Universitat de les Illes Balears

Efectos de la utilización de Stevia en la dieta sobre la población diabética

JOSUÉ HERRERO CARRASCO

(Diplomado Universitario en Enfermería, 2006, Universidad de Salamanca)

Memoria del Trabajo Final de Máster

Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Julio, 2016

Firmas

Autor: ***Josué Herrero Carrasco***

Julio de 2016

Certificado: ***Dr. Priam de Villalonga Smith***

Tutor del Trabajo

Aceptado ***Dr. Josep Antoni Tur Mari***

Director del Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

ÍNDICE

RESUMEN 3
PALABRAS CLAVE 3
ANTECEDENTES 4
1. DIABETES MELLITUS 4
1.1. DIABETES MELLITUS TIPO 1 5
1.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2 5
2. GLUCEMIA CAPILAR Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA 6
3. EDULCORANTES 7
3.1. EDULCORANTES NATURALES 7
3.1.1. SACAROSA 7
3.1.2. FRUCTOSA 8
3.1.3. TAUMATINA 8
3.1.4. GLUCÓSIDOS DE STEVIA 8
3.1.5. MOGRÓSIDOS 8
3.1.6. OTROS EDULCORANTES NATURALES 9
3.2. EDULCORANTES ARTIFICIALES 9
3.2.1. SACARINA 9
3.2.2. CICLAMATO 10
3.2.3. XILITOL, SORBITOL Y ERITRITOL 10
3.2.4. ASPARTAMO 11
3.2.5. ACESULFAMO POTÁSICO 11
3.2.6. SUCRALOSA 1
3.2.7. NEOTAMO 1
3.2.8. OTROS EDULCORANTES ARTIFICIALES 2
3.3. PODER ENDULZANTE DE LOS EDULCORANTES 2
3.4. USOS COMERCIALES DE LOS EDULCORANTES 2
3.5. PRESENTACIONES COMERCIALES 3
4. STEVIA 4
4.1. ORIGEN, HISTORIA Y CLASIFICACIÓN 4
4.2. GLUCÓSIDOS DE ESTEVIOL 5
4.2.1. ESTEVIÓSIDO Y REBAUDIÓSIDO A 6

4.3. EFECTOS DE LA STEVIA EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y SENSIBILIDAD INSULÍNICA 6
4.4. OTRAS PROPIEDADES DE LA STEVIA 7
4.5. CARCINOGENICIDAD Y GENOTOXICIDAD 7
4.6. CONTROL Y LEGISLACIÓN MUNDIAL Y EUROPEA 8
4.7. INGESTA DIARIA ADMISIBLE (IDA) 9
4.8. COMERCIALIZACIÓN 9
4.9. ADITIVO ALIMENTARIO E-960 10
5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO 11
6. HIPÓTESIS 11
7. OBJETIVOS DEL ESTUDIO 11
8. BIBLIOGRAFÍA 12
9. METODOLOGÍA 15
9.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA 15
9.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO 15
9.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN 15
9.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 16
9.5. TAMAÑO MUESTRAL 16
9.6. TÉCNICA DE MUESTREO 17
9.7. PERIODO DEL ESTUDIO 17
9.8. DISEÑO DEL ESTUDIO 17
9.9. VARIABLES 18
9.10. INSTRUMENTACIÓN Y RECOGIDA DE DATOS 19
9.11. ANÁLISIS DE DATOS 19
9.12. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO 20
9.13. PLAN DE TRABAJO 20
ANEXO 1: Reglamento (UE) nº 1131/2011 22
ANEXO 2: Listado de Centros de Salud y Consultorios pertenecientes al Área 2 (Cartagena) del Servicio Murciano de Salud 27
ANEXO 3: Consentimiento informado de participación en el estudio 29
ANEXO 4: Plantilla de recogida de datos 32
ANEXO 5: Cronograma 33
GLOSARIO DE ABREVIATURAS 34

RESUMEN

El objetivo del presente protocolo es evaluar la efectividad de la propiedad de control glucémico que presenta el extracto natural de la *Stevia rebaudiana* en sujetos con Diabetes Mellitus tipo 2 que se encuentren en tratamiento con antidiabéticos orales (ADOs) al sustituir su edulcorante habitual por un edulcorante comercial a base de extracto de Stevia.

Para ello se quiere realizar un estudio de corte cualitativo, experimental, prospectivo, transversal del tipo ensayo clínico y doble cegamiento; con un grupo experimental y un grupo control.

La población en la que se centrará el estudio es la que se encuentra en la comarca de Cartagena (Murcia), y se seleccionarán sujetos voluntarios diabéticos tipo 2 en tratamiento con ADOs que cumplan los criterios de inclusión/exclusión mediante técnica de muestreo consecutivo multicéntrico hasta alcanzar una población de estudio de aproximadamente 500 sujetos habiendo calculando una tasa de pérdidas del 30%.

Los datos demográficos y de seguimientos de los pacientes se recogerán en tablas creadas a tal efecto en el programa Microsoft Office Excell® para Windows®.

Para determinar la efectividad de la Stevia se emplearán las determinaciones sanguíneas de hemogrobina glicosilada (HbA1c) a los 3 y 6 meses del inicio del estudio y se analizarán los datos mediante el programa informático IBM SPSS Statistics ® v22.0 para Windows®. Aplicarémos un intervalo de confianza del 95%, y se considerará un resultado estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

PALABRAS CLAVE

Incluidos como términos MeSH:

- Stevia
- Stevia Rebaudiana
- Non-Nutritive Sweeteners
- Sweetening Agents
- Sugar Substitute
- Diabetes Mellitus
- Glucose Intolerance

ANTECEDENTES

1. DIABETES MELLITUS

La Diabetes Mellitus se define como un grupo de enfermedades de tipo metabólico, cuya aparición es consecuencia de una deficiencia parcial o total de la secreción de la hormona insulina por pate de las células β pancreáticas, por defectos de la respuesta tisular a la insulina o por ambas; lo que consecuentemente origina un aumento de las cifras de glucosa en sangre (1).

A excepción de determinados tipos como la diabetes gestacional o la secundaria a intoxicaciones por rodenticidas, la diabetes se caracteriza por ser una enfermedad crónica, por lo que el control de las cifras de glucemia mediante una combinación de dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico se torna fundamental

El CIE-10 clasifica a la Diabetes Mellitus dentro de las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas con la siguiente codificación, en función de sus características particulares y con subgrupos que hacen referencia a las complicaciones específicas (2):

- E10 Diabetes Mellitus insulinodependiente.
- E11 Diabetes Mellitus no insulinodependiente.
- E12 Diabetes Mellitus asociada con desnutrición.
- E13 Otras diabetes Mellitus especificadas.
- E14 Diabetes Mellitus no especificada.

Según los últimos datos ofrecidos por la OMS, la Diabetes, en todas sus tipologías, ha sido la responsable de más de 3.700.000 muertes en todo el mundo en 2012 (3). En última Encuesta Europea de Salud en España (EESE) de 2014, se publicó la prevalencia de la diabetes en la población adulta española, siendo ésta del 6,82%, situándose en el undécimo puesto de las patologías más frecuentes, y teniendo mayor incidencia en varones que en mujeres (4).

Pese a no ser de las enfermedades con mayor prevalencia entre la población, la Diabetes Mellitus se considera factor de riesgo de multitud de patologías que guardan relación con el sistema vascular y nervioso, afectando a órganos como el corazón, cerebro, ojos, riñones (3)… y cuya aparición se ve potenciada cuando el control de las cifras de glucemia no es el adecuado. Por tanto el padecimiento y el mal control de la enfermedad genera una gran repercusión tanto a nivel sanitario como económico, ya que aumenta de forma considerable la morbimortalidad de quienes la padecen (5).

1.1. DIABETES MELLITUS TIPO 1

Está caracteriza por una deficiencia de la producción de insulina secundaria a la destrucción de las células β pancreáticas. Su etiología no es del todo conocida, aunque se sabe que la genética y los factores ambientales influyen en su aparición. Suele aparecer en la infancia y adolescencia, y para su tratamiento se precisa la administración de insulina y en la actualidad se carece desconoce si este tipo de diabetes puede prevenirse (1, 3). Su codificación según el CIE-10 Correspondería a E10 (2).

1.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2

Este tipo de Diabetes suele aparecer en el adulto, aunque también puede aparecen en edades tempranas, y se caracteriza por la falta de efectividad de la insulina que produce el organismo como resultado de la suma de la resistencia tisular a la insulina y un descenso de su secreción a nivel pancreático. Su incidencia es muy superior a la Diabetes tipo 1, y su aparición está potenciada principalmente por los condicionantes genéticos, la obesidad y los hábitos dietéticos y de estilo de vida, por tanto se puede decir que la Diabetes Tipo 2 es en cierta parte prevenible y puede evitarse su aparición o al menos retrasarla. Su tratamiento se apoya en el mantenimiento de una dieta equilibrada, actividad física y en los casos que sea necesaria se recurre al tratamiento farmacológico con ADOs e insulina (1, 3).

2. GLUCEMIA CAPILAR Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA

Para poder diagnosticar la Diabetes y para realizar los controles que nos permiten evaluar la efectividad de los tratamientos que se suministran, se utiliza tanto la glucemia, ya sea capilar o venosa, como la determinación de la HgA1c medida en %.

La gran diferencia existente entre ambas es que la glucemia ofrece la monitorización instantánea de los niveles de glucosa en sangre, independientemente de las cifras que se tuvieran los días e incluso las horas previas, mientras que la hemoglobina HbA1c nos ofrece un valor que refleja los niveles de glucemia durante los últimos 60-120 días, y por tanto nos aporta un dato mucho más completo (1, 6). En la Tabla 1 se muestra la relación existente entre los valores de la glucemia plasmática con la HbA1c (7).

La determinación de la HbA1c tiene una alta especificidad y sensibilidad, por lo tanto puede considerarse como la prueba óptima para el diagnóstico y control de la diabetes (6, 8).

Tabla1 Glucemia estimada en relación a los valores de HbA1c.

HbA1c	Glucemia media estimada
5%	76 - 120 mg/dl
6%	100 - 152 mg/dl
7%	123 - 185 mg/dl
8%	147 - 217 mg/dl
9%	170 - 249 mg/dl
10%	193–282 mg/dl
11%	217–314 mg/dl
12%	240–347 mg/dl

3. EDULCORANTES

De forma genérica podemos definir a los edulcorantes como aquellas sustancias que presentan la capacidad aportar un sabor dulce a los alimentos a los que se les es añadido.

Los edulcorantes se pueden clasificar según su fuente de origen en naturales y artificiales; y según su aporte energético en calóricos y no calóricos. En la extensa bibliografía sobre los edulcorantes podemos encontrarnos con que en muchas ocasiones se aúnan las fuentes naturales con los calóricos y los artificiales con los no calóricos; pero como debido a que en la totalidad de los edulcorantes citados en el presente trabajo no sucede así, se analizarán en función de su fuente de origen (9, 10).

3.1. EDULCORANTES NATURALES

Dentro de esta categoría, y pese a que su origen es totalmente natural, no se pueden incluir productos como la miel, el sirope de arce o el de agave, debido a que éstos están formados, entre otros compuestos, por fructosa, glucosa y sacarosa, por tanto no pueden considerarse edulcorantes naturales sino productos dulces naturales, que si bien poseen la capacidad de endulzar, no lo hacen por sus propios medios sino por el de sus componentes.

3.1.1. SACAROSA

El azúcar blanco, azúcar de mesa o sacarosa es la sustancia endulzante más antigua y más extendida a nivel mundial. Es un disacárido de glucosa y fructosa que se obtiene de la caña de azúcar y de la remolacha azucarera. Cada gramo de sacarosa genera 4 Kcal/g, y su poder endulzante se toma de referencia para comparar el resto de edulcorantes (11). A nivel comercial es el principal producto al que hacen competencia las compañías fabricantes de edulcorantes no calóricos.

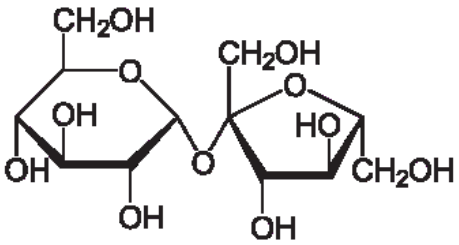


Figura 1 Estructura de la sacarosa

3.1.2. FRUCTOSA

Es un monosacárido, presente en la naturaleza en las frutas y la miel. Es un isómero de la glucosa con un valor calórico similar a ésta, 4 Kcal/g,

Inicialmente indicado su consumo para diabéticos, se demostró que su uso podía producir hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e insulinorresistencia, además de obesidad e hiperuricemia.

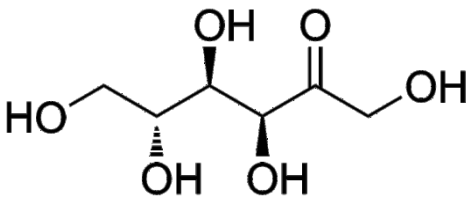


Figura 2 Estructura de la fructosa

3.1.3. TAUMATINA

Considerado como el edulcorante natural con mayor poder endulzante.

Pertenece al grupo de las denominadas “proteínas dulces” que se extrae de los frutos del *Thaumatococcus daniellii* (10).

Como sucede con muchos otros edulcorantes, presenta cierto retrogusto a regaliz.

3.1.4. GLUCÓSIDOS DE STEVIA

Son los componentes principales de la *Stevia rebaudiana Bertoni*.

Su historia, propiedades y características se describen de forma amplia Y detallada en el punto 4. Stevia.

3.1.5. MOGRÓSIDOS

Con un poder edulcorante de entre 150 y 300 veces el del azúcar, el, se extrae del futo del *Siraitia grosvenoril*, más conocido como fruta Monk, fruta del monje o Luo Han Guo, y su uso se remonta siglos atrás en los países asiáticos. Su uso en Europa no está regulado, estando reconocido en Estados Unidos por la FDA desde 2010 (10).

3.1.6. OTROS EDULCORANTES NATURALES

Son muchos los compuestos de origen natural, además de los antes descritos, que poseen propiedades endulzantes, entre estos destacan:

- Monelina.
- Miraculina.
- Brazzeina.
- Neohesperidina dihidrochalcona.
- Glicirrina.
- Yacón.
- Hernandulcina.

3.2. EDULCORANTES ARTIFICIALES

Se consideran edulcorantes artificiales a todos aquellos que son resultado de procesos químicos, y que por lo tanto no se encuentran presentes en la naturaleza de forma simple ni como componentes de elementos biológicos.

La investigación en torno a la búsqueda de edulcorantes artificiales, menos calóricos que el azúcar, surge ante la necesidad de sustituir a éste en aquellas personas que no podían o no debían utilizarlo, principalmente la población diabética y obesa, así como en la prevención de la aparición de caries dental (11).

Las propiedades ideales que persiguen los edulcorantes artificiales son:

- No ser tóxico ni cancerígeno.
- No ser cariogénico.
- Ser metabolizado y excretado sin problemas por el organismo.
- Tener un alto poder edulcorante.
- Tener un sabor agradable y no dejar sabor residual.
- Ser Incoloro e inodoro en sus diferentes presentaciones.
- Poder disolverse con facilidad.
- Ser termoestable.
- Ser funcional.
- Ser económico.

Dentro de los edulcorantes artificiales cabe destacar los que se analizan a continuación:

3.2.1. SACARINA

Fue el primer edulcorante químico, desarrollado en 1987, y cuya popularidad aumentó durante el desarrollo de la Primera Guerra Mundial, ante la escasez

de azúcar. En la década de los 60, experimentos con ratas sugerían que la sacarina poseía propiedades carcinogénicas, por lo que su consumo fue prohibido en países como Estados Unidos, hasta que diferentes estudios demostraron que su consumo no suponía riesgo alguno para la salud (11).

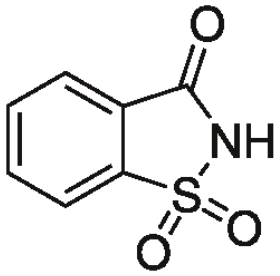


Figura 3 Estructura de la sacarina

3.2.2. CICLAMATO

Descubierto en 1937, fue el segundo edulcorante artificial fabricado. De la misma forma que sucedió con la sacarina, su consumo fue prohibido en Estados Unidos, Canadá y Reino Unido ante las evidencias de que un metabolito, la ciclohexidamida, tenía propiedades carcinogénicas y alergizantes, así como alteraba las funciones testicular y tiroidea. En la actualidad algunos países, entre ellos en Estados Unidos, según las recomendaciones de la FDA, sigue estando prohibido, mientras que la JEFCA y la EFSA lo consideran seguro (11).

Actualmente sigue copando el mercado de los edulcorantes en las regiones occidentales.

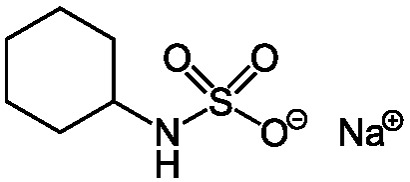


Figura 4 Estructura del ciclamato

3.2.3. XILITOL, SORBITOL Y ERITRITOL

Se presentan juntos al ser los tres “azúcares alcoholes”, polioles o polialcoholes, siendo estos los más conocidos y utilizados, pero no los únicos.

Pese a que cada uno tiene propiedades específicas, presentan ciertas características comunes:

- Se obtienen en laboratorio mediante hidrogenación de carbohidratos.
- Sabor similar al azúcar.
- Presentan menor índice calórico que el azúcar.
- No son cariogénicos.
- Su abuso produce efectos laxantes.

Hay que matizar que pese a estar clasificados dentro de los edulcorantes artificiales, éstos pueden encontrarse de forma libre en la naturaleza, si bien su producción comercial se lleva a cabo mediante procesos químicos.

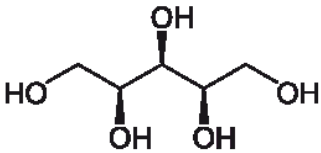


Figura 5 Estructura del xilitol

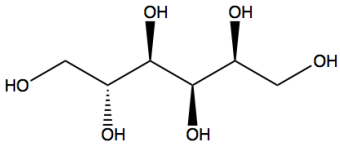


Figura 6 Estructura del sorbitol

Figura 7 Estructura del eritritiol

3.2.4. ASPARTAMO

Es un edulcorante que pese a su alto poder endulzante presenta diferentes inconvenientes entre los que destacan su descomposición en fenilalanina, lo que no lo hace apto para las personas con fenilcetonuria; y que no es termoestable.

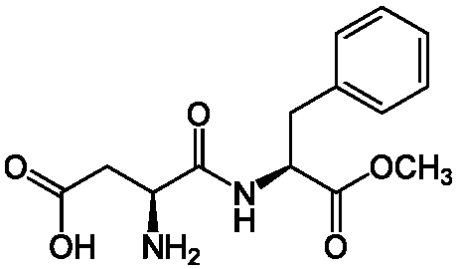


Figura 8 Estructura del aspartamo

3.2.5. ACESULFAMO POTÁSICO

Compuesto proteico no metabolizable, por lo que el organismo humano lo elimina de forma íntegra.

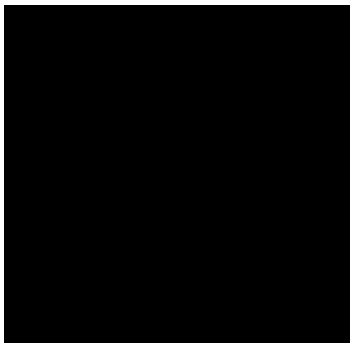


Figura 9 Estructura del acesulfamo potásico

3.2.6. SUCRALOSA

Es un derivado de la sacarosa obtenido mediante la halogenación de ésta, pero su sabor, pese a aportar dulzor, es muy diferente (10). Es estable a cambio s temperatura y pH, a diferencia de otros edulcorantes, por lo que se utiliza en la elaboración de alimentos dulces a nivel industrial.

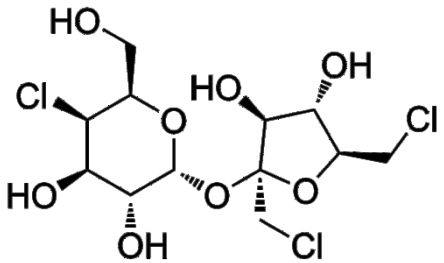


Figura 10 Estructura de la sucralosa

3.2.7. NEOTAMO

Es un dipéptido derivado del aspartamo, siendo más estable que éste y no presentando los inconvenientes relacionados con la producción de fenilalanina, considerándose apto para las personas con fenilcetonuria (10).

Desde su inclusión en el mercado europeo en 2010, es el edulcorante más potente comercializado hasta la fecha en Europa.

Figura 10 Estructura del neotamo

3.2.8. OTROS EDULCORANTES ARTIFICIALES

- Advantamo.
- Alitamo.
- Neoesperidina dihidrocalcona.

3.3. PODER ENDULZANTE DE LOS EDULCORANTES

Tal y como se ha indicado anteriormente, la sacarosa o azúcar de mesa es el elemento de referencia con el que se compara el poder endulzante que presentan los edulcorantes, en la Tabla 2 se muestra el poder edulcorante que presenta cada uno de los edulcorantes citados con anterioridad, así como su valor calórico, teniendo en cuenta que algunos de ellos, pese a tener un valor mayor de cero, se ve contrarrestado con su alto poder endulzante.

Tabla 2 Poder endulzante de los edulcorantes.

Edulcorante	Poder endulzante	Valor calórico
Neotamo	8.000	0 Kcal/g
Taumatina	2.000 - 3.000	0 Kcal/g
Sucralosa	600	0 Kcal/g
Glucósidos de esteviol	300	0 Kcal/g
Sacarina	300	0 Kcal/g
Acesulfamo potásico	200	0 Kcal/g
Aspartamo	160 - 220	4 Kcal/g
Mogrósidos	150 - 250	0 Kcal/g
Ciclamato	30	0 Kcal/g
Sacarosa	1	4 Kcal/g
Xilitol	1	2,4 Kcal/g
Eritritiol	0,75	0,2 Kcal/g
Sorbitol	0,5 - 1	2,6 Kcal/g

3.4. USOS COMERCIALES DE LOS EDULCORANTES

El principal fin comercial de los edulcorantes es el de aportar un sabor dulce y agradable al paladar a aquellos alimentos que lo precisan pero sin aumentar la carga calórica de los mismos. Desde hace años nos encontramos en el mercado con productos dulces, con bajo o nulo aporte calórico, cuyos atributos de dulzor han sido aportados por edulcorantes, fundamentalmente sintéticos.

Inicialmente los encontrábamos con chicles, caramelos y bebidas gaseosas; posteriormente gran cantidad de productos alimenticios utilizaron la amplia variedad de edulcorantes disponibles para sustituir de manera parcial o total al azúcar, destacando todos aquellos que se clasifican como especiales para

dieta o de bajo contenido calórico, además de todos aquellos que señalan que no contienen azúcares añadidos. En la actualidad son muchos los alimentos que incorporan en su composición algún edulcorante.

3.5. PRESENTACIONES COMERCIALES

Determinados edulcorantes se han comercializado para su uso culinario o como edulcorante de mesa, destacando sobre todos los demás la sacarosa, y como alternativa a ésta, la fructosa, el aspartamo, el ciclamato y fundamentalmente la sacarina.

Las presentaciones comerciales de dichos edulcorantes varían en función de los usos culinarios hacia los que están orientados, a lo que hay que añadir que el mercado de los edulcorantes alimentarios está en constante evolución, pero de forma genérica podemos resumir que los principales tipos de presentación de los mismos son:

- Granulado en bote.
- Granulado en sobres monodosis.
- En polvo.
- En polvo en sobres monodosis.
- Líquido en botella (dosificación en gotas).
- Comprimidos en bote dosificador.
- Comprimidos en sobres monodosis.

4. STEVIA

Tal y como se ha indicado con anterioridad, la Stevia, o mejor dicho los compuestos que conforman las hojas de la *Stevia rebaudiana*, que tienen capacidad edulcorante, han surgido con fuerza entre los preparados comerciales de edulcorantes no calóricos. Pese a que se trata de una planta que se conoce desde hace siglos, el uso de sus extractos no ha sido utilizado en las regiones occidentales hasta los tiempos modernos.

A continuación se describe desde el origen conocido de la planta, sus propiedades y características, hasta la legislación europea vigente que regula su uso.

4.1. ORIGEN, HISTORIA Y CLASIFICACIÓN

La *Stevia rebaudiana* Bertoni es una planta originaria de las regiones tropicales de Sudamérica. Se tiene conocimiento de fue utilizada desde hace siglos por los indios guaraníes, que la bautizaron como "*ka'a* he'ê, que significa hierba dulce en lengua guaraní. Se trata de una planta herbácea perenne de la familia *Asteraceae*, de tallo recto que puede superar el metro de altura (12). El nombre de la planta se debe a Moisés Santiago Bertoni, un botánico suizo que la describió en 1887 haciendo alusión al dulzor de sus hojas y la denominó como *Eupatorium rebaudianum*, siendo posteriormente rebautizada como *Stevia rebaudiana Bertoni* (12, 13).

Figura 11 Detalle de las hojas de Stevia

Se conocen más de 140 variedades de *Stevia rebaudiana* que se distribuyen a lo largo de todo el mundo, y es que pese a que originalmente podía encontrarse casi exclusivamente en Paragua, actualmente su cultivo se ha extendido por toda Sudamérica, Centroamérica, Estados Unidos, Canadá, Indonesia, China y Japón; siendo precisamente en las regiones de Asia y Oceanía junto con Paraguay donde se produce el 95% de la producción mundial de *Stevia rebaudiana* (12). Además su cultivo está empezando a desplazar el de la caña de azúcar debido a su menor coste de producción y mayor rentabilidad, potenciada principalmente a la duración de la vida de la planta y al número de cosechas anuales que produce.

La mayor demanda de Stevia se produce desde Japón, cuyos habitantes la llevan utilizando desde hace años como edulcorante, ocupando el 41% del mercado de éstos(12); debido a las propiedades medicinales que se le atribuyen, pero potenciado por los rumores de carcinogenicidad que se atribuyeron los edulcorantes artificiales como la sacarina y el ciclamato en la década de los 70.

4.2. GLUCÓSIDOS DE ESTEVIOL

Los glucósidos de esteviol son los que aportan el poder endulzante tan característico de la Stevia. Se han identificado numerosos glucósidos de esteviol, diterpenos, presentes en las hojas de la *Stevia rebaudiana* en diferentes concentraciones que dependen de factores relacionados con la especie, climatología…, de entre los más de 40 compuestos identificados, cabe señalar los siguientes, que además de ser los más importantes, fueron los primeros en ser identificados y clasificados (14):

- Esteviósido.
- Esteviolbiósido.
- Rebaudiósido A.
- Rebaudiósido B.
- Rebaudiósido C.
- Rebaudiósido D.
- Rebaudiósido E.
- Rebaudiósido F.
- Dulcósido.

De entre todos los anteriormente citados hay que destacar el Esteviósido y el Rebaudiósido A por su alto porcentaje de presencia en las hojas de *Stevia rebaudiana*, y por ser los principales componentes de los preparados comerciales de extractos de Stevia que se encuentran en el mercado.

4.2.1. ESTEVIÓSIDO Y REBAUDIÓSIDO A

Se trata de diterpenos de sabor dulce, con un alto poder endulzante, entre 300 y 480 veces superior al de la sacarosa.

Son termoestables e hidrosolubles, por lo que su extracción de las hojas de Stevia no depende de procesos químicos que puedan afectar a la palatabilidad y propiedades.

El Esteviósido es el glucósido de esteviol que se encuentra en mayor proporción en las hojas de *Stevia rebaudiana*, sin embargo es el Rebaudiósido A el que tiene mayor capacidad endulzante, y presenta un retrogusto a regaliz que se torna amargo en altas concentraciones (10).

Tanto el Esteviósido como el Rebaudiósido A están conformados por una parte central, la aglicona, que es el Esteviol, y a este se encuentran enlazados moléculas de glucosa, 3 en el Esteviósido y 4 en el Rebaudiósido A, tal y como se refleja en las figuras 12 y 13.

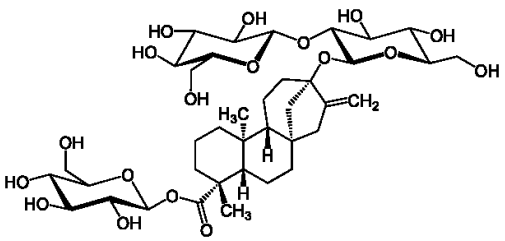


Figura 12 Estructura del Esteviósido

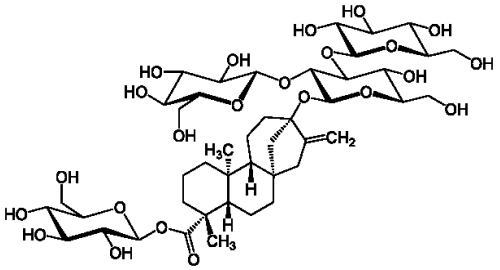


Figura 13 Estructura del Rebaudiósido A

4.3. EFECTOS DE LA STEVIA EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y SENSIBILIDAD INSULÍNICA

Además de su capacidad para endulzar, son muchas las propiedades terapéuticas que se le atribuyen a la Stevia, y por las que ha sido considerada como planta medicinal por los indios guaraníes desde la época precolombina (15).

La característica más comúnmente conocida de la Stevia es su capacidad para la regulación de los niveles de azúcar en sangre, que está siendo confirmada mediante estudios en humanos (16, 17).

Dicha propiedad ha quedado evidenciada en múltiples estudios con ratas en los que se reflejaba de forma significativa como el tratamiento con el extracto de Stevia se mejoraban las cifras de glucemia mediante un triple mecanismo: por un lado se favorece la secreción de insulina, por otro se disminuye la

resistencia tisular a la misma, y además disminuye también la gluconeogénesis (16, 18, 19).

4.4. OTRAS PROPIEDADES DE LA STEVIA

Se ha demostrado que el consumo de Stevia tiene efectos antioxidantes similares e incluso superiores a los producidos por antioxidantes comerciales *in vitro*, mientras que *in vivo*, su consumo produjo una elevación de enzimas antioxidantes (15).

Además de no poseer propiedades cariogénicas, los glucósidos de steviol presentan propiedades protectoras dentales, ya que se han observado que inhibe el crecimiento del *Streptococo mutans* y el *Lactobacillus acidophilus*, siendo estos gérmenes grandes responsables de los efectos cariogénicos (20). Por tanto los beneficios que la Stevia aporta en este punto son doblemente positivos, ya que por un lado no favorece y por otro inhibe el crecimiento de la flora bacteriana responsable de la aparición de la caries.

Tiene efectos en el sistema circulatorio y renal de forma conjunta, ya que experimentos en ratas y estudios en humanos han demostrado que la administración del extracto de Stevia producía vasodilatación, aumento de la excreción de sodio y por tanto aumento de la diuresis. Por tanto pueden asociarse efectos diurético s e hipotensores al consumo de extracto de Stevia.

Además de las anteriormente citadas, se le atribuyen múltiples propiedades (12, 13, 16):

- Antibióticas frente a *Entamoeba coli*, *Stafilococos aureus* y *Corynebacterium difteriae*.
- Antifúngicas ante *Candida albicans.*
- Antiinflamatorios.
- Contra el acné, celulitis, arrugas y manchas cutaneas
- Cicatrizante y tónico en quemaduras, heridas, eczemas, seborrea, psoriasis y otras dermatitis.

Hay que tener en cuenta que además de glucósidos de steviol, la *Stevia rebaudiana* contiene terpenos y flavonoides, que presentan beneficios terapéuticos como antihiperglicémicos, antihipertensivos, antiinflamatorios, antitumorales, antidiarreicos, diuréticos e inmunomoduladores. (16).

4.5. CARCINOGENICIDAD Y GENOTOXICIDAD

Hasta el momento no se ha demostrado que la Stevia ni sus componentes presenten capacidad carcinogénica ni genotóxica, hecho constatado con

experimentos con consumo de altas dosis de esteviósidos *in vivo* que fueron eliminados a las pocas horas de su consumo sin producir efectos adversos (21) e *in vitro*, siendo las conclusiones que reportaron estos estudios confirmados por la JECFA (22).

4.6. CONTROL Y LEGISLACIÓN MUNDIAL Y EUROPEA

Hasta el momento actual, la regulación sobre el consumo, venta y utilización de la Stevia y de los glucósidos de esteviol como edulcorante a nivel europeo ha sufrido diversas modificaciones a lo largo de los años. La evaluación sobre la seguridad alimentaria de la Stevia se había llevado a cabo a través del SCF (Scientific Committee on Food) desde 1984 hasta 1999, quien a lo largo de sus revisiones, consideró que el uso de los glucósidos de esteviol era toxicológicamente no aceptable debido a la falta de datos que confirmaran la seguridad de su uso.

A nivel internacional el JECFA (Joint (FAO/WHO) Expert Committee on Food Additives) se encargó en 2008 de la revisión de la seguridad del uso y consumo de los glucósidos de esteviol (23). Ese mismo año, la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos y la EFSA (European Food Safety Authority) en Europa, aprueban la utilización de los glucósidos de esteviol como edulcorantes.

Posteriormente se transfirieron las funciones a la EFSA, que en 2010, y sólo tras la revisión a nivel internacional de la JECFA de 2008, publicaron por primera vez a nivel europeo una opinión científica que respaldaba la seguridad en el uso de los glucósidos de esteviol como edulcorantes alimentarios (24).

En Europa, el uso y comercialización de los aditivos alimentarios, están regulados por el Reglamento (CE) nº 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre los aditivos alimentarios; y modificado por múltiples reglamentos de años posteriores.

En lo que respecta a los glucósidos de Stevia, se modifica fundamentalmente en el Reglamento (UE) nº 1131/2011 de 11 de noviembre de 2011, basándose en la opinión científica reportada por la EFSA, por lo que a partir de dicha fecha, los glucósidos de esteviol son incluidos como aditivos alimentarios.

Con posterioridad, en el extenso Reglamento (UE) nº 231/2012 de 9 de marzo de 2012, se establecen las especificaciones pertinentes de todos los aditivos alimentarios entre los que se encuentra la Stevia en forma de glucósidos de esteviol.

Así mismo han sido publicadas, de forma posterior y hasta la fecha, numerosas modificaciones que regulan su utilización en grupos de alimentos que no estaban incluidos en el Reglamento (UE) nº 1131/2011, tales como:

- Frutas y hortalizas para untar, tipo confituras y mermeladas (Reglamento (UE) Nº 913/2013)
- Mostaza (Reglamento (UE) 2016/441)
- Bebidas de valor energético reducido (Reglamento (UE) 2016/479).

En lo relativo a la venta y consumo de la propia planta de Stevia, ésta se encuentra bajo la consideración de "nuevo alimento" o "nuevo ingrediente alimentario" pero carece de la autorización pertinente por parte de la Unión Europea que permita su comercialización. Si bien algunos países de la Unión Europea mediante la aplicación de determinadas normativas han conseguido la distribución y venta de la planta de Stevia y de sus hojas secas, en España no está permitida (25).

4.7. INGESTA DIARIA ADMISIBLE (IDA)

El JECFA a nivel internacional se ha encargado de la revisión de la seguridad de su uso y consumo, estableciendo desde 2008 una IDA para niños y adultos de 4 mg/kg de peso/día (23), y que ha mantenido a lo largo de sus revisiones posteriores. Dicha IDA fue ratificada a nivel europeo por la EFSA, y posteriormente reflejada en el Reglamento (UE) nº 1131/2011 de 11 de noviembre de 2011.

4.8. COMERCIALIZACIÓN

Tal y como se ha indicado con anterioridad en el apartado relativo al control y legislación en torno a la Stevia, su comercialización en el territorio europeo y más concretamente en el español, está sujeta a un doble mecanismo regulador, ya que por un lado se le considera nuevo alimento o nuevo ingrediente alimentario al referirse al consumo de la planta y sus hojas; y por otro lado los glucósidos de esteviol están regulado como aditivos alimentarios. Por tanto los reglamentos son diferentes y a día de hoy nos encontramos con una autorización como aditivo alimentario, mientras que su comercialización como nuevo alimento o ingrediente alimentario no está regulada, y por tanto no está permitida su venta en el mercado nacional (25).

Conforme a los reglamentos europeos anteriormente citados, la utilización de los glucósidos de esteviol como aditivos alimentarios sólo puede ser utilizado con las limitaciones y en las cantidades indicadas en anexo II del Reglamento (CE) nº 1333/2008, modificado por el Reglamento (UE) nº 1131/2011 y que se

puede consultar en el Anexo 1 del presente trabajo. Entre ellos se incluyen los edulcorantes de mesa en formato líquido, polvo y pastillas, y en lo relativo a la cantidad apropiada de uso, son los únicos en los que no se indica un nivel máximo permitido, sino que se usa el término *Quantum Satis*, lo que quiere decir que es el propio consumidor quien decide la cantidad utilizada según su gusto.

Así mismo se establece que la composición del edulcorante comercializado debe contener más del 95% de glucósidos de esteviol en su composición, y siendo más del 75% Estevíósido y/o Rebaudiósido A (26).

4.9. ADITIVO ALIMENTARIO E-960

El Codex Committee on Food Additives and Contaminants (CCFAC), ha desarrollado el International Numbering System for Food Additives (INS) con el fin de establecer un sistema internacional de identificación de aditivos alimentarios mediante la utilización de números precedidos de la letra “E”, que permite una identificación rápida, así como breve, de los aditivos incluidos en los alimentos.

Mucho antes de que se aceptara a los glucósidos de esteviol como aditivos alimenticios a nivel europeo, el CCFAC asignó primeramente en 1999 el INS 960 al estevíósido (27), siendo posteriormente modificado en 2005 por el de glucósidos de esteviol (28).

5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Teniendo en cuenta la incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 2, que es considerada por la OMS como una pandemia (3), y la capacidad de mejorar las cifras de glucemia que teóricamente tiene la sustitución del azúcar de mesa por edulcorantes, se plantea la necesidad de estudiar este campo.

Dentro de todos los edulcorantes disponibles en el mercado, nos encontramos con la reciente aparición de los edulcorantes a base de extracto de Stevia que ha surgido tras la aceptación del mismo por parte de las autoridades europeas, y que ha desencadenado una creciente oferta de este tipo de productos.

Se conocen de forma general las propiedades que presenta el consumo de la hojas de *Stevia rebaudiana*, pero a nivel europeo su comercialización todavía no está autorizada y por tanto se plantea la necesidad de conocer si los extractos de Stevia que se encuentran en el mercado y que han sido sometidos a procesos industriales poseen las mismas propiedades que la hoja en su estado natural o seca, o si por lo contrario han perdido sus propiedades al ser separadas de todos los componentes de ésta.

El consumo de la sacarina como el edulcorante de elección en la población diabética, es el más extendido entre la población española, y por tanto se plantea la necesidad de conocer si la sustitución de dicho edulcorante por otro que esté compuesto por glucósidos de esteviol, mejoraría los niveles de glucemia, que se ven reflejados en los valores de la hemoglobina glicosilada.

Por todo lo anteriormente expuesto se cree justificada la realización del estudio que se expone a continuación.

6. HIPÓTESIS

Se plantea que la sustitución en el uso como aditivo alimentario de los edulcorantes no calóricos habituales por preparados de Stevia comerciales en la población diabética en tratamiento con ADOs, resultará en una mejora de las cifras de glucemia.

7. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

De forma general, el presente estudio plantea evaluar la efectividad de la propiedad de control glucémico de los glucósidos de esteviol presentes en los preparados comerciales de Stevia, en pacientes diabéticos en tratamiento con ADOs, al utilizarlo como edulcorante en su dieta en lugar de otros edulcorantes no calóricos.

Así mismo, se pretende de forma específica evaluar la aceptación del sabor de los preparados de Stevia tras sustituir a los edulcorantes de uso habitual, y la aceptación de los preparados de Stevia en relación a la repercusión de las cifras de glucemia.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2014;37(1):81-90.

2. Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. . Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1992.

3. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Ginebra: World Health Organization; 2016.

4. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Tendencias de salud en 30 indicadores. 2015 Abril de 2016:[1-28 pp.]. Available from: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Tend_salud_30_indic.pdf.

5. Ramosa MR, Escolar-Pujolarb A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. Gaceta Sanitaria. 2006;20(1):15-24.

6. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of Diabetes. Diabetes care. 2009;32(7):1327-34.

7. Rodríguez Amador L, Sosa Pérez JC, Buchaca Faxas EF, Fernández Valdés F, Bermúdez Rojas SA, Mora I. Niveles de hemoglobina glucosilada y su correlación con las glucemias de ayuno y postprandial en un grupo de pacientes diabéticos. Acta Médica de Cuba. 2015;16(1).

8. Múnera-Jaramillo MI, Restrepo-Lozada MA, Gómez-Bahamón LM, Mesa-Suarez DdR, Ramirez-Puerta BS. Hemoglobina glicosilada A1c vs. glucemia plasmática en ayunas de pacientes ambulatorios de un laboratorio médico. Revista de Salud Pública. 2011;13(6):980-9.

9. Cernuda Martínez JA, Fernández García A. Los edulcorantes y su papel sobre el metabolismo humano. RqR Enfermería Comunitaria. 2016;4(2):13-22.

10. García-Almeida J, Casado Fdez GM, García Alemán J. Una visión global y actual de los edulcorantes: aspectos de regulación. Nutrición Hospitalaria. 2013;28(4):17-31.

11. Alonso JR. Edulcorantes Naturales. La Granja. 2010;12(2): 3-12.

12. Martínez Cruz M. Stevia rebaudiana Bertoni. Una revisión. Cultivos tropicales. 2015;36:5-15.

13. Lemus-Mondaca R, Vega-Gálvez A, Zura-Bravo L, Ah-Hen K. Stevia rebaudiana Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. Food Chemistry. 2012;132(3):1121-32.

14. Ceunen S, Geuns JMC. Steviol glycosides: chemical diversity, metabolism, and function. Journal of natural products. 2013;76(6):1201-28.

15. Shivanna N, Naika M, Khanum F, Kaul VK. Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of Stevia rebaudiana. Journal of Diabetes and its Complications. 2013;27(2):103-13.

16. Chatsudthipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: therapeutic benefits beyond sweetness. Pharmacology & therapeutics. 2009;121(1):41-54.

17. Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. Metabolism. 2004;53(1):73-6.

18. Chen T-H, Chen S-C, Chan P, Chu Y-L, Yang H-Y, Cheng J-T. Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of Stevia rebaudiana. Planta medica. 2005;71(02):108-13.

19. Jara León MJ, Marecos Penayo CP, Sosa Aldama ND. Efectos sobre los niveles de glucosa y triacilgliceroles en lotes independientes de ratas Wistar macho tratadas con Stevia rebaudiana. Medicina actual. 2010;11(1):5-11.

20. Vitery Sapuyes GR, Escribano Vargas S, Gamboa Jaimes FO, Chavarria Bolaños N, Gómez Scarpetta RÁ. Actividad inhibitoria de la stevia rebaudiana sobre el Lactobacillus acidophillus y el Streptococcus mutans. Revista Nacional de Odontología. 2010;6(10):57-64.

21. Brusick D. A critical review of the genetic toxicity of steviol and steviol glycosides. Food and Chemical Toxicology. 2008;46(7):S83-S91.

22. Carakostas M, Curry L, Boileau A, Brusick D. Overview: the history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. Food and Chemical Toxicology. 2008;46(7):S1-S10.

23. FAO. Compendium of food additive Specifications: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 69th meeting. Roma: World Health Organization; 2008.

24. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. The EFSA Journal. 2010;8(4):1-84.

25. AECOSAN. Situación del uso de Stevia rebaudiana Bertoni como ingrediente alimentario. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad; 2015 [cited 2016]. Available from: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/interpretaciones/nutricionales/nota_stevia.pdf.

26. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the revised exposure assessment of steviol glycosides (E 960) for the proposed uses as a food additive. EFSA Journal. 2015;12(5):1-20.

27. FAO/OMS. Informe de la 30ª reunión del comité de codex sobre aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos. Comision del codex Alimentarius [Internet]. 1999. Available from: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/es/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX_711-30%252Fal99_12s.pdf.

28. FAO/OMS. Informe de la 37ª reunión del comité de codex sobre aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos. Comision del codex Alimentarius [Internet]. 2005. Available from: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/es/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX_711-37%252Fal28_12s.pdf.

9. METODOLOGÍA

A continuación se desglosa y define la metodología que se empleará en el estudio que presenta este proyecto, describiendo a la población sobre la que se realizará, los criterios de inclusión y exclusión de la población muestral y el cálculo de su tamaño, la técnica de muestreo empleada, la duración, el diseño del estudio, las variables incluidas en el mismo, la instrumentación diseñada para la recogida de datos y los métodos estadísticos que se emplearán para su análisis, para finalizar señalando las dificultades y limitaciones que presenta el estudio y el plan de trabajo diseñado con la distribución de tareas reflejadas en un cronograma.

9.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA

La población hacia la que se dirige el estudio y hacia la que se pretende extrapolar los resultados obtenidos en el presente estudio, es aquella población diabética en tratamiento con ADOs como único método farmacológico de control de las cifras de glucemia y que utilizan de forma habitual edulcorantes sintéticos no calóricos como aditivo alimentario en sustitución del azúcar de mesa.

9.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población del presente estudio estará conformada por pacientes diabéticos en seguimiento por las consultas de enfermería de Atención Primaria integradas en Los Centros de Salud y consultorios pertenecientes al Área 2 (Cartagena) del Servicio Murciano de Salud (Ver Anexo 2).

9.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para la inclusión de los pacientes en el estudio se tendrán en cuenta las siguientes características, que deben cumplirse en su totalidad para poder incluir al paciente como población de estudio.

- Paciente diagnosticado de Diabetes Mellitus tipo II con una antigüedad en el tratamiento con ADOs igual o superior a un año.
- Tratamiento farmacológico estable en los 3 meses previos.
- Seguimiento habitual en la consulta de enfermería de Atención Primaria.
- Lectura, comprensión y firma del consentimiento para la participación en el estudio (Ver el Anexo 3).
- El paciente debe comprometerse a la utilización exclusiva del edulcorante facilitado en sustitución del que utilizara de forma habitual.

9.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tener un IMC calculado ≥ 30 ó ≤ 15.
- Tratamiento en los 3 meses previos al inicio del estudio con antibióticos.
- Tratamiento crónico o en los 3 meses previos al inicio del estudio con corticoides.
- Ingreso hospitalario en los 3 meses previos al inicio del estudio.
- Si el paciente no presenta una buena adherencia a su tratamiento habitual.
- Sospecha por parte del profesional de enfermería del incumplimiento de las indicaciones del estudio.
- Negativa a la firma del consentimiento de participación en el estudio.

Se considerarán motivos de exclusión durante el desarrollo del estudio:

- Ausencia a los controles durante el estudio.
- Ingreso hospitalario durante el estudio.
- Presencia de fiebre (≥38ºC) dos o más días seguidos durante el estudio.
- Inicio de tratamiento con antibióticos y/o corticoides durante el estudio.
- Modificación de su dieta habitual.
- Modificación del nivel de actividad física habitual.
- Si se diagnostica e inicia tratamiento de una patología nueva.
- Fallecimiento.

9.5. TAMAÑO MUESTRAL

Con el fin obtener unos resultados que den respuesta a los objetivos del presente estudio, con un intervalo de confianza del 95%, considerando un resultado estadísticamente significativo si $p < 0,05$ y, se ha calculado un tamaño muestral aplicando la siguiente fórmula adaptada a una población indeterminada:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{e^2}$$

Figura 14 Fórmula para el cálculo del tamaño muestral para población de tamaño indeterminado.

Donde:

- n representa el tamaño de la muestra.
- Z = 1,96 (para un intervalo de confianza del 95%).

- p = 0,5 al desconocer el valor esperado.
- e representa al error, en este caso 0,05

Mediante la aplicación de dicha fórmula se obtiene un tamaño muestral de 384 sujetos; pero teniendo en cuenta que se estima una tasa de pérdidas durante el estudio de aproximadamente el 30%, la población muestral final debe ser de aproximadamente 499 sujetos.

9.6. TÉCNICA DE MUESTREO

Para la selección de los participantes del estudio se ha utilizado una técnica no probabilística, el muestreo consecutivo multicéntrico, con el fin alcanzar el tamaño muestral planificado en un periodo de tiempo lo menos prolongado posible.

Dicha selección será llevada a cabo por los enfermeros colaboradores de las consultas de atención primaria tras la pertinente presentación y formación por parte del investigador y con el apoyo del material que se describe en el apartado 9.10 Instrumentación y recogida de datos.

9.7. PERIODO DEL ESTUDIO

Se estima que el presente estudio tendrá una duración aproximada de dos años, a lo largo de los cuales se realizarán intervenciones individuales de 6 meses de forma no simultánea en la población de estudio, lo que facilitará tanto la recogida de datos como el control de los pacientes sin interferir en el desarrollo habitual de la consulta de Enfermería.

Si durante la realización del estudio se observa una tasa de abandono superior al 30% calculado, el número de sujetos y consecuentemente la duración del estudio, se verán aumentados.

9.8. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente protocolo proyecta un estudio de corte cualitativo, experimental, prospectivo, transversal del tipo ensayo clínico. Para ello se dividirá a la población muestral en dos grupos conformados de forma aleatoria; un grupo control y un grupo intervención.

Se realizará un doble cegamiento, por lo que ni los sujetos de estudio ni los titulares de la consulta de atención primaria conocerán el tipo de edulcorante que se facilitará.

La inclusión en el grupo control o intervención estará relacionada con la última cifra del número del documento nacional de identidad, en función de si este es par o impar. Por lo tanto sólo el investigador conocerá qué tipo de edulcorante se facilitará a cada participante del estudio.

Al grupo control se le facilitará un edulcorante clásico, la sacarina, más concretamente de la marca Natren ®; mientras que al grupo intervención se le facilitará el edulcorante SteSweet ®, fabricado a base de extracto de Stevia y que contiene un 97% de Rebaudiósido A. Ambos preparados comerciales se facilitarán en formato de comprimidos de pequeño tamaño, similares en ambas presentaciones, envasados en botes dispensadores similares y sin etiqueta identificativa. En uno de ellos se especificará "PAR" mientras que en el otro se rotulará como "IMPAR", de tal forma que no exista equivocación a la hora de asignarlos siguiendo la metodología anteriormente citada. Además se especificará a los colaboradores la necesidad de reflejar en el bote el nombre del participante, para que en caso de cohabitar más de un participante en un mismo domicilio, no existan equivocaciones en su consumo.

Se realizarán 3 determinaciones sanguíneas al inicio del estudio, a los 3 y a los 6 meses, cuyo procedimiento de recogida y análisis se explica más adelante, en el punto 9.10 Instrumentación y recogida de datos.

9.9. VARIABLES

Para la realización del presente estudio se tendrán en cuenta las siguientes variables:

1. Sexo: Variable independiente, categórica, nominal y dicotómica (hombre/mujer).
2. Edad: Variable independiente, cuantitativa y discreta (años).
3. Peso: Variable independiente, cuantitativa y continua (kilogramos con un decimal).
4. Altura: Variable independiente, cuantitativa y continua (metros con 2 decimales).
5. IMC: Variable independiente, cuantitativa y continua (Kg/m^2).
6. Edulcorante: Variable independiente, categórica, nominal y dicotómica (sacarina y Stevia).
7. Hemoglobina glicosilada (HbA1c): Variable dependiente, cuantitativa y continua (expresada en % con un decimal).
8. Aceptación del sabor del edulcorante: Variable independiente, categórica, nominal y dicotómica (si/no).

9.10. INSTRUMENTACIÓN Y RECOGIDA DE DATOS

Tras la comprobación de que se cumplen los criterios de inclusión y exclusión, firma del consentimiento informado, recogida de los datos demográficos, pesado y tallaje de estatura, realizada por parte de los enfermeros colaboradores de las consultas de atención primaria, se citará al paciente para la realización del primer control sanguíneo que permitirá determinar la hemoglobina glicosilada al inicio del estudio. Posteriormente se realizará un nuevo control a los 3 meses del inicio del estudio y un último control a los 6 meses.

La recogida de los datos se realizará con medios informáticos mediante la cumplimentación de una plantilla creada en Microsoft Office Excell® y que será enviada al investigador por medios informáticos (ver Anexo 4).

Se realizarán un total de 3 extracciones sanguíneas a lo largo del estudio, siendo la primera al inicio del mismo y las siguientes con una periodicidad de 3 meses, coincidiendo la última con el final del estudio.

La extracción de las muestras de sangre será realizada por el personal de enfermería al que pertenezca cada sujeto del estudio, a primera hora de la mañana y en ayunas de 8 horas. Se procederá a la recogida de las muestras sanguíneas en tubos con EDTA K2 de la marca BD Vacutainer® (tapón lila) con un volumen de 3 mililitros.

El análisis y validación de los resultados será realizado por el personal del laboratorio del Hospital Universitario de Santa Lucía de Cartagena con el aparataje que se disponga para la determinación de la HbA1c, y enviado a la historia clínica digitalizada del paciente, a la que el investigador tendrá acceso.

9.11. ANÁLISIS DE DATOS

En primer lugar se realizará un análisis descriptivo con los datos demográficos y con los valores de HbA1c iniciales, lo que aportará una idea general sobre la situación basal previa al inicio del estudio. Ello mediante el uso de tablas de contingencia y el cálculo de frecuencias, medianas, modas, desviaciones estándar y valores máximos y mínimos.

Posteriormente se realizará un análisis bivariable de los datos que se han generado a lo largo del estudio. Para ello, de forma previa se realizará una prueba de comprobación de normalidad, concretamente la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la modificación de Lillierfors, ya que es la más indicada al tamaño muestral que se quiere conseguir.

Si se confirma una distribución normal de las variables, se calcularán los coeficientes de correlación de Pearson en las variables cualitativas, mientras que para la relación entre variables cualitativas y cuantitativas se usará la t de Student.

Si las variables no siguen una distribución normal, se usará el test de correlación de Spearman en variables cuantitativas, y el test de la U de Mann-Whitney para la relación entre variables cualitativas y cuantitativas.

Para el tratamiento estadístico de los datos se utilizará el programa informático IBM SPSS Statistics ® v22.0 para Windows®.

Se aplicará un intervalo de confianza del 95%, y se considerará un resultado estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

9.12. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio que se presenta no está exento de dificultades y limitaciones, que serán enumeradas a continuación:

- Se debe contar con una buena aceptación del estudio por parte de los profesionales de enfermería que colaborarán, ya que se verá incrementada su carga laboral.
- El área de trabajo es muy amplia, e implica la formación, intervención y colaboración en 59 centros de salud y consultorios distribuidos en un área de 1855 km².
- La población de estudio que se quiere alcanzar es bastante grande.
- Se depende de la colaboración y honestidad del paciente a la hora de consumir solamente el edulcorante facilitado en el estudio.
- Los costes del estudio se estiman elevados, por lo que de no conseguir financiación no podría llevarse a cabo.
- Con el fin de evitar que los datos se vean influenciados por factores ajenos al estudio, se han marcado numerosos criterios de inclusión y exclusión antes y a lo lardo de la duración del estudio, lo que dificultará la inclusión de sujetos al estudio.
- El resultado obtenido sólo se podrá atribuir a un único preparado comercial de Stevia, por lo que para la validación externa de los datos se requerirá de futuras investigaciones que comparen los diferentes preparados comerciales en función de la concentración del extracto de Stevia que contengan.

9.13. PLAN DE TRABAJO

Para poder llevar a cabo este proyecto, se estima una duración aproximada de 24 meses de duración, que puede verse acortada o prolongada fundamentalmente debido a la rapidez con la que se alcance la población del estudio.

La fecha de inicio del estudio se ha establecido en Enero de 2017, por lo que se calcula que los resultados podrían publicarse en 2019.

Los integrantes del estudio serán el investigador Principal (Josué Herrero Carrasco), investigadores colaboradores y los enfermeros colaboradores (enfermeros de las consultas de Atención Primaria).

Las fases del plan de trabajo son:

1. Presentación del proyecto a los comités de ética del SMS y UIB para su aceptación.
2. Solicitud de permisos al SMS.
3. Búsqueda de financiación.
4. Compra y elaboración de las presentaciones de los edulcorantes.
5. Presentación del proyecto a los enfermeros de las consultas de AP.
6. Formación básica a los enfermeros colaboradores.
7. Captación de los sujetos del estudio.
8. Recogida de datos.
9. Toma de muestras de sangre.
10. Recolección de datos.
11. Volcado de datos en el programa SPSS.
12. Tratamiento estadístico.
13. Obtención de resultados u conclusiones.
14. Elaboración del informe final.

Para describir de una forma más gráfica y ordenada el plan de trabajo que se seguirá, se ha desarrollado un cronograma, que refleja las actividades, quien las desarrolla y el tiempo empleado en su realización (ver Anexo 5).

ANEXO 1: Reglamento (UE) nº 1131/2011

12.11.2011 ES Diario Oficial de la Unión Europea L 295/207

ANEXO

El anexo II del Reglamento (CE) nº 1333/2008 se modifica como sigue:

1) En la parte B2 se inserta después de la entrada correspondiente al aditivo E 959 la entrada siguiente respecto al aditivo E 960:

«E 960	Glucósidos de esteviol».

2) En la parte E se insertan las entradas siguientes respecto al aditivo E 960 en el orden numérico de las categorías de alimentos a las que hace referencia:

«PARTE E. ADITIVOS ALIMENTARIOS AUTORIZADOS Y CONDICIONES DE UTILIZACIÓN EN LAS CATEGORÍAS DE ALIMENTOS

Número de la categoría	Número E	Denominación	Dosis máxima (mg/l o mg/kg)	Notas	Restricciones o excepciones
01.4	**Productos lácteos fermentados aromatizados, incluso tratados térmicamente**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	100	(60)	Solo productos de valor energético reducido o sin azúcar añadido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
03.	**Helados**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	200	(60)	Solo productos de valor energético reducido o sin azúcar añadido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
04.2.2	**Frutas y hortalizas en vinagre, aceite o salmuera**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	100	(60)	Solo conservas agridulces de frutas y hortalizas
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
04.2.4.1	**Preparados de frutas y hortalizas, excepto la compota**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	200	(60)	Solo preparados de valor energético reducido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
04.2.5.1	**Confitura extra y jalea extra, tal como se definen en la Directiva 2001/113/CE**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	200	(60)	Solo compotas, jaleas y «marmalades» de valor energético reducido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
04.2.5.2	**Confituras, jaleas, "marmalades" y crema de castañas, tal como se definen en la Directiva 2001/113/CE**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	200	(60)	Solo compotas, jaleas y "marmalades" de valor energético reducido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			

Número de la categoría	Número E	Denominación	Dosis máxima (mg/l o mg/kg)	Notas	Restricciones o excepciones
04.2.5.3	**Otros productos similares para untar a base de frutas u hortalizas**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	200	(60)	Solo productos para untar el pan a base de frutas desecadas, de valor energético reducido o sin azúcar añadido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
05.1	**Productos de cacao y de chocolate, tal como se definen en la Directiva 2000/36/CE**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	270	(60)	Solo productos de valor energético reducido o sin azúcar añadido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
05.2	**Otros productos de confitería, incluso las micropastillas para refrescar el aliento**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	270	(60)	Solo productos a base de cacao o de fruta desecada, de valor energético reducido o sin azúcar añadido
	E 960	Glucósidos de esteviol	330	(60)	Solo productos para untar el pan a base de cacao, leche, fruta desecada o grasas, de valor energético reducido o sin azúcar añadido
	E 960	Glucósidos de esteviol	350	(60)	Solo productos de confitería sin azúcar añadido
	E 960	Glucósidos de esteviol	2 000	(60)	Solo micropastillas para refrescar el aliento, sin azúcar añadido
	E 960	Glucósidos de esteviol	670	(60)	Solo pastillas refrescantes muy aromatizadas para la garganta, sin azúcar añadido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
05.3	**Chicle**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	3 300	(60)	Solo productos sin azúcar añadido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
05.4	**Decoraciones, recubrimientos y rellenos, excepto los rellenos a base de frutas incluidos en la categoría 4.2.4**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	330	(60)	Solo productos de confitería sin azúcar añadido
	E 960	Glucósidos de esteviol	270	(60)	Solo productos a base de cacao o de fruta desecada, de valor energético reducido o sin azúcar añadido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			

Josué Herrero Carrasco

Número de la categoría	Número E	Denominación	Dosis máxima (mg/l o mg/kg)	Notas	Restricciones o excepciones
06.3	**Cereales de desayuno**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	330	(60)	Solo cereales de desayuno con un contenido de fibra superior al 15 % y con un mínimo del 20 % de salvado, de valor energético reducido o sin azúcar añadido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
07.2	**Bollería fina**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	330	(60)	Solo «Essoblaten» (obleas)
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
09.2.	**Pescado y productos de la pesca elaborados, incluso moluscos y crustáceos**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	200	(60)	Solo conservas y semiconservas agridulces de pescado y escabeches de pescado, crustáceos y moluscos
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
11.4.1	**Edulcorantes de mesa líquidos**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	quantum satis	(60)	
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
11.4.2	**Edulcorantes de mesa en polvo**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	quantum satis	(60)	
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
11.4.3	**Edulcorantes de mesa en comprimidos**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	quantum satis	(60)	
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
12.5	**Sopas y caldos**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	40	(60)	Solo sopas de valor energético reducido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			

Número de la categoría	Número E	Denominación	Dosis máxima (mg/l o mg/kg)	Notas	Restricciones o excepciones
12.6	Salsas				
	E 960	Glucósidos de esteviol	120	(60)	Excepto salsa de soja (fermentada o no fermentada)
	E 960	Glucósidos de esteviol	175	(60)	Solo salsa de soja (fermentada o no fermentada)
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
13.2	Alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales, tal como se definen en la Directiva 1999/21/CE (excepto los incluidos en la categoría 13.1.5)				
	E 960	Glucósidos de esteviol	330	(60)	
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
13.3	Alimentos dietéticos para controlar el peso destinados a sustituir la ingesta diaria total o una comida aislada (es decir, toda la dieta diaria completa o parte de ella)				
	E 960	Glucósidos de esteviol	270	(60)	
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
14.1.3	Néctares de fruta, tal como se definen en la Directiva 2001/112/CE, y néctares de productos similares				
	E 960	Glucósidos de esteviol	100	(60)	Solo néctares de valor energético reducido o sin azúcar añadido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
14.1.4	Bebidas aromatizadas				
	E 960	Glucósidos de esteviol	80	(60)	Solo bebidas de valor energético reducido o sin azúcar añadido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
14.2.1	Cerveza y bebidas a base de malta				
	E 960	Glucósidos de esteviol	70	(60)	Solo cerveza sin alcohol o con grado alcohólico inferior a 1,2 % vol.; "bière de table/Tafelbier / table beer" (que contenga menos de un 6 % de mosto primitivo) excepto "Obergäriges Einfachbier"; cervezas con una acidez mínima de 30 miliequivalentes expresada en NaOH; cervezas negras del tipo "oud bruin"
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
14.2.8	Otras bebidas alcohólicas, incluso bebidas alcohólicas de alta graduación con menos del 15 % de alcohol, y mezclas de bebidas alcohólicas y no alcohólicas				
	E 960	Glucósidos de esteviol	150	(60)	
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			

Número de la categoría	Número E	Denominación	Dosis máxima (mg/l o mg/kg)	Notas	Restricciones o excepciones
15.1	**Aperitivos a base de patatas, cereales, harinas o almidones**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	20	(60)	
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
15.2	**Frutos de cáscara elaborados**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	20	(60)	
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
16.	**Postres, excepto los productos incluidos en las categorías 1, 3 y 4**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	100	(60)	Solo productos de valor energético reducido o sin azúcar añadido
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
17.1	**Complementos alimenticios sólidos, incluso en cápsulas, comprimidos y similares**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	670	(60)	
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
17.2	**Complementos alimenticios líquidos**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	200	(60)	
		(60): expresados como equivalentes de esteviol			
17.3	**Complementos alimenticios en forma de jarabes o pastillas masticables**				
	E 960	Glucósidos de esteviol	1 800	(60)	
		(60): expresados como equivalentes de esteviol».			

ANEXO 2: Listado de Centros de Salud y Consultorios pertenecientes al Área 2 (Cartagena) del Servicio Murciano de Salud

- Centro de Salud Cartagena Casco Antiguo
- Centro de Salud Cartagena Oeste
- Centro de Salud de El Algar
- Centro de Salud del Barrio de Peral
- Centro de Salud Fuente Álamo
- Centro de Salud La Manga-Costa Cálida
- Centro de Salud La Unión
- Centro de Salud Los Barreros
- Centro de Salud Los Dolores
- Centro de Salud Mazarrón
- Centro de Salud Molinos Marfagones
- Centro de Salud Pozo Estrecho
- Centro de Salud Puerto de Mazarrón
- Centro de Salud San Antón
- Centro de Salud Santa Lucía
- Centro de Salud Virgen de la Caridad (Cartagena-Este)
- Consultorio Alumbres
- Consultorio Balsa Pintada
- Consultorio Cabo de Palos
- Consultorio Campo Sol
- Consultorio Canteras
- Consultorio Cañada de Gallego
- Consultorio Cuesta Blanca
- Consultorio de la plaza del Cavanna
- Consultorio de Playa Honda
- Consultorio El Albujón
- Consultorio El Escobar
- Consultorio El Estrecho
- Consultorio El Llano del Beal
- Consultorio Isla Plana
- Consultorio Islas Menores
- Consultorio La Aljorra
- Consultorio La Aparecida
- Consultorio La Azohía
- Consultorio La Magdalena
- Consultorio La Palma
- Consultorio La Pinilla
- Consultorio La Puebla

- Consultorio La Vaguada
- Consultorio Las Cuevas de Reyllo
- Consultorio Las Lomas de el Albujón
- Consultorio Las Palas
- Consultorio Los Almagros
- Consultorio Los Belones
- Consultorio Los Cánovas
- Consultorio Los Mateos
- Consultorio Los Nietos
- Consultorio Los Puertos Santa Barbara
- Consultorio Los Urrutias
- Consultorio Majada
- Consultorio Miranda
- Consultorio Perín
- Consultorio Polígono Santa Ana
- Consultorio Portmán
- Consultorio Roche
- Consultorio San Isidro
- Consultorio Santa Ana
- Consultorio Tallante
- Consultorio Vista Alegre

ANEXO 3: Consentimiento informado de participación en el estudio

Estudio: Efectos de la utilización de Stevia en la dieta sobre la población diabética

Investigador Principal: Josué Herrero Carrasco

- Correo electrónico de contacto: josuedue@yahoo.es

Colaboradores: Enfermeros de los Centros de Salud del Área 2 (Cartagena) del Servicio Murciano de Salud.

El propósito del presente documento es en primer lugar informarle sobre las características del estudio en el que se le está invitando a participar y que se describe a continuación; para posteriormente obtener su consentimiento mediante la firma del documento.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Objetivo: Evaluar la efectividad de la propiedad de control glucémico de los glucósidos de esteviol presentes en los preparados comerciales de Stevia, en pacientes diabéticos en tratamiento con ADOs, al utilizarlo como edulcorante en su dieta en lugar de otros edulcorantes no calóricos.

Metodología del estudio: Se le facilitarán los envases que precise de uno de los dos tipos de edulcorante que se utilizarán en el estudio y que deben suplir al edulcorante que usted utilice de forma habitual hasta la finalización del estudio. Dicho edulcorante será para uso personal y la asignación de uno u otro tipo de edulcorante se realizarán de forma aleatoria.

Duración del estudio: Se prolongará durante 6 meses desde la fecha de la firma del presente documento, tiempo durante el cual debe acudir a las consultas de seguimiento programadas. Así mismo se le realizará una analítica de sangre al inicio y otra al final con el fin de evaluar los niveles de hemoglobina glicosilada.

La participación en el estudio incluye la realización de determinaciones analíticas, acceso a su historial clínico y el uso de sus datos para la obtención de resultados y posterior publicación en medios de divulgación científica. Los datos de carácter personal, o que puedan identificarle no serán publicados ni cedidos a terceras personas para su uso, y serán tratados conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

La participación en el estudio no presenta riesgos asociados, ya que los edulcorantes facilitados se encuentran disponibles en el mercado y cumplen con la normativa nacional y europea aplicable. Por el contrario, su participación reportará beneficios para la comunidad científica y por ende a la población en general. Aún así se le informa de la posibilidad de abandonar el estudio en el momento que lo desee, sin repercusión alguna para usted.

El investigador declara que no existe conflicto de interés alguno en la realización del presente estudio y que cuenta con la aprobación del comité de ética y de investigación del Servicio Murciano de Salud **(PENDIENTE DE APROBACIÓN)** y de la Universidad de Illes Balears **(PENDIENTE DE APROBACIÓN)**; así como que se realiza de acuerdo a la legislación vigente, y respetando los principios de la declaración del Helsinki y las normas de buena práctica clínica.

Yo D./Dña. _____, con DNI _____, doy mi consentimiento para participar en el estudio "Efectos de la utilización de Stevia en la dieta sobre la población diabética" y declaro que:

- He sido informado de forma escrita y verbal del objetivo y metodología del estudio.
- He entendido la información relativa al estudio.
- Se han resuelto las dudas que me han surgido al respecto.
- Acepto y autorizo mi participación de forma voluntaria y altruista.
- Autorizo el tratamiento de mis datos personales y el acceso a mi historia clínica.
- Autorizo la realización de determinaciones sanguíneas de hemoglobina glicosilada mediante analíticas de sangre.

Y para que así conste, firmo en _____ el ____ de _____ de _____

El participante: _____

El colaborador,_____, como enfermero de la Consulta de Atención primaria de _____, en representación del investigador, confirmo que:

- Se le explicado al participante el objetivo y la metodología de la investigación.
- El participante entiende en qué consiste su participación.
- Se han respondido a las dudas surgidas en torno a la investigación.
- El paciente ha aceptado participar en el estudio.

Y para que así conste, firmo en _____ el ___ de _____ de _____

El colaborador: _____

ANEXO 4: Plantilla de recogida de datos

NOMBRE		➔	☐ Hombre	☐ Mujer
APELLIDOS				
NHC	*(número de historia clínica)*			
DNI		➔	Última cifra del DNI	
Edad			☐ PAR	☐ IMPAR
Peso				
Talla		➔	IMC	*Autocalculado*

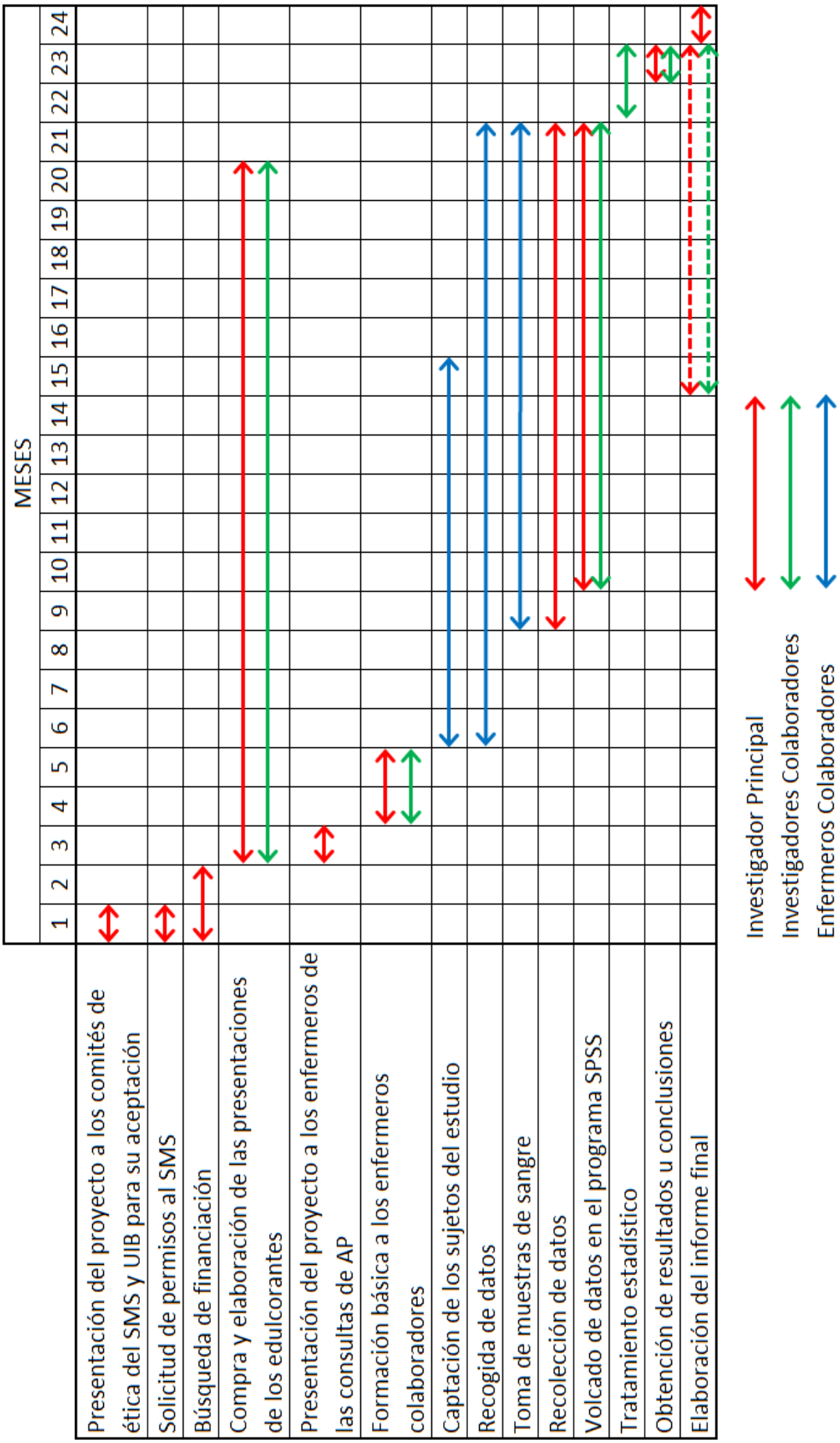
Centro de Salud:

Lista de comprobación previa al estudio	FECHA:	*(dd/mm/aa)*
Sospecha por parte del profesional de enfermería del incumplimiento de las indicaciones del estudio	☐ SI	☐ NO
IMC ≥ 30 ó ≤ 15	☐ SI	☐ NO
Consentimiento informado firmado firmado	☐ SI	☐ NO
Diagnosticado de Diabetes méllitus	☐ SI	☐ NO
En tratamiento con antidiabéticos orales	☐ SI	☐ NO
En tratamiento con insulina	☐ SI	☐ NO
Acude a los seguimientos en la consulta de enfermería	☐ SI	☐ NO
Tratamiento farmacológico estable los últimos 3 meses	☐ SI	☐ NO
Tratamiento con antibióticos en los últimos 3 meses	☐ SI	☐ NO
Tratamiento con corticoides crónico o en los últimos 3 meses	☐ SI	☐ NO
Buena adherencia a su trtamiento habitual	☐ SI	☐ NO
Ingreso hospitalario en los 3 meses previos al inicio del estudio	☐ SI	☐ NO

Lista de comprobación a los 3 meses	FECHA:	*(dd/mm/aa)*
Acude al control de los 3 meses	☐ SI	☐ NO
Ingreso hospitalario durante el estudio	☐ SI	☐ NO
Presencia de fiebre (≥38ºC) dos o más días seguidos durante el estudio	☐ SI	☐ NO
Inicio de tratamiento con antibióticos y/o corticoides durante el estudio	☐ SI	☐ NO
Ha modificado su dieta habitual	☐ SI	☐ NO
Ha modificado su nivel de actividad física habitual	☐ SI	☐ NO
Se ha diagnosticado e iniciado tratamiento para una nueva patología durante el estudio	☐ SI	☐ NO
Ingreso hospitalario en los 3 meses previos al inicio del estudio	☐ SI	☐ NO

Lista de comprobación a los 6 meses	FECHA:	*(dd/mm/aa)*
Acude al control de los 6 meses	☐ SI	☐ NO
Ingreso hospitalario durante el estudio	☐ SI	☐ NO
Presencia de fiebre (≥38ºC) dos o más días seguidos durante el estudio	☐ SI	☐ NO
Inicio de tratamiento con antibióticos y/o corticoides durante el estudio	☐ SI	☐ NO
Ha modificado su dieta habitual	☐ SI	☐ NO
Ha modificado su nivel de actividad física habitual	☐ SI	☐ NO
Se ha diagnosticado e iniciado tratamiento para una nueva patología	☐ SI	☐ NO
Ingreso hospitalario en los 3 meses previos al inicio del estudio	☐ SI	☐ NO
Ha aceptado con facilidad el sabor que le aportaba el edulcorante a los alimentos	☐ SI	☐ NO

ANEXO 5: Cronograma



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADOs	Antidiabéticos orales
CCFAC	Codex Committee on Food Additives and Contaminants.
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión.
EDTA	Ácido Etilen-Diamino-Tetraacético
EESE	Encuesta Europea de Salud en España.
EFSA	European Food Safety Authority.
FAO	Food and Agriculture Organization.
FDA	Food and Drug Administration.
HbA1c	Hemoglobina A1c o hemoglobina glicosilada.
IDA	Ingesta Diaria Admisible.
IMC	Índice de Masa corporal.
INS	International Numbering System for Food Additives
JECFA	Joint (FAO/WHO) Expert Committee on Food Additives.
MeSH	Medical Subject Headings.
OMS	Organización Mundial de la Salud
SCF	Scientific Committee on Food.
WHO	World Health Organization.