

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/315673300>

Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre los edulcorantes no calóricos

Article · January 2017

CITATION

1

READS

1,994

2 authors:



Hugo Laviada

Universidad Marista de Mérida

78 PUBLICATIONS 1,296 CITATIONS

SEE PROFILE



Fernanda Molina Segui

Universidad Marista de Mérida

21 PUBLICATIONS 13 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Edulcorantes No Calóricos [View project](#)



Educación en Diabetes por líderes Pares en Komchén, Yucatán [View project](#)

Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre los edulcorantes no calóricos

HUGO LAVIADA-MOLINA^{1*}, PALOMA ALMEDA-VALDÉS², SARA ARELLANO-MONTAÑO³, ARTURO BERMÚDEZ GÓMEZ-LLANOS⁴, MANUEL ANTONIO CERVERA-CETINA⁵, JOSEFINA COTA-ÁGUILAR⁶, NATALIA DE LA GARZA-HERNÁNDEZ⁷, RAQUEL NOEMÍ FARADJI-HAZÁN⁸, SERGIO GODÍNEZ-GUTIÉRREZ⁹, ANTONIO ESCALANTE-HERRERA¹⁰, SERGIO HERNÁNDEZ-JIMÉNEZ², FERNANDO JAVIER LAVALLE-GONZÁLEZ¹¹, MIGUEL AGUSTÍN MADERO-FERNÁNDEZ DEL CASTILLO¹², FERNANDA MOLINA-SEGÚI¹³, PATRICIA LEONOR PÉREZ-SÁNCHEZ¹⁴, JOSÉ DE JESÚS RÍOS-GONZÁLEZ¹⁰, MARCELA RUIZ-CERVANTES², FRANCISCO VALADEZ-CASTILLO¹⁵, ROGELIO ZACARÍAS-CASTILLO¹⁶ Y SERGIO ANTONIO ZÚÑIGA-GONZÁLEZ¹⁷

¹Universidad Marista de Mérida, Mérida, Yucatán; ²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ³Hospital General de México, Secretaría de Salud; ⁴IMSS, Estado de México; ⁵Clínica de Mérida, Mérida, Yucatán; ⁶IMSS, Tijuana, Baja California; ⁷Práctica Privada en Endocrinología, Monterrey, Nuevo León; ⁸Centro Médico ABC, Ciudad de México; ⁹Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco; ¹⁰IMSS, Guadalajara, Jalisco; ¹¹Hospital Universitario y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León; ¹²Hospital de Especialidades N.º 7, Centro Médico Nacional del IMSS, Torreón, Coahuila; ¹³Universidad Marista de Mérida, Yucatán; ¹⁴IMSS, Ciudad de México; ¹⁵Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí; ¹⁶Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud, Ciudad de México; ¹⁷Clínica Hospital CEMAIN, Universidad del Noreste, Tampico, Tamaulipas

RESUMEN

Este documento de posición sobre los edulcorantes no calóricos (ENC) de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE) pretende responder, a través de una revisión amplia y sistematizada de la literatura, algunas de las preguntas que más frecuentemente se hacen los profesionales de la salud y el público en general acerca de estos aditivos alimentarios.

Se revisaron de manera pormenorizada los estudios publicados en buscadores de información científica y se clasificaron de acuerdo a su nivel de evidencia a través del sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). La búsqueda y clasificación de los estudios estuvo a cargo de miembros del Grupo Cochrane Asociado de la Universidad Marista de Mérida. El Grupo de

ABSTRACT

This position of the Mexican Society of Nutrition and Endocrinology (SMNE) on non-nutritive sweeteners aims to answer, through a wide literature review, some of the frequent concerns about these food additives raised by health providers and consumers.

The group reviewed published literature from scientific databases. Studies were classified according the GRADE approach for levels of evidence. Literature search and classification was done by the Cochrane Associated group based at Universidad Marista de Mérida. The Diabetes Task Force Group of the SMNE generated the evidence-based conclusions about non-nutritive sweetener use in glucose intolerance, diabetes, effect on intestinal microbiota obesity, appetite and satiety, energy balance, pregnancy, breastfeeding

Dirección para correspondencia:

*Hugo Laviada-Molina

Universidad Marista de Mérida

E-mail: hlaviada@marista.edu.mx

Fecha de recepción: 17-10-2016

Fecha de aceptación: 26-11-2016

Trabajo de Diabetes de la SMNE generó las conclusiones basadas en la evidencia para responder a las preguntas acerca del uso de ENC en caso de intolerancia a la glucosa, diabetes y obesidad, y su efecto en la microbiota intestinal, sobre el apetito y la saciedad, sobre el balance energético, durante el embarazo, la lactancia y en la infancia, así como en ciertas condiciones de enfermedad.

Palabras clave: Edulcorantes no calóricos. Apetito/saciedad. Diabetes *mellitus*. Intolerancia a la glucosa. Obesidad. Variaciones del peso corporal.

period, childhood, and some chronic diseases. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2017;4:24-41)

Corresponding author: Hugo Laviada-Molina, hlaviada@marista.edu.mx

Key words: Appetite satiety. Body weight variation. Diabetes mellitus. Glucose intolerance. Non-nutritive sweeteners. Obesity.

INTRODUCCIÓN

El presente documento de postura es fruto de una revisión exhaustiva de la literatura y de la discusión de los miembros del Grupo de Trabajo de Diabetes de la SMNE. Se enfoca en los ENC de mayor uso en México y autorizados por la Secretaría de Salud a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)¹.

Se analizó la evidencia científica disponible para plantear respuestas a preguntas de interés para los profesionales de la salud y sus pacientes acerca del consumo de ENC. También se abordaron las inquietudes que se expresan con frecuencia en coloquios académicos y públicos con implicaciones en la salud pública. La evidencia se calificó objetivamente con cuatro categorías conforme a su calidad de evidencia.

El objetivo de este documento es generar conclusiones basadas en la mejor evidencia disponible y con una gradación de los estudios que la fundamentan. Las conclusiones se desprenden del análisis proveniente de una metodología propia de las ciencias de la salud y la medicina basada en la evidencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El análisis de la calidad de los estudios incluidos para obtener conclusiones se basó en el sistema GRADE, el cual clasifica los desenlaces y su importancia relativa dependiendo de su calidad. La evidencia se califica con cuatro categorías: A, B, C y D (de mayor a menor), indicando qué tanto un efecto es confiable (Tabla 1). Para producir la estimación del efecto, el método evaluó el riesgo de diferentes

Tabla 1. Significado de los niveles de calidad de la evidencia

Calidad de la evidencia	Definición
A Alta	Hay una confianza alta en que el estimador del efecto se encuentre muy cercano al efecto real
B Moderada	Hay una confianza moderada en el estimador del efecto: es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, pero existe la posibilidad de que haya diferencias sustanciales
C Baja	La confianza en el estimador del efecto es baja: el estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real
D Muy baja	Hay una confianza muy baja en el estimador del efecto: es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real

Adaptado del GRADE Working Group. [Internet] Consultado el 23 de noviembre de 2015. Disponible en: http://www.gradeworkinggroup.org/publications/JCE_series.htm.

tipos de sesgo de los estudios, además del diseño metodológico. La evaluación GRADE fue realizada por miembros del Grupo Cochrane Asociado de la Universidad Marista de Mérida.

ANTECEDENTES

En la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010 «se recomienda reducir o evitar el consumo de azúcares simples». En el apartado de definiciones, inciso 3.29, la norma considera los ENC de la siguiente manera: «Los edulcorantes no nutritivos son endulzantes potentes, su aporte energético es mínimo y no afectan los niveles de insulina o glucosa sérica, por ejemplo: sacarina, aspartame, acesulfame de potasio y sucralosa». En la norma no se detallan contraindicaciones para el uso de ENC en adultos, durante el embarazo o en niños o adolescentes¹.

Los ENC se utilizan ampliamente como reemplazos del azúcar y son mucho más dulces que la sacarosa, con un aporte calórico nulo o casi nulo. De acuerdo a la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU., aproximadamente 500 estudios respaldan la seguridad de estos aditivos (Tabla 2)².

Al igual que el azúcar, todos estos compuestos activan los receptores de dulzor T1R2 y T1R3 en la lengua y en el intestino³.

Por su bajo aporte calórico, estos compuestos se han usado como coadyuvantes en el control del

metabolismo de los hidratos de carbono y como un instrumento adicional en el tratamiento de pacientes con obesidad, diabetes y síndrome metabólico^{3,4}.

En nuestro país, hasta recientemente no se habían producido documentos de posición de organizaciones científicas sobre el uso de estas moléculas en relación con la obesidad o la diabetes. Un antecedente reciente es el documento emitido por el Centro para la Atención Integral del Paciente con Diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, boletín en donde se comenta el efecto de los edulcorantes artificiales (EA) en la ingestión energética y el peso, y que concluye que «si bien existe evidencia que muestra que los EA no son metabólicamente inertes, hasta el momento no existen pruebas claras de que los EA ocasionen trastornos metabólicos en sujetos humanos». Su consumo no debe ser visto como radicalmente bueno o malo. La principal razón de su consumo debe enfocarse como auxiliares en la reducción de la ingestión de azúcares simples, por lo pueden incluirse en los cambios de alimentación que se requieren en pacientes con sobrepeso, obesidad y diabetes⁵.

Hablar de ENC, o no nutritivos, como también se conocen, implica reconocer que cada uno de ellos posee características físico-químicas individuales. De esta manera, es incorrecto asumir que las propiedades de uno de ellos puedan extrapolarse a todos por igual (Tabla 3).

Tabla 2. Dulzor relativo de diferentes ENC de uso común, comparado, en orden alfabético, con el de la sacarosa (azúcar de mesa), y aporte calórico respectivo²

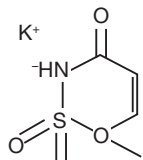
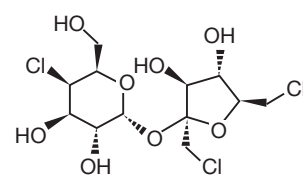
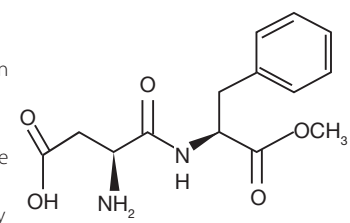
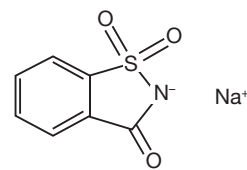
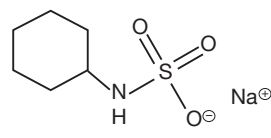
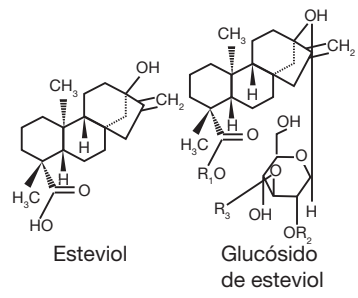
ENC	Dulzor (número de veces × sacarosa)	Calorías por gramo
Acesulfame-k	~200	0
Aspartame	~200	4
Glucósidos de esteviol	200-400	0.2
Sacarina	200-700	0
Sucralosa	~600	0

Adaptado de Egan, et al.³

NORMATIVIDAD DE LOS EDULCORANTES NO CALÓRICOS

Las posturas oficiales de los principales organismos reglamentarios internacionales de salud respecto a los ENC se detallan en la tabla 4⁶⁻⁹. En 1956 la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) formaron un comité mixto de expertos con la encomienda de evaluar la seguridad de los ENC, el *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA). El JECFA ha determinado la

Tabla 3. Generalidades de los ENC disponibles en México*

ENC	Poder endulzante en comparación con la sacarosa	IDA	Generalidades: composición, metabolismo y excreción	Estructura
Acelsufame-k	180-200x	15 mg/kg/día	Conformado por 5,6-dimetil-1,2,3-oxatizaina-4 (3H)-ona-2,2 dióxido. Se absorbe en el intestino delgado y se excreta por vía renal sin ser metabolizado	
Sucralosa	400x	5 mg/kg/día	Derivado de la sacarosa, compuesto por un disacárido triclorado con el nombre químico de 1,6-dicloro-1,6-dideoxi-β-D-fructofuranosil-4-cloro-4 deoxi-α-D-galactopiranosida. Se absorbe en el tubo digestivo; el 85% se excreta intacto por las heces fecales y el resto, por vía renal	
Aspartame	200x	40 mg/kg/día	El aspartame es un dipéptido de éster metílico de L-fenilalanina y ácido L-aspartico que lleva un grupo amino en la posición α desde el carbono del enlace peptídico (α-aspartame). Se metaboliza en el intestino delgado y se digiere a estos metabolitos: L-fenilalanina, ácido aspártico, metanol y dicetopiperazina	
Sacarina	300x	5 mg/kg/día	Está conformado por sal sódica del 1,1-dióxido 1,2-benziso-tiazolin-3-ona. Se absorbe intacta a nivel intestinal y se excreta por vía renal	
Ciclamarato y sus sales de sodio y calcio	30x	7 mg/kg/día	Tienen tres estructuras químicas: ácido ciclámico, ciclamarato y ciclamarato de sodio. Ácido ciclohexilsulfamato. Se metabolizan por la flora intestinal, se absorben y se excretan sin alterar. La tasa de conversión a su metabolito ciclohexamina es variable en el humano	
Glucósidos de esteviol (estevia)	300x	4 mg/kg/día	Los glucósidos de esteviol pasan completamente intactos por el tracto gastrointestinal superior; una vez llegan al colon, se recortan las unidades de glucosa y se hidrolizan en esteviol. Después de su paso por la porta, éste llega al hígado, en donde es metabolizado, formando glucurónido de esteviol, el cual finalmente es excretado por la orina	

*El uso de los edulcorantes de esta tabla se encuentra aprobado en México para bebidas, congelados, polvos, concentrados, jarabes y concentrados de manufactura.

Tabla 4. Documentos oficiales de postura de los diversos organismos internacionales de salud en relación con el uso de los ENC6-9

Organismo	Postura oficial
FDA	Con base en la evidencia científica, en personas con fenilcetonuria el uso de ENC es seguro, excepto el aspartame, debido a su dificultad para metabolizar la fenilalanina, un componente del aspartame
NCI	No existe evidencia científica clara para considerar que los diferentes ENC actúen en humanos como factores carcinógenos o cocarcinógenos
AND	El consumo de ENC es seguro en conjunto con un plan de alimentación adecuado y de acuerdo con las preferencias y metas personales de salud de cada individuo
AHA-ADA	La utilización de ENC dentro de un programa de alimentación favorece la disminución del consumo de azúcares simples y, en consecuencia, el aporte energético. Lo anterior hace factible un mejor control del peso corporal y ejerce efectos benéficos en los parámetros metabólicos relacionados con dicho control. Si se consume algún ENC, debe evitarse el incremento compensatorio del aporte de energía proveniente de otras fuentes

AND: Academy of Nutrition and Dietetics.

ingesta diaria admisible (IDA) como la estimación de la cantidad de un aditivo alimentario que una persona puede ingerir todos los días durante toda la vida sin correr riesgos para la salud. La IDA se expresa en miligramos por kilo de peso corporal (persona estándar de 60 kg) y es aproximadamente 100 veces menor que la cantidad más pequeña que podría causar efectos negativos en la salud^{2,10-12}. En la tabla 5 se señala la IDA para los ENC con sus equivalencias en sobres de edulcorantes de mesa. México ha adoptado las recomendaciones del JECFA para establecer la IDA de cada ENC en sus marcos regulatorios. En la tabla 5 se encuentra la IDA establecida por la FDA⁸.

PREGUNTAS GENERADAS POR EL GRUPO DE TRABAJO DE DIABETES DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE NUTRICIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA

- ¿Producen los ENC modificaciones en el apetito, la saciedad y el balance energético?
- ¿Producen los ENC modificaciones en el apetito, la saciedad y el balance energético con impacto en el peso corporal?
- ¿Favorecen los ENC el desarrollo de intolerancia a la glucosa?

- Debate sobre el uso de ENC y su efecto en la microbiota intestinal: implicaciones en el metabolismo de la glucosa.
- ¿Modifican los ENC el control glucémico en personas con diabetes?
- ¿Se pueden recomendar los ENC en un plan nutricional para diabetes *mellitus* y obesidad?
- ¿Pueden utilizarse los ENC con seguridad en las mujeres embarazadas o durante la lactancia?
- ¿Pueden utilizarse los ENC con seguridad en niños y adolescentes?
- ¿Hay situaciones de enfermedad (desarrollo de neoplasias, enfermedad hepática o renal, fenilcetonuria o enfermedades inmunológicas) que limiten o contraindiquen el uso de ENC?

PREGUNTAS Y CONCLUSIONES DEL GRUPO DE TRABAJO DE DIABETES DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE NUTRICIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA

¿Producen los edulcorantes no calóricos modificaciones en el apetito, la saciedad y el balance energético?

El estímulo de los receptores de dulzor induce, tanto *in vitro* como *in vivo*, respuestas cefálicas que

Tabla 5. Ingestión diaria admisible de ENC establecida por el JECFA de la OMS y la FAO, y por la FDA⁸

ENC	IDA del JECFA, mg/kg, (año de evaluación más reciente)	IDA de la FDA, mg/kg	N.º de sobres de edulcorantes de mesa equivalentes a la IDA*
Aspartame	40 (1980)	50	75
Acesulfame-k	15 (1991)	15	23
Sucralosa	15 (1991)	5	23
Sacarina	5 (1993)	15	45
Glucósidos de esteviol	4 (2008)	4*	9

*Establecido por el JECFA.

modifican los niveles de insulina y hormonas intestinales, entre las que se encuentra el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Por otra parte, también provoca cambios en el transporte de glucosa en el enterocito.

En algunos estudios se han demostrado modificaciones en el área bajo la curva (AUC) de la insulina poscarga. Es necesario analizar la información disponible para valorar el impacto clínico que puede tener. A continuación, se exponen algunos de los estudios que se han considerado de mayor relevancia.

En 2013 Pepino, et al.¹³ evaluaron las curvas de tolerancia a la glucosa en 17 mujeres afroamericanas con obesidad mórbida (**índice de masa corporal [IMC] = 42.3 ± 1.6 kg/m²**) que declararon no ser consumidoras de ENC. El diseño fue cruzado y se administraron precargas de 48 mg de sucralosa o de 60 ml de agua como control 10 min antes de realizar la curva de tolerancia a la glucosa. Los resultados mostraron cambios estadísticamente significativos mayores en el pico máximo de glucosa y péptido C después de la administración de sucralosa. Cuando se evaluó el AUC de la insulina, también se encontraron discretas diferencias con significancia estadística entre la ingesta de sucralosa y la de agua, pero no hubo diferencias en el AUC de los niveles de glucosa, glucagón, GLP-1 ni péptido C. La limitante de este estudio fue que la población estudiada era muy particular, al tratarse de una población étnica específica, exclusivamente del sexo femenino y con obesidad mórbida (GRADE B). Como se muestra a continuación, hasta el día de hoy estos hallazgos no han sido reproducidos en ningún otro estudio.

En 2011 Steinert, et al.¹⁴ evaluaron la respuesta hormonal a la administración por vía nasogástrica de glucosa, fructosa, sucralosa, aspartame y acesulfame potásico (acesulfame-k) en sujetos sanos, en concentraciones equivalentes en dulzor a 50 g de glucosa, utilizando agua como control. Los ENC fueron equivalentes al agua y no impactaron en los niveles hormonales de grelina, péptido YY o GLP-1, o en la escala análoga visual aplicada para medir el hambre y la saciedad (GRADE B). En 2009 Ma, et al.¹⁵ realizaron un estudio similar con sucralosa en sujetos sanos y con normopeso; midieron el polipéptido inhibidor gástrico, el GLP-1, la glucosa, la insulina y la velocidad de vaciamiento gástrico, sin encontrar diferencias al comparar la solución de sucralosa con la salina (GRADE B). Otros estudios con sucralosa realizados en poblaciones diferentes han mostrado un efecto nulo sobre la insulina, el péptido C, el glucagón y el GLP-1 (GRADE A, B, D)¹⁶⁻¹⁸. En 2010 Anton, et al. mostraron que, al administrar ENC como precargas antes del consumo de alimentos y compararlos con la sacarosa, en la etapa posprandial hubo diferencias significativas a favor de los ENC, particularmente con los glucósidos de esteviol, en términos de glucemia posprandial, niveles de insulina y HOMA. Sin embargo, en cuanto al efecto sobre el hambre y la saciedad o la respuesta hedónica a los alimentos, no hubo diferencias significativas. Se descartó un efecto compensatorio tanto del aspartame como del estevióside sobre el apetito, es decir, no incrementaron la ingesta en comparación con el azúcar (GRADE B)¹⁹.

Hay una serie de estudios en los que se utilizan escalas visuales análogas para evaluar el efecto del consumo de ENC en el hambre y la saciedad. En la

mayoría de ellos no se muestra que estas sustancias aumenten la sensación de hambre o el apetito, o que produzcan efectos sobre el balance energético (GRADE B, B, B)^{14,19,20}.

Si bien empieza a ser aparente que ciertos ENC no son metabólicamente inertes, como se pensaba anteriormente, algunos estudios reportan variaciones mínimas, aparentemente sin relevancia clínica, en el GLP-1 y otras hormonas y prohormonas.

Conclusiones con base en la evidencia

La administración de ENC tiende a producir un efecto neutro o con mínimas variaciones sobre la mayoría de hormonas intestinales reguladoras del hambre y la saciedad. En algunos estudios se aprecian incrementos en los niveles de GLP-1, aparentemente sin relevancia clínica. Calidad de la evidencia: B.

¿Producen los edulcorantes no calóricos modificaciones en el apetito, la saciedad y el balance energético con impacto en el peso corporal?

El debate se ha centrado recientemente en si el consumo de ENC puede favorecer la ganancia de peso. Uno de los trabajos que mejor ilustra el contraste entre los estudios observacionales (GRADE C)²¹ y los estudios de intervención controlados es la revisión sistemática con metaanálisis de Miller, et al. de 2014 (GRADE A)²². En la primera parte de esta exhaustiva revisión se analizan nueve estudios prospectivos de cohorte. En ellos se aprecia que la ingesta de ENC no se asocia con un incremento del peso corporal o de la masa grasa, pero sí se relaciona con un aumento discreto en la asociación cuando el parámetro de desenlace es el IMC. En cambio, en la segunda parte del metaanálisis se revisan 15 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en los que se evalúa el uso de diferentes ENC y su utilización experimental en programas de reducción de peso. La evaluación muestra una reducción modesta de todos los desenlaces, incluyendo el peso corporal, la masa grasa y la circunferencia de la cintura.

En 2015 Rogers, et al. presentaron una nueva revisión sistemática con metaanálisis dividida en tres secciones²³: la primera reunía 7 estudios observacionales, la segunda, 43 estudios de intervención aguda o de corto plazo, y la tercera, 12 publicaciones de ensayos clínicos controlados (GRADE A). En el apartado de estudios epidemiológicos-observacionales se encontró una discreta tendencia a la asociación entre el incremento en el IMC y el consumo de ENC, pero esta asociación no alcanzó significancia estadística, y dicha tendencia suele explicarse por la hipótesis de la causalidad inversa.

Seguidamente se presentan los datos provenientes de estudios que analizan el uso de precargas de ENC antes de la ingesta, con el objeto de demostrar si en una temporalidad aguda o de corto plazo existe, o no, una tendencia a aumentar el consumo de alimentos (efecto compensatorio), posterior a dicha precarga. El resultado es que no se produce un incremento en la ingesta calórica con el uso de ENC. Incluso se aprecia una tendencia a reducir la ingesta, que no llega a ser significativa. Analizando los estudios con mejor diseño, el efecto del consumo de los ENC no parece estimular mecanismos que aumenten el consumo de mayor cantidad de alimentos. En la última sección, los autores incluyen los ECA a largo plazo. El análisis final del desenlace permite apreciar que los ENC aplicados en programas de reducción de peso en donde sustituyen a la sacarosa o a otros edulcorantes con contenido energético favorecen la pérdida de peso de una manera modesta pero significativa ($p = 0.004$).

Recientemente se ha realizado un ECA con 303 sujetos con sobrepeso y obesidad sometidos a un plan de reducción de peso de un año de duración²⁴. Se les administraron 710 ml de bebida endulzada con ENC o 710 ml de agua. El plan nutricional y el de actividad física fueron idénticos para los dos grupos. En el grupo que solamente consumió agua se restringió el uso de ENC en otro tipo de alimentos. Al terminar el año el grupo que perdió más peso y lo mantuvo a las 52 semanas fue el de bebidas endulzadas con ENC (-6.21 vs. -2.45 kg), y la diferencia fue significativa ($p < 0.001$) (GRADE A).

Se realizó un trabajo con 32 adolescentes obesos (de 11 a 15 años de edad) en que no hubo

sustitución calórica y en donde se controló la dieta de los dos grupos con una ingesta de 1,500 calorías. A uno de los grupos se le permitió el consumo restringido de bebidas azucaradas, mientras que al otro se le permitió el consumo ilimitado de bebidas endulzadas con ENC. En este ensayo no hubo sustitución de bebidas con calorías por bebidas sin calorías. Aunque ambos grupos bajaron de peso, no se encontró ninguna diferencia significativa. Este ensayo sugiere que lo relevante en la pérdida de peso son las calorías ingeridas. También muestra que los ENC *per se* no inducen una pérdida de peso a menos que se evite la compensación energética a partir de otros alimentos y bebidas (GRADE C)²⁵.

En 2006, Ebbeling, et al. realizaron un ECA con 105 adolescentes con sobrepeso u obesidad en que evaluaron el efecto del reemplazo de bebidas azucaradas por bebidas con ENC comparando este grupo con otro sin reemplazo durante 25 semanas²⁶. Se controló la posibilidad de cambios de la actividad física y la ingesta energética en ambos grupos para que solamente difirieran en el consumo, o no, de bebidas azucaradas frente a las endulzadas con ENC. Hubo una reducción del peso y el IMC en el grupo con reemplazo de bebidas azucaradas por bebidas con ENC, pero únicamente entre los participantes del tercil superior del IMC, y no en los demás. Igualmente se observó una reducción ponderal en el subgrupo de sujetos con mayor consumo previo de bebidas azucaradas (GRADE A).

Ruyter, et al. realizaron un ensayo clínico con 641 niños con normopeso (de 4 a 11 años) y con un seguimiento de 18 meses²⁷. A un grupo se le administró una bebida azucarada (104 kcal) y en el otro se sustituyó con una bebida endulzada con ENC (sucralosa y acesulfame-k), ambas del mismo volumen y dulzor. Si bien ambos grupos ganaron peso, lo cual es normal en las etapas de crecimiento, los resultados mostraron una menor ganancia en el grupo que consumió la bebida endulzada con ENC que en el que consumió la bebida azucarada (GRADE A).

El hecho de que estos aditivos alimentarios sean seguros en niños y adolescentes, y puedan contribuir en algunos casos a la reducción de peso, no representa una recomendación para su uso

generalizado, sino más bien la seguridad de que pueden consumirse dentro de límites razonables sin riesgos para la salud.

Conclusiones con base en la evidencia

En adultos, el uso *ad libitum* de ENC tiene un efecto nulo sobre el peso corporal. Su uso racional en programas de control de peso con sustitución de azúcares simples con endulzantes no calóricos puede contribuir a la reducción y mantenimiento del peso en programas estructurados y supervisados por profesionales de la salud. El consumo de ENC en niños y adolescentes puede ser un adyuvante en los programas de reducción y mantenimiento de peso y desarrollo de un estilo de vida saludable, siempre y cuando se evite la compensación energética. En cambio, el uso libre de ENC sin un programa de sustitución calórica en los niños tiene un efecto neutro sobre el peso. Calidad de la evidencia: A.

¿Favorecen los edulcorantes no calóricos el desarrollo de intolerancia a la glucosa?

Se han realizado trabajos para determinar si los ENC pueden producir un incremento o un eventual decremento en la incidencia de diabetes o alteraciones en el metabolismo de la glucosa (GRADE B, D)^{28,29}. Estos estudios intentan evaluar el impacto del uso de uno o varios de estos edulcorantes alimentarios en la glucosa en ayunas y posprandial, o bien determinar variaciones en la insulina plasmática o la sensibilidad a ésta.

En algunos estudios epidemiológicos individuales no experimentales²⁸ (GRADE B), así como en revisiones sistemáticas con metaanálisis que incluyen exclusivamente trabajos observacionales, se exhibe una asociación entre el consumo de ENC y el desarrollo de diabetes o de intolerancia a la glucosa. Sin embargo, cuando se eliminan las variables confusoras, esta asociación estadística se disipa total o parcialmente en la mayoría de casos. Una reciente revisión sistemática con metaanálisis de 17 estudios de cohorte³⁰ obtuvo un riesgo relativo (RR) de 1.25 (con intervalos de confianza [IC] al 95%) para la

incidencia de diabetes en usuarios de ENC, lo que significaría un incremento del 25% del riesgo de padecer diabetes entre los usuarios habituales respecto a quienes no los utilizan. Sin embargo, al ajustar por la variable confusora de obesidad, este RR disminuye a 1.08, lo cual implicaría un incremento del riesgo menor del 8%. Este metaanálisis muestra una alta heterogeneidad entre estudios (I²: 64%). Ello indica que los estudios son muy diferentes entre sí. En otro trabajo similar este efecto se disipa por completo al eliminar los factores confusores³⁰. Es de resaltar que en más de la mitad de los trabajos que integran este metaanálisis se aprecia que sus IC rebasan la unidad, diluyéndose el efecto del riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa o diabetes (GRADE D).

Del diseño observacional previamente analizado no es posible concluir que exista una relación causa-efecto entre el consumo de ENC y la diabetes, ya que tiene la limitante de que únicamente establece una asociación (no necesariamente causal) entre el consumo de ENC y la incidencia de diabetes. Es muy importante considerar el llamado efecto de causalidad inversa, que presupone que las personas con factores de riesgo para diabetes (o bien ya con diabetes establecida) tienden a utilizar más frecuentemente bebidas endulzadas con ENC que la población sin diabetes o sin obesidad. Ello implicaría que el uso de ENC podría ser una consecuencia de tener diabetes o sus factores de riesgo, más que su causa. En cambio, enseguida se resumen los resultados de algunos de los ECA más representativos (GRADE B, A, B, C, A, C, B)^{13,16,19,31-34}. La práctica de la medicina basada en la evidencia considera el ECA como el estándar para valorar la eficacia, la seguridad y sobre todo la relación causa-efecto para tomar decisiones sanitarias con mayor validez. Los estudios de este tipo calificados en nuestro análisis GRADE como de bajo riesgo de sesgos muestran un efecto neutro sobre el metabolismo de la glucosa cuando se comparan con el placebo o con el agua. En un trabajo incluso se muestra que con glucósido de esteviol al 92% (250 mg/día, una dosis alta) se aprecian algunos efectos mínimos en la reducción de la glucosa y la hipertensión arterial (HTA) en personas con diabetes de tipos 1 y 2³⁵. Como limitante, se trata de un ensayo con una muestra pequeña en

donde se utilizan dosis relativamente altas de estevia, por lo que no se puede establecer con claridad que realmente tenga un efecto hipoglucemiante o hipotensor al usar dosis sensiblemente menores, que son las que habitualmente utiliza el público en la vida real (GRADE A).

Varios estudios experimentales prospectivos, como el de Okuno, et al., en 1986, con aspartame (GRADE D)¹⁸, el de Härtel, et al., en 1993, con sacarina, aspartame, acesulfame-k y ciclamato (GRADE B)¹⁷, el de Hsieh, et al., en 2003, con estevia (GRADE A)³⁶, el de Barriocanal, et al., en 2008, con estevia (GRADE A)³⁵, y el de Tate, et al., en 2012, con varios ENC (GRADE B)³⁴, corroboran el efecto nulo de los ENC en sujetos sanos sobre parámetros como la glucosa en ayunas, la glucosa posprandial, la hemoglobina glucosilada, la insulina y otras hormonas. Merece atención el trabajo de Anton, et al., en 2010, realizado en sujetos sanos (delgados y obesos) (GRADE B)¹⁹, que muestra que cuando se comparan el aspartame y la estevia con la sacarosa como precarga antes de los alimentos, se pueden obtener diferencias significativas a favor de los primeros en términos de menor glucemia posprandial y niveles de insulina. De manera similar, Ferri, et al., en 2006, también obtuvieron, en pacientes con HTA sin diabetes, disminuciones en la glucosa, el HOMA, la tensión arterial y la insulina plasmática (GRADE A)¹⁶. Es de hacer notar que este efecto se dio en el contexto de dosis superiores a la IDA de 15 mg/kg/día de esteviósido crudo, que no es equiparable a las presentaciones comerciales de estevia.

Conclusiones con base en la evidencia

Algunos estudios observacionales arrojan una asociación positiva entre el consumo de ENC y la incidencia de diabetes. Como se ha mencionado, dicha asociación no implica una relación causa-efecto. Sin embargo, este efecto estadístico puede ser atribuido a un efecto de causalidad inversa, ya que cuando se eliminan los factores confusores, tiende a disiparse. Calidad de la evidencia: B.

Los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos que representan la evidencia de mayor calidad muestran que los ENC tienen un efecto neutro

sobre la glucemia y las hormonas que regulan el metabolismo glúcido, sin que se aprecie un efecto diabetógeno. Calidad de la evidencia: A.

Debate sobre el uso de edulcorantes no calóricos y su efecto en la microbiota intestinal: implicaciones en el metabolismo de la glucosa

En años recientes se ha despertado un enorme interés por el tema de la microbiota intestinal. Los datos existentes han generado confusión. Es relevante anotar que en ocasiones no se toman en cuenta las características genéticas y de hábitos alimentarios basales de los sujetos estudiados, ni la especificidad bacteriana en relación con el sexo, la edad, la etnia y las especies de microorganismos reportados en cada trabajo. Algunos investigadores generalizan divisiones simplistas entre «bacterias buenas» y «bacterias malas», cuando en realidad el espectro de microorganismos es mucho más complejo, dependiendo de las entidades patológicas que se estén estudiando (GRADE D, D)^{37,38}. Son escasos los trabajos con un diseño y calidad satisfactorios relacionados con los ENC y la microbiota.

En 2014 una publicación encabezada por Suez, en Israel, presentó una secuencia de estudios realizados en ratones y en humanos³⁹. Se administraron diversas dosis de sacarosa y glucosa, y se compararon con sacarina, sucralosa y aspartame, en ratas de 10 semanas de vida con peso normal. En resumen, los animales a los que se les administraron ENC presentaron diferentes grados de intolerancia a la glucosa, efecto que fue marcadamente mayor con la sacarina. Estos efectos se repitieron en las ratas obesas, y se encontró que la alteración metabólica era independiente del IMC. Se administraron antibióticos para modificar la flora intestinal y se encontró que la sacarina aumentaba desfavorablemente la población de Bacteroidetes y disminuía la de Firmicutes. Además, hubo una modificación desfavorable en los tipos de ácidos grasos de cadena corta y un incremento del acetato y el propionato con relación al consumo de dosis altas de sacarina. En síntesis, en los ratones con dosis de sacarina en límites superiores a la IDA para humanos se produjeron

cambios en la microbiota a los que se atribuyó el deterioro en la tolerancia a la glucosa. Los autores extrapolaron estos efectos de la sacarina a los otros ENC (GRADE D).

En el mismo artículo se presentó un estudio transversal en humanos que comparaba consumidores a largo plazo de ENC con no consumidores. Se les realizaron evaluaciones de la flora intestinal y se encontraron diferencias cuantitativas y cualitativas en la microbiota, así como una mayor frecuencia de alteraciones asociadas al síndrome metabólico en los consumidores habituales. La interpretación de estos hallazgos se vuelve incierta en función del ya mencionado factor de causalidad inversa propio de los estudios observacionales no controlados. En cuanto a los experimentos efectuados en humanos por el grupo de Suez, et al., la primera parte se realizó a través de un estudio observacional, diseño que habitualmente presenta el inconveniente de no poder eliminar por completo las variables confusoras; en otros muchos estudios los consumidores de ENC muestran tener patrones de alimentación y salud diferentes de los de los no consumidores, por lo que los cambios en la flora y sus características metabólicas pueden ser también diferentes debido a otros factores, más allá del uso de ENC. En todo caso, existe una asociación estadística, y no necesariamente una relación de causalidad. Por otro lado, no se especificó qué tipo de los varios edulcorantes existentes consumían, ni a qué dosis, los 381 sujetos, lo que hace difícil la interpretación de los resultados (GRADE D).

Finalmente, el artículo presenta un experimento no aleatorizado en el que en cuatro de siete voluntarios sanos se reporta un deterioro en la curva de tolerancia a la glucosa al administrar durante una semana 360 mg/día de sacarina (límite superior de la IDA). Los autores concluyen que los ENC se vinculan a la intolerancia a la glucosa y, por tanto, a la patogénesis de la diabetes a través de un mecanismo de disbiosis intestinal. Sin embargo, en el mismo estudio se consigna que la microflora intestinal es diferente, desde las pruebas basales, entre los «respondedores» y los «no respondedores», aun antes de la administración de la sacarina, de manera que se hace difícil establecer si el efecto observado es producido por el ENC o se debe a las características

previas de la microbiota de los sujetos sometidos al experimento (GRADE D).

En resumen, resulta inadecuado extrapolar los resultados de un solo edulcorante (sacarina) a otros ENC, en los que no se encuentra el efecto deletéreo sobre el metabolismo de la glucosa. Las características de los animales de estudio en algunos aspectos son diferentes a las de la vida real: animales alimentados con un 60% de su energía proveniente de grasas en algunos casos, patrones de alimentación bajos en fibra y proteína que también influyen en la flora bacteriana. También en algunas partes de los experimentos los roedores se encontraban libres de gérmenes por exposición a antibióticos y, además, se les administraron dosis atípicamente elevadas de sacarina.

Otra consideración pertinente es que la muestra en la que se evaluaron experimentalmente las alteraciones de la tolerancia a la glucosa con la sacarina en humanos y sus cambios en los microorganismos intestinales fue muy reducida (siete sujetos) y no hubo un grupo control que permitiese una comparación con placebo. Finalmente, llama la atención que la sacarina se haya utilizado como patrón representativo de los ENC cuando actualmente es de los menos utilizados y generalmente se usa a dosis mínimas mezcladas con otros ENC.

Conclusiones con base en la evidencia

Parece razonable pensar que el uso de ciertos ENC a dosis altas puede producir cambios en la flora intestinal. La pregunta subsecuente es si de ello deriva algún impacto en el metabolismo de los carbohidratos. Es notorio que estos resultados no concuerdan con los ECA antes descritos, que, con mejor diseño, mejores controles y mayor población, también miden desenlaces en los niveles de glucemia, HbA1C y otros relacionados. Estos ECA se han implementado en poblaciones humanas más amplias, aleatorizadas y con mejor control de los factores confusores. El papel de la disbiosis como factor causal de la intolerancia a la glucosa debe evaluarse y estudiarse con más profundidad. Ésta es un área de investigación interesante y promisoria, pero aún se halla en etapas muy incipientes para su clara

interpretación. A raíz del estudio anterior, actualmente están corriendo algunos ensayos clínicos con un diseño más adecuado para contestar la pregunta de si los ENC modifican favorable o desfavorablemente la microbiota en relación con el metabolismo energético. Otro elemento que destaca al analizar este trabajo es la necesidad de evaluar cada uno de estos compuestos como moléculas con propiedades físico-químicas diferentes entre sí. Por tanto, pueden tener efectos metabólicos distintos en su potencial impacto en la microbiota y el metabolismo. Calidad de la evidencia: C.

¿Modifican los edulcorantes no calóricos el control glucémico en personas con diabetes?

Se ha reportado la existencia de un buen número de estudios, con diferentes diseños metodológicos y de diversa duración, que examinan el uso de ENC en personas con diabetes, tanto de tipo 1 como de tipo 2 (GRADE A, C, A)^{19,40,41}. En los ECA que estudian la sustitución de azúcares simples por ENC se observa una tendencia a mejorar el control metabólico en personas con diabetes de tipos 1 y 2 (GRADE B, B, A, C)^{13,34,35,40}.

Varios ensayos evalúan el efecto sobre la HbA1C^{31-33,40} y otros, sobre la glucemia en ayunas, la glucemia posprandial y las hormonas relacionadas con el metabolismo glucídico (GRADE C, C, A, C).

Un buen número de trabajos experimentales han concluido de manera consistente que el aspartame no afecta de manera significativa a los niveles de glucemia o de lípidos circulantes. En 1985 Chantelau, et al. mostraron un efecto neutro del ciclamato en los niveles glucémicos (GRADE C)³¹. En 1996 Mezitis, et al. reportaron que la sucralosa no afectaba a los niveles de glucemia en ayunas o posprandial (GRADE C)⁴². En 1998 Cooper, et al. (GRADE B)⁴³ concluyeron que la sacarina no afectaba a los niveles de glucosa o lípidos. Y en 2000 Chan, et al. (GRADE)⁴⁴ mostraron un discreto efecto benéfico de la estevia en la glucemia de sujetos hipertensos.

Conclusiones con base en la evidencia

Al analizar los ECA y otros estudios experimentales que evalúan la sustitución de azúcares simples por ENC, se puede observar una tendencia a mejorar el control metabólico en diabéticos tanto de tipo 1 como de tipo 2. En cambio, en los estudios, en personas con diabetes, en los cuales no se sustituyen los azúcares simples en la dieta por ENC, el efecto de la inclusión de endulzantes artificiales sobre los parámetros de control glucémico es nulo. Calidad de la evidencia: A.

¿Se pueden recomendar los edulcorantes no calóricos en un plan nutricional para diabetes mellitus y obesidad?

Algunos estudios han sugerido que los ENC administrados antes de la comida podrían modificar el apetito e inducir un incremento de la ingesta. A esto se le ha denominado «efecto compensatorio». Un ejemplo es el estudio con diseño cruzado realizado por Anderson, et al. en 1989 que evaluaba el efecto de administrar aspartame o ciclamato versus sacarosa en niños 90 min antes del almuerzo (GRADE B)²⁰. El primer desenlace analizado fue la calificación en escalas análogas visuales de hambre y saciedad: 5 min antes de iniciar el almuerzo se encontró un aumento significativo de la sensación de hambre y el deseo de consumir alimentos. Sin embargo, al evaluar, en ese mismo experimento, el consumo *ad libitum* de alimentos, no hubo diferencias en la composición de macronutrientes o en el contenido calórico ingerido en dicho almuerzo. En este estudio se observó un efecto en el desenlace subjetivo (escala análoga visual) y un efecto neutro en un desenlace objetivo como el consumo (calorías ingeridas y composición de la dieta).

El otro cuerpo de evidencia que podría llevar a considerar evitar el uso de ENC deriva de los estudios observacionales en los que se aprecia la asociación de su uso con la obesidad y la diabetes en algunas cohortes. En este mismo documento se ha analizado la imposibilidad de establecer una causalidad con ese diseño y la superioridad de los estudios con diseño experimental en donde sustituyendo los

azúcares simples por ENC se aprecian modestos pero consistentes beneficios en el peso y en parámetros asociados con la diabetes. Al revisar ese cuerpo de evidencia, el documento científico conjunto emitido por la *American Heart Association* (AHA) y la *American Diabetes Association* (ADA) de 2012⁷ sugiere su utilización para facilitar las reducciones de azúcares añadidos. Sin embargo, el documento deja abierta la puerta a continuar investigando el potencial efecto compensatorio que se ha sugerido en trabajos como el ya mencionado de Anderson, et al.

Hay estudios más recientes y con diseño experimental aleatorio y controlado, como el de Raben, et al., en 2002, en el que se evaluó a 10 semanas el efecto de la sacarosa, que se comparó con los del acesulfame-k, la sacarina, el aspartame y el ciclamato, en 41 personas con sobrepeso y obesidad (21 personas en el grupo de sacarosa y 20 en el de ENC)⁴⁵. El grupo que ingirió bebidas y alimentos con sacarosa tuvo un aumento significativo en la ingestión de energía e hidratos de carbono, y una menor ingestión de lípidos y proteína. El peso y la masa grasa aumentaron en el grupo de sacarosa (1.6 y 1.3 kg, respectivamente) y disminuyeron en el de ENC (1 y 0.3 kg, respectivamente), ambos en forma significativa ($p < 0.001$ para el peso corporal y $p < 0.01$ para la masa grasa) (GRADE A). Ya se ha mencionado el ECA de Ebbeling, et al., en 2006²⁶, con más de una centena de sujetos, en el que los ENC mostraron efectos limitados pero favorables en el subgrupo de adolescentes con mayor sobrepeso (GRADE A).

En sendos metaanálisis, Miller, et al., en 2014²², y Rogers, et al., en 2015²³, al analizar los ensayos clínicos publicados, muestran un efecto favorable de los ENC sobre el peso cuando se usan dentro de un programa de alimentación sustituyendo a los azúcares (GRADE A, A). Finalmente, ya se ha consignado el estudio a 52 semanas de Peters, et al., en 2016, con diseño de ECA, del que resulta también un efecto favorable sobre la pérdida de peso (GRADE A)²⁴. En el apartado de desenlaces relacionados con la diabetes se ha revisado que los estudios con mayor calidad de evidencia apoyan el uso de ENC en programas de alimentación en donde se sustituyan los azúcares simples. Lo anterior coincide con la posición de la ADA en 2014 sobre la Terapia Nutricional

en Diabetes, que afirma que el uso de ENC en personas con diabetes tiene el potencial de reducir la ingesta calórica y de carbohidratos sin compensación adicional en la ingesta⁴⁶.

Conclusiones con base en la evidencia

La utilización estructurada de ENC en programas de control de peso o en el manejo nutricional terapéutico de personas con diabetes y con sobrepeso y obesidad, siempre y cuando se sustituyan en dichos programas los endulzantes calóricos, puede contribuir a la reducción ponderal y al control metabólico en programas estructurados y supervisados. Calidad de la evidencia A.

¿Pueden utilizarse los edulcorantes no calóricos con seguridad en las mujeres embarazadas o durante la lactancia?

Debido a aspectos éticos de la investigación que involucra a mujeres embarazadas o en etapa de lactancia, la información de estudios experimentales en humanos es muy escasa. Por tanto, las evidencias de seguridad durante estas etapas de la vida se basan fundamentalmente en estudios en animales, desarrollados para cumplir con los criterios de seguridad requeridos por la FDA y el JECFA, así como en trabajos observacionales. La sacarina debe evitarse durante el embarazo, debido a que, a pesar de que no se ha demostrado que cause efectos nocivos durante ese estado fisiológico, en modelos animales llega a depositarse en la placenta y, en el caso del ciclamato, se ha asociado a bajo peso al nacer de las crías, y todo ello genera preocupaciones. La mayoría de los documentos de posición de los organismos científicos especializados en nutrición y/o embarazo recomiendan la posibilidad del uso moderado de los otros ENC aprobados durante la gestación (GRADE D, D, D, D)^{10,47-50}.

La evidencia disponible es limitada para afirmar que exista una relación causal entre el consumo de ENC durante el embarazo y el desenlace de parto prematuro; por tanto, el uso de ENC durante el embarazo continúa considerándose seguro (GRADE D)⁵¹.

No parece existir una mayor frecuencia de alergias en hijos de madres que han consumido ENC durante la gestación (GRADE C)⁵².

La evidencia también es limitada para afirmar que exista una relación causal entre el consumo de ENC durante el embarazo y la preferencia por los alimentos dulces de niños que durante su vida intrauterina han sido expuestos a los ENC (GRADE D)⁵³.

A diferencia del aspartame, la sacarina, la sucralosa y el acesulfame-k pueden encontrarse en la leche materna en concentraciones muy por debajo de la IDA de los diferentes ENC y en concentraciones tan bajas que aparentemente ni siquiera llegan a generar sabor dulce en la leche (GRADE C)⁵⁴. No se ha evaluado la presencia de estevia.

Una vez que el aspartame es metabolizado a los aminoácidos que lo componen, el paso de la fenilalanina y el ácido aspártico a la leche materna induce un incremento de aminoácidos dentro de rangos fisiológicos normales equivalentes a los que habitualmente se observan después de la ingestión de alimentos que contienen aminoácidos semejantes⁵⁵.

En un reciente estudio observacional prospectivo de una cohorte de 3,033 mujeres embarazadas y en lactancia⁵⁶ se evaluó el nivel de consumo de bebidas endulzadas con ENC a partir de reportes de frecuencia de consumo de alimentos. El estudio reporta una posible asociación entre un mayor consumo de ENC y niños con mayores IMC al año de edad. El trabajo tiene la limitante de presentar un diseño no experimental e IC muy amplios que cruzan la unidad, lo cual da como resultado un nivel de evidencia bajo (GRADE D).

Conclusiones con base en la evidencia

No existen elementos para recomendar el uso de ENC durante el embarazo y la lactancia, pero tampoco existe información suficiente para contraindicarlo, excepto en el caso de la sacarina y el ciclamato. En las mujeres gestantes con diabetes el uso de ENC es seguro dentro de los límites recomendados. Es importante tomar en cuenta la decisión informada individual de la paciente. Calidad de la evidencia: D

¿Pueden utilizarse los edulcorantes no calóricos con seguridad en niños y adolescentes?

Se ha discutido si la administración de alimentos adicionados con ENC a la dieta de los niños puede favorecer un condicionamiento durante el resto de su vida consistente en una predilección por el sabor dulce o bien generar un «efecto compensatorio» que hipotéticamente puede inducir un desbalance energético favorecedor de obesidad o sobrepeso. Sin embargo, la mejor evidencia obtenida de la mayoría de los ensayos clínicos y diseños experimentales en humanos indica que los ENC no afectan a la ingestión ni producen una sobrecompensación energética cuando se administran antes o durante el tiempo de comida. Por otro lado, estos mismos estudios muestran que los ENC pueden ser un coadyuvante en los programas de reducción y mantenimiento del peso corporal si van acompañados de una alimentación correcta y un estilo de vida activa y saludable en la edad pediátrica.

Se han reportado casos aislados de afectación cognitiva o de alteraciones de la conducta posiblemente asociados al uso de ENC en niños y adolescentes. Estudios de casos y controles, así como ECA, se analizan en una revisión extensa que sobre el tema realizaron Butchko, et al.⁵⁷. En los estudios de mejor calidad de diseño se descartó que existiera una causalidad entre el consumo de ENC y el desarrollo de convulsiones, cefalea, alergia, tumores cerebrales y alteraciones cognitivas y del aprendizaje en niños (GRADE D).

Uno de los ensayos descritos y que mejor diseño tenía, aunque de corta duración, fue el estudio doble ciego de Wolraich, et al., realizado en 1994, con niños preescolares (3-5 años) y escolares (6-10 años) expuestos, durante tres semanas, a tres tipos de dieta: alta en sacarosa, alta en aspartame y alta en sacarina⁵⁸. Se evaluaron 39 parámetros del comportamiento, incluyendo variables del desarrollo cognitivo, y se encontró que en ninguno de los parámetros medidos hubo diferencias significativas entre los tres grupos (GRADE C).

En la misma revisión de Butchko, et al. se describieron varios ECA sobre el consumo de ENC y el

desarrollo de convulsiones en niños y adolescentes con epilepsia⁵⁷. Los autores concluyeron que no había pruebas de causalidad de que los ENC produjeran o fueran un factor detonante de convulsiones en niños que ya presentaban epilepsia (GRADE D).

Conclusiones con base en la evidencia

El consumo de ENC en niños y adolescentes puede ser un coadyuvante en los programas de reducción y mantenimiento del peso y desarrollo de un estilo de vida saludable, siempre y cuando se evite la compensación energética y se acompañe de un plan de alimentación adecuado para cada individuo. En cambio, el uso libre de ENC sin un programa de sustitución calórico tiene un efecto neutro sobre el peso. Calidad de la evidencia: A.

El uso de ENC en niños y adolescentes no parece favorecer el desarrollo de trastornos de la conducta o déficits cognitivos. Calidad de la evidencia: B.

La ingesta de ENC no favorece el desarrollo de convulsiones en niños y adolescentes con epilepsia, ni genera crisis convulsivas. Calidad de la evidencia: A.

¿Hay situaciones de enfermedad (desarrollo de neoplasias, enfermedad hepática o renal, fenilcetonuria o enfermedades inmunológicas) que limiten o contraindiquen el uso de edulcorantes no calóricos?

Dos difundidos estudios realizados en Italia por Soffritti, et al. han vinculado la ingesta de aspartame con el desarrollo de linfomas y leucemias en ratas cuando este edulcorante se administra a altas dosis desde la etapa gestacional y se continúa durante la lactancia y a lo largo de toda la vida (GRADE D, D)^{59,60}. Por su relevancia, estos estudios han sido evaluados exhaustivamente por agencias regulatorias como la *European Food Safety Authority* (EFSA), la FDA y el *National Cancer Institute* (NCI) de EE.UU. Los grupos de expertos convocados por estas instituciones han llegado a la conclusión de que estos estudios adolecen de serios errores metodológicos que invalidan sus conclusiones (GRADE D)⁶¹.

Organismos internacionales abocados al estudio del cáncer han determinado que no hay elementos para sugerir la existencia de una relación dosis-respuesta basada en la edad del primer consumo de ENC en niños y en adultos, el número de años de consumo o la frecuencia de consumo sustentada en dichos estudios en humanos. Adicionalmente, no se han encontrado pruebas de asociación entre el consumo de aspartame y el desarrollo de tumores, aun cuando el análisis se estratifica por subgrupos histológicos con diversos tipos de neoplasias malignas (GRADE D)⁵⁷.

Conclusiones con base en la evidencia

La evidencia de la que se dispone no sugiere que el consumo de los ENC favorezca el desarrollo de neoplasias en humanos. Calidad de la evidencia: D.

Aun en personas con alto riesgo de presentar elevaciones de fenilalanina (fenilcetonúricos heterocigotos), el uso de dosis moderadas de aspartame no produce elevaciones clínicamente relevantes de los niveles, pero se recomienda un uso juicioso y limitado. Por otro lado, en pacientes homocigotos con fenilcetonuria sin duda el consumo de aspartame está restringido de acuerdo a su dieta terapéutica. En este caso, este grupo de individuos no tiene restricciones para el uso de otros ENC que no tengan aminoácidos en su estructura (GRADE D, B, B, B)⁶²⁻⁶⁵.

En sujetos heterocigotos el uso de dosis moderadas de aspartame es aceptable. En personas homocigotas su uso está restringido, al igual que el de otros alimentos que contengan fenilalanina. Calidad de la evidencia: B.

El uso de diversos ENC en personas con daño hepático no está restringido en las guías de manejo. Por su composición de aminoácidos, se ha estudiado con mayor atención el aspartame. En un trabajo en donde se comparó con la leche, se encontraron cambios significativos que empeoraron el índice de encefalopatía únicamente tras la ingestión de leche, y no de aspartame. Al medir los niveles de metanol y ácido fórmico, éstos no fueron diferentes con el aspartame que con el placebo. Se encontraron elevaciones significativas de la fenilalanina con el

aspartame al compararlo con la leche y el placebo, así como una disminución de aminoácidos de cadena ramificada y de aminoácidos aromáticos. La conclusión es que, aunque las dosis moderadamente altas de aspartame incrementan los niveles de fenilalanina en pacientes con insuficiencia hepática, no se generan efectos de encefalopatía, y también se puede utilizar con seguridad en individuos con encefalopatía estables (GRADE B)⁶⁶.

A pesar del contenido de aminoácidos, el uso del aspartame está permitido en caso de encefalopatía hepática, ya que no altera el patrón de aminoácidos. Los pacientes con enfermedad hepática no tienen restricciones para el uso de otros ENC que no tengan aminoácidos en su estructura. Calidad de la evidencia: B.

Se realizó un ECA con personas diabéticas con insuficiencia renal crónica posterior al procedimiento periódico de hemodiálisis y, después del consumo de aspartame, se encontró un aumento significativo de la fenilalanina y la tirosina 1 y 2 h después de su administración, en comparación con 300 ml de leche y placebo (GRADE A)⁶⁷. Este estudio mostró que los incrementos de la fenilalanina fueron iguales a los que se produjeron después de la administración de leche como comparador. Las elevaciones de aminoácidos se hallaron dentro del rango habitual que se observa en el estado posprandial en sujetos sanos. La dosis administrada fue superior a la habitual (equivalente a 10 sobres de aspartame).

Sin embargo, en un estudio de cohortes con 3,318 mujeres (*Nurses Health Study*) se sugirió que el consumo de más de dos porciones al día de refrescos dietéticos se asociaba a un incremento en la reducción de la tasa de filtrado glomerular (*odds ratio*: 2.02; IC 95%: 1.36-3.01) (GRADE B)⁶⁸.

Otro estudio observacional con un diseño similar al anterior no mostró dicha asociación (GRADE B)⁶⁹.

En un metaanálisis de estudios observacionales que analizó la asociación entre el consumo de ENC y el desarrollo de enfermedad renal (GRADE C)⁷⁰, los resultados mostraron un aumento del 33% del riesgo de presentar una disminución del filtrado glomerular o elevaciones de los niveles de creatinina en los consumidores de bebidas con ENC al compararlos

con los controles no consumidores (RR: 1.33; IC: 0.82-2.15). La composición de los estudios incluidos mostró una alta heterogeneidad (I²: 84%). Por otro lado, la asociación positiva entre el consumo de ENC y el deterioro renal no fue estadísticamente significativa ($p = 0.25$). Adicionalmente, los consumidores de bebidas con azúcar mostraron una asociación positiva de 1.58 para desarrollar daño renal en comparación con los no consumidores. Esta asociación entre bebidas azucaradas y desarrollo de daño renal sí fue significativa ($p = 0.05$). Los IC fueron muy amplios y cruzaron la frontera de la unidad.

Como en el caso de los estudios observacionales de ENC y su asociación con la obesidad y la diabetes, la tendencia observada en estos estudios epidemiológicos parece deberse a los fenómenos de causalidad inversa explicables por factores confusores identificables y no identificables. No se ha encontrado evidencia experimental que concluya que el uso de ENC tiene restricciones en pacientes con daño renal e incluso en hemodiálisis. Calidad de la evidencia B.

Adicionalmente hay en la literatura una gran cantidad de casos anecdóticos o de reportes aislados de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, hipertiroidismo por bocio tóxico difuso y enfermedades reumáticas, entre otras)⁷¹⁻⁷³ que sugieren que la suspensión de ENC en esos pacientes (casi siempre usuarios de aspartame) ha favorecido la mejoría o curación de la persona enferma. La revisión exhaustiva de la literatura y las conclusiones de grupos especialistas que analizan la etiología de las enfermedades mencionadas no incluye su vinculación con el aspartame u otros ENC como agentes causales o factores de riesgo. A pesar de ello, en la literatura no científica y, en particular, en foros de internet se continúa atribuyendo dichos efectos a los ENC (GRADE D, D, D).

CONCLUSIONES FINALES BASADAS EN LA EVIDENCIA

Los ENC son moléculas diversas con un alto grado de dulzor que comúnmente se utilizan como

reemplazo de los azúcares simples. Cada edulcorante debe evaluarse individualmente y hay que evitar realizar generalizaciones sobre sus efectos y seguridad. Son sustancias mucho más dulces que el azúcar y, por tanto, habitualmente se utilizan a dosis pequeñas.

Los estudios en humanos no han encontrado evidencia de que los ENC produzcan neoplasias. El consumo sin riesgo de cada ENC está determinado por la IDA, que es individual para cada uno de ellos. Aunque algunos estudios observacionales han asociado su uso al desarrollo de diabetes u obesidad, los trabajos científicos de mayor calidad en humanos no han encontrado una relación causa-efecto. Más aún, los ENC han reportado modestos beneficios cuando se han usado dentro de un programa supervisado de alimentación para la pérdida o mantenimiento de peso o como coadyuvantes en el manejo nutricional de la diabetes. Dichos estudios se han realizado en poblaciones de niños, adolescentes y adultos. Aunque estas moléculas no son inertes, los cambios hormonales y metabólicos detectados hasta la fecha no parecen tener significancia clínica.

Un área de particular interés para la investigación es la realización de estudios con mejor diseño en humanos para probar su seguridad durante el embarazo y la lactancia. Los trabajos con los que se cuenta actualmente en estas dos etapas de la vida se sustentan mayormente en modelos animales o bien se trata de estudios observacionales en humanos.

CONFLICTO DE INTERESES

La agenda científica, la discusión y las conclusiones de este documento fueron determinados autónomamente y fueron redactados de manera independiente por los integrantes del Grupo de Trabajo de Diabetes de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Para fines estrictamente logísticos, la SMNE solicitó y obtuvo financiamiento no condicionado del Instituto de Bebidas para la Salud y el Bienestar de The Coca-Cola Company, así como de Heartland Consumer Products México.

BIBLIOGRAFÍA

- Norma Oficial de la Federación DO. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010. Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. [Internet] Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php. 2010.
- Food U, Administration D. Additional information about High-Intensity Sweeteners Permitted for use in Food in the United States. 2015.
- Egan JM, Margolskee RF. Taste cells of the gut and gastrointestinal chemosensation. *Mol Interv.* 2008;8(2):78-81.
- Serra-Majem L, Serván PR, Cortés SB, et al. Chinchón declaration; decalogue on low-and no-calorie sweeteners (LNCS). *Nutr Hosp.* 2014;29(4):719-34.
- Boletín CAIPaDi. Efecto de los edulcorantes artificiales en la ingestión energética y el peso [press release]. 2016
- Fitch C, Keim KS, Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(5):739-58.
- Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, et al. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives a scientific statement from the American heart association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2012;35(8):1798-808.
- FDA. High Intensity Sweeteners. Additional information about high intensity sweeteners permitted for use in food in the United States. 19 de mayo de 2014.
- NCI. Edulcorantes artificiales y el cáncer. 2016. [Internet] Disponible en: www.cancer.gov/espanol/cancer/causasprevencion/riesgo/dieta/hojainformativaedulcorantesartificiales.
- Legislation, intake and usage of food additives in Ireland. 2001.
- Clinic M. Artificial sweeteners and other sugar substitutes. 2016.
- Programa Conjunto de la FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, Comité del Códex sobre Aditivos. Cuestiones remitidas al Comité por la Comisión del Códex Alimentarius y otros Comités y Grupos Especiales del Códex. 2012.
- Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2530-5.
- Steinert RE, Frey F, Töpfer A, Drewe J, Beglinger C. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr.* 2011;105(9):1320-8.
- Ma J, Bellon M, Wishart JM, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296(4):G735-9.
- Ferri LA, Alves-Do-Prado W, Yamada SS, Gazola S, Batista MR, Bazotte RB. Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. *Phytother Res.* 2006;20(9):732-6.
- Härtel B, Graubach H, Schneider B. The influence of sweetener solutions on the secretion of insulin and the blood glucose level. *Ernährungsumschau.* 1993;40:152-5.
- Okuno G, Kawakami F, Tako H, et al. Glucose tolerance, blood lipid, insulin and glucagon concentration after single or continuous administration of aspartame in diabetics. *Diabetes Res Clin Pract.* 1986;2(1):23-7.
- Anton SD, Martin CK, Han H, et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite.* 2010;55(1):37-43.
- Anderson GH, Saravis S, Schacher R, Zlotkin S, Leiter LA. Aspartame: effect on lunch-time food intake, appetite and hedonic response in children. *Appetite.* 1989;13(2):93-103.
- Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(8):1894-900.
- Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):765-77.
- Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(3):381-94.
- Peters JC, Beck J, Cardel M, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. *Obesity.* 2016;24(2):297-304.
- Williams CL, Strobino BA, Brotanek J. Weight control among obese adolescents: a pilot study. *Int J Food Sci Nutr.* 2007;58(3):217-30.
- Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, Ellenbogen SJ, Ludwig DS. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics.* 2006;117(3):673-80.
- de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *New Engl J Med.* 2012;367(15):1397-406.
- Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care.* 2009;32(4):688-94.
- De Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *The Am J Clin Nutr.* 2011;93(6):1321-7.
- Imamura F, O'Connor L, Ye Z, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Br J Sports Med.* 2016;50(8):496-504.
- Chantelau E, Gösseringer G, Sonnenberg G, Berger M. Moderate intake of sucrose does not impair metabolic control in pump-treated diabetic out-patients. *Diabetologia.* 1985;28(4):204-7.
- Maki KC, Curry LL, Reeves MS, et al. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food Chem Toxicol.* 2008;46 Suppl 7:547-53.
- Grotz VL, Henry RR, McGill JB, et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(12):1607-12.
- Tate DF, Turner-McGrievy G, Lyons E, et al. Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(3):555-63.
- Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008;51(1):37-41.
- Hsieh MH, Chan P, Sue YM, et al. Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: a two-year, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2003;25(11):2797-808.
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(44):15718-23.
- Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *J Toxicol Environ Health A.* 2008;71(21):1415-29.
- Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014;514(7521):181-6.
- Colagiuri S, Miller JJ, Edwards RA. Metabolic effects of adding sucrose and aspartame to the diet of subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(3):474-8.
- Nehrling JK, Kobe P, McLane MP, Olson RE, Kamath S, Horwitz DL. Aspartame use by persons with diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8(5):415-7.
- Mezitis NH, Maggio CA, Koch P, Quddoos A, Allison DB, Pi-Sunyer FX. Glycemic effect of a single high oral dose of the novel sweetener sucralose in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1996;19(9):1004-5.
- Cooper PL, Wahlqvist ML, Simpson RW. Sucrose versus saccharin as an added sweetener in non-insulin-dependent diabetes: short- and medium-term metabolic effects. *Diabet Med.* 1988;5(7):676-80.
- Chan P, Tomlinson B, Chen YJ, Liu JC, Hsieh MH, Cheng JT. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(3):215-20.
- Raben A, Vasilaras TH, Møller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(4):721-9.
- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl 1):S120-43.
- Sturtevant FM. Use of aspartame in pregnancy. *Int J Fertil.* 1984;30(1):85-7.
- Kille J, Tesh J, McNulty P, et al. Sucralose: assessment of teratogenic potential in the rat and the rabbit. *Food Chem Toxicol.* 2000;38 Suppl 2:43-52.

49. Yodyingyud V, Bunyawong S. Effect of stevioside on growth and reproduction. *Hum Reprod.* 1991;6(1):158-65.
50. de Matos MA, Martins AT, Azoubel R. Effects of sodium cyclamate on the rat placenta: a morphometric study. *Int J Morphol.* 2006;24(2):137-42.
51. Halldorsson TI, Strøm M, Petersen SB, Olsen SF. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study of 59,334 Danish pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):626-33.
52. Maslova E, Strøm M, Olsen SF, Halldorsson TI. Consumption of artificially-sweetened soft drinks in pregnancy and risk of child asthma and allergic rhinitis. *PLoS One.* 2013;8(2):e57261.
53. Araújo JR, Martel F, Keating E. Exposure to non-nutritive sweeteners during pregnancy and lactation: Impact in programming of metabolic diseases in the progeny later in life. *Reprod Toxicol.* 2014;49:196-201.
54. Sylvetsky AC, Gardner AL, Bauman V, et al. Nonnutritive sweeteners in breast milk. *J Toxicol Environ Health A.* 2015;78(16):1029-32.
55. Stegink LD, Filer LJ Jr, Baker AL. Plasma, erythrocyte and human milk levels of free amino acids in lactating women administered aspartame or lactose. *J Nutr.* 1979;109(12):2173-81.
56. Azad MB, Sharma AK, de Souza RJ, et al. Association Between Artificially Sweetened Beverage Consumption During Pregnancy and Infant Body Mass Index. *JAMA Pediatr.* 2016;170(7):662-70.
57. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, et al. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2002;35(2 Pt 2):S1-93.
58. Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *New Engl J Med.* 1994;330(5):301-7.
59. Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ Health Perspect.* 2007;115(9):1293-7.
60. Soffritti M, Belpoggi F, Manservigi M, et al. Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am J Ind Med.* 2010;53(12):1197-206.
61. EEFS. A. Statement of EFSA (European Food Safety Authority) on the scientific evaluation of two studies related to the safety of artificial sweeteners. *EEFS.* 2011;9(2).
62. Mackey SA, Berlin CM. Effect of dietary aspartame on plasma concentrations of phenylalanine and tyrosine in normal and homozygous phenylketonuric patients. *Clin Pediatr.* 1992;31(7):394-9.
63. Filer L, Stegink LD. Aspartame metabolism in normal adults, phenylketonuric heterozygotes, and diabetic subjects. *Diabetes Care.* 1989;12(1): 67-74.
64. Wolf-Novak LC, Stagink LD, Brummel MC, et al. Aspartame ingestion with and without carbohydrate in phenylketonuric and normal subjects: Effect on plasma concentrations of amino acids, glucose, and insulin. *Metabolism.* 1990;39(4):391-6.
65. Trefz F, de Sonneville L, Matthis P, Benninger C, Lanz-Englert B, Bickel H. Neuropsychological and biochemical investigations in heterozygotes for phenylketonuria during ingestion of high dose aspartame (a sweetener containing phenylalanine). *Hum Genet.* 1994;93(4):369-74.
66. Hertelendy ZI, Mendenhall CL, Rouster SD, Marshall L, Weesner R. Biochemical and clinical effects of aspartame in patients with chronic, stable alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(5):737-43.
67. Gupta V, Cochran C, Parker T, et al. Effect of aspartame on plasma amino acid profiles of diabetic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Nutr.* 1989;49(6):1302-6.
68. Lin J, Curhan GC. Associations of sugar and artificially sweetened soda with albuminuria and kidney function decline in women. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):160-6.
69. Bombardieri AS, Katz R, He K, Shoham DA, Burke GL, Klemmer PJ. Sugar-sweetened beverage consumption and the progression of chronic kidney disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1172-8.
70. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Kittanamongkolchai W, Erickson SB. Associations of sugar-sweetened and artificially sweetened soda with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology.* 2014;19(12):791-7.
71. Roberts H. Aspartame disease: A possible cause for concomitant Graves' disease and Pulmonary hypertension. *Tex Heart Inst J.* 2004;31(1):105; author reply 105-6.
72. Roberts H. Aspartame, tryptophan, and other amino acids as potentially hazardous experiments. *South Med J.* 1990;83(9):1110-1.
73. Roberts HJ. Reactions attributed to aspartame-containing products: 551 cases. *J Appl Nutr.* 1988;40:85-94.