Edulcorantes no calóricos y enfermedad renal: análisis de la evidencia

Luis A. Mariscal-Ramírez¹, Josefina M. Alberú-Gómez², José D. Amato-Martínez³, Tommaso Bochicchio-Ricardelli⁴, Israel D. Campos-González¹, Víctor R. Cervera-Saldaña⁵, Alfredo Chew-Wong⁶, Alan Espinosa-Marrón⁷, Mara Medeiro-Domingo⁸, Fernanda Molina-Segui⁷, Ricardo Muñoz-Arizpe⁸ y Hugo Laviada-Molina^{7*}

¹Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán; ²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ³Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Autónoma de México (UNAM), Estado de México; ⁴Instituto Mexicano de Trasplantes, Cuernavaca, Morelos; ⁵Hospital General Celaya, Celaya, Guanajuato; ⁶Clínica San Cosme, Aguascalientes, Aguascalientes; ⁷Universidad Marista de Mérida, Mérida, Yucatán; ⁸Hospital infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México. México

Resumen

Los edulcorantes no calóricos (ENC) son aditivos alimentarios cuyo uso como herramienta para reducir el consumo de azúcares y la ingesta energética está a debate. Hay una controversia científica en torno a posibles riesgos de su consumo. Los ENC son sustancias evaluadas extensamente por la literatura científica. Su seguridad es monitoreada por agencias internacionales. Estos edulcorantes se han utilizado como sustitutos de sacarosa, con mayor frecuencia por personas con diabetes mellitus y obesidad, que son factores de riesgo muy relevantes para la enfermedad renal crónica. Por ello es necesaria una revisión crítica de la literatura. Este documento pretende revisar tópicos y cuestionamientos que los profesionales de la salud y el público pueden hacerse acerca de si la salud renal pudiese verse afectada de una u otra manera por estos aditivos en los alimentos. Un grupo de trabajo convocado por el Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas (IMIN) condensó y clasificó una diversidad de publicaciones científicas bajo el método de la medicina basada en evidencia, para analizar si el uso de ENC puede o no afectar la función renal y presentar opiniones técnicas sustentadas en dicho análisis. Los escasos estudios que evalúan el impacto agudo de los ENC sobre biomarcadores de la función renal en humanos arrojan ausencia de un efecto apreciable; sin embargo, los estudios observacionales de largo plazo muestran resultados contradictorios sobre desenlaces de la función renal, que podrían ser explicados por causalidad inversa o factores de confusión. El metaanálisis más comprehensivo encontró resultados estadísticos no significativos. A la luz de la evidencia disponible, la plausibilidad biológica y epidemiológica de que los ENC representen un riesgo directo o indirecto para el desarrollo de ERC en humanos parece improbable.

Palabras clave: Enfermedad renal. Nefrotoxicidad. Diabetes. Edulcorantes artificiales. Edulcorantes no calóricos.

Non-caloric sweeteners and kidney disease: Evidence analysis

Abstract

Non-caloric sweeteners (NCS) are food additives with sweet taste used as a tool to substitute sugar consumption and reduce energy intake. There is scientific controversy surrounding possible risks of its use, which is under continuous discussion in

Correspondencia:

*Hugo Laviada-Molina

E-mail: hlaviada@marista.edu.mx

Fecha de recepción: 02-10-2019

Fecha de aceptación: 29-10-2019

DOI: 10.24875/NEFRO.19000100

Disponible en internet: 18-12-2019

Nefro Latinoam. 2019;16:46-57

www.nefrologialatinoamericana.com

2444-9032/© 2019 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

the academic and also in the public scenario. NCS are substances widely evaluated in the scientific literature. Their security is monitored by international agencies. NCS have been used as a substitute for sucrose, most often by people with diabetes mellitus and obesity, which are important risk factors for chronic renal disease (CKD). That is why a critical review of the literature is necessary. This document presents a review of topics and questions that health professionals and the public can make about whether kidney health could be affected in one way or another by these food additives. A working group convened by the Mexican Institute of Nephrological Research (MINR) condensed and classified a diversity of scientific publications under the evidence-based medicine method, analyzing whether the use of NCS, may or might not affect renal function, in order to present technical opinions of derived from analysis and discussion. Few studies have evaluated the acute impact of NCS on biomarkers of renal function in humans, showing absence of an appreciable effect; however, long-term observational cohorts exhibited contradictory associations on renal function outcomes, which could be explained by reverse causality or confounding factors. The most comprehensive meta-analysis found non-significant statistical results. In the light of available evidence, the biological and epidemiological plausibility for the hypothesis that NCS represent a direct or indirect risk for the development of CKD in humans seems unlikely.

Key words: Renal disease. Nephrotoxicity. Diabetes. Artificial sweeteners. Non-caloric sweeteners.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública en crecimiento. Se estima que la prevalencia mundial en cualquiera de sus etapas es de 11.7-15.1%¹. Las causas más frecuentes reportadas en México son: diabetes *mellitus* (48.5%), hipertensión arterial (19%), glomerulopatías crónicas (12.7%) y otras (19.8%)².

Los factores que más han contribuido al aumento de estas cifras derivan de la pandemia de obesidad y sobrepeso como generadores primarios, asociados frecuentemente a hipertensión, síndrome metabólico y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

Se acepta que la inactividad física y el consumo excesivo de alimentos con alto contenido calórico, como es el caso de los que contienen azúcares añadidos, son factores determinantes que junto con una predisposición genética facilitan el desarrollo de obesidad y contribuyen también a la génesis de la DM2. Se ha planteado que el elevado consumo de azúcar podría incidir directamente sobre la patogenia de la DM2, aun en ausencia de obesidad^{3,4}.

A pesar de que se entiende que el espectacular incremento del sobrepeso y la obesidad no es atribuible solamente a un factor único, prevalece el consenso de que el consumo exagerado de bebidas y alimentos endulzados con azúcar está vinculado con el incremento del riesgo de enfermedades crónicas^{5,6}. En las últimas décadas se ha comprendido mejor la relación del estilo de vida, la actividad física y la dieta con la salud. Las recomendaciones de salud pública limitan, además del consumo de alimentos y bebidas con alto contenido de carbohidratos simples, también los excesos de sal y grasa^{7,8}.

En vista de la necesidad de disminuir el consumo de azúcar y ante la necesidad innata o adquirida de endulzar algunos alimentos⁹, surge la alternativa de incorporar el consumo de edulcorantes que aporten pocas o ninguna caloría¹⁰.

Por definición, un aditivo alimentario no debe representar riesgos para la salud dentro de los márgenes de la ingesta diaria admisible (IDA), y tampoco debería tener efectos terapéuticos, ya que en ese caso ya no se consideraría un aditivo, sino un fármaco. Los edulcorantes no calóricos (ENC) son aditivos cuya función es endulzar, sin aportar energía.

A consecuencia de lo anterior, la producción y el consumo de los ENC ha crecido progresivamente⁹, y con ello surgió la preocupación de los potenciales efectos secundarios y riesgos para la salud por la presencia de estos productos en la dieta de personas sanas y enfermas^{11,12}.

Se ha considerado factible usar los ENC como herramienta para ayudar a reducir el consumo de azúcar y la ingesta energética total, pero también hay un debate científico en torno al uso excesivo o potenciales daños a la salud¹³.

Cada ENC tiene propiedades específicas en términos de poder endulzante, intensidad, persistencia de sabor dulce o efecto de regusto tras el primer efecto dulcificante¹⁴.

Es de observarse que en las guías clínicas de uso habitual no se indican recomendaciones o contraindicaciones especiales sobre el uso de ENC en pacientes con enfermedades renales, incluyendo pacientes en terapia de sustitución o trasplante. Algunos estudios experimentales en animales han relacionado la administración de ENC en altas dosis con alteraciones de

la función o estructura renal, lo que ha generado preocupaciones o hipótesis al respecto¹⁵⁻¹⁷.

Método

Un grupo de trabajo convocado por el Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas desarrolló las conclusiones basadas en la evidencia y en el juicio clínico para responder a inquietudes acerca del uso de ENC y su potencial relación con la salud renal.

Se identificaron rubros de interés clínico relacionados con factores de riesgo o desenlaces renales para realizar un barrido de los estudios publicados en buscadores de información científica, y se clasificaron de acuerdo a su nivel de evidencia a través del sistema GRADE¹⁸, el cual clasifica los diseños y los desenlaces estudiados, así como su importancia relativa dependiendo de la evaluación de su calidad. La evidencia se estratificó en cuatro categorías: alta, moderada, baja y muy baja, de mayor a menor calidad, en un ejercicio para indicar qué tanto un desenlace estudiado es confiable (Tabla 1) para la estimación de un efecto.

El grupo de trabajo realizó una búsqueda intencionada de términos de interés renal tales como *litiasis urinaria*, *infecciones urinarias*, *osmolaridad plasmática y urinaria*, y no encontró reportes en humanos que vinculen el uso de ENC con dichas condiciones. Sin embargo, hay en la literatura una importante cantidad de estudios de cohorte observacionales que asocian el consumo de estos aditivos con factores de riesgo para daño renal como son: obesidad, diabetes y riesgo cardiovascular. La tabla 2 resume las generalidades y datos relevantes de cada uno de los ENC en uso comercial aprobado¹⁹⁻²⁹.

Edulcorantes no calóricos y enfermedad renal crónica

Estudios observacionales

En 2007, Saldana, et al. realizaron un estudio con diseño de casos y controles, en el que evaluaron la asociación entre la ingesta del consumo de bebidas carbonatadas y la presencia de enfermedad renal crónica³⁰. Se incluyeron 465 participantes con diagnóstico reciente de enfermedad renal crónica y 467 controles sanos. El estudio mostró que consumir ≥ 2 refrescos al día endulzados con azúcar se asoció a un incremento de riesgo de ERC (OR: 2.1; IC: 1.30-3.43). Para la ingesta diaria de ≥ 2 bebidas con ENC se encontró también un incremento del riesgo (OR: 2.07; IC: 0.68-6.31). Como puede apreciarse, el intervalo de

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 encuentra 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 hay la posibilidad que existan 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.

Modificado Guyatt G. et al, 2011.¹⁸

confianza para las bebidas con ENC es muy amplio y cruza la unidad, por lo cual la asociación no tiene significancia estadística. Adicionalmente, los autores realizaron ajustes para variables confusoras, sin embargo, no se puede descartar que se mantengan factores de confusión en forma residual.

Es importante mencionar que para consumos de una a menos de dos porciones al día de bebidas con ENC, se encontró menor riesgo que para consumos menores. Ello también habla de una falta de relación dosis-respuesta.

Uno de los estudios de cohorte más citados y generadores de controversia es el estudio *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) del cual se han derivado varias publicaciones que reportan asociaciones sobre diferentes desenlaces de salud de manera colateral. Bomback, et al. en 2010³¹ publicó resultados referentes al consumo de bebidas endulzadas con ENC en dos modalidades: en la primera evaluó transversalmente los datos basales de la cohorte y utilizó los valores basales de creatinina sérica para calcular (fórmula *Modification of Diet in Renal Disease Study Equation* [MDRD]) la tasa de filtrado glomerular (TFG). De esta manera, la asociación del consumo de ≥ 1 bebida con ENC con un punto de corte de $< 60 \text{ ml}/1.73 \text{ m}^2$ de TFG fue positiva (OR: 1.29; IC: 0.95-1.74). Sin embargo, la asociación no fue significativa. La segunda modalidad fue estudiar en esa misma población, de manera prospectiva, la incidencia a los 3 y 9 años de casos incidentes de ERC definida como aparición de

Tabla 2. Los edulcorantes no calóricos aprobados por la FDA de los EE.UU. y la EFSA, y su IDA establecida en cada caso

Sistema de numeración internacional	Edulcorante no calórico	Valores de IDA establecidos por la FDA (mg/kg de peso corporal)	Valores de IDA establecidos por la EFSA (mg/kg de peso corporal)*	Poder endulzante*	Relación con la función renal	Composición química
960	Glucósidos de esteviol	4 [†]	4 [†]	200-300	Se absorben intactos y llegan así al intestino grueso, e interactúan con la microbiota al ser hidrolizados por la misma. Posteriormente se absorben, vía vena porta, y se transportan al hígado, donde se modifican por glucuronidación, finalmente se excretan por vía renal ¹⁹	Rebaudiósido A
955	Sucralosa	5	15	600-650 [§]	Aproximadamente, el 85% de la molécula se excreta intacta en heces fecales y alrededor del 15% se absorbe por el tubo digestivo, posteriormente, al ser soluble en agua, se excreta en orina sin cambios ²⁰	
954	Sacarina (sus sales de Na, K y Ca)	15	5	300-500	Se excreta en un 90% por vía renal y el 10% restante por heces fecales ²¹	
952	Ciclamatos (el ácido ciclámico y sus sales de Na y Ca)	Sin aprobación por no haber sido resometido	7	30-40	Un estudio asoció al ciclamato y a la sacarina al cáncer de vejiga en ratas y por este motivo se retiró su autorización en la década de 1970. En evaluaciones posteriores, se determinó que el estudio carecía de diseño metodológico estricto y los nuevos estudios no mostraron desarrollo de neoplasias. Posterior a dichas revaloraciones se autorizó su uso nuevamente, y fue aprobado por el CODEX Alimentarius a nivel internacional y por la EFSA en Europa. No obstante, en EE.UU. no se aplicó el proceso de aprobación a la FDA ²²	

(Continúa)

Tabla 2. Los edulcorantes no calóricos aprobados por la FDA de los EE.UU. y la EFSA, y su IDA establecida en cada caso (Continuación)

Sistema de numeración internacional	Edulcorante no calórico	Valores de IDA establecidos por la FDA (mg/kg de peso corporal)	Valores de IDA establecidos por la EFSA (mg/kg de peso corporal) [‡]	Poder endulzante*	Relación con la función renal	Composición química
951	Aspartame	50	40	200	Se hidroliza en el tubo digestivo alto en ácido aspártico y fenilalanina. El residuo de metanol se metaboliza en el hígado ²³	
950	Acesulfame K	15	9	200	Se excreta intacto el 99% a las 24 h de su consumo por vía renal y el 1% restante en heces fecales. El potasio de la molécula se excreta por el túbulo contorneado distal ²⁴	

*La diferencia en el dulzor entre las diferentes moléculas, se calcula con base en la consideración de que la sacarosa representa la equivalencia de 1 unidad de poder endulzante. Datos extraídos de Molinary, et al.²⁵; Otake, et al.²⁶; Varzakas et al.²⁷.

[†]Expresados en equivalentes de esteviol.

[‡]European Union Regulation (EU) No 231/2012 of 9 March 2012 laying down specifications for food additives listed in Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council²⁸.

[§]European Commission Opinion of the Scientific Committee on Food on sucralose, September 2000²⁹

EFSA: european food safety authority, FDA: food and drug administration; IDA: ingesta diaria admitida; JECFA: joint expert committee for food additives.

Adaptado de Laviada-Molina H, et al.²⁹

TFG < 60 ml/1.73 m². En este caso, con menor probabilidad de impacto de los factores confusores, se obtuvo una asociación que tampoco fue significativa, pero que incluso mostró una tendencia de la disminución del riesgo a presentar ERC (OR: 0.80; IC: 0.64-1.00). De ello se desprende que en ambos casos las asociaciones son contradictorias e inconsistentes.

En 2011, Lin, et al.³² realizaron un subanálisis del estudio de salud de las enfermeras (NHS, por sus siglas en inglés). Evaluaron a 3,318 mujeres (de una cohorte total de 121,700 enfermeras) que contaban con estimados de TFG obtenidos en función de sus niveles de creatinina, así como determinaciones del cociente creatinina/albúmina en orina. A lo largo de 11 años, los datos de ingesta de bebidas azucaradas, así como de bebidas con ENC, fueron obtenidos a través de encuestas alimentarias. No se encontró asociación positiva entre bebidas con ENC y microalbuminuria, pero sí un incremento del riesgo entre el consumo ≥ 2 porciones de bebidas con ENC al día, para desarrollar > 30% de disminución en TFG (OR: 2.02; IC: 1.36-3.01). Esta asociación se obtuvo después del análisis multivariado con ajuste de factores de confusión. Sin embargo, los autores no descartan la posibilidad de confusores residuales, ya que los datos basales de las participantes mostraban un

desbalance en donde quienes consumían ≥ 2 porciones de bebidas con ENC presentaban mayores frecuencias de hipertensión arterial, medicamentos antihipertensivos, mayor sedentarismo, ausencia de consumo de alcohol (probablemente por prescripción médica) y mayor frecuencia de tabaquismo.

Es importante subrayar, que al igual que en los estudios ya mencionados, el incremento en el número de porciones de bebidas con ENC no mostró una relación lineal con el incremento del riesgo en los subgrupos que consumían dosis menores. Ello habla de una falta de relación dosis-respuesta.

Un metaanálisis de Cheungpasitporn et al.³³ incluye los tres estudios arriba mencionados, incluyendo cuatro análisis, ya que el estudio MESA se incluye en dos modalidades, una transversal y otra longitudinal. El efecto global sobre el consumo de ENC y riesgo de enfermedad renal crónica arrojó un RR de 1.33 (IC: 0.82-2.15; p = 0.25), con una alta heterogeneidad entre estudios (I² = 84%). El valor no significativo de la asociación no permite conclusión alguna para hablar de un efecto en uno u otro sentido.

Rebholz, et al.³⁴ publicaron en 2017 un análisis de la cohorte del estudio prospectivo «Riesgo Ateroesclerosis en las Comunidades» (ARIC, por sus siglas en

inglés) con el consumo de bebidas endulzadas con ENC y la incidencia de enfermedad renal en etapa terminal (ERET). Después de un seguimiento de 23 años a 15,368 adultos, se reportaron 357 casos incidentes de ERET. El consumo de 1 a 4 vasos de refrescos con ENC a la semana se asoció con un HR de 1.08 (IC: 0.75-1.55), mientras que la ingesta de 5 a 7 vasos se asoció a un HR de 1.33 (IC: 1.01-1.75), y de > 7 vasos de bebida con ENC a la semana a un HR de 1.83 (IC: 1.01-2.53) de incidencia de enfermedad renal en etapa terminal. Estos resultados se obtuvieron después de ajustar algunos factores de confusión. Sin embargo, la asociación positiva entre bebidas con ENC y ERET solamente fue significativa con los participantes que presentaron obesidad y sobrepeso en las mediciones basales, y no en el grupo con normopeso. Ello implica que, cuando se hace el ajuste por adiposidad, se pierde la asociación positiva. Por ello, los autores no excluyen que los participantes clasificados como altos consumidores de bebidas dietéticas tuviesen esta conducta en función de haber sido instruidos o aconsejados médicamente a evitar consumir bebidas azucaradas, utilizando como alternativa bebidas con ENC. Con base en lo anterior, no se pueden excluir una situación de «causalidad inversa».

Finalmente, este mismo grupo publicó en 2019³⁵ una cohorte de afroamericanos para evaluar los casos incidentes de ERC. Estos se definen por una caída de su TFG a menos de 60 ml/min por 1.73m², o bien si se presentaba una disminución de al menos el 30% de la misma durante el seguimiento. En 3,003 participantes de ambos sexos seguidos durante 8 años no se encontró asociación positiva significativa para alguno de los terciles de consumo de bebidas con ENC. Para el tercil de máximo consumo de bebidas dietéticas, se obtuvo una asociación negativa pero no significativa (OR: 0.74; IC: 0.50-1.09). En contraste, sí se reportó una asociación positiva con incidencia de ERC para las bebidas azucaradas (OR: 1.61; IC: 1.07-2.41).

OPINIÓN TÉCNICA DEL GRUPO DE TRABAJO

Calidad de la evidencia: baja

Se concluyó que en los estudios observacionales que encuentran una asociación potencial entre el consumo de ENC y la aparición de ERC se aprecia una falta de consistencia en los resultados y gran heterogeneidad entre los resultados como para establecer una conclusión definitiva. El único metaanálisis disponible arrojó resultados no significativos.

Estudios de intervención

Nuestra revisión encontró muy pocos estudios de intervención en humanos que evalúen experimentalmente si existen impactos en la función renal con el consumo de ENC. La mayoría de los ensayos disponibles son de corto plazo o incluso de intervención aguda. Por ejemplo, en personas con diabetes y ERC, se realizó un ensayo controlado posterior a una sesión de hemodiálisis. Después de habérseles administrado el equivalente a 10 sobres comerciales de aspartame (a la hora y a las 2 horas) se observó un incremento significativo de tirosina y fenilalanina en plasma, cuando se comparó con placebo. Los resultados fueron similares a los obtenidos con la administración de 300 ml de leche, que se utilizó como comparador.

En un metaanálisis reciente realizado a solicitud de un grupo de trabajo dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³⁶ se reportó que, en estudios aleatorizados en niños con sobrepeso y en programas de reducción, no se observaron diferencias en concentraciones de creatinina entre los consumidores de ENC y los no consumidores³⁷. Tampoco se encontró diferencia en otro estudio en niños sanos³⁸.

La mayoría de los ensayos clínicos prospectivos y controlados con ENC son de corta duración y no han tenido como objetivo primario o secundario evaluar la función renal.

OPINIÓN TÉCNICA DEL GRUPO DE TRABAJO

Calidad de la evidencia: baja

La escasa evidencia disponible sugiere una ausencia de efecto agudo de los ENC sobre los niveles de creatinina. Es necesario realizar estudios de mediano y largo plazo para poder establecer una opinión con mayor nivel de solidez.

Edulcorantes no calóricos y obesidad como factor de riesgo para la enfermedad renal crónica

La OMS en 2015 publicó un documento directriz llamado *Ingesta de azúcares para adultos y niños*³⁹ en el que recomendaba disminuir el consumo de azúcares a menos del 10% de la ingesta calórica total diaria. Ante ello, utilizar ENC parecería una opción razonable para endulzar.

No obstante, en los últimos años ha surgido una discusión ante la hipótesis de que la ingesta de ENC

podría favorecer la ganancia de peso en lugar de disminuirla. Ya que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de ERC, es relevante determinar si a través de este mecanismo los ENC pudieran influir en su génesis.

Estudios con diseño observacional

Tras un seguimiento de 8 años, en 2008, el *San Antonio Heart Study*⁴⁰ informó de una asociación entre la ingesta de bebidas con ENC y obesidad o sobrepeso. El incremento del índice de masa corporal (IMC) fue mayor entre los consumidores de bebidas con ENC (un aumento durante el seguimiento de 1.48 kg/m² del IMC) en comparación con los no consumidores (con un aumento de 1.01 kg/m²). En otro trabajo (n = 6,814)⁴¹, la cohorte del estudio MESA mostró una asociación entre el consumo diario de refresco con ENC y aumento en el riesgo de síndrome metabólico (RR: 1.36; IC: 1.11-1.66; p = 0.001). Asimismo, reportó un aumento del riesgo de incidencia de DM2 (HR: 1.67; IC: 1.27-2.20).

Otros estudios observacionales que evalúan el consumo de bebidas endulzadas con ENC y su relación con el síndrome metabólico arrojan asociaciones significativas, aun tras realizar un ajuste con análisis multivariado. Es relevante señalar que no todos efectúan ajustes de las variables relacionadas con la adiposidad. Si se realiza este ajuste por IMC y circunferencia de la cintura a los datos crudos del estudio MESA, la asociación con la obesidad o diabetes pierde significancia (p = 0.06).

Coincidentemente, Romo-Romo, et al.⁴² condensaron en una revisión los estudios prospectivos de cohorte. Se observó una atenuación de la asociación de ENC con la obesidad y las enfermedades metabólicas, cuando el análisis incluye ajustes de variables relacionadas con la adiposidad, menciona que «la evidencia proveniente de los estudios observacionales prospectivos indica que podría haber una relación entre el consumo de bebidas con ENC y el desarrollo de enfermedades metabólicas». Empero, también señalan que «una posible explicación de la atenuación o pérdida de las asociaciones después de ajustarse el factor de la adiposidad es que las personas que consumen más bebidas endulzadas con ENC lo hacen debido a que tienden a consumirlos como una estrategia para la pérdida de peso y reducir su consumo de energía», y eso genera lo que se conoce como el fenómeno de «causalidad inversa».

La mayoría de las revisiones sistemáticas que analizan únicamente estudios observacionales concluyen

que las asociaciones reportadas entre la ingesta de ENC y el aumento del IMC o del peso corporal no son consistentes en sus resultados. Rogers, et al.⁴³ reportan que cinco de doce estudios observacionales arrojan una asociación positiva entre los ENC y un mayor riesgo de obesidad, mientras que seis estudios reportan un menor riesgo de obesidad asociado con el consumo de ENC. En otra revisión sistemática, el metaanálisis de la ingesta de ENC y su relación con el peso no reportó asociación alguna entre el consumo de ENC y el aumento de peso⁴⁴. En contraste, el metaanálisis de Azad, et al. concluye que los datos obtenidos de los estudios de cohorte prospectivos incluidos sugieren que el consumo rutinario de ENC podría estar asociado con un aumento del IMC a largo plazo y con un elevado riesgo de enfermedades de origen cardiometabólico⁴⁵.

Dadas estas discrepancias, es fundamental tomar en cuenta también los estudios experimentales que, por su diseño, sí permiten establecer una relación causa-efecto. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y las revisiones sistemáticas de ellos tendrían el diseño adecuado para poder esclarecer esta situación.

OPINIÓN TÉCNICA DEL GRUPO DE TRABAJO

Calidad de la evidencia: baja

Los resultados de los estudios observacionales sobre el consumo de ENC y su influencia en el aumento del peso corporal son inconsistentes. Las asociaciones encontradas en los estudios realizados con este diseño requieren de una interpretación cautelosa, ya que pueden deberse a confusores o al fenómeno de «causalidad inversa».

Estudios con diseño experimental

A continuación, se sintetizan algunos de los estudios de intervención más relevantes:

ECA A CORTO PLAZO

Tordoff y Alleva (1990) administraron refrescos endulzados con ENC o con azúcar (como control) a hombres y mujeres con sobrepeso (n = 30) durante periodos de 3 semanas, con diseño cruzado. Los sujetos fueron instruidos para ingerir cuatro botellas de 300 ml diariamente. Al final, el grupo de bebidas con azúcar tuvo un pequeño, pero significativo, aumento de peso. Mientras que el grupo con bebidas endulzadas con ENC no mostró ningún cambio⁴⁶.

Raben, et al. (2002) realizaron un ensayo de 10 semanas en hombres y mujeres sanos de 20 a 50 años de edad (IMC de 25 a 30 kg/m²). Los asignaron a dos grupos: el primer grupo recibió alimentos y bebidas con ENC (n = 20) y el otro recibió productos equivalentes pero endulzados con sacarosa (n = 21). Alrededor del 80% de los suplementos eran líquidos. Al final de la prueba se comprobó que las personas que consumen suplementos con ENC no mostraron cambios en la ingesta de energía y la composición de macronutrientes, y no aumentaron de peso. En contraste, el grupo con suplementos que contenían sacarosa aumentó la ingesta de calorías en un 10%, e incrementó el peso y el porcentaje de grasa de forma significativa⁴⁷.

ECA A MEDIO Y LARGO PLAZO

Los ensayos de más de 6 meses realizados en el contexto de programas de reducción de peso que comparan alimentos o bebidas con azúcares y sus equivalentes con ENC (sustituyendo azúcares) generalmente muestran beneficios discretos en la reducción de peso⁴⁸. Sin embargo, en otros ensayos de la misma o más larga duración, pero utilizando bebidas endulzadas con ENC versus agua (es decir, sin sustituir azúcares), podemos constatar una tendencia a resultados neutros en el peso y en los desenlaces metabólicos⁴⁸⁻⁵⁰.

Blackburn, et al.⁵¹ realizaron un ensayo de 3 años en el cual se estudió el uso de ENC dentro de un programa de pérdida de peso. Su población se compuso de 163 mujeres con obesidad (IMC = 37 kg/m²). Se aleatorizaron a dos grupos. Un grupo recibió alimentos con aspartame en la fase de pérdida de peso y también en un periodo de mantenimiento. Al otro grupo se le indicó no consumir ENC y se le permitió el uso de azúcar o miel en su alimentación. Durante la pérdida activa de peso, ambos grupos perdieron alrededor del 10% de su peso inicial, sin diferencias entre ellos. Al final del periodo de mantenimiento (semana 71), las participantes del grupo con ENC, reganaron 2,6 kg de peso, mientras que las del grupo con azúcares recuperó 5,4 kg de peso corporal. Después del periodo de seguimiento (semana 175), las mujeres en el grupo de ENC recuperaron 5,1 kg (reducción del 5% respecto al peso basal), mientras que las del grupo de control sin ENC recuperaron todo el peso perdido inicialmente.

REVISIONES SISTEMÁTICAS CON METAANÁLISIS

Dos metaanálisis^{43,44} examinaron los ECA de intervención aguda (1 día) y estudios aún más prolongados,

así como también estudios observacionales. Rogers, et al.⁴³ examinaron todos los diferentes tipos de estudios, incluyendo experimentos en animales. En su gran mayoría, los diseños experimentales reportan un efecto mínimo a favor de los ENC en la reducción de peso, más notorio cuando se consumen dentro de un programa de nutrición sustituyendo azúcares.

En contraste, Azad, et al.⁴⁵ publicaron en 2017 una revisión sistemática con metaanálisis de algunos ECA en donde mayormente se comparan bebidas con ENC vs. agua o placebo (sin sustituir sacarosa), incluyendo solamente ensayos de una duración igual o mayor a un semestre. De acuerdo con los autores, este metaanálisis «no puede demostrar beneficios de los ENC para la pérdida de peso». Detallando los 5 ECA incluidos en este trabajo: dos de ellos^{50,51} reportan resultados favorables a los ENC; en otros dos^{52,53} se favorece al grupo con ENC, pero con intervalos de confianza amplios que cruzan la unidad (no estadísticamente significativos); por último, un ensayo mostró una mejor reducción de peso con agua en comparación con las bebidas de ENC⁴⁸. De lo anterior se deriva que es fundamental distinguir los trabajos que utilizan bebidas endulzadas con ENC, sustituyendo carbohidratos simples, de aquellos en los que el ENC y su comparador (en este caso agua) se utilizan al añadirlos a una dieta, pero sin reemplazar el azúcar.

OPINIÓN TÉCNICA DEL GRUPO DE TRABAJO

Calidad de la evidencia: moderada

Los ENC pueden ser una herramienta para la reducción de peso siempre y cuando se incorporen para sustituir azúcares dentro de una dieta con restricción calórica. Sin embargo, cuando se compara su uso contra agua o placebo, las bebidas sin calorías endulzadas con ENC tendrían un efecto neutro sobre el peso. En ese sentido, la posibilidad de que representen un riesgo indirecto para el desarrollo de ERC parece poco probable.

Diabetes, metabolismo glucídico y edulcorantes no calóricos

Estudios observacionales

Romo-Romo, et al.⁵⁴ identificaron 14 estudios observacionales prospectivos de cohortes que estudiaron la asociación entre el consumo de bebidas «endulzadas artificialmente» y enfermedades metabólicas. De los diez estudios que evaluaron la incidencia de DM2, 8 encontraron una asociación positiva significativa. De los cuatro

que evaluaron la incidencia de síndrome metabólico, tres reportaron una asociación significativa. En nueve de estos estudios se pudo aplicar un ajuste de parámetros relacionados con adiposidad. En seis de los nueve estudios, el riesgo perdió significancia estadística, y en tres, la asociación se atenuó sustancialmente. Los autores concluyen que, aunque existe una tendencia de asociación positiva entre el consumo de ENC y el desarrollo de trastornos metabólicos, la adiposidad constituye un factor de confusión que hay que tener en cuenta para la interpretación de los estudios observacionales.

Una revisión sistemática de Greenwood, et al. en 2016.⁵⁵ incluye cuatro estudios prospectivos de cohorte que evalúan bebidas endulzadas «artificialmente». El metaanálisis muestra que, de los 4 estudios, dos resultan con asociación positiva y significativa para DM2. Los otros dos muestran resultados neutros.

Se puede apreciar una gran diversidad en el diseño, dependencia del autoinforme en el consumo de alimentos y bebidas, y una gran variabilidad de bebidas consumidas, que contienen diversidad de ENC en distintas concentraciones, lo que es causa de una heterogeneidad de los resultados entre los estudios. Un análisis crítico de otro metaanálisis (Imamura, et al.) muestra también la dependencia de la asociación entre el consumo de los ENC y el ajuste por la adiposidad, y sugiere la posibilidad de «causalidad inversa»⁵⁶.

Puede apreciarse que la posible asociación entre el desarrollo de diabetes, factores de riesgo cardiovascular y el consumo de ENC conlleva similitudes en la dificultad para llegar a conclusiones categóricas.

Ensayos clínicos controlados

La revisión de Romo-Romo⁵⁴ identificó todos los estudios clínicos controlados que evaluaron el efecto de los ENC sobre el metabolismo de los hidratos de carbono publicados hasta 2016. La heterogeneidad de los estudios identificados no permitió realizar un metaanálisis. Este trabajo incluyó 28 ensayos clínicos controlados que evaluaron el efecto del consumo de ENC sobre la glucosa, la insulina y las hormonas relacionadas con el metabolismo. En 16 de ellos no encontraron cambios significativos, en cinco se reportó una ligera disminución, en dos, incrementos (con aparente deterioro de las variables glucémicas) y en uno, cambios diversos que apuntaron a la neutralidad.

En 20 ensayos que evaluaron el efecto de los ENC sobre los niveles de insulina, 16 no encontraron cambios, uno reportó incremento y tres, disminución. Al ser altamente heterogéneos, no se pudo agruparlos ni

compararlos. Los autores concluyen que la evidencia disponible no permite establecer algún efecto de los ENC sobre el metabolismo de la glucosa.

Entre los estudios aislados que muestran un efecto desfavorable en variables glucémicas se cuenta el de Pepino, et al.⁵⁷, que estudiaron 17 personas, la mayoría mujeres con obesidad mórbida y de etnia afroamericana ($IMC = 41.0 \pm 1.5 \text{ kg/m}^2$). Se les aplicó una prueba de tolerancia con 75 g de glucosa oral. Se administró una precarga 10 minutos antes, ya sea de agua o de 48 mg de sucralosa comercial, consistente en 4 sobres con 12 mg de sucralosa y 1 g de dextrosa por cada sobre. Al administrar la precarga con sucralosa, hubo mayores concentraciones de glucosa, insulina y péptido C, con una diferencia estadística con respecto a una precarga de agua.

En 2018, el grupo de Romo-Romo realizó un ensayo clínico aleatorizado abierto con 66 adultos sanos con bajo consumo habitual de ENC. Se dividieron en un grupo de intervención, que consumió el 15% de la IDA de sucralosa durante 14 días en forma de sobres comerciales, y un grupo control al que no se le realizó intervención alguna. A ambos grupos se les indicó mantener sus mismos hábitos de alimentación y actividad física. La sensibilidad a la insulina y la respuesta pancreática se determinaron basándose en el modelo mínimo. Los resultados mostraron una disminución significativa en la sensibilidad a la insulina después del consumo de sucralosa⁵⁴. En contraste, en un ensayo de Grotz, et al.⁵⁸, de 12 semanas de duración, se administraron 333 mg de sucralosa encapsulada, sin dextrosa, tres veces al día, contra placebo, a 47 sujetos sanos. Se les efectuaron curvas de tolerancia a la glucosa oral a las 6 y 12 semanas y luego 4 semanas después de terminada la exposición a dosis altas de sucralosa. No se encontró diferencia significativa en mediciones periódicas de HbA1c, glucemia, insulina o péptido C en ayuno ni en las curvas posprandiales.

También en 2018, Nichols, et al. reportaron un metaanálisis del efecto agudo de los ENC sobre la glucemia. Incluyó 29 ensayos clínicos aleatorizados con 741 participantes, y evaluaba aspartame, sacarina, esteviósidos y sucralosa⁵⁹. Los autores informaron que, tomados en conjunto, en estos estudios no se encontró una elevación de la glucosa con el uso de los ENC mencionados.

La mayoría de los organismos regulatorios de alimentos a nivel mundial, así como las agrupaciones científicas dedicadas al estudio de la diabetes consideran los ENC como seguros y como una opción para reducir el consumo de azúcares en la dieta de personas con DM2^{8,60,61}.

La European Food Safety Authority (EFSA) en 2011 evaluó los argumentos relacionados con los edulcorantes no calóricos y sus efectos para la salud. Se concluyó que existe suficiente evidencia científica para apoyar las afirmaciones de que los ENC aprobados, si se consumen en lugar de sacarosa u otros azúcares, conducen a un aumento menor de glucosa posprandial.

En resumen, si bien algunos estudios de cohortes que analizan el riesgo de desarrollar DM2 muestran resultados diversos⁶². La gran mayoría de estos últimos, considerados mejor nivel de evidencia, revelan que los ENC tienen más bien un efecto neutro sobre desenlaces como HbA1c, insulina y glucosa en ayuno o posprandio.

Finalmente, la *American Heart Association* (AHA) publicó en 2018⁶³ un documento de posición sobre el uso de ENC y salud cardiometabólica en el que opina que: «para los adultos que son consumidores habituales de bebidas endulzadas con azúcares, se concluye que las bebidas endulzadas con ENC pueden ser una herramienta útil de reemplazo para reducir la ingesta de bebidas con azúcares». Debido a que la AHA consideró escasa la evidencia disponible, concluyó que: «por el momento, es prudente sugerir evitar el consumo prolongado de bebidas con ENC por los niños». Sin embargo, acotaron que «aunque el agua es la bebida óptima, los niños que viven con diabetes *mellitus*, y llevan una alimentación balanceada y un automonitoreo de glucosa, podrían prevenir picos posprandiales excesivos de glucosa al sustituir las bebidas endulzadas con azúcares por bebidas con ENC».

CALIDAD DE LA EVIDENCIA: BAJA

La asociación reportada en varios estudios observacionales del consumo de ENC con un aumento en la incidencia de DM2 y síndrome metabólico parece estar mediada por factores confusores, en particular adiposidad. En contraste, la mayoría de los estudios de intervención no han encontrado una relación de causa y efecto. En los estudios que se reporta una mejoría en los parámetros metabólicos en la diabetes, parece deberse a la sustitución de azúcares, más que a un efecto intrínseco de los ENC. La posibilidad de que los ENC representen un riesgo indirecto para el desarrollo de ERC parece poco probable.

Conclusiones

1. Los ENC son aditivos alimentarios cuya función tecnológica es producir sabor dulce con un aporte calórico nulo, o muy reducido. La seguridad de estos

aditivos de alimentos es evaluada por agencias regulatorias dependientes de organismos internacionales, como la *Joint Expert Committee for Food Additives*, EFSA y la *Food and Drug Administration*. Son moléculas diversas en su composición química y, por tanto, son evaluadas por dichas agencias de manera independiente.

2. Aunque la evidencia es escasa, los estudios apuntan a una ausencia de efecto agudo de los ENC sobre los marcadores de función renal.
3. En varios estudios observacionales longitudinales, se observa una inconsistencia en los resultados para evaluar asociaciones entre el consumo de ENC y la aparición de enfermedad renal crónica.
4. Los resultados de los estudios observacionales sobre el consumo de ENC y su influencia en el aumento del peso corporal también son inconsistentes y parecen deberse a factores confusores o a causalidad inversa.
5. Los ENC pueden ser una herramienta para la reducción de peso siempre y cuando se incorporen para sustituir azúcares dentro de una dieta con restricción calórica. La posibilidad de que representen un riesgo indirecto para el desarrollo de ERC parece poco probable. Sin embargo, cuando se compara los ENC contra agua o placebo, tienen un efecto neutro sobre el peso.
6. La asociación observada en varias cohortes observacionales del consumo de ENC con un aumento en la incidencia de DM2 y síndrome metabólico parece estar mediada por factores confusores, ya que habitualmente las personas con estas condiciones metabólicas consumen ENC como una medida para atenuar o contrarrestar dichas enfermedades.
7. Por lo contrario, la mayoría de los estudios de intervención no han encontrado una relación de causa y efecto para favorecer el desarrollo de DM2. La plausibilidad de que los ENC representen un riesgo indirecto para el desarrollo de ERC parece improbable.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

La agenda científica, la discusión y las conclusiones de esta revisión fueron determinados autónomamente y redactados de manera independiente por los integrantes del grupo convocado por Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas (IMIN).

Para fines estrictamente logísticos, el IMIN solicitó y obtuvo financiamiento no condicionado. *Heartland Consumer Products*, México y del Instituto de Bebidas de la Industria Mexicana de Coca-Cola México.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, Callaghan AO, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):1-18.
- Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz-Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis y Transpl*. 2010;31(1):7-11.
- Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, Van Horn LV, Feig DI, Anderson CAM, et al. Added sugars and cardiovascular disease risk in children: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(19):e1017-34.
- Abdelmalek MF, Day C. Sugar sweetened beverages and fatty liver disease: Rising concern and call to action. *J Hepatol*. 2015;63(2):306-8.
- Hu FB. Resolved: There is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obes Rev*. 2013;14(8):606-19.
- Gregg EW. Compelling evidence linking sugary drinks with diabetes. *BMJ*. 2015;35:11-2.
- World Health Organization. Diet, Nutrition And The Prevention Of Chronic Diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series. 2003.
- World Cancer Research Fund/American Institute Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR; 2007.
- Mennella JA, Bobowski NK, Reed DR. The development of sweet taste: From biology to hedonics. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(2):171-8.
- Mattes RD. Low calorie sweeteners: Science and controversy: Conference proceedings. *Physiol Behav*. 2016;164:429-31.
- Harricharan M, Wills J, Metzger N, De Looy A, Barnett J. Dietitian perceptions of low-calorie sweeteners. *Eur J Public Health*. 2015;25(3):472-6.
- Bellisle F. Intense Sweeteners, Appetite for the Sweet Taste, and Relationship to Weight Management. *Curr Obes Rep*. 2015;4(1):106-10.
- Yang Q. Gainweightby"going diet?" Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings. *Yale J Biol Med*. 2010;105(32):8.
- Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners - A review. *J Food Sci Technol*. 2014;51(4):611-21.
- Schiffman SS, Rother KI. Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: Overview of biological issues. *J Toxicol Environ Heal - Part B Crit Rev*. 2013;16(7):399-451.
- Goldsmith LA. Acute and subchronic toxicity of sucralose. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(Suppl. 2):53-69.
- Magnuson BA, Roberts A, Nestmann ER. Critical review of the current literature on the safety of sucralose. Vol. 106, *Food and Chemical Toxicology*. Elsevier Ltd; 2017. p. 324-55.
- Guyatt G, Oxman A, Akl E, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
- World Health Organization. Safety evaluation of certain food additives. WHO Food Addit Ser IPCS—International Program Chem Saf. 2009;60 (SAFETY evaluation of certain food additives):307.
- Europea Commission. Opinion of the Scientific Committee on Food on Sucralose. *Eur Com*. 2002;(February):1-12.
- Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev*. 2016;74(11):670-89.
- European Commission. Revised Opinion on Cyclamic Acid and its Sodium and Calcium Salts. 2000;(March):2-8.
- European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the re evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA J*. 2017;11(12):1-263.
- European Commission. Re-evaluation of acesulfame K with reference to the previous Scientific Committee on Food opinion of 1991. Vol. 1991. 2000.
- Molinary SV, Quinlan ME. Sweeteners and Sugar Alternatives in. *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology*. 2012.
- Otake A, Fujieda T, Masuyama T, Ubukata K, Lee C. Advantame - An overview of the toxicity data. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(1):S2-7.
- Varzakas T, Labropoulos A. Sweeteners SA. *Nutritional Aspects, Applications, and Production Technology*. 1.ª ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2016. p. 476.
- The European Parliament and the Council of the European Union. Commission Regulation (EU) No 231/2012 of 9 March 2012 laying down specifications for food additives listed in Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council. *Off J Eur Union*. 2012;83(2):1-295.
- Laviada-Molina H, Escobar-Duque ID, Pereyra E, Romo-Romo A, Brito-Córdova G, P. EC, et al. Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes sobre uso de edulcorantes no calóricos en personas con diabetes. *Alad*. 2018;18(4):8.
- Saldana TM, Basso O, Darden R, Sandler DP. Carbonated beverages and chronic kidney disease. *Epidemiology*. 2007;18(4):501-6.
- Bombardier 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.
- 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.
- 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.
- Rebholz CM, Grams ME, Steffen LM, Crews DC, Anderson CAM, Bazano LA, et al. Diet soda consumption and risk of incident end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(1):79-86.
- Rebholz CM, Young BA, Katz R, Tucker KL, Carithers TC, Norwood AF, et al. Patterns of beverages consumed and risk of incident kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(1):49-56.
- Toews I, Lohner S, Küllenberg De Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: Systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2019;364:k4718.
- Knopp RH, Brandt K, Arky RA. Effects of aspartame in young persons during weight reduction. *J Toxicol Environ Health*. 1976;2(2):417-28.
- Frey GH. Use of aspartame by apparently healthy children and adolescents. *J Toxicol Environ Health*. 1976;2(2):401-15.
- Organización Mundial de la Salud. Directriz: Ingesta de azúcares para adultos y niños. 2015. p. 11.
- Fowler SPG. Low-calorie sweetener use and energy balance: Results from experimental studies in animals, and large-scale prospective studies in humans. *Physiol Behav*. 2016;164:517-23.
- Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J. Reshaping the gut microbiota: Impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance? *Physiol Behav*. 2016;164:488-93.
- Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz RA, Brito-Córdova GX, Gómez-Velasco D V, López-Rocha MJ, et al. Non-nutritive sweeteners: Evidence on their association with metabolic diseases and potential effects on glucose metabolism and appetite. *Rev Invest Clin*. 2017;69(3):129-38.
- Rogers PJ. The role of low-calorie sweeteners in the prevention and management of overweight and obesity: Evidence v. conjecture. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(3):230-8.
- 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.
- Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ*. 2017;189(28):E929-39.
- Tordoff MG, Alleva AM. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *Am J Clin Nutr*. 1990;51(6):963-9.
- Raben A, Vasilaras TH, Möller AC, Astruo 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;76:721-9.
- Vázquez-Durán M, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Cano-García Á, Téllez-Olvera L, Keirns-Davis C. A randomized control trial for reduction of caloric and non-caloric sweetened beverages in young adults: effects in weight, body composition and blood pressure. *Nutr Hosp*. 2016;33(6):1108-15.

49. Madjd A, Maoira AT, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, Farshchi HR. Effects on weight loss in adults of replacing diet beverages with water during a hypoenergetic diet: a randomized, 24-wk clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1305-12.
50. Peters JC, Wyatt HR, Foster GD, Pan Z, Wojtanowski AC, Vander Veur SS, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss during a 12-week weight loss treatment program. *Obesity.* 2014;22(6):1415-21.
51. Blackburn GL, Kanders BS, Lavin PT, Keller SD, Whatley J. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short- and long-term control of body weight. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2):409-18.
52. Tate DF, Turner-McGrievy G, Stevens J, Erickson K, Polzien K, Diamond M, et al. Replacing Caloric Beverages With Water or Diet Beverages For Weight Loss in Adults: Results of a 6-Month Randomized Controlled Trial. *Am Clin Nutr.* 2011;555-63.
53. Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: A 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):283-9.
54. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Cordova GX, Diaz RAG, Valentin DV, Almeda-Valdes P. Effects of the non-nutritive sweeteners on glucose metabolism and appetite regulating hormones: Systematic review of observational prospective studies and clinical Trials. *PLoS One.* 2016;11(8):1-17.
55. Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr.* 2014;112(5):725-34.
56. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, 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.
57. 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.
58. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;8822-33.
59. Nichol AD, Holle MJ, An R. Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: A systematic review and meta-Analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(6):796-804.
60. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, et al. Nonnutritive Sweeteners: Current Use and Health Perspectives. *Circulation.* 2012;126(4):509-19.
61. Rulis AM, Levitt JA. FDA'S food ingredient approval process. Safety assurance based on scientific assessment. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009;53(1):20-31.
62. Lohner S, Toews I, Kuellenberg de Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(11).
63. Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Carson JA, Després JP, Hu FB, et al. Low-Calorie Sweetened Beverages and Cardiometabolic Health: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(9):e126-40.