

Los edulcorantes y su papel sobre el metabolismo humano

Sweetener agents and their role on human metabolism

José Antonio Cernuda Martínez

Andrea Fernández García

Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA)

Manuscrito recibido: 15-03-2016

Manuscrito aceptado: 06-04-2016

Cómo citar este documento

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

Resumen

Introducción

Los edulcorantes son sustancias muy utilizadas actualmente como sustitutivos del azúcar dentro de la dieta habitual humana. En este artículo revisamos los efectos de los edulcorantes sobre la salud y el metabolismo.

Descripción

Tras su aparición e interés por los efectos beneficiosos atribuidos a los edulcorantes, su empleo cada vez es más numeroso. Sin embargo, hay estudios que parecen constatar la ineficacia de su uso e incluso muestran una determinada asociación causal entre diversas patologías metabólicas como obesidad y diabetes mellitus y el consumo de edulcorantes.

Conclusiones

Es necesario seguir investigando para lograr aportar datos convincentes de sus efectos, profundizando en grupos con necesidades especiales como niños y embarazadas, así como de la ausencia de efectos negativos derivados de su uso en la alimentación.

Palabras clave

Edulcorantes, metabolismo, obesidad, ingestión de energía, humanos

Abstract

Introduction

Sweetener agents are substances very used currently as a replacement of sugar within human regular diet. In this article we review their effects over the human metabolism and health.

Description

After his appearance and interest in the beneficial effects attributed to sweetener agents, their jobs increasingly are more numerous. However, there are studies that appear to confirm the ineffectiveness of their use and even show a specific causal association between various metabolic pathologies such as obesity and diabetes mellitus and the consumption of sweetener agents.

Conclusions

It's necessary further research in this direction to provide convincing data of its consequences, needs special as children or pregnant women groups, deepening as well as the absence of negative effects resulting from its use in food.

Keywords

Sweetening agents, metabolism, obesity, energy intake, humans.

Introducción

Definimos edulcorante como "aditivo alimentario que es capaz de mimetizar el efecto dulce del azúcar y que, habitualmente, aporta menor energía"¹. Su presencia en alimentos y bebidas ha aumentado mucho desde la década de los 80 del siglo pasado².

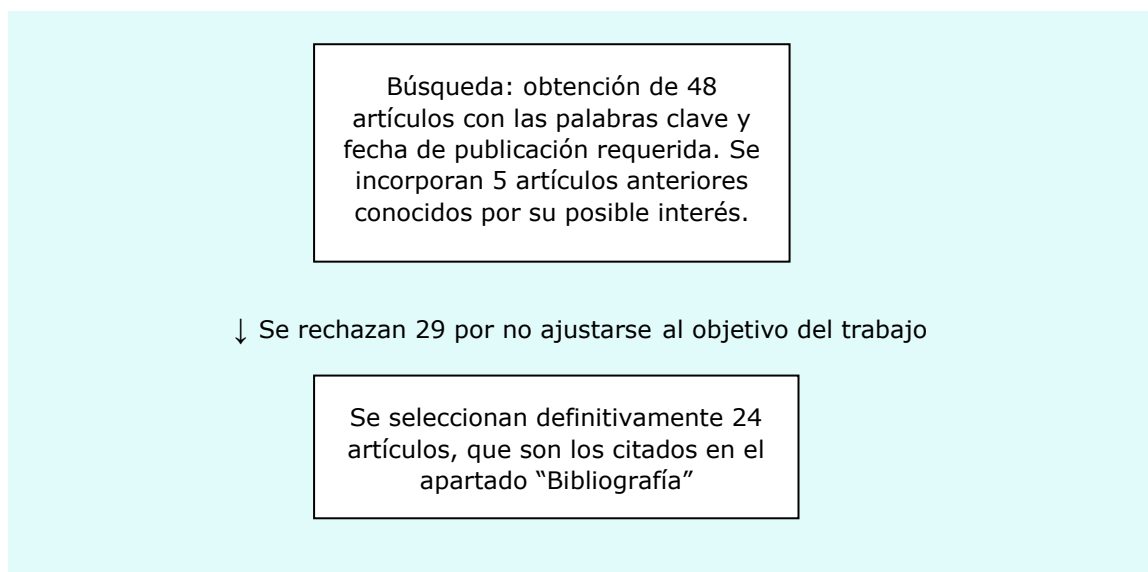
Los edulcorantes utilizados en alimentación se dividen en dos grandes grupos: naturales o nutritivos y artificiales o no nutritivos³. Los nutritivos son aquellos que tienen su origen en alguna planta o fruto. Dentro de este grupo se encuentran la phylloducina, osladina, glucosa, fructuosa o sorbitol. Los artificiales o no nutritivos son compuestos preparados con la finalidad de incrementar el poder endulzante en los alimentos. Estos incluyen principalmente a los compuestos derivados de la sacarina (aspartamo, acesulfamo K, entre otros). Son empleados principalmente en bebidas y alimentos bajos en calorías, aderezos o gelatinas⁴. El objetivo principal de este trabajo es conocer las consecuencias, sobre la salud y el metabolismo humano, del consumo de edulcorantes.

Método

Se ha procedido a una revisión bibliográfica para responder a la pregunta: ¿cuáles son los efectos que tienen los edulcorantes sobre el metabolismo y la salud humanos? Para ello se ha realizado un proceso de revisión a partir de fuentes documentales (revisiones sistemáticas y artículos originales), en las bases de datos de literatura científica: PubMed, Cuiden y Scielo y de la búsqueda en internet de publicaciones de instituciones de reconocido prestigio en el ámbito nutricional y sanitario que pudiesen aportar evidencias sobre este tema.

Se restringieron las fechas de publicación entre enero de 2005 y diciembre de 2015, para no emplear literatura de más de diez años de antigüedad. Se incorporaron cinco artículos publicados con anterioridad a 2005, por su valor científico. Los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) utilizados han sido: edulcorantes, metabolismo, obesidad, ingestión de energía, humanos.

La **Figura 1** muestra de manera resumida el proceso de búsqueda y selección bibliográfica.



Fuente: Elaboración propia

Figura 1: Resumen del proceso de búsqueda y selección bibliográficas

La revisión se ha realizado durante el período: diciembre de 2015 a marzo de 2016.

Desarrollo

1. Fisiología de los receptores del gusto

La percepción del sabor dulce empieza en lengua y paladar blando donde los receptores del gusto interactúan con alimentos o bebidas. Cuando los diferentes sabores contactan con el receptor localizado en la superficie de las células del sabor (TRCs), se activan neuronas sensoriales locales que se proyectan a las áreas del cerebro que procesan e interpretan la información sensorial. Estas células que contienen el receptor para el dulce están organizadas dentro de las papilas linguales. La detección del sabor dulce es realizada por los receptores del sabor (TR, *taste receptor*). Dentro de los TR se encuentran los T1Rs (T1R1, T1R2 y T1R3) y los T2Rs⁵.

Los edulcorantes naturales y artificiales activan de manera diferente los receptores del sabor^{6,7}. Estos receptores acoplados a proteínas G (GPCR, *G-protein-coupled receptors*), existen como un heterodímero de las subunidades T1R2 y T1R3.

Aunque T1R se identificó primero en la boca, actualmente se sabe que T1R2 y T1R3 están expresados en las células endocrinas gastrointestinales, donde contribuyen a la detección de la glucosa, la liberación de hormonas de la saciedad tales como el péptido semejante al glucagón (GLP-1, *glucagon like peptide*), la expresión de transportadores de glucosa y el mantenimiento de la homeostasis de glucosa. Aunque las contribuciones de estos mecanismos permanecen inciertas, muchas pueden actuar modulando el sabor dulce⁸.

1.1. Receptores para el sabor dulce

La combinación de T1R2 + T1R3 constituye la recepción del sabor dulce. Los receptores T1R2+3 reconocen azúcares como la sacarosa, la fructosa, los edulcorantes artificiales como la sacarina, el acesulfamo-K, la dulcina, los D-aminoácidos e incluso las proteínas dulces. Aunque ambas subunidades exhiben afinidad por la sacarosa y la glucosa, T1R3 se une más fácilmente a la sacarosa, mientras que T1R2 se une más fácilmente a la glucosa. Los receptores T1R son el principal factor determinante en las preferencias de sabor específicas^{9,10}.

Si las concentraciones de edulcorantes artificiales aumentan, la percepción de sabor pasa de agradable (dulce) a desagradable (amargo/metálico). Este fenómeno está dado por la activación de los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs). A bajas concentraciones de edulcorantes se activan T1R2+T1R3 y a altas concentraciones de sacarina y acesulfamo K se activan los sensores para el sabor amargo T2R43 para sacarina y T2R44 para acesulfamo K. Los edulcorantes artificiales son detectados por el sistema gustativo por la vía dependiente de T1R3, mientras que T2R y TRPV1 son responsables de la respuesta aversiva a estas moléculas⁹.

1.2. Transducción de señales del sabor dulce

La transducción de señales se refiere a la cascada de señales químicas que ocurren después de que un compuesto químico (ya sea un edulcorante natural o artificial) se une con el receptor y que finalmente lleva el mensaje al sistema nervioso para la percepción del sabor dulce en el cerebro. Los edulcorantes sacáridos activan el GPCR, el cual activa la adenilato ciclasa (AC) generando AMPc. El AMPc actúa directamente cerrando los canales de iones K⁺, y abriendo los canales de Ca²⁺ permitiendo la entrada de calcio lo que estimula la liberación de los neurotransmisores, o indirectamente activando la proteína cinasa (PKA), fosforilando los canales de potasio disparando la liberación de neurotransmisores.

"La percepción del sabor es compleja ya que intervienen otros factores como la concentración de papilas, el número y tipo de receptores del sabor y la variación individual, y la exposición al edulcorante"

1.3. Efecto de los edulcorantes artificiales sobre la transducción de señales

Se ha propuesto que los edulcorantes artificiales interfieren en las rutas de transducción de señales al interactuar con ciertas proteínas inhibiendo su fosforilación como es el caso de la PKA retardando la señal de terminación y esto es evidente por el característico resabio persistente de algunos edulcorantes artificiales⁶. La percepción del sabor es compleja ya que intervienen otros factores como la concentración de papilas, el número y tipo de receptores del sabor y la variación individual, y la exposición al edulcorante¹¹.

2. Efectos sobre la salud del uso de edulcorantes

2.1. *Edulcorantes e ingesta energética*

Existen datos epidemiológicos que asocian el uso de edulcorantes a la ganancia de peso. Al parecer, la disociación de la sensación del sabor dulce y el aporte calórico deficiente producido por los edulcorantes podría condicionar un incremento en el apetito, dando lugar a un mayor consumo energético y ganancia de peso¹².

Por otro lado se sabe que, tanto en personas como en animales, el consumo de alimento provoca una respuesta termogénica refleja en la fase cefálica de la digestión. Esta respuesta trata de preparar al tracto gastrointestinal para la llegada de los nutrientes. Existe evidencia de que el uso **continuado** de edulcorantes **en ratas** puede causar una disminución de la citada respuesta originando, a su vez, un descenso del efecto termogénico de los alimentos y de otros factores del equilibrio metabólico¹².

Ante esta evidencia, Brown *et al.* plantean la hipótesis de que la ingesta conjunta de edulcorantes artificiales junto con comidas o bebidas que contengan azúcares podría permitir una absorción más rápida de los azúcares, así como incrementar la secreción de GLP-1 e insulina, afectando tanto al peso como al apetito y a la glucemia¹³.

2.2. *Edulcorantes y regulación del apetito*

Entre los mecanismos por los cuales los edulcorantes pueden modular el apetito destacan:

a) Estimulación de la Fase Cefálica.

Al respecto algunas investigaciones (Storlien & Bruce, 1989) sostienen la hipótesis de que la falta de activación de la respuesta en fase cefálica puede incrementar el riesgo de obesidad, y contrariamente, otras (Nederkoorn *et al.*, 2000) plantean que la activación de respuestas en fase cefálica, a partir de ingerir o simplemente con la exposición a alimentos dulces, puede resultar problemática pues estimula tanto el apetito como el consumo de alimentos. Otro mecanismo propuesto podría ser mediado por un efecto directo de los edulcorantes acalóricos sobre la secreción de insulina y el metabolismo de la glucosa¹⁴.

b) *Efectos nutritivos y osmóticos.*

Se sabe que el estómago proporciona señales de apetito, basándose principalmente en el volumen que pueda estar o no cubierto del mismo, mientras que por el contrario, el intestino es más sensible a las señales de la presencia de nutrientes, si bien esta hipótesis no parece cumplirse de forma rígida como implica la presencia de osmo-receptores a nivel intestinal y quimio-receptores a nivel gástrico. Se ha comprobado que ante la distensión gástrica, ya sea por la presencia de nutrientes o por otro motivo (balón gástrico), la sensación de saciedad aumenta. Aquellas bebidas que contienen edulcorantes calóricos contienen más energía sobre una carga osmótica que puede ser igual o menor a la producida por los edulcorantes acalóricos: con igual osmolaridad el contenido calórico en edulcorantes acalóricos es menor¹⁴.

Sin embargo, los edulcorantes calóricos inducen un vaciamiento más lento independientemente de los efectos osmóticos. La activación de señales tanto a nivel intestinal como gástricas, a partir de la presencia de nutrientes, tiene efectos sinérgicos sobre la saciedad. Existe la hipótesis de que las bebidas con edulcorantes artificiales acalóricos pueden debilitar este efecto presente en aquellas que contienen edulcorantes nutritivos, si bien tampoco existen datos realmente claros al respecto¹⁴.

c) Respuesta de péptidos gastrointestinales.

Cada macronutriente estimula con mayor o menor efectividad la liberación de péptidos a nivel del tubo digestivo. Así se ha comprobado que los carbohidratos, producen un estímulo de secreción de GLP-1, el cual juega un papel relevante tanto como factor de saciedad como incretina.

Se piensa que los edulcorantes acalóricos no permiten tal liberación de péptidos y por tanto, teóricamente, ello conllevaría una menor sensación de saciedad y provocaría un aumento del consumo energético¹.

Algunas evidencias más recientes (Pepino & Bourne, 2011)¹⁵ muestran que existen receptores con propiedades similares a los receptores del sabor dulce situados en la lengua, a nivel del tracto gastrointestinal que estimulan la liberación de GLP-1, lo que podría otorgar a los edulcorantes no calóricos algún papel en la regulación de dichos sistemas incretínicos¹.

d) Palatabilidad.

Otra de las grandes ventajas, en el uso de los edulcorantes acalóricos como parte de la alimentación, es la mejora de las características organolépticas del alimento en cuestión, permitiendo con ello una mejora en la aceptación tanto de los alimentos en sí como de comidas con contenido reducido de energía en las que se empleen algún alimento de este tipo , frente a su versión original más calórica y que pudiera contener azúcar como tal, la cual sin duda contribuye a las características organolépticas óptimas. Esto puede suponer una gran ventaja en personas con sobrepeso, obesidad o diabetes con vistas a una mejor adherencia al régimen terapéutico y la modificación de hábitos nutricionales¹.

e) Alteración en la microbiota intestinal.

Se ha demostrado que las modificaciones en las poblaciones bacterianas que componente la microbiota intestinal, pueden contribuir al proceso inflamatorio crónico de bajo grado que se viene observando en algunos pacientes obesos y que parece promover la ganancia de peso a expensas de la masa grasa así como contribuir activamente al desarrollo de la comorbilidad clásicamente asociado a la obesidad como la resistencia a la insulina¹⁵.

El aspartamo libera una molécula de metanol, que se metaboliza en una molécula de formaldehído, sustancia altamente reactiva clasificada como carcinógeno. Sin embargo, las cantidades ingeridas de estas sustancias peligrosas suelen estar muy por debajo de los niveles de riesgo. Por lo tanto, no es raro que cantidades muy pequeñas de edulcorantes puedan modificar la microbiota, ya que ésta actúa como la primera línea de defensa intestinal y están por lo tanto en contacto directo con el edulcorante y sus compuestos metabólicos. Durante la realización de una dieta hipocalórica para el control del peso con el uso de edulcorantes como el aspartamo se puede alterar el funcionamiento óptimo de la microbiota intestinal¹⁶.

2.3. Edulcorantes y efectos sobre el peso corporal

En muchos casos el incremento en el uso de edulcorantes no ha ido acompañado de la reducción de edulcorantes nutritivos, a los que se pretende sustituyan con objeto de reducir el aporte calórico, por consiguiente la ingesta no se ha visto modificada. Tampoco puede obviarse que, en la medida en que se eligen alimentos en los que su contenido en edulcorantes nutritivos se sustituye por otros acalóricos, conllevará, en la mayoría de los casos, un incremento en el contenido de grasas y proteínas, que podría estar tratando de compensar el déficit calórico producido por el alimento con edulcorantes acalóricos¹⁷.

Los cambios en la regulación del apetito son los responsables de las modificaciones en la ingesta energética y por tanto en el balance del peso corporal. Así, en la ganancia de peso pueden estar implicados todos los mecanismos de regulación del apetito expuestos en el apartado anterior. Como posible explicación de la ganancia de peso asociada al uso de edulcorantes, se plantean los cambios en los mecanismos de respuesta neuronal. Se sabe que el acto de comer y la satisfacción derivada del mismo es el resultado del estímulo sensorial de los alimentos tras la ingesta. Tras estudios con ratas, se ha podido comprobar cómo el hipotálamo media la recompensa de la comida en post-ingesta, dada sus diversas funciones de secreción de diversos péptidos que regulan la energía, equilibrio osmótico y el comportamiento frente a la presencia de alimentos¹⁷.

Cada vez disponemos de más evidencias que muestran que los edulcorantes artificiales no activan del mismo modo las cascadas de recompensa de la comida que los edulcorantes naturales, ya que parece que la ausencia de calorías suprime el componente post-ingesta. Además, el mecanismo de activación de la rama gustativa en cada uno de los casos también difiere. El sabor dulce de los edulcorantes acalóricos podría fomentar el apetito y la dependencia por tal sabor y existe una estrecha correlación entre la exposición repetida de un sabor y el grado de preferencia por el mismo. Una investigación en esta línea pero a partir de la reducción de grasa y sal en la dieta, mostró como a menor exposición del grupo, su preferencia por dichos sabores disminuyó, por lo que se plantea como posible hipótesis si la presentación de dietas no endulzadas pudiera ser una de las claves para reducir el consumo de azúcares y consecuentemente, revertir la epidemia de la obesidad¹⁷.

2.4. Edulcorantes y cáncer

En los estudios realizados no se ha visto un aumento de tumores cerebrales por consumo de aspartamo (limitado a gliomas), hallazgo compatible con la mayoría de estudios animales^{18,19,20}. Un estudio realizado en humanos demostró que hay una asociación positiva entre el consumo diario de 600 o más miligramos de aspartamo al día con cáncer hematopoyético general y subtipos de linfoma no Hodgkin y leucemia no linfocítica²¹.

Aproximadamente en 20 grupos de estudio, se analizó el efecto de altas dosis de sacarina en una generación de ratas que habían estado expuestas durante 1,5 años. Sólo 1 de 20 estudios reportó un significativo aumento de neoplasias (cáncer de vejiga) en los animales alimentados con sacarina al ser comparada con los controles²². Algunos estudios epidemiológicos anteriores habían encontrado alguna asociación con el riesgo de cáncer de vejiga en seres humanos. Después de la entrada del ciclamato y el aspartamo al mercado de alimentos, enfermedades como el cáncer de vejiga no se podía vincular sólo al consumo de sacarina, porque la mayoría de los consumidores acostumbran a consumir diferentes edulcorantes artificiales. Con respecto al consumo de aspartamo, en un estudio realizado en ratas, éstas fueron tratadas con dosis variables de aspartamo (0 a 100.000 ppm) y seguidos hasta su muerte natural, se encontró un exceso aparente de neoplasias linfáticas sólo en hembras, con ausencia de una tendencia lineal en el riesgo. Otros estudios sobre diversos tipos de cáncer concluyeron la ausencia en la asociación en el consumo y el riesgo de neoplasias²².

En 1970 la FDA (*US Food and Drug Administration*) prohibió el ciclamato de todos los alimentos dietéticos y frutas de Estados Unidos por sospechar que inducía cáncer en animales de experimentación. El ciclamato se convierte en un metabolito, la ciclohexilamina, del que se conoce su toxicidad²². Takayama y cols. realizaron un estudio de toxicidad a largo plazo con ciclamato en primates no humanos: veintidós monos fueron alimentados con 100 ó 500 mg/kg de ciclamato/ día durante más de 24 años, y se compararon con 16 controles. Los autores concluyeron que no hay evidencia de carcinogenicidad del ciclamato. No hay

estudios en seres humanos, ya que fue aprobado después de la sacarina, y los productos contienen mezclas de ambos edulcorantes artificiales²².

2.5. Edulcorantes y diabetes mellitus

Estudios de cohortes observacionales apoyan que el consumo de bebidas azucaradas está asociado con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e independientemente de la adiposidad. Este hallazgo se mantuvo estable en los análisis de sensibilidad al evaluar la influencia de características de la población, el potencial de confusión residual, y el sesgo de publicación. Las bebidas endulzadas artificialmente mostraron una asociación positiva con la DM2. A pesar de que la causalidad no ha sido establecida y la precisión necesita ser mejorada, este estudio informa de la eficacia potencial de reducir el consumo de bebidas endulzadas con azúcar como prevención de la diabetes. Por otra parte, los resultados apoyan que las bebidas endulzadas artificialmente no son alternativas adecuadas a las azucaradas para la prevención de DM2 ²³.

2.6. Edulcorantes y caries dental

La formación de una caries resulta de la destrucción localizada del tejido dental duro por material ácido que procede de los procesos de fermentación llevados a cabo por determinadas bacterias patógenas, en tanto que cariogénicas, de los carbohidratos fermentables presentes en la dieta. Otros factores que contribuyen al desarrollo de caries dental son cambios microbiológicos en la flora bacteriana, en la composición de la saliva y su capacidad de tamponamiento del pH, tipo de alimentos azucarados ingeridos y frecuencia de consumo y calidad y periodicidad de la higiene bucal. Dentro del gran grupo de los edulcorantes y, de acuerdo a la declaración de propiedades saludables de los mismos, frente a la promoción de la caries dental, han sido aprobados para consumo los alcoholes de azúcar, el eritritol, D-tagatosa, la sucralosa y la isomaltulosa²⁴.

Conclusiones

Son numerosos los resultados obtenidos al respecto de los efectos/beneficios en estudios en animales.

Hasta el momento, la evidencia existente sobre los beneficios de los edulcorantes acalóricos como parte de la dieta y alimentación habitual de la población, carece de resultados a largo plazo, con relevancia significativa desde un punto de vista científico. La mayor parte de los estudios encontrados son epidemiológicos.

Se hace necesario conocer con precisión la cantidad dosis-respuesta, que clarifique cuáles son los efectos derivados del uso a nivel metabólico. Si bien el consumo de azúcar puede estar limitado en pacientes con trastornos metabólicos, no hay datos científicamente contrastados para recomendar el uso de edulcorantes como supuesto beneficio a largo plazo.

La estimación de la ingesta es difícil de evaluar, teniendo en cuenta además que los productos alimenticios en la mayoría de los casos contienen una mezcla de ellos. Es fundamental que los futuros estudios sobre su consumo consideren un número adecuado de sujetos consumidores, e incluso incluir otros grupos sobre los que no se han efectuado investigaciones (embarazadas, niños).

Los principales efectos hallados en esta revisión de los edulcorantes sobre la salud y el metabolismo humanos, se resumen en la tabla elaborada.

Tabla 1: Principales efectos de los edulcorantes sobre la salud y el metabolismo humanos.

		EFEECTO
PROCESO METABÓLICO/PATOLÓGICO/FISIOLÓGICO	Ingesta energética	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento del apetito, con mayor consumo energético y ganancia de peso • Descenso del efecto termogénico de los alimentos • Absorción más rápida de azúcares, con afectación de peso, apetito y glucemia
	Regulación del apetito	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de obesidad, estimulación tanto de apetito como de consumo de alimentos • Disminución en la sensación de saciedad, con el consiguiente aumento de consumo energético • Mejoría de las características organolépticas del alimento, aumentando su aceptación • Modificación de la microbiota intestinal, causando alteraciones inflamatorias y contribuyendo a la ganancia de peso
	Peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso corporal por mayor consumo de grasas para intentar paliar el déficit de azúcares
	Cáncer	<ul style="list-style-type: none"> • Se ha visto asociación causal entre el consumo elevado de edulcorantes y algunos tipos de cáncer
	Diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación positiva entre el consumo de edulcorantes y diabetes mellitus tipo II
	Caries dental	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención de la caries dental

Fuente: Elaboración propia

Bibliografía

1. García- Almeida JM, Casado GM, García J. Una visión global y actual de los edulcorantes. Aspectos de regulación. Nutr Hosp. 2013; 28(4):17-31.
2. Anderson GH, Foreyt J, Sigman-Grant M, Allison DB. The use of low-calorie sweeteners by adults: impact on weight management. J Nutr. 2012; 142(6):1163-1169.
3. Cagnasso C, López L, Valencia M. Edulcorantes no nutritivos en bebidas sin alcohol: estimación de la ingesta en niños y adolescentes. Arch. Argent Pediatr. 2007; 105: 517-521.
4. Codex Alimentarius. 2008. Norma General del Codex para los Aditivos Alimentarios. Disponible en línea: http://www.codexalimentarius.net/web/index_en.jsp. Consultado: 12.02.2016
5. Dyer J, Daly K, Salmon KS, Arora DK, Kokrashvili Z, Margolskee RF et al. Intestinal glucose sensing and regulation of intestinal glucose absorption. Biochemical Society transactions. 2007; 35: 1191-1194.
6. Meyers B, Brewer MS. Sweet taste in man: a review. Journal of food science. 2008; 73: 81-90.
7. Fernstrom JD, Munger SD, Sclafani A, de Araujo IE, Roberts A, Molinary S. Mechanisms for sweetness. The Journal of nutrition. 2012; 142: 1134S- 1141S.

8. Margolskee RF. Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction. *The Journal of biological chemistry*. 2002; 277: 1-4.
9. Reed DR, Tanaka T, McDaniel AH. Diverse tastes: Genetics of sweet and bitter perception. *Physiology & behavior*. 2006; 88: 215-226.
10. Lustig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet*. 2001; 357: 505-508.
11. Berkey CS, Rockett HR, Field AE, Gillman MW, Colditz GA. Sugar-added beverages and adolescent weight change. *Obesity research*. 2004;12: 778-88.
12. Swithers SE, Martin AA, Davidson TL. High-intensity sweeteners and energy balance. *Physiol Behav*. 2010; 100 (1): 55-62.
13. Brown RJ, de Banate MA, Rother KI. Artificial sweeteners: a systematic review of metabolic effects in youth. *Int J Pediatr Obes*.2010; 5 (4): 305-312.
14. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89 (1): 1-14.
15. Pepino MY, Bourne C. Non-nutritive sweeteners, energy balance, and glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011; 14 (4): 391-395.
16. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011; 334 (6052): 105-108.
17. Yang Q. Gain weight by "going diet?" Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings: Neuroscience 2010. *Yale J Biol Med*. 2010; 83 (2): 101-108.
18. Jeffrey AM, Williams GM. Lack of DNA-damaging activity of five non-nutritive sweeteners in the rat hepatocyte/DNA repair assay. *Food Chem Toxicol*. 2000; 38: 335-338.
19. National Toxicology Program USDoHaHS. Toxicity studies of aspartame (CAS No. 22839-47-0) in FVB/N-TgN (v-Ha-ras) Led(Tg.AC) hemizygous mice and carcinogenicity studies of aspartame in B6.129-Trp53tm1Brd(N5) haploinsufficient mice. NTP Technical Report (NIH Publication No. 03-4459).2003.
20. Gurney JG, Pogoda JM, Holly EA et al. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1072-1074.
21. Lim U. Consumption of Aspartame-Containing Beverages and Incidence of Hematopoietic and Brain Malignancies.*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(9):1654-1659.
22. Durán S, Cordon K. Edulcorantes no nutritivos, riesgos, apetito y ganancia de peso. *Rev Chil Nutr*. 2013. 40(3): 309-314
23. Teshima M. 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. *BMJ* 2015; 351 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3576>
24. 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: 739- 758.