



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

EFECTO DE LOS EDULCORANTES NO NUTRITIVOS EN LA GLUCEMIA Y METABOLISMO DE PERSONAS CON DIABETES *MELLITUS* DE TIPO 2: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAÁNÁLISIS

Trabajo de Fin de Máster

Estudiante: **Alba García Aranda**

Tutor: **José Antonio Fernández López**

Centro (estancia clínica): **Hospital HM Nens**

ABSTRACT

Background: The use of non-nutritive sweeteners (NNS), when used as substitutes to sugars, has been proposed as potential tool in the management of type 2 diabetes *mellitus* (DM2). However, there is limited and insufficient scientific evidence of their impact on glycaemia and overall metabolism in diabetes.

Objectives: The aim of this systematic review is to analyze the scientific literature regarding the effect (beneficial or harmful) of NNS in patients with DM2.

Methods: In order to carry out this systematic review and meta-analysis searches were carried out in PubMed, Cochrane Central, Scopus and Google Scholar. Randomized trials studying the effect of NNS on metabolism in the DM2 population were selected. In total, four different NNS were evaluated: sucralose, aspartame, saccharin and steviol glycosides or stevia; and also four parameters: blood glucose, serum insulin, glycosylated hemoglobin and plasma triglycerides. Risk of bias was assessed using Egger's test and funnel plot, and meta-analysis was performed using Jamovi version 2.3.15.0.

Results: Six randomized controlled trials with a total of 355 participants were included. No significant effect of NNS on blood glucose, insulin or triglycerides was found, but a significant benefit was observed for glycosylated hemoglobin.

Conclusions: Despite the widespread use of NNS, especially in the diabetic population, there is very little relevant clinical research. Therefore, further studies are needed to clarify the role of NNS in DM2.

Keywords: sweeteners, diabetes, plasma glucose, insulin response, lipid profile, Hb1Ac.

RESUMEN

Antecedentes: El uso de edulcorantes no nutritivos (ENN), cuando se utilizan como sustitutos de los azúcares simples, se ha propuesto como una herramienta útil en el control de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Sin embargo, la evidencia científica actual sobre su impacto en la glucemia y metabolismo general de estos pacientes es limitada e insuficiente.

Objetivos: El propósito de esta revisión sistemática consiste en analizar la literatura científica respecto al efecto (beneficioso o perjudicial) de los ENN en pacientes con DM2.

Métodos: Para la ejecución de esta revisión sistemática y metaanálisis se han realizado búsquedas en PubMed, Cochrane Central, Scopus y Google Scholar. Se han seleccionado los ensayos aleatorizados que estudiaban el efecto de los ENN en el metabolismo en población con DM2. En total, se han estudiado cuatro ENN diferentes: sucralosa, aspartamo, sacarina y glucósidos de esteviol o estevia; y cuatro parámetros: glucemia, insulina plasmática, hemoglobina glicosilada y triglicéridos plasmáticos. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la prueba de Egger y el gráfico de embudo, y el metaanálisis se realizó con el programa Jamovi versión 2.3.15.0.

Resultados: Se incluyeron 6 ensayos controlados aleatorizados con un total de 355 participantes. No se encontró un efecto significativo de los ENN en la glucemia, insulina ni triglicéridos, sin embargo, se observó un beneficio significativo para la hemoglobina glicosilada.

Conclusiones: A pesar del uso globalizado de los ENN, sobre todo en población diabética, existe muy poca investigación clínica relevante al respecto. Por ello, son necesarios más estudios para esclarecer el papel de los ENN en la DM2.

Palabras clave: edulcorantes acalóricos, diabetes, glucosa plasmática, respuesta insulínica, perfil lipídico, Hb1Ac.

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* (DM) es una enfermedad crónica que ocurre cuando el páncreas no produce suficiente insulina (hormona encargada de regular la concentración de glucosa en sangre: glucemia), o bien cuando el propio organismo no es capaz de utilizar de forma eficaz la insulina que produce (1,2). Como consecuencia, las personas con diabetes mal controlada sufren glucemias elevadas (hiperglucemias) y alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, hecho que a largo plazo provoca una morbilidad y mortalidad considerables (3), causando graves daños en diversos órganos y sistemas corporales, como retinopatía, nefropatía, neuropatía y un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (1,2,4,5). Existen diferentes tipos de DM en función de la naturaleza de esta, siendo la más común la diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2), que afecta al 95% de las personas con diabetes y es debida al uso ineficiente de la insulina por parte del cuerpo; la diabetes de tipo 1, por el contrario, se caracteriza por una producción deficiente de insulina, de forma que las personas que la padecen deben administrarse esta hormona de forma exógena. Mientras que la DM2 aparece como causa de unos malos hábitos de vida y, por tanto, su diagnóstico es propio en la edad adulta, la diabetes *mellitus* de tipo 1 aparece a edades más tempranas (aunque puede aparecer a cualquier edad) y, a día de hoy, se desconocen sus causas y cómo prevenirla. Existen, además, otros tipos de diabetes, como es el caso de la diabetes gestacional (aquella que surge durante el embarazo y desaparece después del nacimiento del bebé). (1,5)

A pesar de que la DM ya se conocía en la antigüedad -de hecho, aparece en el Papiro de Ebers (1500 a.C)-, se trata de una enfermedad en auge, siendo hoy en día una de las patologías más comunes en el mundo (4): en menos de 40 años, la prevalencia de la diabetes se ha cuadruplicado, y se calcula que en 2014 un 8,5% de los mayores de 18 años padecían diabetes; además, en 2019, la diabetes fue la novena causa de muerte (se le atribuyeron 1,5 millones de defunciones), y casi la mitad de estas ocurrieron antes de los 70 años (5). Solo en Estados Unidos, la cifra de personas que padecen diabetes asciende a más de 25 millones (3).

Llevar un buen estilo de vida es primordial para prevenir la diabetes, así como también lo es para su tratamiento: una dieta saludable (se recomienda una terapia nutricional para todas las personas con DM), la actividad física regular y la farmacoterapia son componentes clave de la gestión y control de la diabetes (2,4). Uno de los alimentos

que más se debe restringir es el azúcar (o carbohidratos de absorción rápida), puesto que su acelerado paso a la sangre provoca hiperglucemias, dificultando así un buen control de la diabetes. Sin embargo, los vestigios históricos prueban que el ser humano ha buscado y utilizado alimentos que le aporten dulzor desde tiempos remotos (6), y es que el dulzor es una señal sensorial de energía para alimentar las necesidades metabólicas y la actividad física (los alimentos naturalmente dulces contienen nutrientes importantes para la salud, como es el caso de la fruta) (7); esto, sumado al ambiente obesogénico en el que nos encontramos hoy en día, que nos permite tener a nuestra disposición una gran selección de alimentos ultraprocesados y ricos en azúcares, ayuda a comprender por qué tendemos a preferir alimentos dulces. Por lo tanto, resulta inviable prohibir todo tipo de alimentos dulces a personas con DM -sobre todo teniendo en cuenta que es importante mantener el placer de comer (4)-, de forma que una de las medidas que se recomienda para reducir el consumo de azúcares (e intentar así, además, llegar a las recomendaciones generales de no superar el 10% de energía total consumida en forma de azúcares libres (8)) es reducir la ingesta de azúcares añadidos sustituyéndola por edulcorantes no nutritivos (ENN), puesto que esto les permitiría consumir alimentos y bebidas dulces sin aumentar la ingesta calórica ni de carbohidratos (9), consiguiendo así un mayor control sobre sus glucemias (10); de hecho, diversos estudios que pretendían observar el efecto de los ENN en la glucemia de personas sanas obtuvieron como resultado un cambio no significativo respecto a la glucemia basal cuando se ingerían ENN, mientras que estos cambios sí que fueron significativos cuando se ingería glucosa o sacarosa (3,10–14), de forma que se puede concluir que los ENN prácticamente no tienen ningún efecto sobre la glucemia de las personas sanas. Así, los ENN podrían mejorar la calidad de la dieta si los consumidores utilizaran el ahorro de energía para consumir alimentos ricos en nutrientes (7).

El uso de ENN se ha generalizado a nivel global -sobre todo durante las últimas tres décadas- para reducir los problemas de salud relacionados con el consumo de azúcar y debido también al creciente interés por la salud y el envejecimiento de la población (6,7,15); de hecho, se calcula que en Estados Unidos más de 100 millones de personas consumen ENN a diario (9), y a nivel español, el consumo de edulcorantes pobres en calorías aumentó un 200% en la población infantil y un 54% en los adultos entre 1999-2000 y 2009-2012 según los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) (16). A causa de este incremento en su consumo, la

preocupación por parte de los profesionales de salud ha ido aumentando, motivo por el cual se han llevado a cabo diversas investigaciones sobre los efectos de los ENN en el balance energético y el metabolismo general, teniendo en cuenta diferentes aspectos (cualidades sensoriales, seguridad, compatibilidad con otros ingredientes alimentarios y la estabilidad en diferentes entornos alimentarios), y a pesar de que no se ha conseguido llegar a una conclusión firme, se han formulado recomendaciones para moderar la ingesta de ENN (7,15).

Los edulcorantes aparecieron por primera vez en el siglo XIX (17) y se definen como agentes que provocan sensaciones dulces cuando son ingeridos (7,9,18). Pueden ser o bien nutritivos (calóricos, contienen hidratos de carbono y, por ende, aportan energía) o bien no nutritivos (acalóricos o con una cantidad mínima de calorías), siendo estos últimos al menos 100 veces más dulces que el azúcar blanco, de forma que con una cantidad mucho menor se consigue la misma o mayor sensación de dulzor (7,9,18); es decir, tienen una mayor intensidad de endulzamiento y un menor contenido calórico por gramo en comparación con los edulcorantes calóricos (3,4). Los edulcorantes utilizados en la industria alimentaria (tanto nutritivos como no nutritivos) se dividen, en general, en tres grupos: edulcorantes de alta intensidad, alcoholes de azúcar o polioles (eritritol, glicerol, manitol, sorbitol y xilitol) y edulcorantes naturales (miel, polvo de lúcumo, jarabe de arce o estevia, entre otros), siendo los primeros dos grupos ENN, mientras que de edulcorantes naturales se encuentran tanto nutritivos (como la miel o el jarabe de arce) como no nutritivos (como la estevia) (18).

Los ENN son seguros para toda la población (incluyendo a mujeres embarazadas y niños) siempre que se consuman dentro de las dosis establecidas por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (19), y como cualquier otro ingrediente, deben siempre declararse en la etiqueta nutricional de los alimentos (7). Sin embargo, la gama de ENN aprobados difiere entre los diferentes países y regiones: mientras que en la Unión Europea, la EFSA aprobó en 2016 el uso de once ENN: acesulfamo-K (E950), aspartamo (E951), neotamo (E961), sacarina (E954), sucralosa (E955), advantamo (E969), glucósidos de esteviol o estevia (E960), taumatina (E957), sales de aspartamo-acesulfamo (E962), ciclamato (E952) y neohesperidina DC (E959); en Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado

solo los primeros ocho ENN de la lista (los seis primeros como ENN artificiales y los dos siguientes como ENN naturales) (3,4).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Dietética Americana (ADietA) han apoyado el uso de estos edulcorantes cuando se consumen dentro de los niveles de ingesta diaria aceptables definidos por la FDA (recomendación de grado A) (3). Sin embargo, aunque refieren que debería servir como estrategia de sustitución a corto plazo, en general, se anima a las personas a reducir las bebidas azucaradas y no azucaradas y a utilizar otras alternativas, haciendo hincapié en el consumo de agua (20). En general, la ADA recomienda que las personas con diabetes consulten a un nutricionista, un médico o un profesional de la salud con conocimientos en nutrición de la diabetes en relación con la cantidad y la fuente de edulcorantes para su alimentación. (21)

Como parte de la ingesta dietética, el consumo de ENN puede modular el equilibrio energético y las funciones metabólicas a través de varios mecanismos, lo que sugiere que los ENN no son compuestos inertes como se pensaba anteriormente (18). Por un lado, se hipotetiza que los ENN son capaces de interactuar con los receptores del sabor dulce, los cuales se expresan en todo el sistema digestivo y, principalmente, en las células L y K, encargadas de secretar hormonas relacionadas con la saciedad, así como también en las células pancreáticas, de forma que desempeñan un papel en la absorción de la glucosa y la secreción de insulina; de este modo, la ingesta continuada de ENN podría aumentar el riesgo de intolerancia a la glucosa al modificar la secreción de las hormonas implicadas (6,16,18). También se ha propuesto que los ENN interfieren en la composición de la microbiota intestinal, la cual se sabe que se relaciona con la señalización de la insulina (18); por último, se sugiere que los ENN interfieren en las respuestas aprendidas al sabor dulce, de forma que podrían potenciar la fase cefálica de la secreción de insulina al reconocer el sabor dulce, pudiendo producirse una hipoglucemia al no haber glucosa (4,18).

Los ENN han sido una opción para que las personas mejoren su salud, pero, aunque parecían la solución ideal -sobre todo en diabetes-, su consumo se ha asociado a un aumento de los factores de riesgo del síndrome metabólico (entre los cuales se incluyen el aumento de peso (4,20) y la resistencia a la insulina (10)), que se define como el conjunto de factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos que contribuyen a aumentar el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y DM2

(18). Es decir, a pesar de su amplio uso y de su prescripción como edulcorantes para el control calórico y glucémico, existen varias evidencias que culpan a los ENN de tener un papel en el desarrollo de la DM. Sin embargo, esta relación se ve afectada por multitud de factores -como es el caso de la adiposidad o la microbiota-, lo que puede dar lugar a confusión (17,22), y si bien algunos autores afirman que los ENN no son causantes de diabetes (7), lo cierto es que el nivel de evidencia actual es insuficiente para concluir si su consumo está asociado a la diabetes o tiene efectos favorables o perjudiciales sobre la enfermedad.

Algunas evidencias sugieren que algunos ENN, como es el caso del aspartamo, el acesulfamo-K o la sucralosa, no provocan un aumento de la glucemia, pero sí de los niveles de insulina en sangre (6). En concreto, los polioles producen una menor respuesta glucémica que la fructosa, glucosa o sacarosa, puesto que su absorción es incompleta, de modo que producen un efecto laxante, motivo por el cual es necesario limitar su ingesta, sobre todo en población infantil (7).

En cualquier caso, la información disponible es aún limitada, y más respecto al efecto de los ENN en el caso concreto de la población con DM2, para la cual, a día de hoy, no existe ningún metaanálisis que estudie el efecto de estos edulcorantes en el metabolismo general. Es por esto por lo que en esta revisión sistemática se analizará el efecto de diversos ENN en la glucemia, respuesta insulínica, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el perfil lipídico de adultos con DM2.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis que se persigue es que los ENN afectan -positiva o negativamente- a la glucemia y al metabolismo general de las personas con DM2.

El objetivo de esta revisión sistemática consiste en analizar el posible efecto de los ENN sobre la glucemia -y sobre el metabolismo energético en general- de las personas con DM2 con el propósito de establecer recomendaciones claras sobre su uso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática se ha llevado a cabo según la guía PRISMA (23).

Estrategia de búsqueda

Primeramente, se realizó una búsqueda exhaustiva en cuatro bases de datos bibliográficas diferentes: PubMed, Cochrane Central, Scopus y Google Scholar, desde el momento de inicio de la base de datos hasta la actualidad (2022). Las palabras clave usadas en la búsqueda fueron las siguientes: “diabet*”, “Type 2 Diabetes”, “glycemia”, “glycaemia”, “metabolism”, “glucose tolerance”, “oral glucose”, “fast* glucose” y “blood glucose”; a las cuales se le añadió el operador booleano “AND” y las siguientes palabras clave: “sweetener”, “non-nutritive sweetener”, “non-caloric sweetener”, “low-calorie sweetener”, “sucralose”, “stevia”, “aspartame” y “saccharin”; se aplicó siempre el filtro de ensayos clínicos aleatorizados. Una vez se obtuvo una gran cantidad de estudios, estos se examinaron según los criterios de selección para decidir su participación o no en el análisis.

Criterios de selección

En esta revisión se han incluido los estudios que cumplían con todos los criterios que se detallan a continuación. Diseño de estudio: ensayo controlado aleatorizado; Población de estudio: adultos con DM2; Intervención: consumo de ENN por vía oral tras un periodo de ayuno; Resultado: cambio en el nivel de glucosa en sangre en respuesta al consumo de ENN -también se tuvieron en cuenta otras variables estudiadas: HbA1c, respuesta insulínica (insulina plasmática) y perfil lipídico (triglicéridos (TG) totales en sangre)-. Se excluyeron los estudios que cumplieren con, al menos, uno de los siguientes criterios: (1) estudios en los que no se midió la glucemia antes y después de la intervención, (2) estudios en que la administración de los ENN se combinaba con otros alimentos de tal manera que se desconocía la cantidad de edulcorante que se estaba consumiendo, (3) estudios en que no se tenía en cuenta el periodo de ayuno previo a la ingesta de ENN y (4) estudios en los que los resultados de las variables no se establecían de forma clara (por ejemplo, en áreas bajo la curva, de tal modo que resultaba imposible calcular la diferencia entre los resultados después y antes de la intervención). Finalmente, se calculó el factor de impacto para cada revista de todos los estudios seleccionados, y se rechazaron aquellos que pertenecían a un cuartil inferior al 3 para la categoría a la que pertenecían.

Extracción de datos

De cada estudio incluido en esta revisión se recogieron las siguientes variables metodológicas y de resultado: autor(es), año de publicación, tipo de ENN utilizado, tamaño de la muestra y niveles de glucosa en sangre; además, para un posterior análisis más profundo, también se recogieron las variables HbA1c, respuesta insulínica y perfil lipídico de aquellos estudios que las contenían.

Metaanálisis

Para valorar el impacto de los ENN en la glucemia se realizó un metaanálisis. Para ello, el primer paso fue convertir todos los valores de glucosa en sangre a mg/dl; seguidamente, se calculó la diferencia de medias entre la glucemia después de la intervención respecto a la glucemia previa; este mismo proceso se realizó con las demás variables: HbA1c (en %), insulina plasmática (en $\mu\text{UI/ml}$) y TG totales en sangre (en mg/dl). Todos los valores se introdujeron en una base de datos en Microsoft Excel, posteriormente, el análisis estadístico se llevó a cabo con el software Jamovi versión 2.3.15.0, y los valores $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se analizó el riesgo de sesgo mediante la prueba de Egger y el gráfico en embudo.

Calidad de los estudios

La calidad de los estudios ha sido analizada con la “Herramienta de evaluación de la calidad del estudio” del *National Institutes of Health* (NIH) para ensayos clínicos controlados (24), que consta de 14 preguntas. La Tabla 1 informa de los resultados obtenidos. Los estudios incluidos en la revisión obtuvieron una puntuación media de 12,5 sobre 14 puntos, con un rango de 12 a 13. Todos los estudios planteaban claramente la pregunta de investigación, y la tasa de abandono fue siempre inferior al 20%.

RESULTADOS

Selección de estudios

En el proceso de búsqueda de estudios se identificaron un total de 87 estudios, de los cuales 66 fueron excluidos en base a sus títulos y resúmenes. Posteriormente, se revisaron los textos completos de los 21 estudios restantes que sí cumplían con los criterios de selección, y se excluyeron 15 estudios por no cumplir los criterios de selección, siendo el principal motivo de exclusión el hecho de no controlar la cantidad exacta de edulcorante que se estaba administrando o establecer los resultados en áreas bajo la curva y no en mg/dl o mmol/L; el proceso de selección de estudios se resume en la Figura 1. Los 6 estudios finales son los que se incluyen en esta revisión. Los 4 edulcorantes estudiados en estos ensayos se describen en la Tabla 2.

Características de los estudios seleccionados

La Tabla 3 recoge las características básicas de los 6 ensayos incluidos en esta revisión, que conforman un total de 355 participantes con DM2. Los criterios de inclusión para los pacientes con DM2 fueron bastante similares en todos los estudios: glucemia en ayunas >180 mg/dl, glucemia postprandial >250 mg/dl, HbA1c >10%, índice de masa corporal entre 18,5 y 29,9 kg/m², y se excluyeron participantes gestantes, en lactancia o con dependencia a la insulina, así como pacientes con otras patologías, tales como enfermedades autoinmunes, enfermedad crónica intestinal, problemas isquémicos de corazón, enfermedad renal o de tiroides. La sucralosa fue evaluada en dos estudios, los glucósidos de esteviol o estevia en tres, el aspartamo en dos y la sacarina en uno (el estudio de Horwitz (25) analizó más de un edulcorante a la vez, de forma que aparece dos veces en la tabla: una en referencia al aspartamo y la otra en referencia a la sacarina). En todos los ensayos, ninguna de las dosis de ENN supera la dosis máxima autorizada. De los estudios que evaluaban el efecto de los ENN en poblaciones sanas y con diversas patologías, se ha analizado solo la población con DM2. Todas las variables se midieron antes y después de la intervención en ambos grupos: control e intervención.

En la Tabla 4 queda reflejado el análisis descriptivo de estos 6 ensayos: se expone la media del tamaño de muestra de todos los estudios, la cual también se ha diferenciado en sexos con el fin de proporcionar una información más detallada, siendo mayor la media de población masculina (32,7 hombres/estudio respecto a 26,5 mujeres/estudio); finalmente, la edad media general se ha establecido en 49,7 años.

Para realizar el metaanálisis de la variable de la glucemia se incluyeron todos los estudios analizados en esta revisión, mientras que, para analizar las demás variables, se incluyeron solo aquellos ensayos clínicos que las estudiaban. Para la variable respuesta insulínica, los estudios incluidos fueron cuatro (25–28), de los cuales uno (25) estudiaba el aspartamo y la sacarina de forma independiente, motivo por el cual se incluyó dos veces en el metaanálisis: una con relación a la sacarina, y la otra con relación al aspartamo; para la variable Hb1Ac, los estudios incluidos fueron tres (26,29,30); y, para la variable perfil lipídico, los estudios incluidos fueron nuevamente tres (26–28).

Efecto de los edulcorantes en la glucemia

La Figura 2 muestra el diagrama de bosque para el metaanálisis del efecto de los ENN en la glucemia de pacientes con DM2, medida como la diferencia de glucosa en mg/dl entre la glucemia después y antes de la intervención, donde se puede apreciar que los ensayos no encontraron un efecto significativo, puesto que el intervalo de confianza es de [-2,36, 0,95] y el valor de p fue $>0,05$, de forma que cruza el eje vertical. Tan solo dos (25,30) de los seis ensayos incluidos encontraron un efecto significativamente beneficioso, los cuales estudiaban el efecto de la sacarina y de la sucralosa, respectivamente; mientras que el estudio de Horwitz (25) obtuvo un resultado significativamente perjudicial cuando estudiaba el aspartamo. La heterogeneidad de estos estudios fue excesivamente alta ($I^2= 97,62\%$, $p< 0,001$), de forma que los estudios fueron muy diferentes entre sí.

Efecto de los edulcorantes en la respuesta insulínica

La Figura 3 muestra el diagrama de bosque para el metaanálisis del efecto de los ENN en la respuesta insulínica de pacientes con DM2, medida como la diferencia en la cantidad de insulina en plasma ($\mu\text{UI/ml}$) después de la intervención respecto a la cantidad inicial; en esta se aprecia que los ensayos no encontraron un efecto significativo, puesto que el intervalo de confianza es de [-0,42, 1,34] y el valor de p fue $>0,05$, de forma que cruza el eje vertical. Tan solo el estudio de Maki (27), que estudiaba el efecto de un glucósido de esteviol, encontró un efecto significativamente perjudicial. La heterogeneidad de estos estudios fue bastante alta ($I^2= 87,84\%$, $p< 0,001$), de forma que los estudios fueron muy diferentes entre sí.

Efecto de los edulcorantes en la hemoglobina glicosilada

La Figura 4 muestra el diagrama de bosque para el metaanálisis del efecto de los ENN en la hemoglobina glicosilada de pacientes con DM2, medida como la diferencia en el porcentaje de HbA1c después y antes de la intervención. Los resultados obtenidos indican que la intervención sí que fue significativamente beneficiosa ($p < 0,05$), con un intervalo de confianza de [-2,93, -0,19]; de hecho, de los tres estudios incluidos, tan solo el de Barriocanal (26) no encontró un efecto estadísticamente significativo. La heterogeneidad de estos estudios fue excesivamente alta ($I^2 = 92,03\%$, $p < 0,001$), de forma que los estudios fueron muy diferentes entre sí.

Efecto de los edulcorantes en el perfil lipídico

La Figura 5 muestra el diagrama de bosque para el metaanálisis del efecto de los ENN en el perfil lipídico de pacientes con DM2, medido como la diferencia en los niveles de TG (mg/dl) después de la intervención respecto a los niveles iniciales. Los ensayos incluidos no encontraron un efecto significativo, puesto que el intervalo de confianza es de [-0,96, 0,56] y el valor de p fue $> 0,05$. Tan solo el estudio de Ajami (28), que estudiaba el efecto la estevia, encontró un efecto significativamente beneficioso [-1,76, -0,32]. La heterogeneidad de estos estudios fue alta ($I^2 = 80,06\%$, $p = 0,003$), de forma que los estudios fueron bastante diferentes entre sí.

DISCUSIÓN

Debido al importante aumento a nivel global del consumo de ENN -sobre todo en el cuadro de la DM, puesto que se ha propuesto como excelente sustitutivo al azúcar blanco-, es importante analizar y estudiar el mecanismo de acción de estos componentes en el metabolismo de esta patología para comprobar un posible efecto y determinar así si su uso es o no seguro y adecuado.

A día de hoy, esta es la primera revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados que analiza la eficacia y el efecto de los ENN exclusivamente en población con DM2. En concreto, se ha estudiado el efecto de cuatro ENN diferentes (sucralosa, aspartamo, sacarina y glucósidos de esteviol o estevia) en la glucemia, respuesta insulínica, Hb1Ac y perfil lipídico de 355 voluntarios con DM2 a partir de seis estudios clínicos aleatorizados distintos.

Los resultados del metaanálisis informan de un efecto no significativo de los ENN sobre los niveles de la glucosa en sangre, los niveles de insulina plasmáticos y el perfil lipídico; sin embargo, sí que se ha observado un cierto efecto beneficioso en lo que respecta a la Hb1Ac, es decir, la mayoría de los estudios que analizaron esta variable mostraron una ligera mejora en el porcentaje de Hb1Ac de sus participantes tras la intervención con un ENN, lo que supondría una mejora en el control de la diabetes. En referencia al efecto de los ENN en la glucemia, tan solo en el estudio de Lee Grotz (30) -que analizaba la sucralosa- y en el de Horwitz (25) -cuando estudiaba la sacarina- se obtuvieron efectos positivos, mientras que este último estudio reportó efectos perjudiciales cuando estudiaba el aspartamo. En cuanto a la insulina, solamente el estudio publicado en 2008 por Maki (27) reportó un efecto significativamente perjudicial de un glucósido de esteviol. Finalmente, respecto a los niveles de TG en sangre, tan solo el estudio publicado por Ajami (28), que evaluaba la estevia, reportó efectos positivos en este sentido.

Se descartó el sesgo de publicación para todas las variables, puesto que los estudios se distribuyeron dispersamente en el diagrama de embudo en todos los casos.

Por lo tanto, con base en los resultados obtenidos en este metaanálisis, no se puede confirmar la hipótesis que los ENN tengan un efecto directo sobre la glucemia, respuesta insulínica y perfil lipídico de las personas con DM2, puesto que en todos los casos los resultados finales no fueron significativos ($p > 0,05$); mientras que estos sí tendrían un efecto sobre la Hb1Ac, reduciendo significativamente sus niveles. Sin

embargo, cabe destacar que, a pesar que la calidad de los estudios es alta, el número de ensayos incluidos en el metaanálisis es excesivamente pequeño para poder establecer conclusiones sólidas y, además, existen varias limitaciones: por una parte, los ensayos son muy heterogéneos, de forma que son demasiado diferentes entre ellos para ser estudiados en un mismo metaanálisis; además, la metodología y duración de los estudios es también muy diferente, y al tratarse de estudios a corto plazo (el de mayor duración fue de 23 semanas) los resultados no se pueden tomar como válidos a largo término; asimismo, la población de la mayoría de los estudios fue demasiado pequeña como para extrapolar los resultados a la población general, de manera que es posible que se subestimase la desviación estándar y, por ende, el rango de los intervalos de confianza; por otro lado, los estudios evaluaron ENN distintos, todos ellos con diferentes estructuras químicas, los mecanismos de acción para los cuales aún no se han podido establecer claramente; finalmente, cada estudio tuvo en cuenta diferentes variables que podrían dar lugar a confusión (por ejemplo, mientras que unos estudios restringían la cantidad calórica total de las dietas de los participantes, otros no).

En teoría, la sustitución de los azúcares simples por ENN conlleva una mejora en la salud de las personas con DM2, puesto que al no contener glucosa y ser acalóricos, no tendrían un impacto en la glucemia ni en el metabolismo energético. Sin embargo, los resultados obtenidos en esta revisión muestran un efecto no significativo, además, se ha sugerido que las señales psicobiológicas de los ENN pueden influir directamente en los mecanismos de regulación fisiológica (13), convirtiéndolos así en componentes no tan inertes como se pensaba. La falta de datos sobre los beneficios o perjuicios a largo plazo de los ENN significa que, actualmente, es imposible determinar si estas sustancias son una herramienta excelente en el control de la DM2.

CONCLUSIONES

En este estudio se revisó de forma sistemática la evidencia científica referida al impacto de los ENN en la glucemia, la secreción de insulina, la HbA1c y los TG. Se incluyeron 6 ensayos con un total de 355 participantes de distintas edades, todos ellos pacientes de DM2 y sin otras patologías importantes. Los estudios consultados han resultado ser suficientemente diferentes entre sí para poder establecer unos resultados claros y concisos, hecho que avala la necesidad de seguir investigando sobre este tema tan específico. No se ha observado un impacto claro sobre los niveles de glucosa e insulina en sangre, ni tampoco sobre perfil lipídico, por parte de los ENN, mientras que sí se ha advertido un posible efecto positivo de los ENN sobre la HbA1c. En conclusión, a pesar de que el uso de los edulcorantes está cada vez más en auge, en base a la evidencia científica disponible a día de hoy, no se puede afirmar que los ENN afecten de algún modo -perjudicial o beneficioso- a la glucemia de las personas con DM2, así como a otros factores metabólicos también importantes en esta patología. Sin embargo, la literatura es aún muy escasa y heterogénea para llegar a una conclusión firme con el fin de establecer recomendaciones más claras sobre su uso en el control de la DM2. Se necesitan ensayos controlados aleatorizados a largo plazo, de alta calidad y con un poder estadístico adecuado para confirmar o desmentir la hipótesis mediante la evaluación de los resultados clínicamente relevantes informados en esta revisión.

FIGURAS

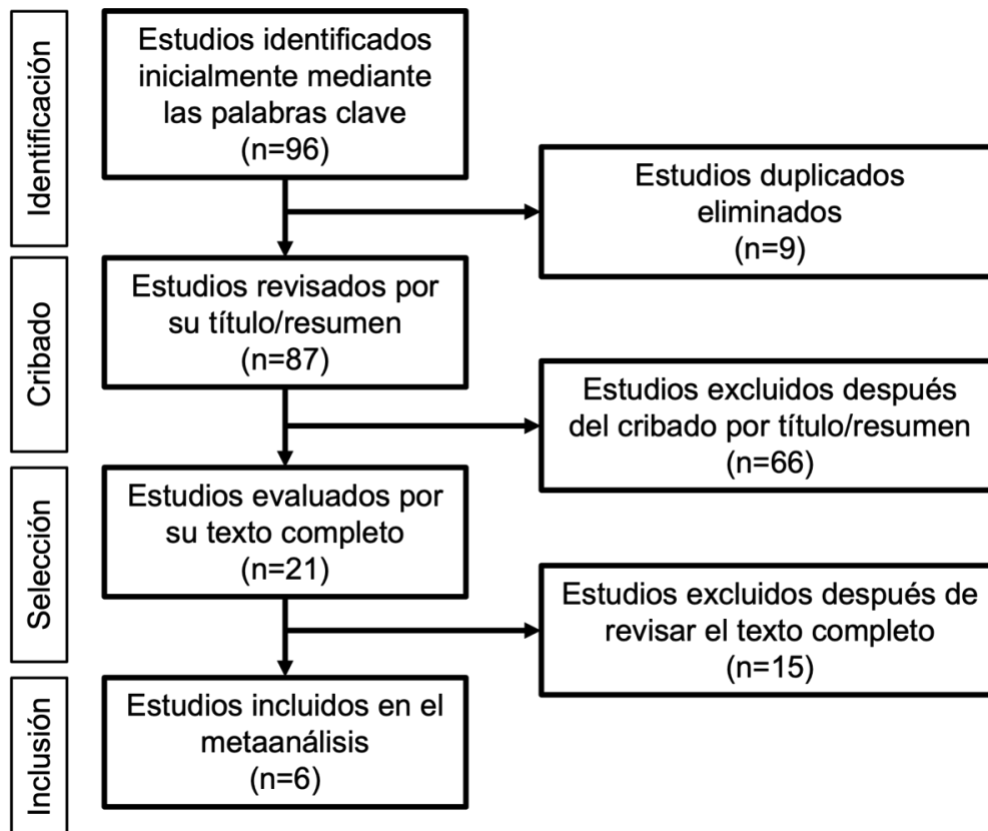


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios para su posterior inclusión en el metaanálisis.

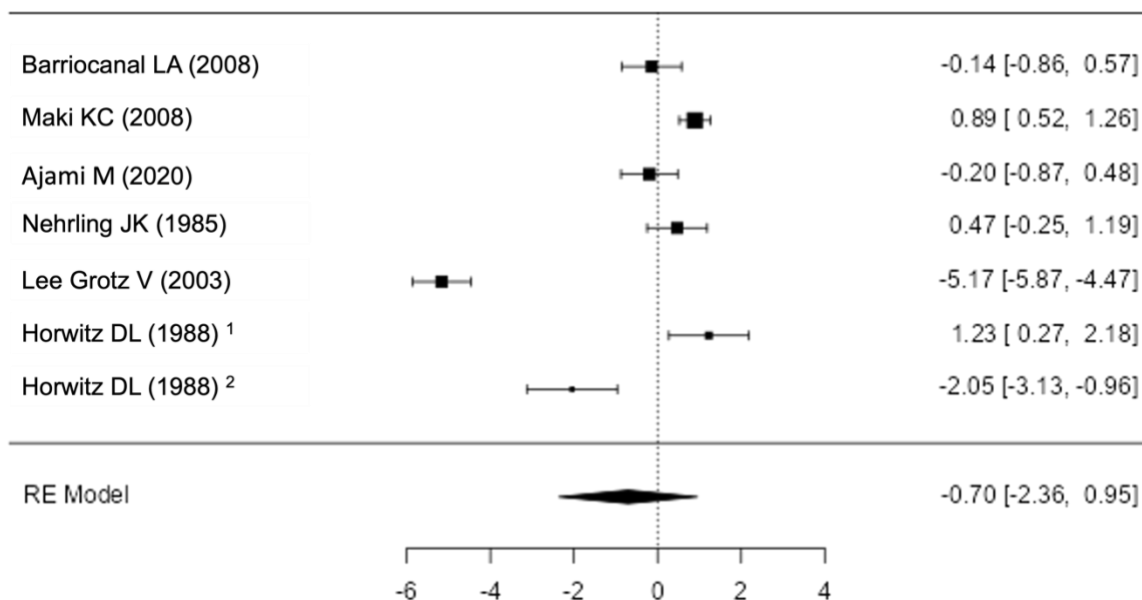


Figura 2. Metaanálisis del efecto de los ENN en la glucemia de pacientes con DM2. El estudio de Horwitz DL (1988) ha sido dividido en 1 y 2 para analizar por separado el efecto de los diferentes edulcorantes estudiados en el mismo, de tal modo que Horwitz DL (1988)¹ hace referencia al aspartamo, mientras que Horwitz DL (1988)² a la sacarina. * $p=0,405$

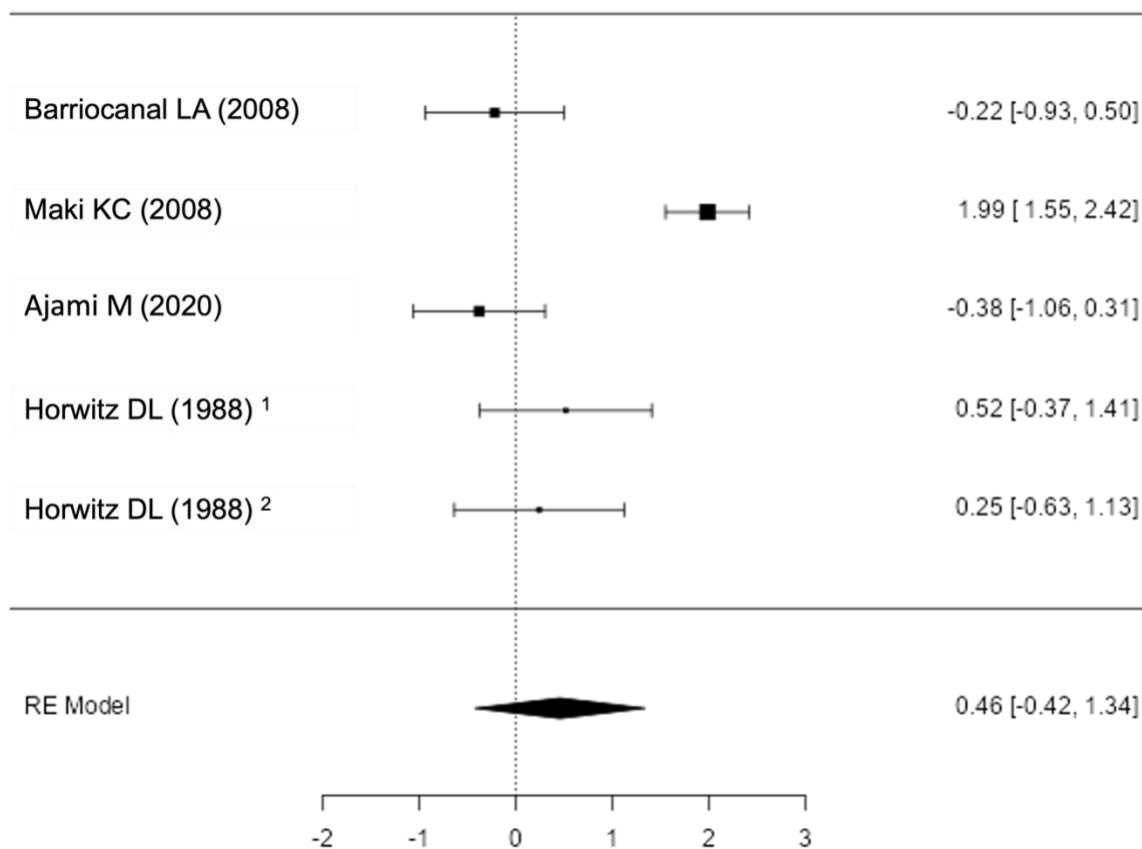


Figura 3. Metaanálisis del efecto de los ENN en la insulina plasmática de pacientes con DM2. El estudio de Horwitz DL (1988) ha sido dividido en 1 y 2 para analizar por separado el efecto de los diferentes edulcorantes estudiados en el mismo, de tal modo que Horwitz DL (1988)¹ hace referencia al aspartamo, mientras que Horwitz DL (1988)² a la sacarina. * $p= 0,306$

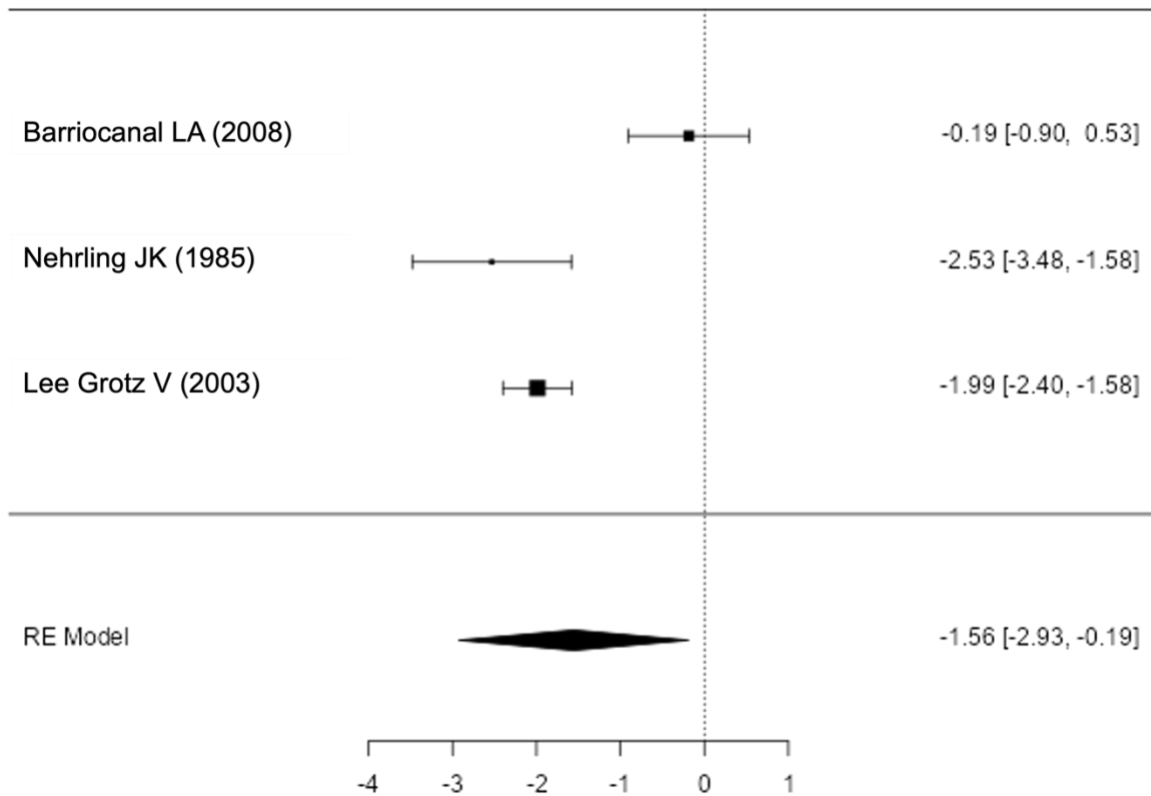


Figura 4. Metaanálisis del efecto de los ENN en la HbA1c de pacientes como DM2. * $p= 0,026$

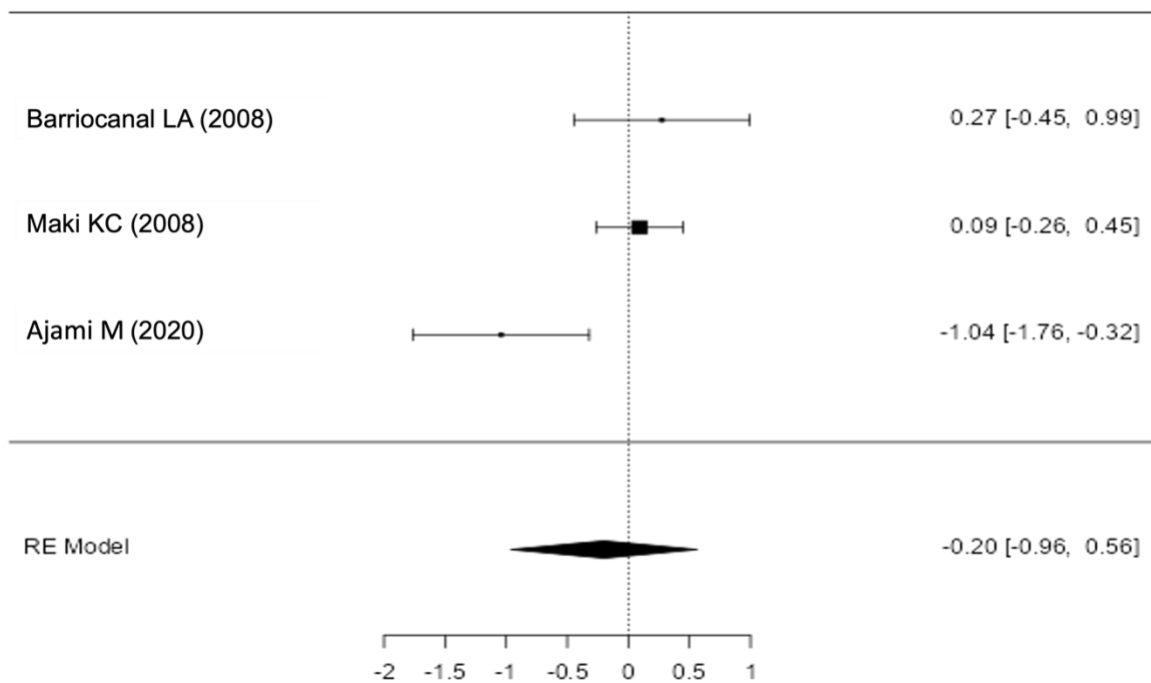


Figura 5. Metaanálisis del efecto de los ENN en la concentración de TG en pacientes con DM2. * $p= 0,607$

TABLAS

Tabla 1. Análisis de la calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Estudio	Pregunta														Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Nehrling JK, 1985 (29)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NM	1	1	13
Horwitz DL, 1988 (25)	1	1	1	1	NM	1	1	1	1	1	1	NM	1	1	12
Lee Grotz V, 2003 (30)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	NM	1	1	12
Maki KC, 2008 (27)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NM	1	1	13
Barriocanal LA, 2008 (26)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NM	1	1	13
Ajami M, 2020 (28)	1	1	1	1	NM	1	1	1	1	1	1	NM	1	1	12

0, no; 1, sí; NM, no mencionado.

La puntuación total del estudio oscila entre 0 y 14. Las identificaciones de las preguntas son las siguientes: (1) ¿Se describió el estudio como aleatorizado, un ensayo aleatorizado, un ensayo clínico aleatorizado o un ECA? (2) ¿Fue adecuado el método de aleatorización? (3) ¿Se ocultó la asignación al tratamiento? (4) ¿Estaban los participantes y proveedores del estudio cegados a la asignación del grupo de tratamiento? (5) ¿Las personas que evaluaron los resultados estaban cegadas a las asignaciones grupales de los participantes? (6) ¿Fueron los grupos similares al inicio del estudio en características importantes que podrían afectar los resultados? (7) ¿La tasa general de abandonos del estudio al final del estudio fue del 20 % o menos del número asignado al tratamiento? (8) ¿La tasa de abandono diferencial (entre los grupos de tratamiento) al final fue de 15 puntos porcentuales o menos? (9) ¿Hubo alta adherencia a los protocolos de intervención para cada grupo de tratamiento? (10) ¿Se evitaron otras intervenciones o fueron similares en los grupos? (11) ¿Se evaluaron los resultados utilizando medidas válidas y confiables, implementadas de manera consistente en todos los participantes del estudio? (12) ¿Los autores informaron que el tamaño de la muestra fue lo suficientemente grande como para poder detectar una diferencia en el resultado principal entre los grupos con al menos un 80 % de poder? (13) ¿Los resultados informados o los subgrupos analizados se especificaron previamente? (14) ¿Se analizaron todos los participantes aleatorizados en el grupo al que fueron asignados originalmente, es decir, utilizaron un análisis por intención de tratar? (24)

Tabla 2. Descripción de los edulcorantes analizados.

Edulcorante	Origen o Tipología	Intensidad de dulzor (respecto a la sacarosa)	Año de aprobación	Dosis máxima autorizada
Sucralosa	Cloruro orgánico (10)	450 - 650 (4)	1999 (4)	0-15 mg/kg/d (31)
Glucósidos de esteviol / Estevia	Natural (<i>Stevia rebaudiana</i>) (4)	10 – 15 (4)	2011 (4)	0-4 mg/kg/d (31)
Aspartamo	Proteico: ácido aspártico y fenilalanina (4)	180 – 200 (4)	1981 (4)	0-40 mg/kg/d (31)
Sacarina	Orgánico	200 - 700	1995 (31)	0-5 mg/kg/d (31)

Tabla 3. Características básicas de los estudios incluidos en la revisión.

Autor y año	n	ENN	Dosis	Diseño del estudio	Duración	Variables medidas	Edad (años)
Nehrling JK, 1985 (29)	31	Aspartamo	2.700 mg/d	EA, DC, P	18 sm	Glicemia HbA1c	18 - 65
Horwitz DL, 1988 (25)	10	Aspartamo Sacarina	400 mg/d 135 mg/d	EA, EC, abierto	18 sm	Glicemia Insulina	18 - 65
Lee Grotz V. 2003 (30)	128	Sucralosa	667 mg/d	EM, EA, DC, P	23 sm	Glicemia HbA1c	31 - 70
Maki KC. 2008 (27)	122	Glucósido de esteviol	1.000 mg/d	EM, EA, DC, P	16 sm	Glicemia HbA1c Insulina TG	33 - 75
Barriocanal LA. 2008 (26)	30	Glucósidos de esteviol	250 mg/d	EA, DC, P	12 sm	Glicemia HbA1c Insulina TG	40 - 70
Ajami M, 2020 (28)	34	Stevia	4 mL/d	EA, DC	8 sm	Glicemia HbA1c Insulina TG	40 - 70

DC, doble ciego; EA, estudio aleatorizado; EC, estudio cruzado; EM, estudio multicéntrico; P, controlado con placebo; sm, semanas; n, población total.

Tabla 4. Análisis descriptivo de los estudios incluidos en la revisión.

	Media	Mediana	DE	EE
n	59,2	32,5	51,7	21,1
nM	26,5	15	25,6	10,5
nH	32,7	20	28,7	11,7
EM	49,7	52	6,2	2,5

n, población total; nM, población femenina; nH, población masculina; EM, edad media; DE, desviación estándar; EE, error estimado.

ABREVIATURAS

DM, Diabetes *Mellitus*

DM2, Diabetes *Mellitus* de tipo 2

EFSA, Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

ENN, Edulcorantes No Nutritivos

FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos

HbA1c, Hemoglobina glicosilada

TG, Triglicéridos

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association (ADA). Diabetes symptoms, causes & treatment [Internet]. [cited 2022 Jun 3]. Available from: <https://www.diabetes.org/diabetes>
2. Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, Ferenci T, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus (Review). In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
3. Ferguson MC, Timpe Behnen EM, Carlson A. Impact of sugar substitutes on glucose control in diabetic patients. Pharmacy Faculty Research. 2013.
4. Lohner S, Toews I, Kuellenberg de Gaudry D, Sommer H, Meerpohl J. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus (Protocol). In: Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017.
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Diabetes [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
6. Gümüs AB, Keserb A, Tunçerb E, Yıldızc TA, Bayram IK. Effect of saccharin, a non-nutritive sweeteners, on insulin and blood glucose levels in healthy young men: A crossover trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2022; **16**(6): 102500.
7. American Dietetic Association (ADA). Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc*. 2004; **104**(2): 255–75.
8. World Health Organization (WHO). Guideline: Sugars intake for adults and children. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2018;
9. Timpe Behnen EM, Ferguson M, Carlson A. Do sugar substitutes have any impact on glycemic control in patients with diabetes? *J Pharm Techno*. 2013; **29**(2): 61–5.
10. Toora BD, Seema S, Manju M, Mishra S. Effect of artificial sweeteners on the blood glucose concentration. *JOMA*. 2018; **1**(2): 81–5.
11. Raben A, Møller BK, Flint A, Vasilaras TH, Møller AC, Holst JJ, *et al*. Increased postprandial glycaemia, insulinemia, and lipidemia after 10 weeks' sucrose-rich diet compared to an artificially sweetened diet: a randomised controlled trial. *Food Nutr Res*. 2011;55.
12. Tey SL, Salleh NB, Henry CJ, Forde CG. Effects of non-nutritive (artificial vs natural) sweeteners on 24-h glucose profiles. *Eur J Clin Nutr*. 2017; **71**: 1129–32.

13. Wiebe N, Padwal R, Field C, Marks S, Jacobs R, Tonelli M. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Med.* 2011; **9**: 123.
14. 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**: 796–804.
15. 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.
16. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Non-nutritive sweeteners and glycaemic control. *Curr Atheroscler Rep.* 2019; **21**(12): 49.
17. Daher MI, Matta JM, Nour AMA. Non-nutritive sweeteners and type 2 diabetes: Should we ring the bell? *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; **155**: 107786.
18. Liauchonak I, Qorri B, Dawoud F, Riat Y, Szewczuk MR. Non-nutritive sweeteners and their implications on the development of metabolic syndrome. *Nutrients.* 2019; **11**(3): 644.
19. American Diabetes Association (ADA). Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2008; **31**(1): S61–78.
20. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2019; **42**(Suppl 1): 54–6.
21. American Diabetes Association (ADA). Use of noncaloric sweeteners. *Diabetes Care.* 1987; **10**(4): 526–526.
22. Manavalan D, Shubrook C, Young CF. Consumption of non-nutritive sweeteners and risk for type 2 diabetes: what do we know, and not? *Curr Diab Rep.* 2021; **21**(53): 1–9.
23. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; **372**(71): 1–9.
24. National Institutes of Health (NIH), National Heart L and BI (NHLBI). Study Quality Assessment Tools [Internet]. 2013 [cited 2022 Aug 26]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
25. Horwitz DL, Mclane M, Kobe P. Response to single dose of aspartame or saccharin by NIDDM Patients. *Diabetes Care.* 1988; **11**(3): 230–4.

26. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, *et al.* 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.
27. Maki KC, Curry LL, Reeves MS, Toth PD, Mckenney JM, Farmer M v, *et al.* Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food Chem Toxicol.* 2008; **46**: 547–53.
28. Ajami M, Seyfi M, Abdollah F, Hosseini P, Naseri P, Velayati A, *et al.* Effects of stevia on glycemic and lipid profile of type 2 diabetic patients: A randomized controlled trial. *Avicenna J Phytomed.* 2020; **10**(2): 118–27.
29. Nehrling JK, Kobe P, McLane MP, Olson RE, Kamath S, Horwitz DL. Aspartame use by persons with diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8(5): 415–7.
30. Lee Grotz V, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamon H, Trout JR, *et al.* Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc.* 2003; **103**(12): 1607–12.
31. International Sweeteners Association. Seguridad y regulación - International Sweeteners Association [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://www.sweeteners.org/es/seguridad-y-regulacion/>