

El lactitol en dosis elevadas

incrementa la glicemia, HDL-colesterol y disminuye el LDL-colesterol sin cambios en el colesterol total en ratas Sprague-Dawley

Climaco Cano, Mayerlim Medina, María E. Vargas, Daniel Escalona, Ana Ciszek, Miguel Aguirre, Antonio Ferreira, Raquel Cano, Anilsa Amell, Irene Ramírez.

Centro de Investigaciones Endocrino - Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. fago@medscape.com

Recibido: 29/09/2006

Aceptado: 29/10/2006

Resumen

Con el fin de estudiar el efecto del lactitol sobre la glicemia y el perfil lipídico de ratas Sprague-Dawley, fue administrado lactitol durante 12 semanas a 80 ratas macho, jóvenes divididos en cuatro grupos que recibieron lactitol en dosis de 0,3 g/Kg/día; 1 g/Kg/día y 5 g/Kg/día y solución salina al 0,9% para medir antes y después del tratamiento glicemia, colesterol total, HDL-c, LDL-c, VLDL-c y triacilglicéridos. Los resultados indican que el lactitol a una dosis elevada (5g/Kg/día) es capaz de incrementar significativamente la glicemia ($91,35 \pm 5,1$ vs. $124,69 \pm 5,7$ mg/dl; $p < 0,05$), el HDL-c ($32,09 \pm 1,8$ vs. $59,92 \pm 2,2$ mg/dl; $p < 0,05$) y disminuir el LDL-c ($31,45 \pm 4,5$ vs. $17,71 \pm 3,1$ mg/dl; $p < 0,05$) sin producir cambios en la concentración de colesterol total. Estos resultados nos permiten concluir que el lactitol, a pesar de ser un polialcohol que no se absorbe en intestino, es capaz de modificar la glicemia y el perfil lipídico de ratas probablemente por acción de los productos de su degradación por la flora bacteriana intestinal.

Palabras clave: Lactitol, glicemia, perfil lipídico, HDL-c, LDL-c.

Abstract

Sugar alcohols are used in food products for specific groups, such as diabetic and obese patients. The aim of this study was to determinate the effect of lactitol on glycemia, and lipid profile. Eighty male rats Sprague-Dawley, divided into four groups, received lactitol through oral catheter at doses of 0.3; 1.0; 5.0 g/kg/day and saline solution during 12 weeks. Before and after the treatment were measured fasting glycemia, triglycerides, total cholesterol, and cholesterol of high, low and very low density lipoproteins. After 12 weeks the highest dose of lactitol (5 g/Kg/día) significantly increased fasting glycemia (91.35 ± 5.1 vs. 124.69 ± 5.7 mg/dl; $p < 0.05$), and HDL-c concentration (32.09 ± 1.8 vs. 59.92 ± 2.2 mg/dl; $p < 0.05$) and significantly decreased LDL-c concentration (31.45 ± 4.5 vs. 17.71 ± 3.1 mg/dl; $p < 0.05$) without change in total serum cholesterol levels. In conclusion, these findings suggest that although lactitol is a dimeric sugar alcohol unabsorbed in the small intestine, can modify fasting glycemia and lipid profile presumably due to its metabolism by bacteria.

Key words: Lactitol, glycemia, lipid profile, HDL-c, LDL-c.

Introducción

El lactitol es un polialcohol dimérico que no es absorbido en el intestino delgado y que es degradado por la flora bacteriana cuando el mismo alcanza el colón. Debido a su poder edulcorante, baja carcinogenicidad y bajo contenido energético, los alcohol-azúcares como el lactitol, son ampliamente utilizados como sustituto de azúcares en numerosos productos alimenticios¹.

Han sido reportados pequeños cambios en la glicemia y en la concentración de insulina plasmática como respuesta a la ingesta de lactitol² atribuibles a la absorción de pequeñas cantidades del mismo. El lactitol y los restantes alcohol-azúcares son fundamentalmente metabolizados por las bacterias que constituyen la flora intestinal a ácidos grasos volátiles como acético, propiónico y butírico^{3,4} cuya absorción pudiera causar cambios metabólicos.

Desde el punto de vista farmacológico el lactitol ha sido utilizado en el tratamiento del coma hepático^{5,6,7} ya que disminuye los niveles de amonio circulante, efecto atribuido a acidificación del medio intestinal inhibiendo de esta manera la proliferación de bacterias productoras de amonio. No están claramente

definidos los efectos del lactitol sobre los lípidos plasmáticos por lo que el propósito del presente estudio fue determinar el efecto de tres dosis diferentes del lactitol administrado durante 12 semanas a ratas normales Sprague-Dawley.

Materiales y métodos

Para el desarrollo del presente estudio fueron utilizadas 80 ratas macho Sprague-Dawley, jóvenes, con un peso promedio de 250 ± 20 g, obtenidas del bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela, las cuales fueron mantenidas en jaulas de acero inoxidable a 25°C , con acceso ad libitum a agua y alimento especial para ratas (ratarina, Purina).

Con el fin verificar que todos los animales de experimentación estaban en condiciones metabólicas normales les fueron determinadas las concentraciones séricas de glucosa, colesterol total, triacilglicéridos, colesterol de HDL, colesterol de LDL, colesterol de VLDL y triacilglicéridos.

Las ratas fueron divididas en cuatro grupos de 20 animales cada uno, tres experimentales que recibieron lactitol mediante sonda orogástrica en dosis de 0,3 g/Kg/día; 1 g/Kg/día y 5 g/Kg/día durante 12 semanas y el grupo control que recibió por sonda orogástrica un volumen equivalente de solución salina fisiológica durante el mismo período de tiempo. Luego de 12 semanas de tratamiento y de mantener un ayuno de 12 horas, fueron tomadas muestras de sangre por vía intracardiaca, previa anestesia con éter, para la determinación de la glicemia, colesterol total, colesterol de HDL, colesterol de LDL, colesterol de VLDL y triacilglicéridos séricos. Todos los animales fueron pesados semanalmente. Las determinaciones de glicemia se realizaron por el método de la glucosa oxidasa (Human), el colesterol total y triacilglicéridos por métodos comerciales (Human Gesellschaft fur Biochemica und diagnostica mbH Germany). Por otro lado, se realizó electroforesis en agarosa para separar las lipoproteínas plasmáticas y posteriormente se cuantificó el colesterol en cada banda de las diferentes lipoproteínas [8].

Análisis estadístico

Para evaluar el efecto de las diversas dosis de lactitol sobre los parámetros estudiados fue utilizado el ANOVA de un solo factor, mientras que las diferencias entre grupos fueron establecidas a través de la Prueba de Tukey. Para determinar diferencias significativas entre los grupos antes y después de recibir el tratamiento con lactitol o con solución fisiológica se aplicó la prueba t de Student para pares. Los resultados fueron expresados como promedio ± error estandar siendo consideradas significativas las diferencias cuando $p < 0,05$.

Resultados

El peso de las ratas no cambió significativamente durante las 12 semanas de experimentación cuando se compararon los grupos que recibieron lactitol con el grupo que recibió solución salina.

Parámetros metabólicos

Glicemia

Fue observado un incremento significativo ($p < 0,05$) al comparar la glicemia del grupo que recibió lactitol en dosis de 5 g/Kg/día ($124,69 \pm 5,7$ mg/dl) con los grupos que recibieron lactitol en dosis de 1 g/Kg/día ($92,85 \pm 6,1$ mg/dl); 0,3 g/Kg/día ($90,17 \pm 4,3$ mg/dl) y el grupo que recibió solución salina ($95,44 \pm 3,6$ mg/dl); y al compararlo con su respectivo valor en concentraciones basales ($91,35 \pm 3,0$ mg/dl) (Ver figura 1).

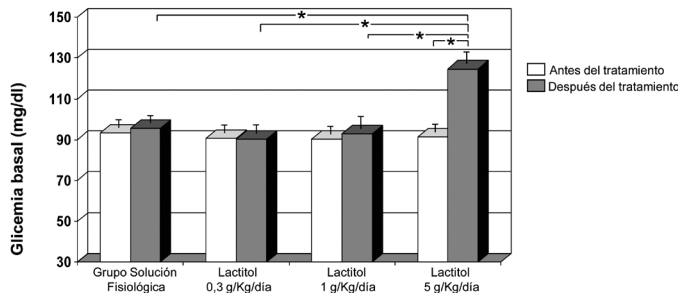


Figura 1. Efecto del lactitol sobre la concentración sérica de Glucosa en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio ± error estandar; n= 18. * $p < 0,05$

Perfil lipídico

Se observó un incremento significativo ($p < 0,05$) en la concentración de HDL-colesterol en el grupo que recibió lactitol en dosis de 5 g/Kg/día ($59,92 \pm 2,2$ mg/dl) al compararlo con los grupos que recibieron lactitol en dosis de 1 g/Kg/día ($32,31 \pm 1,7$ mg/dl); lactitol en dosis de 0,3 g/Kg/día ($38,06 \pm 1,7$ mg/dl) y el grupo que recibió solución salina ($31,72 \pm 2,2$ mg/dl); y al compararlo con su respectivo valor en concentraciones basales ($32,09 \pm 1,8$ mg/dl) (Ver figura 2).

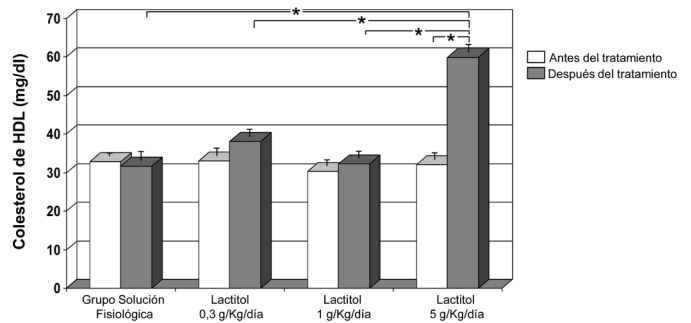


Figura 2. Efecto del lactitol sobre la concentración sérica de colesterol de HDL en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio ± error estandar; n= 18. * $p < 0,05$

Con relación al colesterol de LDL se observó una disminución significativa ($p < 0,05$) en el grupo que recibió lactitol en dosis de 5 g/Kg/día ($17,71 \pm 3,1$ mg/dl) al compararlo con los grupos que recibieron lactitol en dosis de 1 g/Kg/día ($28,8 \pm 5,4$ mg/dl); lactitol en dosis de 0,3 g/Kg/día ($30,41 \pm 4,3$ mg/dl) y el grupo que recibió solución salina ($29,74 \pm 4,1$ mg/dl); y al compararlo con su respectivo valor en concentraciones basales ($31,45 \pm 4,5$ mg/dl) (Ver figura 3).

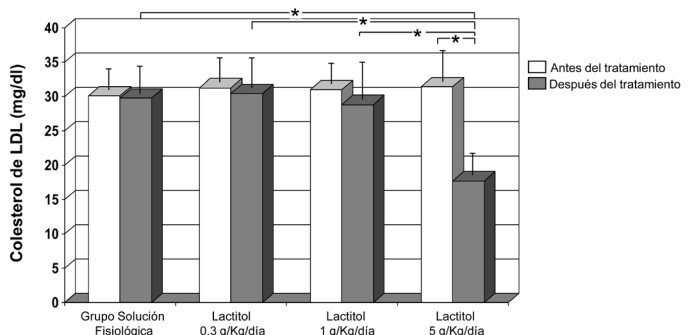


Figura 3. Efecto del lactitol sobre la concentración sérica de colesterol de LDL en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio ± error estandar; n= 18. * $p < 0,05$

En cuanto al colesterol total no hubo diferencias significativas en las concentraciones séricas del mismo en los grupos que recibieron lactitol en dosis de 0,3 g/Kg/día; 1 g/Kg/día y 5 g/Kg/día y solución fisiológica ($80,78 \pm 4,7$ mg/dl; $71,08 \pm 5,0$ mg/dl; $80,0 \pm 4,0$ mg/dl y $73,44 \pm 4,6$ mg/dl respectivamente) al compararlos con sus respectivos valores basales ($72,64 \pm 5,1$ mg/dl; $71,5 \pm 4,9$ mg/dl; $71,68 \pm 3,5$ mg/dl y $70,8 \pm 3,9$ mg/dl) (Ver figura 4).

Discusión

No obstante el lactitol es un polialcohol no absorbible a nivel de intestino, fueron observados cambios significativos con dosis elevadas del mismo (5 g/Kg/día) en la glicemia, colesterol de HDL y colesterol de LDL en las ratas tratadas. Pudo observarse también un incremento significativo de la glicemia con la dosis de 5 g/Kg/día con respecto a su grupo control y a las dosis de lactitol de 0,3 y 1 g/Kg/día. En concordancia con nuestros resultados, Natah y col. observaron que la administración de una dosis baja de lactitol 25 g/día en humanos, equivalente a la de 0,3 g/Kg/día utilizada en este estudio, no produjo incremento en la glicemia, efecto que atribuyeron a la no absorción del mismo². La dosis de 5 g/Kg/día responsable de los cambios metabólicos, aunque inicialmente indujo diarrea en los animales, a partir de la 3ra semana de tratamiento fue tolerada sin producir cambios en el peso de los mismos. Ha sido reportado que el exceso en el consumo de lactitol produce diarrea tanta en humanos como en animales^{9,10}. Hiele y col. reportaron que el eritritol en humanos, otro alcohol azúcar utilizado como edulcorante, es absorbido a nivel intestinal sin ser metabolizado y además la fracción no absorbida del mismo es eliminada por heces sin ser afectada por las bacterias intestinales¹¹. Una alta proporción de los alcohol-azúcares como lactitol y xilitol son metabolizados por las bacterias a ácidos grasos volátiles como acetato, propionato y butirato^{3,4,12} los cuales son absorbidos y metabolizados. Es obvio que a dosis bajas de lactitol la cantidad de dichos ácidos grasos producidos por la flora bacteriana no sea suficiente para inducir cambios metabólicos como los observados sobre la glicemia y el colesterol. En cuanto a este último parámetro es importante resaltar que no hubo cambios en los niveles de colesterol total más si cambios significativos en las fracciones del mismo, en otras palabras, el incremento en HDL colesterol se corresponde con un descenso en el colesterol de LDL. Estos hallazgos hacen interesante el estudio de estos alcohol-azúcares y el potencial que pudieran tener los ácidos grasos de cadena corta generados por la flora bacteriana intestinal sobre el metabolismo de los carbohidratos y lípidos¹³. En este orden de ideas, Peuranen y col. reportaron un significativo incremento en la producción de butirato a partir del lactitol al compararlo con polidextrosa en ratas y atribuyéndole al butirato cambios favorables en el sistema inmunológico de las mismas¹. A la fibra dietaria no digerible también le ha sido atribuida la propiedad de producir efectos sistémicos en ratas a través de la generación de ácidos grasos de cadena corta como lo reportan Henningsson y col.¹⁵ y Rodríguez-Cabezas y col.¹⁶ atribuyendo éstos últimos un efecto protector de los ácidos grasos de cadena corta sobre los efectos proinflamatorios de ciertas citocinas a nivel intestinal. En conclusión, los efectos metabólicos producidos por una dosis elevada de lactitol sobre la glicemia y colesterol de HDL y LDL reportados en el presente estudio, podrían ser atribuidos a la producción de ácidos grasos de cadena corta por la flora bacteriana de las ratas, efecto que deberá ser clarificado en investigaciones futuras.

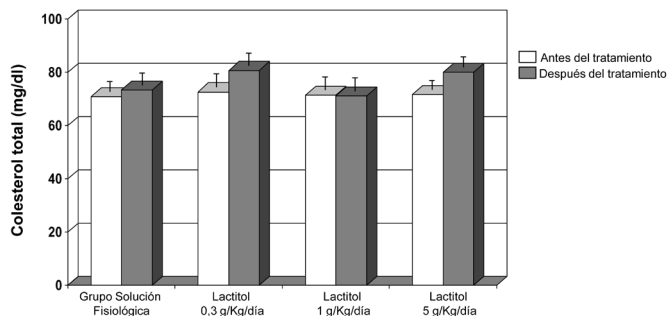


Figura 4. Efecto del lactitol sobre la concentración sérica de colesterol total en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio \pm error estándar; n= 18. No fueron observadas diferencias significativas entre los diferentes grupos.

No fueron observados cambios significativos en la concentración sérica de colesterol de VLDL en los grupos que recibieron lactitol en dosis de 0,3 g/Kg/día; 1 g/Kg/día y 5 g/Kg/día y solución fisiológica (12,31 \pm 0,8 mg/dl; 12,25 \pm 1,4 mg/dl; 13,34 \pm 1,8 mg/dl y 11,98 \pm 0,9 mg/dl respectivamente) al compararlos con sus correspondientes valores basales (12,06 \pm 0,71 mg/dl; 12,11 \pm 1,2 mg/dl; 12,65 \pm 1,5 mg/dl y 10,82 \pm 0,5 mg/dl) (Ver figura 5).

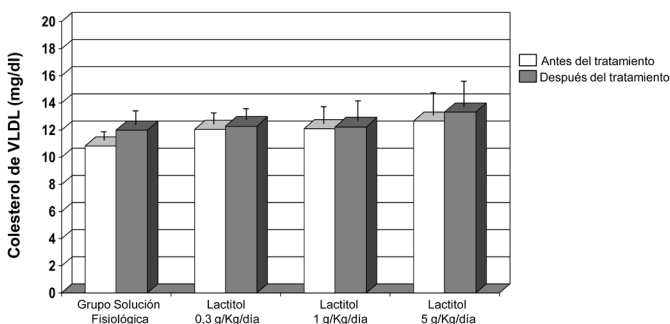


Figura 5. Efecto del lactitol sobre la concentración sérica de colesterol de VLDL en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio \pm error estándar; n= 18. No fueron observadas diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Finalmente, con relación a los triacilglicéridos no hubo diferencias significativas en las concentraciones séricas del mismo en los grupos que recibieron lactitol en dosis de 0,3 g/Kg/día; 1 g/Kg/día y 5 g/Kg/día y solución fisiológica (61,56 \pm 4,0 mg/dl; 61,23 \pm 7,0 mg/dl; 66,69 \pm 8,8 mg/dl y 59,89 \pm 4,3 mg/dl respectivamente) al compararlos con sus correspondientes valores basales (60,33 \pm 3,88 mg/dl; 60,58 \pm 7,2 mg/dl; 63,24 \pm 6,9 mg/dl y 61,2 \pm 5,0 mg/dl) (Ver figura 6).

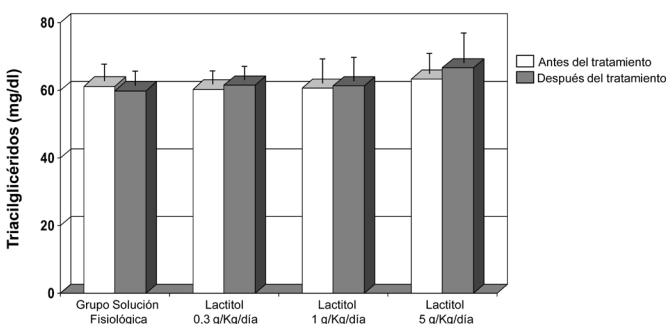


Figura 6. Efecto del lactitol sobre la concentración sérica de triacilglicéridos en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio \pm error estándar; n= 18. No fueron observadas diferencias significativas entre los diferentes grupos.

1. MERLI, M.; CANCHERA, M.; PIAT, C.; PINTO, G.; DIOFEBI, M.; RIGGIO, O. The effect of lactulose and lactitol administration on fecal fat excretion in patients with liver cirrhosis. **J. Clin. Gastroenterol.** 15:125–127.1992.1
2. NATAH, S.S.; HUSSIEN, K.R.; TUOMINEN, J.A.; KOIVISTO, V.A. Metabolic response to lactitol and xylitol in healthy men. **Am J Clin Nutr.** 65:947–50. 1997.2
3. BEAUGERIE, L.; FLOURIE, B.; MARTEAU, P.; PELLIER, P.; FRANCHISSEUR, C.; RAMBAUD, J.C. Digestion and absorption in the human intestine of three sugar alcohols. **Gastroenterology.** 99:717–23. 1990.3
4. WÜRSCH, P.; KOELLREUTTER, B.; GETAZ, F.; ARNAUD, M.J. Metabolism of maltitol by conventional rats and mice and germ-free mice, and comparative digestibility between maltitol and sorbitol in germ-free mice. **Br. J. Nutr.** 63:7–15. 1990.4
5. ALS-NIELSEN, B.; GLUUD, L.L.; GLUUD, C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. **BMJ.** 328(7447):1046–1051. 2004. 5
6. MORGAN, M.Y.; ALONSO, M.; STANGER, L.C. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. A randomised, cross-over study. **J. Hepatol.** 8(2):208-17. 1989. 6
7. FESTI, D.; VESTITO, A.; MAZZELLA, G.; RODA, E.; COLECCHIA, A. Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy. **Digestion.** 73 Suppl 1: 94 – 101. 2006. 7
8. CAMEJO G, CORTES MM, LOPEZ C, MOSQUERA B. Photometric measurement of lipoprotein-cholesterol after agarose electrophoresis: Comparison with single-spin ultracentrifugal analysis. **Clin. Chem. Acta.** 111: 239 – 245. 1981.
9. BEYNEN, A.C.; FIELMICH-BOUMAN, A.M.; LEMMENS, A.G. Dietary lactitol elevates liver cholesterol in rats. **Int. J. Vit. Nutr. Res.** 58: 471 – 472. 1988.
10. ZHANG, X.; MEIJER, G.W.; BEYNEN, A.C. Dietary maltitol causes increased serum and liver cholesterol concentrations in rats. **Int. J. Vit. Nutr. Res.** 60: 296 – 297. 1990.
11. HIELE, M.; GHOOS, Y.; RUTGEERTS, P.; VANTRAPPEN, G. Metabolism of erythritol in humans: comparison with glucose and lactitol. **Br. J. Nutr.** 69:169–76. 1993. 8
12. NILSSON, U.; NYMAN, M. Short-chain fatty acid formation in the hindgut of rats fed oligosaccharides varying in monomeric composition, degree of polymerisation and solubility. **Br. J. Nutr.** 94:705–713. 2005
13. ISLAM, M.S.; SAKAGUCHI, E.; KASHIMA, N.; HOSHI, S. Effect of sugar alcohols on gut function and body composition in normal and cecectomized rats. **Exp. Anim.** 53: 361 – 371. 2004. 12
14. PEURANEN, S.; TIHONEN, K.; APAJALAHTI, J.; KETTUNEN, A.; SAARINEN, M.; RAUTONEN, N. Combination of polydextrose and lactitol affects microbial ecosystem and immune responses in rat gastrointestinal tract. **Br. J. Nutr.** 91: 905–914. 2004. 9
15. HENNINGSSON, A.M.; BJORCK, I.M.; NYMAN, E.M. Combinations of indigestible carbohydrates affect short-chain fatty acid formation in the hindgut of rats. **J. Nutr.** 132: 3098–3104. 2002. 10
16. RODRIGUEZ-CABEZAS, M.E.; GALVEZ, J.; LORENTE, M.D.; CONCHA, A.; CAMUESCO, D.; AZZOUZ, S.; OSUNA, A.; REDONDO, L.; ZARZUELO, A. Dietary fiber down-regulates colonic tumor necrosis factor alpha and nitric oxide production in trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitic rats. **J. Nutr.** 132:3263–3271. 2002. 11