

## 4. Edulcorantes bajos en calorías/ sin calorías y control del peso

---

Los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías (EBCSC) se utilizan con frecuencia como medio para ayudar a reducir la ingesta total de energía de la dieta, especialmente la procedente de azúcares alimentarios, y, en definitiva, como estrategia para ayudar a controlar el peso corporal. Las personas eligen opciones edulcoradas bajas en calorías/sin calorías en vez de sus versiones calóricas regulares para poder seguir disfrutando de alimentos y bebidas de sabor dulce con menos calorías o sin calorías, y mantener la palatabilidad de la dieta a la vez que intentan controlar su peso corporal.

En un momento en que los índices de obesidad continúan en aumento en todo el mundo, los EBCSC pueden ser una herramienta útil para ayudar a reducir las ingestas de azúcares y energía en exceso y, a su vez, ayudar con el control del peso, si se usan como parte de una dieta y un estilo de vida saludables. Sin embargo, las orientaciones sobre su utilización en el control del peso han sido incoherentes.

El objetivo de este capítulo es resumir la evidencia científica disponible respecto al papel del uso de los EBCSC en el control del peso, evaluada en revisiones sistemáticas de intervenciones controladas sobre humanos y estudios observacionales, y debatir los mecanismos propuestos sobre cómo podrían afectar los EBCSC al peso corporal.





1

## Introducción

La obesidad representa un problema de salud pública en aumento en todo el mundo. Más de dos mil millones de personas de todo el mundo padecen sobrepeso u obesidad, y su prevalencia prácticamente se ha triplicado desde 1975 hasta 2016 (NCD-RisC, 2017). Y, lo que es alarmante, recientes estudios de varios países sugieren que la pandemia de COVID-19 ha acelerado los índices en aumento de obesidad, en especial entre niños y adolescentes (OMS Europa, 2022).

2

3

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial provocada por la interacción de factores genéticos, metabólicos, comportamentales y medioambientales (OMS, 2021). Padecer sobrepeso y obesidad afecta tanto a la salud física como a la psicológica. Las personas que padecen obesidad experimentan prejuicios y estigma por su peso (Wharton et al, 2020). Es importante destacar que se exponen a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades no transmisibles (ENT), que incluyen enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, y algunos tipos de cáncer, y es más probable que terminen hospitalizadas por COVID-19 (OMS Europa, 2022).

4

5

6

7

### Fuentes:

(1) Organización Mundial de la Salud (OMS). Nota descriptiva. Obesidad y sobrepeso. 9 de junio de 2021. Acceso el 21 de octubre de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>;

(2) Informe Regional Europeo de la Obesidad 2022 de la OMS. Copenhague: Oficina Regional para Europa de la OMS; 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

## DATOS SOBRE SOBREPESO Y OBESIDAD



Más de 2.000 millones de personas  
en todo el mundo padecen sobre peso u obesidad<sup>1</sup>



En Europa, el sobrepeso y la obesidad  
afectan a casi el **60% de la población adulta**  
y a casi **uno de cada tres niños**<sup>2</sup>





1

2

3

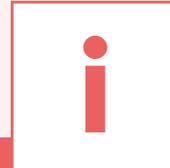
4

5

6

7

El peso corporal se ve afectado por numerosos factores, incluidos dietas poco saludables e inactividad física, que pueden dar lugar a un desequilibrio energético entre la energía (calorías) consumida y la energía (calorías) gastada (Figura 1) (Bray *et al*, 2018). A nivel individual, diversas estrategias que pueden ayudar a las personas a aumentar su gasto de energía y/o limitar su ingesta energética diaria, especialmente la procedente de un consumo excesivo de grasas y azúcares en la dieta, desempeñan un papel en los esfuerzos por controlar el peso (OMS, 2021). **Al sustituir los edulcorantes calóricos en alimentos y bebidas, los EBCSC son una de las diversas herramientas dietéticas que pueden ayudar a disminuir la ingesta energética total y, a su vez, ayudar en el control del peso** (Ashwell *et al*, 2020).



La energía que necesita nuestro cuerpo para funcionar con normalidad se mide en kilojulios o kilocalorías, denominadas comúnmente calorías.

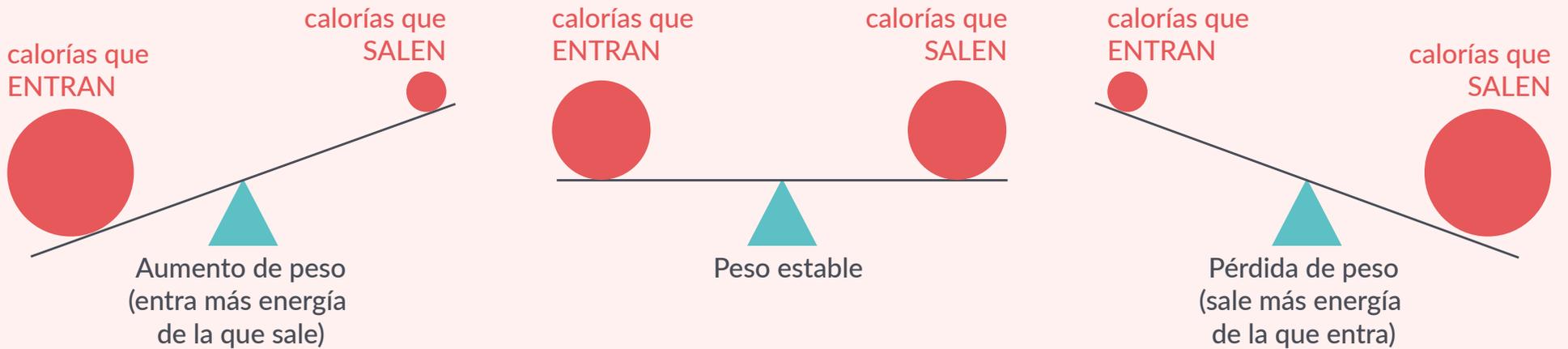


Figura 1: El impacto el equilibrio energético (calorías que entran – calorías que salen) en el peso corporal.





1

2

3

4

5

6

7

## Edulcorantes bajos en calorías/sin calorías y peso corporal: Evidencias procedentes de estudios sobre humanos

El impacto de los EBCSC sobre el peso corporal se ha estudiado en numerosos ensayos controlados aleatorizados (ECA) bien diseñados, que representan el diseño de estudio más fiable para extraer inferencias causales. La evidencia colectiva de estos estudios, evaluada en revisiones sistemáticas y metaanálisis de ECA, indican un modesto, pero sólido e importante, efecto beneficioso del uso de EBCSC en la pérdida de peso cuando se utilizan en vez de azúcares alimentarios y en el contexto de una dieta y un estilo de vida general saludables (Miller y Perez, 2014; Rogers et al, 2016; Laviada-Molina et al, 2020; Rogers y Appleton, 2021; McGlynn et al, 2022; Rios Leyvraz y Montez, 2022).

Pese a las constantes evidencias de respaldo procedentes de los ECA, con frecuencia se cuestiona el papel de los EBCSC en el control del peso. La controversia surge principalmente de los resultados divergentes reportados entre los ECA y los estudios observacionales, que pueden explicarse por la variabilidad y la naturaleza

del diseño del estudio (Normand et al, 2021). En contraste con los ECA, los estudios observacionales a menudo sugieren una asociación positiva entre una mayor ingesta de EBCSC y un mayor peso corporal u obesidad (Azad et al, 2017; Rios Leyvraz y Montez, 2022); no obstante, la correlación en los estudios observacionales no implica causalidad (Andrade et al, 2014).

Todo diseño de estudio tiene sus fortalezas y sus limitaciones; sin embargo, las asociaciones reportadas en los estudios observacionales tienden a presentar factores de confusión residuales y causalidad inversa, lo que significa que las personas que padecen obesidad o sobrepeso a menudo se pasan a los EBCSC para controlar su peso, y no al contrario (Mela et al, 2020; Lee et al, 2022). El conjunto de evidencias en base a los ECA se valora como de mayor calidad, al considerarse el estándar de referencia en la jerarquía de los diseños de estudios (Figura 2) (Richardson et al, 2017).





1

2

3

4

5

6

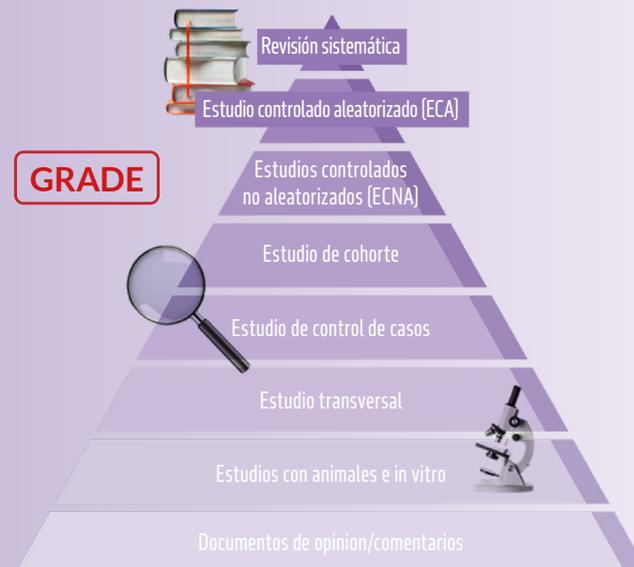
7

# LA IMPORTANCIA DE LA JERARQUÍA DE LAS EVIDENCIAS EN LA CIENCIA DE LA NUTRICIÓN

## EL CASO DE LOS EDULCORANTES BAJOS EN CALORÍAS/SIN CALORÍAS

### ¿QUÉ ES LA JERARQUÍA DE LAS EVIDENCIAS?

La jerarquía de las evidencias es un método utilizado para evaluar la calidad de las pruebas científicas disponibles clasificando las investigaciones en función de la calidad y la fiabilidad del diseño de su estudio.



La jerarquía de las evidencias científicas se representa con frecuencia en forma de pirámide: cuanto más alta sea la posición en la pirámide, más sólida es la evidencia.

LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y LAS RECOMENDACIONES DE SALUD PÚBLICA DEBERÍAN BASARSE EN LAS EVIDENCIAS CIENTÍFICAS DE LA MÁXIMA CALIDAD. POR TANTO, ¡ES FUNDAMENTAL EVALUAR LA FORTALEZA DE LAS EVIDENCIAS DISPONIBLES!

LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS CON META ANÁLISIS DE ECA SE ENCUENTRAN EN EL NIVEL MÁS ALTO DE LA JERARQUÍA DE LAS EVIDENCIAS Y DEBERÍAN CONSIDERARSE LA FUENTE PRINCIPAL DE INFORMACIÓN EN LAS DECISIONES DE SALUD PÚBLICA CON BASE CIENTÍFICA.

### ¿QUÉ ES EL SISTEMA GRADE?

El sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) es un método para calificar la calidad y la certeza de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

En el sistema GRADE, el diseño del estudio es fundamental para la evaluación de la calidad de la evidencia:



EL ECA SIN LIMITACIONES IMPORTANTES PROPORCIONAN UNA EVIDENCIA DE CALIDAD ALTA



LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES SIN FORTALEZAS ESPECIALES O LIMITACIONES IMPORTANTES PROPORCIONAN UNA EVIDENCIA DE CALIDAD BAJA

No obstante, el nivel de evidencia de los ECA y de los estudios observacionales puede "descender" o "ascender", respectivamente, en función de sus fortalezas y limitaciones.

Figura 2: La importancia de la jerarquía de las evidencias en la ciencia de la nutrición (Fuente: Infografía de la ISA).





1

2

3

4

5

6

7

### Evidencia científica procedente de ensayos controlados aleatorizados (ECA)

A lo largo de la última década se han presentado diversas publicaciones de exhaustivas revisiones sistemáticas y meta análisis de ECA que investigaban el impacto de los EBCSC sobre el peso corporal. **En general, estos estudios respaldan la afirmación de que los EBCSC pueden ayudar a las personas a reducir la ingesta energética total** (Lee et al, 2021; Rogers and Appleton, 2021; Rios-Leyvraz y Montez, 2022) **y ser, por tanto, una herramienta útil para el control del peso, si se utilizan para sustituir los azúcares alimentarios y como parte de una dieta con control energético y un estilo de vida saludable** (Miller y Perez, 2014; Rogers et al, 2016; Comité Asesor de las Pautas Alimentarias, 2020; Laviada-Molina et al, 2020; Rogers y Appleton, 2021; McGlynn et al, 2022; Rios-Leyvraz y Montez, 2022). Las conclusiones de las principales revisiones sistemáticas y los meta análisis de ECA que estudiaban el impacto de los EBCSC sobre el control del peso se resumen en [Tabla 1](#).

En 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una revisión sistemática que evaluaba los efectos de los EBCSC sobre la salud (Rios-Leyvraz y Montez, 2022). Los resultados de este meta análisis de 29 ECA (2.433 participantes) demostraron que el uso de EBCSC daba como resultado una reducción de la ingesta de azúcares y energía, pérdida modesta de peso, y menor índice de masa corporal (IMC), sin afectar a otras mediciones de adiposidad. Los efectos fueron más pronunciados cuando se compararon con azúcares, por medio de una reducción en la ingesta de energía (Rios-Leyvraz y Montez, 2022). El beneficio de sustituir azúcares añadidos por EBCSC en la reducción de la ingesta de energía a corto plazo y en la ayuda al control del peso también está respaldado por una revisión sistemática por parte del Comité Asesor de las Pautas Alimentarias de EEUU (2020) de las Pautas Alimentarias para estadounidenses, 2020-2025.





1

De manera similar, una revisión sistemática y meta análisis en red de 17 ECA (1.444 participantes) que examinaban los efectos cardiometabólicos de bebidas edulcoradas con EBCSC concluyó que sustituir bebidas edulcoradas con azúcar (BEA) por bebidas con EBCSC estaba asociado a reducciones en adiposidad y factores de riesgo cardiometabólico en adultos participantes con sobrepeso u obesidad en riesgo de desarrollar, o que padecían, diabetes tipo 2 (*McGlynn et al, 2022*). Los resultados demostraron que sustituir las BEA por bebidas con EBCSC estaba asociado a pequeñas pero significativas reducciones en peso corporal, IMC, porcentaje de grasa corporal y lípidos intrahepatocelulares, con una evidencia de certeza moderada (*McGlynn et al, 2022*). Estas mejoras fueron similares en dirección y dimensión al efecto de las asociadas a la sustitución por agua.

2

3

4

La más amplia revisión sistemática y meta análisis de ECA hasta la fecha también llegó a la conclusión de que las evidencias científicas procedentes de estudios de intervención sobre humanos respaldaban el uso de EBCSC en el control del peso, si se consumían en lugar de azúcares en la dieta (*Rogers y Appleton, 2021*). El estudio analizaba datos de 60 estudios, incluidos 88 ECA, en función de si comparaban EBCSC con azúcares (que implicaban a 2.267 participantes), EBCSC con agua o con nada (1.068 participantes), o cápsulas con EBCSC con cápsulas de placebo (521 participantes). Los resultados demostraron un efecto favorable de los EBCSC sobre el peso corporal, IMC e ingesta energética cuando se comparaban EBCSC con azúcares. El estudio también llegó a la conclusión de que cuanto más azúcar se eliminaba de la dieta, mayor era el impacto: por cada 240 calorías sustituidas por EBCSC, el peso corporal disminuía en aproximadamente 1 kg en adultos. Además, cuando se compararon los EBCSC con agua o con placebo y, por tanto, no se producía desplazamiento energético, no había diferencias en los resultados de peso (*Rogers y Appleton, 2021*).

5

6

7

Unos cuantos años antes, Laviada-Molina y su equipo publicaban una revisión sistemática y meta análisis de 20 ECA con la participación de 2.914 niños y adultos, que evaluaban los efectos de los EBCSC sobre el peso corporal bajo escenarios clínicos graves (*Laviada-Molina et al, 2020*). El estudio demostró que sustituir azúcares alimentarios por EBCSC daba lugar a reducción de peso, mientras que cuando se comparaban los EBCSC con agua o con placebo no había diferencia significativa en el peso corporal. Laviada et al. concluyeron que el uso de EBCSC daba como resultado un menor peso corporal/IMC, clínicamente apreciable, en especial en personas con sobrepeso u obesidad, un resultado que también se informó en una revisión respaldada por la OMS por parte de Toews et al. que, no obstante, incluía tan solo un subconjunto limitado de la literatura científica disponible (*Toews et al, 2019*).

Revisiones sistemáticas y meta análisis anteriores de ECA que han examinado los efectos de los EBCSC teniendo en cuenta la naturaleza del comparador (es decir, EBCSC frente a azúcar, o agua, o placebo) han indicado constantemente una modesta disminución del peso corporal con el uso de EBCSC en comparación con azúcares (*Miller y Perez, 2014; Rogers et al, 2016*), mientras que los meta análisis que no habían hecho distinción entre comparadores indicaban un efecto neutro sobre el peso corporal (*Azad et al, 2017*). Sería de esperar que el efecto previsto de los EBCSC diferiría en función de la cantidad de energía disponible a desplazar respecto al comparador; ej., azúcares (*Sievenpiper et al, 2017*). Por tanto, cuando los EBCSC se comparan con agua o placebo sin desplazamiento calórico (comparadores isocalóricos), no se encuentra una pérdida de peso significativa.

En resumen, las evidencias científicas procedentes de estudios de intervención sobre humanos respaldan la afirmación de que el uso de EBCSC puede ayudar en el control del peso, con un efecto beneficioso general en función de la cantidad de azúcares alimentarios y, por tanto, de energía (calorías) que pueden desplazar los EBCSC en la dieta.





1

2

3

4

5

6

7

**Tabla 1:** Revisiones sistemáticas y meta análisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) que examinan el impacto de los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías (EBCSC) sobre el peso corporal, publicados en la última década

Publicación (autor, año)	Número de estudios incluidos	Características del estudio (PICO) <i>Población</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparadores</i>	<i>Resultado</i>	<i>Conclusiones</i>
<b>Miller y Perez, 2014</b>	15 ECA con $\geq 2$ semanas de duración	Población sana de cualquier edad, género, estado de peso	Todo tipo de EBCSC y productos alimentarios/bebidas con EBCSC	BEA y/o bebidas, o cápsulas de placebo, o dieta de reducción de energía sin EBCSC	Peso corporal, IMC, masa grasa, perímetro de cintura	Los EBCSC redujeron modesta pero significativamente peso corporal, IMC, masa grasa y perímetro de cintura.
<b>Rogers et al, 2016</b>	12 ECA con $\geq 4$ semanas de duración	Población sana de cualquier edad, género, estado de peso	Alimentos o bebidas con cualquier tipo de EBCSC	Productos edulcorados con azúcar, o agua o dieta habitual	Peso corporal, IMC	El consumo de EBCSC versus azúcares dio lugar a menor peso corporal, y una reducción relativa similar versus agua.
<b>Azad et al, 2017</b>	7 ECA con $\geq 6$ meses de duración	Adultos y adolescentes de más de 12 años, de cualquier género y estado de peso	Cualquier tipo de EBCSC	Comparadores agrupados sin considerar su naturaleza (azúcares, agua, placebo)	Peso corporal, IMC, masa grasa, perímetro de cintura	Sin efecto significativo de los EBCSC sobre IMC y otras mediciones de composición corporal.
<b>Toews et al, 2019</b>	5 ECAS en adultos y 2 en niños con $\geq 7$ días de duración	Población sana de cualquier edad, género, estado de peso	Cualquier tipo de EBCSC; el tipo de EBCSC debe nombrarse claramente en el estudio	Cualquier control (azúcares, agua, placebo) Sin considerar la naturaleza del comparador	Peso corporal, IMC, grasa corporal	En adultos, sin diferencias significativas en cambio de peso, pero se encontró un efecto beneficioso de los EBCSC sobre el IMC en personas con sobrepeso y obesidad. En niños, se observó un mejor aumento en la puntuación-z de IMC comparando la ingesta de EBCSC con la ingesta de azúcares.
<b>Laviada-Molina et al, 2020</b>	20 ECA con $\geq 4$ semanas de duración	Población sana de cualquier edad, género, estado de peso	Todo tipo de EBCSC	Comparadores calóricos (sacarosa, JMAF) o comparadores no calóricos (agua, placebo, nada)	Peso corporal, IMC	El uso de EBCSC da como resultado mejor peso corporal/IMC cuando se utilizaba en vez de azúcares, especialmente en la población adulta y en personas con sobrepeso/obesidad. Sin diferencia cuando se comparan con agua.





1

2

3

4

5

6

7

Publicación (autor, año)	Número de estudios incluidos	Características del estudio (PICO)			Resultado	Conclusiones
		Población	Intervención	Comparadores		
<b>Rogers y Appleton, 2021</b>	60 ECA con $\geq 1$ semana de duración	Población sana de cualquier edad, género, peso y estado de salud	Todo tipo de EBCSC	Azúcares o agua/nada o placebo en cápsulas	Peso corporal, IMC	El consumo de EBCSC vs azúcares disminuye el peso corporal al reducir la ingesta energética diaria. Sin diferencias en peso corporal para EBCSC vs agua/nada o placebo (comparadores no calóricos).
<b>McGlynn et al, 2022*</b>	17 ECA con $\geq 2$ semanas de duración con 24 comparaciones de ensayos (directas y estimaciones en red)	Adultos con y sin diabetes	Bebidas con EBCSC	Bebidas con EBCSC vs BEA, o BEA vs agua, o bebidas con EBCSC vs agua	Peso corporal, IMC, grasa corporal, lípidos intrahepatocelulares	La sustitución de BEA por bebidas con EBCSC se asoció a reducciones en peso corporal, IMC, porcentaje de grasa corporal, y lípidos intrahepatocelulares. Sin diferencia en comparación con agua.
<b>Rios-Leyvraz y Montez, 2022</b>	32 ECA en adultos y 2 ECA en niños con $\geq 7$ días de duración	Poblaciones sanas de adultos, niños o mujeres embarazadas	Todo tipo de EBCSC	Ninguna o dosis bajas de EBCSC o cualquier tipo de azúcares, o placebo, o agua, o sin intervención	Peso corporal, IMC, masa grasa, masa magra	En adultos, mayores ingestas de EBCSC dieron como resultado una reducción de peso corporal e IMC. Sin cambio de peso significativo en niños.

\*Revisión sistemática con meta análisis en red





1

2

3

4

5

6

7

## Evidencias científicas procedentes de revisiones sistemáticas de estudios observacionales

Contrariamente a las evidencias procedentes de los ECA, las revisiones sistemáticas de estudios observacionales proporcionan evidencias incoherentes respecto a la asociación entre la ingesta de EBCSC y el peso corporal (Miller y Perez, 2014; Rogers et al, 2016; Azad et al, 2017; Toews et al, 2019; Lee et al, 2022; Rios-Leyvraz y Montez, 2022). Los estudios observacionales y las revisiones en este campo a menudo indican un vínculo entre una mayor ingesta de EBCSC y mayor peso corporal o riesgo de obesidad; sin embargo, las asociaciones observadas son susceptibles de causalidad inversa (Normand et al, 2021). Esto se reconoce en las revisiones respaldadas por la OMS (Lohner et al, 2017; Towes et al, 2019; Rios-Leyvraz y Montez, 2022): por ejemplo, la revisión de antecedentes de la OMS de Lohner y su equipo reconocía que: **“la asociación positiva entre el consumo de ENN [edulcorantes no nutritivos] y el aumento de peso en estudios observacionales puede ser la consecuencia, y no la causa, de sobrepeso y obesidad”** (Lohner et al, 2017). El caso de la causalidad inversa también está respaldado por datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de Estados Unidos, que demuestra que el uso de EBCSC está asociado al intento previo de perder peso (Drewnowski y Rehm, 2016).

Por su diseño, los estudios observacionales no pueden establecer una relación causa-efecto y, por ello, aportan una evidencia con un nivel bajo de certeza debido a su incapacidad de excluir factores de confusión residuales, tanto medidos como no medidos, demostrar relaciones causales, o atenuar los efectos de la causalidad inversa (Lee et al, 2022). Para subsanar en parte la influencia de la causalidad inversa, algunos estudios observacionales prospectivos han recurrido a análisis de cambios o sustituciones para ofrecer asociaciones más sólidas y biológicamente plausibles (Keller et al, 2020).



Usar alimentos y bebidas bajos en calorías/sin calorías en vez de productos edulcorados con azúcar puede ayudar en el control del peso, con un beneficio general en función de la cantidad de azúcares y energía que se desplacen en la dieta.





1

2

3

4

5

6

7

Con el objetivo de mitigar el impacto de la causalidad inversa, una reciente revisión sistemática y meta análisis de 14 estudios prospectivos de cohortes restringió los análisis a comparaciones entre cohortes en que los investigadores modelaron la exposición, bien como cambio en la ingesta de EBCSC a lo largo del tiempo (con repetidas evaluaciones de ingesta) o como sustitución de BEA por bebidas EBCSC (es decir, la “sustitución prevista”), bebidas EBCSC por agua, o BEA por agua. Los resultados del estudio demostraron que la sustitución de BEA por bebidas EBCSC estaba asociada a un menor peso y a una reducción del riesgo de obesidad, así como menor riesgo de enfermedades cardiometabólicas y mortalidad total (Lee et al, 2022). Los autores destacaron que la evaluación de los cambios en la exposición a lo largo del tiempo, en vez de respecto a la exposición inicial o prevalente, y la posterior modelización de la sustitución prevista de BEA por alternativas EBCSC parecen ofrecer resultados más constantes. Es importante indicar que los resultados de Lee et al (2022) también están en línea con las conclusiones de revisiones sistemáticas y meta análisis de ECA (McGlynn et al, 2022), que están en el nivel superior de la jerarquía de las evidencias clínicas (Figura 2) (Burns et al, 2011). Es más, los expertos plantean inquietudes sobre la importancia que debería darse a los datos observacionales cuando se dispone de datos procedentes de estudios clínicos controlados (Mela et al, 2020).

---

Contrariamente a los estudios observacionales, que no pueden establecer una relación causa-efecto, los ensayos controlados aleatorizados (ECA) representan el diseño de estudio más fiable para extraer inferencias causales





## Examinando los mecanismos propuestos que vinculan a los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías con la regulación del peso corporal

1

Los EBCSC no aportan, o virtualmente no aportan, calorías, de modo que no pueden ser causa de aumento de peso corporal debido a su (ausencia de) contenido energético. Sin embargo, durante muchos años se ha dado un debate sobre si los EBCSC pueden afectar al apetito y/o a la ingesta de alimentos/energía, o alterar funciones metabólicas, provocando así comer en exceso y aumento de peso (*Burke y Small, 2015*). Se han explorado mecanismos potenciales, mayoritariamente en líneas celulares y modelos con animales, en un intento de explicar la asociación positiva encontrada en estudios observacionales, pero, hasta la fecha, ninguno de los mecanismos propuestos examinados in vitro o en experimentos con animales se han confirmado en estudios con humanos (*Peters y Beck, 2016; Rogers, 2018; O'Connor et al, 2021; Lee et al, 2021; Zhang et al, 2023*).

2

3

4

### Ingesta de energía y recompensa alimentaria

Al sustituir a los azúcares en alimentos y bebidas comunes, los EBCSC ayudan a disminuir la densidad energética de estos alimentos, es decir, la cantidad de calorías por unidad de peso (gramos de alimento), lo que, a su vez, puede suponer importantes ahorros de calorías (*Drewnowski, 1999*) (véase [Capítulo 3](#)). Debido a que los alimentos de baja densidad energética aportan menos calorías para el mismo peso del alimento, pueden, en teoría, ayudar a reducir nuestra ingesta energética total y, por tanto, ayudar en la pérdida de peso (*Rogers, 2018*). Pese a la constante evidencia procedente de ECA que respalda que los EBCSC pueden dar lugar a una reducción de la ingesta energética (*Lee et al, 2021; Rogers y Appleton, 2021; Rios-Leyvraz et al, 2022*), se ha sugerido que los consumidores de EBCSC pueden compensar, conscientemente o no, las calorías “de menos” en la siguiente comida o más tarde en el mismo día, de modo que su uso no da como resultado un beneficio positivo (*Mattes, 1990*).

5

6

7

En una revisión de la literatura científica, *Rogers (2018)* examinó tres de los mecanismos más ampliamente propuestos que vinculan el consumo de EBCSC con el aumento de peso, incluidos: (1) el potencial de los EBCSC para alterar el control de ingesta energética aprendido; (2) el potencial de un mayor deseo de dulce debido a la exposición al sabor dulce y; (3) la sobrecompensación consciente de las ‘calorías ahorradas’. El autor concluyó que ninguno de estos mecanismos propuestos resiste un examen detenido ni ha sido probado en seres humanos (*Rogers, 2018*). De hecho, en numerosos estudios, el uso de EBCSC está asociado a una menor ingesta de sustancias de sabor dulce (*de Ruyter et al, 2013; Piernas et al, 2013; Fantino et al, 2018*). Esto sugiere que los EBCSC pueden ayudar a satisfacer el deseo de dulce y no fomentan la “golosinería” (*Bellisle 2015; Rogers 2018*). La literatura científica relativa a potenciales cambios en la recompensa alimentaria tras el consumo de EBCSC se discute en el [Capítulo 7](#).

El beneficio de la reducción de la ingesta energética total mediante el uso de EBCSC en vez de azúcares alimentarios ha venido confirmándose repetidamente en más de 60 ECA agudos/a corto y a largo plazo en humanos, y se ha evaluado colectivamente en revisiones sistemáticas y meta análisis de ECA (*Rogers et al, 2016; Lee et al, 2021; Rogers y Appleton, 2021; Rios-Leyvraz y Montez, 2022*). Numerosos ECA de corto plazo con diferentes diseños de estudio han probado el impacto del consumo de precargas edulcoradas bajas en calorías/sin calorías sobre la ingesta energética subsiguiente en una comida ad libitum y la han comparado con el impacto de distintos comparadores, incluidos azúcares o productos no edulcorados, como agua, placebo o nada (controles) (*Rogers et al, 2016; Lee et al, 2021*). Aunque algunos estudios han demostrado que puede darse cierta compensación de las calorías “de menos” cuando se usan EBCSC para sustituir azúcares, esta compensación es solo parcial, lo que significa que existe una disminución calórica neta significativa (y un beneficio) con el uso de EBCSC en comparación con los azúcares y, por tanto, una disminución de las calorías totales consumidas a lo largo del día (*Rogers et al, 2016*).





1

2

3

4

5

6

7

Respecto a los efectos a más largo plazo, la revisión sistemática y meta análisis de la OMS de 25 ECA con una duración de entre 7 días y dos años demostró que el uso de EBCSC daba como resultado una reducción de la ingesta energética diaria de aproximadamente 130 calorías, con un efecto mayor cuando se comparaban los EBCSC con azúcares (Ríos-Leyvraz y Montez, 2022). Esta conclusión está en línea con los resultados de la revisión sistemática y meta análisis de 34 ECA por parte de Rogers y Appleton (2021). Es más, en análisis de metarregresión, este estudio demostró una asociación entre la dosis de azúcar sustituida por EBCSC y la diferencia en peso corporal: la magnitud de este efecto es tal que para cada 1 MJ (aprox. 240 kcal) de energía desplazada por los EBCSC, el peso corporal disminuye en ~1,06 kg en adultos.





1

2

3

4

5

6

7

## Apetito

Entre los mecanismos biológicos mediante los que se ha sugerido que un EBCSC podría afectar al apetito se incluye, entre otros, la potencial interacción con los receptores del sabor dulce orales y gastrointestinales que afectan a hormonas relacionadas con el apetito, así como a la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, los datos sobre seres humanos hasta la fecha no respaldan la hipótesis de que los EBCSC puedan afectar al apetito mediante la estimulación de una respuesta de insulina en la fase cefálica (CPIR, del inglés) o de los receptores gastrointestinales del sabor dulce (O'Connor et al, 2021; Pang et al, 2021). Estas hipótesis también se discuten con mayor detalle en [Capítulo 5](#).

La CPIR es un aumento temprano y de bajo nivel de la insulina en sangre, que se asocia exclusivamente a la exposición oral; es decir, se produce antes de que aumenten los niveles de glucosa plasmática que se observan normalmente con la ingesta de alimentos que contienen carbohidratos. A veces se ha planteado la hipótesis de la estimulación de la CPIR como una manera posible de que algunos EBCSC provoquen hambre (Mattes y Popkin, 2009). Aunque unos cuantos estudios han sugerido que la exposición a EBCSC puede provocar una CPIR (Just et al. 2008; Dhillon et al. 2017), la mayoría de los ensayos clínicos hasta la fecha no confirman dicho impacto (Teff et al, 1995; Abdallah et al, 1997; Morricone et al, 2000; Ford et al, 2011; Pullicin et al, 2021). Adicionalmente, otra investigación ha sugerido que, en general, la CPIR no es un determinante significativo del hambre o de la respuesta de la glucosa (Morey et al, 2016). Recientemente, una revisión sistemática sobre las respuestas endocrinas de la fase cefálica a las señales producidas por alimentos concluyó que las evidencias científicas para la CPIR humana eran débiles e, importante, que la evidencia de la existencia de una CPIR fisiológicamente relevante parecía ser mínima (Lasschuijt et al, 2020).

Además, la investigación en seres humanos ha desmentido hipótesis procedentes de estudios tempranos sobre los receptores gastrointestinales del sabor dulce que sugerían que los EBCSC podrían afectar al apetito provocando un aumento de la absorción de glucosa desde el lumen intestinal o alterando la secreción de incretinas que tienen un papel en la saciedad (para, finalmente, provocar más hambre/ingesta de alimentos) (Bryant and McLaughlin, 2016). Aunque estas hipótesis han despertado mucho interés para la investigación, debe recordarse que proceden principalmente de estudios in vitro (Fujita et al, 2009). Dado que muchos de estos estudios, además, exponían a células a una concentración excepcionalmente elevada de un EBCSC fuera del organismo humano, las condiciones del ensayo podrían haber provocado reacciones que no se verían en las condiciones de exposición de la vida real. En todo caso, los resultados de experimentos in vitro no pueden trasladarse a los seres humanos y, en todo caso, los resultados de pruebas in vitro no deben reemplazar a los resultados de las pruebas in vivo.

Los estudios in vivo, incluidos numerosos ECA en seres humanos, proporcionan una sólida evidencia de que los EBCSC no provocan una mayor absorción de la glucosa después de una comida y, por lo demás, no afectan de modo adverso al control glucémico (Grotz et al, 2017; Zhang et al, 2023), como se debate en detalle en el próximo capítulo (véase [Capítulo 5](#)). Tampoco existen evidencias procedentes de estudios in vivo de ningún efecto clínicamente significativo de los EBCSC sobre la secreción de incretinas (Zhang et al, 2023) y el vaciado gástrico (Bryant y McLaughlin, 2016) ([Figura 3](#)).





1

2

3

4

5

6

7

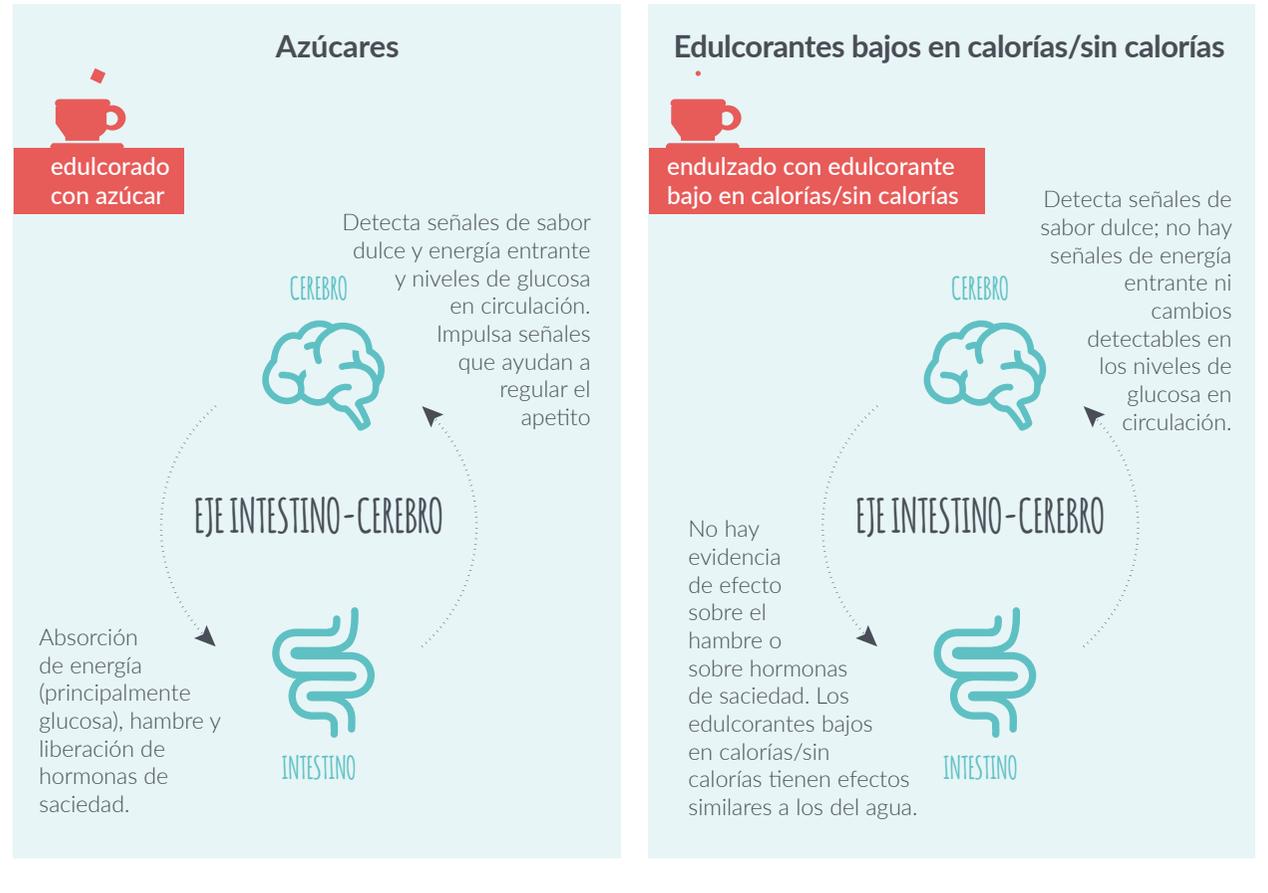
## Microbiota intestinal

También se ha pensado que los EBCSC podrían, potencialmente, dar lugar al aumento de peso mediante la provocación de una disbiosis de la microbiota intestinal. El impacto de los diferentes EBCSC sobre la composición y función de la microbiota intestinal se discuten en detalle en el próximo capítulo (véase [Capítulo 5](#)), pero, en general, no existe una evidencia clara de que los EBCSC puedan afectar de modo adverso al peso corporal, o a la salud en general, mediante efectos sobre la microbiota intestinal cuando son consumidos por los seres humanos a los niveles aprobados (Lobach *et al*, 2019). Igualmente, estas afirmaciones a menudo se basan en estudios que atribuyen los resultados de un solo EBCSC a toda la categoría, pese a que los EBCSC sean, metabólicamente, compuestos distintos (Magnuson *et al*, 2016). Y es importante destacar que se ha cuestionado la importancia clínica de los cambios reportados en la microbiota intestinal por parte de determinados EBCSC, dado que, colectivamente, la evidencia procedente de los ECA no confirma efectos adversos de los EBCSC en la fisiología del individuo anfitrión (Hughes *et al*, 2021).

Tomada en su conjunto, no existe una evidencia causal ni mecánica establecida que respalde la hipótesis de que los EBCSC, o los productos que los contienen, puedan dar lugar a aumento de peso en los seres humanos. Por el contrario, la evidencia colectiva procedente de los ECA demuestra constantemente que el consumo de EBCSC en vez de azúcares alimentarios puede ayudar a reducir la ingesta total de energía y, por tanto, el peso corporal, y que, contrariamente a la preocupación respecto a que los EBCSC pudieran aumentar el apetito y la ingesta de alimentos, la ingesta energética no difiere para los EBCSC versus el agua o versus productos no edulcorados, ni inmediatamente después de su consumo ni a más largo plazo.

## La evidencia sugiere que los edulcorantes bajos en calorías no afectan a las hormonas implicadas en el control del apetito

- El eje intestino-cerebro tiene una función fundamental en la regulación de la ingesta de alimento.  
**Cerebro:** Controla el apetito, signos de hambre, deseo de comer.  
**Intestino:** Libera hormonas que ayudan a regular el metabolismo de los nutrientes y envían señales al cerebro para la respuesta de apetito.
- La investigación respalda que los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías no tienen efecto sobre la función intestinal ni sobre hormonas que afecten al eje intestino-cerebro para el control de la ingesta de alimentos.



**Figura 3:** Diferentes efectos de los azúcares y de los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías sobre las hormonas intestinales implicadas en el control del apetito (Bryant y McLaughlin, 2016).





1

## ¿Afectan los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías al apetito, el hambre y la ingesta de alimentos? Evidencias procedentes de ensayos controlados aleatorizados (ECA)

2

**Doctor Marc Fantino:** Aunque la capacidad de los EBCSC de reducir la ingesta calórica total ha sido ampliamente demostrada por numerosos ECA, ciertas observaciones epidemiológicas han informado sobre una asociación entre obesidad y consumo de EBCSC. Ignorar el hecho de que dicha asociación probablemente refleja más bien una causalidad inversa (la gente con sobrepeso/obesidad consume EBCSC en su esfuerzo por limitar el aumento de peso), algunos investigadores han arrojado dudas sobre la utilidad de los EBCSC para el control del peso a largo plazo, afirmando que los EBCSC podrían aumentar la ingesta calórica y, por tanto, el peso corporal. Dos de los mecanismos de acción más plausibles que explicarían cómo podrían, hipotéticamente, los EBCSC estimular la ingesta de alimentos, se han investigado específicamente en un amplio ECA (Fantino et al, 2018), y finalmente, se han rebatido.

3

La primera hipótesis postula que el sabor dulce que proporcionan los EBCSC podría estimular directamente la ingesta de alimentos, al aumentar y/o mantener la predilección por productos dulces. Sin embargo, esta hipótesis olvida considerar que, entre las percepciones fundamentales del sabor, el atractivo del sabor dulce es innato. El segundo mecanismo sugerido implica la alteración del aprendizaje que gobierna el control fisiológico de la ingesta de alimentos y la homeostasis energética. La disociación entre el sabor dulce aportado por los EBCSC y la ausencia de calorías podría, hipotéticamente, distorsionar el aprendizaje del contenido calórico de otros productos dulces.

4

Ninguna de estas hipótesis se ha confirmado experimentalmente en un estudio clínico publicado recientemente, llevado a cabo sobre 166 adultos sanos, hombres y mujeres, que inicialmente no eran consumidores habituales de alimentos y bebidas con EBCSC (Fantino et al, 2018). El sabor dulce proporcionado a los participantes

5

mediante el consumo “intenso” de una bebida no calórica, edulcorada con EBCSC (3 consumiciones cada día durante dos días), no aumentó su apetito, hambre ni ingesta calórica en las comidas siguientes (a lo largo de las 48 horas siguientes), en comparación con la ingesta de agua, e incluso dio como resultado una reducción significativa en el número de alimentos dulces seleccionados y consumidos.

6

Es más, en la segunda parte, a más largo plazo, de este ECA, la mitad de los 166 participantes, no usuarios habituales de EBCSC, se “convirtieron” en consumidores habituales mediante una administración diaria de 600 ml del refresco sin calorías edulcorado con EBCSC (2 consumiciones diarias) a lo largo de 5 semanas. La otra mitad se limitó a consumir agua exclusivamente. Después de este periodo, volvió a medirse el comportamiento de alimentación ad libitum de todos los participantes bajo rigurosas condiciones experimentales, bien con agua o bien con el consumo de una cantidad significativa de la misma bebida edulcorada con EBCSC. Se concluyó que la ingesta de alimentos de los participantes era la misma bajo ambas condiciones. Se obtuvieron resultados similares en personas no consumidoras de EBCSC y personas habituadas a los EBCSC. Así, se llegó a la conclusión de que el consumo a largo plazo de una elevada cantidad de EBCSC en bebidas por parte de personas que no eran consumidoras previamente no daba lugar a un aumento de la ingesta de alimentos y energía, desmintiendo las afirmaciones anteriores.

7

**En conclusión,** la hipótesis de que el consumo de alimentos y bebidas edulcorados con EBCSC podría aumentar la ingesta de alimentos en las siguientes comidas, o conducir a una mayor ingesta total de energía a largo plazo, no resiste un examen más detenido, y no ha sido confirmado por las conclusiones de este y otros ECA recientemente publicados ni la revisión sistemática de los ECA (Lee et al, 2021; Rogers y Appleton, 2021).





1

2

3

4

5

6

7



## El papel de los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías en el control del peso a largo plazo y el tratamiento de la obesidad

En un momento en que los índices de obesidad siguen en aumento en todo el mundo, los EBCSC se han propuesto como una herramienta dietética útil para ayudar a reducir las ingestas en exceso de azúcares y energía y, por tanto, ayudar a la pérdida y el mantenimiento del peso, si se utilizan como parte de una dieta y un estilo de vida saludables (*Peters y Beck, 2016*). Contrariamente a una recomendación de la OMS que sugiere estar en contra del uso de edulcorantes sin azúcar para conseguir controlar el peso (*OMS, 2023*) en base a la ausencia de evidencias de los beneficios de los EBCSC para el control del peso a largo plazo según la evaluación de estudios observacionales, las guías de práctica clínica para el tratamiento de la obesidad y la diabetes respaldan el papel beneficioso de los EBCSC en el control del peso (*Fitch et al, 2012; Gardner et al, 2012; Franz et al, 2017; Laviada-Molina et al, 2017; Laviada-Molina et al, 2018; Johnson et al, 2018; British Dietetic Association, 2019; Brown et al, 2022; ElSayed et al, 2023*), en línea con la evidencia procedente de revisiones sistemáticas de los ECA (Tabla 1), incluido el estudio de la OMS (*Rios-Leyvraz y Montez, 2022*).





1

2

3

4

5

6

7

Distintas organizaciones de todo el mundo reconocen que los EBCSC pueden usarse, con seguridad, en vez de azúcares para ayudar a reducir la ingesta total de energía y ayudar a controlar el peso, siempre que no se produzca una compensación completa de la reducción de energía mediante la ingesta de otras fuentes alimentarias. Entre ellas se incluyen la Asociación Americana del Corazón (AHA) (*Gardner et al, 2012; Johnson et al, 2018*), la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (*Gardner et al, 2012; ElSayed et al, 2023*), la Academia de Nutrición y Dietética (AND) de Estados Unidos (*Fitch et al, 2012; Franz et al, 2017*), la Asociación Dietética Británica (2019), la Asociación Latinoamericana de Diabetes (*Laviada-Molina et al, 2018*), la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (*Laviada-Molina et al, 2017*), y Obesity Canada (*Brown et al, 2022*), entre otras. Por ejemplo, la actualización de 2022 de las recomendaciones nutricionales de las Guías para la Práctica Clínica de la Obesidad en Adultos de Canadá concluía que: “En su conjunto, estas diferentes líneas de evidencias científicas indican que los edulcorantes bajos en calorías, en sustitución de azúcares u otros edulcorantes calóricos, en especial en forma de bebidas endulzadas con azúcar, pueden tener ventajas similares a las del agua u otras estrategias que pretenden desplazar el exceso de calorías procedentes de los azúcares añadidos” (*Brown et al, 2022*).

Además, el Comité Asesor de las Pautas Alimentarias de EEUU (2020) recomendaba que se considerasen los EBCSC como una opción para controlar el peso corporal, mientras que los beneficios de sustituir azúcares añadidos por EBCSC en la reducción de ingesta de energía a corto plazo y la ayuda al control del peso fueron respaldados por las Pautas Alimentarias para estadounidenses, 2020-2025 (*USDA, 2020*).

Es de destacar que los ECA a largo plazo con un seguimiento de hasta 3 años que estudiaban el impacto de los EBCSC sobre el control del peso respaldan su utilidad en el control del peso a largo plazo tanto para adultos como para niños (*Blackburn et al, 1997; de Ruyter et al, 2012; Peters et al, 2016*).

Además, los participantes del Registro nacional de Control del Peso de EEUU que han conseguido perder peso y mantenerlo con éxito afirmaban que los EBCSC les habían ayudado a gestionar su ingesta energética al usarlos para sustituir productos que contienen edulcorantes calóricos (*Catenacci et al, 2014*). La investigación sugiere que sustituir alimentos y bebidas endulzados con azúcar por sus alternativas edulcoradas con EBCSC puede ser una herramienta dietética útil para mejorar la adhesión a los planes de pérdida o mantenimiento de peso (*Peters et al, 2016*).

En un ECA con la mayor duración hasta la fecha, Blackburn y su equipo llevaron a cabo un ensayo clínico extrahospitalario que investigaba si la adición del EBCSC aspartamo a un programa multidisciplinario de control del peso mejoraría la pérdida de peso y el control a largo plazo del peso corporal a lo largo de un seguimiento de 3 años de 163 mujeres obesas (*Blackburn et al, 1997*). Las mujeres se asignaron aleatoriamente a grupos que consumían o se abstendían de alimentos edulcorados con aspartamo. Los resultados indicaron que ambos grupos perdieron un promedio del 10% de su peso corporal inicial durante la fase de pérdida de peso de 19 semanas del estudio, y que el grupo que consumió EBCSC tuvo más éxito a la hora de mantener el peso perdido a largo plazo durante un periodo de 1 año de mantenimiento y 2 años de seguimiento. Después de 3 años, el grupo que se había abstenido de alimentos edulcorados con aspartamo había vuelto a ganar, de promedio, casi todo el peso perdido, mientras que el grupo que consumía alimentos edulcorados con aspartamo mantenía una pérdida de peso media clínicamente significativa del 5% respecto a su peso corporal inicial (*Figura 4*). (*Blackburn et al, 1997*).





1

2

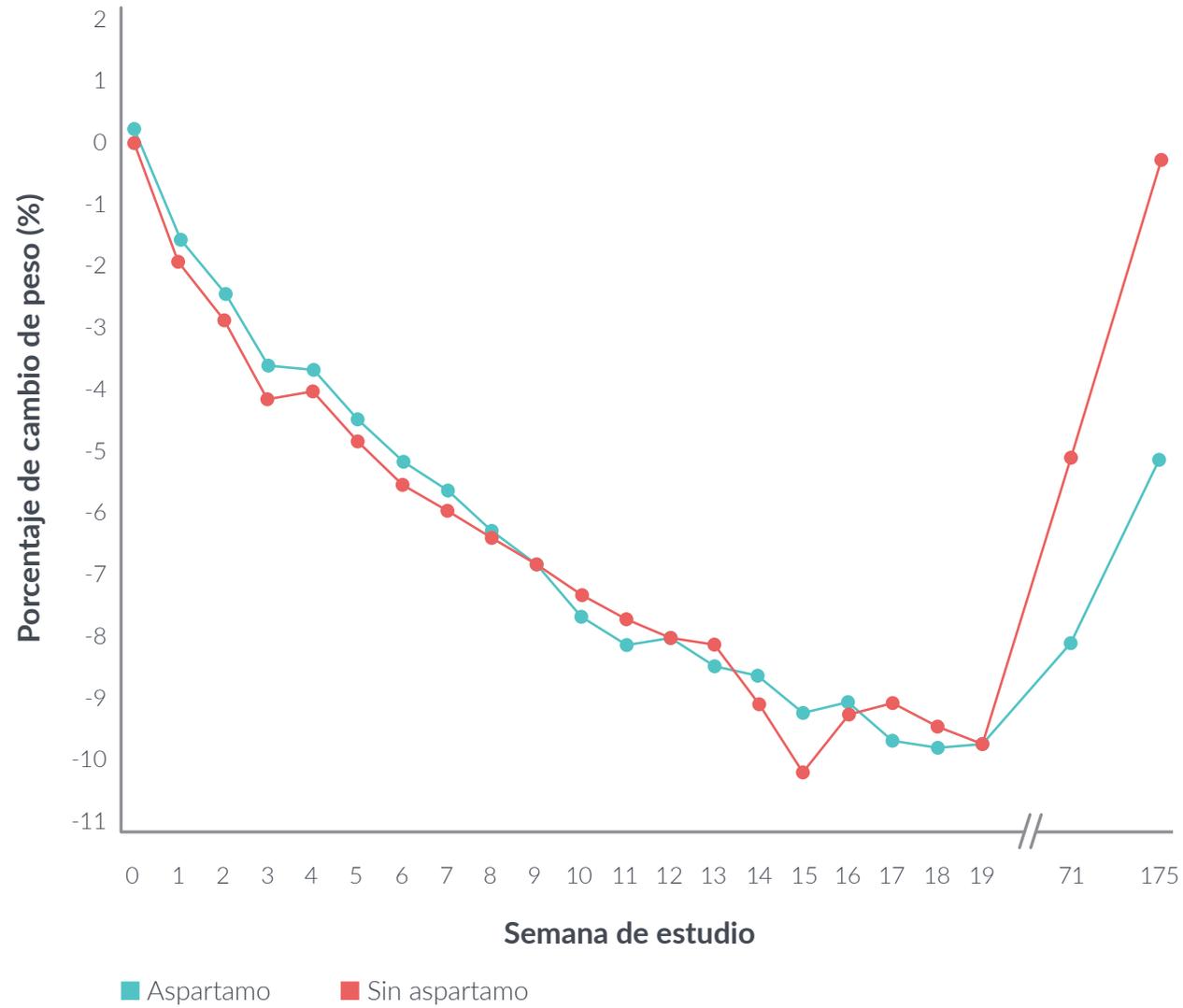
3

4

5

6

7



**Figura 4:** Porcentaje de variación de peso corporal a lo largo de 175 semanas en mujeres (N=163) participantes de un exhaustivo programa de control de peso con y sin productos con aspartame después de 19 semanas de pérdida activa de peso seguidas por un periodo de mantenimiento y seguimiento de la pérdida de peso de 36 meses (Blackburn et al, 1997)





1

2

3

4

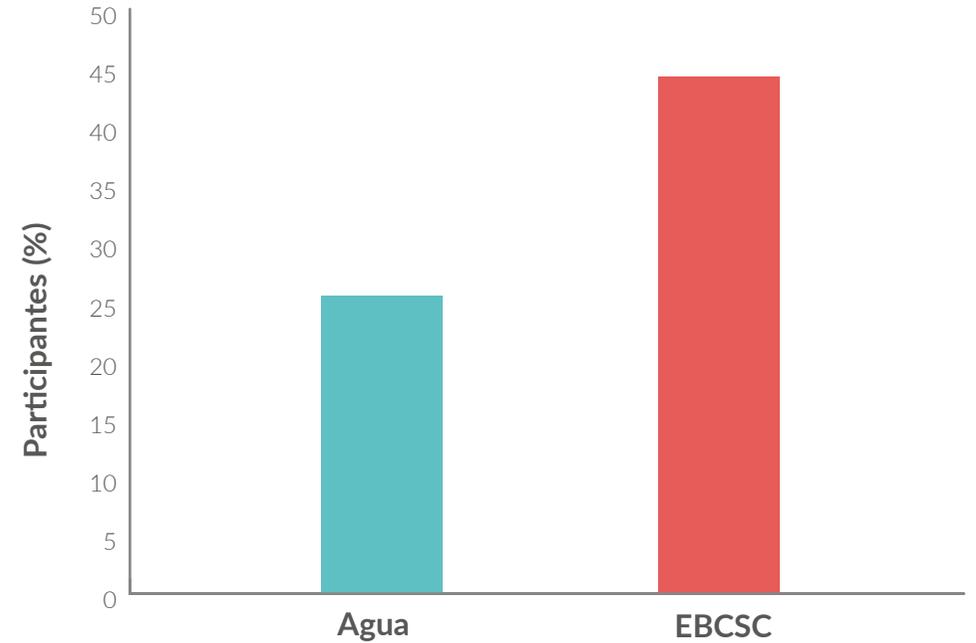
5

6

7

Otro amplio ECA dirigido por Peters y su equipo (2016) también indicaba que las bebidas EBCSC pueden ayudar a las personas al éxito en la pérdida de peso y a mantener la pérdida de peso a más largo plazo. El estudio evaluaba los efectos del agua frente a las bebidas EBCSC sobre el peso corporal en una muestra de 303 adultos obesos y con sobrepeso a lo largo de un programa comportamental de pérdida de peso de 12 semanas (Peters et al, 2014), seguido por un periodo de mantenimiento del peso de un año de duración (Peters et al, 2016). Los participantes se asignaron aleatoriamente a uno de dos grupos: uno en el que se les permitía consumir bebidas EBCSC (710 ml/día) y otro, un grupo de control, en el que solo se les permitía beber agua. Los resultados del estudio de seguimiento de un año demostraron que el grupo con bebidas EBCSC presentaba un mejor mantenimiento de la pérdida de peso y una mayor reducción del perímetro de cintura, en comparación con el grupo con agua. En cuanto a los efectos sobre el peso corporal, los participantes que tomaban bebidas EBCSC tenían una pérdida media de peso de  $6,21 \pm 7,65$  kg versus  $2,45 \pm 5,59$  kg de los participantes del grupo con agua. En términos porcentuales, el 44% de los participantes del grupo con bebidas dietéticas perdió al menos un 5% de su peso corporal inicial hasta el final del primer año del seguimiento, frente al 25% del grupo (de control) con agua (Figura 5) (Peters et al, 2016).

No debe esperarse que los EBCSC provoquen, por sí solos, pérdida de peso, puesto que no son sustancias que puedan ejercer tales efectos de tipo farmacológico (Ashwell et al, 2020). No obstante, dado que el fracaso en conseguir o mantener la pérdida de peso en numerosas personas se debe a la mala adhesión a una dieta con reducción de calorías (Gibson y Sainsbury, 2017), un mejor cumplimiento dietético mediante la mejora de la palatabilidad de una dieta con el uso de EBCSC puede ser un factor de ayuda en los esfuerzos por controlar el peso (Peters et al, 2016).



**Figura 5:** Porcentaje de participantes que consiguieron una pérdida de peso de al menos el 5%. Resultados basados en análisis X2. N=154 para EBCSC, n=149 para agua. \*P < 0,001 (Peters et al, 2016).





1

2

3

4

5

6

7

## ¿Cuáles son los beneficios del uso de EBCSC en términos de apetito y control del peso?

**Doctora France Bellisle:** Tal como se ha confirmado en numerosos ECA recientes y en revisiones sistemáticas de la literatura científica, el uso de EBCSC ha demostrado facilitar la pérdida de peso en personas a dieta, ayudar a mantener la pérdida de peso después de seguir una dieta, y contribuir a la saciedad sensorial específica de alimentos y bebidas de sabor dulce (Rogers y Appleton 2021; Rios-Leyvraz y Montez 2022). Además, existen evidencias de que el uso de EBCSC podría ser útil para prevenir el aumento de peso a lo largo del tiempo, al menos entre la gente joven (de Ruyter et al, 2012; de Ruyter et al, 2013). Los beneficios en términos de peso son modestos, pero significativos. No obstante, debe recordarse que el uso de EBCSC no es mágico: solo serán útiles si permiten una reducción de la ingesta energética a lo largo de periodos lo suficientemente largos como para afectar al balance energético del organismo.

A este respecto, deben tenerse en cuenta muchos factores. La motivación del usuario es importante. También debe entenderse que los EBCSC solo reducirán la ingesta de energía si disminuye la densidad energética de los alimentos en los que sustituyen al azúcar, lo cual no es cierto en todos los alimentos. Los consumidores deberían, por tanto, asegurarse de que la sustitución de azúcares por EBCSC disminuye realmente la densidad energética del producto.

Los modestos beneficios para el peso que indica la literatura científica están en línea con lo que puede esperarse de factores nutricionales (frente a los farmacológicos o quirúrgicos). Aunque los EBCSC pueden ayudar a controlar el peso, no son suficientes por sí mismos para revertir la obesidad. Pueden considerarse como una herramienta que una persona puede querer usar con el fin de limitar la ingesta energética, en el contexto de una dieta completa y de un estilo de vida. Los EBCSC pueden usarse sin problema a lo largo de amplios periodos de tiempo, facilitar el cumplimiento de programas dietéticos, y contribuir a saciar la apetencia de alimentos y bebidas de sabor dulce de una persona. Todos estos efectos representan considerables beneficios a largo plazo en la lucha personal contra las poderosas influencias que operan en el “mundo obesogénico”.





1

2

3

4

5

6

7

## Control del peso y la obesidad en niños: El papel de los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías

La prevalencia a nivel mundial del sobrepeso y la obesidad ha aumentado drásticamente entre niños y adolescentes, y se estima que más de 340 millones de individuos entre 5 y 19 años tienen sobrepeso o son obesos (OMS, 2021). Las recomendaciones para el tratamiento de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes exigen estrategias dietéticas que puedan ayudar a reducir la ingesta total de energía y el consumo de alimentos y bebidas densos energéticamente, pobres en nutrientes, y altos en grasas y azúcares (Hassapidou et al, 2023). Además, la OMS recomienda una reducción de la ingesta de azúcares libres tanto en adultos como en niños (OMS, 2015). Sin embargo, los niños tienen una marcada preferencia por el sabor dulce (Bellisle, 2015) y, por tanto, gestionar el sabor dulce en la dieta de los niños podría ser todo un reto (véase [Capítulo 7](#)). Se ha considerado el uso de EBCSC en vez de azúcares como herramienta para ayudar a reducir la ingesta de productos endulzados con azúcar y, a la vez, preservar el sabor dulce, pero aún hay dudas sobre su uso en niños (Baker-Smith et al, 2019).

En estudios tempranos, publicados en la década de los 70, que investigaban los efectos de los EBCSC añadidos en forma de cápsulas a las dietas de niños y adolescentes, se demostró que los EBCSC no tenían, por sí mismos, efectos adversos sobre el peso corporal y otros resultados de salud examinados en esos estudios (Frey et al, 1976; Knopp et al, 1976). Ensayos posteriores que estudiaban el impacto de sustituir bebidas endulzadas con azúcar (BEA) por alternativas EBCSC han mostrado efectos beneficiosos de dicha sustitución sobre la adiposidad infantil (Ebbeling et al, 2006; Rodearmel et al, 2007; Ebbeling et al, 2012; de Ruyter et al, 2012). Los resultados de estos estudios se muestran en la [Tabla 2](#).

En uno de los ECA más amplios hasta la fecha, llevado a cabo sobre 641 niños de 5 a 11 años de edad con normopeso en Países Bajos, el consumo de bebidas EBCSC versus BEA a lo largo de 18 meses redujo el aumento de peso y la acumulación de grasa asociada al crecimiento en esta edad (de Ruyter et al, 2012). Se observó que este efecto era mayor en niños con un IMC inicial superior, debido a la menor tendencia a compensar las calorías “ahorradas” por el cambio de las bebidas de estos niños (Katan et al, 2016). En concreto, los niños con mayor IMC que, aleatoriamente, recibieron bebidas sin azúcar, parecieron recuperar solo el 13% de las calorías retiradas de su bebida, dando lugar a reducciones más pronunciadas de peso y grasa entre los niños con el mayor IMC inicial. Este análisis secundario de los datos de los niños del estudio de de Ruyter et al (2012) demuestra que la reducción de la ingesta de BEA mediante su sustitución por opciones bajas en calorías puede beneficiar a gran parte de los niños, en especial a quienes muestran una tendencia hacia el sobrepeso, pero también entre quienes el sobrepeso no es aún evidente (Katan et al, 2016). De manera similar, en un estudio en adolescentes, el efecto beneficioso de sustituir BEA por EBCSC sobre la reducción del aumento del peso fue más importante en adolescentes del nivel superior de IMC (con edades entre 13 y 18 años) (Ebbeling et al, 2006). Una reciente revisión sistemática y meta análisis de ECA también indicó que la ingesta de EBCSC frente a azúcares daba como resultado un menor aumento del IMC en adolescentes y niños/adolescentes con obesidad (Espinosa et al, 2023).





**Tabla 2:** Resumen de resultados de ensayos controlados aleatorizados (ECA) en niños y adolescentes que estudiaban los efectos de sustituir bebidas endulzadas con azúcar (BEA) por bebidas edulcoradas bajas en calorías/sin calorías (BEBSC) sobre el peso corporal.

Publicación (autor, año)	Descripción del estudio	Conclusiones
<b>ECA en niños y adolescentes</b>		
<b>Ebbeling et al, 2006</b>	ECA de diseño paralelo; 103 adolescentes de 13 a 18 años que consumían BEA con regularidad; se les asignó a sustituir las BEA por bebidas con BEBSC (grupo de intervención) o a no cambiar (grupo de control) durante 25 semanas.	El consumo de BEA disminuyó en el grupo de intervención, (BEBSC); Entre los participantes con mayor peso corporal, se redujo significativamente más el IMC en la intervención que en el grupo de control, con un efecto neto de $-0,75$ kg/m <sup>2</sup> .
<b>Rodearmel et al, 2007</b>	ECA de diseño paralelo: Una intervención en familias con al menos 1 niño con sobrepeso o con riesgo de sobrepeso de entre 7 y 14 años. Grupo de intervención, n=116: se sustituyeron las BEA por bebidas con BEBSC y caminaron 2000 pasos más al día; grupo de control, n=102: no se les pidió que cambiaran sus hábitos dietéticos ni de actividad física.	Durante el periodo de intervención de 6 meses, ambos grupos mostraron una reducción del IMC por edad; no obstante, el grupo de intervención (BEBSC) mostró un porcentaje significativamente superior de niños que mantuvieron o redujeron su IMC por edad, en comparación con el grupo de control.
<b>Ebbeling et al, 2012</b>	ECA de diseño paralelo; 224 adolescentes obesos y con sobrepeso, de 13 a 18 años, que consumían BEA con regularidad, se les asignó a sustituir las BEA por agua y bebidas con BEBSC (grupo de intervención) o a no cambiar (grupo de control), durante 1 año, con un seguimiento durante otro año.	El consumo de BEA disminuyó en el grupo de intervención; la sustitución de BEA por bebidas con BEBSC redujo el aumento de peso de los adolescentes en el año 1: se produjeron diferencias significativas entre los grupos en los cambios en IMC ( $-0,57$ kg/m <sup>2</sup> ) y peso corporal ( $-1,9$ kg) en el año 1, que no se mantuvieron en el seguimiento durante el año 2.
<b>De Ruyter et al, 2012; Katan et al, 2016</b>	ECA de diseño paralelo; 641 niños con normopeso, de 5 a 11 años, se asignaron a 250 ml al día de una bebida con BEBSC (grupo sin azúcares) o a 250 ml al día de BEA (grupo con azúcares) durante 18 meses.	El consumo de BEBSC vs BEA redujo el aumento de peso y la acumulación de grasa; El peso aumentó hasta 6,35 kg en el grupo BEBSC, frente a los 7,37 kg del grupo con azúcares. El aumento de las mediciones de grosor de pliegue cutáneo, ratio cintura-altura, y masa grasa también fue significativamente inferior en el grupo con BEBSC; el efecto observado fue mayor en niños con mayor IMC.

1

2

3

4

5

6

7





1

Una declaración de política de la Academia Americana de Pediatría (AAP) concluyó que “Cuando sustituyen a alimentos o bebidas edulcoradas calóricas, los ENN [edulcorantes no nutritivos] pueden reducir el aumento de peso o favorecer pequeñas pérdidas de peso (~1 kg) en niños (y adultos)” (*Baker-Smith et al, 2019*). Aunque el informe de la APP indicaba que no debe esperarse que el uso de EBCSC dé lugar a una pérdida sustancial de peso, también afirma que los niños que padecen determinadas enfermedades, como obesidad y diabetes tipo 2, pueden beneficiarse del uso de EBCSC si se utilizan para sustituir a los edulcorantes calóricos en la dieta.

2

De manera similar, una exhaustiva revisión de la literatura científica por parte de un grupo de expertos mexicanos llegó a la conclusión de que el uso de EBCSC puede ayudar a reducir la ingesta de energía y azúcares en niños (*Wakida-Kuzunoki et al, 2017*). Además, las evidencias científicas revisadas en este trabajo respaldaron la afirmación de que sustituir azúcares alimentarios por EBCSC podría dar lugar a un menor aumento de peso en niños. El grupo de expertos observó que, en general, no debería favorecerse una restricción calórica en niños sanos durante los periodos de crecimiento y desarrollo; no obstante, en niños que necesitan restricción calórica o reducción de azúcares, como los niños que padecen sobrepeso u obesidad, pueden usarse EBCSC con seguridad.

3

4

En general, los niños necesitan un aporte adecuado de energía y una amplia variedad de alimentos y nutrientes como parte de una dieta general equilibrada que apoye su crecimiento y desarrollo, y con el fin de alcanzar o mantener un peso saludable para su altura (*Gidding et al, 2006*). No debe promoverse la restricción calórica durante el crecimiento, a menos que un niño o un adolescente necesite controlar el aumento excesivo de peso. A la hora de tratar el sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes, para el control del peso son fundamentales modificaciones del estilo de vida, incluidos cambios dietéticos orientados a disminuir la ingesta calórica total, aumentar la actividad física, y reducir el tiempo de sedentarismo. En niños con enfermedades que exigen una reducción de la ingesta de azúcares y/o energía, como obesidad, síndrome metabólico o diabetes tipo 1 y 2, los EBCSC pueden ser una herramienta dietética adicional a incluir en un estilo de vida saludable que integre una dieta equilibrada y actividad física (*Wakida-Kuzunoki et al, 2017*).

5

6

7





1

2

3

4

5

6

7

### ¿Desempeñan un papel los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías en la epidemia de obesidad?

**Profesora Alison Gallagher:** Existe una clara evidencia de que, si se sustituyen productos edulcorados con azúcar por equivalentes edulcorados con EBCSC, puede conseguirse una disminución de la ingesta total de energía. Es más, dado que dichas disminuciones de energía se consiguen sin reducir el dulzor o la palatabilidad de la dieta en general, es probable que esos ‘intercambios de azúcar’ sean eficaces para asegurar un mejor cumplimiento de la dieta y mejores resultados de control del peso a más largo plazo para las personas. Para abordar adecuadamente la epidemia de obesidad, nunca será suficiente una estrategia aislada. Los EBCSC representan para las personas una forma de controlar la densidad energética de su dieta, pero no son la panacea. Aunque la sustitución del azúcar en bebidas es relativamente sencilla, es más difícil en productos alimentarios, en los que además del dulzor, los azúcares añadidos actúan como conservantes, agentes de sabor y color, agentes para dar volumen, sustratos para la fermentación, y modificadores de textura.

Las causas de la obesidad son multifactoriales y exigen una amplia variedad de estrategias, concentradas tanto en el ámbito individual como en el de la población. Sin embargo, como en cualquier estrategia de salud pública, es necesario trabajar más para formar a los consumidores sobre las ventajas de los EBCSC como parte de una dieta saludable y equilibrada energéticamente, de modo que puedan maximizarse los beneficios potenciales del uso de EBCSC. Los EBCSC no son la ‘bala mágica’ de respuesta a la epidemia de obesidad, pero pueden cumplir un papel importante en el control del peso y, por tanto, desempeñar una función importante a la hora de enfrentar la epidemia de obesidad.





# Conclusión

1

2

3

4

5

6

7

Al reducir la densidad energética de los alimentos y bebidas en que se utilizan sustitutos del azúcar, los EBCSC pueden ayudar a disminuir la ingesta total de energía y ser, por tanto, una herramienta útil para el control del peso. Por supuesto, no puede esperarse que los EBCSC actúen como una “bala mágica” y produzcan pérdidas de peso por sí solos, por lo que el impacto general dependerá de la cantidad de azúcares y calorías reemplazados en la dieta mediante el uso de EBCSC.

En un momento en que los índices de sobrepeso y obesidad siguen en aumento en todo el mundo, la opción de consumir un alimento o bebida con EBCSC en vez de la versión endulzada con azúcar puede ser útil, al reducir las ingestas totales de azúcares y energía y, por tanto, ayudar en el control del peso, si se usan como parte de una dieta equilibrada y un estilo de vida saludable.





## Referencias

1. Abdallah L, Chabert M, Louis-Sylvestre J. Cephalic phase responses to sweet taste. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(3):737-43
2. Andrade C. Cause versus association in observational studies in psychopharmacology. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(8):e781-4
3. Ashwell M, Gibson S, Bellisle F, Buttriss J, Drewnowski A, Fantino M, et al. Expert consensus on low-calorie sweeteners: facts, research gaps and suggested actions. *Nutr Res Rev.* 2020;33(1):145-154
4. 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-E939
5. Baker-Smith CM, de Ferranti SD, Cochran WJ; COMMITTEE ON NUTRITION, SECTION ON GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY, AND NUTRITION. The Use of Nonnutritive Sweeteners in Children. *Pediatrics.* 2019;144(5):e20192765
6. Bellisle F. Intense Sweeteners, Appetite for the Sweet Taste, and Relationship to Weight Management. *Curr Obes Rep.* 2015;4(1):106-110
7. 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):409-418
8. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2018;39(2):79-132
9. British Dietetic Association (BDA). Policy Statement. The use of artificial sweeteners. Published: November 2016. Review date: November 2019. Available at: <https://www.bda.uk.com/uploads/assets/11ea5867-96eb-43df-b61f2cbe9673530d/policystatementsweetners.pdf>. (Accessed 22 October 2022)
10. Brown J, Clarke C, Johnson Stoklossa C, Sievenpiper J. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Medical Nutrition Therapy in Obesity Management. Available at: [https://obesitycanada.ca/wp-content/uploads/2022/10/Medical-Nutrition-Therapy\\_22\\_FINAL.pdf](https://obesitycanada.ca/wp-content/uploads/2022/10/Medical-Nutrition-Therapy_22_FINAL.pdf). (Accessed 22 October 2022)
11. Bryant C, McLaughlin J. Low calorie sweeteners: Evidence remains lacking for effects on human gut function. *Physiology and Behaviour.* 2016;164(Pt B):482-5.
12. Burke MV, Small DM. Physiological mechanisms by which non-nutritive sweeteners may impact body weight and metabolism. *Physiol Behav.* 2015;152(Pt B):381-8
13. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305-310
14. Catenacci VA, Pan Z, Thomas JG, Ogden LG, Roberts SA, Wyatt HR, et al. Low/no calorie sweetened beverage consumption in the National Weight Control Registry. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(10):2244-51
15. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med.* 2012;367(15):1397-1406
16. de Ruyter JC, Katan MB, Kuijper LD, Liem DG, Olthof MR. The effect of sugar-free versus sugar-sweetened beverages on satiety, liking and wanting: An 18 month randomized double-blind trial in children. *PlosOne.* 2013;8(10):e78039
17. Dhillon J, Lee JY, Mattes RD. The cephalic phase insulin response to nutritive and low-calorie sweeteners in solid and beverage form. *Physiol Behav.* 2017;181:100-109
18. Dietary Guidelines Advisory Committee (DGAC) 2020. Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee: Advisory Report to the Secretary of Agriculture and the Secretary of Health and Human Services. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington, DC. Available at: <https://doi.org/10.52570/DGAC2020>
19. Drewnowski A. Intense sweeteners and energy density of foods: implications for weight control. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:757-763
20. Drewnowski A, Rehm C. The use of low-calorie sweeteners is associated with self-reported prior intent to lose weight in a representative sample of US adults. *Nutr Diabetes.* 2016;6(3):e202
21. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, Ellenbogen SJ, Ludwig DS. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics.* 2006;117(3):673-680
22. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, Antonelli TA, Gortmaker SL, Osganian SK, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med.* 2012;367(15):1407-16
23. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Supplement\_1):S68-S96
24. Espinosa A, Mendoza K, Laviada-Molina H, Rangel-Méndez JA, Molina-Segui F, Sun Q, et al. Effects of non-nutritive sweeteners on the BMI of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and prospective cohort studies. *Lancet Glob Health.* 2023;11 Suppl 1:S8. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00093-1
25. Fantino M, Fantino A, Matray M, Mistretta F. Beverages containing low energy sweeteners do not differ from water in their effects on appetite, energy intake and food choices in healthy, non-obese French adults. *Appetite.* 2018;125:557-565
26. Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(5):739-58
27. Ford HE, Peters V, Martin NM, Sleeth ML, Ghatei MA, Frost GS, et al. Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(4):508-13
28. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, Reppert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117(10):1659-79
29. Frey GH. Use of aspartame by apparently healthy children and adolescents. *J Toxicol Environ Health.* 1976;2(2):401-15
30. Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, et al. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(3):E473-9





1

2

3

4

5

6

7

31. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, et al; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the American D. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2012;126(4):509-19
32. Gibson AA, Sainsbury A. Strategies to Improve Adherence to Dietary Weight Loss Interventions in Research and Real-World Settings. *Behav Sci (Basel)*. 2017;7(3):44
33. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, et al; American Heart Association. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics*. 2006;117(2):544-59
34. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte DJ, Roberts A, Trout JR. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;88:22-33
35. Hassapidou M, Duncanson K, Shrewsbury V, Ells L, Mulrooney H, Androutsos O, et al. EASO and EFAD Position Statement on Medical Nutrition Therapy for the Management of Overweight and Obesity in Children and Adolescents. *Obes Facts*. 2023;16(1):29-52
36. Hughes RL, Davis CD, Lobach A, Holscher HD. An Overview of Current Knowledge of the Gut Microbiota and Low-Calorie Sweeteners. *Nutr Today*. 2021;56(3):105-113
37. Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Carson JA, Després JP, Hu FB, et al; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Low-Calorie Sweetened Beverages and Cardiometabolic Health: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(9):e126-e140
38. Just T, Pau HW, Engel U, Hummel T. Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation? *Appetite*. 2008;51(3):622-7
39. Katan MB, de Ruyter JC, Kuijper LD, Chow CC, Hall KD, Olthof MR. Impact of Masked Replacement of Sugar- Sweetened with Sugar-Free Beverages on Body Weight Increases with Initial BMI: Secondary Analysis of Data from an 18 Month Double-Blind Trial in Children. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0159771
40. Keller A, O'Reilly EJ, Malik V, Buring JE, Andersen I, Steffen L, et al. Substitution of sugar-sweetened beverages for other beverages and the risk of developing coronary heart disease: Results from the Harvard Pooling Project of Diet and Coronary Disease. *Prev Med*. 2020;131:105970
41. Knopp RH, Brandt K, Arky RA. Effects of aspartame in young persons during weight reduction. *J Toxicol Environ Health*. 1976;(2):417-428
42. Lasschuijt MP, Mars M, de Graaf C, Smeets PAM. Endocrine Cephalic Phase Responses to Food Cues: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2020;11(5):1364-1383
43. Laviada-Molina H, Almeda-Valdés P, Arellano-Montaña S, Bermúdez Gómez-Llanos A, Cervera-Cetina MA, Cota-Aguilar J, et al. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre los edulcorantes no calóricos. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2017;4:24-41
44. Laviada-Molina H, Escobar-Duque ID, Pereyra E, Romo-Romo A, Brito-Córdova G, Carrasco E, et al. Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes sobre uso de edulcorantes no calóricos en personas con diabetes. *Rev ALAD*. 2018;8:152-74
45. Laviada-Molina H, Molina-Segui F, Pérez-Gaxiola G, Cuello-García C, Arjona-Villicaña R, Espinosa-Marrón A, et al. Effects of nonnutritive sweeteners on body weight and BMI in diverse clinical contexts: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2020;21(7):e13020
46. Lee HY, Jack M, Poon T, Noori D, Venditti C, Hamamji S, et al. Effects of Unsweetened Preloads and Preloads Sweetened with Caloric or Low-/No-Calorie Sweeteners on Subsequent Energy Intakes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Human Intervention Studies. *Adv Nutr*. 2021;12(4):1481-1499
47. Lee JJ, Khan TA, McGlynn N, Malik VS, Hill JO, Leiter LA, Jeppesen PB, et al. Relation of Change or Substitution of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages With Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2022;45(8):1917-1930
48. Lobach AR, Roberts A, Rowland IR. Assessing the in vivo data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota. *Food Chem Toxicol*. 2019;124:385-399
49. Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. *Nutr J*. 2017;16(1):55
50. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev*. 2016;74(11):670-689
51. Mattes R. Effects of aspartame and sucrose on hunger and energy intake in humans. *Physiol Behav*. 1990;47(6):1037-44
52. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 1-14
53. McGlynn ND, Khan TA, Wang L, Zhang R, Chiavaroli L, Au-Yeung F, et al. Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e222092
54. Mela DJ, McLaughlin J, Rogers PJ. Perspective: Standards for Research and Reporting on Low-Energy ("Artificial") Sweeteners. *Adv Nutr*. 2020;11(3):484-491
55. 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
56. Morey S, Shafat A, Clegg ME. Oral versus intubated feeding and the effect on glycaemic and insulinaemic responses, gastric emptying and satiety. *Appetite*. 2016;96:598-603
57. Morriconi L, Bombonato M, Cattaneo AG, Enrini R, Lugari R, Zandomenighi R, et al. Food-related sensory stimuli are able to promote pancreatic polypeptide elevation without evident cephalic phase insulin secretion in human obesity. *Horm Metab Res*. 2000;32(6):240-5
58. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627-42
59. Normand M, Ritz C, Mela D, Raben A. Low-energy sweeteners and body weight: a citation network analysis. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021;4(1):319-332
60. O'Connor D, Pang M, Castelnovo G, Finlayson G, Blaak E, Gibbons C, et al. A rational review on the effects of sweeteners and sweetness enhancers on appetite, food reward and metabolic/adiposity outcomes in adults. *Food Funct*. 2021;12(2):442-465





1

2

3

4

5

6

7

61. Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The Impact of Artificial Sweeteners on Body Weight Control and Glucose Homeostasis. *Front Nutr.* 2021;7:598340
62. 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 (Silver Spring).* 2014;22(6):1415-21
63. Peters JC, Beck J, Cardel M, Wyatt HR, Foster GD, Pan Z, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(2):297-304
64. Peters JC, Beck J. Low calorie sweetener (LCS) use and energy balance. *Physiol Behav.* 2016;164(Pt B):524-528
65. Piernas C, Tate DF, Wang X, Popkin BM. Does diet-beverage intake affect dietary consumption patterns? Results from the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:604-611
66. Pullicin AJ, Glendinning JI, Lim J. Cephalic phase insulin release: A review of its mechanistic basis and variability in humans. *Physiol Behav.* 2021;239:113514
67. Richardson MB, Williams MS, Fontaine KR, Allison DB. The development of scientific evidence for health policies for obesity: why and how? *Int J Obes (Lond).* 2017;41(6):840-848
68. Rios-Leyvraz M, Montez J. Health effects of the use of non-sugar sweeteners: a systematic review and meta-analysis. World Health Organization (WHO) 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353064> License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
69. Rodearmel SJ, Wyatt HR, Stroebele N, Smith SM, Ogden LG, Hill JO. Small changes in the dietary sugar and physical activity as an approach to preventing weight gain: the America on the Mover family study. *Pediatrics.* 2007;120(4):e869-879
70. Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, Higgs S, Lluch A, Ness AR, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(3):381-94
71. 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):230-238
72. Rogers PJ, Appleton KM. The effects of low-calorie sweeteners on energy intake and body weight: a systematic review and meta-analyses of sustained intervention studies. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(3):464-478
73. Sievenpiper JL, Khan TA, Ha V, Vigiouliou E, Auyeung R. The importance of study design in the assessment of nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health. *CMAJ.* 2017;189(46):E1424-E1425
74. Teff KL, Devine J, Engelman K. Sweet taste: effect on cephalic phase insulin release in men. *Physiol Behav.* 1995;57(6):1089-95
75. 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
76. U.S. Department of Agriculture (USDA) and U.S. Department of Health and Human Services (HHS). *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025.* 9th Edition. December 2020. Available at: <https://www.dietaryguidelines.gov>
77. Wakida-Kuzunoki GH, Aguiñaga-Villaseñor RG, Avilés-Cobián R, et al. Edulcorantes no calóricos en la edad pediátrica: análisis de la evidencia científica [Low calorie sweeteners in childhood: analysis of the scientific evidence]. *Revista Mexicana de Pediatría.* 2017;84(suppl 1):S3-S23
78. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):E875-E891
79. World Health Organization (WHO) Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015. Available at: [http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars\\_intake/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/)
80. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight factsheet. 9 June 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Accessed 21 October 2022)
81. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
82. WHO (World Health Organization). Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
83. Zhang R, Noronha JC, Khan TA, McGlynn N, Back S, Grant SM, et al. The Effect of Non-Nutritive Sweetened Beverages on Postprandial Glycemic and Endocrine Responses: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023;15(4):1050.

