

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“EFECTO DE LA INGESTA CRÓNICA DE MONK FRUIT (*SIRAITIA GROSVENORII*) EN LOS NIVELES DE GLUCOSA”**

**Por**

**DR. ALBERTO GARCÍA VEGA**

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

**DICIEMBRE, 2024**

**“Efecto de la ingesta crónica de Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*) en los niveles de glucosa”**

**Aprobación de la tesis:**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Fernando Javier Lavallo González**  
**Director de la tesis**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. med. MSc. René Rodríguez Gutiérrez**  
**Jefe de Enseñanza del Servicio de Endocrinología Clínica**

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. C. Adriana Sánchez García**  
**Coordinador de Investigación del Servicio de Endocrinología Clínica**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. med. José Gerardo González González**  
**Jefe de Servicio o Departamento**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## **DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

A mi esposa Marian.  
Por siempre estar ahí en estos últimos años.

A mis padres y hermano.  
Por su apoyo incondicional desde los inicios de mi formación.

Al Dr. Fernando J. Lavallo González.  
Por siempre mantener abierta la puerta de su consultorio para resolver mis dudas y darme dirección.

Al Dr. José Gerardo González González.  
Por transmitir esa motivación en la formación profesional y personal.

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN. ....	9
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN. ....	11
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS. ....	13
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS. ....	13
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS. ....	14
Capítulo VI	
6. RESULTADOS. ....	22
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN. ....	27
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN. ....	30

Capítulo IX

9. ANEXOS. ....	31
9.1 Tablas. ....	31
9.2 Figuras. ....	39
9.3 Cuestionario Apetito. ....	40

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA. ....	43
------------------------	----

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Características basales.....	10
2. PTOG 5 tiempos basal.....	20
3. Características finales.....	25
4. Comparación por grupo basal y 12 semanas.....	25
5. PTOG 5 tiempos a 12 semanas.....	40
6. Comparación por grupo basal y 12 semanas.....	45
7. Apetito Monk Fruit.....	48
8. Apetito Placebo.....	60
9. Apetito Basal.....	63
10. Apetito 12 semanas.....	69

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. <i>Valores glucosa en PTOG 5 tiempos 12 semanas posterior a ingesta de Siritia grosvenorri (Monk Fruit, PURE Monk®)</i> .....	10
2. <i>Valores insulina en PTOG 5 tiempos 12 semanas posterior a ingesta de Siritia grosvenorri (Monk Fruit, PURE Monk®)</i> .....	20
3. <i>Valores glucosa en PTOG 5 tiempos basa y 12 semanas posterior a ingesta de Siritia grosvenorri (Monk Fruit, PURE Monk®)</i> .....	25
4. <i>Valores insulina en PTOG 5 tiempos basa y 12 semanas posterior a ingesta de Siritia grosvenorri (Monk Fruit, PURE Monk®)</i> .....	25
5. <i>Valores glucosa en PTOG 5 tiempos basa y 12 semanas grupo placebo</i> ...	40
6. <i>Valores insulina en PTOG 5 tiempos basa y 12 semanas grupo placebo</i> ...	45

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AUC:** Área Bajo la Curva (Area Under the Curve)

**FDA:** Food and Drug Administration

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**PTOG:** Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa



## **RESUMEN**

### **Efecto de la ingesta crónica de *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit, PURE Monk®) en los niveles de glucosa e insulina.**

**Introducción:** El extracto de mogrósido derivado de *Siraitia grosvenorri* se utiliza como edulcorante no calórico debido a su mayor dulzura que la sacarosa (300 veces más dulce). Estudios previos realizados por nuestro grupo concuerdan que la exposición aguda a este edulcorante no calórico natural tiene un efecto nulo en los niveles de glucosa e insulina. Hasta la fecha se desconoce si la ingesta crónica de *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit) tiene efecto en el metabolismo de la glucosa o en los niveles de insulina.

**Materiales y métodos:** El objetivo primario de este estudio es evaluar el efecto de la ingesta crónica de *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit, PURE Monk®) en los niveles de glucosa e insulina durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 gr. Este estudio es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo realizado en sujetos sanos con un IMC normal-sobrepeso. Aprobación por el comité de ética de la Universidad Autónoma de Nuevo León (EN24-00002). Inicialmente se realizaron mediciones de peso, talla, cintura, cadera, encuesta de apetito y Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa de 5 tiempos con niveles de glucosa e insulina. Se aleatorizaron para recibir una capsula diaria con 0.51 gramos (equivalencia en dulzura a 75 gr de glucosa) de Monk Fruit (PURE Monk®) o placebo (celulosa) por 12 semanas. Posterior a este tiempo se reevaluaron.

**Resultados:** Se aleatorizaron 40 participantes para recibir 0.51 gramos de *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit, PURE Monk®) o celulosa por 12 semanas.

Concluyeron el estudio 37 participantes. De estos participantes la distribución es de 12 hombres (23%) y 25 mujeres (65%) con un IMC promedio de 24.4 ( $\pm$  2.9) kg/m<sup>2</sup>. No se encontró diferencia estadística entre los grupos de *Siraitia grosvenorii* (Monk Fruit, PURE Monk®) y placebo posterior a las 12 semanas en los valores de glucosa e insulina en la curva de tolerancia oral a la glucosa de 5 tiempos.

**Conclusión:** La controversia del desarrollo de enfermedades metabólicas asociado al consumo de edulcorantes no calóricos aún no está resuelta. Previamente se comprobó que la ingesta aguda de Monk Fruit (PURE Monk®) no incrementa los valores de glucosa e insulina. En este estudio se observó que la ingesta crónica de Monk Fruit (PURE Monk®) por 12 semanas no incrementa los niveles de glucosa e insulina.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia del uso de edulcorantes no calóricos se ha incrementado en todo el mundo.<sup>1-3</sup> Las personas que viven con sobrepeso, obesidad o diabetes mellitus las utilizan por el beneficio de tener poco o nada de aporte calórico. Sin embargo, los edulcorantes no calóricos sintéticos se han relacionado con complicaciones metabólicas y los edulcorantes naturales continúan en estudio.<sup>4</sup> *Siraitia grosvenorri* es una planta nativa de China conocida como Monk Fruit (Fruta del Monje) que se ha utilizado de manera tradicional como endulzante natural con un bajo aporte calórico. Actualmente el extracto de mogrósido derivado de *Siraitia grosvenorri* se utiliza como edulcorante no calórico debido a su equivalencia en dulzura a sacarosa (>300 veces)<sup>5</sup>. En el 2010 el extracto de Monk Fruit fue aprobado en Estados Unidos como un endulzante no nutritivo.<sup>6</sup>

Existe una controversia en la asociación del uso de los edulcorantes no calóricos y el desarrollo de complicaciones metabólicas. Estudios observacionales y revisiones sistemáticas sugieren que el consumo crónico de estos endulzantes incrementa el riesgo de padecer intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus. Estudios experimentales y ensayos clínicos de corta duración no han demostrado efecto en niveles de glucosa en ayuno, glucosa postprandial y HbA1c.<sup>7</sup> Los estudios con exposición aguda a *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit) no han demostrado afectación en el metabolismo de la glucosa e insulina.<sup>8</sup> Tey et al. reportaron que el consumo en un día de edulcorantes no calóricos entre ellos *Siraitia grosvenorri* no afecta los niveles de glucosa e insulina. En otro estudio realizado por el mismo autor se observó que no existía diferencia en el

AUC en glucosa intersticial con el uso de *Siraitia grosvenorri* y sacarosa en personas sanas.<sup>9</sup> Nuestro grupo de trabajo demostró que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 *Siraitia grosvenorri* no incrementa los niveles de glucosa posterior al equivalente en dulzor de una carga oral a la glucosa de 75 gramos (0.51 gr Monk Fruit).<sup>10</sup> Estudios previos concuerdan que la exposición aguda a este edulcorante no calórico natural tiene un efecto nulo en los niveles de glucosa e insulina. Hasta la fecha se desconoce si la ingesta crónica de *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit) tiene efecto en el metabolismo de la glucosa.

La controversia del desarrollo de enfermedades metabólicas asociado al consumo de edulcorantes no calóricos ha generado nuevas recomendaciones por parte de la OMS.<sup>11</sup> Se necesitan más estudios para poder esclarecer si el uso de los edulcorantes no calóricos es seguro o no. Es poca la información que se cuenta respecto al uso del edulcorante no calórico Monk Fruit. Esta información proviene de un uso de corta duración y se desconoce su efecto a largo plazo, enfatizando la controversia. Debido a esto, nos propusimos evaluar el efecto de la ingesta crónica de *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit) sobre los niveles de glucosa e insulina mediante un ensayo clínico.

## **HIPOTESIS**

**Alternativa:** Exposición crónica a Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*) no eleva los niveles de glucosa e insulina en sujetos sanos.

**Nula:** Exposición crónica a Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*) eleva los niveles de glucosa e insulina en sujetos sanos.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRIMARIO**

Evaluar los cambios del área bajo la curva (AUC) en glucosa y niveles de insulina en la prueba de tolerancia a la glucosa 75 gramos de 5 tiempos (0, 30, 60, 90 y 120 min) posterior a la ingesta crónica de Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*).

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Evaluar los cambios glucosa en ayunas a la ingesta crónica de Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*).
- Evaluar los cambios en niveles de insulina a la ingesta crónica de Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*).
- Evaluar los cambios en el peso a la ingesta crónica de Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*).

- Evaluar los cambios en el apetito a la ingesta crónica de Monk Fruit (*Siraitia grosvenorii*).

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

Estudio comparativo, prospectivo, aleatorizado, ciego con placebo

### **Lugar donde se realizó el estudio**

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario “Dr. José E. González”

### **Población de estudio**

Individuos sanos mayores de 18 años, con un IMC normal o sobrepeso sin enfermedades que condicionen a alteración del metabolismo de la glucosa.

### **Criterios de inclusión**

- Mayores de 18 años sanos
- Ambos géneros
- Sin Diabetes Mellitus

### **Criterios de exclusión**

- Glucosa en ayuno inicial >100 mg/dl
- Enfermedades o medicamentos que condicione a alteraciones del metabolismo de glucosa
- Prediabetes o diabetes mellitus
- Antecedente de cirugía bariátrica
- Datos clínicos de resistencia a la insulina

- Embarazo o sospecha de embarazo
- IMC: Bajo u Obesidad

### Criterios de eliminación

- Que no concluyan el protocolo de estudio

### DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo.	Edad en años al momento del inicio de protocolo.	Cuantitativa
Sexo	Condición orgánica que diferencia a la mujer y el hombre.	1. Hombre 2. Mujer	Cualitativa nominal
IMC	Medición de la relación entre el peso y la talla. Obtención al dividir el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m <sup>2</sup> ).	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 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
Diámetro cadera	Medida antropométrica.	Punto más ancho de los glúteos. (cm)	Cuantitativa

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>
Glucosa plasmática	Estudio de sangre mide niveles de glucosa en plasma	Niveles de glucosa en plasma reportada en mg/dl	Cuantitativa
Insulina	Hormona reguladora del metabolismo de glucosa secretada por el páncreas endocrino.	Niveles de insulina en plasma reportada en mUI/ml	Cuantitativa

#### **PROTOCOLO DE ESTUDIO**

- 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”. Aprobación por el comité de ética de la UANL (EN24-00002).
- Se reclutaron individuos sanos de 18 años o más años sin enfermedades o condiciones que afecten el metabolismo de la glucosa con un IMC 18.5-29.9 kg/m<sup>2</sup>.
- **Obtención de consentimiento informado.** Previo al inicio del protocolo de estudio en aquellos sujetos que consintieron su participación en el estudio en aquellos sujetos que consintieron su participación en el estudio, se les 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 informó a los participantes que la información obtenida será utilizada como método de investigación clínica y se



mantendrá la confidencialidad de los sujetos incluidos. Se tomó el tiempo necesario para que el sujeto entendiera toda la información, se respondieron todas sus dudas. Posteriormente al corroborar que el sujeto tiene plena comprensión de toda la información y la aceptación verbal a participar, se le dio el formato de consentimiento informado para ser firmado por el sujeto de investigación. 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.

- 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, estado civil, ocupación y escolaridad.
  - Comorbilidades: Cualquier enfermedad que esté presente desde el inicio del estudio.
  - Medicamentos: Cualquier medicamento que se utilice desde el inicio del estudio.
  - Medidas antropométricas: Peso, talla, diámetro de cintura, diámetro cadera, tensión arterial.
  - Previo a realizar la PTOG 5 tiempos en ayuno de 8 a 12 horas se realizó cuestionario de apetito.
  - En la PTOG se realizaron mediciones de glucosa e insulina en 5 tiempo (basal, 30, 60, 90, 120 minutos) con una carga de 75 gramos de glucosa.

- Posterior se realizó aleatorización para recibir capsulas con 0.51 gramos de Monk Fruit (PURE Monk®) o capsulas con celulosa.
- Se otorgó un frasco con 30 capsulas que se desconocía su contenido tanto para el participante como el investigador y se indicó a los participantes realizar una toma diaria de dicha capsula sin restricción de horario.
- Se realizó seguimiento vía telefónica para asegurar el apego. Cada 4 semanas se otorgaba un nuevo frasco con 30 capsulas y se interrogaba al participante por eventos adversos.
- Posterior a las 12 semanas se realizó nueva medición de peso, cintura, cadera, encuesta de apetito y PTOG. Se utilizó Espectrofotómetro, Marca BioSystems, Modelo 350, Metodología: Espectrofotometría cinética (Glucosa Oxidasa) para medición de glucosa plasmática y Analizador de inmunología, Marca Roche, Modelo cobas e801, Metodología: Electroquimioluminiscencia (ECLIA) para la medición de insulina sérica.
- Riesgos. El uso de extracto de Monk fruit es seguro para los participantes, se encuentra aprobado por la FDA como edulcorante de alta potencia para alimentos y bebidas, con evidencia de la seguridad del ingrediente a niveles muy por encima de las cantidades necesarias para lograr el efecto deseado (edulcorante) y de las que se usarán en el estudio. En estudios previos no se han reportado eventos adversos en seres humanos con el uso de Monk Fruit, sin embargo son estudios a corto plazo. La FDA reporta un uso seguro con una dosis máxima de 2.5 mg/kg/día de mogrósido V. Sin embargo existe actualmente una controversia en el uso de edulcorantes no calóricos y un

posible riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas como diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares con su uso crónico.

### Ético

Se considera ético el estudio por ser *Siraitia grosvenorii* un edulcorante de uso común y aprobado para su consumo. La PTGO es una prueba estandarizada de uso rutinario en la clínica además de ser segura para los individuos sanos.

### CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Valor K	7.9
Sigma 1	0.09
Sigma 2	0.13
Valor $\mu_1$	4.9
Valor $\mu_2$	4.8

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

Tey et al. realizaron un estudio en el que se comparó los niveles promedio de glucosa durante 24 horas en participantes utilizando sacarosa y *Siraita grosvenorii*. En el grupo sacarosa se mantuvo niveles de glucosa promedio de 4.8 mmol/L con una desviación estándar de 0.09, y en los de *Siraita grosvenorii* se alcanza una de 4.9 mmol/L con una desviación estándar de 0.13. Con esta información se utilizó 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. Al incluir un 20% perdida por lo que en total se calcula 24 participantes por grupo.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó el cálculo de tamaño de la muestra de acuerdo a la fórmula de estimación de media en dos poblaciones con un poder de 80% y nivel de significancia del  $<0.05$ .

Para describir las variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas, para cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central. Para la comparación entre grupos de variables categóricas se realizó 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. Se realizó prueba de Kolmogorov Smirnov y Shapiro-Wilk para valorar distribución paramétrica o no paramétrica. Para la comparación de variables cuantitativas con distribución normal se describió por media más menos desviación estándar y se comparó mediante t de student para muestras independientes y muestras relacionadas. Aquellas variables con distribución diferente a la normal se describieron por mediana y rango intercuartil comparándose mediante U de Mann Whitney y Wilcoxon tomando en ambos casos 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 realizó el consentimiento informado siguiendo los lineamientos establecidos por las Guías de Buenas Prácticas Clínicas. Se le dió una explicación completa al participante de manera verbal y se le entregó un consentimiento informado por escrito en donde se le solicitó 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 participante podrá solicitar salir del estudio en cualquier momento.

El estudio se condujo 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.

## RESULTADOS

### **Características Demográficas Basales**

Se reclutaron un total de 42 participantes, de los cuales se excluyeron dos voluntarios por glucosa en ayunas alterada durante la PTOG inicial. Se aleatorizaron 40 participantes para recibir 0.51 gramos de *Siraitia grosvenorii* (Monk Fruit, PURE Monk®) o celulosa por 12 semanas. Tres participantes abandonaron el estudio por causas externas a este. Concluyeron el estudio 37 participantes. De estos participantes la distribución es de 12 hombres (23%) y 25 mujeres (65%) con un IMC promedio de 24.4 ( $\pm$  2.9) kg/m<sup>2</sup>.

La edad promedio de los participantes fue de 29 años (26-31 años). Peso promedio de todos los participantes fue de 68.5 kg ( $\pm$  12.6). El uso previo de edulcorantes no calóricos se reportó en 21% (n = 8) de los participantes (Tabla 1).

### **Características Demográficas Basales por grupo (Monk Fruit vs Placebo)**

Concluyeron el estudio 37 participantes. De estos participantes la distribución por grupo es de 19 participantes para el grupo Monk Fruit y 18 participantes para grupo placebo. La distribución de 6 hombres (22%) y 13 mujeres (68%). El grupo control estaba conformado por de 6 hombres (24%) y 12 mujeres (66%).

El grupo Monk Fruit tenían una edad promedio de 28 años (25-30 años) muy similar al del grupo placebo con 30 años (28-32 años). Los participantes en el grupo Monk Fruit presentaron un IMC inicial menor en 22.1 (20.8-26.4) kg/m<sup>2</sup> en comparación a grupo placebo de 25.1 (23.8-27.7) kg/m<sup>2</sup>.

Para el grupo Monk Fruit el peso promedio fue de 63.4 kg ( $\pm$  10.8), el grupo placebo presentó un de peso mayor de 73.9 kg ( $\pm$  12.3). El uso previo de edulcorantes no calóricos en el grupo Monk Fruit se reportó en 21% (n = 4) y 22% en grupo control. (Tabla 1)

### **Prueba oral a la glucosa valores glucosa e insulina.**

De los resultados de las PTOG 5 tiempos basal, la mediana de glucosa en ayuno fue igual para grupo Monk Fruit y para el grupo placebo (86.0 (85-90.5) vs 88. (84.5-91.25) mg/dl,  $p=0.28$ ). Al finalizar la curva a los 120 minutos los valores de glucosa no demostraron diferencia (84 (71-98) vs 82 (74.8-100.2) mg/dl,  $p=0.25$ ) entre grupo Monk Fruit y placebo respectivamente. De la misma manera el AUC de glucosa no tenía diferencia de manera inicial entre ambos grupos (197.3 (183-229) vs 221 (193.2-242.3) mg/dl,  $p=0.92$ ). (Tabla 2)

Los valores de insulina en ayuno inicial fue similar entre el grupo Monk Fruit y el grupo control (8.05 (5.7-11.1) vs 9.9 (6.5-11.9) U/ml,  $p=0.7$ ) con un valor a los 120 minutos sin diferencia (47.1 (33.9-63.2) vs 43 (33.4-75.8) U/ml,  $p=0.8$ ). No se encontró diferencia en el AUC de insulina basal entre los grupos (105.8 (94-149.3) vs 121.4 (85.4-159.4) U/ml,  $p=0.9$ ).

De manera inicial no se encontró diferencia entre los dos grupos en el HOMA IR (1.69 (1.2-2.5) vs 2.13 (1.35-2.6)  $p=0.66$ ) y Matsuda (5.12 (3.4-6.7) vs 4.05 (3.2-6.1)  $p=0.62$ ). (Tabla 2)

### **Antropometría posterior a ingesta crónica de Monk Fruit PURE Monk®**

Se observaron las mismas diferencias iniciales respecto al peso e IMC posterior a la ingesta crónica por 12 semanas de Monk Fruit PURE Monk®. Posterior a la ingesta de *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit, PURE Monk®) por 12 semanas el peso corporal (63.4 kg ( $\pm$  11.3) vs 74.2 kg ( $\pm$  11.6)  $p=0.008$ ) de grupo intervención y placebo demostró diferencia estadísticamente significativa. En la variable de medición de IMC se mantuvo la diferencia estadísticamente significativa (22.2 (21.1-27) vs 26.1 (24.1-27.8) kg/m<sup>2</sup>. (Tabla 3)

En la comparación de las mediciones iniciales y finales por grupo no se demostró cambios respecto a peso, IMC e ICC. Tanto en grupo Monk Fruit como el grupo placebo no se demostró diferencia respecto al basal en peso, IMC e ICC posterior a las 12 semanas del protocolo. (Tabla 4)

### **Glucosa posterior a ingesta crónica de Monk Fruit PURE Monk®**

No se encontró diferencia estadística entre los grupos de *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit, PURE Monk®) y placebo posterior a las 12 semanas en los valores de glucosa e insulina en la curva de tolerancia oral a la glucosa de 5 tiempos.

Posterior a la ingesta de *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit, PURE Monk®) por 12 semanas los valores de glucosa en ayuno promedio (91 (85-94) vs 91 (86.8-92.3),  $p=0.98$ ) y para los 120 minutos de (89 (82-107) vs 92.2 (84.8-110.4) mg/dl,  $p=0.43$ ) para el Monk Fruit y placebo respectivamente, no se demostró diferencia significativamente estadística. (Figura 1). El AUC de la glucosa posterior a la ingesta crónica fue de (224 (193.6-6.24) vs 226 (203.2-272.9)  $p=0.29$ ) para Monk Fruit y placebo demostrando no significancia estadística. (Tabla 5)



En la comparación de las mediciones iniciales y finales, ambos grupos tuvieron incremento en los valores basal, 90 y 120 minutos (Tabla.6). Se observó un incremento del AUC estadísticamente significativo en el grupo Monk Fruit a las 12 semanas (197 (183-229) vs 224 (193-246)  $p=0.036$ ). (Figura 3)

### **Insulina sérica posterior a la ingesta crónica de MonK Fruit PURE Monk®**

Posterior a la ingesta crónica por 12 semanas de Monk Fruit los valores de insulina basal (9.5 (6.0-10.4) vs 8.3 (6.7-11.5),  $p=0.98$ ) y para los 120 minutos de (51.6 (44.8-84.9) vs 41.6 (27.5-65.9) mg/dl,  $p=0.24$ ) para el Monk Fruit y placebo respectivamente, no demostraron diferencia significativamente estadística (Figura 2). El AUC de insulina posterior a la ingesta crónica fue de (133.4 (86.8-185.8) vs 113.6 (88.5-183.3)  $p=0.52$ ) para Monk Fruit y placebo respectivamente, demostrando no significancia estadística. (Tabla 5)

En la comparación de las mediciones iniciales y finales, no se demostró diferencia significativa (Figura 4). Se observó un incremento del AUC no estadísticamente significativo en el grupo Monk Fruit a las 12 semanas (105.8 (94.5-149.3) vs 133.4 (86.8-185.8)  $p=0.09$ ). (Tabla 6)

### **Apetito posterior a la ingesta crónica de MonK Fruit PURE Monk®**

Se encontró diferencia significativa en una pregunta del cuestionario del apetito. El grupo Monk Fruit no demostró cambios respecto a las mediciones basales de la encuestas de apetito. El grupo control reportó mayor sensación de saciedad respecto al grupo Monk Fruit posterior a las 12 semanas de intervención. (Tabla 10)

### **Resistencia a la Insulina a la ingesta crónica de MonK Fruit PURE Monk®**

El índice HOMA IR posterior a las 12 semanas reportó en (2.08 (1.2-2.4) vs 1.76 (1.5-2.5)  $p=0.55$ ) para el grupo Monk Fruit vs placebo. De la misma manera el Índice de Matsuda (5.12 (3.4-6.7) vs 4.46 (3.3-6.3)  $p=0.66$ ) para el grupo Monk Fruit vs placebo no demostró diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 4)

## DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en comparar los efectos de la ingesta crónica de *Siratia grosvenorri* (Monk Fruit) en los niveles de glucosa e insulina. Al comparar con el grupo placebo los resultados demostraron no diferencia en el área bajo la curva en los niveles de glucosa e insulina en una carga oral de glucosa de 75 gramos posterior a la ingesta de Monk Fruit por 12 semanas.

Sin embargo, al realizar la comparación en tiempo el grupo experimental demostró un aumento en el AUC en glucosa que no se observó en el grupo placebo. El efecto nulo en el AUC de glucosa entre grupos concuerda con los resultados previos publicados por nuestro grupo de trabajo y lo publicado previamente. Nuestro grupo de trabajo describió el efecto nulo sobre los niveles de glucosa del edulcorante no calórico Monk Fruit en personas sanas y en personas con diabetes mellitus.<sup>10</sup> Tey et al demostraron que el Monk Fruit y otros edulcorantes no calóricos no tenían diferencia en el AUC de glucosa 24 horas en comparación a la sucralosa.<sup>9</sup>

Por otro lado la comparación de cambio de AUC en glucosa respecto al tiempo en el grupo de Monk Fruit pudiera relacionarse a la variabilidad glucémica de la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Esta variabilidad se reporta hasta en un 15% al realizarla en los mismos sujetos en diferente tiempo.<sup>12</sup> El cambio en el AUC de inicial a final en el grupo de Monk Fruit fue de 13% lo que pudiera explicarse por la naturaleza de la prueba. Estudios previos como el de Tey et al encontraron un aumento del AUC de glucosa no estadísticamente significativo posterior a la ingesta de alimentos *ad libitum* previo al consumo de bebidas

endulzadas con Monk Fruit y otros edulcorantes.<sup>8</sup> Existe evidencia que el consumo de edulcorantes no calóricos puede favorecer el aumento de la absorción de glucosa por medio de receptores de dulzura TIR3 y TIR2 en el tracto gastrointestinal al aumentar receptores GLUT2 y contrasportadores SGLT1.<sup>13 y 14</sup> La mayoría de los estudios publicados sobre Monk Fruit se basan en resultados de una exposición aguda lo que pudiera significar que la exposición crónica a este edulcorante pudiera tener algún efecto relevante en la absorción de glucosa. Además que las mediciones en nuestro estudio se realizaron posterior a una carga oral a la glucosa 75 gramos y los estudios realizados por otros grupos de trabajo se realizaron con ingesta de alimentos *ad libitum*.<sup>8 y 9</sup>

En el contexto clínico no se pudo establecer si este cambio observado en el grupo Monk Fruit tiene algún impacto. Ninguno de los valores de glucosa en la prueba de tolerancia oral de glucosa posterior a las 12 semanas alcanzó algún criterio para considerarse clínicamente relevante.

Estudios previos han descrito el incremento en el AUC de la insulina posterior a la ingesta aguda de Monk Fruit.<sup>8</sup> Nuestros resultados concuerdan con este incremento que no alcanza la significancia estadística. Aunado a esto, los índices de resistencia a insulina no tuvieron cambios al comparar los grupos. Lo que sugiere que el Monk Fruit no tiene efecto en la secreción de niveles de insulina. Los concentrados de mogrósido han demostrado en estudios en animales tener un efecto de mejoría en la resistencia a la insulina.<sup>15</sup> Los estudios en individuos concuerdan con nuestros resultados en demostrar un incremento de la insulina

sin lograr una significancia clínica.<sup>9</sup> Sin embargo no existen estudios previos que hayan comparado la resistencia de insulina con este edulcorante no calórico.

En las mediciones basales se observó una diferencia entre peso e IMC que se mantuvo al finalizar las 12 semanas del estudio al realizar la comparación por grupos no se observó cambio en las variables de peso e IMC al inicio y al finalizar el protocolo. Lo que indica que este edulcorante no tiene beneficios para la pérdida de peso. Al realizar la encuesta de apetito encontramos solo diferencia en el grado de saciedad entre los dos grupos al finalizar las 12 semanas. Los individuos estudiados no reportaron aumento en el apetito o preferencia por algún tipo de alimentos. Se considera que este edulcorante puede utilizarse como reemplazo de azúcares simples para la ingesta sin impactar el peso o IMC.

## **Conclusión**

La controversia del desarrollo de enfermedades metabólicas asociado al consumo de edulcorantes no calóricos aún no está resuelta. Previamente se comprobó que la ingesta aguda de Monk Fruit (PURE Monk®) no incrementa los valores de glucosa e insulina. En este estudio se observó que la ingesta crónica de Monk Fruit (PURE Monk®) por 12 semanas no incrementa los niveles de glucosa e insulina.

## Tablas

Tabla 1. Características basales

	Todos (n = 37)	Monk Fruit (n = 19)	Placebo (n = 18)	
Mujeres (%)	25 (67%)	13 (68%)	12 (66%)	<i>p</i> =0.9
Hombres (%)	12 (23%)	6 (22%)	6 (24%)	<i>p</i> =0.9
Edad (años)	29 (26-31)	30 (28-32)	28 (25-30)	<i>p</i> =0.21
Peso (kg)	68.5 (±12.6)	63.4 (±10.8)	73.9 (±12.3)	<i>p</i> =0.009*
Talla (m)	1.66 (±0.09)	1.64 (±0.09)	1.69 (±0.09)	<i>p</i> =0.06
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 (±2.9)	22.1 (20.8-26.4)	25.1 (23.8-27.7)	<i>p</i> =0.03*
Cintura (cm)	79.1 (±9.7)	76.5 (±9.2)	81.9 (±9.7)	<i>p</i> =0.91
Cadera (cm)	92.7 (±6.6)	90.05 (±5.36)	95.56 (±6.8)	<i>p</i> =0.1
ICC	0.85 (±0.08)	0.85 (±0.07)	0.86 (±0.08)	<i>p</i> =0.6
Uso previo edulcorantes	8 (21%)	4 (21%)	4 (22%)	<i>p</i> =0.93

Reportados media DE, %, mediana y rangos

Tabla 2. PTOG 5 tiempos basal

	Todos (n = 37)	Monk Fruit (n = 19)	Placebo (n = 18)	
Glucosa basal (mg/dl)	86.0 (85-90.5)	85 (85-89)	88 (84.5-91.25)	<i>p</i> =0.28
30 min	133 (118-150)	126 (109-150)	138 (124-152)	<i>p</i> =0.25
60 min	114 (95-130)	110 (89-130)	118.5 (97.5-146.5)	<i>p</i> =0.26
90 min	88 (78-107)	84 (75-100)	103.5 (84.5-109)	<i>p</i> =0.061
120 min	83 (73.5-98.5)	84 (71-98)	82 (74.8-100.2)	<i>p</i> =0.98
AUC	205 (191-237)	197.3 (183-229)	221 (193.2-242.3)	<i>p</i> =0.92
Insulina Basal (U/ml)	8.5 (5.8-12)	8.050 (5.73-11.1)	9.93 (6.5-11.9)	<i>p</i> =0.7
30 min	65.5 (52.1-117)	66.6 (53.2-122)	63.45 (49.1-115)	<i>p</i> =1.0
60 min	80 (54.3-96)	76.4 (51.7-122)	84.9 (54.7-103)	<i>p</i> =0.5
90 min	52.3 (44.6-69.6)	54.1 (46.1-70.7)	50.7 (42.9-70.25)	<i>p</i> =0.7
120 min	43.8 (33.9-69.6)	47.1 (33.9-63.2)	43 (33.4-75.8)	<i>p</i> =0.8
AUC	109.1 (94-156.7)	105.8 (94.5-149.3)	121.4 (85.4-159.4)	<i>p</i> =0.7
HOMA IR	1.97 (1.23-2.58)	1.69 (1.2-2.5)	2.13 (1.35-2.6)	<i>p</i> =0.66
Matsuda	4.8 (1.9)	5.12 (3.4-6.7)	4.05 (3.2-6.1)	<i>p</i> =0.62

Reportados media DE, mediana y rangos

Tabla 3. Características finales

	Monk Fruit (n = 19)	Placebo (n = 18)	
Peso (kg)	63.4 (11.3)	74.2 (11.6)	<i>p=0.008*</i>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22.2 (21.1-27)	26.1 (24.1-27.8)	<i>p=0.042*</i>

Reportados media DE, mediana y rangos

Tabla 4. Comparación por grupo basal y 12 semanas

	Placebo			Monk Fruit		
	Basal	12 semanas		Basal	12 semanas	
Peso (kg)	73.9 (±12.3)	74.2 (±11.6)	<i>p=0.31</i>	63.4 (±10.8)	63.4 (±11.3)	<i>p=0.71</i>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.1 (23.8-27.7)	26.1 (24.1-27.8)	<i>p=0.18</i>	22.1 (20.8-26.4)	22.2 (21.1-27)	<i>p=0.30</i>
Cintura (cm)	81.9 (±9.7)	80.5 (±8.5)	<i>p=0.45</i>	76.5 (±9.2)	75.8 (±9.3)	<i>p=0.28</i>
Cadera (cm)	95.56 (±6.8)	96.8 (±7.5)	<i>p=0.36</i>	90.05 (±5.36)	89.4 (±6.4)	<i>p=0.53</i>

Reportados media, DE, mediana y rangos



Tabla 5. PTOG 5 posterior a 12 semanas

	Monk Fruit (n=19)	Placebo (n=18)	
Glucosa basal (mg/dl)	91 (85-94)	91 (86.8-92.3)	<i>p=0.98</i>
30 min	137 (123-155)	126.7 (121-161)	<i>p=0.87</i>
60 min	117.3 (89-126.2)	127.1 (105-164)	<i>p=0.086</i>
90 min	100 (74.9-115)	110 (87.7-128.9)	<i>p=0.142</i>
120 min	89 (82-107)	92.2(84.8-110.4)	<i>p=0.43</i>
AUC	224 (193.6-246)	226 (203.2-272.9)	<i>p=0.29</i>
Insulina Basal (U/ml)	9.5 (6.0-10.4)	8.3 (6.7-11.5)	<i>p= 0.98</i>
30 min	83.6 (55.7-137)	67.1 (52-123)	<i>p=0.35</i>
60 min	83.5 (42.1-123)	73 (50.4-117)	<i>p=0.98</i>
90 min	68.7 (34.4-104)	54.3(46.9-90.5)	<i>p=0.71</i>
120 min	51.6 (44.8-84.9)	41.6 (27.5-65.9)	<i>p=0.24</i>
AUC	133.4 (86.8-185.8)	113.6 (88.5-183.3)	<i>p=0.52</i>
HOMA IR	2.08 (1.28-2.4)	1.76 (1.5-2.5)	<i>p= 0.55</i>
Matsuda	5.12 (3.4-6.7)	4.46 (3.3-6.3)	<i>p= 0.66</i>

Reportados mediana y rangos

Tabla 6. Comparación por grupo basal y 12 semanas

	Placebo			Monk Fruit		
	Basal	12 semanas	<i>p</i>	Basal	12 semanas	<i>p</i>
Glucosa basal (mg/dl)	88 (84.5-91.25)	91 (86.8-92.3)	<i>p</i> =0.009*	85 (85-89)	91 (85-94)	<i>p</i> =0.03*
30 min	138 (124-152)	126.7 (121-161)	<i>p</i> =0.91	126 (109-150)	137 (123-155)	<i>p</i> =0.16
60 min	118.5 (97.5-146.5)	127.1 (105-164)	<i>p</i> =0.35	110 (89-130)	117.3 (89-126.2)	<i>p</i> =0.39
90 min	103.5 (84.5-109)	110 (87.7-128.9)	<i>p</i> <0.05*	84 (75-100)	100 (74.9-115)	<i>p</i> <0.05*
120 min	82 (74.8-100.2)	92.2(84.8-110.4)	<i>p</i> <0.05*	84 (71-98)	89 (82-107)	<i>p</i> <0.05*
AUC	221 (193.2-242.3)	226 (203.2-272.9)	<i>p</i> =0.78	197.3 (183-229)	224 (193.6-246)	<i>p</i> =0.036*
Insulina Basal (U/ml)	9.93 (6.5-11.9)	8.3 (6.7-11.5)	<i>p</i> =0.78	8.050 (5.73-12.7)	9.5 (6.0-10.4)	<i>p</i> =0.48
30 min	63.45 (49.1-115)	67.1 (52-123)	<i>p</i> =0.90	66.6 (53.2-122)	83.6 (55.7-137)	<i>p</i> =0.16
60 min	84.9 (54.7-103)	73 (50.4-117)	<i>p</i> =0.94	76.4 (51.7-122)	83.5 (42.1-123)	<i>p</i> =0.23
90 min	50.7 (42.9-70.25)	54.3(46.9-90.5)	<i>p</i> =0.58	54.1 (46.1-70.7)	68.7 (34.4-104)	<i>p</i> =0.23
120 min	43 (33.4-75.8)	41.6 (27.5-65.9)	<i>p</i> =0.83	47.1 (33.9-63.2)	51.6 (44.8-84.9)	<i>p</i> =0.24
AUC	121.4 (85.4-159.4)	113.6 (88.5-183.3)	<i>p</i> =0.45	105.8 (94.5-149.3)	133.4 (86.8-185.8)	<i>p</i> =0.09
HOMA IR	2.13 (1.35-2.6)	1.76 (1.5-2.5)	<i>p</i> =0.53	1.69 (1.2-2.5)	2.08 (1.28-2.4)	<i>p</i> = 0.27
Matsuda	4.05 (3.2-6.1)	4.46 (3.3-6.3)	<i>p</i> =0.84	5.12 (3.4-6.7)	4.26 (3.2-5.6)	<i>p</i> = 0.14

Reportados mediana y rangos

Tabla 7. Apetito MonK Fruit

	Basal	12 semanas	
¿Qué tan hambriento se siente?	5.0 (2.0-7.0)	4.0 (3.0-6.0)	<i>p= 0.87</i>
¿Qué tan satisfecho se siente?	3.0 (2.0-5.0)	3.0 (2.0-4.0)	<i>p= 0.85</i>
¿Qué tan lleno se siente?	2.0 (0-3.25)	2.0 (0-4.0)	<i>p= 0.55</i>
¿Qué tanto cree que pueda comer en este momento?	7.5 (5.75-8.25)	7.0 (5.0-8.0)	<i>p= 0.7</i>
¿Le gustaría comer algo dulce?*	5.4 ( $\pm$ 2.9)	5.4 ( $\pm$ 2.8)	<i>p= 1.0</i>
¿Le gustaría comer algo sabroso?	2.0 (1.0-5.25)	3.0 (0-5.0)	<i>p= 0.9</i>
¿Le gustaría comer algo salado?*	3.7 ( $\pm$ 2.3)	5.1 ( $\pm$ 2.9)	<i>p= 0.11</i>
¿Le gustaría comer algo grasoso?	7.5 (3.5-9.0)	7.0 (4.0-10.0)	<i>p= 0.55</i>

Reportados media, DE, mediana y rango

Tabla 8. Apetito Placebo

	Basal	12 semanas	
¿Qué tan hambriento se siente?	3.0 (1.0-5.0)	5.0 (3.0-6.5)	$p= 0.009^*$
¿Qué tan satisfecho se siente?	2.0 (1.0-5.0)	3.0 (2.0-5.0)	$p= 0.143$
¿Qué tan lleno se siente?	2.0 (0-5.0)	4.0 (2.0-7.0)	$p= 0.01^*$
¿Qué tanto cree que pueda comer en este momento?	6.0 (5.0-7.0)	7.0 (5.0-7.5)	$p= 0.20$
¿Le gustaría comer algo dulce?*	5.4 ( $\pm 2.9$ )	5.3 ( $\pm 3.0$ )	$p= 0.8$
¿Le gustaría comer algo sabroso?	5.0 (1.5-6.5)	7.0 (3.0-8.0)	$p= 0.17$
¿Le gustaría comer algo salado?*	4.6 ( $\pm 2.3$ )	4.5 ( $\pm 2.9$ )	$p= 0.8$
¿Le gustaría comer algo grasoso?	8.0 (4.0-10.0)	7.0 (3.0-9.0)	$p= 0.14$

Reportados media, DE, mediana y rango

Tabla 9. Apetito Basal

	Placebo	Monk Fruit	
¿Qué tan hambriento se siente?	3.0 (1.0-5.0)	5.0 (2.0-7.0)	<i>p= 0.13</i>
¿Qué tan satisfecho se siente?	2.0 (1.0-5.0)	3.0 (2.0-5.0)	<i>p= 0.66</i>
¿Qué tan lleno se siente?	2.0 (0-5.0)	2.0 (0-3.3)	<i>p= 0.8</i>
¿Qué tanto cree que pueda comer en este momento?	6.0 (5.0-7.0)	7.5 (5.75-8.25)	<i>p= 0.022*</i>
¿Le gustaría comer algo dulce?*	5.0 (3.5-8.0)	5.5 ( $\pm$ 2.9)	<i>p= 0.9</i>
¿Le gustaría comer algo sabroso?	5.0 (1.5-6.5)	2.0 (1.0-5.25)	<i>p= 0.9</i>
¿Le gustaría comer algo salado?*	5.0 (3.0-6.5)	3.7 ( $\pm$ 2.3)	<i>p= 0.17</i>
¿Le gustaría comer algo grasoso?	8.0 (4.0-10.0)	7.5 (3.5-9.0)	<i>p= 0.43</i>

Reportados mediana y rango

Tabla 10. Apetito 12 semanas

	Placebo	Monk Fruit	
¿Qué tan hambriento se siente?	5.0 (2.5-6.3)	4.0 (3.0-6.0)	<i>p= 0.86</i>
¿Qué tan satisfecho se siente?	3.0 (2.0-5.0)	3.0 (2.0-4.0)	<i>p= 0.68</i>
¿Qué tan lleno se siente?	4.0 (2.0-7.0)	2.0 (0.0-4.0)	<i>p= 0.04*</i>
¿Qué tanto cree que pueda comer en este momento?	6.5 (4.7-7.3)	7.0 (5.0-8.0)	<i>p= 0.44</i>
¿Le gustaría comer algo dulce?*	5.0 (3.75-7.3)	5.0 (4.0-7.0)	<i>p= 0.94</i>
¿Le gustaría comer algo sabroso?	5.0 (3.0-6.5)	3.0 (0.0-5.0)	<i>p= 0.061</i>
¿Le gustaría comer algo salado?*	5.0 (3.0-6.3)	5.0 (3.0-8.0)	<i>p= 0.8</i>
¿Le gustaría comer algo grasoso?	7.0 (3.0-9.25)	7.0 (4.0-10.0)	<i>p= 0.56</i>
Reportados mediana y rango			

Figuras

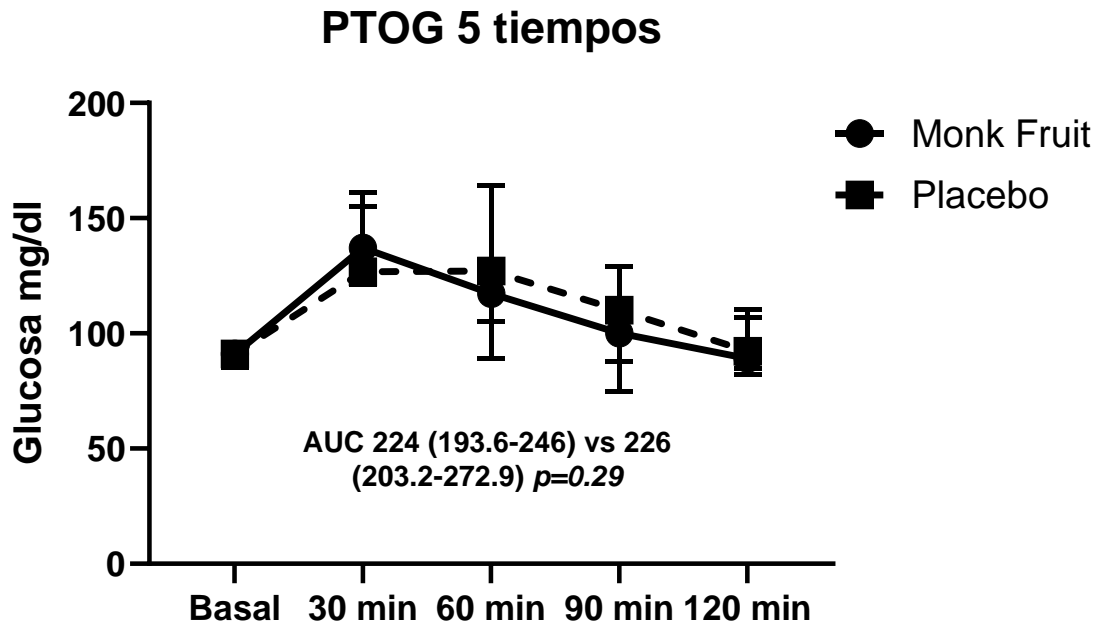


Figura 1. Valores glucosa en PTOG 5 tiempos 12 semanas posterior a ingesta de *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit, PURE Monk®)

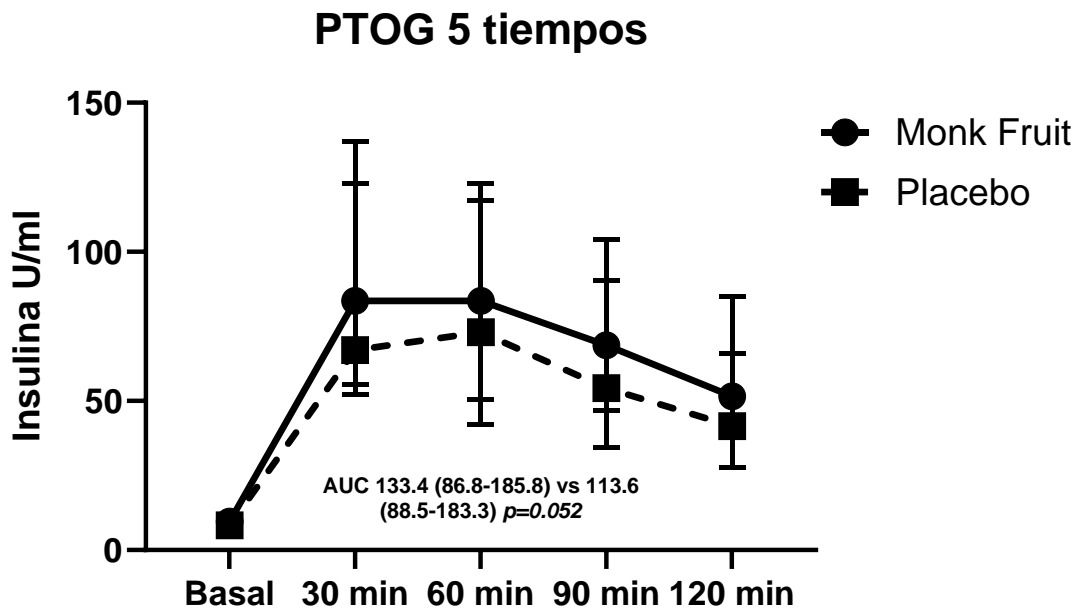
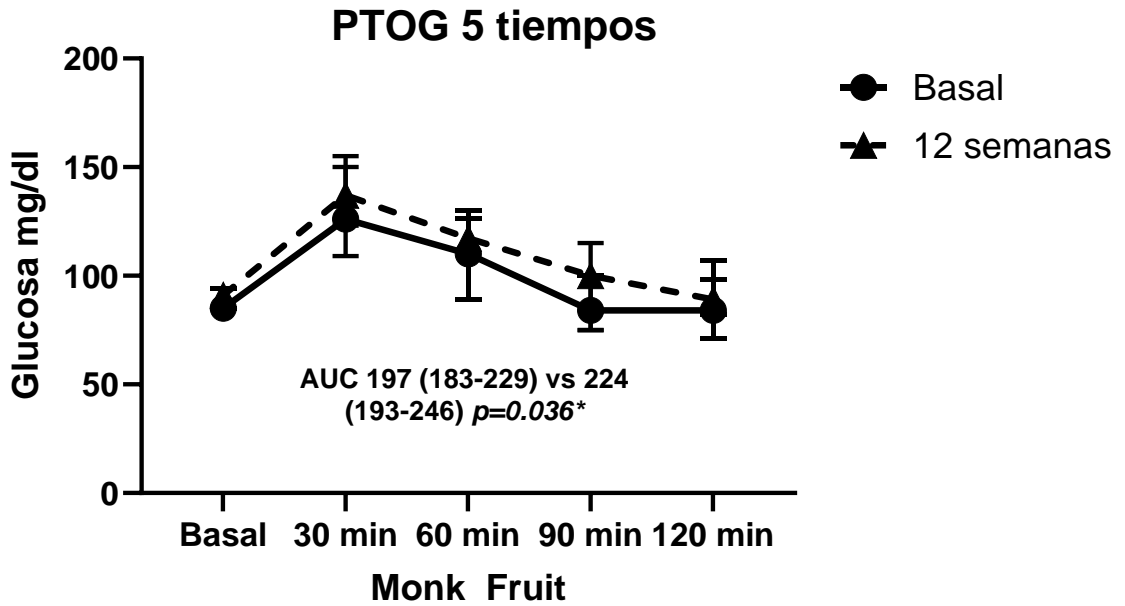
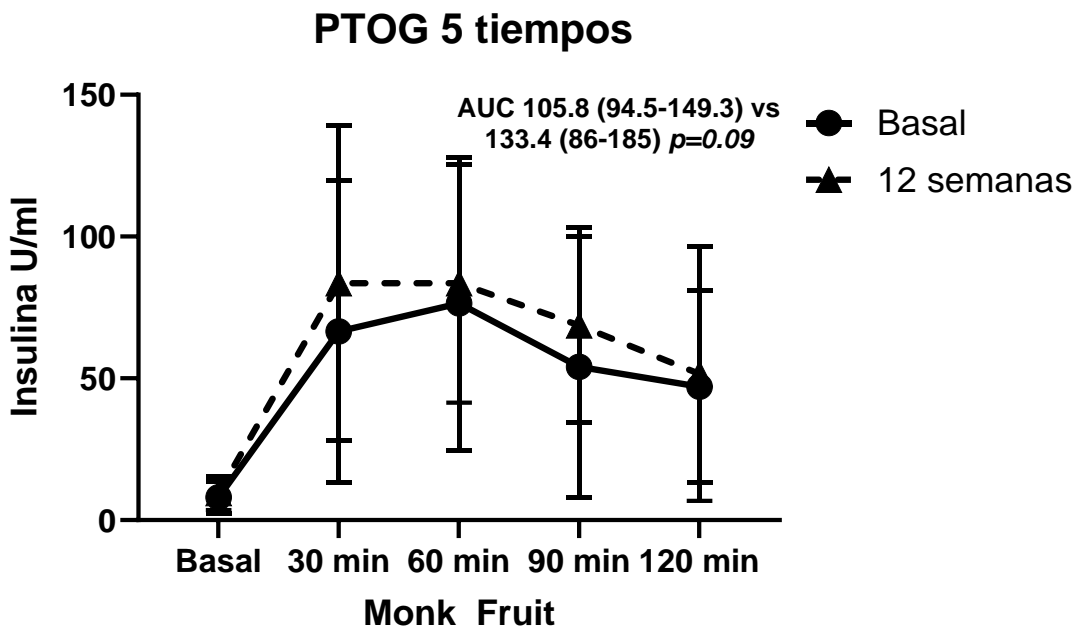


Figura 2. Valores insulina en PTOG 5 tiempos 12 semanas posterior a ingesta de *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit, PURE Monk®)

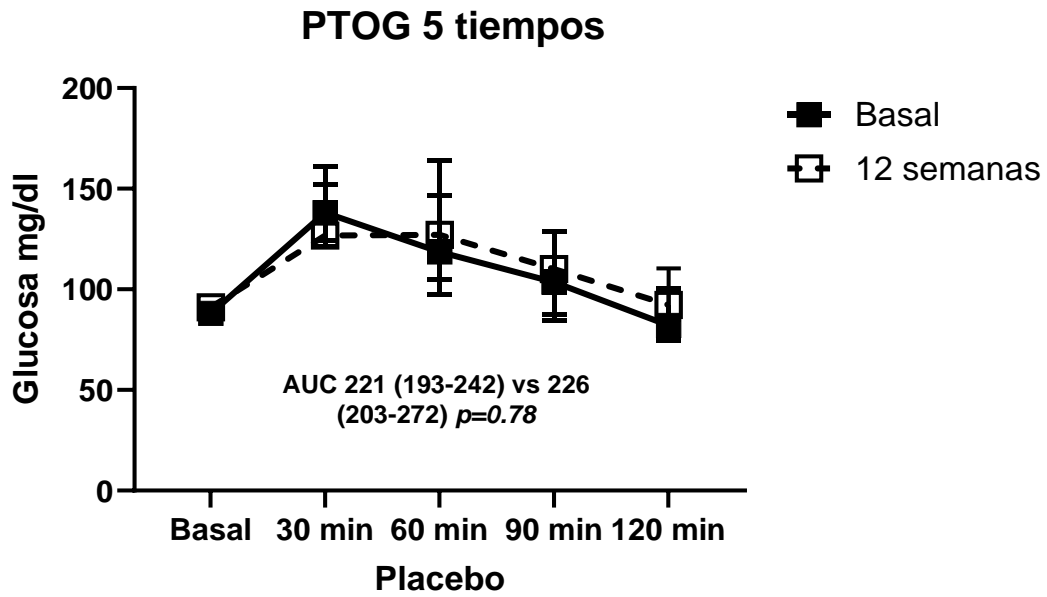


**Figura 3.** Valores glucosa en PTOG 5 tiempos basal y 12 semanas posterior a ingesta de *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit, PURE Monk®)

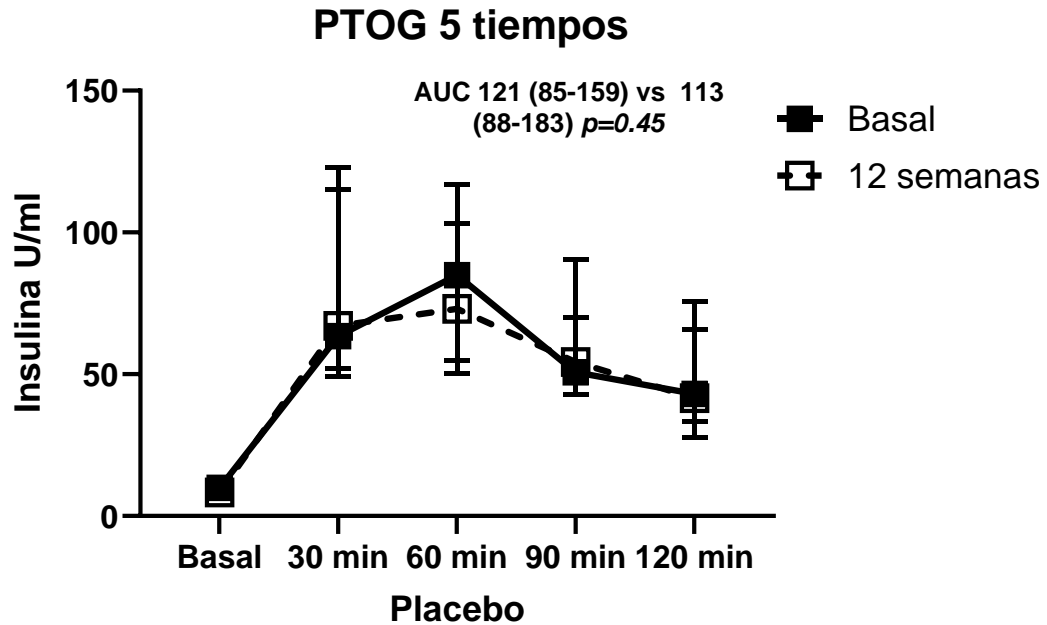


**Figura 4.** Valores insulina en PTOG 5 tiempos basa y 12 semanas posterior a ingesta de *Siraitia grosvenorri* (Monk Fruit, PURE Monk®)





**Figura 5.** Valores glucosa en PTOG 5 tiempos basa y 12 semanas grupo placebo.



**Figura 6.** Valores insulina en PTOG 5 tiempos basa y 12 semanas grupo placebo.

## Escala visual analógica del apetito

¿Qué tan hambriento se siente?		
No tengo nada de hambre	<p>A horizontal line with 11 vertical tick marks labeled 0 through 10.</p>	Estoy lo más hambriento que he estado nunca
¿Qué tan satisfecho se siente?		
Me siento completamente vacío	<p>A horizontal line with 11 vertical tick marks labeled 0 through 10.</p>	No puedo comer un bocado más
¿Qué tan lleno se siente?		
Nada lleno	<p>A horizontal line with 11 vertical tick marks labeled 0 through 10.</p>	Totalmente lleno
¿Qué tanto cree que puede comer en este momento?		
Absolutamente nada	<p>A horizontal line with 11 vertical tick marks labeled 0 through 10.</p>	Bastante
¿Le gustaría comer algo dulce?		
Si, mucho	<p>A horizontal line with 11 vertical tick marks labeled 0 through 10.</p>	No, para nada
¿Le gustaría comer algo sabroso?		
Si, mucho	<p>A horizontal line with 11 vertical tick marks labeled 0 through 10.</p>	No, para nada
¿Le gustaría comer algo salado?		
Si, mucho	<p>A horizontal line with 11 vertical tick marks labeled 0 through 10.</p>	No, para nada
¿Le gustaría comer algo grasoso?		
Si, mucho	<p>A horizontal line with 11 vertical tick marks labeled 0 through 10.</p>	No, para nada

## Bibliografía

1. Sylvetsky, A. C., & Rother, K. I. (2016). Trends in the consumption of low-calorie sweeteners. In *Physiology and Behavior* (Vol. 164, pp. 446–450). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.03.030>
2. Romo-Romo, A., Almeda-Valdés, P., Brito-Córdova, G. X., Gómez-Pérez, F. J., Nutrición, Y., & Zubirán, S. (2017). Prevalence of non-nutritive sweeteners consumption in a population of patients with diabetes in Mexico. [www.anmm.org.mx](http://www.anmm.org.mx)
3. Cavagnari, B. M., Gómez, G., Kovalskys, I., Quesada, D., Brenes, J. C., Representación, E. N., & Grupo Elans, D. (n.d.). EDULCORANTES NO CALÓRICOS EN ARGENTINA ARTÍCULO ORIGINAL.
4. Muñoz-Labrador, A., Hernandez-Hernandez, O., & Moreno, F. J. (2023). A review of the state of sweeteners science: the natural versus artificial non-caloric sweeteners debate. Stevia rebaudiana and Siraitia grosvenorii into the spotlight. In *Critical Reviews in Biotechnology*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/07388551.2023.2254929>
5. Li, C., Lin, L. M., Sui, F., Wang, Z. M., Huo, H. R., Dai, L., & Jiang, T. L. (2014). Chemistry and pharmacology of *Siraitia grosvenorii*: A review.

Chinese Journal of Natural Medicines, 12(2), 89–102.  
[https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(14\)60015-7](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(14)60015-7)

6. Cho, S. (2017). Determination of the generally recognized as safe (GRAS) status of *Siraitia grosvenori* Swingle (Luo Han Guo) fruit extract as a food ingredient. (706), 1–140. Retrieved from <https://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticelInventory/ucm590281.pdf>
7. Laviada-Molina, H., Almeda-Valdés, P., Arellano-Montaña, S., et al. S. A. (2017). Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre los edulcorantes no calóricos. In *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr* (Vol. 4). [www.endocrinologia.org.mx](http://www.endocrinologia.org.mx)
8. Tey, S. L., Salleh, N. B., Henry, J., & Forde, C. G. (2017). Effects of aspartame-, monk fruit-, stevia- and sucrose-sweetened beverages on postprandial glucose, insulin and energy intake. *International Journal of Obesity*, 41(3), 450–457. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.225>
9. Tey, S. L., Salleh, N. B., Henry, C. J., & Forde, C. G. (2017). Effects of non-nutritive (artificial vs natural) sweeteners on 24-h glucose profiles. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(9), 1129–1132. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.37>

10. Rios Ortega Adriana, Lavalle Gonzalez Fernando, M. A. L. (2022). "Monk Fruit (*Siraita Grosvenorii*) como edulcorante natural no calórico para pacientes con diabetes mellitus tipo 2."
11. Use of non-sugar sweeteners WHO guideline. (n.d.).
12. Tomkins, M., & Smith, D. (2019). Should we continue to use the 75-g OGTT to diagnose diabetes? *Irish Journal Of Medical Science* (1971 - ), 189(2), 525-527. <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02134-0>
13. Margolskee, R. F., Dyer, J., Kokrashvili, Z., Salmon, K. S. H., 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. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0706678104](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0706678104)
14. Renwick, A. G., & Molinary, S. v. (2010). Sweet-taste receptors, low-energy sweeteners, glucose absorption and insulin release. In *British Journal of Nutrition* (Vol. 104, Issue 10, pp. 1415–1420). <https://doi.org/10.1017/S0007114510002540>
15. Zhang, Y., Zhou, G., Peng, Y., Wang, M., & Li, X. (2020). Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of a special fraction of Luohanguo extract on obese T2DM rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 247. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112273>

