

5.

Edulcorantes bajos en calorías/ sin calorías, diabetes y salud cardiometabólica

Los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías (EBCSC) tienen un efecto neutro sobre los factores de riesgo cardiometabólico, incluidos niveles de insulina y glucosa en sangre, presión arterial y perfil lipídico. Es importante destacar que, cuando se utilizan en vez de azúcares, provocan un menor aumento de los niveles de glucosa postprandial. Por ello, con frecuencia se recomiendan EBCSC a, y son valorados por, las personas que padecen diabetes y necesitan gestionar sus ingestas de carbohidratos y azúcares en su esfuerzo por mantener un buen control glucémico.

La ausencia de efectos adversos sobre la salud cardiometabólica, y el beneficio del uso de EBCSC en el control de la glucosa cuando se consumen en vez de azúcares, ha sido confirmado por exhaustivas revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados. No obstante, es necesario seguir investigando para explorar la influencia de la causalidad inversa en estudios observacionales que evalúan la relación entre el consumo de EBCSC y el riesgo de diabetes tipo 2 u otras enfermedades cardiometabólicas.

El objetivo de este capítulo es proporcionar una visión general de la evidencia científica sobre estos temas y de las recomendaciones de nutrición relacionadas con el uso de EBCSC en el tratamiento de la diabetes.





Introducción

La salud cardiometabólica es un término que se refiere a una combinación de enfermedades y factores de riesgo relacionados, incluidos resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, enfermedad del hígado graso no alcohólico, y enfermedad cardiovascular (ECV). Entre los factores de riesgo más comunes se incluyen un mal control de la glucosa, hipertensión, niveles elevados de lípidos en sangre y aumento de peso corporal, así como seguir un estilo de vida poco saludable, que incluye fumar, falta de actividad física, sueño inadecuado y seguir una dieta poco saludable (Vincent et al, 2017).

Los índices óptimos de salud cardiometabólica están cayendo, como indica la creciente prevalencia de ECV, incluidas cardiopatías y accidentes cerebrovasculares, diabetes tipo 2, y otras enfermedades cardiometabólicas (Federación Mundial del Corazón, 2019; Federación Internacional de Diabetes, 2021). Un estudio reciente llegó a la conclusión de que menos del 7% de la población estadounidense adulta disfrutaba de una buena salud cardiometabólica en 2018, con un descenso significativo en comparación con 2000 (O'Hearn et al, 2022). Se cree que la pandemia de COVID-19 ha afectado aún más a la salud cardiometabólica, dado que existen evidencias de que durante los periodos de confinamiento disminuyó la actividad física y se incrementaron los hábitos poco saludables (Freiberg et al, 2021).

1

2

3

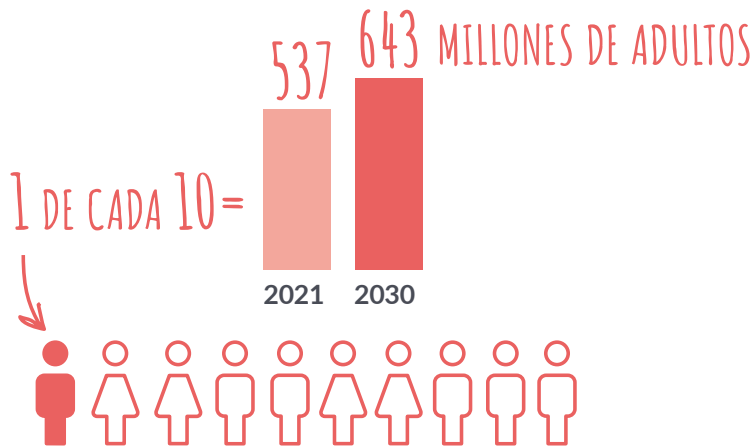
Diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV): Datos y cifras

4

5

6

7



En 2021, **537 millones de adultos** padecían diabetes - 1 de cada 10 adultos en todo el mundo. Para 2030, se prevé que esta cifra se eleve hasta los 643 millones.

En 2019, las **ECV provocaron 18,6 millones de muertes en todo el mundo**. Esto supone un **incremento del 24%** en la carga global de las ECV en comparación con 2000.

Seguir una dieta saludable, practicar ejercicio con regularidad, mantener un peso corporal normal, y evitar el tabaco, son formas de **evitar o retrasar la aparición de enfermedades cardiometabólicas**.

Fuentes:

Federación Internacional de Diabetes (IDF). Atlas de Diabetes de la IDF, 10ª edición, 2021. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>
Federación Mundial del Corazón (WHF). Observatorio Mundial del Corazón. Tendencias en enfermedades cardiovasculares. 2019. Disponible en: <https://worldheartobservatory.org/trends/>





1

2

3

4

5

6

7

Una dieta saludable es fundamental para proteger la salud cardiometabólica. Seguir una dieta equilibrada baja en grasas, sal y azúcares, que incluya una amplia variedad de frutas y verduras, legumbres, frutos secos y cereales integrales, puede ayudar a prevenir o tratar enfermedades cardiometabólicas, incluidas ECV y diabetes tipo 2 (OMS, 2020). En todo el mundo se recomienda limitar la ingesta excesiva de azúcares libres como parte de una dieta saludable (OMS, 2015; USDA, 2020; EFSA, 2022).

Los EBCSC pueden ayudar a las personas a reducir la ingesta en exceso de azúcares y formar parte de una dieta y un estilo de vida general saludables, incluidas las personas con, o en riesgo de, enfermedades cardiometabólicas.





Edulcorantes bajos en calorías/sin calorías y control glucémico

Evidencias procedentes de ensayos controlados aleatorizados

Diversas revisiones sistemáticas, que incluyen meta análisis de una amplia batería de ensayos controlados aleatorizados (ECA) disponibles, han examinado el impacto de los EBCSC sobre el control glucémico (Tabla 1). Estos exhaustivos estudios, que tienen en cuenta la totalidad de los ensayos clínicos controlados publicados, confirman que, como ingredientes alimentarios, los EBCSC no ejercen efecto alguno sobre los niveles de glucosa en sangre postprandial; es decir, tras la ingesta de alimentos (Romo-Romo et al, 2016; Tucker y Tan, 2017; Nichol et al, 2018; Greyling et al, 2020; Zhang et al, 2023), ni a más largo plazo tras el consumo (Lohner et al, 2020; McGlynn et al, 2022; Rios-Leyvraz y Montez, 2022). De manera similar, los EBCSC no afectan a la secreción de insulina ni a los niveles de insulina en sangre (Greyling et al, 2020; Lohner et al, 2020; McGlynn et al, 2022; Rios-Leyvraz y Montez, 2022; Zhang et al, 2023). La ausencia de efecto glucémico o insulinémico de los EBCSC se ha demostrado tanto en personas sanas como en personas que padecen diabetes (Greyling et al, 2020; Lohner et al, 2020).

En 2022, una revisión sistemática por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que incluía un meta análisis de 21 ECA de medio a largo plazo que informaban sobre indicadores de resultados intermedios de diabetes tipo 2, concluía que los EBCSC no tienen efectos significativos sobre ninguna de las mediciones del control glucémico (glucosa en ayunas, insulina en ayunas, HbA1c (hemoglobina glicosilada), HOMA-IR (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina) en adultos o niños sanos (Rios-Leyvraz y Montez, 2022). De manera similar, una revisión sistemática y meta análisis de Cochrane y respaldada por la OMS de 9 ECA a largo plazo también indicaba un efecto neutro de los EBCSC sobre el control glucémico y otros resultados de salud en personas que padecían diabetes tipo 1 o tipo 2 (Lohner et al, 2020). Se reportaron resultados similares para personas que padecían sobrepeso u obesidad en una revisión sistemática y meta análisis en red de 17 ECA con una duración mediana de 12 semanas, que implicaban a 1.733 pacientes (McGlynn et al, 2022). McGlynn y su equipo examinaron el impacto de las bebidas EBCSC sobre diversos factores de riesgo cardiometabólico y no encontraron efecto a largo plazo sobre la glucemia u otros resultados.

Con el objetivo de examinar el efecto inmediato del consumo de EBCSC, Greyling y su equipo (2020) llevaron a cabo una revisión sistemática y meta análisis de ECA que demostraban que la ingesta de EBCSC, en solitario o junto a una precarga calórica,

¿Qué es control glucémico?

Control glucémico es un término que se refiere a la regulación de los niveles de glucosa en sangre. En las personas con diabetes, muchas de las complicaciones de la diabetes a largo plazo son resultado de muchos años de niveles elevados de glucosa en el torrente sanguíneo, lo que también se denomina hiperglucemia. Por tanto, en el cuidado de la diabetes un objetivo importante es un buen control glucémico (IDF, 2017).

no tenía efectos agudos sobre la glucemia postprandial (34 ensayos que implicaban a 452 participantes) o respuestas insulinémicas (29 ensayos que implicaban a 394 participantes) en comparación con una intervención de control. Los resultados no diferían de manera apreciable por el tipo o dosis de EBCSC consumidos. Es interesante destacar que, en pacientes con diabetes tipo 2, los resultados arrojaron un pequeño efecto beneficioso de los EBCSC sobre la respuesta de glucosa postprandial respecto al control (Greyling et al, 2020).

Zhang y su equipo (2023) llegaron a resultados similares en una revisión sistemática y meta análisis en red de datos procedentes de 36 ensayos agudos de alimentación (que implicaron a 472 participantes) que examinaban el efecto a corto plazo del consumo de bebidas EBCSC sobre las respuestas glucémica y endocrina, frente al agua o a bebidas endulzadas con azúcar (BEA). El estudio concluyó que, como el agua, las bebidas con un solo EBCSC o con combinaciones de EBCSC no tenían efecto sobre la glucosa postprandial ni los niveles de insulina, ni sobre respuestas endocrinas (es decir, péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), polipéptido inhibidor gástrico (GIP), péptido YY (PYY), grelina, leptina, y glucagón), mientras que las BEA aumentaban la glucosa postprandial, la insulina, y los niveles de incretinas. Los resultados fueron similares en todos los patrones de ingesta probados, es decir, cuando se consumían solo bebidas EBCSC, o se consumían junto con energía adicional (calorías) procedentes de carbohidratos, o cuando se proporcionaban como precarga, antes de añadir energía/carbohidratos (Zhang et al, 2023).





1

2

3

4

5

6

7

Revisiones anteriores habían reportado conclusiones similares. En su revisión sistemática y meta análisis de 29 ECA con 741 participantes, Nichol y su equipo llegaron a la conclusión de que la ingesta de EBCSC no aumenta la glucemia postprandial (Figura 1), y que el impacto glucémico no difiere por tipo de EBCSC (Nichol et al, 2018). Un año antes, Tucker y Tan habían llegado a la conclusión de que inmediatamente después del consumo de EBCSC, administrados sin una carga de carbohidratos, se observa un nivel inferior de glucosa en sangre en comparación con edulcorantes calóricos como el azúcar (Tucker y Tan, 2017). Esto no se atribuye a un efecto directo del consumo de EBCSC, sino más bien a la ausencia de efecto y a la menor carga total de carbohidratos, que da lugar a una respuesta de glucosa en sangre inferior. Romo-Romo y su equipo también sugirieron que la mayoría de los ECA indicaban efectos neutros sobre los niveles de glucosa en sangre y de insulina, pero en este estudio no se llevaron a cabo meta análisis (Romo-Romo et al, 2016).

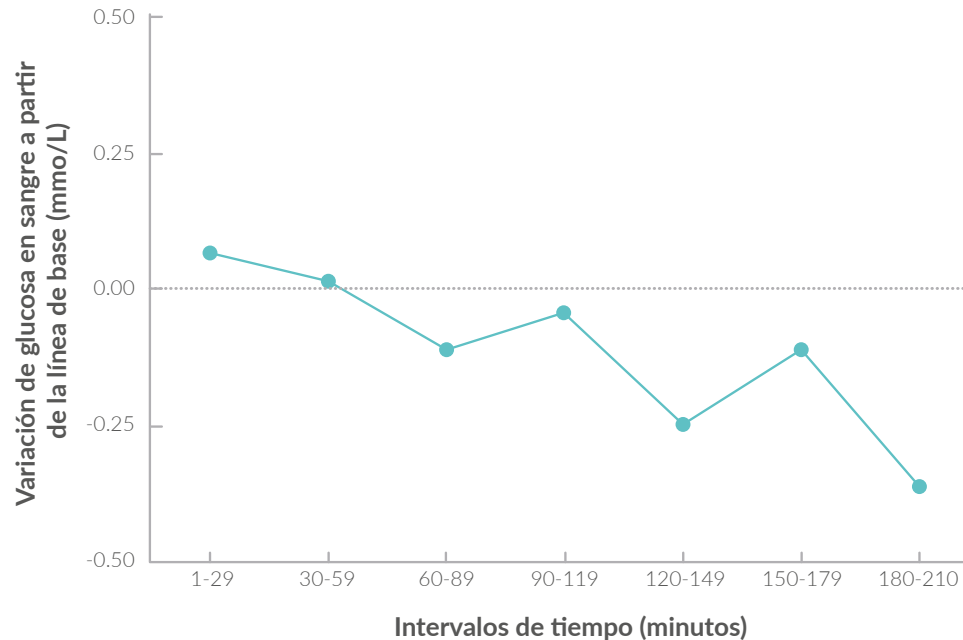


Figura 1: Trayectoria estimada del impacto glucémico del consumo de un edulcorante bajo en calorías (EBCSC) durante 210 minutos después de su ingesta, según lo estimado en el meta análisis de Nichol et al. (2018)

El beneficio de los EBCSC sobre el control de la glucosa cuando se usan en vez de azúcares se ha reconocido desde hace más de una década. Al revisar la evidencia colectiva, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), concluyó en una opinión científica que: **“El consumo de alimentos que contienen edulcorantes intensos en vez de azúcar induce una menor elevación de glucosa en sangre tras su consumo, en comparación con los alimentos que contienen azúcar”** (EFSA, 2011). Esta afirmación es una declaración de propiedad saludable en la UE tal como se establece en el Reglamento de la Comisión (UE) N° 432/2012.

Los edulcorantes bajos en calorías/ sin calorías provocan un pico inferior en los niveles de glucosa postprandial en sangre cuando se usan en vez de azúcares, sin afectar de otro modo al control glucémico en general.





1

2

3

4

5

6

7

Tabla 1: Revisiones sistemáticas y meta análisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) que examinan el impacto de edulcorantes bajos en calorías/sin calorías sobre el control glucémico.

Revisión sistemática (primer autor, año)	Número de estudios incluidos	Características del estudio(PICO)				Conclusiones
		Población	Intervención	Comparación	Resultado	
Romo-Romo et al, 2016*	28 estudios agudos y a largo plazo (incluidos estudios no ECA)	Población adulta de cualquier género y estado de peso y de diabetes	Todo tipo de EBCSC, en solitario, o con una comida, o como precargas	Agua o edulcorantes calóricos	Glucosa, Insulina, HbA1c, GLP-1, GIP, péptido-C	La mayoría de los ECA reportaron efectos neutros sobre los niveles de insulina y glucosa en sangre. No es posible comparar entre ensayos debido a su heterogeneidad. Sin meta análisis
Tucker & Tan, 2017*	41 ECA, estudios agudos	Población adulta de cualquier género y estado de peso y de diabetes	Todo tipo de EBCSC, en solitario, o con una comida, o como precargas	Agua o edulcorantes calóricos o placebo	Glucosa en sangre en ayunas, Insulina en sangre en ayunas, Glucagón, GLP-1, GIP, Índices de absorción de glucosa	No se hallaron efectos agudos en las mediciones de control glucémico cuando los EBCSC se administraban en solitario. Los EBCSC dieron lugar a menor glucosa en sangre en comparación con edulcorantes calóricos. Sin meta análisis.
Nichol et al, 2018	29 ECA, estudios agudos	Población adulta de cualquier edad, género y estado de peso y de diabetes	Los EBCSC a examen incluyeron aspartamo, sacarina, esteviósidos y sucralosa	Comparación con línea de base (trayectoria a lo largo del tiempo, desde línea de base hasta 210 min tras su consumo)	Variación en los niveles de glucosa en sangre	El consumo de EBCSC no aumentó el nivel de glucosa en sangre, y su concentración descendió gradualmente tras la ingesta de EBCSC. Sin diferencias por tipo de EBCSC.
Greyling et al, 2020	34 ECA para glucosa postprandial en sangre, y 20 ECA para respuesta postprandial de insulina, estudios agudos	Población de cualquier edad superior a 3 años, género, y estado de peso y de diabetes	Exposición aguda a EBCSC en solitario; en agua, bebida dietética o infusión intragástrica; o con comida u otras precargas con nutrientes	Misma intervención sin EBCSC	iAUC para glucosa, iAUC para insulina	La ingesta de EBCSC, administrada en solitario o en combinación con una precarga con nutrientes, no tuvo efecto en la variación media de las respuestas glucémicas postprandiales o insulinémicas. Sin diferencias por tipo y dosis

EBCSC, edulcorantes bajos en calorías/sin calorías; BEBCSC, bebida edulcorada baja en calorías/sin calorías; BEA, bebida edulcorada con azúcar; HbA1c, hemoglobina glicosilada A1c; GLP-1, péptido similar al glucagón-1; GIP, péptido inhibidor gástrico; PYY, péptido YY; iAUC, área incremental bajo la curva; HOMA-IR, modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina.

*Revisión sistemática sin meta análisis

**Revisión sistemática con meta análisis en red





1

2

3

4

5

6

7

Revisión sistemática (primer autor, año)	Número de estudios incluidos	Características del estudio(PICO)				Conclusiones
		Población	Intervención	Comparación	Resultado	
Lohner et al, 2020	9 RCTs with ≥ 4 -wk duration	Personas con diabetes tipo 1 y tipo 2	Cualquier tipo de EBCSC	Dieta habitual, o sin intervención, o placebo, o agua, o un EBCSC diferente, o un edulcorante calórico	HbA1c	Los resultados no arrojaron diferencia entre EBCSC y azúcares, o placebo
McGlynn et al, 2022**	19 ECA con ≥ 2 -semanas de duración	Población adulta de cualquier género con, o en riesgo de, obesidad y diabetes tipo 2	BEBCSC o BEA o agua	BEBCSC vs BEA, o BEA vs agua, o BEBCSC vs agua	Glucosa en sangre en ayunas, Insulina en sangre en ayunas, glucosa postprandial 2 horas, HbA1c, HOMA-IR	Las BEBCSC no difirieron en efectos sobre ninguna medición de control glucémico, excepto por una mayor disminución en HbA1c con agua.
Rios-Leyvraz & Montez, 2022	21 ECa en adultos y 1 ECA en niños con ≥ 7 días de duración	Poblaciones sanas de adultos, niños o mujeres embarazadas	Cualquier tipo de EBCSC	Sin, o con dosis inferiores de, EBCSC, o cualquier tipo de azúcares, o placebo, o agua, o sin intervención	Glucosa en sangre en ayunas, Insulina en sangre en ayunas, HbA1c, HOMA-IR	No se observaron efectos significativos para ninguna medición de control glucémico
Zhang et al, 2023**	36 ensayos agudos de alimentación	Población de cualquier edad, género, y estado de peso y de salud	BEBCSC con combinaciones únicas de EBCSC o BEA o agua	BEBCSC vs BEA o vs agua	iAUC de glucosa, iAUC de insulina, iAUC de GLP-1, iAUC de PYY, iAUC de GIP, iAUC de grelina, iAUC de glucagón	Sin efecto de las BEBCSC sobre respuestas glucémica y endocrina, como el agua. Las BEA aumentaron la glucosa postprandial, insulina e incretinas

EBCSC, edulcorantes bajos en calorías/sin calorías; BEBCSC, bebida edulcorada baja en calorías/sin calorías; BEA, bebida edulcorada con azúcar; HbA1c, hemoglobina glicosilada A1c; GLP-1, péptido similar al glucagón-1; GIP, péptido inhibidor gástrico; PYY, péptido YY; iAUC, área incremental bajo la curva; HOMA-IR, modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina.

*Revisión sistemática sin meta análisis

**Revisión sistemática con meta análisis en red



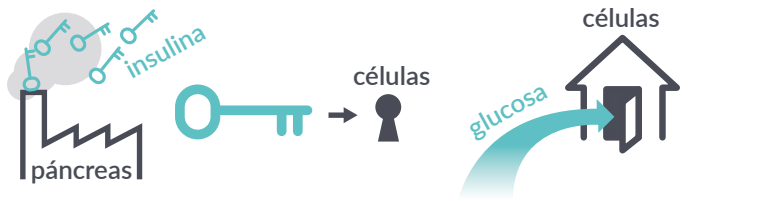


El papel de los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías en la dieta de las personas con diabetes

La ausencia de efecto glucémico, y el menor pico en la glucosa postprandial en sangre que producen los EBCSC cuando se utilizan en vez de azúcares, hace de ellos una útil ayuda dietética para las personas con diabetes que necesitan gestionar su ingesta de azúcares y carbohidratos.

Vivir con diabetes a menudo significa estar constantemente preocupado por qué y cuánto comer, y tener la sensación de privación, especialmente en lo tocante al sabor dulce. Sin embargo, padecer diabetes no debería privar a las personas de disfrutar de una amplia variedad de alimentos, incluidos algunos de los favoritos, con moderación.

Situación normal



Diabetes tipo 1



Diabetes tipo 2

Diabetes gestacional



La diabetes es una grave enfermedad crónica que se desarrolla cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no puede utilizar eficazmente la insulina que produce. Fuente: Atlas de la Diabetes de la FID, 10ª edición, 2021.

En las personas con diabetes, los niveles de glucosa en sangre se ven afectados por cuántos carbohidratos se consumen en cada comida (Evert *et al*, 2019). Por tanto, en su tratamiento, controlar la ingesta de carbohidratos y reducir el consumo de azúcares en exceso son aspectos importantes del control glucémico (ElSayed *et al*, 2023). Usar EBCSC en vez de azúcares puede facilitar la planificación de comidas para tratar la diabetes. Es más, dado que los seres humanos tienen una preferencia innata por el sabor dulce (véase [Capítulo 7](#)), contar con alimentos apetecibles y con buen sabor puede ayudar a cumplir la planificación de las comidas para las personas diabéticas. Además, la amplia variedad de productos con EBCSC puede ayudar a las personas con diabetes a sentirse menos privadas (ElSayed *et al*, 2023). No debe esperarse que los EBCSC reduzcan, por sí mismos, los niveles de glucosa en sangre, pues no son sustancias con efectos farmacológicos; sin embargo, **los EBCSC pueden ayudar a proporcionar a las personas con diabetes más opciones de alimentos y satisfacer su deseo de sabor dulce sin contribuir al aumento de niveles de glucosa en sangre o de necesidades de insulina** (Fitch *et al*, 2012). Además, usar EBCSC en vez de azúcares en el contexto de una dieta general saludable puede ayudar a reducir la ingesta energética y ser una herramienta útil en estrategias nutricionales para el control del peso, algo especialmente útil para las personas con diabetes tipo 2 o prediabetes que deben perder peso o evitar un aumento adicional de exceso de peso (Diabetes UK, 2018). Esta estrategia puede ayudar particularmente a personas que consumen habitualmente alimentos dulces, especialmente BEA. El papel de los EBCSC en el control del peso se debate en el [Capítulo 4](#).

Para las personas con diabetes tipo 1, un elemento importante del tratamiento nutricional de su diabetes es la planificación de las comidas contando los carbohidratos, y el ajuste de las dosis de insulina en base a la ingesta de carbohidratos. Las recomendaciones del consenso de la Asociación Americana de Diabetes sobre terapia nutricional respaldan que una terapia intensiva de insulina usando el enfoque de recuento de carbohidratos puede dar como resultado una mejor glucemia (Evert *et al*, 2019). En este contexto, usar EBCSC en vez de azúcares en alimentos y bebidas tiene el potencial de reducir el contenido de carbohidratos en una comida o un refrigerio y, por tanto, reducir la dosis de insulina necesaria para esta comida determinada.





1

2

3

4

5

6

7

“Toda medida dietética que tenga el potencial de limitar un aumento excesivo de los niveles de glucosa en sangre puede ayudar al control glucémico general y, por tanto, es probable que favorezca el mantenimiento de una salud óptima. Una considerable batería de evidencias científicas demuestra que la sustitución de azúcares por edulcorantes bajos en calorías/sin calorías es uno de los métodos disponibles para ayudar a conseguir este objetivo dado que, por sí solos, los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías no inducen desplazamiento glucémico alguno”.

Doctor Marc Fantino, Profesor emérito





1

Organizaciones de diabetes y relacionadas con la nutrición respaldan el uso de edulcorantes bajos en calorías/sin calorías en el tratamiento de la diabetes

Varias organizaciones de salud de todo el mundo han publicado directrices para el tratamiento nutricional de la diabetes. Las recomendaciones nutricionales pretenden servir de guía para que los profesionales de la salud eduquen a sus pacientes y, en definitiva, ayuden a las personas que padecen diabetes a efectuar elecciones más equilibradas y saludables con el fin de mejorar su control glucémico.

2

3

Organizaciones relacionadas con la diabetes de todo el mundo, incluidas la Asociación Americana de Diabetes (ADA), el Grupo de Estudio de Diabetes y Nutrición (DNSG) de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), Diabetes UK, Diabetes Canada, y la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) reconocen que los EBCSC pueden usarse con seguridad para sustituir a **los azúcares alimentarios y ser una herramienta útil para el tratamiento nutricional de la diabetes.**

4

5

En la actualización de 2023 de sus recomendaciones de Terapia Médica Nutricional, la ADA respaldaba que: “El uso de edulcorantes no nutritivos como sustitución de productos edulcorados con azúcar puede reducir la ingesta total de calorías y carbohidratos siempre que no haya un aumento compensatorio de la ingesta energética procedente de otras fuentes. Existen evidencias de que las bebidas edulcoradas bajas en calorías y sin calorías son una alternativa viable al agua”. (Elsayed et al, 2023).

6

7

Ese mismo año, el Grupo de Estudio de Diabetes y Nutrición (DNSG) de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) publicaba las recomendaciones europeas para el tratamiento nutricional de la diabetes con el objetivo de ofrecer pautas con base empírica a los profesionales de la salud (Reynolds et al, 2023).





1

2

3

4

5

6

7

Las directrices europeas recomiendan el uso de EBCSC para sustituir azúcares en alimentos y bebidas, y que la ingesta de azúcares libres o añadidos sea inferior al 10% de la ingesta energética total. Las recomendaciones europeas más recientes sobre edulcorantes se basan en una serie de revisiones sistemáticas y meta análisis de ECA (McGlynn *et al*, 2022) y estudios prospectivos de cohortes (Lee *et al*, 2022) que evalúan el impacto de las bebidas EBCSC sobre la salud cardiometabólica en personas con, o en riesgo de desarrollar, diabetes. Ambos estudios concluyeron que las bebidas EBCSC, cuando sustituyen a las BEA, reducen el peso corporal y factores de riesgo cardiometabólico en personas con, o en riesgo de, diabetes, y están asociadas a reducciones del riesgo de obesidad y enfermedades cardiovasculares en los participantes, incluidas las personas con diabetes, con reducciones similares a las observadas con el agua (McGlynn *et al*, 2022; Lee *et al*, 2022).

De manera similar, las directrices nutricionales en base a evidencias científicas de Diabetes UK para la prevención y el tratamiento de la diabetes respaldaban que pueden recomendarse EBCSC para la diabetes, dado que son seguros y no tienen efecto sobre la glucemia (Dyson *et al*, 2018). En su Declaración de Posición sobre el uso de EBCSC, Diabetes UK concluía que sustituir azúcares libres por EBCSC puede ser una estrategia útil para ayudar a la gestión de la glucosa y el control del peso (Diabetes UK, 2018).

En línea con las conclusiones anteriores, un consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) también reconocía que el uso de EBCSC puede tener beneficios como reducción de la ingesta energética, pérdida de peso y control de la glucosa, cuando se utilizan para sustituir azúcares en el contexto de un plan dietético estructurado (Laviada-Molina *et al*, 2018).

Asimismo, en su Guía de Práctica Clínica para la Prevención y el Tratamiento de la Diabetes en Canadá, el Comité de Expertos de la Guía de Práctica Clínica de Diabetes Canada señalaba que la evidencia científica procedente de revisiones sistemáticas y meta análisis de ECA, que proporcionan una mayor protección frente al sesgo, ha demostrado un beneficio para la pérdida de peso si los EBCSC se usan para desplazar el exceso de calorías procedentes de azúcares añadidos (Sievenpiper *et al*, 2018).

Organizaciones relacionadas con la diabetes de todo el mundo reconocen que, si se utilizan en vez de azúcares, los edulcorantes bajos en calorías/ sin calorías pueden ser una estrategia dietética útil en el tratamiento nutricional de la diabetes





1

2

3

4

5

6

7

Organizaciones relacionadas con la nutrición han llegado a conclusiones similares. Por ejemplo, la Academia estadounidense de Nutrición y Dietética (AND) recomendaba que los dietistas y nutricionistas diplomados deberían educar a los adultos con diabetes respecto a que utilizar los EBCSC autorizados no afecta de modo significativo a los niveles de glucosa o insulina y tiene el potencial de reducir la ingesta total de energía y carbohidratos, si se usan en vez de edulcorantes calóricos, sin compensación mediante la ingesta de calorías adicionales procedentes de otras fuentes alimentarias (Franz *et al*, 2017; MacLeod *et al*, 2017). Igualmente, la Asociación Dietética Británica (2016) respaldaba que optar por los EBCSC puede ayudar al control del peso y de otras afecciones médicas como la diabetes mellitus, añadiendo que es necesario un enfoque individual personalizado.

Las personas con diabetes consideran los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías una herramienta dietética útil...

- “Me ayudan a sentir menos privación y a seguir disfrutando del sabor dulce en mi dieta”
- “Los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías pueden sustituir fácil y rápidamente al azúcar”

Fuente: Grupo de discusión de pacientes como parte de las actividades de la ISA para el Día Mundial de la Diabetes 2017





Edulcorantes bajos en calorías/sin calorías y factores de riesgo cardiometabólico más allá de los indicadores de diabetes

1

Evidencia científica procedente de ensayos controlados aleatorizados

La investigación clínica sobre seres humanos demuestra que, más allá de la ausencia de efecto sobre el control glucémico, la ingesta de EBCSC tiene un efecto neutro, o incluso beneficioso, sobre otros indicadores cardiometabólicos intermedios, como presión arterial y lípidos en sangre, enzimas hepáticas, ácido úrico, y lípidos intrahepatocelulares (Onakpoya y Heneghan, 2015; Pham et al, 2019; Toews et al, 2019; Movahedian et al, 2021; McGlynn et al, 2022; Rios-Leyvraz y Montez, 2022; Golzan et al, 2023).

2

3

La revisión sistemática de la OMS informaba de que ingestas más altas de EBCSC no tenían un efecto significativo sobre la presión arterial sistólica o diastólica (meta análisis de 14 ECA), aunque se observó una tendencia a una menor presión arterial sistólica con la ingesta de EBCSC (Rios-Leyvraz y Montez, 2022). Además, este estudio no encontró efectos significativos en ninguna medición de lípidos en sangre en los ECA (meta análisis de 14 ECA), incluidos colesterol LDL o triglicéridos, con la excepción de un pequeño aumento, no significativo clínicamente, del colesterol total: colesterol HDL.

4

5

En su revisión sistemática y meta análisis en red, McGlynn y su equipo informaron de un efecto neutro de las bebidas EBCSC sobre glucemia, niveles lipídicos en sangre, ácido úrico y enzimas hepáticas, y un efecto beneficioso de las bebidas EBCSC como sustitución prevista de BEA en Índice de Masa Corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal y lípidos intrahepatocelulares, resultado del desplazamiento de las calorías procedentes de las BEA (McGlynn et al, 2022). El estudio también concluyó que las bebidas EBCSC, en comparación con el agua, estaban asociadas a una mayor disminución de la presión arterial sistólica.

6

7

Otras revisiones sistemáticas están en línea con estas conclusiones (Pham et al, 2019; Toews et al, 2019; Movahedian et al, 2021; Golzan et al, 2023). Una revisión sistemática y meta análisis de 10 ECA, con 854 participantes, demostró que la ingesta de EBCSC no tenía un efecto significativo sobre los niveles de enzimas hepáticas en adultos (Golzan et al, 2023). Además, Movahedian y su equipo efectuaron una revisión sistemática y un meta análisis de datos procedentes de 14 ECA, con 1.407 participantes, que examinaban el impacto de los EBCSC sobre los niveles de triglicéridos, colesterol total, y colesterol LDL y HDL. Los resultados demostraron que no existían efectos significativos de los EBCSC sobre el perfil lipídico (Movahedian et al, 2021). Asimismo, Pham et al (2019) concluyeron que se ha demostrado un efecto mínimo, o nulo, de los EBCSC sobre la presión arterial postprandial, mientras que Toews et al (2019) indicaron que los datos procedentes de tres ECA demostraban que la presión arterial sistólica y diastólica eran inferiores en las personas que habían recibido EBCSC respecto a las personas que habían recibido azúcares o placebo, y otros dos ECA reportaron un efecto neutro.

En su conjunto, **la evidencia científica procedente de revisiones sistemáticas de ECA, incluida la de la revisión de la OMS por parte de Rios-Leyvraz y Montez (2022), no respalda una recomendación de la OMS que sugiere estar en contra del uso de edulcorantes sin azúcar como método para reducir el riesgo de enfermedades no transmisibles (OMS, 2023).** Esta recomendación se basaba en gran parte en evidencias de nivel bajo de certeza procedentes de estudios observacionales con importantes problemas metodológicos, cuando los estudios clínicos sobre seres humanos demuestran constantemente un efecto neutro, o incluso beneficioso, y ningún efecto adverso, de los EBCSC sobre los indicadores cardiometabólicos intermedios y los factores de riesgo de enfermedades no transmisibles (ENT).





Edulcorantes bajos en calorías/sin calorías y riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular

1 Evidencias científicas procedentes de estudios observacionales

Contrariamente a las evidencias procedentes de ECA, que indican constantemente la ausencia de efectos adversos de los EBCSC sobre factores de riesgo cardiometabólico, los estudios observacionales arrojan resultados incoherentes. Así, aunque algunas revisiones sistemáticas y meta análisis de estudios observacionales han indicado una asociación positiva entre una mayor ingesta de EBCSC y riesgo de diabetes o ECV (*Romo-Romo et al, 2016; Azad et al, 2017; Meng et al, 2021; Rios-Leyvraz y Montez, 2022*), esto no se ha confirmado en una reciente revisión que incluía meta análisis de estudios prospectivos de cohortes que usaban mediciones repetidas de ingesta de EBCSC y análisis de sustituciones para mitigar la influencia de la causalidad inversa (*Lee et al, 2022*). Es importante señalar que las revisiones sistemáticas de estudios observacionales proporcionan principalmente un nivel bajo de certeza de la evidencia debido a las limitaciones de la investigación observacional.

2 **Por su diseño, los estudios observacionales no pueden establecer una relación causa-efecto debido a su incapacidad de excluir factores de confusión residuales o atenuar los efectos de la causalidad inversa**, como se discutía en el [Capítulo 4](#).

3 La causalidad inversa supone un riesgo importante de sesgo en la investigación observacional. El término implica que las personas que ya tienen un elevado riesgo de enfermedad al principio (ej., tienen factores de riesgo elevados) pueden, en respuesta, haberse pasado a los EBCSC o haber incrementado su ingesta, dando lugar a una asociación espuria entre la ingesta de EBCSC y el aumento de riesgo cardiometabólico (*Rios-Leyvraz y Montez, 2022*). Además, las inexactitudes resultantes de los métodos utilizados para valorar la ingesta dietética de EBCSC, que normalmente solo se evalúan al principio, plantean dudas respecto a la fiabilidad y la interpretación de las asociaciones reportadas en estudios observacionales (*Gallagher y Logue, 2019*). Los análisis de línea de base de ingesta de EBCSC no pueden capturar los cambios a lo largo del tiempo ni la estrategia de sustitución prevista de reemplazar BEA por bebidas EBCSC, y son propensos a la causalidad inversa, dando como resultado una subestimación de los beneficios cardiometabólicos previstos (*Lee et al, 2022*).

Estudios prospectivos observacionales que han usado análisis de sustituciones que modelan la estrategia de sustitución prevista para las bebidas edulcoradas EBCSC (es decir, la sustitución de BEA por bebidas EBCSC) pueden superar en parte estas limitaciones metodológicas y ofrecer resultados más coherentes. Por ejemplo, los resultados de los análisis de sustituciones del Proyecto de Harvard sobre Dieta y Enfermedad Coronaria sugerían que sustituir BEA por bebidas EBCSC podría estar asociado a un menor riesgo de desarrollar eventos coronarios (*Keller et al, 2020*).

Una revisión sistemática y meta análisis del Grupo de Estudio de Diabetes y Nutrición de la EASD incluyó exclusivamente estudios prospectivos observacionales que utilizaban análisis de las variaciones en mediciones repetidas de ingesta y análisis de sustituciones, con el fin de minimizar el impacto de la causalidad inversa y de factores de confusión residuales derivados del ajuste incompleto de los factores de confusión (*Lee et al, 2022*). Los resultados de este meta análisis de 14 estudios prospectivos de cohortes (416.830 participantes) demostraron que la sustitución prevista de BEA por bebidas EBCSC estaba asociada a un menor peso corporal y un menor riesgo de incidencia de obesidad, cardiopatía coronaria, ECV y mortalidad total, sin asociaciones adversas en los demás resultados, como diabetes tipo 2. Las conclusiones de Lee et al (2022) confirman que los EBCSC no están asociados a un mayor riesgo, sino más bien a uno inferior en importantes resultados metabólicos, con la sustitución prevista de BEA, comparable a los resultados para el agua, y están en línea con las evidencias procedentes de revisiones sistemáticas y meta análisis de ECA de factores intermedios de riesgo cardiometabólico (*McGlynn et al, 2022; Rios-Leyvraz y Montez, 2022*).





1

2

3

4

5

6

7

Es más, la asociación entre el consumo de EBCSC y el riesgo de diabetes que se indica en estudios observacionales suele atenuarse o perderse tras el ajuste de variables, incluidas edad, actividad física, historial médico familiar, calidad de la dieta, ingesta energética y, principalmente, mediciones de adiposidad como IMC y perímetro de cintura (Romo-Romo *et al*, 2017). En un meta análisis de diez estudios observacionales que estimaban el riesgo de diabetes tipo 2 por consumir bebidas EBCSC, Imamura *et al* llegaron a la conclusión de que, después del ajuste de IMC y de calibrar el sesgo de información y publicación, la asociación entre bebidas EBCSC y desarrollo de diabetes tipo 2 ya no era estadísticamente significativa (Imamura *et al*, 2015). Igualmente, los vínculos entre ingesta de EBCSC y ECV reportados en algunos estudios (Mossavar-Rahmani *et al*, 2019; Debras *et al*, 2022) están sujetos a las mismas críticas: las limitaciones de los estudios observacionales, que incluyen sesgo de selección, causalidad inversa y factores de confusión residuales, pueden explicar en parte o en gran medida las asociaciones indicadas (Khan *et al*, 2019; Pyrogianni y La Vecchia, 2019).

Por su diseño, los estudios observacionales no pueden establecer una relación causal, debido a su incapacidad de excluir factores de confusión residuales o atenuar los efectos de la causalidad inversa





1

2

3

4

5

6

7

¿Cómo podemos interpretar las conclusiones contradictorias entre ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales que estudian los efectos sobre la salud cardiometabólica de los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías?

Profesor Carlo La Vecchia: Los ensayos controlados aleatorizados (ECA) aportan una evidencia más válida y viable que los estudios observacionales (de cohortes y de casos y controles) esencialmente porque no se ven afectados por sesgos de selección. Los sesgos de información y otras fuentes de sesgo también pueden distorsionar seriamente las conclusiones de estudios observacionales, pero tienen poca o ninguna relevancia en los ECA, en los que se realiza una asignación aleatoria. Así, la evidencia procedente de los ECA respecto a que los EBCSC tienen un efecto favorable – aunque moderado – sobre los factores de riesgo cardiometabólico y, más en general, cardiovascular, debe considerarse la más válida e importante a este respecto.

Dado que la mayoría de los ECA tienen una duración limitada, no pueden aportar una información adecuada sobre los efectos a largo plazo de los EBCSC sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular y factores cardiometabólicos. Las conclusiones aparentemente incoherentes de diversos estudios observacionales pueden atribuirse en gran medida o totalmente a la causalidad inversa; es decir, a largo

plazo, los EBCSC tienden a usarse con más frecuencia por parte de sujetos con sobrepeso y obesidad, hiperglucemia o – más en general – un perfil cardiometabólico poco favorable. No existe modo de superar ese sesgo inherente a los estudios observacionales, y tampoco es posible estimar con fiabilidad su posible impacto sobre los resultados de interés. Otras fuentes de sesgo y confusión de los estudios observacionales también pueden distorsionar las conclusiones. Por regla general, una variación en las estimaciones de riesgo relativo del orden del 20% (es decir, RR del 0,80 al 1,20) no permite inferir causalidad, dado que no pueden excluirse sesgos ni factores de confusión.

En resumen, los EBCSC están asociados a patrones cardiometabólicos favorables en el corto plazo. Asumiendo un cumplimiento adecuado, deben mantenerse también en el largo plazo, pero los datos sobre los efectos a largo plazo procedentes de ECA no son los adecuados por el momento.





Examinando los mecanismos propuestos que vinculan los edulcorantes bajos en calorías/sin calorías a efectos cardiometabólicos

1

Se han sugerido y explorado diversos mecanismos potenciales, en su mayoría en estudios in vitro y con animales, en un intento de explicar la asociación positiva indicada en ciertos estudios observacionales. Los mecanismos propuestos incluyen alteraciones en la absorción de la glucosa en el intestino, cambios en la capacidad secretoria de insulina, resistencia a la insulina, y disbiosis de la microbiota intestinal inducida por edulcorantes (Pang et al, 2021). Sin embargo, en 2018 un asesor científico de la Asociación Americana del Corazón (AHA) sobre bebidas EBCSC y salud cardiometabólica advirtió que es necesario tener cautela antes de extraer conclusiones sobre si estos hallazgos, encontrados principalmente en roedores, pueden aplicarse a los seres humanos (Johnson et al, 2018). Hasta la fecha, ninguno de los mecanismos propuestos sobre el modo en que podrían afectar los EBCSC a la homeostasis de la glucosa o incrementar de otro modo el riesgo de enfermedades cardiometabólicas se ha confirmado en seres humanos (O'Connor et al, 2021; McGlynn et al, 2022).

2

3

4

5

Es importante señalar que la evidencia procedente de los ECA no confirma estas hipótesis y demuestra constantemente la inexistencia de efectos adversos sobre factores de riesgo vinculados a la salud cardiometabólica, incluidos presión arterial, niveles lipídicos en sangre, homeostasis de la glucosa, o peso corporal (Nichol et al, 2018; Pham et al, 2019; Toews et al, 2019; Greyling et al, 2020; Movahedian et al, 2021; Rogers y Appleton, 2021; McGlynn et al, 2022; Rios-Leyvraz y Montez, 2022; Golzan et al, 2023; Zhang et al, 2023).

6

Absorción de la glucosa en el intestino

Se ha sugerido que los EBCSC pueden mejorar la absorción de la glucosa en el intestino por activar los receptores del sabor dulce en el mismo, lo que, a su vez, estimularía la secreción de hormonas incretinas, el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP), que se sabe desempeñan una función en la regulación de la absorción de la glucosa y promueven la liberación de insulina. No obstante, hasta la fecha no se han reportado diferencias en la absorción de la glucosa en el intestino (O'Connor et al, 2021; Pang et al, 2021; Zhang et al, 2023).

7

Esta hipótesis procede en su mayor parte de experimentos sobre células o tejidos aislados (in vitro) que utilizaban normalmente concentraciones de EBCSC extraordinariamente elevadas (Fujita et al, 2009). No obstante, que bajo estas condiciones de prueba se observen efectos, no significa que sean fiables para interpretar qué ocurre con la exposición en todo el organismo. Contrariamente a las conclusiones de estos estudios in vitro, la mayoría de los ensayos clínicos en seres humanos no han encontrado efectos de los EBCSC sobre los niveles de incretinas circulantes (Gregersen et al, 2004; Ma et al, 2009; Ma et al, 2010; Ford et al, 2011; Steinert et al, 2011; Maersk et al, 2012a; Wu et al, 2012; Wu et al, 2013; Sylvetsky et al, 2016; Higgins et al, 2018; Ahmad et al, 2020a; Romo-Romo et al, 2020; Orku et al, 2022; Zhang et al, 2023).

En algunos estudios que probaban los efectos de bebidas que contenían EBCSC, los resultados indicaron un aumento importante de GLP-1 en adultos sanos con sobrepeso y obesidad (Brown et al, 2009; Temizkan et al, 2015; Sylvetsky et al, 2016; Lertrit et al, 2018) o en jóvenes sanos con y sin diabetes tipo 1 (Brown et al, 2012). Sin embargo, no se han encontrado estos efectos en pacientes con diabetes tipo 2 que participaban en los mismos estudios (Brown et al, 2012; Temizkan et al, 2015). Se desconoce si los niveles de cambios en la secreción endógena de GLP-1 observados en estos estudios tienen alguna consecuencia clínicamente relevante (Brown et al, 2012). Es importante señalar que la evidencia colectiva evaluada en una revisión sistemática y meta análisis en red de 36 estudios agudos de alimentación mostraron que las bebidas EBCSC, con un solo EBCSC o con una combinación de varios, no tenía un efecto significativo sobre las respuestas endocrinas, incluidas GLP-1 y GIP, siendo similares a los controles con agua, cuando se consumían en solitario, junto con, o antes del consumo de una carga de carbohidratos (Zhang et al, 2023).

En conjunto, la evidencia procedente de estudios en seres humanos no respalda un efecto estimulante clínicamente significativo de los EBCSC sobre la secreción de hormonas en el intestino de los seres humanos (Bryant and McLaughlin, 2016; Grotz et al, 2017; Ahmad et al, 2020b; Zhang et al, 2023).





1

2

3

4

5

6

7

Secreción de insulina

Un amplio conjunto de pruebas, evaluadas exhaustivamente en revisiones sistemáticas y meta análisis de ECA, confirma que los EBCSC no afectan de modo significativo a los niveles de insulina en sangre (Greyling et al, 2020; Zhang et al, 2023). Es más, los datos colectivos sobre seres humanos no confirman los mecanismos propuestos que sugieren que los EBCSC pueden afectar a la secreción de insulina mediante la provocación de una respuesta de insulina de la fase cefálica (CPIR) o la estimulación de los receptores del sabor dulce en el intestino (O'Connor et al, 2021; Pang et al, 2021).

La CPIR es un aumento temprano y de bajo nivel de la insulina en sangre asociada exclusivamente a la exposición oral, es decir, se produce antes de que aumenten los niveles de glucosa en plasma que normalmente se observan con la ingesta de alimentos que contienen carbohidratos. A veces se ha planteado la hipótesis de provocación de CPIR como la posible manera de que los EBCSC provoquen hambre (véase Capítulo 4) o un aumento posterior anómalo de los niveles de glucosa en sangre (Mattes y Popkin, 2009). Aunque algunos 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 no confirman dicho impacto (Teff et al, 1995; Abdallah et al, 1997; Morricone et al, 2000; Ford et al, 2011; Pullicin et al, 2021). Además, otras investigaciones han demostrado que, en general, la CPIR no es un determinante significativo para el hambre o la respuesta de glucosa (Morey et al, 2016). Más recientemente, una revisión sistemática sobre las respuestas endocrinas de la fase cefálica a las señales de alimentos ha concluido que la evidencia para la CPIR humana era débil e, importante, la evidencia para la existencia de una CPIR fisiológicamente relevante parecía ser mínima (Lasschuijt et al, 2020). Tomados en su conjunto, los datos sobre seres humanos no respaldan la afirmación de que los EBCSC puedan afectar de manera significativa a la secreción de insulina y a los niveles de insulina en sangre, ni confirman un efecto adverso de los EBCSC sobre la regulación del apetito o el metabolismo de la glucosa (Tucker y Tan, 2017; Greyling et al, 2020; O'Connor et al, 2021; Pang et al, 2021; Zhang et al, 2023).





1

2

3

4

5

6

7

Sensibilidad a la insulina

El potencial efecto de los EBCSC sobre la sensibilidad a la insulina llamó la atención, principalmente, tras la publicación de un experimento con animales y de un ensayo muy pequeño, sin aleatorizar, sobre 7 sujetos humanos de Suez et al., publicado en 2014, que sugería que la administración de altas dosis de sacarina, al nivel de la Ingesta Diaria Admisible (IDA), podría contribuir a la resistencia a la insulina debido a efectos sobre la microbiota intestinal (Suez et al, 2014). Desde entonces, se han llevado a cabo diversos estudios clínicos controlados sobre seres humanos. Algunos ECA han sugerido un potencial efecto adverso de la sucralosa sobre la sensibilidad a la insulina (Lertrit et al, 2018; Romo-Romo et al, 2018; Bueno-Hernández et al, 2020; Romo-Romo et al, 2020). Sin embargo, en un estudio el efecto no fue coherente con la dosis (Bueno-Hernández et al, 2020), y un segundo estudio indicó un aumento en la evaluación del modelo de homeostasis solo una semana después de la dosis, pero no durante ni después del fin de la intervención, de lo que se desconoce su relevancia clínica, si es que la tiene (Romo-Romo et al, 2020). En contraste, la mayoría de los ECA publicados han demostrado la ausencia de impacto de diferentes dosis de EBCSC, incluido el aspartamo en solitario (Maersk et al, 2012b; Engel et al, 2018; Higgins y Mattes, 2019; Ahmad et al, 2020a) o en combinación con acesulfamo-K (Bonnet et al, 2018; Kim et al, 2020; Orku et al, 2022), sacarina (Higgins y Mattes, 2019; Serrano et al, 2021; Orku et al, 2022), glucósidos de esteviol (Higgins y Mattes, 2019), y sucralosa (Higgins y Mattes, 2019; Thomson et al, 2019; Ahmad et al, 2020a; Orku et al, 2022) sobre la sensibilidad a la insulina. Un meta análisis de 11 ECA de la revisión sistemática de la OMS también confirmó un efecto neutro de los EBCSC sobre HOMA-IR, un método para evaluar la resistencia a la insulina (Ríos-Leyvraz y Montez, 2022).





1

2

3

4

5

6

7

Microbiota intestinal

Se ha pensado que ciertos compuestos de los EBCSC afectan a la homeostasis de la glucosa y/o a la sensibilidad a la insulina mediante la modulación de la microbiota intestinal (Suez et al, 2014; Richardson y Frese, 2022; Suez et al, 2022). La mayor parte de la investigación son estudios que implican experimentos in vitro y con animales y, a menudo, las pruebas han utilizado, además, dosis muy elevadas de EBCSC (Lobach et al, 2019; Ruiz-Ojeda et al, 2020; Plaza-Díaz et al, 2020), limitando su relevancia biológica debido a las diferencias en el microbioma intestinal de los roedores y a las limitaciones de la extrapolación de las concentraciones probadas in vitro a los niveles de exposición humana procedente de la dieta (Hughes et al, 2021). Algunos ECA han investigado los potenciales cambios en la microbiota intestinal tras la exposición a diferentes tipos y dosis de EBCSC en humanos, obteniendo diversas conclusiones dispares (Thomson et al, 2019; Ahmad et al, 2020c; Serrano et al, 2021; Méndez-García et al, 2022; Suez et al, 2022).

Tres ensayos clínicos controlados no encontraron impacto del aspartamo (Ahmad et al, 2020c), la sacarina (Serrano et al, 2021) o la sucralosa (Thomson et al, 2019; Ahmad et al, 2020c) sobre la microbiota intestinal y, en definitiva, sobre la homeostasis de la glucosa o la sensibilidad a la insulina. Un ensayo controlado aleatorizado doble ciego en 34 sujetos que seguía un diseño de estudio en paralelo concluyó que el consumo de dosis elevadas de sucralosa durante 7 días no alteraba el control glucémico, la resistencia a la insulina, o el microbioma intestinal en individuos sanos (Thomson et al, 2019). Otro ECA de diseño cruzado en 17 participantes concluyó que el consumo repetido diario de aspartamo puro o sucralosa durante 14 días, en dosis que reflejaban un consumo típico elevado, no tenía impacto sobre la composición de la microbiota intestinal o la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), un subconjunto de ácidos grasos que produce la microbiota intestinal (Ahmad et al, 2020c). Y es interesante señalar que un brazo paralelo de un ECA doble ciego, controlado con placebo, en 23 adultos, demostró que el consumo de sacarina pura a los niveles máximos admisibles durante 2 semanas no alteraba la diversidad o

la composición microbiana en humanos ni en roedores, ni provocaba cambios en los metabolitos fecales de los AGCC (Serrano et al, 2021). Los resultados tampoco demostraron impacto del consumo de sacarina sobre la tolerancia a la glucosa. Estas conclusiones de Serrano et al, que siguieron un diseño de ensayo bien controlado, contradecían los resultados de un pequeño estudio de Suez et al, que carecía de un grupo de control, y sugería que, en 4 de 7 participantes, la administración de sacarina en los niveles de la IDA durante 1 semana habría inducido intolerancia a la glucosa al alterar la microbiota intestinal (Suez et al, 2014).

Por el contrario, dos estudios en humanos indicaron potenciales efectos adversos de los EBCSC sobre la microbiota intestinal (Méndez-García et al, 2022; Suez et al, 2022). Un ECA de diseño paralelo abierto en 40 adultos jóvenes indicaba que el consumo de 48 mg de sucralosa durante 10 semanas inducía disbiosis intestinal asociada a niveles alterados de insulina y glucosa durante un test oral de tolerancia a la glucosa (Méndez-García et al, 2022). Sin embargo, en este estudio, no se controló ni caracterizó debidamente la dieta habitual, de modo que los cambios reportados en la microbiota intestinal podrían deberse, muy probablemente, a diferencias dietéticas no informadas entre los grupos de sucralosa y de agua. Asimismo, el brazo paralelo de un ECA no ciego que probaba el impacto de cuatro EBCSC diferentes, agua (control) o glucosa, consumidos durante 2 semanas en dosis inferiores a la IDA (n=20 participantes por grupo) sugirió que algunos EBCSC podrían inducir alteraciones glucémicas, dependientes del microbioma, específicas por persona (Suez et al, 2022). El estudio más reciente de Suez y su equipo informaba sobre un efecto significativo sobre la composición y la función del microbioma vinculado a una elevada respuesta glucémica en los grupos de sucralosa y de sacarina, mientras que el aspartamo y la estevia no tenían impacto en la glucemia pese a inducir distintas alteraciones en la función del microbioma.





1

No obstante, la dieta de los participantes de este estudio, aunque se registró, no se controló plenamente. Es más, está bien establecido que no solo la ingesta de energía y nutrientes, sino también las diferencias en el tipo de alimento consumido, pueden alterar rápidamente el microbioma intestinal humano (*David et al, 2014*). Por tanto, no puede descartarse que determinados aspectos de la ingesta dietética, que se sabe afectan a la microbiota intestinal pero no se registraron en este ensayo, tuvieran un impacto sobre los resultados del estudio. Cuando se llevan a cabo estudios de intervención dietética para evaluar los efectos de ingredientes que se añaden a la dieta en pequeñas cantidades, como los EBCSC, la dieta habitual de los sujetos debe estar bien caracterizada, y las dietas de intervención deben controlarse cuidadosamente (*Lobach et al, 2019*). Contrariamente a estas conclusiones de Suez et al (2022), numerosos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas de ECA han confirmado constantemente que los EBCSC no tienen impacto sobre la respuesta glucémica (*Grotz et al, 2017; Tucker y Tan, 2017; Nichol et al, 2018; Greyling et al, 2020; Lohner et al, 2020; Rios-Leyvraz y Montez, 2022; Zhang et al, 2023*).

2

3

4

5

En la evaluación e interpretación de la investigación sobre EBCSC y microbiota intestinal, es importante considerar los diferentes perfiles de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de cada edulcorante individual, y la plausibilidad biológica de cómo podrían afectar potencialmente los distintos EBCSC a la composición o la función de la microbiota intestinal (*Plaza-Diaz et al, 2020*). Y es importante señalar que no es apropiado extrapolar el efecto de un EBCSC sobre la microflora intestinal a todos los EBCSC, debido a las diferencias bien documentadas, en su química, en su cinética a través del organismo, y la cantidad de EBCSC o de sus metabolitos que llegan a la microbiota intestinal (*Magnuson et al, 2016*).

6

7

El aspartamo es rápidamente hidrolizado y absorbido en el intestino delgado, y ni el aspartamo como molécula intacta ni sus metabolitos llegan nunca al colon o entran en contacto con las bacterias intestinales (*EFSA, 2013*). Por tanto, no es biológicamente plausible un efecto directo del aspartamo sobre la síntesis o la función de la microbiota intestinal. De manera similar, es extremadamente improbable que el acesulfamo-K pueda tener un efecto directo sobre la microbiota del colon, dado que la concentración que llega a la microbiota intestinal es insignificante. Una vez se ingiere, el acesulfamo-K se absorbe casi por completo en el intestino delgado como molécula intacta, y se distribuye por medio de la sangre a diferentes tejidos sin experimentar ninguna metabolización, excretándose el 99% del acesulfamo-K en la orina, y eliminándose menos del 1% en las heces (*Magnuson et al, 2016*). Por otro lado, la sucralosa tiene un nivel muy bajo de absorción y prácticamente no se metaboliza (*Roberts et al, 2000*). No obstante, aunque más del 85% de la sucralosa ingerida alcanza la microbiota intestinal, entre el 94% y el 99% de este edulcorante se recupera en las heces sin ningún cambio estructural, lo que indica que prácticamente no se produce metabolismo por parte de las bacterias intestinales. Por tanto, la sucralosa no parece ser un sustrato para la microbiota del colon. Con respecto a la sacarina, tras su ingesta, más del 85% se absorbe como molécula intacta y no experimenta metabolismo gastrointestinal (*Renwick, 1985; Magnuson et al, 2016*). Por tanto, solo un pequeño porcentaje de sacarina no absorbida se excreta en las heces, lo que indica que solo dosis elevadas de este edulcorante podrían dar lugar a cambios en la composición de la población microbiana intestinal. Finalmente, los glucósidos de esteviol llegan al colon como moléculas intactas y necesitan de bacterias para su metabolización en esteviol (*Magnuson et al, 2016*). Sin embargo, el esteviol resultante no es un sustrato para la microbiota intestinal, dada su resistencia a la degradación bacteriana, y se absorbe posteriormente por completo. De modo que, aunque los glucósidos de esteviol interactúan con la microbiota del colon, no existe indicación alguna de que estos edulcorantes puedan afectar adversamente a la microbiota intestinal.





1

2

3

4

5

6

7

Aunque se han asociado ciertas enfermedades a una microbiota anómala (es decir, disbiosis), no está claro qué constituye un microbioma intestinal “sano” (Fan y Pedersen, 2021). La función de la microbiota intestinal sobre la salud de los humanos es, actualmente, un área amplia investigada. Existen hipótesis respecto a que determinados tipos de cambios podrían traducirse en un mayor riesgo de determinados resultados para la salud; sin embargo, la importancia de la mayoría de los cambios, en general, se desconocen. Entre estos cambios tampoco se conocen biomarcadores de mayor riesgo de padecer sobrepeso o desarrollar diabetes o ECV. También existe una amplia variabilidad en el perfil normal del microbioma intestinal entre un sujeto humano y otro, lo que complica aún más la interpretación de los resultados de los datos, incluso los procedentes de ECA (Lobach et al, 2019). Además, el perfil del microbioma intestinal puede variar diariamente, solo con los cambios normales de ingesta alimentaria diaria (David et al, 2014).

En conjunto, no existe una evidencia clara de que los EBCSC puedan afectar de manera adversa a la salud mediante efectos sobre la microbiota intestinal cuando las personas los consumen en los niveles aprobados. La importancia clínica de los cambios reportados en la microbiota intestinal debidos a algunos EBCSC se cuestiona dado que, colectivamente, la evidencia procedente de los ECA no confirma efectos adversos de los EBCSC sobre la fisiología del anfitrión.





1

2

3

4

5

6

7

Consideraciones en la interpretación de los estudios sobre edulcorantes bajos en calorías/sin calorías y microbiota intestinal. El papel del diseño del estudio

Profesora Wendy Russell: Es probable que los cambios dietéticos, como sustituir azúcares por EBCSC, tengan un impacto en la configuración de nuestra microbiota intestinal. Hasta la fecha, estos cambios se han sustanciado en su mayor parte a partir de ensayos de alimentación con modelos animales, y solo hay unos cuantos estudios en humanos, con resultados contradictorios (*Harrington et al, 2022*). Un estudio ha demostrado que la diversidad bacteriana (pero no su abundancia) difería entre consumidores y no consumidores de aspartamo y/o acesulfamo-K (*Frankenfeld et al, 2015*) y otro demostró correlaciones positivas entre un consumo elevado de EBCSC y diversas entidades taxonómicas (*Suez et al, 2014*). Por el contrario, tres estudios intervencionistas más recientes han demostrado que no existe efecto de la sucralosa y/o el aspartamo, o la sacarina, respectivamente, sobre el microbioma intestinal (*Thomson et al, 2019; Ahmad et al, 2020c y Serrano et al, 2021*). También existen evidencias de que la heterogeneidad interindividual podría ser un factor importante (*Suez et al, 2022*).

Aunque estos resultados son difíciles de interpretar, es importante apreciar que los cambios en el microbioma no indican necesariamente un impacto sobre la salud humana. Si queremos empezar a comprender el impacto de los EBCSC sobre la microbiota intestinal y, más importante, qué supone para los resultados para la salud, es necesario tener en cuenta varios factores. Aunque son necesarios más ensayos controlados aleatorizados bien diseñados, también necesitamos información sobre el microbioma más allá del nivel de géneros, dado que la mayoría de estudios hasta la fecha han trazado perfiles de microbiota usando solo la secuenciación del gen ARNr 16S. Los estudios que exploren la función del microbioma, que es casi totalmente desconocido para los EBCSC, serán extremadamente instructivos. Los estudios de intervención que aporten información a nivel de especies, así como de resultado funcional, permitirán una mayor comprensión de los efectos personalizados, lo que es, probablemente, fundamental para reconocer el impacto de los EBCSC sobre la salud humana.





Conclusión

1

2

3

4

5

6

7

En resumen, los EBCSC y los alimentos y bebidas que los contienen pueden usarse con seguridad por las personas con, o en riesgo de desarrollar, diabetes u otras enfermedades cardiometabólicas, dado que tienen un efecto neutro sobre factores de riesgo cardiometabólico, incluidos niveles de glucosa e insulina en sangre, presión arterial y perfil lipídico. El uso de EBCSC en vez de edulcorantes calóricos puede ayudar a reducir la ingesta en exceso de azúcares y saciar la apetencia de algo dulce sin arriesgarse a un pico en los niveles de glucosa en sangre, siempre que los demás ingredientes del alimento/bebida tampoco influyan en la glucosa en sangre. Por supuesto, no se espera que los EBCSC tengan, por sí mismos, un efecto de disminución de la glucosa, pero pueden formar parte de una dieta saludable, con el objetivo de reducir la ingesta en exceso de calorías y azúcares en la dieta.





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. Ahmad SY, Friel JK, MacKay DS. The effect of the artificial sweeteners on glucose metabolism in healthy adults: a randomized, double-blinded, crossover clinical trial. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020a;45(6):606-612
3. Ahmad SY, Friel JK, Mackay DS. Effect of sucralose and aspartame on glucose metabolism and gut hormones. *Nutr Rev.* 2020b;78(9):725-746
4. Ahmad SY, Friel J, Mackay D. The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial. *Nutrients.* 2020c;12(11):3408
5. 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
6. Bonnet F, Tavenard A, Esvan M, Laviolle B, Viltard M, Lepicard EM, et al. Consumption of a Carbonated Beverage with High-Intensity Sweeteners Has No Effect on Insulin Sensitivity and Secretion in Nondiabetic Adults. *J Nutr.* 2018;148(8):1293-1299
7. 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>
8. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2184-6
9. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(5):959-64
10. Bryant C, McLaughlin J. Low calorie sweeteners: Evidence remains lacking for effects on human gut function. *Physiol Behav.* 2016;164(Pt B):482-485
11. Bueno-Hernández N, Esquivel-Velázquez M, Alcántara-Suárez R, Gómez-Arauz AY, Espinosa-Flores AJ, de León-Barrera KL, et al. Chronic sucralose consumption induces elevation of serum insulin in young healthy adults: a randomized, double blind, controlled trial. *Nutr J.* 2020;19(1):32
12. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559-63
13. Debras C, Chazelas E, Sellem L, Porcher R, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y et al. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *BMJ.* 2022;378:e071204
14. 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
15. Diabetes UK. The use of low or no calorie sweeteners. Position Statement (Updated December 2018). Available at: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/food-nutrition-lifestyle/use-of-low-or-no-calorie-sweeteners>
16. Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med.* 2018;35(5):541-547
17. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to intense sweeteners and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 1136, 1444, 4299), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 4298), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 1221, 4298), and maintenance of tooth mineralisation by decreasing tooth demineralisation (ID 1134, 1167, 1283) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal.* 2011;9(6):2229. [26 pp.]. Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2229>
18. EFSA. European Food Safety Authority Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal.* 2013;11:3496
19. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Tolerable upper intake level for dietary sugars. *EFSA Journal.* 2022;20(2):e07074
20. 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
21. Engel S, Tholstrup T, Bruun JM, Astrup A, Richelsen B, Raben A. Effect of high milk and sugar-sweetened and non-caloric soft drink intake on insulin sensitivity after 6 months in overweight and obese adults: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(3):358-366
22. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults with Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019;42(5):731-754
23. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55-71
24. Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(5):739-58
25. 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
26. Frankenfeld CL, Sikaroodi M, Lamb E, Shoemaker S, Gillevet PM. High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. *Ann Epidemiol.* 2015 Oct;25(10):736-42.e4
27. 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
28. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, 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





1

2

3

4

5

6

7

29. Freiberg A, Schubert M, Romero Starke K, Hegewald J, Seidler A. A Rapid Review on the Influence of COVID-19 Lockdown and Quarantine Measures on Modifiable Cardiovascular Risk Factors in the General Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(16):8567
30. Gallagher AM, Logue C. Biomarker approaches to assessing intakes and health impacts of sweeteners: challenges and opportunities. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(3):463-472
31. Golzan SA, Movahedian M, Haghghat N, Asbaghi O, Hekmatdoost A. Association between non-nutritive sweetener consumption and liver enzyme levels in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Rev*. 2023 Jan 9:nuac107. doi: 10.1093/nutrit/nuac107. Epub ahead of print
32. Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism*. 2004;53(1):73-6
33. Greyling A, Appleton KM, Raben A, Mela DJ. Acute glycaemic and insulinemic effects of low-energy sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(4):1002-1014
34. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D Jr, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;88:22-33
35. Harrington V, Lau L, Crits-Christoph A, Suez J. Interactions of Non-Nutritive Artificial Sweeteners with the Microbiome in Metabolic Syndrome. *Immunometabolism*. 2022;4(2):e220012
36. Higgins KA, Considine RV, Mattes RD. Aspartame Consumption for 12 Weeks Does Not Affect Glycemia, Appetite, or Body Weight of Healthy, Lean Adults in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2018;148(4):650-657
37. Higgins KA, Mattes RD. A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(5):1288-1301
38. 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
39. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ*. 2015;351:h3576
40. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2021*. Available at: <https://diabetesatlas.org>
41. 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
42. Just T, Pau HW, Engel U, Hummel T. Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation? *Appetite*. 2008;51(3):622-7
43. 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 Feb;131:105970
44. Khan TA, Malik VS, Sievenpiper JL. Letter by Khan et al Regarding Article, "Artificially Sweetened Beverages and Stroke, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in the Women's Health Initiative". *Stroke*. 2019;50(6):e167-e168
45. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Consumption of a Beverage Containing Aspartame and Acesulfame K for Two Weeks Does Not Adversely Influence Glucose Metabolism in Adult Males and Females: A Randomized Crossover Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):9049
46. 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
47. Laviada-Molina H, Escobar-Duque ID, Pereyra E, Romo-Romo A, Brito-Córdova G, Carrasco-Piña E, et al. Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes sobre uso de edulcorantes no calóricos en personas con diabetes [Consensus of the Latin-American Association of Diabetes on low calorie sweeteners in persons with diabetes]. *Rev ALAD*. 2018;8:152-74
48. Lee JJ, Khan TA, McGlynn N, Malik VS, Hill JO, Leiter LA, 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
49. Lertrit A, Srimachai S, Saetung S, Chanprasertyothin S, Chailurkit LO, Areevut C, et al. Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2018;55-56:125-130
50. 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
51. Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, Ferenci T, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD012885
52. Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(4):G735-9
53. Ma J, Chang J, Checklin HL, Young RL, Jones KL, Horowitz M, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on small intestinal glucose absorption in healthy human subjects. *Br J Nutr*. 2010;104(6):803-6
54. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Nutrition Intervention Evidence Reviews and Recommendations. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(10):1637-1658
55. Maersk M, Belza A, Holst JJ, Fenger-Grøn M, Pedersen SB, Astrup A, et al. Satiety scores and satiety hormone response after sucrose-sweetened soft drink compared with isocaloric semi-skimmed milk and with non-caloric soft drink: a controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2012a;66(4):523-9
56. Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr*. 2012b;95(2):283-9
57. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev*. 2016;74(11):670-689
58. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):1-14





1

2

3

4

5

6

7

59. 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
60. Méndez-García LA, Bueno-Hernández N, Cid-Soto MA, De León KL, Mendoza-Martínez VM, Espinosa-Flores AJ, et al. Ten-Week Sucralose Consumption Induces Gut Dysbiosis and Altered Glucose and Insulin Levels in Healthy Young Adults. *Microorganisms*. 2022;10(2):434
61. Meng Y, Li S, Khan J, Dai Z, Li C, Hu X, et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages Consumption Linked to Type 2 Diabetes, Cardiovascular Diseases, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2021;13(8):2636
62. 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
63. Morricone 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
64. Movahedian M, Golzan SA, Ashtary-Larky D, Clark CCT, Asbaghi O, Hekmatdoost A. The effects of artificial- and stevia-based sweeteners on lipid profile in adults: a GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021 Dec 9:1-17. doi: 10.1080/10408398.2021.2012641. Epub ahead of print
65. Mossavar-Rahmani Y, Kamensky V, Manson JE, Silver B, Rapp SR, Haring B, et al. Artificially Sweetened Beverages and Stroke, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in the Women's Health Initiative. *Stroke*. 2019;50(3):555-562
66. Nichol AD, Holle MJ, An R. Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(6):796-804
67. O'Connor D, Pang M, Castelnuovo 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
68. O'Hearn M, Lauren BN, Wong JB, Kim DD, Mozaffarian D. Trends and Disparities in Cardiometabolic Health Among U.S. Adults, 1999-2018. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(2):138-151
69. Onakpoya IJ, Heneghan CJ. Effect of the natural sweetener, steviol glycoside, on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(12):1575-87
70. Orku SE, Suyen G, Bas M. The effect of regular consumption of four low- or no-calorie sweeteners on glycemic response in healthy women: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2022;106:111885
71. Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The Impact of Artificial Sweeteners on Body Weight Control and Glucose Homeostasis. *Front Nutr*. 2021;7:598340
72. Pham H, Phillips LK, Jones KL. Acute Effects of Nutritive and Non-Nutritive Sweeteners on Postprandial Blood Pressure. *Nutrients*. 2019;11(8):1717
73. Plaza-Díaz J, Pastor-Villaescusa B, Rueda-Robles A, Abadia-Molina F, Ruiz-Ojeda FJ. Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. *Nutrients*. 2020;12(4):1153
74. 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
75. Pyrogianni V, La Vecchia C. Letter by Pyrogianni and La Vecchia Regarding Article, "Artificially Sweetened Beverages and Stroke, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in the Women's Health Initiative". *Stroke*. 2019;50(6):e169
76. Renwick AG. The disposition of saccharin in animals and man--a review. *Food Chem Toxicol*. 1985;23(4-5):429-35
77. Reynolds A; Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia*. 2023;66:965-985
78. Richardson IL, Frese SA. Non-nutritive sweeteners and their impacts on the gut microbiome and host physiology. *Front Nutr*. 2022;9:988144
79. 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
80. Roberts A, Renwick AG, Sims J, Snodin DJ. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(suppl 2):S31-S41
81. 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
82. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez-Díaz RA, Vilchis Valentín D, Almeda-Valdes P. Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161264
83. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz RA, Brito-Córdova GX, Gómez-Velasco DV, López-Rocha MJ, et al. Non-Nutritive Sweeteners: Evidence on their Association with Metabolic Diseases and Potential Effects on Glucose Metabolism and Appetite. *Rev Invest Clin*. 2017;69(3):129-138.
84. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez-Díaz RA, Almeda-Valdes P. Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(3):485-491
85. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, López-Carrasco MG, Guillén-Pineda LE, Brito-Córdova GX, Gómez-Díaz RA, et al. Sucralose Consumption over 2 Weeks in Healthy Subjects Does Not Modify Fasting Plasma Concentrations of Appetite-Regulating Hormones: A Randomized Clinical Trial. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(8):1295-1304
86. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S31-S48
87. Serrano J, Smith KR, Crouch AL, Sharma V, Yi F, Vargova V, et al. High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. *Microbiome*. 2021;9(1):11
88. Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Nutrition Therapy. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S64-S79





1

2

3

4

5

6

7

89. Steinert RE, Frey F, Töpfer A, Drewe J, Beglinger C. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr.* 2011;105(9):1320-8
90. 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
91. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, Mor U, Dori-Bachash M, Federici S, et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell.* 2022;185(18):3307-3328.e19
92. Sylvetsky AC, Brown RJ, Blau JE, Walter M, Rother KI. Hormonal responses to non-nutritive sweeteners in water and diet soda. *Nutr Metab (Lond).* 2016;13:71
93. Teff KL, Devine J, Engelman K. Sweet taste: effect on cephalic phase insulin release in men. *Physiol Behav.* 1995;57(6):1089-95
94. Temizkan S, Deyneli O, Yasar M, Arpa M, Gunes M, Yazici D, et al. Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(2):162-6
95. Thomson P, Santibañez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *Br J Nutr.* 2019;122(8):856-862
96. 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
97. Tucker RM, Tan SY. Do non-nutritive sweeteners influence acute glucose homeostasis in humans? A systematic review. *Physiol Behav.* 2017;182:17-26
98. 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>
99. Vincent GE, Jay SM, Sargent C, Vandelanotte C, Ridgers ND, Ferguson SA. Improving Cardiometabolic Health with Diet, Physical Activity, and Breaking Up Sitting: What about Sleep? *Front Physiol.* 2017;8:865
100. 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/
101. World Health Organization (WHO). Healthy diet. 29 April 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (Accessed 21 November 2022)
102. WHO (World Health Organization). Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
103. World Heart Federation (WHF). World Health Observatory. Trends in cardiovascular disease. 2019. Available at: <https://worldheartobservatory.org/trends/> (Accessed 21 November 2022)
104. Wu T, Zhao BR, Bound MJ, Checklin HL, Bellon M, Little TJ, et al. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(1):78-83
105. Wu T, Bound MJ, Standfield SD, Bellon M, Young RL, Jones KL, et al. Artificial sweeteners have no effect on gastric emptying, glucagon-like peptide-1, or glycemia after oral glucose in healthy humans. *Diabetes Care.* 2013;36(12):e202-3
106. 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

