

GLORIA



MITOS Y VERDADES SOBRE LA CARRAGENINA

Barbara Peters, PhD





Barbara Peters, PhD

Nutricionista

Profesora colaboradora en el programa de Post Graduación en Nutrición en Salud Pública de la **Facultad de Salud Pública de la Universidad de São Paulo**



Consultora en Nutrición en **DuPont Nutrition & Health**



Divulgación de conflicto de intereses

Esta presentación NO es respaldada por ninguna subvención

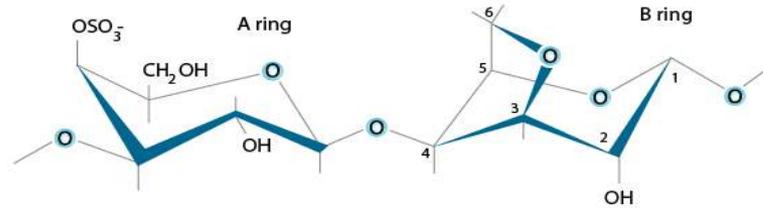
Definición

- Químicamente, la carragenina (CGN) es un poligalactano sulfatado, de alto peso molecular, derivado de una serie de especies de algas rojas de la clase *Rhodophyceae*.
- Es un polímero del azúcar, galactosa, compuesto por unidades repetitivas de galactosa que pueden tener grupos sulfato unidos.

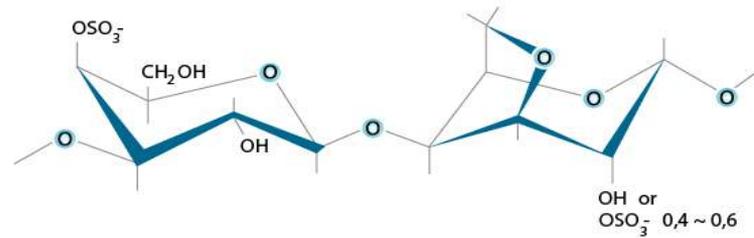


Formas Comerciales

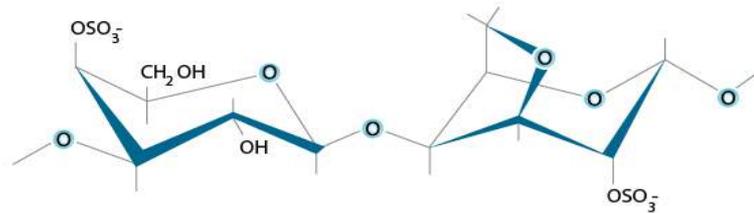
Kappa I



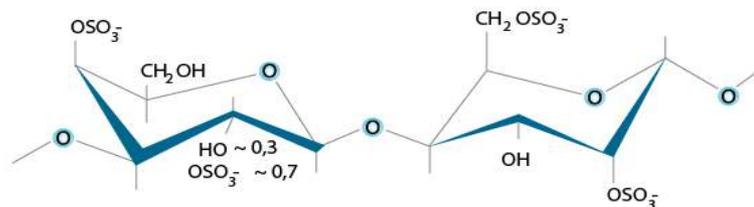
Kappa II



Iota



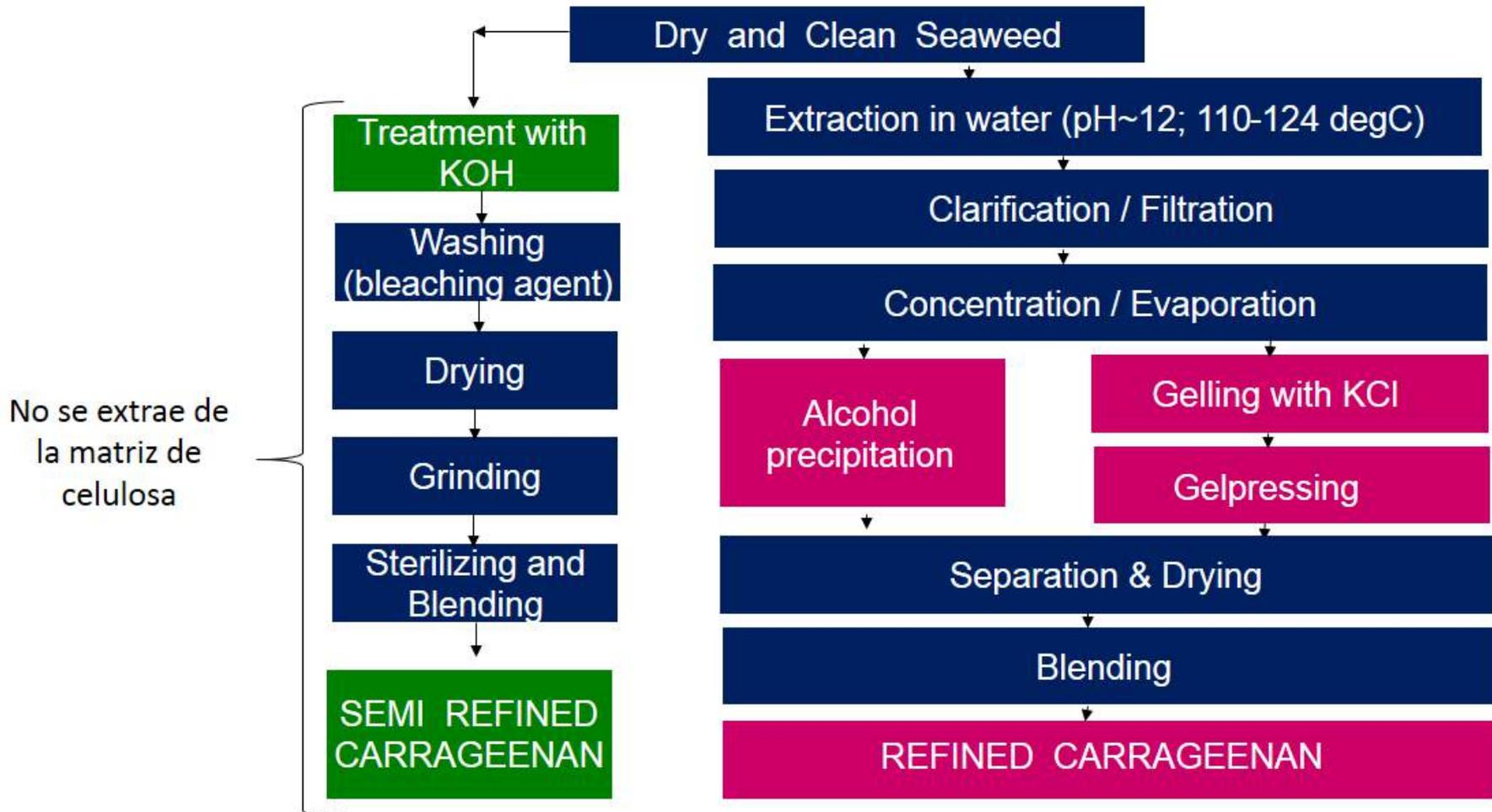
Lambda



Viscosidad

Gelificación

Procedimiento de Producción



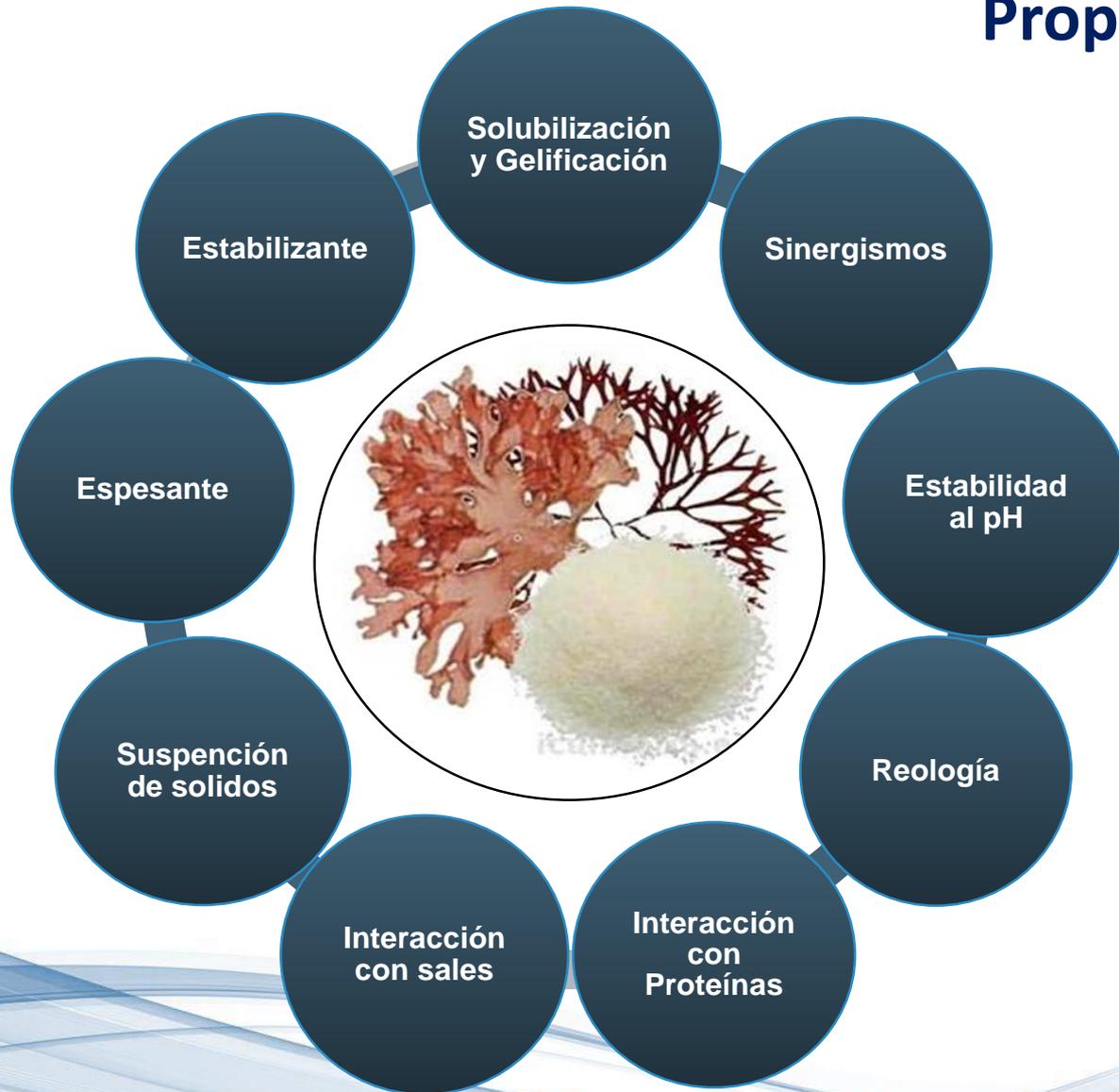
Disponibilidad de materia prima



Definición

- Para la industria de alimentos, la CGN es un hidrocoloide (sustancias que cuando se disuelven o dispersan en agua producen espesamiento o gelificación);
- Se usa CGN principalmente en el procesamiento de alimentos para unir agua y promover la formación de gel, para espesar y estabilizar la estructura de los productos alimenticios al unir las proteínas y mejorar la palatabilidad.





Propiedades

Las propiedades aportadas por los distintos tipos de carragenina permiten obtener diferentes perfiles sensoriales en el producto final, mejorando la cohesividad, consistencia, apariencia, corte, la retención de agua y optimando los costos gracias a que permiten la disminución del contenido de sólidos totales, proteína y grasa de la fórmula.



Ventajas adicionales

→ La CGN también puede acomodar las elecciones y restricciones dietéticas.

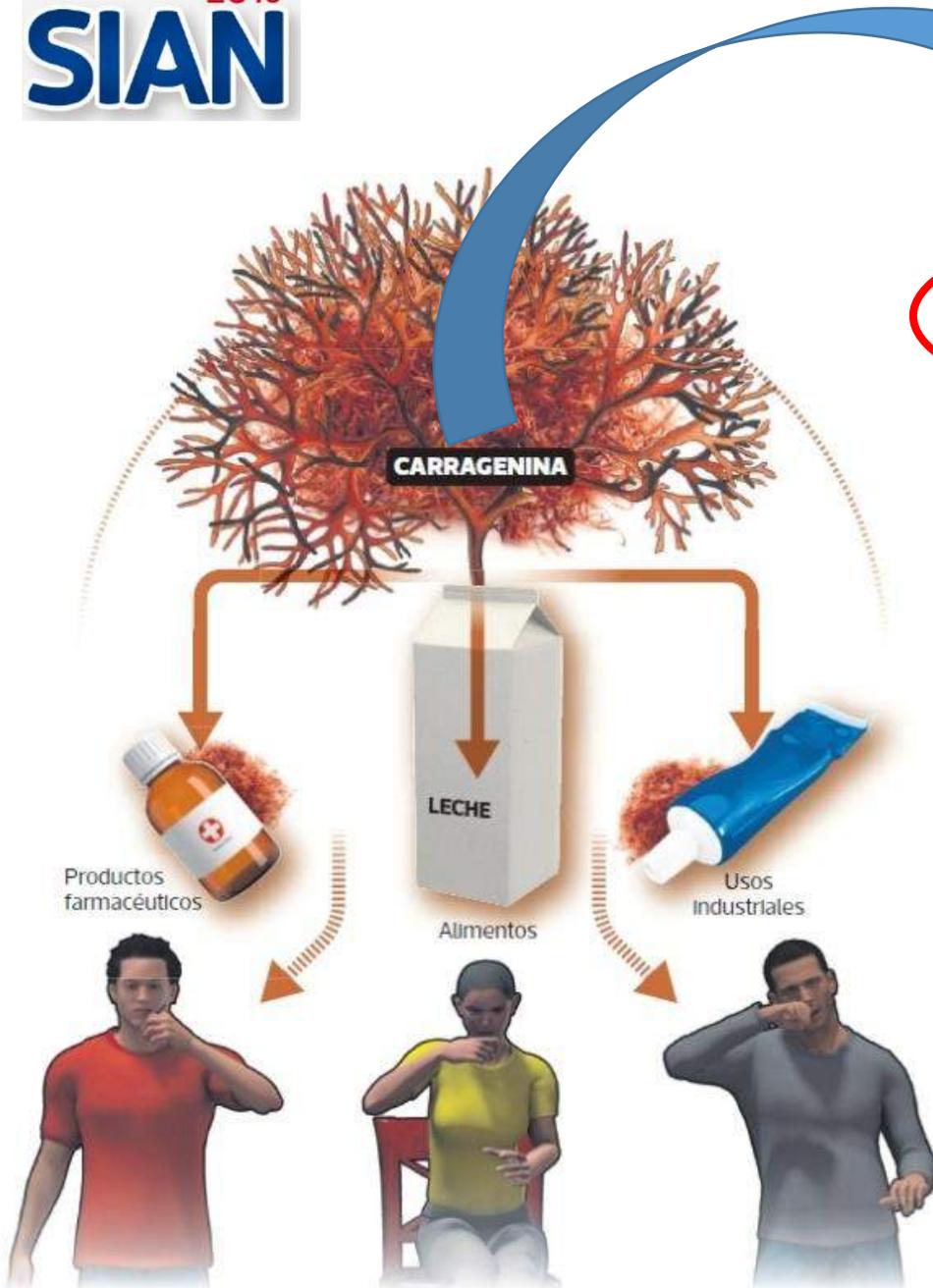


Para vegetarianos o veganos, se puede usar como un agente espesante en lugar de productos basados en animales, como la gelatina.

No es genéticamente modificado y está permitido en productos orgánicos.



Es un ingrediente aceptado para las dietas halal y kosher.



→ **Productos Lácteos**

Helados, Flan, Pudines, Crema de leche, Yogur, Postres cremosos, Quesos, Postres en polvo, Leche de coco

→ **Dulces y Confitería**

Postres tipo gelatina, Jaleas, Dulces en masa, Marshmallow, Balas de goma, Confecciones, Merengues

→ **Productos Cárneos**

Jamón, Presentado, Mortadela, Hamburguesa, Patés, Aves y Carnes procesadas

→ **Bebidas**

Clarificación y refinado de jugos, cervezas, vinos y vinagres, Achocolatados, Jarabes, Jugos de fruta en polvo, Diet shakes

→ **Panadería**

Cobertura de pastel, Relleno de tartas, Masas de pan

→ **Salsas y Sopas**

Salsas de ensalada en polvo, Sopas en polvo, Mostaza, Salsa blanca, Salsas listas para pastas

Aplicación en lácteos

- El poder de gelificación de las CGN es mucho mayor en leche debido a su interacción con la caseína. Utilizando concentraciones de CGN mucho más pequeñas que en sistemas acuosos se obtienen geles de la misma textura.
- Pueden actuar como agente espesante en frío o en caliente.
- Resultan geles estables en agua a temperatura ambiente sin necesidad de refrigeración.
- Contribuye a evitar la sedimentación de proteínas dañadas por alta temperatura.



Información regulatoria



- La CGN es un aditivo alimentario y su seguridad se basa en una gran base de datos de estudios.
- Aprobado para uso en productos orgánicos por National Organic Standards Board (NOSB,2018)
- El JECFA reafirmó una Ingesta Diaria Admisible (IDA) "no especificada" para CGN (JECFA, 2008). No se aplica a los bebés menores de 12 semanas de edad.
- El Comité Científico Europeo de los Alimentos estableció una IDA para CGN de **0-75** mg/kg de peso corporal/d para alimentos (SCF, 1978; Comisión Europea, 2003).

Información regulatoria - fórmulas infantiles

Revisión del JECFA 2014

- “.....Estos nuevos estudios alivian las preocupaciones anteriores de que la CGN, que es poco probable que se absorba, puede tener un efecto directo sobre el intestino inmaduro. El Comité también tuvo en cuenta la base de datos toxicológicos anterior sobre la CGN, que no indicó otros problemas toxicológicos...”
- "El Comité concluyó que el uso de CGN en preparados para lactantes o preparados para fines médicos especiales en concentraciones de hasta 1000 mg/l no es motivo de preocupación. "



- **La CGN está permitida en fórmulas de continuación para bebés mayores de seis meses de edad.**

Información regulatoria

NORMA DEL CODEX PARA LAS LECHES EVAPORADAS

CODEX STAN 281-1971

4. ADITIVOS ALIMENTARIOS

Sólo podrán utilizarse los aditivos alimentarios que se indican a continuación, y únicamente en las dosis establecidas.

Nº de SIN	Nombre del aditivo	Nivel máximo
Espesante 407	Carragenina	150 mg/kg

Información regulatoria

NORMA DEL CODEX PARA LAS LECHE CONDENSADAS

CODEX STAN 282-1971

4. ADITIVOS ALIMENTARIOS

Sólo podrán utilizarse los aditivos alimentarios que se indican a continuación, y únicamente en las dosis establecidas.

Nº de SIN	Nombre del aditivo	Nivel máximo
407	Carragenina	150 mg/kg

NORMA DEL CODEX PARA LECHE FERMENTADAS

CODEX STAN 243-2003

4. ADITIVOS ALIMENTARIOS

Solamente podrán emplearse las clases de aditivos que se indican en la siguiente tabla para las categorías de productos que se especifican. Dentro de cada clase de aditivos, y cuando esté permitido de acuerdo con la tabla, solamente podrán emplearse los aditivos específicos listados y solamente dentro de los límites especificados.

De acuerdo con la Sección 4.1 del Preámbulo de la *Norma General para Aditivos Alimentarios* (CODEX STAN 192-1995), podrá haber aditivos adicionales en las leches fermentadas aromatizadas y en las bebidas a base de leche fermentada como resultado del acumulado de excedentes de los ingredientes no lácteos.

Nº de SIN	Nombre del aditivo	Nivel máximo
Estabilizadores y espesantes		
407	Carragenina	BPF

***BPF – Dentro de los límites de las Buenas Prácticas de Fabricación**



Carragenina

- Aditivo alimentario
- Polímero de alto peso molecular (200 000 – 8000 000)
- No es absorbido por el intestino
- Ni llega a la sangre.

Poligenina

- CGN degradado.
- Polímero con Mw mucho más bajo (10 000-20 000)
- Generado sometiendo la CGN a hidrólisis ácida a pH bajo (0.9-1.3) y altas temperaturas (480°C) durante varias horas
- Sustituye el plasma para reposición de volumen.



COMUNICADO

IMPORTANTE

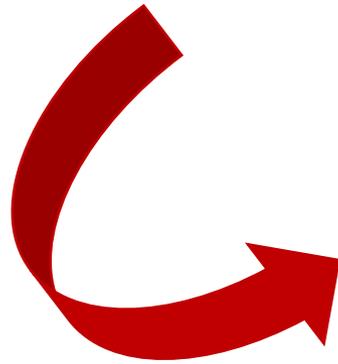
Las condiciones requeridas para producir poligenina no existen in vivo en el tracto gastrointestinal (GI); por lo tanto, la poligenina no se genera a partir de la CGN en humanos o animales por degradación en pH y temperatura fisiológicos o por la microflora intestinal.

Poligenina no es un aditivo alimentario y no tiene utilidad en los alimentos

Comparison of carrageenan and poligeenan.

Aspect	Carrageenan	Poligeenan
CAS Number	9000-07-1	53973-98-1
Manufacturing	To preserve functionality as a food ingredient, red seaweed is processed under alkaline conditions (\geq pH 9)	To degrade the complex polysaccharide into low-molecular weight pieces, acid hydrolysis occurs at pH 0.9–1.3 and high temperatures
Average molecular weight range (M_w)	200 000–800 000 Da	10 000–20 000 Da
Function	Primarily stabilizer, thickener, gelling agent, with functionality at concentrations as low as 0.01% in some systems	Dispersing agent; no gelling properties even at concentrations as high as 10.0%
Uses	Food additive/GRAS, pharmaceutical excipient, personal care products	Medical imaging; NO food uses
Toxicological profile:	<p>Not genotoxic</p> <p>Not acutely toxic</p> <p>IARC (1983): not carcinogenic in animals</p> <p>Not teratogenic or embryotoxic</p> <p>Not a reproductive toxicant</p> <p>Not harmful to GI tract</p>	<p>IARC (1983): sufficient evidence of carcinogenicity in animals</p> <p>Ulceration and irritation to GI tract</p>
US FDA food additive or GRAS	Yes	No
European Food Safety Authority	Yes	No
Codex Alimentarius Commission	Yes	No

MITO



Toxicidad
Inmunotoxicidad
Efectos ulcerativos intestinales
Carcinogenicidad

¿De dónde surgen los mitos?

Diseño de estudio inapropiado

Conducta de estudio

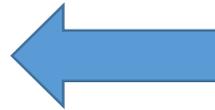
Nomenclatura



Mala interpretación de los resultados



Estudio *in vivo*



Carrageenan Gum and Adherent Invasive *Escherichia coli* in a Piglet Model of Inflammatory Bowel Disease: Impact on Intestinal Mucosa-associated Microbiota

Peris M. Munyaka^{1,2}, Shadi Sepehri³, Jean-Eric Ghia^{1,3,4,5*} and Ehsan Khafipour^{2,3,6*}

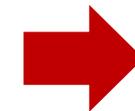
Mol. Nutr. Food Res. 61, 3, 2017, 1600545

DOI 10.1002/mnfr.201600545

(1 of 11) 1600545

RESEARCH ARTICLE

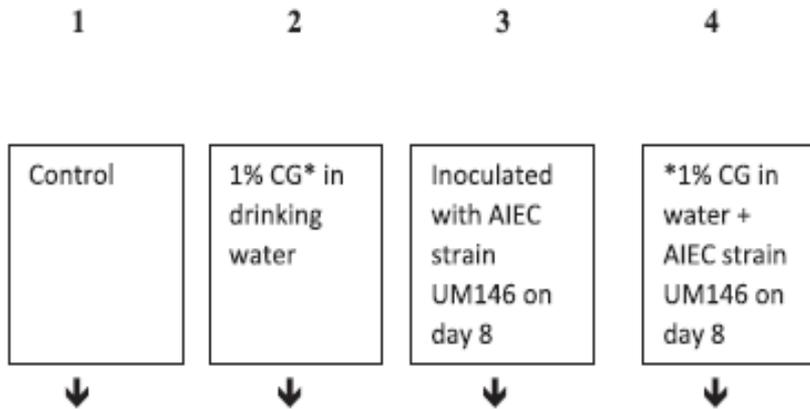
Digestive fate of dietary carrageenan: Evidence of interference with digestive proteolysis and disruption of gut epithelial function



Estudio *in vitro*

Lulu Fahoum^{1*,**}, Alice Moscovici^{2*,**}, Shlomit David^{2**}, Ron Shaouf^{3§}, Geila Rozen^{4§}, Esther G. Meyron-Holtz^{1||,***} and Uri Lesmes^{2***}

Treatment Groups



Parameters Evaluated

Fecal Evaluation and Score: Analysis of small intestine digesta for pH, ammonia nitrogen and volatile fatty acids.

Inflammatory Responses: Analysis of tissue samples of ileum, cecum, ascending and descending colon for the following cytokines: interleukins, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α (tumor necrosis factor-alpha).

Microbiota composition: Evaluated at the phylum and lower taxonomic levels in different segments of the intestine and diversity analyses.

DNA Extraction: Extraction of tissue samples of ileum, cecum, ascending and descending colon for gene sequencing and analysis.

Carrageenan Gum and Adherent Invasive *Escherichia coli* in a Piglet Model of Inflammatory Bowel Disease: Impact on Intestinal Mucosa-associated Microbiota

Peris M. Munyaka^{1,2}, Shadi Sepehri², Jean-Eric Ghia^{1,3,4,5*} and Ehsan Khafipour^{2,3,6*}

Objetivo del estudio

Mostrar que la "goma de carragenina" contribuye a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Resultados

La "goma de carragenina" indujo colitis intestinal en lechones y alteró la microbiota asociada a la mucosa intestinal.

Constatación

→ El material de prueba utilizado no fue carragenina o “goma de carragenina”, sino que fue "carragenina degradada" (poligenina);

“.....The solution used in this study was prepared by **acid hydrolysis** according to the procedure described previously (Watt et al., 1979), and is expected to yield a degraded carrageenan of average molecular weight of Mn 2×10^4 to 3×10^4 (Weiner, 1991; Marcus et al., 1992).....”



VERDAD

- ✓ Es bien sabido que la "carragenina degradada" puede causar ulceración intestinal en animales de laboratorio a altos niveles (ver IARC, 1983; Cohen e Ito, 2002; Weiner, 2014; McKim, 2014 para las revisiones).
- ✓ La carragenina no induce efectos adversos intestinales en recién nacidos (McGill et al., 1977; Weiner et al., 2015) o animales adultos (JECFA, 2015; Weiner, 2014).
- ✓ Desafortunadamente, ni los revisores ni los editores de revistas creyeron que el error en la nomenclatura era grave
- ✓ La publicación nuevamente ha llevado información incorrecta con respecto a la seguridad del aditivo alimentario, "carragenina".

Digestive fate of dietary carrageenan: Evidence of interference with digestive proteolysis and disruption of gut epithelial function

Lulu Fahoum^{1***}, Alice Moscovici^{2***}, Shlomit David^{2**}, Ron Shaoul^{3§}, Geila Rozen^{4§}, Esther G. Meyron-Holtz^{1||,***} and Uri Lesmes^{2***}

Objetivo del estudio

Interrogar a dos mecanismos por los cuales carrageninas comerciales (E407) (CGN) pueden afectar negativamente a la salud humana: (i) A través de la modificación de la proteólisis gástrica y (ii) A través del epitelio intestinal que afecta a la estructura y función.

Kappa, iota y lambda GGN



modelo de digestión in vitro

modelo de células Caco-2

Resultados

- interferencia con la proteólisis digestiva gástrica
- ↓ en la actividad de la pepsina
- afectaron la función de barrera del epitelio intestinal, con cambios en la arquitectura celular y aumento de la permeabilidad a la transferencia de macromoléculas

Constataciones – identificación de las muestras de prueba

- Los autores no describieron ni determinaron adecuadamente la identidad de sus muestras de prueba (pureza, Mw y otros constituyentes) que pueden variar y pueden influir en los resultados experimentales;
- Se preparó y probó “CGN fisiológicamente degradada” (pdCGN) por incubación en un modelo de digestión gástrica semidinámica in vitro. Los autores no incluyen ninguna información sobre el Mw de la pdCGN;

Digestive fate of dietary carrageenan: Evidence of interference with digestive proteolysis and disruption of gut epithelial function

Lulu Fahoum^{1,**}, Alice Moscovici^{2*,**}, Shlomit David^{2**}, Ron Shaoul^{3§}, Geila Rozen^{4§}, Esther G. Meyron-Holtz^{7||,***} and Uri Lesmes^{2***}*

Constataciones – metodología y diseño de estudio

- Tanto el sustrato (proteínas) para la proteólisis como la enzima (pepsina) son proteínas en que el agente de ensayo, la CGN, se unirá fuertemente y no se incluyó el orden de adición de estos constituyentes al ensayo, pero se sabe que influye en el resultado. Es bien sabido que la CGN se une fuertemente a todas las proteínas, incluidas las enzimas y también puede inhibir la actividad de la pepsina y la secreción gástrica en humanos.



- ✓ La exposición de la CGN en alimentos es a través de estructuras complejas de carragenina-proteína, donde las concentraciones de CGN son significativamente menores que los niveles de proteína (ej. 1: 200), o como geles de agua donde la CGN está presente en una conformación de gel helicoidal que **no se descompone (se derrite) en el tracto gastrointestinal** y, por lo tanto, **no está disponible para interactuar con las enzimas digestivas** (Blakemore, 2015).
- ✓ En humanos, la CGN en los alimentos no atraviesa el epitelio intestinal y, por lo tanto, no está expuesta a los macrófagos del sistema inmune innato. Por lo tanto, no hay activación y expresión de las citocinas de los macrófagos → **No provoca inflamación intestinal**



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Food and Chemical Toxicology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/foodchemtox



Effects of carrageenan on cell permeability, cytotoxicity, and cytokine gene expression in human intestinal and hepatic cell lines



James M. McKim Jr. ^{a,*}, Heidi Baas ^a, Gabriel P. Rice ^a, Jamin A. Willoughby Sr. ^b, Myra L. Weiner ^c, William Blakemore ^d

^a IONTOX, LLC, Kalamazoo, MI, United States

^b Cyprotex, Kalamazoo, MI, United States

^c TOXpertise, LLC, Princeton, NJ, United States

^d Celtic Colloids, Inc., Topsham, ME, United States

Objetivo del estudio

Evaluar la permeabilidad intestinal, la citotoxicidad y la inducción mediada por CGN de citoquinas proinflamatorias.

Resultados

- ✓ La CGN no atraviesa las células epiteliales intestinales
- ✓ No es citotóxica para estas células.
- ✓ No aumentó el estrés oxidativo celular
- ✓ No indujo la expresión de genes proinflamatorios.



Este trabajo demuestra que cuando los sistemas in vitro se utilizan para identificar riesgos potenciales para los humanos, los resultados deben ser reproducibles fuera del laboratorio antes de usar los datos para la evaluación de riesgos, decisiones regulatorias o declaraciones de políticas.



VERDAD

- ✓ No es tóxico
- ✓ No es cancerígeno
- ✓ No es un promotor tumoral
- ✓ No es teratogénico
- ✓ No es embriotóxico
- ✓ No es genotóxico
- ✓ No es tóxico para el tracto gastrointestinal
- ✓ No es absorbido por el intestino
- ✓ No se metaboliza en una sustancia de menor peso molecular
- ✓ No tiene impacto adverso en la absorción o la utilización de nutrientes
- ✓ La fuente no influye en el efecto toxicológico
- ✓ El tipo no influye en el efecto toxicológico



es seguro



¿Cómo reconocer un estudio confiable?



¿Estos hallazgos son replicables?

Si la ciencia es precisa, otros científicos en otros laboratorios podrán producir los mismos resultados. Entonces, si solo un laboratorio puede producir los resultados del estudio, puede que no sea confiable.



¿Las condiciones replican la realidad?

Cuando se trata de alimentos, un estudio debe replicar las condiciones específicas del consumo humano lo más cerca posible.



¿El estudio explica otras variables?

A veces, los resultados inesperados pueden ser el resultado de otras razones o variables que no son el tema principal del estudio.



YouTube

=



=



Gracias por su atención!



bpeters@usp.br



Referencia bibliográfica

National Organic Standards Board. Federal Register Notice <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2018-04-04/pdf/2018-06867.pdf>

JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES. Summary report of the seventy-ninth meeting of JECFA. <https://marinalg.org/wp-content/uploads/2014/07/Summary79.pdf>

FAO y OMS. Codex Alimentarius. Leche y Productos Lácteos. 2ª. Edición. 2011. <http://www.fao.org/3/a-i2085s.pdf>

Blakemore, W.R., 2015. Polysaccharide ingredients: carrageenan. Elsevier Reference Module Food Sci. 1e8. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.03251-0>

McKim JM Jr, Baas H, Rice GP, Willoughby JA Sr, Weiner ML, Blakemore W. Effects of carrageenan on cell permeability, cytotoxicity, and cytokine gene expression in human intestinal and hepatic cell lines. *Food Chem Toxicol.* 2016 Oct;96:1-10.

Weiner ML. Parameters and pitfalls to consider in the conduct of food additive research, Carrageenan as a case study. *Food Chem Toxicol.* 2016 Jan;87:31-44.

Weiner ML, McKim JM, Blakemore WR. Addendum to Weiner, M.L. (2016) Parameters and Pitfalls to Consider in the Conduct of Food Additive Research, Carrageenan as a Case Study. *Food Chemical Toxicology* 87, 31-44. *Food Chem Toxicol.* 2017 Sep;107(Pt A):208-214

McKim, J.M., 2014. Food additive carrageenan: part I: a critical review of carrageenan in vitro studies, the potential pitfalls, and implications for human health and safety. *Crit. Rev. Toxicol.* 44 (3), 211e243.

Weiner, M.L., 2014. Food additive carrageenan: part II: a critical review of carrageenan in vivo safety studies. *Crit. Rev. Toxicol.* 44 (3), 244e269.

Cohen, S., Ito, N., 2002. A critical review of the toxicological effects of carrageenan and processed eucheuma seaweed on the gastrointestinal tract. *Crit. Rev. Toxicol* 32 (5), 413e444

International Agency for Research on Cancer (IARC) Monograph, 1983. Carrageenan 31, 79e94.

McGill Jr., H.C., McMahan, C.A., Wigodsky, H.S., Sprinz, H., 1977. Carrageenan in formula and infant baboon development. *Gastroenterology* 73, 512e517.

Weiner, M.L., Ferguson, H.E., Thorsrud, B.A., Nelson, K.G., Blakemore, W.R., Zeigler, B., Cameron, M.J., Brant, A., Cochrane, L., Pellerin, M., Mahadevan, B., 2015. An infant formula toxicity and toxicokinetic feeding study on carrageenan in preweaning piglets with special attention to the immune system and gastrointestinal tract. *Food Chem. Toxicol.* 77, 120e131

JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2015. Safety Evaluation of Certain Food Additives, WHO Food Additives Series: 70. Prepared by the Seventy-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.

Munyaka, P.M., Sepehri, S., Ghia, J.-E., Khafipour, E., 2016. Carrageenan gum and adherent invasive *Escherichia coli* in a piglet model of inflammatory bowel disease: impact on intestinal mucosa-associated microbiota. *Front. Microbiol.* 7 <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2016.00462>. Article 462.

Fahoum, L., Moscovici, A., Shlomit, D., Shaoul, R., Rozen, G., Meyron-Holtz, E.G., Lesmes, U., 2017. Digestive fate of dietary carrageenan: evidence of interference with digestive proteolysis and disruption of gut epithelial function. *Mol. Nutr. Food Res.* 61 (3) <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.2011600545>, 1600545

EVIDENCIA CIENTÍFICA: CARRAGENINA



Dra. Bárbara Emo Peters