

**Título:** La ingesta de sucralosa mejora el metabolismo hepático en ratones alimentados con una dieta alta en grasas

**Autores:** Pamela Pino<sup>1,2,\*</sup>, Omara Moya<sup>1,2,\*</sup>, Francisco Díaz<sup>1,2</sup>, Francisco Pino<sup>3</sup>, Alejandra Espinosa<sup>3</sup>, Rodrigo Troncoso<sup>1,4</sup>, Roberto Bravo-Sagua<sup>2,4</sup>.

**Afiliación**

- <sup>1</sup>LABINAF, INTA, Universidad de Chile.
- <sup>2</sup>Laboratorio OMEGA, INTA, Universidad de Chile.
- <sup>3</sup>Depto. Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- <sup>4</sup>Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDIS), Universidad de Chile.
- \*Ambas autoras contribuyeron por igual en este trabajo.

## Marco teórico y objetivos

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NALFD) es una acumulación de triglicéridos intrahepáticos, y se asocia al exceso de peso. Para enfrentar la obesidad, en Chile se implementó el etiquetado de exceso de nutrientes en los alimentos. Esto llevó a un aumento en el uso de edulcorantes como sucralosa. Sin embargo, el efecto de sucralosa sobre el desarrollo de NALFD se desconoce.

El objetivo de esta investigación es determinar el efecto de la sucralosa sobre el metabolismo hepático en un modelo de obesidad.

## Material y Métodos:

Ratones machos C57BL/6 fueron alimentados por 8 semanas con dieta control (DC) o dieta alta en grasas (DAG). Se suplementó sucralosa en el agua (0,1 mg/mL). Se evaluó el peso corporal, parámetros bioquímicos y se realizaron los test de tolerancia a la glucosa y al piruvato. Se midieron los triglicéridos y la respiración mitocondrial hepática (utilizando un electrodo Clark). Mediante western blot se determinaron enzimas gluconeogénicas y lipogénicas hepáticas, y proteínas mitocondriales.

## Resultados

La sucralosa no afectó el peso corporal ni hepático. Sin embargo, mejoró la tolerancia a la glucosa y previno la disminución de la masa mitocondrial en los ratones alimentados con DAG, aunque sin afectar la respiración mitocondrial ni los niveles de las enzimas gluconeogénicas ni lipogénicas.

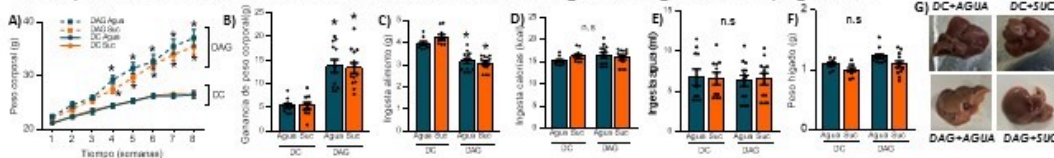


Figura 1. Sucralosa no altera la ganancia de peso ni la ingesta de alimentos o agua de ratones tratados con DAG por 8 semanas. A) Ganancia de peso desde la semana 1 a la semana 8 de intervención. B) Ganancia promedio de peso corporal C) Ingesta promedio de alimentos D) Ingesta promedio de calorías E) Ingesta promedio de agua. F) Peso promedio de los hígados G) Imagen representativa de los hígados. Datos expresados como promedio  $\pm$  EEM. Anova de dos vías, post hoc Holm-Sidak's. n=10-13 (A-E); n=9-12 (F) ratones por grupo. \*p<0,05 DC+AGUA/DAG+AGUA; DC+AGUA/DAG+SUC.

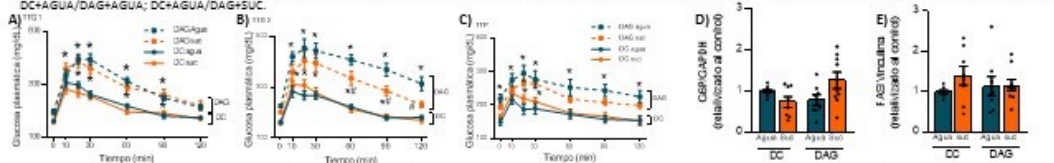


Figura 2. Sucralosa es capaz de mitigar el efecto de la DAG sobre la concentración plasmática de glucosa en la semana 8, sin embargo no afecta la expresión de las proteínas relacionadas con la gluconeogénesis y lipogénesis. A) Test de tolerancia a la glucosa semana 8 B) Test de tolerancia a la glucosa semana 8 C) Test de tolerancia a piruvato semana 8 D) Análisis de densitometría de Glucosa 6 fosfatasa E) Análisis de densitometría de ácido graso sintasa. Datos expresados como promedio  $\pm$  EEM. Anova de dos vías, post hoc Holm-Sidak's. n=8-10 (A-C); n=9 (D-E). \*p<0,05 DC+AGUA/DAG+AGUA; DC+AGUA/DAG+SUC; #p<0,05 DAG+AGUA/DAG+SUC.

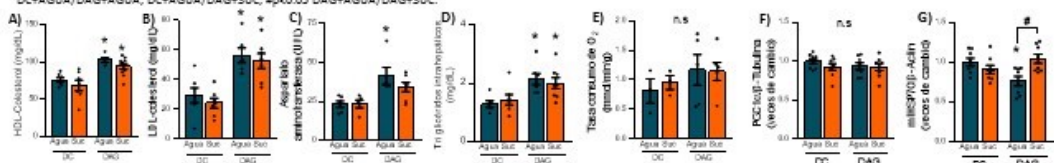


Figura 3. El consumo de sucralosa no altera los parámetros bioquímicos ni la tasa de respiración de los explantes, pero previene la disminución de HSP70 en los animales con DAG. A) Colesterol HDL B) Colesterol LDL C) AST D) Triglicéridos intrahepáticos E) Tasa de respiración de explantes hepáticos con DMEM. F) Análisis de densitometría de PGC1 $\alpha$ . G) Análisis de densitometría de mHSP70. La tasa de respiración fue estandarizada por el peso húmedo de los explantes (12-20 mg). Datos expresados como promedio  $\pm$  EEM. Anova de dos vías, post hoc Holm-Sidak's. n=3-10 (A); n=7 (B-C); n=6-8 (D); n=3-6 (E); n=8 (F). \*p<0,05 DC+AGUA/DAG+AGUA; DC+AGUA/DAG+SUC; #p<0,05 DAG+AGUA/DAG+SUC.

## Conclusiones:

Estos resultados sugieren que la sucralosa tiene un efecto benéfico metabólico en los animales alimentados con DAG; sin embargo, los mecanismos aún son desconocidos.

## Referencias

- Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. The Lancet Diabetes & endocrinology. 2019;7(4):313-24.
- Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. Diabetes care. 2013;36(9):2530-5.