

La exposición materna a edulcorantes no nutritivos, afectan el metabolismo y el microbioma de la descendencia

Verónica Sombra¹, Francisca Concha¹, Gabriel Cavada Ch², Martin Gotteland¹.

Maternal exposure to non-nutritive sweeteners impacts progeny's metabolism and microbiome

Olivier-Van Stichelen S, Rother KI, Hanover JA. Maternal Exposure to Non-nutritive Sweeteners Impacts Progeny's Metabolism and Microbiome. Front Microbiol 2019; <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01360>

1. Dpto. de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

2. Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Como una forma de frenar el incremento de los índices de obesidad y diabetes en el mundo y más particularmente en Chile, las empresas de alimentos están incorporando cada vez más edulcorantes no calóricos (ENCs) a los alimentos y bebidas procesados, en remplazo de la sacarosa. En consecuencia, muchas mujeres en edad fértil consumen estos productos durante los periodos de embarazo y amamantamiento, sin que se conozca el impacto real de dicha exposición sobre la salud del feto y lactante. El estudio de Olivier-Van Stichelen y cols. investiga esta situación, utilizando ratones hembras que, durante su gestación y lactancia, son alimentadas con una dieta estándar adicionada con una mezcla de sucralosa y acesulfamo-K en cantidades equivalentes a su ingesta diaria admisible (IDA) o 2 veces esta. Observan que ambos ENCs son detectados en la leche de las madres y que la sucralosa y el acesulfamo-K también pueden ser encontrados en deposiciones y orinas, respectivamente, de las crías a los 14 días post-parto. Estos autores confirman, por lo tanto, que la madre puede transmitir ENCs a su progenie a través de la lactancia. Una primera consecuencia de dicha exposición (con la dosis 2xIDA) es que la ganancia de peso y la glicemia en ayuna de las crías durante el periodo de amamantamiento son menores que las de aquellas crías no expuestas. Además, los hígados de las crías expuestas muestran un aspecto similar a lo reportado en enfermedades hepáticas como el hígado graso no-alcohólico. La presencia de inflamación hepática, previamente reportada en animales consumiendo sucralosa, ha sido relacionada con alteraciones de la función mitocondrial, formación de ácidos biliares, vías de detoxificación y del balance oxidativo¹. El estudio de los metabolomas plasmáticos y fecales realizado en el presente estudio apoya la existencia de alteraciones similares. En efecto, el metaboloma plasmático y, en mayor grado, el metaboloma fecal de las crías expuestas a ENCs (cualquiera sea la dosis) difieren de aquellos de las no expuestas, siendo más específicamente afectadas las vías metabólicas implicadas en el metabolismo de aminoácidos, en particular de la glicina (implicada en la formación de glutatión y de sales biliares), y en los sistemas de detoxificación (enzimas de fase II). Dichos cambios producen la acumulación de ciertos intermediarios metabólicos capaces de dañar el hígado. Se asocian, además, con una disbiosis caracterizada por un aumento considerable del filo Firmicutes (Lachnospiraceae, Oscillospira) a expensa del filo Verrucomicrobia, representando por Akkermansia muciniphila. Esta ampliamente aceptado que este simbionte actúa como un regulador de la síntesis/degradación de mucus y de la función intestinal de barrera, además de regular fenómenos inflamatorios, probablemente a través de la proteína de adhesión Amuc_1100². Su presencia es menor en pacientes con obesidad y diabetes de tipo 2, mientras es estimulada por metformina³. Su disminución en las crías expuesta a los ENCs puede, por lo tanto, ser considerado como un efecto negativo de estos aditivos. Las alteraciones del microbioma observadas en el presente estudio son clínicamente relevantes y han sido asociadas con una mayor incidencia de obesidad y/o síndrome metabólico tanto en roedores como en humanos⁴. A pesar de las limitaciones asociadas al uso de un modelo animal y a la extrapolación de los resultados obtenidos al ser humano, este estudio es relevante

*Correspondencia: Martin Gotteland / mgottela@gmail.com
Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
Av. Independencia 1027. Santiago.

Recibido: 27-08-2019.
Aceptado: 09-09-2019.

ya que evalúa el impacto de ENC's en un grupo etario poco estudiado hasta el momento, pero de alto riesgo, los lactantes. El periodo perinatal es un periodo de alta vulnerabilidad para el ser humano y la exposición a ciertos factores ambientales puede incrementar el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas e inflamatorias durante la infancia y luego en la vida adulta, un riesgo que incluso podría ser transmitido a las siguientes generaciones. Este periodo es por lo tanto clave para realizar intervenciones destinadas a reducir el impacto negativo de dichos factores. Los hallazgos reportados por los autores se suman a una larga lista de evidencias publicadas en los últimos años y que cuestionan la inocuidad del consumo crónico de ENC's y su uso indiscriminado en alimentos y bebidas. En un contexto en que el consumo de ENC's ha aumentado en forma considerable en Chile y el mundo, estos resultados indican que es crucial realizar estudios similares en madres y lactantes que permitan hacer recomendaciones basadas en evidencias sobre el consumo de ENC's durante la gestación y lactancia.

Análisis Estadístico

Este artículo pone de manifiesto un tema importante, dada la fuerte discusión acerca de la nutrición humana, acercándonos a algunas luces en cuanto al uso de edulcorantes en la dieta, comenzando por este estudio experimental en ratas de laboratorio.

El análisis estadístico ocupado, si bien es tradicional en el ambiente estadístico, no es demasiado conocido en la literatura biomédica, salvo en las últimas publicaciones relacionadas con los análisis genéticos. Para leer este artículo e intentar una comprensión mas plena de sus preceptos, hay que tener cierto conocimiento de métodos multivariantes descriptivos que se mencionan en el análisis estadístico, cito: "Biostatistics Spearman correlation, t-test and ANOVA analysis, Principal Component Analysis and Volcano plots were performed and plotted using R. The scripts for the analysis were posted in GITHUB1." Muy probablemente el lector del ambiente médico le parezcan novedosas las metodologías de Análisis de Componentes Principales y los gráficos de volcán; obviamente en nuestro ambiente nos parecen ultra familiares

el test t-Student, la correlación de Spearman o el test ANOVA, sin embargo, no el Análisis de Componentes Principales. Al respecto es bueno ilustrar que dicha metodología se utiliza para la generación de scores con la pretensión de reducir la dimensionalidad de la información recolectada, sobre todo si hay fuertes indicios que dicha información está fuertemente correlacionada (es decir hay una fuerte dependencia de la información que se considera causal), esto siendo tan importante en la comprensión del análisis sólo se menciona y no se expone en profundidad de cuál es el cúmulo de información que fue reducida mediante esta técnica y cuales fueron los motivos para introducir la técnica, en la figura 4 B, se muestra un leve resultado de la metodología, pero se descifra luego de una lectura muy acuciosa del artículo.

Se menciona que el análisis de datos se realizó en el programa R, cuyo uso es ampliamente practicado por comunidades del ambiente docente de la estadística, pero aun carece de una validación por los grandes organismos rectores de la investigación biomédica (FDA por ejemplo), por lo que el artículo parece más un ejercicio docente que una comunicación científica, añadiendo el hecho de que los resultados no se dan en el mismo orden que la profesión de objetivos, lo que dificulta su lectura. Partí calificando el tema como relevante, sin embargo me deja la sensación de conclusiones débiles respecto a las expectativas que puede hacerse el lector.

Referencias

1. *Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. Front Physiol 2017; 8: 487. doi: 10.3389/fphys.2017.00487.*
2. *Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, Falony G, Raes J, Maiter D, Delzenne NM, de Barse M, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, de Vos WM, Cani PD. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. Nat Med 2019; 25: 1096-1103.*
3. *Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Coppola A, Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. Curr Opin Pharmacol 2019; 49: 1-5.*
4. *Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG, Matamoros S, Ramirez S, Delzenne NM, Gomis R, Claret M, Cani PD. Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. Sci Rep. 2015 nov 13; 5: 16643.*