

Norma Aurora Stephens-Camacho^{1*}; Santiago Valdez-Hurtado²; Guillermo Lastra-Zavala³;
Lucía Irene Félix-Ibarra⁴

Resumen

Antecedentes: la función principal de los edulcorantes no nutritivos es proveer al consumidor un producto dulce sin la carga calórica del azúcar. El consumo de edulcorantes no nutritivos se relaciona con alteraciones en el ADN, con apoptosis y con la síntesis de precursores de cáncer. Además, su consumo también se relaciona recientemente con un incremento de tejido adiposo. **Objetivo:** analizar el efecto de los edulcorantes no nutritivos a largo plazo, evaluando el riesgo de estos compuestos. **Materiales y métodos:** búsqueda en bases de datos, PubMed, SciELO y Redalyc, y análisis de bibliografía relacionada con efectos tóxicos y metabólicos del consumo de edulcorantes no nutritivos. **Resultados:** el consumo de estos edulcorantes presentó efectos citotóxicos en diferentes modelos de estudio. Parece existir una relación con el incremento en la síntesis de tejido adiposo, que provoca obesidad y enfermedades derivadas. Los edulcorantes sintéticos fueron los que presentaron más alteraciones citotóxicas, mientras que edulcorantes naturales, a excepción de los esteviósidos, no presentaron efectos adversos. Múltiples investigaciones explican el efecto del consumo de estos edulcorantes en el metabolismo y los efectos citotóxicos. **Conclusiones:** el tema de edulcorantes es controversial, por ello la información recopilada en esta revisión busca proporcionar un panorama que ayude a comprender la respuesta a nivel celular y metabólico sobre su consumo.

Palabras clave: edulcorante no nutritivo, edulcorante, toxicidad, efectos adversos, diabetes mellitus.

1* Autor de correspondencia. Magíster en Ciencias. Ingeniera bioquímica. Universidad Estatal de Sonora. Navojoa-México. aurorastephenscamacho@gmail.com

2 Doctor en Ciencia y Tecnología de los Alimentos. Químico. Biólogo. Universidad Estatal de Sonora. Navojoa-México. santiago.valdez@ues.mx

3 Magíster en Nutrición Clínica. Universidad Estatal de Sonora. Navojoa-México. memo07m@hotmail.com

4 Magíster en Nutrición Clínica. Universidad Estatal de Sonora. Navojoa-México. luciafexib@gmail.com

Cómo citar este artículo: Stephens-Camacho NA, Valdez-Hurtado S, Lastra-Zavala G, Félix-Ibarra LI. Consumo de edulcorantes no nutritivos: efectos a nivel celular y metabólico. *Perspect Nutr Humana*. 2018;20:185-202. DOI: 10.17533/udea.penh.v20n2a06



Consumption of Non-nutritive Sweeteners: Cellular and Metabolic Effects

Abstract

Background: The primary function of non-nutritive sweeteners is to provide the consumer with a sweet product without the caloric load of sugar. The consumption of non-nutritive sweeteners is related to alterations in DNA, apoptosis, and the synthesis of cancer precursors. Recently, its consumption has been related to an increase in adipose tissue.

Objective: To analyze the effect of long-term consumption of these sweeteners and evaluate the risk of these related factors. **Materials and Methods:** Pubmed, Scielo and Redalyc database search and analysis of references related to toxic and metabolic effects of consumption of non-nutritive sweeteners. **Results:** The consumption presents cytotoxic effects in different study models. There appears to be a relationship with an increase in synthesis of adipose tissue, which causes obesity and derived diseases. Synthetic sweeteners have the most cytotoxic alterations, whereas natural sweeteners, except steviol glycosides, do not present adverse effects. Multiple investigations explain the impact of non-nutritive sweetener consumption on metabolism and related cytotoxic effects. **Conclusion:** The issue of sweeteners is controversial; therefore the information compiled in this review seeks to provide a panorama that helps understand the cellular and metabolic level responses of their consumption.

Keywords: Non-nutritive sweeteners, sweetening agents, toxicity, adverse effects, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

Edulcorantes: definición y consumo

Los azúcares son moléculas cuya característica principal es el aporte de energía y de sabor dulce a los alimentos consumidos. Sin embargo, cuando se ingieren en exceso, esto conjugado con estilos de vida sedentarios, el excedente calórico se asocia con diversas alteraciones celulares que incrementan el riesgo del desarrollo de diabetes y otras enfermedades crónicas degenerativas que afectan la calidad de vida de los consumidores (1-3).

Debido al incremento de enfermedades relacionadas con el consumo de azúcares, la industria química y la ingeniería de alimentos se han enfocado en la búsqueda de sustancias que puedan proveer el sabor dulce, pero sustituyendo los efectos calóricos de los carbohidratos. Los productos generados para reemplazar el uso de carbohidra-

tos son conocidos como edulcorantes o sustitutos del azúcar (4).

Existen dos tipos de edulcorantes no nutritivos (ENN): artificiales, que son sintetizados químicamente, como sacarina, aspartame y sucralosa; y los de origen natural, como el esteviol, la taumatina y los compuestos mogrosídeos, todos derivados de plantas que presentan una elevada capacidad para conferir sabor dulce en contraste con el azúcar de mesa o sacarosa (5).

La sacarina es considerada el edulcorante más antiguo, fue sintetizada a principios de 1879 y presenta un poder edulcorante 300 veces mayor que el de la sacarosa. La ingesta diaria recomendada (IDR) de sacarina es de 0-15 mg/kg/día. Años después, se empezó a comercializar nuevos edulcorantes artificiales, como el ciclamato de sodio, sintetizado, en 1937, con una IDR menor (0-11 mg/kg/día) y un poder edulcorante bajo (30 a 50 veces más dulce que la sacarosa) (6). Por ello, para su uso debe ser mezclado con

sacarina para incrementar su poder edulcorante. El aspartame apareció en 1965 y su desventaja es que contiene fenilalanina, aminoácido que no puede ser metabolizado por personas con fenilcetonuria, lo que lo hace no apto para todos los consumidores; tiene un poder edulcorante de 150 a 200 veces más en relación con la sacarosa y su IDR recomendada no debe pasar de 40 mg/kg/día. El acesulfame de potasio, cuya IDR es de 0-15 mg/kg/día, se descubrió en 1967 y es hasta 200 veces más dulce que el azúcar común. La sucralosa tiene una IDR de 0-15 mg/kg/día, es 600-700 veces más dulce que el azúcar y de los edulcorantes artificiales es el de mayor consumo (6-8).

De los edulcorantes naturales, el más consumido es el derivado de la planta *Stevia rebaudiana* y tiene un poder edulcorante de hasta 300 veces más intenso que el azúcar de mesa. Se ha reportado que tiene efectos antihipertensivos y antihipoglucémicos (4). Otros edulcorantes de origen natural, como el Luo Han Guo y la taumatina, han sido utilizados en China y África desde tiempos ancestrales. Luo Han Guo es un extracto del fruto de la planta *Siraitia* o *Momordica grosvenori*, que tiene un poder edulcorante 300 veces mayor que la sacarosa. Las moléculas encargadas de proveer el sabor dulce se conocen como mogrosidos, principalmente los mogrosidos de tipo III, IV y el V son los que están involucrados con el aporte del sabor dulce (9).

Por otro lado, la taumatina se considera un ENN natural de carácter proteico. Esta proteína es extraída de la pulpa del fruto conocido como *katemfe* o *kekerenfe* (*Thaumatococcus daniellii* Benth), originario de África, clasificado como el fruto más dulce descrito a la fecha. Tiene un poder edulcorante más potente que los edulcorantes anteriores; al ser 2500 veces más dulce

que la sacarosa, su IDR está entre 0,3-3,0 g/día (10,11).

El consumo de la mayoría de los edulcorantes está regulado por organizaciones como la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) el Codex Alimentario y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) (12,13), debido a que, como cualquier aditivo de alimentos, su administración y consumo deben ser controlado para la seguridad de los consumidores. Actualmente, existe cierta polémica sobre la seguridad en el consumo de ENN (14-16). Se han reportado daños a nivel de ADN o daño citotóxico en líneas celulares de cáncer de colon, de páncreas y de seno, derivado del uso de algunos edulcorantes sintéticos (17-21). A su vez, existen reportes que sostienen no haber encontrado ningún tipo de alteración celular o relación con cáncer debido a su ingesta (22). Sin embargo, un punto de consenso en ambos tipos de investigación es la necesidad de profundizar en el efecto de los ENN en la salud del consumidor.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de literatura sobre el efecto de los diversos tipos de edulcorantes a nivel metabólico y citotóxico, mediante el uso de librerías electrónicas como Pubmed, Redalyc y SciELO, utilizando los términos de búsqueda “Edulcorantes No Nutritivos”, “Efectos Consumo Edulcorantes” y “Metabolismo y Edulcorantes”. Las búsquedas se realizaron en inglés y en español. Se utilizó bibliografía de preferencia de los últimos cinco años en adelante; sin embargo, no se descartaron publicaciones previas, que pudieran sustentar el presente trabajo. Se estructuró un marco referencial de 120 bibliografías, de las cuales, para los fines de esta revisión, se utilizaron 94. Se excluyeron artículos o publicaciones no relacionados con la temática de interés.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Seguridad e inocuidad de los edulcorantes

Edulcorantes artificiales

Sacarina. En Estados Unidos y Canadá, en los años setenta, la sacarina se retiró del mercado debido a estudios que indicaban su poder carcinogénico en ratas que consumían cantidades entre 5,0 y 7,5 % de sacarina, en relación con su dieta, durante 1-5 años (23,24). Otra investigación reportó incidencia de cáncer de vejiga, también en ratas; sin embargo, el efecto no se le atribuyó en específico al edulcorante, por lo tanto, la FDA volvió a permitir su comercialización para consumo en adultos y niños cuidando la ingesta hasta 5 mg/kg/día (25). En México, su consumo y venta están permitidos y es uno de los principales edulcorantes consumidos (26).

En estudios enfocados en evaluar daño al ADN (*Comet Assay Protocols*), se ha reportado que la sacarina en concentraciones de 1,25 hasta 5 ppm está relacionada con un efecto genotóxico en linfocitos de humanos (27). Otros estudios en ratas indican que una dosis única de 1000 mg/kg generó daños en cromosomas de células de ovario y pulmón, inclusive alteraciones del ADN en células de colon tres horas después de su ingesta. Según los autores de estos estudios, la dosis letal media, reportada en ratas, es de 2000 mg/kg, cantidad fácilmente contenida en dos sobres de ENN comercial (27,28). A su vez, en líneas celulares de humanos, se presentó daño en células de colon (Caco2) y en células renales (HEK-293), siendo más afectadas las células de colon, en las que se presentaron daños morfológicos y disminución proliferativa en concentraciones por encima de 10 mM del edulcorante (29,30). El efecto de la sacarina también se ha estudiado en múltiples modelos como *Drosophila melanogaster* (mos-

ca de la fruta), probando el efecto genotóxico en concentraciones de 50-200 mM (31); en ratones y hámster (50 a 200 mg/kg), con efectos a nivel de ADN (17); y en monos y humanos, en concentraciones de 1 a 5 ppm, con daño en linfocitos (27). Sin embargo, en la mayoría de las investigaciones en diversos modelos de estudio, en los que se han utilizado dosis por encima de la ingesta recomendada, se han reportado tanto efectos nulos como adversos, provocando una opinión dividida sobre su seguridad para la salud humana (32).

Aspartame. Al momento de ser metabolizado, el aspartame se descompone en tres compuestos orgánicos: fenilalanina (50 %), ácido aspártico (40 %) y metanol (10 %), dos de ellos tóxicos para las células del cerebro (33). La fenilalanina, generalmente, es metabolizada en el hígado a tirosina mediante la enzima fenilalanina hidroxilasa. En personas que carecen de esta enzima, quienes tienen la enfermedad fenilcetonuria, no es recomendable el consumo de este edulcorante, debido a que no pueden metabolizar correctamente el aminoácido y su acumulación conlleva un daño neurológico, retraso global y discapacidad intelectual. También se ha relacionado con el síndrome de discinesia tardía, en el cual el paciente presenta movimientos musculares involuntarios, debido a la acumulación de fenilalanina (34).

El exceso de fenilalanina y ácido aspártico afectan el transporte de nutrientes al cerebro, lo que se ve reflejado en una disminución de la dopamina y la serotonina, afectando la función de los astrocitos y provocando hiperexcitabilidad de las neuronas (33). También se favorece la acumulación de glutamato, lo que conlleva una toxicidad y degeneración celular en el cerebro (35,36). Otros autores reportan que cantidades como 5,65 mg/kg de peso (vía subcutánea) o 1000 mg/kg (vía oral) en ratones conducen a efectos adversos en la memoria y en la capacidad de retención (35,37). Ade-

más, Ashok et al. (19) reportaron que el consumo de la IDR (40 mg/kg/día) de aspartame durante 90 días genera acumulación de especies reactivas de oxígeno, provocando un estado de estrés oxidativo que conlleva una señalización de apoptosis en el cerebro y en el hígado de ratas.

En lo que respecta a otros efectos adversos, existen estudios en los cuales se ha demostrado que este edulcorante presenta actividad genotóxica en células de médula ósea de ratones (17). Así mismo, Cernuda et al. (23) demostraron que una suplementación de 0 hasta 100,000 ppm de aspartame en ratones estaba relacionada con una neoplasia en linfocitos.

A su vez, el consumo de aspartame se relacionó con una condición de dolor crónico conocida como fibromialgia. Esto se comprobó con dos casos de pacientes entre 47 y 50 años de edad diagnosticados con esta enfermedad, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés), quienes consumían 160 mg/día de aspartame y dejaron de presentar los síntomas de fibromialgia luego de retirar este edulcorante de la dieta (38).

De acuerdo con Demir et al. (39), al probar el efecto de ENN artificiales como sucralosa, acesulfame K, sacarina y aspartame, en células somáticas de *Drosophila melanogaster*, solo el aspartame presentó efectos genotóxicos, causando un incremento de clones mutantes en el ensayo cometa de ADN.

El consumo diario recomendado para aspartame no debe exceder los 40 mg/kg, debido a que se han reportado efectos adversos a nivel celular, que ocasionan daño hepático, apoptosis celular y alteración en la expresión de genes con función neuromuscular como la acetilcolinesterasa (AChE) (20,33). Además, existen reportes de efectos adversos en el

uso de este edulcorante, aun al consumirlo dentro del rango seguro (33,40).

Sucralosa. La sucralosa se encuentra presente en la mayoría de las bebidas y alimentos procesados. Por ello, en relación con los ENN artificiales, es la de mayor consumo. La sucralosa se elimina principalmente por vías urinarias y heces fecales, y el 85 % de esta no es metabolizada (41). Las investigaciones realizadas a la fecha concuerdan en que el consumo por encima de la IDR (5 mg/kg/día) de sucralosa es seguro (42,43). Sin embargo, se ha presentado evidencia que cuestiona la seguridad de este edulcorante, demostrando que a largo plazo puede tener efectos adversos, desde dolores de cabeza agudos hasta daño tisular e inflamación hepática (16,44).

El efecto más leve de la sucralosa es como desencadenante de migrañas; existen casos clínicos en los que el consumo de sucralosa ha provocado episodios agudos de migraña en consumidores después de haber ingerido bebidas endulzadas o en alimentos preparados con el edulcorante. En estos casos clínicos se describe al edulcorante como “disparador” de la cefalea, al consumir bebidas *light*, pero sin especificar las concentraciones en el producto (18,45-47).

Abou-Donia et al. (48) reportaron un incremento de 2,1 veces en la expresión del gen del citocromo P-450 y de la glicoproteína-P en ratas a las que se les había suministrado sucralosa. Con ello, sugieren que el consumo del edulcorante puede incrementar la expresión de genes involucrados en procesos de desintoxicación celular. Además de la expresión de estos genes, su consumo también se asocia con alteraciones en la microbiota intestinal.

Tovar et al. (49) evaluaron diferentes concentraciones de ENN como sucralosa, aspartame y esteviol (1,8-6,7 mg/kg/día por 6 semanas) en ra-

Edulcorantes no nutritivos: efectos de consumo

tones alimentados vía oral. En los resultados, no se encontró diferencia significativa entre los tratamientos y el control; sin embargo, en otro estudio realizado por Bian et al. (44), concentraciones de 0,1 mg/mL de sucralosa equivalentes a la IDR describen una alteración de la microbiota intestinal que desencadenó una inflamación crónica en el hígado de los ratones, por lo que no descartan un efecto adverso, aun consumiendo las cantidades permitidas de 5 mg/kg/día.

Por otro lado, Magnuson et al. (50) expusieron una serie de investigaciones en las que concuerdan en que el consumo de sucralosa es seguro, al no encontrar en la literatura evidencia suficiente para demostrar toxicidad, daño celular, alteración de ADN, ni en humanos ni en animales. Por ello, los autores ponen en duda los reportes en los cuales se demuestra el efecto adverso del consumo de este edulcorante.

Recientemente, se reportó que la sucralosa suplementada en la dieta de niños permanecía por más tiempo en el torrente sanguíneo antes de ser metabolizada. A la fecha, no se han descrito los efectos que pudiera desencadenar este proceso, incluso los autores sugieren que es necesario indagar más en el efecto clínico que esto provoca (51).

En la tabla 1, se resumen los datos más relevantes de los ENN de origen artificial, así como los efectos publicados sobre su consumo.

Edulcorantes naturales

Glucósidos de esteviol (Stevia®). El edulcorante Stevia® es obtenido del extracto de la planta *Stevia rebaudiana*, oriunda de Sudamérica, se caracteriza por una composición de al menos ocho glucoterpenoides (isosteviol, esteviósidos, etc), seis tipos de rebaudiósidos (A,B,C,D,E,F) y en menor proporción dulcósidos y biósidos de esteviol que en conjunto le confieren la propiedad edulcorante (52,53).

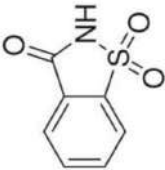
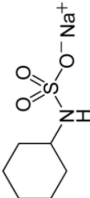
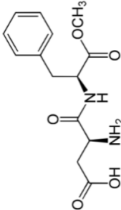
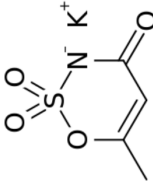
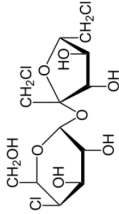
En la bibliografía son pocos los estudios encontrados en los que se evidencien efectos tóxicos de este edulcorante; sin embargo, los más recientes en este aspecto indican el uso de esteviósidos como terapia anticancerígena, al ser probadas concentraciones de 1,25 a 5 µM en líneas celulares de cáncer de colon (HT-29) y de seno (MCF-7), y al haber observado que producen apoptosis celular y antiproliferación, al incrementar la actividad de las caspasas y especies reactivas de oxígeno (54).

Los esteviósidos se han catalogado como agentes antioxidantes, antiinflamatorios, antihipertensivos y reguladores de niveles de glucosa en sangre (55,56). Las investigaciones en el 2015 afirmaban que el consumo de este edulcorante no presentaba ningún riesgo para la salud, aun en combinación con otros fármacos como la metformina (57).

Otra de las características importantes que presentan los esteviósidos es su capacidad de controlar los niveles de insulina en pacientes diabéticos. Estudios en ratas con diabetes inducida, tratadas con hojas de estevia y extracto de polifenoles, disminuyeron los niveles de glucosa, incrementaron la sensibilidad a la insulina después de cuatro semanas y además presentaron un efecto antioxidante (58,59).

Desde su comercialización, los derivados de la estevia han sido objeto de muchos estudios en los que la mayoría indican que su consumo es seguro, tanto en bebidas como en productos procesados a temperaturas no mayores a 200 °C, como los horneados, esto debido a su estabilidad térmica y poca susceptibilidad a alteraciones químicas (60,61). Generalmente, el consumo seguro de este edulcorante es en forma de derivados de la planta. Hasta hoy, el consumo de la hoja no está aprobado por la FDA, ya que, se cree, pudiera tener efectos adversos en riñones, sistema circulatorio y aparato reproductor (62).

Tabla 1. Características químicas y efectos de consumo de ENN artificiales

Nombre	Fórmula química	Estructura química	IDR mg/Kg/día	Código alimentario	Fecha de síntesis	*Poder edulcorante	Efecto
Sacarina	$C_7H_5NO_3S$		0-15	E954	1879	300	Daño Genotóxico Daño celular
Ciclamato de sodio	$C_8H_{12}NNaO_3S$		0-11	E952	1937	30-50	Atrofia testicular. Cáncer de vejiga
Aspartame	$C_{14}H_{18}N_2O_5$		40	E951	1965	150-200	Fenilcetonuria Aumento de ERO's Patologías del sistema nervioso
Acetilulfame K	$C_4H_4KNO_4S$		0-15	E950	1967	200	Cefaleas Depresión Cáncer
Sucralosa	$C_{12}H_{19}Cl_3O_8$		0-15	E955	1976	600-700	Cefalea Alteración de microbiota intestinal Apoptosis Resistencia a insulina

* En comparación con el azúcar común (sacarosa).

Luo Han Guo/ Luo Han Kuo (mogrósidos). El fruto de la planta conocida como *Siraitia/Momórdica grosvenori* se conoce como el fruto del monje y sus compuestos presentan una capacidad edulcorante 250 veces mayor que la sacarosa y los demás edulcorantes artificiales. Los responsables de esta característica se conocen como mogrósidos, los cuales pertenecen a la familia de Triterpenoides y están clasificados de acuerdo con su capacidad de dulzor (63). Los mogrósidos III y IV presentan funciones atenuantes contra fibrosis hepática en ratones, mediante la activación de rutas metabólicas inmunológicas como los receptores tipo Toll 4 (TLR4), así como también efectos en la reducción de fibrosis pulmonar (64,65). En lo que respecta a su toxicidad, Qin et al. (66) no reportaron efecto negativo en perros que estuvieron 90 días bajo consumo de la marca comercial de este edulcorante, con una concentración máxima de 3000 mg/kg/día. De la misma forma, Jin et al. (2007), como parte de un estudio de toxicidad del extracto de la planta, reportaron que no existen efectos adversos por el consumo de este extracto. El análisis se realizó en ratas Wistar-Hannover, que consumieron por 13 semanas entre 2550 mg/kg/día y hasta 3200 mg/kg/día (67). El mogrósido V también presenta poder edulcorante y se ha relacionado con propiedades antidiabéticas, antitumorales, antiinflamatorias y antioxidativas (68). En marzo de 2017, la FDA publicó un reporte en el que lo calificaba como Generalmente Reconocido como Seguro (categoría GRAS); sin embargo, el Codex Alimentario todavía no lo considera inocuo y su consumo aún sigue estando en evaluación por comités de la FAO y de la OMS (69).

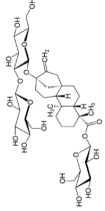

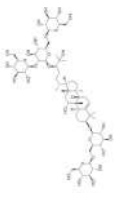
Taumatina. De igual forma que el Luo Han Guo, la taumatina remonta su uso a la época prehispánica, siendo utilizada por las tribus endémicas como endulzante en vinos y bebidas amargas (70). Hoy en día, su uso es común en industrias de alimentos como la confitería, en específico, en la producción de chocolates bajos en calorías (71). La taumatina

es un edulcorante de carácter proteico proveniente del fruto del árbol *Thaumatococcus daniellii* (kate-mfe), que es 2000 veces más dulce que la sacarosa. Es una mezcla de proteínas conocidas como taumatina I y taumatina II (70) y en menor proporción las taumatinas a, b y c (11). A pesar de ser la taumatina de origen proteico, está clasificada como edulcorante no calórico porque la cantidad necesaria para endulzar los alimentos es mínima; por lo tanto, el aporte energético en los alimentos es banal (72). La taumatina tiene la capacidad de enmascarar sabores amargos o astringentes de los alimentos, por este motivo se utiliza en combinación con otros edulcorantes naturales como la estevia, que se caracteriza por dejar un sabor amargo después de consumirlo (73). La ingesta diaria de la taumatina no está establecida, pero se maneja un rango no mayor de 0,3- 3 g/día en un adulto con un peso promedio de 75 kg y no se ha reportado toxicidad en su consumo (10,11,72). En la tabla 2 podemos observar de forma concreta características principales de ENN de origen natural, efectos derivados de su consumo, clasificación y estructura química.

Problemática actual del consumo de ENN

Uno de los problemas actuales en salud pública más importante es la diabetes, tanto a nivel nacional como a nivel internacional (74). Se estima que en 2015 la diabetes fue la causa directa de 1,6 millones de muertes. En el mundo, actualmente 425 millones de personas son afectadas por diabetes y, según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030 (75,76). En México, alrededor de 5,5 millones de personas padecen esta enfermedad, que se caracteriza por un incremento en los niveles de azúcar en el torrente sanguíneo y puede estar conjugada con una resistencia o deficiencia de insulina, lo cual provoca que los niveles de glucosa en sangre no se normalicen y permanezcan en el torrente sanguíneo alterando las funciones celulares (26).

Tabla 2. Características químicas y efectos de consumo de ENIN de origen natural

Nombre	Fórmula química	Estructura química	IDR mg/Kg/día	Código alimentario	Fecha de uso	*Poder edulcorante	Efecto
Glucósidos de esteviol	$C_{38}H_{60}O_{18}$		0,3- 3	E960	2008	300	Incrementa actividad de caspasas Formación de EROs Apoptosis Antiinflamatorio Antihipertensivo
Taumantina	$C_{101}H_{142}N_2O_{26}$		0,3- 3	E957	1979	2500	Laxante Enmascara sabores amargos
Mogrosidos III y V	$C_{60}H_{102}O_{295}$		†NR	Sin clasificar	2011	300	No hay reporte de efectos adversos Propiedades antiinflamatorias, antihipertensivas, antitumorales y anti oxidativas

*En comparación con el azúcar común (sacarosa). † No Reportado.

De la diabetes derivan problemas de salud graves como ceguera, insuficiencia renal, cardiopatías, pérdidas de extremidades y enfermedades del sistema circulatorio que merman la expectativa de vida de quien la padece. A pesar de los esfuerzos gubernamentales y de salud, en materia de control, poco se ha logrado, ya que son cada vez más los casos de incidencia (77,78); se ha comprobado que en la mayoría de los casos esta enfermedad deriva de malos hábitos de alimentación y una ingesta excesiva de calorías (79).

Como una alternativa para disminuir estos índices de diabetes y sus derivados, la industria de alimentos ha buscado disminuir la ingesta de azúcares y calorías utilizando edulcorantes de origen natural o sintetizados químicamente (4). Sin embargo, desde su comercialización, siempre ha sido controversial la seguridad de su consumo. Además de los problemas citotóxicos a nivel de ADN y celular, recientemente el consumo de estos edulcorantes se ha relacionado con alteraciones metabólicas que impactan en la prevalencia de obesidad y enfermedades derivadas. Diversos estudios en humanos y modelos murinos han demostrado una asociación entre el consumo de ENN y una ganancia de peso, generación de tejido adiposo y alteraciones de la insulina, que pueden derivar en obesidad y diabetes (4,80-84).

La controversia sobre los efectos del consumo de ENN se fundamenta en la diversidad de estudios realizados, en humanos y en ratones, en los que se demuestra científicamente efectos adversos, o la ausencia de estos. En niños y adolescentes, suplementados con bebidas dietéticas, Brown et al. (80) reportaron ganancia de peso, sin embargo, los autores también evidenciaron otros estudios en los cuales no se comprueba dicho efecto. Otro estudio reportó que el uso de sucralosa en suplementos nutricionales para diabéticos no presenta ninguna alteración a nivel de glucosa e insulina, lo

que demuestra que son aptos para el consumo de pacientes diabéticos (85). Por otro lado, Pepino et al. (86) demostraron que una carga de 48 mg de sucralosa en personas obesas dio como resultado picos de insulina y glucosa más altos, en comparación con una carga normal de glucosa, sugiriendo que la sucralosa afecta la respuesta glucémica, lo que estimula la secreción de insulina. Por lo tanto, su consumo no se considera adecuado en personas con obesidad (86).

Al parecer, uno de los principales problemas que provoca el consumo de ENN es la ausencia del aporte energético. Se cree que el organismo realiza una compensación calórica que se ve reflejada en el incremento de la lipogénesis y por consiguiente un aumento en el tejido adiposo (84).

Todo esto indica que el consumo de ENN presenta muchas más afectaciones a nivel celular y metabólico que beneficios (ver Tabla 3), poniendo en duda si realmente el consumo de estos aditivos es la herramienta más adecuada para el control de diabetes y obesidad derivada de un consumo excesivo de calorías (45,49,87).

Efectos metabólicos de los ENN

Los edulcorantes presentan un mecanismo de reconocimiento muy específico que permite iniciar la señalización al cerebro y generar la respuesta a la presencia del sabor dulce que los caracteriza. Una vez que el edulcorante se consume, en la boca existen dos tipos de receptores que inician la cascada de señalización en respuesta a su consumo. Estos receptores se conocen como TR (*Taste Receptor*) y los responsables de detectar el sabor dulce son T1R2 y T1R3, ambos acoplados a una proteína-G. Estos receptores se caracterizan por tener diferentes sitios de unión y reconocimiento para los edulcorantes y para inhibidores del receptor (88). La estructura del receptor está compuesta

por un dominio extramembranal conocido como Venus flytrap (VFT), siete sitios transmembranales y el dominio de amino terminal con varias cisteínas que le confieren la interacción interdominio. Es en el dominio VFT donde la mayoría de los edulcorantes tienen su sitio de unión. Sin embargo, edulcorantes más simples pueden unirse a los sitios transmembranales (89). Estos receptores se han encontrado en células epiteliales de boca y recientemente en el intestino delgado. Parte de su función es permitir la liberación de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 por sus siglas en inglés) y de polipéptido inhibidor gástrico (GIP) en el intestino delgado; ambos péptidos permiten la liberación de transportadores de glucosa que, como respuesta a la ingesta del azúcar, normalizan los niveles de glucosa en sangre. También están involucrados en procesos

como vaciamiento gástrico, movilidad intestinal y en la ingesta de alimentos principalmente como control de apetito (89).

Se ha descrito que la ingesta calórica que promueve el consumo de edulcorantes podría relacionarse con la respuesta evolutiva del consumo de glucosa y la detección por los receptores del sabor dulce. El cerebro reconoce la ingesta de glucosa con el sabor dulce que la caracteriza y el organismo se prepara para un suministro de energía; sin embargo, cuando se utiliza el edulcorante que solamente posee el sabor dulce, el organismo, al no recibir las calorías esperadas, tiende a compensar la ingesta calórica con un incremento en el apetito (90). Lo anterior ocasiona un aumento de tejido adiposo y por ende un incremento en el peso del consumidor (23).

Tabla 3. Efectos de los ENN *in vivo* e *in vitro* en diferentes modelos de estudio

Edulcorante	Modelo de estudio	Efecto	Ingesta	Referencia
	Ratas	Carcinogénesis	5,0-7,5 % dieta	(24)
	Linfocitos humanos	Daño ADN	1,25-5,0 ppm	(27)
	Ratones	Daño ADN	1000 mg/kg	(28)
Sacarina	Líneas celulares Colon y riñón	Daño en proliferación celular	>10 mM	(29)
		Fragmentación de ADN		
	Drosophila	Genotoxicidad	50-200 µM	(31)
	Ratones y hámster	Genotoxicidad	50-200 mg/kg	(17)
	Ratones	Alteración de memoria Capacidad de retención	5,65 mg/kg subcutáneo	(35)
Aspartame	Rata	Estrés oxidativo	40 mg/kg/día	(20)
	Ratones	Neoplasia en linfocitos	100000 ppm	(22)
	Humanos	Fibromialgia	160 mg/día	(38)
Sucralosa	Ratones	Inflamación del hígado.	0,1 mg/ml	(44)
Esteviosídeos	Líneas celulares de humano	Apoptosis Antiproliferación	0,5-5 µM	(54)

Se ha demostrado que el consumo de ENN se relaciona con el incremento de la distribución de grasa corporal. Tovar et al. (49) comprobaron que en ratas machos Sprague-Dawley se alteraba la distribución del tejido adiposo al incrementar la

cantidad de grasa en epidídimo, estas ratas consumieron por 13 semanas bebidas endulzadas con aspartame (6-20 mg/Kg/día), iniciando con concentraciones por debajo de lo permitido por la FDA (50 mg/kg/día). Esto coincide con lo reporta-

do en 2009 por Olsen et al. (91), quienes evidenciaron una relación del consumo cotidiano de bebidas endulzadas con aspartame y un incremento en la obesidad de los consumidores. Este efecto se puede interpretar como una respuesta del organismo ante episodios de incremento de apetito, ya que se ha visto que el consumo de estos edulcorantes activa una cascada de señalización debido a la palatabilidad de los mismos (91). La respuesta natural a la presencia de sabor dulce es esperar un aporte energético y, al no estar presentes las calorías esperadas, el organismo sufre una descompensación calórica, misma que debe de ser remediada con un incremento en el apetito. Sin embargo, de manera interesante, la respuesta no se presenta después de una ingesta de edulcorante vía nasogástrica o encapsulada; al no estimular los receptores TR presentes en la cavidad oral, la respuesta de compensación calórica no se presenta y, por lo tanto, los episodios de hambre no se presentan (7,8). Generalmente, esta respuesta o estimulación causada por los edulcorantes no calóricos prepara al tracto digestivo para recibir la carga de nutrientes. Diversas investigaciones afirman que el uso continuo de edulcorantes puede alterar la respuesta provocando una disminución del efecto termogénico de los alimentos, lo que provoca una compensación calórica en la que el organismo detecta una ingesta menor de calorías y opta por almacenar las calorías de comidas subsecuentes produciendo una ganancia de peso (87).

Otro aspecto negativo del consumo de ENN en el metabolismo es la generación de una intolerancia a la glucosa. Suez et al. (83) comprobaron en pacientes diabéticos que el consumo de edulcorantes como sucralosa, aspartame y sacarina, presentes en bebidas endulcoradas, afectaba la microbiota intestinal provocando una disbiosis y una consecuente alteración de la glucosa sanguínea. De los tres ENN que probaron, la sacarina mostró los valores más pronunciados, en cuanto a la

alteración de glucosa y disbiosis en la microbiota intestinal, utilizando dosis correspondientes a la IDR aceptada por la FDA. Estos resultados fueron corroborados por Chaudhary (92), este autor reportó que el consumo del aspartame en pacientes diabéticos incrementa la síntesis de radicales libres, favoreciendo un estado de estrés oxidativo. El estrés oxidativo impacta negativamente la microbiota intestinal afectando la función del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que provoca alteraciones de la insulina, creando resistencia o disminuyendo sus niveles. Y se sabe que la resistencia a la insulina es parte de la sintomatología que acompaña la pandemia mundial que afecta a la población: la diabetes.

En los últimos años se han reportado investigaciones que sugieren que el uso y el consumo de edulcorantes han fallado en la disminución del padecimiento de la diabetes, y muchos ENN aún están en debate por falta de datos consistentes sobre su uso en personas diabéticas (83,93,94).

CONCLUSIONES

A pesar de la abundante información respecto a ENN, aun avalados por instancias internacionales, la inocuidad, los efectos citotóxicos y la seguridad en consumo son controversiales. La información recopilada en esta revisión deja en claro la necesidad de estudios de mayor profundidad, que clarifiquen el efecto citotóxico de los ENN a largo plazo y el impacto metabólico en quien los consume. Mucha de la información recabada indica que los efectos citotóxicos están más relacionados con el consumo de edulcorantes artificiales como la sacarina, el aspartame y la sucralosa, mientras que los efectos metabólicos están relacionados con el consumo de ambos.

La mayoría de las investigaciones realizadas para ENN han sido con ratones o líneas celulares, muy

pocas en humanos y de manera *in vivo*, lo que ha generado la polémica que acompaña al consumo de estos aditivos. Muchos de estos estudios han utilizado concentraciones muy por encima de las cantidades permitidas por la FDA. Sin embargo, otros estudios evidencian efectos tóxicos y alteraciones metabólicas en concentraciones por debajo de lo estipulado por estas instancias. Inclusive, el consumo prolongado de edulcorantes muchas veces no es percibido por el consumidor, por lo que las cantidades de ingesta pudieran estar por encima de lo reglamentado. Por lo anterior, es posible que el consumo de edulcorantes no calóricos por lapsos muy prolongados cause efectos adversos, como los descritos en esta revisión, por lo

que consideramos que es sumamente importante escalar estudios en humanos y en concentraciones más reales, esto de acuerdo con el consumo verdadero de estos productos, presentes en casi todos los alimentos industrializados consumidos en la dieta habitual.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al doctor Jesús Alfredo Rosas-Rodríguez, responsable del Laboratorio de Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora Unidad Regional Sur, México, por su apoyo en la revisión de este artículo.

Referencias

1. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Andrews P, Lanaspa MA. Perspective: A Historical and scientific perspective of sugar and its relation with obesity and diabetes. *Adv Nutr An Int Rev J.* 2017;8(3):412-22. DOI: 10.3945/an.116.014654
2. Rodríguez-Burelo M del R, Avalos-García MI, López-Ramón C. Consumo de bebidas de alto contenido calórico en México: un reto para la salud pública. *Salud en Tabasco.* 2014;20(1):28-33.
3. Caravali-Meza N, Jiménez-Cruz A, Bacardí-Gascón M, Gómez-Miranda LM. Alto riesgo para la salud debido al consumo de bebidas y obesidad entre bachilleres de México. *Nutr Hosp.* 2015;31(5):2324-6. DOI: 10.3305/nh.2015.31.5.8729
4. Durán S, Córdón K, Rodríguez M del P. Edulcorantes no nutritivos, riesgos, apetito y ganancia de peso. *Rev Chil Nutr.* 2013;40(3):309-14. DOI: 10.4067/S0717-75182013000300014
5. Priya K, Mohan-Gupta VR, Srikanth K. Natural sweeteners: A complete review (PDF Download Available). *J Pharm Res.* 2011;4(7):2034-9.
6. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, 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. DOI: 10.2337/dc12-9002
7. García-Almeida JM, Ma Casado Fdez G, García Alemán J. Una visión global y actual de los edulcorantes. Aspectos de regulación. *Nutr Hosp.* 2013;28(4):17-31.
8. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms 1-3. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1-14. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26792
9. Fu L, Yang F, Liu X, Wang L, Chen B, Li L, et al. Cucurbitane glycosides from the fruit of *Siraitia grosvenori* and their effects on glucose uptake in human HepG2 cells in vitro. *Food Chem.* 2017;228:567-73. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.018
10. Alonso JR. Edulcorantes Naturales. *La Granja Rev Ciencias la Vida.* 2010;12(2):3-12.

Edulcorantes no nutritivos: efectos de consumo

11. Palacio-Vásquez E, Hurtado-Ibarbo J, Arroyave-Roa JD, Cardona-Caicedo M, Martínez-Girón J. Edulcorantes naturales utilizados en la elaboración de chocolate. *Biotechnol en el Sect Agropecu y Agroindustrial*. 2017;15(2):142-52. DOI: 10.18684/BSAA(15)142-152
12. OMS, FAO. Norma general para los aditivos alimentarios. CODEX STAN 192-1995. Codex Aliment; 2016.
13. Official Journal of the European Union. Regulation (EC) No 1333/2008 on food additives; 2008. [Internet]. [Citado julio de 2018]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1333&from=EN>
14. Brusick DJ. A critical review of the genetic toxicity of steviol and steviol glycosides. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(7):S83-91. DOI: 10.1016/j.fct.2008.05.002
15. Soffritti M, Belpoggi F, Degli-Esposti D, Lambertini L, Tibaldi E, Rigano A. First Experimental Demonstration of the Multi-potential Carcinogenic Effects of Aspartame Administered in the Feed to Sprague-Dawley Rats. *Environ Health Perspect*. 2006;114(3):379-85. DOI: 10.1289/ehp.8711
16. Schiffman SS, Abou-Donia MB. Sucralose revisited: Rebuttal of two papers about Splenda safety. Vol. 63, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 012;63(3):505-8. DOI: 10.1016/j.yrtph.2012.05.002
17. Bandyopadhyay A, Ghoshal S, Mukherjee A. Genotoxicity Testing of Low-Calorie Sweeteners: Aspartame, Acesulfame-K, and Saccharin. *Drug Chem Toxicol*. 2008;31(4):447-57. DOI: 10.1080/01480540802390270
18. Whitehouse CR, Boullata J, McCauley LA. The potential toxicity of artificial sweeteners. *AAOHN J*. 2008;56(6):251-9.
19. Ashok I, Sheeladevi R. Biochemical responses and mitochondrial mediated activation of apoptosis on long-term effect of aspartame in rat brain. *Redox Biol*. 2014;2:820-31. DOI: 10.1016/j.redox.2014.04.011
20. Ashok I, Sheeladevi R. Oxidant stress evoked damage in rat hepatocyte leading to triggered nitric oxide synthase (NOS) levels on long term consumption of aspartame. *J Food Drug Anal*. 2015;23(4):679-91. DOI: 10.1016/J.JFDA.2014.07.011
21. Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: Analysis of the research landscape. *Nutr J*. 2017;16(1):1-21. DOI: 10.1186/s12937-017-0278-x
22. Marinovich M, Galli CL, Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Aspartame, low-calorie sweeteners and disease: Regulatory safety and epidemiological issues. *Food Chem Toxicol*. octubre de 2013;60:109-15. DOI: 10.1016/j.fct.2013.07.040
23. Cernuda-Martínez JA, Fernández-García A. Los edulcorantes y su papel sobre el metabolismo humano. *RqR*. 2016;4(2):13-22.
24. Weihrauch MR, Diehl V. Artificial sweeteners - Do they bear a carcinogenic risk? *Ann Oncol*. 2004;15(10):1460-5. DOI: 10.1093/annonc/mdh256
25. Calzada-León R, Ruiz-Reyes ML, Altamirano-Bustamante N, Padrón-Martínez MM. Características de los edulcorantes no calóricos y su uso en niños. *Acta Pediatr Mex*. 2013;34(3):141-53.
26. Aguilar J. Edulcorantes artificiales. *Revista del consumidor*. 2004;58-61.
27. Zeynep F, Sifa T. Determination of the effects of some artificial sweeteners on human peripheral lymphocytes using the comet assay. *J Toxicol Environ Heal Sci*. 2014;6(8):147-53. DOI: 10.5897/JTEHS2014.0313
28. Sasaki YF, Kawaguchi S, Kamaya A, Ohshita M, Kabasawa K, Iwama K, et al. The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 2002;519(1-2):103-19. DOI: 10.1016/S1383-5718(02)00128-6
29. van Eyk AD. The effect of five artificial sweeteners on Caco-2, HT-29 and HEK-293 cells. *Drug Chem Toxicol*. 2015;38(3):318-27. DOI: 10.3109/01480545.2014.966381

30. Qurrat-ul A, Khan SA. Artificial sweeteners: safe or unsafe? *Recent Adv Endocrinol.* 2015;65(2):225-7.
31. Tripathy NK, Mishra R, Anandkumar A, Sahu GP. Lack of genotoxicity of saccharin and sodium saccharin studied in the *Drosophyla* wing spot and sex-linked recessive lethal tests. *Rev Int Contam Ambient.* 1994;10(2):89-98.
32. Jo JH, Kim S, Jeon TW, Jeong TC, Lee S. Investigation of the Regulatory Effects of Saccharin on Cytochrome P450s in Male ICR Mice. *Toxicol Res.* 2017;33(1):25-30. DOI: 10.5487/TR.2017.33.1.025
33. Choudhary AK, Pretorius E. Revisiting the safety of aspartame. *Nutr Rev.* 2017;75(9):718-30. DOI: 10.1093/nutrit/nux035
34. Belmont-MARTINEZ L, Fernandez-Lainez C, Ibarra-Gonzalez I, Guillen-López S, Monroy.Santoyo S, Vela-Amieva M. Evaluación bioquímica de la fenilcetonuria (PKU): del diagnóstico al tratamiento. *Acta Pediátrica México.* 2012;33(6):296-300.
35. Abdel-Salam OM, Salem NA, El-Shamarka ME, Hussein JS, Ahmed NA, El-Nagar ME. Studies on the effects of aspartame on memory and oxidative stress in brain of mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(15):2092-101.
36. Rycerz K, Jaworska-Adamu JE. Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurons. *Folia Neuropathol.* 2013;51(1):10-7. DOI: 10.5114/fn.2013.34191
37. Villareal LMA, Cruz RAM, Ples MB, Vitor RJS. Neurotropic effects of aspartame, stevia and sucralose on memory retention and on the histology of the hippocampus of the ICR mice (*Mus musculus*). *Asian Pac J Trop Biomed.* 2016;6(2):114-8. DOI: 10.1016/j.apjtb.2015.11.001
38. Ciappuccini R, Ansemant T, Maillefert J-F, Tavernier C, Ormetti P. Aspartame-induced fibromyalgia, an unusual but curable cause of chronic pain. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(6 Suppl 63):S131-3.
39. Demir E, Turna F, Aksakal S, Kaya B, Marcos R. Genotoxicity of different sweeteners in *Drosophila*. *Fresenius Environ Bull.* 2014;23(12C):3426-32.
40. Zafar T, Naik AB Q, Srivastavam V. Aspartame : Effects and Awareness. *MOJ Toxicol.* 2017;3(2):1-5. DOI: 10.15406/mojt.2017.03.00046
41. Rodero AB, Rodero LDS, Azoubel R. Toxicity of Sucralose in Humans: A Review. *Int J Morphol.* 2009;27(1):239-44. DOI: 10.4067/S0717-95022009000100040
42. Brusick D, Borzelleca JF, Gallo M, Williams G, Kille J, Wallace-Hayes A, et al. Expert Panel report on a study of Splenda in male rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009;55(1):6-12. DOI: 10.1016/j.yrtph.2009.06.013
43. Grotz VL, Munro IC. An overview of the safety of sucralose. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009;55:1-5. DOI: 10.1016/j.yrtph.2009.05.011
44. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. *Front Physiol.* 2017;8:487. DOI: 10.3389/fphys.2017.00487
45. Bigal ME. The association between migraine and obesity: Empty calories? *Cephalalgia.* 2012;32(13):950-2. DOI: 10.1177/0333102412455715
46. Bigal ME, Krymchantowski A V. Migraine Triggered by Sucralose - A Case Report. *Headache.* 2006;46(3):515-7. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00386_1.x
47. Patel RM, Sarma R, Grimsley E. Popular sweetener sucralose as a migraine trigger. *Headache.* 2006;46(8):1303-4. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00543_1.x
48. 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.* 2008;71(21):1415-29. DOI: 10.1080/15287390802328630

Edulcorantes no nutritivos: efectos de consumo

49. Tovar A, Navalta J, Kruskall L, Young J. The effect of moderate consumption of non-nutritive sweeteners on glucose tolerance and body composition in rats. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;42(11):1225-7. DOI: 10.1139/apnm-2017-0120
50. Magnuson BA, Roberts A, Nestmann ER. Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food Chem Toxicol*. 2017;106(Pt A):324-55. DOI: 10.1016/j.fct.2017.05.047
51. Sylvestry AC, Bauman V, Blau JE, Garraffo HM, Walter PJ, Rother KI. Plasma concentrations of sucralose in children and adults. *Toxicol Environ Chem*. 2017;99(3):535-42. DOI: 10.1080/02772248.2016.1234754
52. Gupta E, Purwar S, Sundaram S, Rai GK. Nutritional and therapeutic values of *Stevia rebaudiana*: A review. *J Med Plant Res*. 2013;7(46):3343-53. DOI: 10.5897/JMPR2013.5276
53. GSI. Glosario de Términos relacionados con la *Stevia*. Global *Stevia* Institute; 2017. [Internet]. [Citado febrero de 2018]. Disponible en <http://globalstevia institute.com/biblioteca-de-recursos-2/glosario-de-terminos-relacionados-con-la-stevia/>
54. Ren H-P, Yin X-Y, Yu H-Y, Xiao H-F. Stevioside induced cytotoxicity in colon cancer cells via reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase signaling pathways-mediated apoptosis. *Oncol Lett*. 2017;13(4):2337-43. DOI: 10.3892/ol.2017.5744
55. Pallarés Á, Carrasco G, Nava Y, Pallarés O, Pérez I, Rifá R, et al. Effectiveness and safety of *Stevia rebaudiana* dried leaves as an adjuvant in the short-term treatment of type 2 diabetes: A randomized, controlled, cross-over and double-blinded trial. *JMPHTR*. 2015;3:16-26.
56. Ruiz-Ruiz JC, Moguel-Ordoñez YB, Segura-Campos MR. Biological activity of *Stevia rebaudiana* Bertoni and their relationship to health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(12):2680-90. DOI: 10.1080/10408398.2015.1072083
57. Sámano-Salazar C, Alemón-Medina R, Chávez-Pacheco JL, Dávila-Borja VM. Citotoxicidad de los edulcorantes Splenda® y Svetia® en formulaciones extemporáneas pediátricas. *Acta Pediátr Méx*. 2015;36(1):3-8.
58. Mukhtar M, Tiong C, Bukhari S, Abdullah A, Ming L. Safety and efficacy of health supplement (*Stevia rebaudiana*). *Arch Pharm Pract*. 2016;7(5):16. DOI: 10.4103/2045-080X.183032
59. Lemus-Mondaca R, Vega-Gálvez A, Zura-Bravo L, Kong AH. *Stevia rebaudiana* Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. *Food Chem*. 2012;132(3):112132. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.11.140
60. Ashwell M. *Stevia*, Nature's Zero-Calorie Sustainable Sweetener A New Player in the Fight Against Obesity. *Nutr Today*. 2015;50(3):129-34. DOI: 10.1097/NT.0000000000000094
61. López-Díaz MT, Medán-Robledo E. De la *stevia* al E-960: un dulce camino. *REDUCA*. 2014;6(1):305-11.
62. FDA. FDA Basics - Has *Stevia* been approved by FDA to be used as a sweetener? U.S Food & Drug Administration. Office of the Commissioner; 2018. [Internet]. [Citado julio de 2018]. Disponible en <https://www.fda.gov/aboutfda/transparency/basics/ucm194320.htm>
63. Itkin M, Davidovich-Rikanati R, Cohen S, Portnoy V, Doron-Faigenboim A, Oren E, et al. The biosynthetic pathway of the nonsugar, high-intensity sweetener mogrosin V from *Siraitia grosvenorii*. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113(47):E7619-28. DOI: 10.1073/pnas.1604828113
64. Tao L, Yang J, Cao F, Xie H, Zhang M, Gong Y, et al. Mogrosin III E, a Novel Anti-Fibrotic Compound, Reduces Pulmonary Fibrosis through Toll-Like Receptor 4 Pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;361(2):268-79. DOI: 10.1124/jpet.116.239137
65. Cao F, Zhang Y, Li W, Shimizu K, Xie H, Zhang C. Mogrosin IV E attenuates experimental liver fibrosis in mice and inhibits HSC activation through downregulating TLR4-mediated pathways. *Int Immunopharmacol*. 2018;55:183-92. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.12.023

66. Qin X, Xiaojian S, Ronggan L, Yuxian W, Zhunian T, Shouji G, et al. Subchronic 90-day oral (Gavage) toxicity study of a Luo Han Guo mogroside extract in dogs. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(12):2106-9. DOI: 10.1016/j.fct.2006.07.023
67. Jin M, Muguruma M, Moto M, Okamura M, Kashida Y, Mitsumori K. Thirteen-week repeated dose toxicity of *Siraitia grosvenorii* extract in Wistar Hannover (GALAS) rats. *Food Chem Toxicol.* 2007;45(7):1231-7. DOI: 10.1016/j.fct.2006.12.030
68. Luo Z, Qiu F, Zhang K, Qin X, Guo Y, Shi H, et al. In vitro AMPK activating effect and in vivo pharmacokinetics of mogroside V, a cucurbitane-type triterpenoid from *Siraitia grosvenorii* fruits. *RSC Adv.* 2016;6(9):7034-41. DOI: 10.1039/C5RA23275A
69. Cho S. Determinations of the generally recognized as safe (GRAS) status of Luo Han Guo extracts as a food ingredient. 2014. [Internet]. [Citado marzo de 2018]. Disponible en <https://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/ucm505159.pdf>
70. Pijoan M. Los dulces de un mundo sin azúcar. *Offarm.* 2006;25(5):102-10.
71. Aidoo RP, Afoakwa EO, Dewettinck K. Rheological properties, melting behaviours and physical quality characteristics of sugar-free chocolates processed using inulin/polydextrose bulking mixtures sweetened with stevia and thaumatin extracts. *Food Sci Technol.* 2015;62(1):592-7. DOI: 10.1016/j.lwt.2014.08.043
72. Grembecka M. Natural sweeteners in a human diet. *Rocz Państwowego Zakładu Hig.* 2015;66(3):195-202.
73. Haider P. Wonderful Thaumatin Sweetener from Katemfe Fruit Relax Into Success; 2015. [Internet Blog]. [Citado febrero de 2018]. Disponible en <https://paulhaider.wordpress.com/2015/06/29/wonderful-thaumatin-sweetener-from-katemfe-fruit/>
74. Angarita L, Agüero DS, Villasmil RN, Miranda Rol de la LJ, Angarita L, Durán Agüero S, Angarita Dávila L, Durán Agüero S, Apaicio D, Parra K, Uzcátegui M, Céspedes V, et al. Rol de la estevia y L-carnitina sobre el impacto glicémico de un suplemento nutricional en adultos. *Nutr Hosp.* 2017;34(5):1455-62. DOI: 10.20960/nh.1153
75. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas Mexico. The IDF Diabetes Atlas 8th Edition 2017. 2017. [Internet]. [Citado febrero de 2018]. Disponible en: <https://reports.instantatlas.com/report/view/704ee0e6475b4af885051bcec15f0e2c>
76. OMS. Informe mundial sobre la diabetes. 2016. [Internet]. [Citado febrero de 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf;jsessionid=D4700A2D383B690D0035DAF30FD760E8?sequence=1
77. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813-20. DOI: 10.1038/414813a
78. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes.* 2008;26(2):77-82. DOI: 10.2337/diaclin.26.2.77
79. Bolaños-Rios P. Alimentación y riesgo de enfermar. *Trastor la Conduct Aliment.* 2011;14:1550-84.
80. Brown RJ, De Banate MA, Rother KI. Artificial Sweeteners: A systematic review of metabolic effects in youth. *Int J Pediatr Obes.* 2010;5(4):305-12. DOI: 10.3109/17477160903497027
81. Burke M V, Small DM. Physiological mechanisms by which non-nutritive sweeteners may impact body weight and metabolism. *Physiol Behav.* 2015;152(Pt B):381-8. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.05.036
82. Simon BR, Parlee SD, Learman BS, Mori H, Scheller EL, Cawthorn WP, et al. Artificial sweeteners stimulate adipogenesis and suppress lipolysis independently of sweet taste receptors. *J Biol Chem.* 2013;288(45):32475-89. DOI: 10.1074/jbc.M113.514034
83. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014;514(7521):181-6. DOI: 10.1038/nature13793

Edulcorantes no nutritivos: efectos de consumo

84. Yang Q. Gain weight by "going diet?" Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings. *Yale J Biol Med.* 2010;83(2):101-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876185.Sugar
85. Angarita Dávila LC, López Miranda J, Aparicio Camargo D, Parra Zuleta K, Uzcátegui González M, Céspedes Nava V, et al. Índice glicémico, carga glicémica e insulina posprandial a dos fórmulas isoglucídicas con distintos edulcorantes y fibra en adultos sanos y diabéticos tipo 2. *Nutr Hosp.* 2017;34(3):532-9. DOI: 10.20960/nh.654
86. Pepino M, Tiemann C, Patterson B, Wice B, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2530-5. DOI: 10.2337/dc12-2221
87. Swithers SE, Martin AA, Davidson TL. High-intensity sweeteners and energy balance. *Physiol Behav.* 2010;100(1):55-62. DOI: 10.1016/j.physbeh.2009.12.021
88. Fernstrom JD, Munger SD, Sclafani A, de Araujo IE, Roberts A, Molinary S. Mechanisms for Sweetness. *J Nutr.* 2012;142(6):1134S-41S. DOI: 10.3945/jn.111.149567
89. DuBois GE. Molecular mechanism of sweetness sensation. *Physiol and Behav.* 2016;164(Pt B):453-63. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.03.015
90. Beauchamp GK. Why do we like sweet taste: A bitter tale?. *Physiol Behav.* 2016;164(Pt B):432-7. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.05.007
91. Olsen NJ, Heitmann BL. Intake of calorically sweetened beverages and obesity. *Obes Rev.* 2009;10(1):68-75. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2008.00523.x
92. Choudhary AK. Aspartame: should individuals with Type II Diabetes be taking it? *Curr Diabetes Rev.* 2018;14(4):350-62. DOI: 10.2174/1573399813666170601093336
93. Mooradian AD, Smith M, Tokuda M. The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;18:1-8. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.01.004
94. Fagherazzi G, Vilier A, Sartorelli DS, Lajous M, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidé miologique auprès s des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort1. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(3):517-23. DOI: 10.3945/ajcn.112.050997