

Características de los edulcorantes no calóricos y su uso en niños

Dr. Raúl Calzada-León *, Dra. María de la Luz Ruiz-Reyes **, Dra. Nelly Altamirano-Bustamante **, Dra. Miriam Mercedes Padrón-Martínez **

RESUMEN

Se presentan la forma de obtención, las características físicas y químicas, el metabolismo y eliminación, el grado de dulzor, el resabio que dejan después de su ingestión, la dosis máxima recomendada, el nivel de seguridad y los estudios realizados en búsqueda de efectos secundarios y tóxicos, así como alteraciones en el crecimiento y en el desarrollo de niños (en grupos de edades que van desde recién nacidos, incluyendo prematuros, hasta los que terminan la pubertad) de los edulcorantes no calóricos que se utilizan como sustituto de azúcar, así como la seguridad de su uso en niños. Estos aspectos se señalan para: aspartame, acesulfame-K, sucralosa, sacarina, ciclamatos, thaumatina, D-tagatosa, estevia y alitame.

Palabras clave: Edulcorantes no calóricos, aspartame, acesulfame-K, sucralosa, sacarina, ciclamatos, thaumatina, D-tagatosa, estevia, alitame.

El uso de edulcorantes no calóricos, particularmente en niños, es un tema de controversia común aun dentro de la comunidad médica. Por ello es indispensable que se conozcan las características físico-químicas de los productos que existen en el comercio, y la seguridad de su uso en niños (Cuadro 1). El objetivo de este trabajo es presentar de manera resumida, estos aspectos.

* Jefe del Servicio de Endocrinología

** Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología
Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Raúl Calzada-León. Servicio de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel y Fax: 10 84 55 20 correo electrónico: raulcalzada@yahoo.com
Recibido: octubre, 2012. Aceptado: marzo, 2013.

Este artículo debe citarse como: Calzada-León R, Ruiz-Reyes ML, Altamirano-Bustamante N, Padrón-Martínez MM. Características de los edulcorantes no calóricos y su uso en niños. Acta Pediatr Mex. 2013;34:141-153.

ABSTRACT

This is a descriptive review of the elaboration routes, the physical and chemical characteristics, metabolism and clearance, sweetener level, residual flavor, maximal recommended ingestion, security levels and the assessment of growth and development problems in children (from newborns, including prematures, to the end of puberty), of the main no caloric edulcorants used in Mexico. The no caloric edulcorants included in this review are: aspartame, acesulfame-K, sucralose, sacarin, ciclamates, thaumatin, D-tagatose, estevia and alitame.

Key words: Non caloric edulcorants, aspartame, acesulfame-K, sucralose, sacarin, ciclamates, thaumatin, D-Tagatose, estevia, alitame.

ASPARTAME

Está elaborado a partir de un éster metilado de fenilalanina y ácido aspártico; debido a su sabor dulce es utilizado como edulcorante no calórico. Es metabolizado en el intestino delgado por la acción de enterasas y peptidasas que lo hidrolizan a una molécula de ácido aspártico, una molécula de fenilalanina y una molécula de metanol¹. Su metabolismo oxidativo puede aportar hasta 4 kcal/g de energía, pero las calorías aportadas en una dieta balanceada son de menos de 1, debido a que es 160 a 220 veces más dulce que la sucrosa, por lo que las cantidades ingeridas son mínimas.

Su uso se inicio hace más de 25 años y está aprobado en más de 90 países. Es un constituyente de más de 6,000 productos, y cuenta con la aprobación de la FDA (por sus siglas en inglés de Food and Drug Administration) en los EE.UU.; de la Autoridad Europea de Sanidad de Alimentos y de la Secretaría de Salud en México.

El consumo diario se encuentra muy por debajo del nivel de seguridad, establecido en 40-50 mg/k/día, aun en subgrupos que lo consumen como un sustituto habitual de azúcar.

Cuadro 1. Características de los edulcorantes no calóricos

	<i>Dulzor (comparado con sucrosa)</i>	<i>Ingesta diaria admisible (mg/kg/día)</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Estado de regulación para su consumo</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Limitaciones</i>
Acesulfame-K	200X	0–15*	Sunett®	Uso aceptado como edulcorante aislado y para la elaboración de productos líquidos y sólidos industrializados a todas las edades	No es carcinogénico. Estable al calor, Sinergia con otros endulzantes Intensifica el sabor	Cantidades altas dejan un sabor residual
Alitame	180-200X	Sin datos (estimado en 0.34)	Sin datos	En estudio		Disminuye sabor en soluciones ácidas y con temperatura elevada. Datos limitados en humanos
Aspartame	160-220X	0–40* 0–50**	Equal® NutraSweet®	Uso aceptado como edulcorante aislado y para la elaboración de productos líquidos y sólidos industrializados a todas las edades	No es carcinogénico No deja sabor residual No altera glucemia	Sensible al calor, pierde dulzor y vida media a pH alcalino. No se recomienda para fenilcetonuria. Advertencia en su envase de que contiene fenilalanina
Ciclamatos	30–50X	0–11*	No hay producto comercial. Presente en Equal® Sweet'N Low® Splenda®	Debe venderse directamente al consumidor con especificaciones sobre su uso	Estable al calor, sabor agradable Apropiado para cocinar Sinergia con otros endulzantes	Se recomienda su uso bajo prescripción médica
D-Tagatosa	92%	Sin datos	Sin datos	En estudio		
Sacarina	300–500X	0–5*	Sweet'N Low® Sugar Twin® Hermesetas®	Uso aceptado como edulcorante aislado a todas las edades	Estable al calor, no altera glucemia, sinergia con otros endulzantes	Deja sabor residual. Cáncer de vejiga en ratas.
Stevia (steviosidos)	100–150X	Sin datos	Super Life® Stevia®	Uso aceptado como edulcorante aislado y para la elaboración de productos líquidos y sólidos industrializados a todas las edades	Estable al calor, resistente a hidrólisis ácida No fermentable Inodoro Deja sabor residual Papel potencial en la regulación de hipertensión arterial	Uso en pacientes con diabetes mellitus aún se encuentra en estudio
Sucralosa	600X	0–15* 0–9	Splenda®	Uso aceptado como edulcorante aislado y para la elaboración de productos líquidos y sólidos industrializados a todas las edades	Estable al calor y a cambios en pH. No es carcinogénico No altera glucemia	
Thaumatina	2000–3000X	Sin datos	Talin®	Uso aprobado para chicles y pastillas refrescantes del aliento	Intensifica sabores y palatabilidad. Enmascara el sabor amargo de los alimentos.	Cantidades altas dejan sabor residual a licorice o regáliz. Datos limitados en humanos

* De acuerdo al Comité de Expertos de Aditivos en Alimentos de la Organización Mundial de la Salud

** De acuerdo a la FDA en EE.UU.

Su dulzor máximo se alcanza en menos de un minuto en bebidas calientes; en líquidos fríos puede tardar hasta 30 a 60 minutos en llegar a su grado máximo de edulcoración. En general tiene un resabio ligeramente amargo, cuya intensidad y duración es proporcional a la cantidad ingerida, y disminuye la percepción de sabores ácidos. Mezclado con sustancias o líquidos alcalinos disminuye su grado de dulzor y su vida media.

La administración de dosis altas, en un bolo único produce cambios en algunos parámetros bioquímicos, incluyendo niveles de aminoácidos en plasma y de neurotransmisores en el sistema nervioso central, pero los estudios de seguridad realizados en ratones, ratas, cobayos, perros y humanos, incluyendo lactantes, niños, adolescentes, mujeres lactantes y adultos sanos, así como individuos de estas edades y condiciones con obesidad, diabetes y heterocigotos para fenilcetonuria; no han mostrado efectos adversos agudos, subagudos ni crónicos de estos aminoácidos ni de sus productos de descomposición, ni cambios en la fisiología corporal aun a dosis tan altas como 4,000 mg/kg/día. Las concentraciones séricas de sus componentes metabólicos: fenilalanina, ácido aspártico y metanol, a dosis de 50 mg/kg no exceden las que existen después de una alimentación normal².

Algunos estudios habían sugerido que había una relación entre el consumo de aspartame y la generación de tumores en el sistema nervioso central, con aparición o incremento de crisis convulsivas y cefaleas; con alteraciones de conducta y de la capacidad de aprendizaje en niños. Sin embargo, los estudios epidemiológicos, los estudios de casos y controles prospectivos de grandes cohortes, no muestran que exista asociación entre el consumo de aspartame y la generación de cáncer en ningún tejido, ni con neurotoxicidad, cefalea, convulsiones, alteraciones del comportamiento, cambios ni alteraciones en la capacidad de aprendizaje, cambios ni alteraciones en el humor ni la conducta, reacciones alérgicas ni teratogénesis³⁻¹⁹.

Un estudio sobre la regulación del apetito reveló que la administración de aspartame una hora antes de empezar a comer, reduce significativamente la ingestión de alimentos comparada con la de un grupo testigo o de dos grupos que también ingieren aspartame, uno inmediatamente antes y otro durante la alimentación²⁰.

Algunos autores sugerían que en pacientes con alteraciones en la actividad de la hidroxilasa L-aspartil-L-fenilalanina se podían presentar efectos secundarios,

pero los estudios prospectivos demostraron que los niños con esta rara alteración no mostraba modificaciones en el comportamiento, la atención, el rendimiento escolar ni la capacidad de aprendizaje en comparación con la población normal^{21,22}.

Por lo tanto se considera que el consumo de aspartame es seguro en individuos de cualquier edad y que su uso como edulcorante no calórico es aceptable. Incluso en pacientes, niños y adultos, homocigotos para fenilcetonuria, un consumo menor a 45 mg/k/día es bien tolerado. Se necesitan ingerir 24 litros de bebidas endulzadas con aspartame, o 600 tabletas, para duplicar los niveles séricos de fenilalanina en sangre, lo que es 5 a 10 veces menor de lo requerido para producir efectos tóxicos²³⁻⁴³.

Tanto la presentación comercial de aspartame para uso de mesa como los productos que lo contienen deben tener en su envase una advertencia que en general señala: "contiene aspartame, su uso en fenilcetonuria no es recomendado".

ACESULFAME K⁴⁴⁻⁵¹

Se trata de un endulzante no calórico sintético cuya fórmula es 5,6-dimetil-1,2,3-oxatizaina-4(3H)-ona-2,2-dióxido. Se usa frecuentemente combinado con otros edulcorantes para intensificar su grado de dulzor y disminuir su sabor amargo.

Se absorbe en el intestino delgado y es excretado por vía renal sin ser metabolizado, por lo que no produce energía oxidativa.

Es estable al calor y por lo tanto su sabor y resabio no cambian con bebidas frías ni calientes, y puede ser utilizado para alimentos que requieren ser horneados.

Los estudios epidemiológicos incluidos los retrospectivos y los de casos y controles prospectivos, no muestran que exista asociación entre su consumo y la generación de cáncer en ningún tejido, alteraciones metabólicas, neurotoxicidad, cefalea, convulsiones, alteraciones del comportamiento, cambios ni alteraciones en la capacidad de aprendizaje, cambios ni alteraciones en el humor ni la conducta, reacciones alérgicas, teratogénesis, modificaciones en el control del apetito en forma constante, cambios en la cantidad de comida consumida o en la ingestión de proteínas, modificaciones en el control y balance de líquidos y electrolitos, trastornos de la termogénesis, ni modificación en la composición corporal cuando el peso corporal se mantiene sin cambios.

No se requiere advertencia alguna sobre seguridad nutricional en los envases individuales ni en los alimentos que lo contienen.

SUCRALOSA ⁵²⁻⁶⁷

Constituida por la molécula 1,6-dicloro-1,6-dideoxi-beta-D-fructofuranosil-4-cloro-4-deoxi-alfa-D-galactopiranosido, se elabora sustituyendo selectivamente los tres grupos hidroxilo de la sucrosa por tres moléculas de cloro, con lo que se obtiene una molécula excepcionalmente estable que no puede ser absorbida fácilmente por el tubo digestivo. El 85% de la sucralosa ingerida se elimina por las heces, y el 15%, que se absorbe de manera pasiva, no puede ser metabolizada con fines energéticos por las células. Por ser altamente soluble en agua y no ligarse a las proteínas plasmáticas puede ser eliminada por vía renal sin presentar decloración en las 24 horas siguientes a su consumo, sin efecto osmótico.

Los tres cloros también permiten que la estructura de la sucralosa sea resistente al calor, por lo que los alimentos que la contienen se pueden cocer, asar y hornear sin que se pierda su característica edulcorante.

El consumo de cloro al ingerir alimentos adicionados de sucralosa es inferior al que se observa al tomar agua potable clorada, lechuga, jitomate, champiñones, melón, crema de cacahuete y sal de mesa.

La sucralosa es 600 veces más dulce que el azúcar por lo que el promedio máximo de ingestión diaria observada es de 1 mg/kg/día.

El producto comercial contiene maltodextrinas para aumentar el volumen, por lo cual el consumo de ocho cucharadas cafeteras de sucralosa en forma granular o de cuatro sobres, produce una ingestión energética equivalente a 0 calorías; sin embargo, hay un producto comercial que además de sucralosa contiene azúcar morena para dar un sabor a melaza, y éste aporta la misma cantidad de calorías que el azúcar.

Los estudios de seguridad y eficacia para el consumo de sucralosa en humanos, lactantes, niños, adultos, mujeres embarazadas, mujeres lactantes, diabéticos y obesos, han mostrado que la ingestión diaria de sucralosa del triple de la dosis máxima durante tres meses, no produce reacciones metabólicas adversas; no modifica los niveles de insulina plasmática ni los de glucemia cuando se ingiere de manera aislada; no altera los niveles de hemoglobina glucosilada A1c a largo plazo; no cau-

sa toxicidad aún con el consumo de 18 kg acumulados durante la vida; no causa bioacumulación; no produce carcinogénesis; no se asocia a genotoxicidad; no tiene efecto en el desarrollo fetal o neonatal; no se transporta de manera activa de la glándula mamaria a la leche y no causa neurotoxicidad debido a que no cruza la barrera hematoencefálica. Por todo esto, su uso se ha aprobado en más de 80 países y se utiliza en más de 4,000 productos a nivel mundial, sin que se requiera advertencia alguna sobre seguridad nutricional en los alimentos y bebidas que la contienen.

La sucralosa no modifica la expresión ni la función del receptor GluT-2 o la absorción intestinal de glucosa a nivel intestinal, la concentración plasmática ni la función del péptido similar a glucagon GLP-1, ni el control del apetito o de saciedad, a pesar de que existían informes previos al respecto ⁶⁸⁻⁸⁰.

SACARINA ⁸¹⁻¹⁰⁵

Fue el primer edulcorante no calórico sintetizado, o por lo menos el primero en ser comercializado, en 1879. Se absorbe a nivel intestinal pero no es metabolizado en humanos, y su excreción de produce por vía renal.

Cuando aparecieron otros edulcorantes se insinuó que la sacarina podía producir efectos carcinogénicos, pero sólo se ha observado cáncer de vejiga en ratas machos que ingieren durante toda su vida una cantidad muy elevada de esta sustancia. Los análisis retrospectivos y los estudios aleatorizados de casos y controles no han mostrado ninguna asociación ni relación de causa efecto entre su consumo y la presencia de tumores benignos o malignos en cualquier tejido en humanos. Se asume que en los roedores el cáncer se debe a las variaciones comparados con humanos, en la toxicogenética y toxicodinámica, por lo que a pesar de que en 1977 se había suspendido la autorización para su uso, en 1991 la FDA en los EE.UU. volvió a permitir su consumo en niños y adultos.

Los estudios epidemiológicos, los estudios de casos y controles prospectivos con grandes cohortes, no muestran que exista asociación entre su consumo y alteraciones metabólicas, neurotoxicidad, cefalea, convulsiones, alteraciones del comportamiento, cambios ni alteraciones en la capacidad de aprendizaje, cambios ni alteraciones en el humor ni la conducta, reacciones alérgicas, teratogénesis, modificaciones en el control del apetito en forma constante,

cambios en la cantidad de comida ingerida o en la ingesta de proteínas, modificaciones en el control y balance de líquidos y electrolitos, trastornos de la termogénesis, ni modificaciones en la composición corporal cuando se mantiene el peso corporal.

CICLAMATOS ¹⁰⁶⁻¹¹⁵

Los ciclamatos consisten en tres formas químicas relacionadas: ácido ciclámico, ciclamato y ciclamato de sodio. Generalmente se utilizan en combinación con otro edulcorante para mejorar su aceptación al reducir el sabor ligeramente amargo que producen. La forma más común es una mezcla de diez partes de ciclamato por una de sacarina.

En 1969 se prohibió su consumo cuando se puso en duda la capacidad carcinogénica de la sacarina. Las revisiones sistémicas de la literatura y los estudios prospectivos, aleatorizados y con casos y controles descartaron el riesgo de que los ciclamatos produjeran tumores benignos o malignos en cualquier tejido del organismo humano.

Sin embargo, en algunos individuos que no pueden metabolizar completamente los ciclamatos y en quienes se elevan los niveles séricos de ciclohexilamina (un carcinógeno potencial), no existe certeza absoluta de que no haya riesgo para generar tumores malignos, o de que no existan efectos cardiovasculares adversos a largo plazo.

No existe evidencia de asociación entre su consumo y alteraciones en el metabolismo intermediario ni de cambios en la composición corporal ni en el balance de líquidos o electrolitos, así como tampoco en la generación o mantenimiento de la temperatura corporal. Tampoco se ha podido demostrar causalidad entre su ingestión y la generación de reacciones atópicas y en ningún estudio se ha demostrado que cause neutotoxicidad, ni que contribuyan o agraven las siguientes condiciones: cefalea, convulsiones, alteraciones del comportamiento, capacidad de aprendizaje, humor ni conducta. Tampoco se ha demostrado su asociación con teratogénesis, ni con modificaciones en el control del apetito, cambios en la cantidad de comida ingerida o en la ingestión de proteínas.

THAUMATINA ¹¹⁶⁻¹²²

Es una de las seis proteínas con sabor intensamente dulce que contienen de manera natural las plantas. La taumatina

se aísla de una planta del oeste africano *Thaumatococcus daniellii* y se ha aprobado para su uso en la elaboración de chicles, pastillas refrescantes del aliento, intensificadores de sabor y sustitutos de sal.

De manera similar a cualquier otra proteína, la thaumatina es digerida a nivel intestinal, y sus aminoácidos constituyentes son absorbidos como los de cualquier otra proteína.

En individuos bien nutridos, los aminoácidos no son metabolizados hacia vías oxidativas energéticas, por lo que el aporte de calorías es nulo o mínimo.

Su adición a los alimentos disminuye el sabor amargo de éstos, sin cambios en la percepción del sabor ácido; suele dejar un resabio a licorice o regáliz directamente proporcional a la cantidad ingerida.

Si bien después de los estudios de seguridad y eficacia se han realizado pocos estudios en población abierta, ninguno ha demostrado efectos secundarios, incluidos teratogénesis o cáncer, alteraciones metabólicas, toxicidad a nivel de sistema nervioso central o periférico, convulsiones ni alteraciones en el control de movimientos motores gruesos y finos, cambios en el comportamiento o en la capacidad de aprendizaje, reacciones alérgicas, modificaciones en el control del apetito, cambios cuantitativos o cualitativos en la ingestión de alimentos, modificaciones en el control y balance de líquidos y electrolitos, trastornos de la termogénesis, ni modificaciones en la composición corporal.

D-TAGATOSA ¹²³⁻¹⁴²

Es un estereoisómero de la D-fructosa que se encuentra de manera natural en varios alimentos, incluyendo queso y yogurt.

Debido a que tiene 92% de la capacidad de endulzar en comparación con la sucrosa, se utiliza frecuentemente en la elaboración de pasteles, cereales y helados, sin que se le considere un edulcorante intenso, pero debido a que su absorción en el intestino delgado es muy limitada y su metabolismo oxidativo en el hígado es exiguu, proporciona una cantidad muy baja de calorías, por lo que se considera un edulcorante no calórico.

Las ratas pueden acumular glucógeno de manera importante tras un consumo diario y elevado, pero en humanos no se ha visto este efecto.

En ninguna especie animal se han observado efectos sobre la capacidad reproductiva, ni se ha asociado a teratogenicidad.

En humanos el consumo de más de 30 g al día de D-tagatosa puede producir flatulencia y molestias gastrointestinales debido a que la flora fisiológica del colon la puede fermentar, sin alterar la absorción de otros nutrientes.

En ninguno de los estudios de seguridad y eficacia que se requirieron para su aprobación por autoridades de salud de diferentes países, ni en los pocos estudios en población abierta, hay evidencia de que existe asociación entre su consumo y la generación de cáncer en ningún tejido, cambios en el metabolismo ni disfunciones en las vías metabólicas, efectos tóxicos neuronales a nivel central o periférico, asociación con cefalea, migraña, convulsiones, alteraciones del comportamiento, cambios ni alteraciones en la capacidad de aprendizaje, cambios o alteraciones en el humor ni la conducta. Tampoco se ha relacionado con reacciones alérgicas, teratogénesis, modificaciones en el control del apetito, cambios en la cantidad de comida ingerida o en la ingestión de proteínas. En ningún caso se han evidenciado modificaciones en el control y balance de líquidos y electrolitos, trastornos de la termogénesis, ni modificaciones en la composición corporal cuando se mantiene el peso corporal.

STEVIA ¹⁴³⁻¹⁷⁴

La hierba stevia (*Stevia rebaudiana*) se ha usado tradicionalmente como un endulzante natural en Sudamérica, y desde hace más de 20 años en Japón. Se obtiene por la cocción y el machacamiento de las hojas, lo que permite obtener un extracto que contiene glucósidos de steviol (stervósidos).

Un porcentaje de los stervósidos que se ingieren es degradado en el intestino a steviol y el resto es metabolizado por la flora intestinal; sin que se hayan observado efectos secundarios adversos, por lo que su uso como edulcorante no calórico no tiene contraindicaciones.

Los estudios realizados no han demostrado asociación entre su consumo y la generación de teratogénesis o el desarrollo de neoplasias benignas ni malignas en ningún tejido, modificaciones metabólicas, neurotoxicidad, migraña, epilepsia, variaciones del comportamiento o del humor, cambios ni alteraciones en la capacidad intelectual, reacciones alérgicas, modificaciones en el control del apetito en forma constante ni modificaciones cuantitativas o cualitativas en la ingestión de alimentos, modificaciones en el control y balance hídrico y de electrolitos, trastornos de la termogénesis, ni modificaciones en la composición corporal cuando se mantiene el peso.

ALITAME ¹⁷⁵⁻¹⁸¹

Es una proteína compuesta por L-aspartico, D-alanina y 2,2,4,4-tetrametiltietanilamina. Su uso como edulcorante ha sido aprobado en México, Australia, Nueva Zelanda y China.

Se digiere y metaboliza como cualquier proteína ingerida, pero como es 200 veces más dulce que la sucrosa, se requieren cantidades muy pequeñas, por lo que prácticamente no adiciona calorías a los alimentos.

Se puede mezclar con otros edulcorantes calóricos o no calóricos y no deja sabor residual tras su ingesta.

Los estudios realizados no han demostrado que su uso cotidiano en pacientes con enfermedades crónicas ni en población abierta se asocie con carcinogénesis, teratogénesis o toxicidad reproductiva, cambios neurológicos en niños sanos ni en aquellos con epilepsia, migraña, trastornos de conducta o trastornos alimentarios. Su uso en pacientes con alteraciones del metabolismo intermediario no se ha asociado con dificultades o cambios en el grado de control logrado con medidas terapéuticas específicas. Tampoco se han mencionado reacciones alérgicas, modificaciones en el control del apetito, cambios en la cantidad de comida ingerida o en la ingesta de proteínas, modificaciones en el control y balance de líquidos y electrolitos, trastornos de la termogénesis ni modificaciones en la composición corporal cuando se mantiene un índice de masa corporal constante.

ESTUDIOS MIXTOS Y REVISION SISTEMATIZADA DE LA LITERATURA

Se compararon 25 niños preescolares y 23 escolares que recibieron tres tipos de dieta durante tres semanas: a) alta en sucrosa 5,600 mg/kg/día y sin endulzantes artificiales; b) baja en sucrosa 2,100 mg/kg/día y con aspartame 13 mg/kg/día y c) baja en sucrosa 2,100 mg/kg/día y con sacarina 4.5 mg/kg/día. No mostraron alteraciones en la conducta ni en la capacidad de aprendizaje (182-188).

El Comité Técnico en Nutrición de la Asociación Canadiense de Diabetes hace las siguientes recomendaciones (189):

1. De acuerdo a las recomendaciones internacionales, una alimentación balanceada no debe contener más de 10% de energía de azúcares agregados con fines hedónicos, por lo que el uso de edulcorantes intensos y no calóricos no es una estrategia terapéutica recomendada.

2. Los edulcorantes no calóricos no estimulan el apetito ni afectan los mecanismos que regulan el hambre y la saciedad (Grado C, nivel 3) (190-192).
3. Los edulcorantes no calóricos se pueden utilizar como parte de un programa multidisciplinario en niños con sobrepeso y obesidad (Grado B, nivel 2) (193,194)
4. Los edulcorantes no calóricos son más benéficos cuando se usan para reemplazar el aporte de calorías de alimentos densos en energía o que contienen cantidades elevadas de sucrosa, y menos útiles cuando evitan el consumo de alimentos como leche, frutas y jugos de frutas (Grado D, Consenso de la Asociación Canadiense de Diabetes).
5. Es poco frecuente que los niños que consumen alimentos que contienen edulcorantes no calóricos *ad libitum*, sobrepasen la ingesta diaria recomendada (Grado B, nivel 2) (195,196)
6. El consumo de sacarina y de ciclamatos no se recomienda durante el embarazo (Grado D por consenso de la Asociación Canadiense de Diabetes), pero el consumo de aspartame, sucralosa, acesulfame K y de edulcorantes obtenidos de plantas no está contraindicado (Grado D)
7. Con un consumo diario en límites iguales o inferiores a los recomendados:
 - a) El aspartame no modifica las concentraciones de glucosa ni de lípidos séricos, no cambia la secreción de insulina ni de glucagon en sujetos normales ni de glucagon en niños diabéticos y no requiere ajustes a la dosis habitual de insulina en niños con diabetes tipo 1 (Grado B, nivel 2). No afecta el comportamiento familiar, social ni escolar de los niños (Grado B, nivel 2)
 - b) La sucralosa no afecta los niveles postprandiales de glucosa ni de insulina (Grado B, nivel 2) (197-199)
 - c) La sacarina no tiene efecto en las concentraciones plasmáticas de glucosa ni lípidos (Grado B, nivel 2) (200)
 - d) Los ciclamatos no afectan significativamente el control glucémico (Grado C, nivel 3), ni la concentración de lípidos sanguíneos (Grado C, nivel 3) (201)
 - e) La D-tagatosa no afecta significativamente el control de la glucemia (Grado B, nivel 2), y el consumo de D-tagatosa mezclada con sucrosa, puede disminuir la respuesta a la glucosa que se observa con la ingesta de sucrosa (Grado D, nivel 4) (202)

Los stervósidos pueden ser benéficos para sujetos con hipertensión arteria (grado B, nivel 2), pero sus efectos sobre población diabética aún se encuentra en estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ranney RE, Oppermann JA, Muldoon E, McMahon FG. Comparative metabolism of aspartame in experimental animals and humans. *J Toxicol Environ Health*. 1976;2:441-51.
2. Moller SE. Effect of aspartame and protein, administered in phenylalanine-equivalent doses, on plasma neutral amino acids, aspartate, insulin and glucose in man. *Pharmacol Toxicol*. 1991;68:408-12.
3. Bradstock MK, Serdula MK, Marks JS, Barnard RJ, Crame NT, Remington PL; Trowbridge FL. Evaluation of reactions to food additives: the aspartame experience. *Am J Clin Nutr*. 1986;43:464-9.
4. Magnuson BA, Burdock GA, Doull J, Kroes RM, Marsh GM, Pariza MW, Spencer PS, Waddell WJ, Walker R, Williams GM. Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. *Crit Rev Toxicol*. 2007;37(8):629-727.
5. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blackburn GL, de Sonneville LM, Geha RS, Hertelendy Z, Koestner A, Leon AS, Liepa GU, McMartin KE, Mendenhall CL, Munro IC, Novotny EJ, Renwick AG, Schiffman SS, Schomer DL, Shaywitz BA, Spiers PA, Tephly TR, Thomas JA, Trefz FK. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2002;35(2 Pt 2):S1-93.
6. Abdo KM, Camargo CA Jr, Davis D, Egilman D, Epstein SS, Froines J, Hattis D, Hooper K, Huff J, Infante PF, Jacobson MF, Teitelbaum DT, Tickner JA. Letter to U.S. FDA commissioner. Questions about the safety of the artificial sweetener aspartame. *Int J Occup Environ Health*. 2007;13:449-50.
7. Butchko HH, Stargel WW. Aspartame: scientific evaluation in the postmarketing period. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2001;34:221-33.
8. Gurney JG, Pogoda JM, Holly EA, Hecht SS, Preston-Martin S. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(14):1072-4. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1460
9. Olney JW, Farber NB, Spitznagel E, et al. Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame? *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55:1115-23.
10. Ross JA. Brain tumors and artificial sweeteners? A lesson on not getting soured on epidemiology. *Med Pediatr Oncol*. 1998;30:7-8.
11. Gurney JG, Pogoda JM, Holly EA, Hicht SS, Preston-Martin S. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1072-4.
12. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Review. Pediatr Neurol*. 2003;28:9-15.
13. Rowan AJ, Shaywitz BA, Tuchman L, French JA, Luciano D, Sullivan CM. Aspartame and seizure susceptibility: results of a clinical study in reportedly sensitive individuals. *Epilepsia*. 1995;36:270-5.

14. Shaywitz BA, Anderson GM, Novotny EJ, Ebersole JS, Sullivan CM, Gillespie SM. Aspartame has no effect on seizures or epileptiform discharges in epileptic children. *Ann Neurol*. 1994;35:98-103.
15. Saravis S, Schachar R, Zlotkin S, Leiter LA, Anderson GH. Aspartame: effects on learning, behavior, and mood. *Pediatrics*. 1990;86:75-83.
16. Krohn JA. Aspartame and attention deficit disorder (ADD). *Pediatrics*. 1994;94(4 Pt 1):576.
17. Shaywitz BA, Sullivan CM, Anderson GM, Gillespie SM, Sullivan B, Shaywitz SE. Aspartame, behavior, and cognitive function in children with attention deficit disorder. *Pediatrics*. 1994;93:70-5.
18. Kanarek RB. Does sucrose or aspartame cause hyperactivity in children? Review. *Nutr Rev*. 1994;52:173-5.
19. Garriga MM, Berkebile C, Metcalfe DD. A combined single-blind, double-blind, placebo-controlled study to determine the reproducibility of hypersensitivity reactions to aspartame. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87:821-7.
20. Rogers PJ, Burley VJ, Alikhanizadeh LA, Blundell JE. Post-ingestive inhibition of food intake by aspartame: importance of interval between aspartame administration and subsequent eating. *Physiol Behav*. 1995;57:489-93.
21. Stregink LD, Lindgren SD, Brummel MC, Strumbo PJ, Wolraich ML. Erythrocyte L-aspartyl-L-phenylalanine hydroxylase activity and plasma phenylalanine and aspartate concentrations in children consuming diets high in aspartame. *Am J Clin Nutr*. 1995;62:1206-11.
22. Schulpis KH, Papassotiriou I, Parthimos T, Tsakiris T, Tsakiris S. The effect of L-cysteine and glutathione on inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase activity by aspartame metabolites in human erythrocyte membrane. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:593-7.
23. Mackey SA, Berlin CM Jr. Effect of dietary aspartame on plasma concentrations of phenylalanine and tyrosine in normal and homozygous phenylketonuric patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 1992;31:394-9.
24. Filer LJ Jr, Stegink LD. Aspartame metabolism in normal adults, phenylketonuric heterozygotes, and diabetic subjects. *Diabetes Care*. 1989;12:67-74.
25. Wolf-Novak LC, Stegink LD, Brummel MC, Persson TJ, Filler Jr LJ, Bell EF, Ziegler EE, Krause WL. Aspartame ingestion with and without carbohydrate in phenylketonuric and normal subjects: effect on plasma concentrations of amino acids, glucose, and insulin. *Metabolism*. 1990;39:391-6.
26. Trefz F, de Sonneville L, Matthis P, Benninger C, Lanz-Engler TB, Bichel H. Neuropsychological and biochemical investigations in heterozygotes for phenylketonuria during ingestion of high dose aspartame (a sweetener containing phenylalanine). *Hum Genet*. 1994;93:369-74.
27. Luthra SA, Utz M, Gorman EM, Pikal MJ, Munson EJ, Lubach JW. Carbon-deuterium rotational-echo double-resonance NMR spectroscopy of lyophilized aspartame formulations. *J Pharm Sci*. 2012;101:283-90.
28. Tandel KR. Experimental evaluation of antipyretic and analgesic activities of aspartame. *Indian J Pharmacol*. 2011;43:486-9.
29. Cheng C, Wu SC. Simultaneous analysis of aspartame and its hydrolysis products of Coca-Cola Zero by on-line postcolumn derivation fluorescence detection and ultraviolet detection coupled two-dimensional high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A*. 2011;1218:2976-83.
30. Pradhan S, Shah UH, Mathur A, Sharma S. Experimental evaluation of antipyretic and analgesic activity of aspartame. *Indian J Pharmacol*. 2011;43:89-90.
31. Abhilash M, Paul MV, Varghese MV, Nair RH. Effect of long-term intake of aspartame on antioxidant defense status in liver. *Food Chem Toxicol*. 2011;49:1203-7.
32. Manion CV, Hochgeschwender U, Edmundson AB, Hugli TE, Gabaglia CR. Dietary aspartyl-phenylalanine-1-methyl ester delays osteoarthritis and prevents associated bone loss in STR/ORT mice. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(7):1244-9.
33. Pradhan S, Shah UH, Mathur AG, Sharma S. Aspartame: Sweetener with anti-inflammatory potential? *J Pharmacol Pharmacother*. 2010;1:113-4.
34. Polyák E, Gombos K, Hajnal B, Bonyár-Müller K, Szabó S, Gubicskó-Kisbenedek A, Marton K, Ember I. Effects of artificial sweeteners on body weight, food and drink intake. *Acta Physiol Hung*. 2010;97:401-7.
35. Alsuhaibani ES. In vivo cytogenetic studies on aspartame. *Comp Funct Genomics*. 2010. pii: 605921
36. Magnuson B. Aspartame--facts and fiction. *N Z Med J*. 2010;123:53-7.
37. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, Williamson DA. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite*. 2010;55:37-43.
38. Roberts HJ. Perspective on aspartame-induced pseudotumor cerebri. *South Med J*. 2009;102:873.
39. Chuy S, Bell LN. Kinetics of an acid-base catalyzed reaction (aspartame degradation) as affected by polyol-induced changes in buffer pH and pK values. *J Food Sci*. 2009;74:C56-61.
40. Rashidian M, Fattahi A. Comparison of thermochemistry of aspartame (artificial sweetener) and glucose. *Carbohydr Res*. 2009;344:127-33.
41. Bandyopadhyay A, Ghoshal S, Mukherjee A. Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin. *Drug Chem Toxicol*. 2008;31:447-57.
42. National Toxicology Program. NTP report on the toxicology studies of aspartame (CAS No. 22839-47-0) in genetically modified (FVB Tg.AC hemizygous) and B6.129-Cdkn2atm1Rdp (N2) deficient mice and carcinogenicity studies of aspartame in genetically modified [B6.129-Trp53tm1Brd (N5) haploinsufficient] mice (feed studies). *Natl Toxicol Program Genet Modif Model Rep*. 2005;(1):1-222.
43. Jankovi SM. Controversies with aspartame. *Med Pregl*. 2003;56(Suppl 1):27-9.
44. Renwick AG. The metabolism of intense sweeteners. *Xenobiotica*. 1986;16:1057-71.
45. Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1983;696:1-42.
46. Food Safety Department, World Health Organization. Food Additives Must Be Used as Sweeteners. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1994. Bulletin 6-10-1994.
47. Zhang GH, Chen ML, Liu SS, Zhan YH, Quan Y, Qin YM, Deng SP. Effects of mother's dietary exposure to acesulfame-K in Pregnancy or lactation on the adult offspring's sweet preference. *Chem Senses*. 2011;36:763-70.
48. Lino CM, Costa IM, Pena A, Ferreira R, Cardoso SM. Estimated intake of the sweeteners, acesulfame-K and aspartame, from soft drinks, soft drinks based on mineral waters and

- nectars for a group of Portuguese teenage students. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2008;25:1291-6.
49. Bandyopadhyay A, Ghoshal S, Mukherjee A. Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin. *Drug Chem Toxicol.* 2008;31:447-57.
 50. Mukhopadhyay M, Mukherjee A, Chakrabarti J. In vivo cytogenetic studies on blends of aspartame and acesulfame-K. *Food Chem Toxicol.* 2000;38:75-7.
 51. Mukherjee A, Chakrabarti J. In vivo cytogenetic studies on mice exposed to acesulfame-K—a non-nutritive sweetener. *Food Chem Toxicol.* 1997;35:1177-9.
 52. Economic Research Service Loss-adjusted annual per capita food supply series, USDA, *Food Rev.* 2003;25:2-15.
 53. Agriculture Fact Book, 2001-2002. USDA. Chapter 2: Profiling Food Consumption in America. En <http://www.usda.gov/factbook/chapter2.htm>
 54. Grotz VL, Henry RR, McGill JB. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc.* 2003;103:1607-12.
 55. McNeil Nutritionals. Sucralosa Food Additive Petition (FAP) 7A3987.8-69:2041-20453, presentado el 9 de febrero de 1987.
 56. McNeil Nutritionals. Sucralosa Safety Assessment. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(suppl 2):S1-S129.
 57. Mezitis NH, Maggio CA, Koch P. Glycemic effect of a single high oral dose of the novel sweetener sucralose in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1996;19:1004-5.
 58. Roberts A, Renwick AG, Sims J, Snodin DJ. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(suppl 2):S31-S41.
 59. Baird IM, Shephard NW, Merritt RJ, Hildick-Smith G. Repeated dose study of sucralose tolerance in human subjects. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(suppl 2):S123-S9.
 60. Grice HC, Goldsmith LA. Sucralose—an overview of the toxicity data. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(suppl 2):S1-S6.
 61. John BA, Wood SG, Hawkins DR. The pharmacokinetics and metabolism of sucralose in the mouse. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(suppl 2):S107-S10.
 62. Sims J, Roberts A, Daniel JW, Ronwick AG. The metabolic fate of sucralose in rats. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(suppl 2):S115-S21.
 63. Wood SG, John BA, Hawkins DR. The pharmacokinetics and metabolism of sucralose in the dog. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(suppl 2):S99-S106.
 64. Mann SW, Yuschak MM, Amyes SJ, Aughton P, Finn JP. A combined chronic toxicity/carcinogenicity study of sucralose in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(suppl 2):S71-S89.
 65. Mandel ID, Grotz VL. Dental considerations in sucralose use. *J Clin Dent.* 2002;13:116-8.
 66. John BA, Wood SG, Hawkins DR. The pharmacokinetics and metabolism of sucralose in the rabbit. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(suppl 2):S111-S3.
 67. John BA, Wood SG, Hawkins DR. The pharmacokinetics and metabolism of sucralose in the mouse. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(suppl 2):S107-S10.
 68. National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease (NIH). Synergic effects between sucralose and glucose may trigger the release of GLP-1. *Diabetes Care.* 2010;32:2184-6.
 69. Ma J, Chang J, Checklin HL, Young RL, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on small intestinal glucose absorption in healthy human subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296(4):735-9.
 70. Wiklund AK, Breitholtz M, Bengtsson BE, Adolfsson-Erici M. Sucralose - An ecotoxicological challenger? *Chemosphere.* 2012;86:50-5.
 71. Wu T, Zhao BR, Bound MJ, Checklin HL, Bellon M, Little TJ, Young RL, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:78-83.
 72. Huvaere K, Vandevijvere S, Hasni M, Vinkx C, Van Loco J. Dietary intake of artificial sweeteners by the Belgian population. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2012;29:54-65.
 73. Brown AW, Bohan Brown MM, Onken KL, Beitz DC. Short-term consumption of sucralose, a nonnutritive sweetener, is similar to water with regard to select markers of hunger signaling and short-term glucose homeostasis in women. *Nutr Res.* 2011;31:882-8.
 74. Qin X. What made Canada become a country with the highest incidence of inflammatory bowel disease: could sucralose be the culprit? *Can J Gastroenterol.* 2011;25:511-12.
 75. Mawhinney DB, Young RB, Vanderford BJ, Borch T, Snyder SA. Artificial sweetener sucralose in U.S. drinking water systems. *Environ Sci Technol.* 2011;45:8716-22.
 76. Viberg H, Fredriksson A. Neonatal exposure to sucralose does not alter biochemical markers of neuronal development or adult behavior. *Nutrition.* 2011;27:81-5.
 77. Brusick D, Grotz VL, Slesinski R, Kruger CL, Hayes AW. The absence of genotoxicity of sucralose. *Food Chem Toxicol.* 2010;48:3067-72.
 78. Stroka J, Doncheva I, Spangenberg B. Determination of sucralose in soft drinks by high-performance thin-layer chromatography: interlaboratory study. *J AOAC Int.* 2009;92:1153-9.
 79. Grotz VL, Munro IC. An overview of the safety of sucralose. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009;55:1-5.
 80. Grotz VL. Sucralose and migraine. *Headache* 2008;48:164-5.
 81. Arnold DL, Krewski D, Munro IC. Saccharin: a toxicological and historical perspective. *Toxicology.* 1983;27:179-256.
 82. Cohen SM. Saccharin: past, present, and future. *J Am Diet Assoc.* 1986;86:929-31.
 83. Miller SA, Frattali VP. Saccharin. *Diabetes Care* 1989;12:74-80.
 84. Risch N. Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am J Hum Genet.* 1990;46:222-8.
 85. Armstrong B, Lea AJ, Adelstein AM. Cancer mortality and saccharin consumption in diabetics. *Br J Prev Soc Med.* 1976;30:151-7.
 86. Wynder EL, Goldsmith R. The epidemiology of bladder cancer: a second look. *Cancer.* 1977;40:1246-68.
 87. Morrison AS, Buring JE. Artificial sweeteners and cancer of the lower urinary tract. *N Engl J Med.* 1980;302:537-41.
 88. Walker AM, Dreyer NA, Friedlander E, et al. An independent analysis of the National Cancer Institute study on non-nutritive sweeteners and bladder cancer. *Am J Public Health.* 1982;72:376-81.
 89. Oser BL. Highlights in the history of saccharin toxicology. *Food Chem Toxicol.* 1985;23:535-42.

90. Touyz LZ. Saccharin deemed "not hazardous" in United States and abroad. *Curr Oncol*. 2011;18:213-4.
91. Chen K, Yan J, Li J, Lv B, Zhao X. c-Fos expression in rat brainstem following intake of sucrose or saccharin. *Front Med*. 2011;5:294-301.
92. Yakovenko V, Speidel ER, Chapman CD, Dess NK. Food dependence in rats selectively bred for low versus high saccharin intake. Implications for "food addiction". *Appetite*. 2011;57:397-400.
93. Guillem-Llobat X. The sugar industry, political authorities, and scientific institutions in the regulation of saccharin: Valencia (1888-1939). *Ann Sci*. 2011;68:401-24.
94. Bandyopadhyay A, Ghoshal S, Mukherjee A. Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin. *Drug Chem Toxicol*. 2008;31:447-57.
95. Whitehouse CR, Boullata J, McCauley LA. The potential toxicity of artificial sweeteners. *AAOHN J*. 2008;56:251-9.
96. Chung MS, Suh HJ, Yoo W, Choi SH, Cho YJ, Cho YH, Kim CJ. Daily intake assessment of saccharin, stevioside, D-sorbitol and aspartame from various processed foods in Korea. *Food Addit Contam*. 2005;22:1087-97.
97. Parfett CL. Combined effects of tumor promoters and serum on prolifer in mRNA induction: a biomarker sensitive to saccharin, 2,3,7,8-TCDD, and other compounds at minimal concentrations promoting C3H/10T1/2 cell transformation. *J Toxicol Environ Health A*. 2003;66:1943-66.
98. Bell W, Clapp R, Davis D, Epstein S, Farber E, Fox DA, Holub B, Jacobson MF, Lijinsky W, Millstone E, Reuber MD, Suzuki D, Temple NJ. Carcinogenicity of saccharin in laboratory animals and humans. *Int J Occup Environ Health*. 2002;8:387-93.
99. Renwick AG. A data-derived safety (uncertainty) factor for the intense sweetener, saccharin. *Food Addit Contam*. 1993;10:337-50.
100. American Medical Association. Saccharin. Review of safety issues. *JAMA*. 1985;254(18):2622-4.
101. American Medical Association. Saccharin. Review of safety issues. Council on Scientific Affairs. *JAMA*. 1985;254:2622-2624
102. Oser BL. Highlights in the history of saccharin toxicology. *Food Chem Toxicol*. 1985;23:535-42.
103. Arnold DL. Toxicology of saccharin. *Fundam Appl Toxicol*. 1984;4:674-85.
104. Arnold DL. Two-generation saccharin bioassays. *Environ Health Perspect*. 1983;50:27-36.
105. Coulston F, McChesney E, Benitz KF. Long-term safety evaluation and metabolism of o-benzoic sulfimide (saccharin) in rhesus monkeys. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1978;2:33-48.
106. Kojima S, Ichibagase H. Studies on synthetic sweetening agents. 8. Cyclohexylamine, a metabolite of sodium cyclamate. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1966;14:971-4.
107. Buss NE, Renwick AG, Donaldson KM, et al. The metabolism of cyclamate to cyclohexylamine and its cardiovascular consequences in human volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1992;115:199-210.
108. Scotter MJ, Castle L, Roberts DP, Macarthur R, Brereton PA, Hasnip SK, Katz N. Development and single-laboratory validation of an HPLC method for the determination of cyclamate sweetener in foodstuffs. *Food Addit Contam Part A Chem Annual Control Expo Risk Assess*. 2009;26:614-22.
109. Cavicchioli M, Leite CQ, Sato DN, Massabni AC. Synthesis, characterization and antimycobacterial activity of Ag(I)-aspartame, Ag(I)-saccharin and Ag(I)-cyclamate complexes. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2007;340:538-42.
110. Leban I, Rudan-Tasic D, Lah N, Klofutar C. Structures of artificial sweeteners--cyclamic acid and sodium cyclamate with other cyclamates. *Acta Crystallogr B*. 2007;63(Pt 3):418-25.
111. Renwick AG, Thompson JP, O'Shaughnessy M, Walter EJ. The metabolism of cyclamate to cyclohexylamine in humans during long-term administration. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;196:367-80.
112. Serra-Majem L, Bassas L, García-Glosas R, Ribas L, Inglés C, Casals I, Saavedra P, Renwick AG. Cyclamate intake and cyclohexylamine excretion are not related to male fertility in humans. *Food Addit Contam*. 2003;20:1097-104.
113. Damasceno DC, Goncalves MA, Durante LC, Castro NC, Moura CH, Oliveira CB. Effects of a saccharin and cyclamate mixture on rat embryos. *Vet Hum Toxicol*. 2003;45:157-9.
114. Weihrauch MR, Diehl V, Bohlen H. Artificial sweeteners--are they potentially carcinogenic?]. *Med Klin (Munich)*. 2001;96:670-5.
115. Hianik T, Rybár P, Svobodová L, Kresák S, Nikolelis DP. Liposome aggregation in presence of the sweeteners cyclamate and saccharine. *Pharmazie*. 2001;56:633-5.
116. Higginbotham JD, Snodin DJ, Eaton KK, Daniel JW. Safety evaluation of thaumatin (Talin protein). *Food Chem Toxicol*. 1983;21:815-23.
117. Das S, Das AK, Murphy RA, Punwane IC, Nasution MP, Kinghorn AD. Evaluation of the carcinogenic potential of the intense natural sweeteners Stevioside and Rebaudioside A. *Caries Res*. 1992;26:363-6.
118. Ohta K, Masuda T, Tani F, Kitabatake N. Introduction of a negative charge at Arg82 in thaumatin abolished responses to human T1R2-T1R3 sweet receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;413:41-5.
119. Masuda T, Ohta K, Tani F, Mikami B, Kitabatake N. Crystal structure of the sweet-tasting protein thaumatin II at 1.27Å. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;410:457-60.
120. Ohta K, Masuda T, Tani F, Kitabatake N. The cysteine-rich domain of human T1R3 is necessary for the interaction between human T1R2-T1R3 sweet receptors and a sweet-tasting protein, thaumatin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;406:435-8.
121. Ide N, Sato E, Ohta K, Masuda T, Kitabatake N. Interactions of the sweet-tasting proteins thaumatin and lysozyme with the human sweet-taste receptor. *J Agric Food Chem*. 2009;57:5884-90.
122. Ohta K, Masuda T, Ide N, Kitabatake N. Critical molecular regions for elicitation of the sweetness of the sweet-tasting protein, thaumatin I. *FEBS J*. 2008;275:3644-52.
123. Johansen HN, Jensen BB. Recovery of energy as SCFA after microbial fermentation of D-tagatose [abstract]. *Int J Obes*. 1997;21(suppl 2):S50.
124. Rauschel FM, Cleland WW. The substrate and anomeric specificity of fructokinase. *J Biol Chem*. 1973;248:8174-7.
125. Normen L, Laerke HN, Jensen BB, Langkilde MD, Andersson H. Small-bowel absorption of D-tagatose and related effects on carbohydrate digestibility: an ileostomy study. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:105-10.
126. Kruger CL, Whittaker MH, Frankos VH, Schroeder RE. Developmental toxicity study of D-tagatose in rats. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1999;29(2 Pt 2):S29-S35.

127. Barr RG, Pantel MS, Young SN, Moore GT. The response of crying newborns to sucrose: is it a "sweetness" effect? *Physiol Behav.* 1999;66:409-17.
128. Boesch C, Ith M, Jung B, Brueger K, Erban S, Diamantis I, Krois R, Bar A. Effect of oral D-tagatose on liver volume and hepatic glycogen accumulation in healthy male volunteers. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2001;33:257-67.
129. Bertelsen H, Jensen BB, Buemann B. D-tagatose—a novel low-calorie bulk sweetener with prebiotic properties. *World Rev Nutr Diet.* 1999;85:98-109.
130. Buemann B, Toubro S, Raben A, Astrup A. Human tolerance to a single, high dose of D-tagatose. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1999;29:S66-S70.
131. Levin GV. Tagatose, the new GRAS sweetener and health product. *J Med Food.* 2002;5:23-36.
132. Livesey G, Brown JC. D-tagatose is a bulk sweetener with zero energy determined in rats. *J Nutr.* 1996;126:1601-9.
133. Saunders JP, Donner TW, Sadler JH, Levin GV, Markris NG. Effects of acute and repeated oral doses of D-tagatose on plasma uric acid in normal and diabetic humans. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1999;29:S57-S65.
134. Donner TW, Magder LS, Zarbalian K. Dietary supplementation with d-tagatose in subjects with type 2 diabetes leads to weight loss and raises high-density lipoprotein cholesterol. *Nutr Res.* 2010;30:801-6.
135. Rhimi M, Chouayekh H, Gouillouard I, Maguin E, Bejar S. Production of D-tagatose, a low caloric sweetener during milk fermentation using L-arabinose isomerase. *Bioresour Technol.* 2011;102:3309-15.
136. Luecke KJ, Bell LN. Thermal stability of tagatose in solution. *J Food Sci.* 2010;75:C346-351.
137. Espinosa I, Fogelfeld L. Tagatose: from a sweetener to a new diabetic medication? *Expert Opin Investig Drugs.* 2010;19:285-94.
138. Police SB, Harris JC, Lodder RA, Cassis LA. Effect of diets containing sucrose vs. D-tagatose in hypercholesterolemic mice. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:269-75.
139. Taylor TP, Fasina O, Bell LN. Physical properties and consumer liking of cookies prepared by replacing sucrose with tagatose. *J Food Sci.* 2008;73:S145-51.
140. Lu Y, Levin GV, Donner TW. Tagatose, a new antidiabetic and obesity control drug. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:109-34.
141. Oh DK. Tagatose: properties, applications, and biotechnological processes. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2007;76:1-8.
142. Moore MC. Drug evaluation: tagatose in the treatment of type 2 diabetes and obesity. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7:924-935.
143. Koyama E, Kitazawa K, Ohori Y, Izawa O, Katagowa F, Fujino A, Ui M. In vitro metabolism of the glycosidic sweeteners, stevia mixture and, enzymatically modified stevia in human intestinal microflora. *Food Chem Toxicol.* 2003;41:359-74.
144. Koyama E, Sakai N, Ohori Y, et al. Absorption and metabolism of glycosidic sweeteners of stevia mixture and their aglycone, steviol, in rats and humans. *Food Chem Toxicol.* 2003;41:875-83.
145. Das S, Das AK, Murphy RA. Evaluation of the cariogenic potential of the intense natural sweeteners stevioside and rebaudioside A. *Caries Res.* 1992;26:363-6.
146. Cardoso VN, Barbosa MF, Muramoto E, Mesquita CH, Almeida MA. Pharmacokinetic studies of 131I-stevioside and its metabolites. *Nucl Med Biol.* 1996;23:97-100.
147. Toskulkaeo C, Chaturat L, Temcharoen P, Glinsukon T. Acute toxicity of stevioside, a natural sweetener, and its metabolite, steviol, in several animal species. *Drug Chem Toxicol.* 1997;20:31-44.
148. Wasuntarawat C, Temcharoen P, Toskulkaeo C, Munakornkarn P, Suttaji TM, Glinsukonol T. Developmental toxicity of steviol, a metabolite of tevioside, in the hamster. *Drug Chem Toxicol.* 1998;21:207-22.
149. Chaturvedula VS, Upreti M, Prakash I. Diterpene glycosides from *Stevia rebaudiana*. *Molecules.* 2011;16:3552-62.
150. Cacciola F, Delmonte P, Jaworska K, Dugo P, Mondello L, Rader JI. Employing ultra high pressure liquid chromatography as the second dimension in a comprehensive two-dimensional system for analysis of *Stevia rebaudiana* extracts. *J Chromatogr A.* 2011;1218:2012-8.
151. Uchiyama H, Tozuka Y, Imono M, Takeuchi H. Transglycosylated stevia and hesperidin as pharmaceutical excipients: dramatic improvement in drug dissolution and bioavailability. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;76:238-44.
152. Belscak-Cvitanovi A, Benkovi M, Komes D, Bauman I, Horzi D, Dujmi F, Matijasec M. Physical properties and bioactive constituents of powdered mixtures and drinks prepared with cocoa and various sweeteners. *J Agric Food Chem.* 2010;58:7187-95.
153. Sclafani A, Bahrani M, Zukerman S, Ackroff K. Stevia and saccharin preferences in rats and mice. *Chem Senses.* 2010;35:433-43.
154. Ulbricht C, Isaac R, Milkin T, Poole EA, Rusie E, Grimes Serano JM, Weissner W, Windsor RC, Woods J. An evidence-based systematic review of stevia by the Natural Standard Research Collaboration. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2010;8:113-27.
155. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, Williamson DA. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite.* 2010;55:37-43.
156. Gardana C, Scaglianti M, Simonetti P. Evaluation of commercial and its glycosides in *Stevia rebaudiana* leaves and commercial sweetener by ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2010;1217:1463-70.
157. Goyal SK, Samsher, Goyal RK. Stevia (*Stevia rebaudiana*) a bio-sweetener: a review. *Int J Food Sci Nutr.* 2010;61:1-10.
158. Steinmetz WE, Lin A. NMR studies of the conformation of the natural sweetener rebaudioside A. *Carbohydr Res.* 2009;344:2533-8.
159. Roberts A, Munro I. Stevioside and related compounds: therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacol Ther.* 2009;122:e1-2.
160. Atteh JO, Onagbesan OM, Tona K, Decuyper E, Geuns JM, Buysse J. Evaluation of supplementary stevia (*Stevia rebaudiana*, bertonii) leaves and stevioside in broiler diets: effects on feed intake, nutrient metabolism, blood parameters and growth performance. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2008;92:640-9.
161. Voiland A. Here comes the controversial new sugar substitute stevia. Soon it could sweeten foods from yogurt to diet soda. *US News World Rep.* 2008;145:90-5.
162. Sehar I, Kaul A, Bani S, Pal HC, Saxena AK. Immune up regulatory response of a non-caloric natural sweetener, stevioside. *Chem Biol Interact.* 2008;173:115-21.
163. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, Rojas V. Apparent lack of pharmacological

- effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;51:37-41.
164. Ghanta S, Banerjee A, Poddar A, Chattopadhyay S. Oxidative DNA damage preventive activity and antioxidant potential of *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni, a natural sweetener. *J Agric Food Chem*. 2007;55(26):10962-7.
 165. Ferreira EB, de Assis Rocha Neves F, da Costa MA, do Prado WA, de Araújo Funari Ferri L, Bazotte RB. Comparative effects of *Stevia rebaudiana* leaves and stevioside on glycaemia and hepatic gluconeogenesis. *Planta Med*. 2006;72:691-6.
 166. Chang JC, Wu MC, Liu IM, Cheng JT. Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats. *Horm Metab Res*. 2005;37:610-16.
 167. Chen TH, Chen SC, Chan P, Chu YL, Yang HY, Cheng JT. Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. *Planta Med*. 2005;71:108-13.
 168. Srimaroeng C, Chatsudthipong V, Aslamkhan AG, Pritchard JB. Transport of the natural sweetener stevioside and its aglycone steviol by human organic anion transporter (hOAT1; SLC22A6) and hOAT3 (SLC22A8). *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313:621-8.
 169. Raskovic A, Gavrilovic M, Jakovljevic V, Sabo J. Glucose concentration in the blood of intact and alloxan-treated mice after pretreatment with commercial preparations of *Stevia rebaudiana* (Bertoni). *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2004;29:87-90.
 170. Raskovic A, Jakovljevic V, Mikov M, Gavrilovic M. Joint effect of commercial preparations of *Stevia rebaudiana* Bertoni and sodium monoketocholate on glycemia in mice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2004;29:83-6.
 171. Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism*. 2004;53:73-6.
 172. McGarvey BD, Attygalle AB, Starratt AN, Xiang B, Schroeder FC, Brandle JE, Meinwald J. New non-glycosidic diterpenes from the leaves of *Stevia rebaudiana*. *J Nat Prod*. 2003;66:1395-8.
 173. Geuns JM. Stevioside. *Phytochemistry*. 2003;64:913-21.
 174. Sekihashi K, Saitoh H, Sasaki Y. Genotoxicity studies of stevia extract and steviol by the comet assay]. *J Toxicol Sci*. 2002;27(Suppl 1):1-8.
 175. Bertorelli AM, Czarnowski-Hill JV. Review of present and future use of nonnutritive sweeteners. *Diabetes Educ*. 1990;16:415-22.
 176. Zyglar A, Wasik A, Kot-Wasik A, Namie nik J. Determination of nine high-intensity sweeteners in various foods by high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. *Anal Bioanal Chem*. 2011;400:2159-72.
 177. Liu X, Ding L, Liu J, Zhang Y, Huang Z, Wang L, Chen B. Simultaneous determination of six synthetic sweeteners in food by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Se Pu*. 2010;28:1020-5.
 178. Zyglar A, Wasik A, Namie nik J. Retention behaviour of some high-intensity sweeteners on different SPE sorbents. *Talanta*. 2010;82:1742-8.
 179. Renwick AG. The intake of intense sweeteners - an update review. *Food Addit Contam*. 2006;23:327-38.
 180. Glaser D, Tinti JM, Nofre C. Evolution of the sweetness receptor in primates. I. Why does alitame taste sweet in all prosimians and simians, and aspartame only in Old World simians? *Chem Senses*. 1995;20:573-84.
 181. Schiffman SS, Booth BJ, Carr BT, Losee ML, Sattely-Miller EA, Graham BG. Investigation of synergism in binary mixtures of sweeteners. *Brain Res Bull*. 1995;38:105-120.
 182. Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med*. 1994;330:301-7.
 183. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(2):255-75. Erratum in: *J Am Diet Assoc*. 2004;104:13.
 184. Husøy T, Mangschou B, Fotland TØ, Kolset SO, Nøtvik Jakobsen H, Tømmerberg I, Bergsten C, Alexander J, Frost Andersen L. Reducing added sugar intake in Norway by replacing sugar sweetened beverages with beverages containing intense sweeteners - a risk benefit assessment. *Food Chem Toxicol*. 2008;46:3099-105.
 185. Leth T, Jensen U, Fagt S, Andersen R. Estimated intake of intense sweeteners from non-alcoholic beverages in Denmark, 2005. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2008;25:662-8.
 186. Renwick AG. The intake of intense sweeteners - an update review. *Food Addit Contam*. 2006;23:327-338.
 187. "Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Pediatrics*. 1997;99(2):268-78. Review
 188. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc*. 1993;93:816-821. Erratum in: *J Am Diet Assoc*. 1993;93:1104.
 189. Gougeon R, Spindel M, Lee K, Field CJ. Canadian Diabetes Association Nutrition Committee Technical Review: Non-nutritive intense sweeteners in diabetes management. *Can J Diab*. 2004;28:385-99.
 190. Black RM, Leiter LA, Anderson GH. Consuming aspartame with and without taste: differential effects on appetite and food intake of young adult males. *Physiol Behav*. 1993;53:459-66.
 191. Holt SH, Sandona N, Brand-Miller JC. The effects of sugar-free vs. sugar-rich beverages on feelings of fullness and subsequent food intake. *Int J Food Sci Nutr*. 2000;51:59-71.
 192. Rolls BJ, Laster LJ, Summerfelt A. Hunger and food intake following consumption of low-calorie foods. *Appetite*. 1989;13:115-127.
 193. 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;65:409-18.
 194. Kanders BS, Lavin PT, Kowalchuk MB, et al. An evaluation of the effect of aspartame on weight loss. *Appetite*. 1988;11(suppl 1):73-84.
 195. Garnier-Sagne I, Leblanc JC, Verger P. Calculation of the intake of three intense sweeteners in young insulin-dependent diabetics. *Food Chem Toxicol*. 2001;39:745-9.
 196. Toledo MC, Ioshi SH. Potential intake of intense sweeteners in Brazil. *Food Addit Contam*. 1995;12:799-808.
 197. Mezitis NH, Maggio CA, Koch P, Quddoos A, Allison DB, Pi-Sunyer FX, et al. Glycemic effect of a single high oral dose

- of the novel sweetener sucralose in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1996;19:1004-5.
198. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blacknurn GL. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2002;35:S1-S93.
199. Shaywitz BA, Anderson GM, Novotny EJ, Ebersola JS, Sullivan CM, Gillespie SM. Aspartame has no effect on seizures or epileptiform discharges in epileptic children. *Ann Neurol*. 1994;35:98-103.
200. Cooper PL, Wahlqvist ML, Simpson RW. Sucrose versus saccharin as an added sweetener in non-insulin-dependent diabetes: short- and medium-term metabolic effects. *Diabet Med*. 1988;5:676-80.
201. Chantelau EA, Gosseringer G, Sonnenberg GE, Berger M. Moderate intake of sucrose does not impair metabolic control in pump-treated diabetic out-patients. *Diabetologia*. 1985;28:204-7.
202. Saunders JP, Donner TW, Sadler JH, Levin GV, Markris NG. Effects of acute and repeated oral doses of D-tagatose on plasma uric acid in normal and diabetic humans. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1999;29: S57-S65.