de los niveles de glucosa. Lo cual apoya el uso de Monk Fruit como edulcorante de alimentos y bebidas como una alternativa segura para pacientes con DM2.

En otro estudio en el que evaluaron los niveles de glucosa mediante MCG sobre el consumo de una bebida endulzada con Monk Fruit durante el día no encontraron diferencia en cuanto a la media de glucosa o el AUC de 24 horas, sin embargo, se valoró en una única bebida en 24 horas. En estudios previos se ha demostrado que el efecto benéfico del uso de ENC se obtiene a largo plazo cuando se sustituye por el consumo de carbohidratos sin una compensación calórica lo cual disminuye la ingesta energética y a su vez permite una disminución de peso, ambos importantes en el tratamiento de pacientes con DM2. (12)

Por otra parte, existe controversia sobre el probable aumento en el apetito con el uso de edulcorantes no calóricos que pudiera contribuir a una sobrecompensación en la ingesta calórica, se han realizado diversos estudios con ENC con resultados no concluyentes. Un estudio en el que se incluyó el uso de Monk Fruit encontraron que el deseo de comer y el hambre fueron mayores después de consumir precargas de ENC en comparación con la precarga de sacarosa, sin embargo, no hubo evidencia de ingesta calórica excesiva durante la valoración de la ingesta de 24 horas con el consumo de ENC. En nuestro estudio realizamos un cuestionario validado para la valoración del apetito previo y posterior a cada CTGO. A diferencia de los resultados previamente descritos, en el grupo de pacientes con DM2 no se observaron diferencias entre ambos edulcorantes en cuanto a la evaluación del apetito, sin presentar mayor avidez por la ingesta de alimentos con el uso de Monk Fruit, así como en ambos grupos una tendencia a la disminución del consumo de alimentos dulces, estadísticamente no significativo.

En el grupo control se observó preferencia por el consumo de alimentos apetitosos y salados posterior al uso de Monk Fruit en comparación con sacarosa, sin embargo, tampoco se observó aumento o diferencias en el apetito entre ambos edulcorantes. Estos resultados favorecen el consumo de Monk Fruit, que aunado al efecto benéfico en la excursión de glucosa no pareciera tener efecto compensatorio sobre el apetito sin provocar una ingesta de alimentos excesiva. Estudios futuros sobre cambios hormonales, ej. Insulina, podrían dar más información sobre su efecto metabólico.

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio, consideramos el diseño del estudio con un adecuado análisis metodológico que se realizó de manera prospectiva y que se incluyó una mayor cantidad de pacientes, además de ser el primer estudio en el que se evaluó a pacientes con DM2 y pacientes sanos. Dentro de las limitantes de nuestro estudios se encuentra que a pesar de los resultados que favorecen el uso de Monk Fruit, es un estudio en el que se evaluó el uso de

edulcorantes en una muestra única con lo cual no se puede concluir su efecto su efecto a largo plazo.

CONCLUSIONES

En conclusión el consumo de Monk Fruit no eleva los niveles de glucosa en pacientes con DM2 y no genera un aumento del apetito o avidez por mayor consumo de alimentos. Esto sugiere que el uso de Monk Fruit en pacientes con diabetes mellitus es seguro como alternativa de edulcorante natural para el consumo de alimentos o bebidas endulzados sin aporte energético lo cual es parte del pilar del tratamiento nutricional que conlleva un efecto benéfico para el control glucémico. En base a estos resultados creemos es importante conocer en estudios futuros el efecto de *Siraitia grosvenorii* a largo plazo.

REFERENCIAS

1. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. (2017). Global, regional and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease. *The Lancet*, 392, 1923-1994.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. (2018). IDF Diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.*, 131, 271-281.

3. INEGI-INSP (2019). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 Ensanut – Informe Operativo. INEGI.
4. Laviada H, Almeda P, Arellano S, y cols., (2017). Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre los edulcorantes no calóricos. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.*, 4, 24-41.
5. American Diabetes Association. (2021). Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, 44, 53-72.
6. U.S. Food and Drug Administration. (2018). Additional Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for Use in Food in the United States. 2021, de U.S. Food and Drug Administration Sitio web: <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/additional-information-about-high-intensity-sweeteners-permitted-use-food-united-states>.
7. Soejarto DD, Addo EM, Kinghorn AD. (2019). Highly sweet compounds of plant origin: From ethnobotanical observations to wide utilization. *Journal of Ethnopharmacology*, 243, 112056.
8. Murata Y, Ogawa T, Suzuki YA, Yoshikawa S, Inui H, Sugiura M, Nakano Y. (2010). Digestion and absorption of *Siraitia grosvenori* triterpenoids in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem.*, 74, 673-676.
9. Tey SL, Salleh NB, Henry J, Forde CG. (2017). Effects of aspartame-, monk fruit-, stevia- and sucrose-sweetened beverages on postprandial glucose, insulin and energy intake.. *Int J Obes (Lond)*, 41, 450-457.

10. Tey SL, Salleh NB, Henry CJ, Forde CG. . (2017). Effects of non-nutritive (artificial vs natural) sweeteners on 24-h glucose profiles.. *Eur J Clin Nutr.*, 71, 1120-1132.
11. Gangoso, A., Robben, D. M., Wesley, M. C., & Rodriguez, P. R. R. (2018). Comparison of the Glycemic Response of White Sugar and Monk Fruit Sweetener among Normoglycemic Subjects. *Abstract Proceedings International Scholars Conference*, 6(1), 61.

ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas.		
	DMT2 n=26	Control n=29
Género femenino (%)	61.5	48.3
Edad	50 (37.0-55)	29.0 (26.5-31.5)
Peso (kg)	89.5 (79.7-97.6)	69.8 (62.2-79.2)
IMC	34.1 (32.3-38.1)	24.9 (21.7-27.3)
Circunferencia abdominal (cm)	108.5 (101.5-116.2)	84.0 (75.6-91.2)
TAS (mmHg)	130.0 (117.5-142.5)	110.0 (110.0-120.0)
TAD (mmHg)	80.0 (71.5-88.5)	75.5 (70.0-80.0)
Acantosis nigricans (%)	72.7	17.2

Tabla 2. Características demográficas DMT2.	
HbA1c (IQR)	7.3 (7-10)
Metformina (%)	84.8
Sulfonilurea (%)	15.2
IDPP4 (%)	9.1
ISGLT2 (%)	12.1
Tiazolidinedinas (%)	0
GLP-1 (%)	0

Tabla 3. Comparación glucosa CTGO y AUC Monk Fruit vs Sacarosa.						
	DMT2 n=26			Control n=29		
	Monk Fruit	Sacarosa	Valor p	Monk Fruit	Sacarosa	Valor p
Min 0 Mediana (IQR) mg/dL	116.5 (103.2- 138.5)	116.5 (99.5- 136.5)	0.58	89.0 (85.0- 95.0)	93.0 (85.5- 96.0)	0.29
Min 30 Mediana, (IQR) mg/dL	118.5 (104.7- 139.0)	190.5 (166.7- 214.2)	<0.001	92.0 (86.0- 96.0)	135.0 (115.5- 155.0)	<0.001

Min 60 Mediana (IQR) mg/dL	114.0 (101.7- 139.0)	233.5 (204.7- 272.5)	<0.001	88.0 (84.5- 91.5)	107.0 (91.5- 138.0)	<0.001
Min 90 Mediana (IQR) mg/dL	109.0 (97.5- 131.5)	247.0 (203.5- 293.5)	<0.001	86.0 (82.5- 91.0)	100.0 (85.0- 118.0)	0.003
Min 120 Mediana (IQR) mg/dL	109.0 (96.7- 134.2)	237.0 (192.5- 289.2)	<0.001	87.0 (83.0- 91.0)	95.0 (81.0- 114.0)	0.02
AUC Mediana (IQR)	226.3 (203.1- 267.5)	417.8 (365.0- 492.1)	<0.001	179.0 (170.0- 184.2)	225.0 (191.6- 249.5)	<0.001

Tabla 4. Comparación de la EVA del apetito antes vs después del grupo DMT2.

DM2 n=26						
	Monk Fruit			Sacarosa		
	Antes	Después	Valor p	Antes	Después	Valor p
1	3.0 (1.0- 5.1)	4.4 (1.6- 5.4)	0.247	4.2 (0.8- 6.0)	2.6 (0.5- 6.3)	0.891
2	2.3 (0.9- 4.7)	2.3 (1.1- 3.0)	0.554	2.3 (0.8- 4.2)	2.1 (0.5- 4.2)	0.685
3	1.8 (0.4- 4.3)	2.1 (0.5- 3.2)	0.858	2.4 (0.7- 4.0)	3.3 (0.4- 4.9)	0.169

4	3.9 (2.2-6.2)	5.0 (4.0-6.7)	0.078	4.8 (2.4-6.1)	5.0 (2.2-7.2)	0.548
5	5.2 (0.9-8.5)	1.2 (0.5-6.5)	0.079	4.4 (5.2-9.4)	1.2 (0.4-5.6)	0.153
6	7.8 (5.3-9.5))	7.9 (5.1-9.3)	0.738	8.6 (5.2-9.4)	8.3 (5.5-9.5)	0.819
7	3.2 (0.4-6.2)	5.2 (0.7-8.9)	0.183	4.7 (1.2-7.7)	4.8 (0.9-8.0)	0.615
8	1.0 (0.4-3.0)	1.0 (0.2-4.9)	0.692	1.1 (0.6-2.9)	1.0 (0.4-2.4)	0.384

Tabla 5. Comparación de la EVA del apetito antes vs después del grupo control.						
Control n=29						
	Monk Fruit			Sacarosa		
	Antes	Después	Valor p	Antes	Después	Valor p
1	4.7 (2.0-6.7)	4.6 (1.4-7.3)	0.810	4.4 (1.5-6.5)	3.4 (1.2-7.0)	0.728
2	2.2 (1.0-3.4)	2.6 (1.3-3.9)	0.534	1.9 (1.2-5.0)	4.0 (1.7-5.6)	0.051
3	1.2 (0.4-2.3)	1.9 (0.4-3.8)	0.253	1.5 (0.2-4.8)	2.9 (1.0-5.5)	0.139

4	5.5 (4.5-7.1)	6.3 (4.4-8.2)	0.493	5.2 (3.9-7.9)	5.8 (3.6-7.4)	0.281
5	6.7 (3.9-8.1)	5.5 (2.1-7.8)	0.648	4.7 (1.1-7.0)	2.3 (0.8-5.7)	0.075
6	8.0 (6.7-9.5)	8.2 (7.4-9.3)	0.186	7.9 (3.5-9.0)	6.3 (3.9-8.4)	0.605
7	5.4 (2.7-7.9)	7.0 (4.6-8.7)	0.058	4.6 (2.2-6.8)	4.7 (1.6-6.6)	0.559
8	1.6 (0.5-4.0)	2.2 (0.7-5.8)	0.132	3.1 (0.9-5.9)	2.2 (0.5-4.8)	0.166

Tabla 6. Comparación de EVA del apetito DMT2 del antes y después Monk Fruit vs Sacarosa.						
DM2 n=26						
	Antes			Después		
	Monk Fruit	Sacarosa	Valor p	Monk Fruit	Sacarosa	Valor p
1	3.0 (1.0-5.1)	4.2 (0.8-6.0)	0.660	4.4 (1.6-5.4)	2.6 (0.5-6.3)	0.497
2	2.3 (0.9-4.7)	2.3 (0.8-4.2)	0.819	2.3 (1.1-3.0)	2.1 (0.5-4.2)	0.917
3	1.8 (0.4-4.3)	2.4 (0.7-4.0)	0.805	2.1 (0.5-3.2)	3.3 (0.4-4.9)	0.412
4	3.9 (2.2-6.2)	4.8 (2.4-6.1)	0.707	5.0 (4.0-6.7)	5.0 (2.2-7.2)	0.814
5	5.2 (0.9-8.5)	4.4 (5.2-9.4)	0.993	1.2 (0.5-6.5)	1.2 (0.4-5.6)	0.932

6	7.8 (5.3-9.5))	8.6 (5.2-9.4)	0.956	7.9 (5.1-9.3)	8.3 (5.5-9.5)	0.734
7	3.2 (0.4-6.2)	4.7 (1.2-7.7)	0.426	5.2 (0.7-8.9)	4.8 (0.9-8.0)	0.821
8	1.0 (0.4-3.0)	1.1 (0.6-2.9)	0.570	1.0 (0.2-4.9)	1.0 (0.4-2.4)	0.970

Tabla 7. Comparación de EVA del apetito grupo control del antes y después Monk Fruit vs Sacarosa.

Control n=29						
	Antes			Después		
	Monk Fruit	Sacarosa	Valor p	Monk Fruit	Sacarosa	Valor p
1	4.7 (2.0-6.7)	4.4 (1.5-6.5)	0.566	4.6 (1.4-7.3)	3.4 (1.2-7.0)	0.6
2	2.2 (1.0-3.4)	1.9 (1.2-5.0)	0.774	2.6 (1.3-3.9)	4.0 (1.7-5.6)	0.069
3	1.2 (0.4-2.3)	1.5 (0.2-4.8)	0.724	1.9 (0.4-3.8)	2.9 (1.0-5.5)	0.201
4	5.5 (4.5-7.1)	5.2 (3.9-7.9)	0.825	6.3 (4.4-8.2)	5.8 (3.6-7.4)	0.461
5	6.7 (3.9-8.1)	4.7 (1.1-7.0)	0.06	5.5 (2.1-7.8)	2.3 (0.8-5.7)	0.058
6	8.0 (6.7-9.5)	7.9 (3.5-9.0)	0.501	8.2 (7.4-9.3)	6.3 (3.9-8.4)	0.001
7	5.4 (2.7-7.9)	4.6 (2.2-6.8)	0.294	7.0 (4.6-8.7)	4.7 (1.6-6.6)	0.017
8	1.6 (0.5-4.0)	3.1 (0.9-5.9)	0.158	2.2 (0.7-5.8)	2.2 (0.5-4.8)	0.774

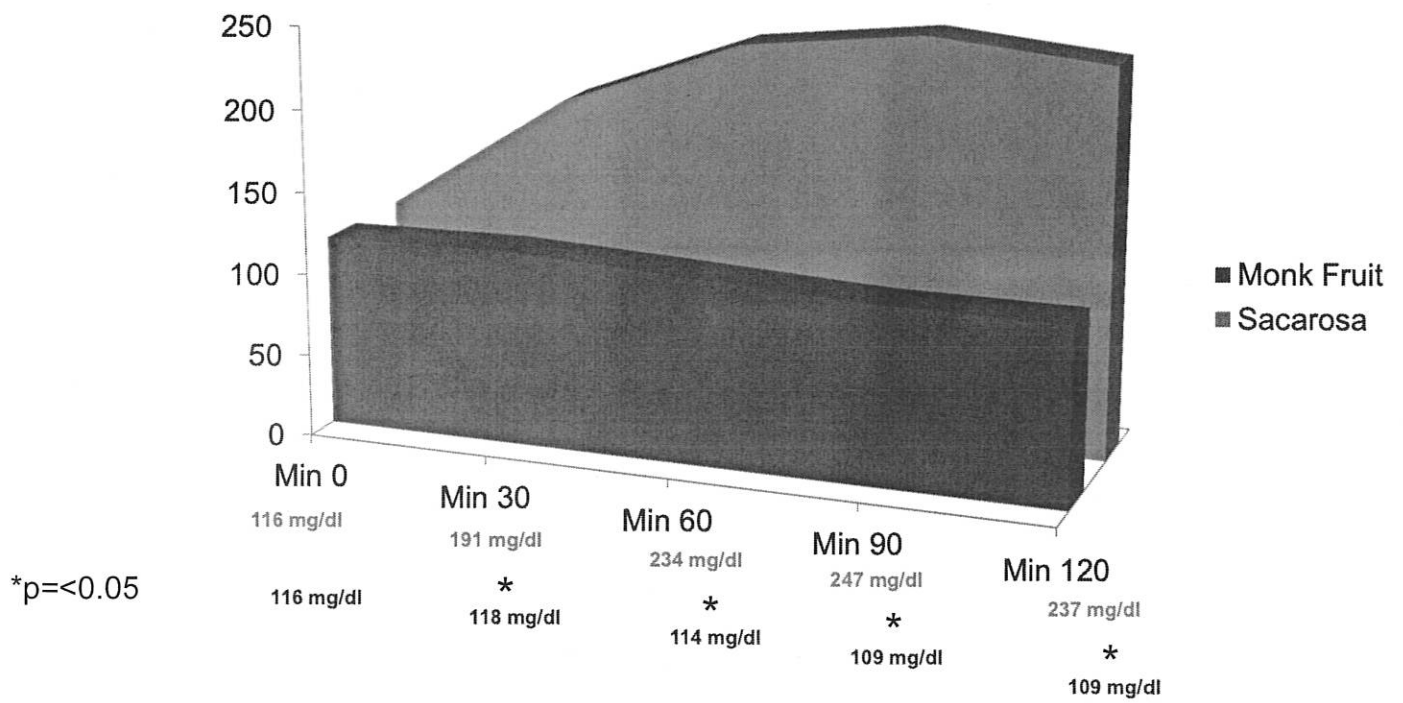


Figura 1. CTGO Monk Fruit vs Sacarosa en individuos del grupo con DMT2.
*p<0.05

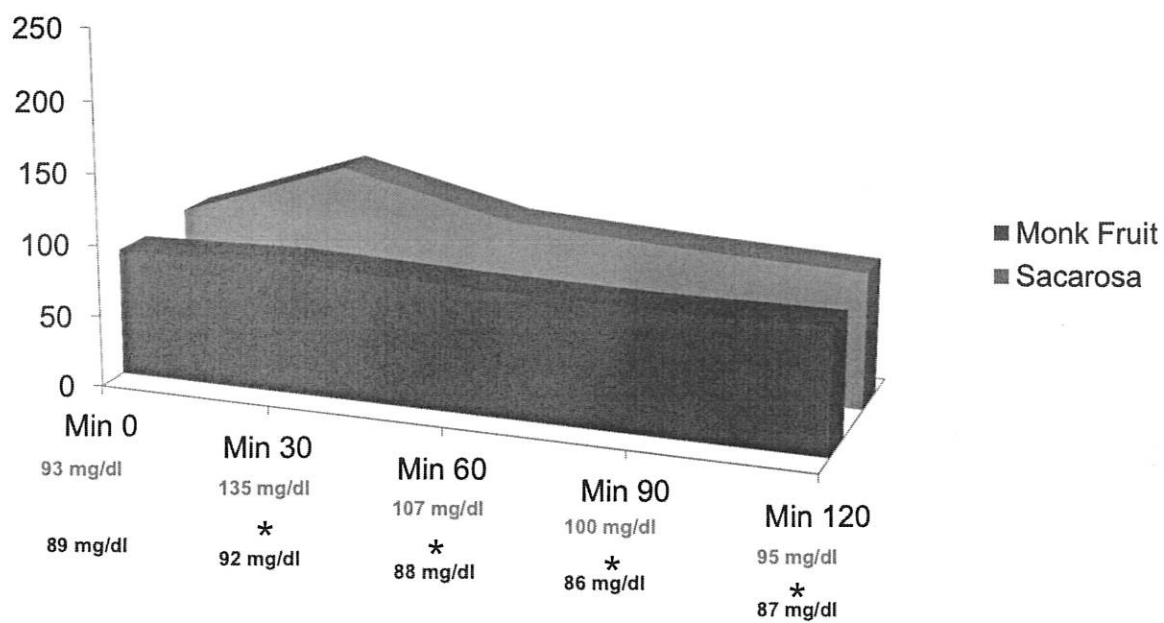


Figura 2. CTGO Monk Fruit vs Sacarosa en individuos del grupo control.
* $p < 0.05$.

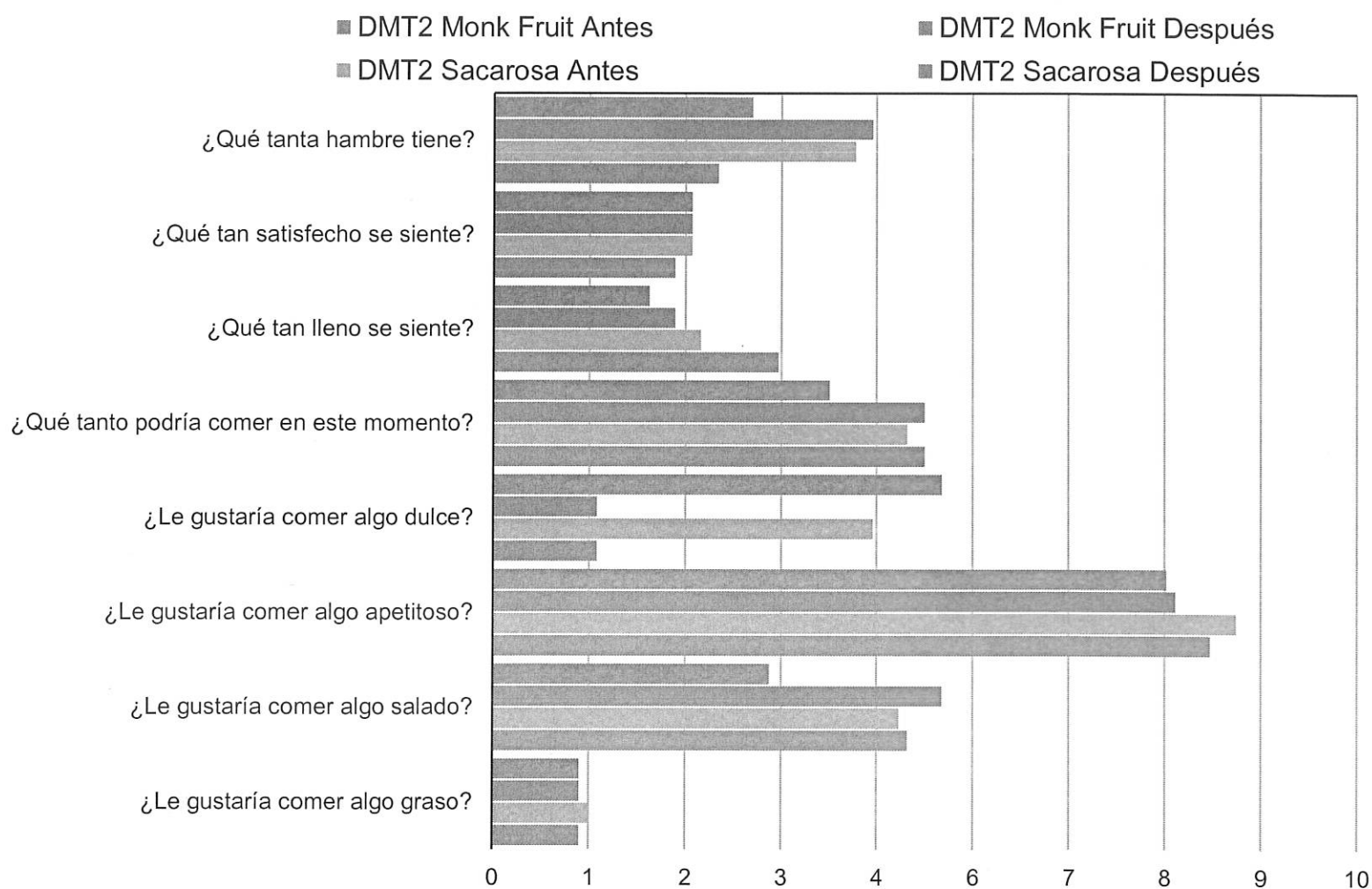


Figura 3. Comparación EVA del apetito después de CTGO Monk Fruit vs Sacarosa de individuos del grupo con DMT2.
 $*p < 0.05$

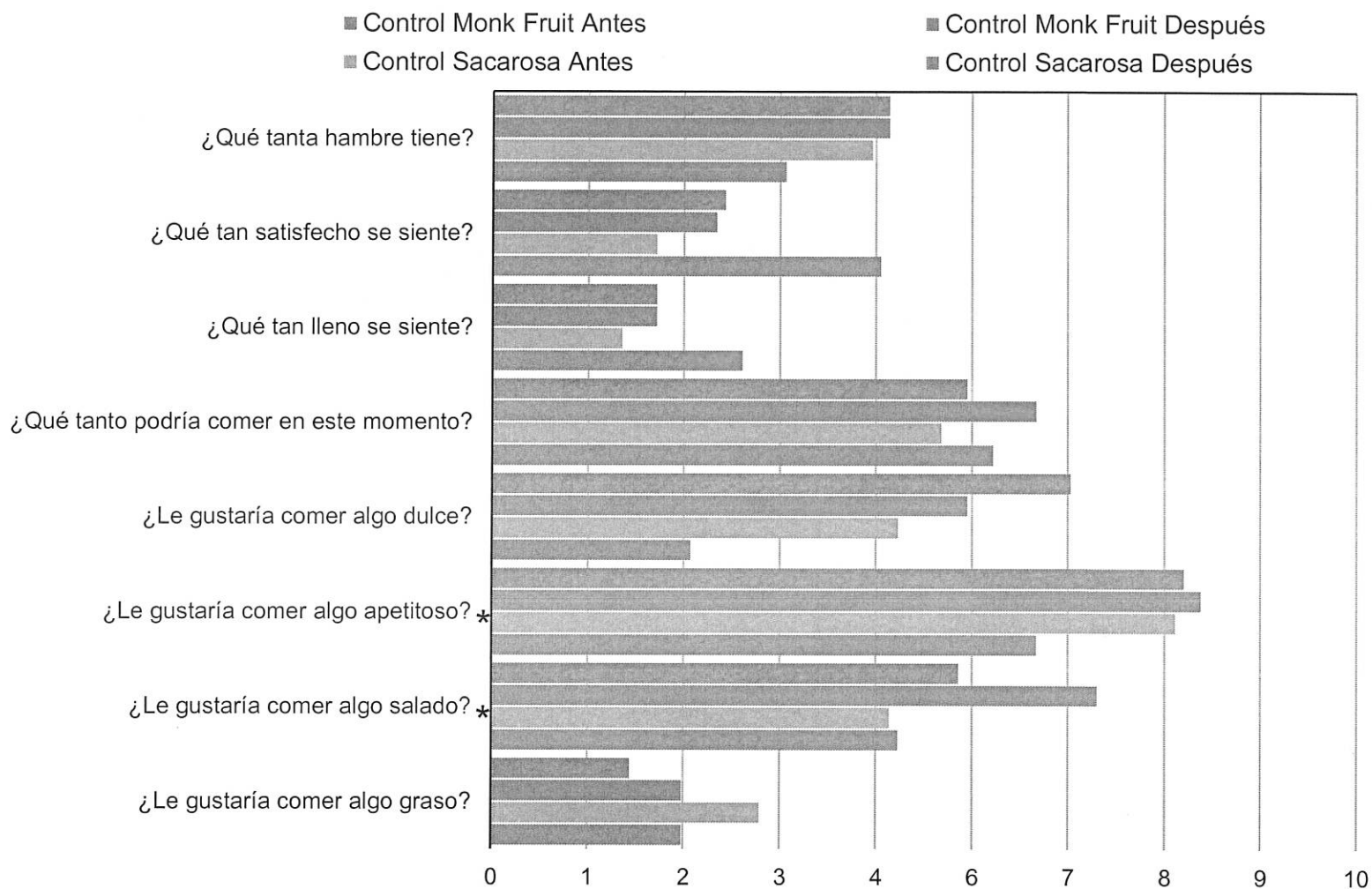


Figura 4. Comparación EVA del apetito después de CTGO Monk Fruit vs Sacarosa de individuos del grupo control.
*p<0.05

Cuestionario 1. Escala Visual Analógica del apetito.

¿Qué tan hambriento se siente?		
No tengo nada de hambre		Estoy lo más hambriento que he estado nunca
¿Qué tan satisfecho se siente?		
Me siento completamente vacío		No puedo comer un bocado más
¿Qué tan lleno se siente?		
Nada lleno		Totalmente lleno
¿Qué tanto cree que puede comer en este momento?		
Absolutamente nada		Bastante
¿Le gustaría comer algo dulce?		
No, para nada		Sí, mucho
¿Le gustaría comer algo apetitoso?		
No, para nada		Sí, mucho
¿Le gustaría comer algo salado?		
No, para nada		Sí, mucho
¿Le gustaría comer algo graso?		
No, para nada		Sí, mucho