

Impacto del consumo de sustitutos del azúcar en el desarrollo de diabetes mellitus y obesidad

Impact of sugar substitute consumption on the development of diabetes mellitus and obesity

Erika Lozano^{1,2}, Natalia Bailon-Moscoso¹

RESUMEN

El consumo de sustitutos del azúcar, especialmente de edulcorantes no calóricos, ha aumentado considerablemente debido a su uso como estrategia para el control del peso corporal y la regulación glucémica. A pesar de ser promocionados como seguros, algunos estudios sugieren que estos sustitutos del azúcar pueden alterar la homeostasis glucémica y la sensibilidad a la insulina, e influir negativamente en la regulación de la glucosa, por lo que se han generado dudas sobre sus beneficios y riesgos para la salud. En este artículo se presenta una revisión bibliográfica orientada a identificar mecanismos moleculares y fisiopatológicos. Se seleccionaron 61 publicaciones, incluyendo revisiones sistemáticas y estudios primarios (preclínicos *in vitro* e *in vivo* y estudios en humanos) e información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la *American Diabetes Association* (ADA). Los hallazgos evidencian efectos heterogéneos de los sustitutos del azúcar sobre la regulación glucémica dependiendo del tipo de sustituto evaluado. Compuestos como estevia, neotamo y eritritol mostraron beneficios en la reducción de la glucosa y la insulina. En contraste, otros como el acesulfamo-K, aspartamo y sorbitol se asociaron con alteraciones metabólicas, disbiosis intestinal y riesgo incrementado de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y obesidad. En particular, acesulfamo-K y aspartamo se relacionan con mayor riesgo de DM2, mientras que acesulfamo-K y sacarina favorecen el aumento de peso mediante alteraciones metabólicas y de la microbiota intestinal. Aunque los efectos dependen de su naturaleza química y metabolismo, la mayoría de los ensayos disponibles son a corto plazo y la evidencia en humanos a largo plazo sigue siendo insuficiente, lo que resalta la necesidad de nuevas investigaciones que evalúen su impacto sostenido en la regulación metabólica y la microbiota intestinal.

Palabras clave: obesidad; diabetes mellitus tipo 2; agentes edulcorantes.

ABSTRACT

The consumption of sugar substitutes, particularly non-nutritive sweeteners, has increased significantly as a strategy for body weight management and glycemic regulation. Despite being promoted as safe, some studies suggest that these substitutes may disrupt glycemic homeostasis and insulin sensitivity, negatively impacting glucose regulation; consequently, concerns have been raised regarding their health benefits and risks. This article presents a literature review aimed at identifying molecular and pathophysiological mechanisms. A total of 61 publications were selected, including systematic reviews, primary studies (preclinical *in vitro* and *in vivo*, and human trials), and technical reports from the World Health Organization (WHO), the Pan American Health Organization (PAHO), and the American Diabetes Association (ADA). The findings demonstrate heterogeneous effects on glycemic regulation depending on the specific type of substitute evaluated. Compounds such as stevia, neotame, and erythritol showed benefits in reducing glucose and insulin levels. In contrast, others—including acesulfame-K, aspartame, and sorbitol—were associated with metabolic alterations, intestinal dysbiosis, and an increased risk of type 2 diabetes and obesity. Specifically, acesulfame-K and aspartame are linked to a higher risk of type 2 diabetes, while acesulfame-K and saccharin promote weight gain through metabolic shifts and gut microbiota alterations. Although these effects depend on their chemical nature and metabolism, most available trials are short-term, and long-term evidence in humans remains insufficient. This underscores the need for further research to evaluate their sustained impact on metabolic regulation and the intestinal microbiota.

Key words: obesity; diabetes mellitus type 2; sweetening agents.

- ¹ Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica Particular de Loja, Loja, Ecuador
- ² Carrera de Medicina, Universidad Técnica Particular de Loja, Loja, Ecuador

Contacto de la autora: Natalia Bailon Moscoso
E-mail: ncbailon@utpl.edu.ec
Fecha de trabajo recibido: 28/1/2026
Fecha de trabajo aceptado: 29/3/2026

Conflictos de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La alta prevalencia mundial de obesidad, que afecta al 16% de los adultos y al 8% de niños y adolescentes¹, junto con la elevada prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que impacta al 14% de las personas mayores de 18 años a nivel mundial², ha generado un gran interés en el desarrollo de métodos efectivos para reducir la ingesta calórica. Una de las formas más eficientes de conservar el sabor dulce de los alimentos, al tiempo que se disminuyen las calorías y la cantidad de azúcar, es optar por edulcorantes no calóricos³. Esta característica los convierte en una opción atractiva para quienes buscan controlar sus niveles de glucosa y mejorar su peso corporal⁴. Estos se han convertido en un componente habitual de la dieta occidental, tanto es así que el 25% de los niños y el 41% de los adultos los consumen⁵.

En la actualidad, los edulcorantes artificiales, naturales y alcoholes de azúcar se consideran una alternativa saludable al azúcar. Su disponibilidad en el mercado, junto con la percepción de que son inofensivos, ha favorecido un aumento sostenido de su consumo. A medida que su ingesta se ha expandido, también han surgido interrogantes acerca de sus beneficios y posibles riesgos para la salud⁶. Aunque suelen promocionarse como seguros, especialmente para su uso en pacientes con DM⁷, algunos estudios sugieren que estos sustitutos del azúcar podrían alterar la respuesta metabólica del organismo e influir negativamente en la regulación de la glucosa. De hecho, ciertas investigaciones indican una posible relación entre el consumo de edulcorantes artificiales y el desarrollo de resistencia a la insulina, lo que podría agravar condiciones metabólicas existentes^{8,9}. Sin embargo, otros estudios sugieren que no existe un impacto clínicamente significativo sobre el metabolismo de los carbohidratos⁶. Por otra parte, estos productos pueden incorporarse como parte del manejo de

enfermedades metabólicas, siempre y cuando se utilicen de manera adecuada, en el contexto de una dieta equilibrada y con un programa regular de actividad física¹⁰.

En este sentido, el creciente consumo de sustitutos del azúcar, junto con la evidencia científica contradictoria, genera incertidumbre sobre sus posibles efectos adversos. Por ello, comprender su contribución en el desarrollo de enfermedades metabólicas es importante para establecer estrategias de prevención y brindar información actualizada a los profesionales de la salud y a la comunidad.

El objetivo de la presente revisión fue analizar la literatura científica sobre los mecanismos moleculares, fisiopatológicos y las alteraciones en la microbiota intestinal que explican cómo los sustitutos del azúcar pueden influir en el desarrollo de la DM2 y la obesidad.

Para ello, se realizó una revisión bibliográfica a fin de evaluar la evidencia científica sobre la asociación entre el consumo de sustitutos del azúcar y el desarrollo de obesidad y DM2. La búsqueda sistemática se realizó en las bases de datos PubMed, Nature, Science, Scopus y Google Académico, complementada con directrices oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *American Diabetes Association* (ADA). Se emplearon términos MeSH y operadores booleanos ("and", "or") para estructurar las estrategias de búsqueda. Los criterios de inclusión contemplaron estudios primarios (*in vitro*, *in vivo* y ensayos clínicos experimentales), revisiones sistemáticas y *scoping reviews* publicados en inglés entre 2014 y 2025; se priorizó la consulta de fuentes primarias para validar hallazgos citados en las literaturas recientes. Además, los artículos seleccionados debían describir mecanismos metabólicos, factores de riesgo y el balance riesgo-beneficio de los sustitutos del azúcar. Se excluyeron cartas al editor, duplicados y documentos sin acceso al texto completo. La gestión bibliográfica, así

como la identificación y eliminación de duplicados, se realizó mediante el *software* Mendeley.

Enfermedades metabólicas

Las enfermedades metabólicas, como la obesidad y la DM2, representan uno de los principales desafíos de salud pública a nivel mundial debido a su creciente prevalencia y a las complejas interacciones entre factores genéticos, ambientales y de estilo de vida.

Fisiopatología la diabetes tipo 2

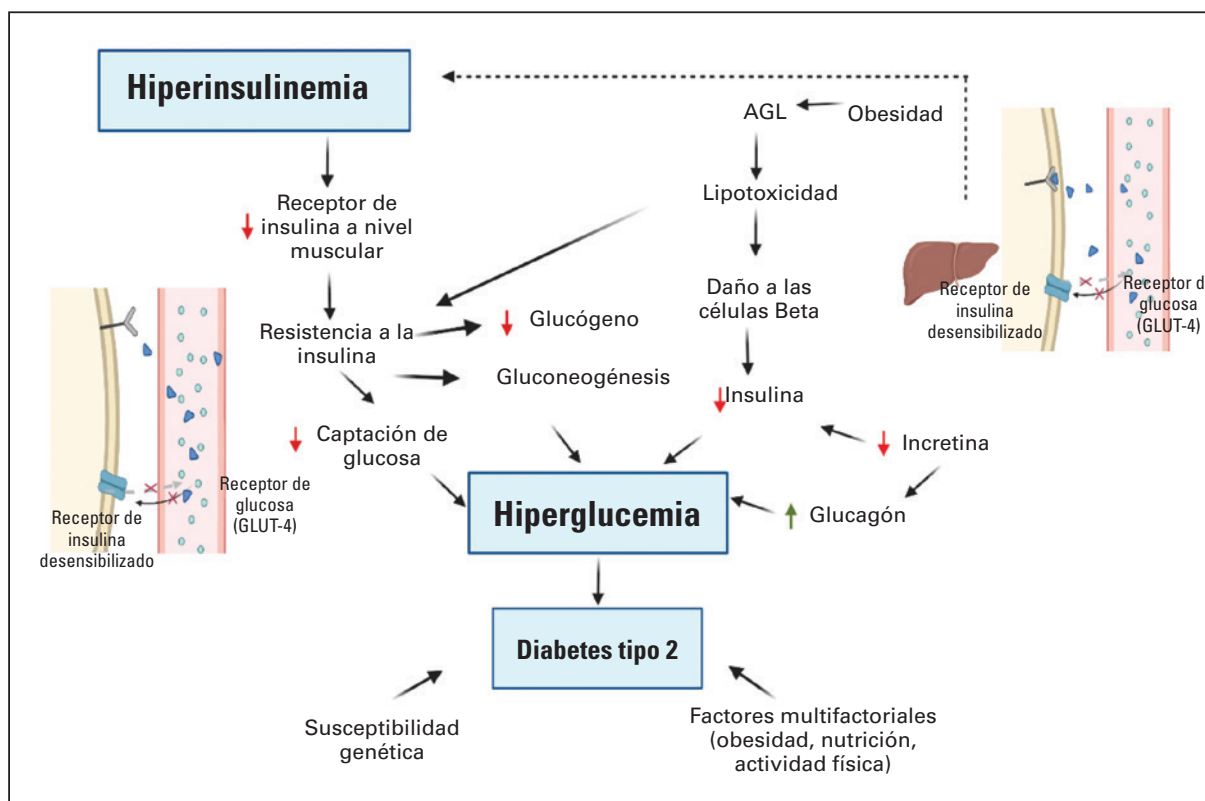
La DM2 es una enfermedad progresiva, en gran medida secundaria al exceso de peso y a la inactividad física. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), un 95% de las personas con DM presenta DM2. En las fases iniciales puede existir normoglucemia compensada; posteriormente se desarrolla hiperglucemia crónica. Sin embargo, en presencia de obesidad, el estrés oxidativo y metabólico induce daño progresivo en las células β pancreáticas a través de mecanismos como la lipotoxicidad, la glucolipotoxicidad y la glucotoxicidad, en consecuencia, se altera la secreción de insulina y el glucagón¹¹.

Los órganos sensibles a la insulina y afectados incluyen el músculo esquelético, donde se observa una reducción en la captación de glucosa por defectos a nivel del receptor de insulina y el transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4), lo que da lugar a hiperglucemia. A nivel del tejido adiposo, la resistencia a la insulina impide la inhibición de la lipólisis, lo que resulta en una liberación excesiva y aumento de ácidos grasos libres (AGL) en el plasma. En el hígado, se reduce la síntesis de glucógeno hepático y aumenta la lipogénesis *de novo*. Asimismo, la señalización deficiente de la proteína quinasa B (AKT) impide la fosforilación de Forkhead Box Protein O1

(FOXO1). Al permanecer este factor de transcripción de forma activa dentro del núcleo, se promueve la expresión de enzimas clave que impulsan la gluconeogénesis hepática, lo que agrava el estado hiperglucémico¹¹.

Existen condiciones patológicas que agravan la DM2, como el sedentarismo y la obesidad, que liberan citocinas proinflamatorias como IL-6, proteína C reactiva (PCR), TNF- α e IL-1, las cuales provocan la persistencia de un entorno inflamatorio que favorece la resistencia a la insulina y desencadena la apoptosis de las células β pancreáticas. Por otro lado, la resistencia a la insulina genera disfunción mitocondrial debido a una sobrecarga de nutrientes que incrementa el flujo de electrones hacia la cadena de transporte mitocondrial, provocando un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS). Existen procesos mitofágicos que se activan por el estrés oxidativo, pero cuando fallan se acumulan diacilglicerol (DAG) y ceramida (CER), que afectan negativamente la vía de señalización de la insulina (Figura 1). Por otro lado, las dietas occidentales generan moléculas inflamatorias y más estrés oxidativo, lo que activa vías como la vía del poliol, la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), la activación de isoformas de PKC, el aumento de la expresión del receptor de AGEs y una mayor actividad de la vía de la hexosamina¹¹.

Las complicaciones de la DM2 pueden clasificarse en macrovasculares, microvasculares y mixtas. Las complicaciones macrovasculares se caracterizan por alteraciones ateroscleróticas en las arterias de mediano calibre. En el caso de las complicaciones microvasculares, se destaca la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética, asociadas respectivamente con ceguera, enfermedad renal terminal y deterioro de la función sensitiva y motora¹².



Modificada de referencia 13.

AGL: ácidos grasos libres.

La diabetes tipo 2 se caracteriza por la existencia de resistencia a la insulina y de manera progresiva se produce daño en las células β del páncreas, lo que conduce a hiperglucemia crónica. Factores como la obesidad, que causa lipotoxicidad, alteran más la secreción de insulina porque promueve un entorno inflamatorio que favorece la resistencia a la insulina y desencadena la apoptosis de las células β pancreáticas. Otros factores son el sedentarismo y la alimentación occidental.

Figura 1: Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.

Fisiopatología de la obesidad

Actualmente la obesidad se define como una enfermedad crónica caracterizada por exceso de adiposidad con impacto funcional o metabólico. Es una patología crónica y sistémica de origen multifactorial, cuyo desarrollo está condicionado por una interacción compleja entre factores genéticos, ambientales, psicológicos, nutricionales y metabólicos¹⁴ que alteran los mecanismos biológicos reguladores de la masa grasa.

La obesidad se ha clasificado tradicionalmente utilizando el índice de masa corporal (IMC); sin embargo, las recomendaciones actuales sugieren que su evaluación debe considerar no solo el peso corporal, sino también la cantidad de tejido adiposo, su distribución y su impacto metabólico. En este sentido, la clasificación más utilizada a nivel poblacional continúa siendo la basada en el IMC, propuesta por la OMS, la cual distingue entre peso normal, sobrepeso y obesidad en diferentes grados según el valor de kg/m^2 ¹⁵. No obstante, esta

clasificación presenta limitaciones importantes, ya que no permite diferenciar entre masa grasa y masa magra, ni identificar alteraciones metabólicas asociadas al exceso de adiposidad.

Por ello, una segunda clasificación se basa en el porcentaje de grasa corporal, que permite una evaluación más precisa de la composición corporal, y distingue entre individuos con composición corporal normal, adiposidad aumentada y obesidad utilizando puntos de corte diferentes para hombres y mujeres, como ha señalado la *European Association for the Study of Obesity (EASO)*¹⁶.

De forma complementaria, una tercera clasificación considera la distribución de la grasa corporal, diferenciando principalmente entre obesidad visceral (central) y obesidad subcutánea (periférica), siendo la acumulación de grasa visceral la que se asocia con mayor riesgo de resistencia a la insulina, inflamación crónica de bajo grado y desarrollo de enfermedades cardiometabólicas, tal como ha señalado la *World Obesity Federation (WOF)*¹⁷.

Finalmente, las propuestas más recientes plantean una cuarta clasificación basada en la adiposidad asociada al impacto metabólico, en la cual la obesidad se entiende como una enfermedad sistémica caracterizada por exceso de tejido adiposo disfuncional. Esta clasificación permite diferenciar entre individuos con adiposidad aumentada sin alteraciones metabólicas, aquellos con disfunción metabólica temprana y otros con enfermedad cardiometabólica establecida, enfoque que ha sido reforzado por la *The Lancet Commission on Obesity*¹⁸. En conjunto, estas cuatro clasificaciones permiten una evaluación más completa de la obesidad desde una perspectiva clínica, fisiopatológica y epidemiológica (Tabla 2).

La fisiopatología de la obesidad es heterogénea y responde a una interrelación compleja de señales neuroendocrinas. El control central del apetito reside en el núcleo arcuato del hipotálamo donde coexisten dos poblaciones neuronales con efectos opuestos: las neuronas anorexigénicas (POMC/CART) y las orexigénicas (NPY/AgRP)²⁰.

En condiciones normales, la leptina producida por los adipocitos activa la vía de proopiomelanocortina (POMC), donde el precursor se escinde en alfa-melanocortina (α -MSH); esta se une al receptor MC4R en el núcleo paraventricular, desencadenando la supresión del apetito y el aumento del gasto energético. Sin embargo, en la obesidad, la hiperleptinemia sostenida deriva en una resistencia a la leptina, lo que disfuncionaliza este eje o puede verse agravado por mutaciones en los genes POMC o MC4R^{21,22}.

A nivel periférico, el equilibrio se altera por la disfunción del tejido adiposo, que reduce la secreción de adiponectina y favorece la resistencia a

la insulina y el almacenamiento de glucosa como grasa. Por otro lado, la regulación de las hormonas gastrointestinales también se encuentra comprometida: la grelina (hormona orexigénica) no se suprime adecuadamente tras la ingesta, mientras que el péptido YY (PYY) (señal de saciedad) se libera en menor cantidad; esta deficiencia de PYY impide la inhibición de las neuronas NPY/AgRP, lo que permite que estas continúen estimulando el hambre de manera persistente²³ (Figura 2).

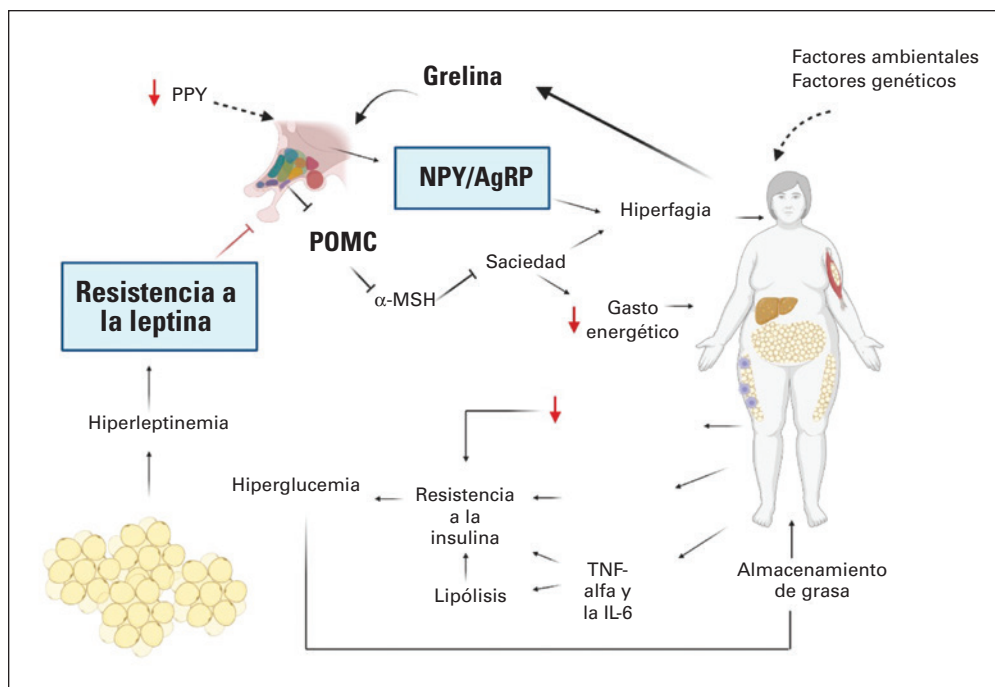
El tejido adiposo en la obesidad se expande y sufre estrés, lo que lleva a la infiltración de macrófagos, los cuales liberan resistina, junto con citoquinas proinflamatorias; la resistina, al ser una citoquina proinflamatoria, contribuye al estado inflamatorio y puede agravar indirectamente la resistencia a la insulina en el hígado y otros tejidos, aumentando el riesgo de complicaciones metabólicas²³.

Finalmente, el tejido adiposo en la obesidad se expande y sufre estrés, lo que lleva a la infiltración de macrófagos, los cuales liberan resistina, junto con citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-6) que perpetúan la resistencia a la insulina periférica¹⁸. Por otro lado, la obesidad tiene una influencia genética dado que se han identificado mutaciones genéticas específicas que causan formas raras y graves de obesidad monogénica, como mutaciones en los genes de la leptina, el receptor de la leptina, POMC, MC4R y proteína accesoria del receptor de melanocortina 2 (MRAP2), que afectan la vía de señalización de la leptina y la melanocortina²¹ (Figura 2). Además, los factores ambientales juegan un papel importante, ya que el rápido aumento de la prevalencia de la obesidad no puede atribuirse únicamente a factores genéticos.

Categoría	Criterio diagnóstico	Características clínicas principales	Relevancia clínica actual
Clasificación según el IMC (Organización Mundial de la Salud)¹⁵			
Normal	18,5-24,9 kg/m ²	Peso corporal dentro del rango saludable	Útil para diagnóstico poblacional
Sobrepeso	25,0-29,9 kg/m ²	Exceso de peso corporal	Riesgo cardiometabólico moderado
Obesidad grado I	30,0-34,9 kg/m ²	Exceso de grasa corporal probable	Riesgo cardiometabólico elevado
Obesidad grado II	35,0-39,9 kg/m ²	Obesidad moderada	Alto riesgo cardiometabólico
Obesidad grado III	≥40 kg/m ²	Obesidad severa o mórbida	Riesgo muy alto de comorbilidades
Clasificación según el porcentaje de grasa corporal (Organización Mundial de la Salud, <i>European Association for the Study of Obesity</i>)^{16,19}			
Normal	Mujeres: 20-30% Hombres: 10-20%	Composición corporal saludable	Más precisa que el IMC
Grasa corporal aumentada	Mujeres: 30-35% Hombres: 20-25%	Exceso de tejido adiposo	Riesgo metabólico inicial
Obesidad	Mujeres: >35% Hombres: >25%	Acumulación excesiva de grasa corporal	Diagnóstico fisiológico de obesidad
Obesidad severa	Mujeres: >40 % Hombres: >30 %	Elevada adiposidad corporal	Riesgo cardiometabólico alto
Clasificación según la distribución de grasa corporal (<i>World Obesity Federation</i>)¹⁷			
Obesidad visceral (central)	Acumulación de grasa abdominal	Alta resistencia a la insulina	Mayor riesgo cardiometabólico
Obesidad subcutánea (periférica)	Acumulación en caderas y extremidades	Menor riesgo metabólico relativo	Relevancia clínica moderada
Clasificación según adiposidad + impacto metabólico (<i>The Lancet Commission on Obesity</i>)¹⁸			
Adiposidad aumentada sin alteración metabólica	Exceso de grasa sin disfunción metabólica	Estado preclínico	Riesgo potencial futuro
Adiposidad con disfunción metabólica temprana	Alteraciones metabólicas iniciales	Inflamación de bajo grado	Riesgo cardiometabólico creciente
Obesidad con enfermedad cardiometabólica establecida	Presencia de diabetes tipo 2, síndrome metabólico o enfermedad cardiovascular	Obesidad clínicamente significativa	Máxima relevancia clínica

IMC: índice de masa corporal.

Tabla 1: Clasificación de la obesidad integrando: índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal, distribución de grasa y adiposidad con impacto metabólico.



Modificada de referencias 21 y 23.

NPY: neuropeptido Y; α -MSH: hormona estimulante de melanocitos alfa; MC4R: receptor de melanocortina 4; AgRP: proteína relacionada con Agouti.

La obesidad es el resultado de la interacción entre factores genéticos, ambientales y señales hormonales-neurales. Se caracteriza por resistencia a la leptina y disfunción de la vía POMC/ α -MSH, disminución de la adiponectina con resistencia a la insulina, alteraciones en la grelina y péptido YY que favorecen la ingesta e inflamación del tejido adiposo con liberación de citoquinas (TNF- α , IL-6, resistina). La desregulación hormonal y la inflamación del tejido adiposo consolidan el círculo vicioso metabólico.

Figura 2: Fisiopatología de la obesidad.

Sustitutos del azúcar

Los sustitutos del azúcar se utilizan como alternativa a la sacarosa por su elevado poder edulcorante y su bajo aporte calórico. Pueden clasificarse en edulcorantes naturales, edulcorantes artificiales y alcoholes de azúcar, y presentan diferencias significativas en su estructura química, metabolismo y potencia edulcorante²⁴.

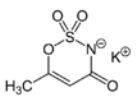
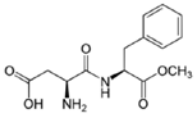
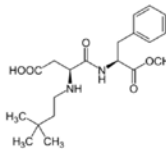
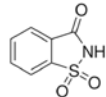
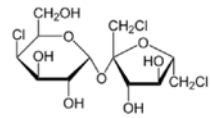
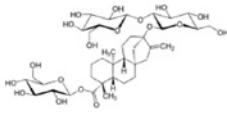
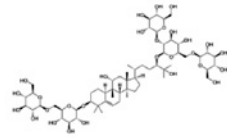
Los edulcorantes artificiales son un tipo de edulcorantes no nutricionales que se obtienen mediante procesos químicos en el laboratorio, mientras que los edulcorantes naturales se extraen directamente de las plantas o se obtienen de azúcares fermentados.

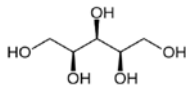
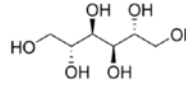
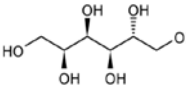
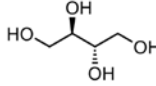
Por otro lado, los alcoholes de azúcar, aunque pueden obtenerse a partir de azúcares naturales, presentan una estructura química distinta, ya que corresponden a carbohidratos hidrogenados caracterizados por un menor poder edulcorante en comparación con la sacarosa y un aporte energético reducido⁸.

Estos compuestos activan los receptores del sabor dulce (T1R2/T1R3) que se encuentran expresados en la cavidad oral, intestino, colon, páncreas y el cerebro²⁵. La activación de estos recep-

tores induce la señalización neuronal asociada a la percepción del sabor dulce²⁶. En el intestino, la activación de estos receptores se ha asociado en algunos estudios con la liberación de incretinas como el péptido similar al glucagón tipo 1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1). A nivel pancreático, se ha descrito que algunos edulcorantes pueden estimular la secreción de insulina. Además, diversos trabajos sugieren que estos compuestos podrían influir en la absorción intestinal de glucosa²⁵. Sin embargo, su procesamiento metabólico varía según el tipo de edulcorante. Algunos edulcorantes llegan al colon sin ser completamente metabolizados, donde son fermentados por las bacterias intestinales, mientras que otros son absorbidos y eliminados sin modificaciones²⁷. Estas diferencias en su metabolismo pueden alterar el equilibrio de la microbiota intestinal y, aunque muchos de ellos no aportan energía de manera directa, pueden afectar diversas vías metabólicas y hormonales, lo que podría influir en el apetito, la homeostasis de la glucosa y el metabolismo energético⁹.

Las características de los principales sustitutos del azúcar se presentan en la Tabla 2.

Sustitutos del azúcar/ características	Ingesta diaria aceptable por la FDA / EFSA (mg/kg)	Metabolismo	Excreción	Fórmula química	Fuentes dietéticas	Referencias
Edulcorantes artificiales						
Acesulfamo-K Termoestable 200 veces más dulce que la sacarosa	15 / 15	No se metaboliza	Se elimina sin cambios a través de los riñones		Edulcorantes de mesa, postres congelados, bebidas carbonatadas, chicles, productos lácteos, salsas	3, 23, 28
Aspartamo No es estable al calor y pierde su dulzor	50 / 40	En metanol + ácido aspártico + fenilalanina	Se excreta principalmente a través de la orina		Chicles, café, gelatinas, refrescos, yogur, edulcorante en sobres	4, 23
Neotamo Es aproximadamente 7.000 a 13.000 veces más dulce que la sacarosa; es termoestable	0,3 / 0,3	Se absorbe y se metaboliza en neotamo desesterificado y metanol	A través de la orina y las heces		Chicles, gelatinas, mermeladas, jugos de frutas, fruta procesada	4, 23
Sacarina Es 200 a 700 veces más dulce que la sacarosa	5 / 5	Se absorbe un 85% en el intestino delgado, pero no se metaboliza	Se elimina sin cambios a través de los riñones		Jugos de fruta, endulzantes de mesa, mermelada, chicles, frutas enlatadas	5
Sucralosa Es aproximadamente 600 veces más dulce que la sacarosa; es termoestable	5 / 15 Su reevaluación está en curso	Se absorbe un 11% en el intestino, pero no se metaboliza	El 27% se elimina a través de la orina y el 73%, se excreta sin cambios en las heces		Productos de panadería, bebidas carbonatadas, postres, productos lácteos, postres congelados, jugo de frutas, gelatinas, edulcorantes de mesa	4
Edulcorantes naturales						
Nombre común: estevia Nombre científico: <i>Stevia rebaudiana</i> Es 200-300 veces más dulce que la sacarosa. Es no cariogénico	4 / 4	Ocurre principalmente en el colon	Se excreta por los riñones	Componente activo es el esteviósido 	Productos lácteos como helado y yogures, así como en cereales, barra de cereales, pan de dulce, mermeladas, productos de chocolate y refrescos carbonatados	7, 25
Nombre común: Luo han guo (fruta del monje) Nombre científico: <i>Siraitia grosvenorii</i> swingle En la medicina tradicional se ha usado para enfermedades digestivas, respiratorias y cardiovasculares. Es 200 veces más dulce que la sacarosa	GRAS	Su compuesto activo principal el mogrosido V, no se absorbe significativamente en el tracto gastrointestinal y no se metaboliza	Se excreta como mogrol y otros metabolitos secundarios sin cambios en las heces	Componente principal es el mogrosido V 		22, 25

Sustitutos del azúcar/ características	Ingesta diaria aceptable por la FDA / EFSA (mg/kg)	Metabolismo	Excreción	Fórmula química	Fuentes dietéticas	Referencias
Alcoholes de azúcar						
Xilitol Es más dulce que todos los polioles. Reduce el riesgo de caries dentales	GRAS / su reevaluación está en curso	Se absorbe lentamente en el intestino delgado y una parte se metaboliza en el hígado	Se excreta principalmente en la orina		Frutas, avena y setas	23, 26
Manitol	GRAS / su reevaluación está en curso	No se metaboliza en el organismo	No se metaboliza completamente y la mayor parte, que es absorbida, se excreta sin cambios a través de la orina. La pequeña cantidad no absorbida se excreta en las heces		Se emplea en la producción de chocolate, helados, chicles y productos sin azúcar	23
Sorbitol En ratones causa toxicidad de la médula ósea y reducción del recuento de espermatozoides	GRAS / su reevaluación está en curso	Se absorbe parcialmente en el intestino delgado, y cuando llega al colon es fermentado por bacterias	Se excreta sin cambios en las heces y una pequeña porción en la orina		Se usa en helados, bebidas, dulces y chicles	24
Eritritol	GRAS / 1,24 g	Se absorbe en el intestino delgado, pero no se metaboliza en el cuerpo	Se elimina sin cambios a través de la orina		Se encuentra de forma natural en frutas y verduras, y se usa como endulzante de productos bajos en calorías	24

FDA: Food and Drug Administration; EFSA: European Food Safety Authority; GRAS: generally recognized as safe (generalmente reconocido como Seguro).

Tabla 2: Características de los principales sustitutos del azúcar.

Efectos de los sustitutos del azúcar en la regulación de la glucosa y la resistencia a la insulina

Dado que los sustitutos del azúcar se han relacionado con el desarrollo DM2, es importante analizar los posibles mecanismos involucrados. En esta sección se aborda cómo estos compuestos alteran los niveles de glucosa en sangre y favorecen la resistencia a la insulina²⁸.

Acesulfamo-K

Entre los edulcorantes artificiales, se destaca que el acesulfamo-K (Ace-K) puede aumentar la absorción de glucosa entre un 20% y 30%, lo que podría contribuir al desarrollo de hiperglucemia posprandial en personas con DM2²⁹. Esto se evidencia en un estudio experimental que usó 90 ratas macho Sprague-Dawley, que fueron divididas en seis grupos según su edad: G1 y G2 (control no

tratado, inmaduro y maduro), G3 y G4 (inmaduro y maduro tratado con 15 mg/kg de peso de Ace-K), G5 y G6 (inmaduro y maduro tratadas con 90 mg/kg de peso). Luego de 10 semanas se extrajeron muestras de sangre y de tejido pancreático. Los resultados indicaron daño celular; además, se observó atrofia, apoptosis, autofagosomas en las células exocrinas ocasionadas por el estrés oxidativo inducido por Ace-K. No se evidenciaron diferencias significativas en los niveles de amilasa y lipasa entre los grupos control y tratado, a pesar de las lesiones pancreáticas³⁰. Lo relevante de este estudio es la reducción de la HbA1c en las ratas adultas tratadas (G6) en comparación con el grupo control de la misma edad. Se menciona que esto pudo ser consecuencia del papel del Ace-K como agente insulínico³⁰; sin embargo, las ratas jóvenes tratadas (G5) tuvieron niveles de HbA1c más altos que el grupo control³⁰. A pesar de los

hallazgos de toxicidad celular, no se debe omitir el efecto insulínico, el cual es beneficioso en la población adulta.

Aspartamo

Se sugiere que este sustituto del azúcar podría tener efectos adversos en la salud humana en relación con el riesgo de síndrome metabólico en personas que consumen diariamente aspartamo. En este sentido, se ha informado que los consumidores de grandes cantidades de aspartamo presentaban un riesgo un 69% mayor de desarrollar DM2³¹.

El mecanismo biológico se evidenció en un estudio donde se utilizaron 44 ratas macho Sprague-Dawley que fueron aleatorizadas en dos grupos dietéticos: una dieta estándar y una dieta alta en grasas. Posteriormente, durante 8 semanas y de manera aleatoria, se les dio aspartamo (5-7 mg/kg/día disuelto en agua) o agua potable simple. Los resultados mostraron que el aspartamo incrementó los niveles de propionato en ambos grupos a diferencia de aquellas ratas que habían consumido solo agua. Este aumento se correlacionó con un aumento de bacterias como *Clostridium leptum* (*C. leptum*) en la microbiota intestinal de ratas tratadas con aspartamo, independientemente de la dieta. La producción de ácido propiónico se atribuye a *C. leptum* mediante la fermentación de oligosacáridos. Este metabolito es gluconeogénico; por lo tanto, cuando se produce en el colon tras ser fermentado por la microbiota intestinal, entra en la circulación enterohepática y es transportado al hígado, donde se convierte en glucosa a través de la gluconeogénesis, lo que explicaría los niveles más altos de glucosa en ayunas³¹.

Neotamo

En un ensayo aleatorizado, cruzado, doble ciego en 53 personas adultas sanas, no fumadoras, obesas o con sobrepeso (IMC 25-35 kg/m²), los participantes consumieron galletas con relleno de fruta que contenían sacarosa (control), neotamo o *Stevia rebaudioside M*. Se realizaron tres períodos de consumo, de 2 semanas de duración cada uno, separados por un período de lavado de 14-21 días. Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas y se midieron los niveles de glucosa e insulina posprandial a los 10, 15, 30, 60 y 120 minutos. Los resultados revelaron una respuesta de insulina posprandial reducida tanto de neotamo como de *Stevia rebaudioside M*. Si bien el neotamo causó valores de glucosa más bajos que la sacarosa, no logró

alcanzar la significancia estadística ($p=0,074$). En contraste, las diferencias en la glucosa entre *Stevia rebaudioside M* y la sacarosa fueron estadísticamente significativas ($p<0,05$)³². Estos hallazgos indican que el consumo de neotamo o *Stevia rebaudioside M* puede reducir los niveles tanto de glucosa como de insulina, lo que representa un beneficio para las personas con sobrepeso u obesidad.

Sacarina

La sacarina, sin necesidad de ser deglutida, logra estimular los receptores del sabor dulce (T1R2/T1R3) que se encuentran en la orofaringe; tras la estimulación, se genera una señal que también involucra a los receptores ubicados en la cabeza, causando la secreción de insulina durante 10 minutos. Este fenómeno corresponde a la fase cefálica de la secreción insulínica, lo que evidencia que los edulcorantes artificiales pueden inducir respuestas hormonales.

Se comprobaron respuestas anticipatorias sin absorción sistémica mediante un protocolo de exposición oral. El experimento consistió en el uso de ocho soluciones que se mantuvieron en la cavidad bucal por 45 segundos y posteriormente fueron expectoradas, asegurando la limpieza de los receptores mediante enjuagues entre cada intervención³³.

Sucralosa

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, donde se evaluaron los efectos de la estevia y la sucralosa sobre el perfil glucémico y lipídico, se incluyeron 34 participantes con DM2 no insulino-dependientes divididos en dos grupos durante 8 semanas. Los resultados mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de insulina ($p=0,29$), glucosa en ayunas ($p=0,45$), HbA1c ($p=0,53$) y glucosa posprandial ($p=0,32$) entre el grupo que consumió estevia y el que consumió sucralosa³⁴. Se considera a la estevia una buena alternativa para los pacientes con DM debido a que es natural, en comparación con la sucralosa que es un edulcorante artificial; además, resulta no tóxica, segura y no mutágena³⁴.

Por el contrario, en un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo, se evaluó el impacto metabólico de la ingesta crónica de sucralosa (270 mg/día, correspondiente al 30% de la ingesta diaria admisible) durante 30 días en una cohorte de adultos jóvenes sanos con normo-

peso. Los resultados revelaron que la sucralosa no es un compuesto metabólicamente inerte, ya que su consumo indujo una disminución significativa del 20,3% en la sensibilidad a la insulina (estimada mediante el índice de Matsuda) y un incremento en las áreas bajo la curva (*area under the curve*, AUC) posprandiales de glucosa, insulina y GLP-1. A nivel microbiológico, las fuentes describen una reducción en la alfa-diversidad de la microbiota intestinal y un enriquecimiento de taxones proinflamatorios como *Bacteroides fragilis* y *Escherichia*, cambios que se correlacionaron con un estado de endotoxemia metabólica evidenciado por niveles elevados de lipopolisacáridos (LPS), TNF- α y PCR³⁵.

Estevia

El dulzor de la estevia se debe a los glucósidos diterpénicos de esteviol, específicamente el esteviósido y los rebaudiósidos. No obstante, es preciso señalar que, dado que los glucósidos de esteviol poseen un poder edulcorante aproximadamente 200 a 300 veces superior al de la sacarosa, estos no se comercializan habitualmente en estado de pureza aislada, sino que se presentan en formulaciones con agentes de soporte. Esto permite que el producto tenga un volumen manejable, facilitando que el consumidor pueda medir las cantidades adecuadas para su uso diario³⁶.

Se ha demostrado que las preparaciones a base de hojas de estevia no solo resultan seguras para personas con DM, sino que además pueden emplearse en su manejo y en la prevención de sus complicaciones³⁶. Se destaca que la estevia se considera segura, especialmente en pacientes con DM que tengan una ingesta diaria de 2 mg/kg de peso corporal³⁴. Esto se puede explicar porque el esteviol, compuesto activo de la estevia, abre los canales de calcio en las células β del páncreas estimulando la secreción de insulina en respuesta a la glucosa, contribuyendo así a la reducción de la glucemia³⁴. Es importante señalar que se ha evidenciado que el esteviósido disminuye los niveles posprandiales de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina, ya que retrasa la gluconeogénesis²⁹. De manera similar, el consumo de estevia a una dosis de 20 mg/kg/día causa en ratas normales la disminución en la actividad del piruvato carboxilasa y fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), lo que provoca niveles de glucosa en plasma por debajo del nivel basal. Este efecto no sucede con el esteviósido en condiciones normales, sin em-

bargo, en ratas diabéticas tuvo un efecto antihiper-glucémico²⁷. Esto se explica en un experimento realizado en ratas diabéticas, donde el consumo de esteviósido disminuyó la enzima PEPCK, encargada de controlar la velocidad de la gluconeogénesis, por consiguiente, este proceso se ralentizó y hubo menos producción de glucosa por parte del hígado³⁷. Este control sobre la producción de glucosa hepática sugiere que los compuestos de la estevia podrían interactuar con las vías de señalización que regulan el balance energético celular.

En este sentido, es fundamental considerar que la homeostasis energética del organismo depende de los sistemas de control celular capaces de detectar variaciones en la disponibilidad de nutrientes. En este contexto, la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) actúa como el sensor del estado energético celular por excelencia. Esta enzima se activa principalmente en respuesta a la disminución de los niveles de ATP o al incremento del cociente AMP/ATP (o ADP/ATP), situaciones características de un déficit energético. Una vez activada, la AMPK desencadena una respuesta metabólica coordinada que prioriza las vías catabólicas generadoras de energía, como la oxidación de ácidos grasos y la captación de glucosa, e inhibe los procesos anabólicos que consumen ATP, como la síntesis de lípidos y proteínas. Por tanto, su rol es fundamental para mantener el equilibrio metabólico en tejidos clave como el músculo esquelético y el hígado²⁰.

El extracto acuoso de *S. rebaudiana*, compuesto por glucósidos de esteviol como esteviósido y rebaudiósido A, tiene la capacidad de alterar las funciones mitocondriales hepáticas en modelos animales. Estudios en ratas mostraron la capacidad de inhibir la fosforilación de adenosín trifosfato (ATP) y reducir la actividad de la NADH-oxidasa a nivel de las mitocondrias hepáticas. Esta acción afecta la eficiencia de la cadena de transporte de electrones y limita la síntesis de ATP, lo que a su vez causa que se inhiba el intercambio de ADP/ATP dificultando la disponibilidad de energía para la célula. Dicha caída en los niveles de energía es detectada por la AMPK ante el incremento del cociente AMP/ATP. Como mecanismo compensatorio, la activación de la AMPK promueve un cambio en el flujo metabólico, estimula la glucólisis para generar ATP de manera anaeróbica y, de manera simultánea, suprime la gluconeogénesis hepática. Estos hallazgos son relevantes en condiciones

como la DM2, donde la gluconeogénesis hepática suele estar elevada³⁷. Sin embargo, el alcance metabólico de la estevia no se restringe únicamente al metabolismo energético intracelular, sino que también influye en distintos ejes metabólicos.

En este contexto, se ha analizado su influencia sobre otros ejes reguladores de la glucemia. Por ejemplo, en un estudio realizado en ratones obesos y con deficiencia de leptina y del receptor lipoproteína de baja densidad (LDL), en el que se investigaron los efectos del rebaudiósido A, esteviósido y esteviol durante 12 semanas, se encontró que la estevia mejoró el metabolismo de los ácidos biliares, los cuales actúan como moléculas señalizadoras que regulan el control de la glucosa a través de la activación de receptores como farnesoide X (FXR) y el receptor G acoplada a ácidos biliares (TGR5)³⁸.

Fruta del monje

No impacta negativamente en los niveles de glucosa ni de insulina posprandiales, según un ensayo cruzado³⁹.

Xilitol

Mejora la tolerancia a la glucosa al disminuir los niveles de glucosa basal y los niveles de fructosamina sérica; además, sugiere efectos protectores a nivel renal al reducir significativamente los niveles de creatinina sérica. Estos hallazgos provienen de un estudio en ratas macho Sprague-Dawley divididas en cinco grupos de manera aleatoria: control normal (NC), control diabético (DBC), diabético con xilitol al 2,5% (DXL 2,5), diabético con xilitol al 5% (DXL 5) y diabético con xilitol al 10% (DXL 10). A los grupos diabéticos se les indujo DM2, luego a los grupos DXL se les dio soluciones de xilitol a dosis de 2,5%, 5% y 10%, y el resto de los grupos recibió agua normal. Se observó mejor tolerancia a la glucosa oral en el grupo DXL 10 y menor concentración de la fructosamina sérica. Se realizó un estudio histopatológico del páncreas en el que se evidenció que el daño parcial inducido por la DM2 se recuperó favorablemente en el grupo DXL 10; además, se observó un aumento de tamaño de los islotes pancreáticos y un mayor número de células beta en comparación con los otros grupos diabéticos. Esto sugiere que la capacidad del páncreas para producir insulina aumenta, lo que conlleva a una mayor disponibilidad de insulina disponible, capaz de promover el almacenamiento de glucosa como glucógeno e inhibir la gluconeogénesis y glucogenólisis⁴⁰.

Manitol

Presenta un índice glucémico e insulinémico de 0 dado no se metaboliza a glucosa; al no producir hiperglucemia, no genera un estímulo para la secreción de insulina⁴¹.

Sorbitol

En modelos animales se ha demostrado que el consumo prolongado de sorbitol puede inducir intolerancia a la glucosa, posiblemente a través de alteraciones en la microbiota intestinal y el estrés oxidativo. Se ha encontrado que su consumo disminuye la abundancia de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Eubacterium ventriosum*, mientras que aumenta la presencia de *Alistipes*, una bacteria previamente relacionada con la DM. Asimismo, el sorbitol podría inducir la generación de ROS, lo que afectaría la homeostasis de la glucosa y contribuiría a la disfunción metabólica⁴².

Eritritol

Al no ser metabolizado a la glucosa, no provoca hiperglucemia ni estimula la secreción de insulina. En estudios en humanos, se ha observado que su ingesta aguda estimula la liberación de hormonas intestinales como colecistoquinina (CCK) y del GLP-1. Esta respuesta hormonal contribuye a un mejor control glucémico posprandial porque enlentece el vaciamiento gástrico, aumenta la sensación de saciedad y potencia la secreción de insulina de manera glucosa-dependiente cuando se consume junto con otros alimentos⁴¹; además, puede inhibir la actividad de la alfa-glucosidasa intestinal que hidroliza los polímeros de glucosa⁴³.

Asociación entre sustitutos del azúcar y la obesidad

A pesar de no aportar calorías, algunos sustitutos del azúcar se han asociado a trastornos metabólicos como la obesidad. Se ha demostrado que las bebidas que contienen edulcorantes artificiales (*artificially sweetened beverages*, ASBs), al igual que las azucaradas (*sugar-sweetened beverages*, SSBs), se relacionan con un mayor perímetro abdominal y con un mayor riesgo de desarrollar DM. Incluso en personas con DM, su consumo se ha vinculado con un aumento de peso⁴⁴.

Acesulfamo-K

Al no ser metabolizado por el organismo, interactúa directamente con el microbiota intestinal, favoreciendo la proliferación de algunas bacterias

y suprimiendo a otras. Un claro ejemplo de esto es el aumento de *Bacteroides*, *Anaerostipes* y *Sutterella* en ratones macho, y una disminución de *Lactobacillus* y *Clostridium* en ratones hembra. Las especies del género *Bacteroides* pueden usar glicanos y producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC), al igual que diversas especies de *Anaerostipes*. De manera indirecta, el Ace-K promueve el aumento de genes que codifican enzimas y proteínas relacionadas con la fermentación de carbohidratos como consecuencia del crecimiento de estas bacterias. Esto ocasiona una mayor producción de ácido pirúvico, un metabolito que puede ingresar al ciclo de Krebs e intervenir en reacciones bioquímicas que son responsables de la generación de ATP. La energía que no es utilizada puede derivarse hacia rutas anabólicas, como la síntesis de ácidos grasos, facilitando su almacenamiento en forma de tejido adiposo, contribuyendo a la ganancia de peso observada en los ratones macho, un efecto que no se replicó en las hembras⁴⁵. Además, el Ace-K ha mostrado efectos contradictorios en la regulación del peso corporal. Por un lado, se ha identificado que estimula la adipogénesis e inhibe la lipólisis en células 3T3-L1; además, estudios en modelos animales han reportado que su consumo se asocia con un aumento del peso corporal y de la grasa a pesar de no haber cambios en la ingesta calórica ni en el gasto energético. Se ha propuesto que este efecto pudiera deberse a un incremento en la eficiencia energética, favoreciendo el almacenamiento de grasa²⁵.

Aspartamo

El aspartamo tiene un efecto inhibitor en la formación y acumulación de grasa en el tejido adiposo. Esto se demostró en un estudio *in vitro* donde se cultivaron preadipocitos 3T3-L1 en un medio DMEM y se dividieron en tres grupos: un grupo control (sin tratamiento), un grupo MDI (tratado con un cóctel adipogénico compuesto por insulina, dexametasona e IBMX) y un grupo MDI + aspartamo a concentraciones de 5, 10 y 25 µg/ml durante 6 días. Las células del grupo MDI mostraron acumulación de lípidos intracelulares, evidenciada por tinción con Rojo Oleoso O, situación que se vio reducida en el grupo MDI + aspartamo a dosis de 10 µg/ml; esta dosis fue seleccionada por ser más efectiva para inhibir la acumulación de lípidos. Además, se analizaron los niveles de proteínas mediante Western blot, observándose una reducción significativa en la ex-

presión de p-PPAR γ , PPAR γ , SREBP1 y adiposina en el grupo MDI + aspartamo, proteínas involucradas en la diferenciación adipogénica y la lipogénesis. Esto sugiere que la diferenciación adipogénica fue inhibida, lo que resultó en una menor acumulación de lípidos intracelular⁴⁶.

Neotamo

En un estudio cruzado aleatorizado doble ciego, realizado en Reino Unido y Francia, se incluyeron 53 adultos con sobrepeso u obesidad, con un IMC de 25-35 Kg/m². Los participantes comieron tres tipos de galletas endulzadas con sacarosa (grupo control), neotamo y estevia durante tres períodos de 2 semanas, con un período de lavado de 2 semanas. Durante cada intervención se evaluaron las respuestas posprandiales de insulina y glucosa hasta 120 minutos posteriores de la ingesta, así como los niveles de grelina y polipéptido pancreático (PP). Los resultados evidenciaron una mayor supresión del apetito compuesto -entendido como el conjunto de sensaciones subjetivas que forman parte del apetito, tales como hambre, saciedad, deseo de comer y consumo prospectivo- en el día 1 en comparación con el día 14. No obstante, esta diferencia se observó en los tres grupos, pero no fue considerada clínicamente relevante³².

Sacarina

Una investigación usó cuarenta ratas Wistar, divididas en cuatro grupos experimentales: un grupo control, tratada con agua destilada, y tres grupos que recibieron sacarina por vía oral (VO) una vez al día a través de sonda, a una dosis de 2,5, 5 y 10 mg/kg durante un período de 120 días. Los datos obtenidos revelaron que la sacarina a dosis de 5 mg/kg causó un incremento del 59% en el peso corporal después de 60 días y del 67% después de 120 días, en comparación con el grupo control. Cabe destacar que a dosis de 5 mg/kg se redujo el CT en un 21% a los 60 días y del 22% a los 120 días, por otro lado, la dosis de 10 mg/kg redujo en un 22% el CT después de 60 días y en 20% después de 120 días⁴⁷.

Por otra parte, los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) estuvieron disminuidos un 27% a dosis de 2,5 a los 60 días y un 31% a dosis de 5 mg/kg después de 120 días⁴⁷. Esto se debe a que la sacarina modifica la apolipoproteína A (ApoA), proteína principal de las HDL, lo que altera la estructura funcional de las HDL y su actividad antioxidante⁴⁷. Este hallazgo podría explicar el au-

mento de peso, ya que al alterarse la estructura de las HDL, se compromete la capacidad para transportar el colesterol al hígado y, en consecuencia, se acumula en tejidos periféricos; además, tras la disminución de su actividad antioxidante, se genera un entorno de estrés oxidativo.

Sucralosa

Se analizó el impacto del consumo crónico de sucralosa mediante un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y cruzado realizado en Tailandia con 15 voluntarios sanos (edad media 31,9 años, IMC 23,1 kg/m², 40% con obesidad). La intervención consistió en la administración diaria de 200 mg de sucralosa o placebo en cápsulas durante 4 semanas, separadas por un período de lavado de 7 días. El uso de cápsulas permitió aislar la exposición intestinal del edulcorante, eliminando la respuesta cefálica mediada por los receptores del gusto orales. Luego de cada fase, se realizaron pruebas de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) e intravenosa (IVGTT) para evaluar la dinámica de la insulina y el GLP-1. Los resultados demostraron que la sucralosa no es metabólicamente inerte, su consumo indujo una disminución significativa en la sensibilidad a la insulina sistémica (índice de Matsuda) y un incremento en la resistencia a la insulina (HOMA-IR). Notablemente, se observó una reducción en la respuesta aguda a la insulina, un defecto en la fase temprana de secreción pancreática que actúa como predictor independiente de la DM2. Asimismo, se registró un aumento en la AUC del GLP-1 activo, sugiriendo una alteración en la señalización de las incretinas intestinales. Dado que no se reportaron variaciones significativas en el peso corporal ni en la ingesta calórica, las alteraciones metabólicas observadas se atribuyeron directamente a la exposición al edulcorante. En conclusión, el uso regular de sucralosa debilita la sensibilidad insulínica y la respuesta pancreática temprana, factores críticos que podrían exacerbar la fisiopatología de la obesidad y la DM2⁴⁸.

Estevia

En cuanto a los edulcorantes naturales, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en el que se investigaron los efectos de la estevia en el perfil glucémico y lipídico de personas con DM2. En el estudio, 34 pacientes con DM2 fueron divididos en dos grupos: 15 pacientes recibieron té endulzado con extracto de estevia al 2% y 19 té con sucralosa. Los participantes consumieron una

taza de té endulzado junto con sus tres comidas diarias durante 8 semanas. Los hallazgos revelaron que no hubo diferencias significativas en los niveles de glucosa en ayunas, insulina, HbA1c, ni en el perfil lipídico (colesterol total [CT], triglicéridos [TG], LDL y HDL) entre los grupos de estevia y sucralosa. Sin embargo, el IMC del grupo que consumió estevia disminuyó considerablemente debido a que hubo una menor ingesta de calorías, por lo que el IMC bajo se debió a un déficit calórico³⁴. De forma similar, se realizó un estudio en 45 adultos de la India, 24 con sobrepeso y 21 prediabéticos con sobrepeso, donde se demostró que el consumo de edulcorante de mesa a base de estevia junto con actividad física redujo considerablemente el peso corporal y la circunferencia de la cintura en 90 días. Los sujetos normoglucémicos perdieron en promedio 1,63 kg y 3,79 cm de cintura, mientras que los prediabéticos redujeron 1,34 kg y 1,91 cm de cintura; estos resultados se obtuvieron por un déficit calórico de aproximadamente 90 kcal/día. Además, no hubo cambios significativos en los niveles de CT, LDL, VLDL y TG⁴⁹.

De manera similar, en el ámbito preclínico, un estudio en ratones obesos con deficiencia de leptina y del receptor LDL (modelo DKO) -un modelo genético que exhibe la mayoría de los componentes del síndrome metabólico, incluyendo esteatosis hepática espontánea- investigó los efectos del rebaudiosido A, esteviósido y esteviol durante 12 semanas. Se encontró que todos estos compuestos de la estevia atenuaron la esteatosis hepática, incluso en ausencia de pérdida de peso corporal. Esto se atribuyó a la activación de reguladores clave como los PPARs y NFκB, que mejoraron el metabolismo de la glucosa y el transporte y almacenamiento de lípidos, además de ofrecer protección contra el estrés oxidativo. La mejora en el metabolismo de la glucosa se evidenció por cambios en la expresión de genes y proteínas como Foxo1, G6pc, Insr, Irs1, Irs2, Mtor, Pak1, mientras que la mejora en el transporte y almacenamiento de lípidos se observó con un aumento del gen *Slc27a1*³⁸.

En otro estudio realizado en ratas hembra con sobrepeso se evaluaron los efectos del consumo de estevia en diferentes dosis (25 a 1000 mg/kg/día) durante 12 semanas. Los resultados mostraron una reducción significativa del peso corporal, y en los parámetros bioquímicos se observó una disminución del CT, TG, LDL, aumento del HDL, y a nivel del tejido hepático se encontró una reducción de AST y ALT con dosis de 500 y 1000 mg/kg, mien-

tras que con dosis más bajas hubo reducción de ALP y TBARS, un marcador de estrés oxidativo. Estos efectos se atribuyeron a la naturaleza no calórica de la estevia, así como a su capacidad para inhibir la secreción o acción del glucagón a través de la liberación del GLP-1, y sus efectos protectores contra el daño hepático y el estrés oxidativo⁵⁰.

Otro estudio se realizó en 50 ratas macho Wistar, las cuales fueron alimentadas con una dieta alta en grasas durante 12 semanas para inducir obesidad. Posteriormente, fueron divididas en seis grupos: grupo obeso; obeso tratado con ajo; obeso tratado con estevia; obeso sometido a ejercicio aeróbico; obeso tratado con ajo y ejercicio aeróbico; y obeso tratado con estevia y ejercicio aeróbico, además de un grupo de peso normal. Durante 8 semanas estos grupos recibieron 250 mg/kg de ajo o de estevia, o se sometieron a ejercicio aeróbico. El estudio reveló que el extracto de estevia indujo un incremento de los niveles de ARNm del receptor de leptina en el hipotálamo, lo que potencia las señales de saciedad. Además se evidenció una disminución considerable en los niveles de ARNm del receptor de grelina, lo que indica una reducción de las señales de hambre⁵¹.

Por otra parte, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y cruzado, 60 adultos con sobrepeso u obesidad (IMC de 25-35 kg/m²) consumieron una bebida de 330 ml en cuatro visitas diferentes, seguidas de un desayuno rico en carbohidratos. Las bebidas contenían distintas mezclas como: mogróside V y estevia RebM, eStevia RebA y taumatina, sucralosa y Ace-K, sacarosa (azúcar) al 8%. Los resultados obtenidos demostraron que el peso de los participantes no mostró diferencias respecto del peso inicial, y todas las mezclas de edulcorantes redujeron significativamente la respuesta de la insulina después de la comida en comparación con la sacarosa⁵².

En cambio, un estudio clínico aleatorizado de 90 días demostró que la sustitución del azúcar común por una mezcla de azúcar y estevia facilita una pérdida de peso significativamente mayor en adultos sanos con sobrepeso leve, mientras que el grupo que consumió azúcar perdió 1,89 kg. Los participantes que utilizaron la mezcla que aportaba un 50% menos de calorías perdieron en promedio 3,39 kg (aproximadamente un 5% de su peso corporal), lo que representó 1,7 veces más de peso perdido que el grupo de control. Esto se explica porque ambos grupos estaban bajo un régimen saludable, llevaron una dieta de 2300-2500 kcal

y 45 minutos de ejercicio. Además, el grupo que utilizó la mezcla experimentó disminuciones notables en la circunferencia de la cintura (4,4 cm) y la cadera (2,7 cm), incluso mejoras significativas en parámetros metabólicos como el CT, los TG, el LDL, la glucosa en sangre y la HbA1c⁵³.

Fruta del monje

Este sustituto del azúcar es un edulcorante natural no calórico debido a su metabolismo. Tras su consumo, el mogroside V, principal compuesto activo, pasa al colon sin ser absorbido, por lo que no se obtienen calorías. En el colon, la microbiota intestinal lo descompone a metabolitos secundarios como mogrol, que son excretados en las heces, y una mínima cantidad que llega a la sangre es eliminada por la orina. Estudios en modelos animales demostraron que los mogrósidos inhiben la lipasa pancreática, encargada de la digestión de las grasas; esta inhibición disminuye la absorción de grasas y, en consecuencia, el peso corporal. Además, se ha observado que los mogrósidos modulan las hormonas de la saciedad, favoreciendo la regulación del apetito, y que sus propiedades antiinflamatorias mejoran el metabolismo de las grasas. En conjunto, estos efectos sugieren que la fruta del monje podría prevenir la obesidad, al menos en modelos animales⁵⁴.

Xilitol

El xilitol modula de una manera positiva el metabolismo lipídico a través de la regulación de genes relacionados con la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos. Esto se evidencia en estudios realizados en ratas alimentadas con dietas ricas en grasas suplementadas con xilitol. Estos animales recibieron 1 y 2 g de xilitol por cada 100 kcal de dieta durante 8 semanas; se observó un aumento en la expresión del receptor activado por proliferadores de peroximasas gamma (PPAR γ), lipasa sensible a hormonas (*hormone-sensitive lipase*, HSL), adiponectina y lipasa de triglicéridos adiposos (*adipose triglyceride lipase*, ATGL)⁵⁵. PPAR γ favorece la diferenciación de adipocitos funcionales y mejora la sensibilidad a la insulina. Por otro lado, la adiponectina estimula el metabolismo de ácidos grasos en el hígado⁵⁶, y tanto la HSL como la ATGL facilitan la lipólisis, promoviendo la descomposición de TG para su uso como fuente de energía, lo que conlleva a menos almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo. Del mismo modo, al haber más oxidación de ácidos grasos, hay me-

nor almacenamiento de lípidos. En conjunto, estos cambios moleculares podrían explicar la menor acumulación de grasa corporal observada en animales que consumen xilitol, incluso en el contexto de una dieta alta en grasas.

Eritritol

Un ensayo cruzado, aleatorizado y doble ciego evaluó los efectos del eritritol y del aspartamo en adultos sanos sobre la grelina. En este estudio, cada participante recibió ambos tratamientos (bebidas endulzadas con eritritol y aspartamo) en diferentes momentos, separados por un período de lavado (7-14 días). Se observó una reducción significativa de la grelina sérica tras el consumo de eritritol, lo que sugiere un posible efecto saciante con implicaciones en el control del peso. Aunque no se observaron diferencias significativas en el AUC de la grelina entre ambos endulzantes, la reducción puntual en momentos específicos indica una respuesta hormonal aguda, lo que destaca la necesidad de más estudios para evaluar su impacto a largo plazo en la regulación del apetito. Además, los autores plantean que el impacto del eritritol en las hormonas relacionadas con la saciedad y el apetito podría estar vinculado a su mayor osmolalidad en comparación con otros edulcorantes no calóricos, lo que podría activar receptores en el estómago o intestino sensibles al volumen o a la concentración de solutos. Esta activación generaría señales aferentes hacia el hipotálamo, modulando la secreción de hormonas como la grelina y estimulando la secreción de GLP-1, CCK y PPY, hormonas de la saciedad⁴³, contribuyendo así a la regulación del apetito^{57,58}.

Influencia de los sustitutos del azúcar en la microbiota intestinal y el metabolismo

Se ha demostrado que el consumo excesivo de azúcares simples puede deteriorar la barrera epitelial del intestino y provocar procesos inflamatorios que contribuyen al desarrollo de enfermedades como la obesidad y la resistencia a la insulina⁵⁹. Por ello, han surgido alternativas supuestamente más saludables, como los sustitutos del azúcar, lo que ha generado un creciente interés en conocer el impacto sobre la salud metabólica y la microbiota intestinal. Se ha identificado que las personas con DM2 presentan una microbiota intestinal con una composición particular, caracterizada por una menor presencia de bacterias capaces de producir butirato, un ácido graso de cadena corta con un papel clave en la salud intestinal y metabólica⁶⁰.

Acesulfamo-K

Un estudio realizado en 17 adultos jóvenes sanos que se sometieron a un régimen de dieta de 12 semanas y consumieron 425 mg/día de aspartamo, no demostró afectación apreciable de la microbiota intestinal ni de los AGCC⁶¹.

Aspartamo

Se utilizaron 44 ratas macho Sprague-Dawley que fueron aleatorizadas en dos grupos dietéticos: una dieta estándar y una dieta alta en grasas. Posteriormente, durante 8 semanas y de manera aleatoria, se les dio aspartamo (5-7 mg/kg/día disuelto en agua) o agua potable simple. Los resultados revelaron un aumento de las bacterias del filo *Firmicutes* y del clúster *Clostridium XI* en las ratas alimentadas con dieta alta en grasas; sin embargo, el tratamiento con aspartamo atenuó este aumento. Esto podría tener efectos negativos, ya que este clúster bacteriano incluye especies productoras de butirato, un AGCC considerado beneficioso para la salud intestinal y metabólica. Además, la dieta alta en grasas con aspartamo provocó una elevación de los niveles de *Roseburia spp.*, aunque el impacto de este cambio aún no está claro. El aumento de *Firmicutes* y la disminución de la relación *Bacteroides/Prevotella spp.* se asocian con obesidad, DM2 e inflamación sistémica en el contexto de la dieta alta en grasas. No obstante, el estudio sugiere que el aspartamo podría tener un efecto mitigador sobre este cambio negativo en la microbiota³¹.

En un ensayo se incluyeron 120 adultos sanos que no consumían edulcorantes no calóricos, y un grupo recibió 0,24 g/día de aspartamo y 5,76 g de glucosa como carga durante 2 semanas. Los resultados demostraron que no hubo un efecto significativo en los niveles de glucosa y de insulina en plasma, sin embargo, la tolerancia a la glucosa se relacionó con la cantidad inicial de ciertas bacterias. Hubo menos tolerancia a la glucosa en personas con mayor nivel inicial de *Bacteroides fragilis* y *B. acidifaciens*, en contraste con los que tuvieron mayor nivel de la bacteria *B. coprocola*, quienes tuvieron mejor tolerancia a la glucosa. Esto sugiere que la respuesta metabólica al aspartamo no es universal, ya que se encuentra condicionada por la composición de la microbiota intestinal de cada individuo⁶².

Los resultados evidenciaron que los individuos con mejor tolerancia a la glucosa tuvieron un aumento de *Akkermansia muciniphila*. Esta bacteria mejora la sensibilidad a la insulina a través de va-

rios mecanismos, como la producción de AGCC (como el butirato, acetato y propionato); además puede estimular la secreción de GLP-1, que aumenta la liberación de insulina posprandial⁶².

Neotamo

Se usó un modelo de cocultivo *in vitro* que combinó una línea celular de epitelio intestinal humano (Caco-2) con especies de la microbiota como *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*, para determinar los efectos del neotamo. A concentraciones de 0,1 mM, se observó citotoxicidad en las células epiteliales, mientras que a dosis de 1 µM provocó disrupción de la barrera intestinal, aumentando la permeabilidad intestinal. Además, se menciona que a dosis de 100 µM causó efectos patogénicos, pero en este estudio no se especifica cuáles fueron esos efectos⁶³.

En otro estudio se usaron 10 ratones macho CD-1, a los que se les administró neotamo a dosis de 0,75 mg/kg/día durante 4 semanas. Los resultados revelaron un aumento del filo *Bacteroidetes*, incluyendo género como *Bacteroides* y S24-7 (un género no definido). Simultáneamente, hubo una disminución del filo *Firmicutes*, específicamente en las familias *Ruminococcaceae* (géneros *Oscillospira*, *Ruminococcus* y otros no clasificados) y *Lachnospiraceae* (géneros *Blautia*, *Dorea*, *Ruminococcus* y dos géneros no clasificados). Esta disbiosis causó disminución de la capacidad de metabolizar carbohidratos, lípidos y ácidos grasos, pero el hallazgo más relevante fue a nivel molecular, donde se encontró una reducción significativa de genes clave en las vías de fermentación del butirato. En la vía de succinato a butirato disminuyeron genes que codifican la 4-hidroxibutiril-CoA deshidratasa, la butiril-CoA deshidrogenasa y el acetato CoA-transferasa, y en la vía del piruvato a butirato hubo una disminución de acetil-CoA C-acetiltransferasa, la 3-hidroxibutirato-CoA deshidratasa y la butiril-CoA deshidrogenasa. Estos datos confirman la deficiencia en la producción de butirato, un AGCC que constituye una fuente principal de energía para las células del epitelio intestinal y posee efectos antiinflamatorios, lo que indica un deterioro de la capacidad funcional del microbioma. Además, en las heces de los ratones se encontró una concentración alta de lípidos, ácidos grasos (ácido linoleico y esteárico), colesterol y otros esteroides, lo que sugiere que la menor eficiencia en la absorción de lípidos se debe a la disminución de la familia *Firmicutes*, encargada de promover

la absorción de ácidos grasos en el intestino y el almacenamiento de energía^{64,65}.

Sacarina

En estudios realizados en ratones, la administración de sacarina a dosis de 5 mg/kg/día mostró inducir modificaciones significativas en la microbiota intestinal, caracterizada por un incremento en las vías de degradación de glicanos. Este proceso fermentativo de glicanos genera una elevación de los AGCC, como el propionato y el acetato, los cuales operan tanto como precursores metabólicos como moléculas de señalización que modulan la síntesis *de novo* de lípidos y la gluconeogénesis. Este fenómeno de “cosecha de energía” microbiana a partir de carbohidratos no digeribles se ha postulado como un factor contribuyente al desarrollo de la obesidad⁶⁶.

No obstante, la funcionalidad de los AGCC es multidimensional: mientras que algunos metabolitos se asocian con el almacenamiento de energía, el butirato ejerce funciones inmunometabólicas protectoras esenciales. De hecho, la disbiosis característica de la DM2 se define frecuentemente por una reducción significativa de bacterias productoras de butirato, como *Roseburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii*. Por lo tanto, el impacto metabólico de los edulcorantes parece depender no solo del perfil de AGCC generado, sino del equilibrio homeostático entre taxones beneficiosos como *Akkermansia muciniphila*, y de aquellos microorganismos asociados con la endotoxemia metabólica y la inflamación sistémica de bajo grado. Este ecosistema microbiano es altamente dinámico y se ve influenciado por factores exógenos: mientras la fibra dietética favorece la abundancia de *Akkermansia muciniphila* y la producción de AGCC protectores, las dietas ricas en grasas animales pueden exacerbar el perfil inflamatorio. Sin embargo, a pesar de la solidez de estos hallazgos, la aplicabilidad de estos datos en humanos debe realizarse con cautela, por lo que se requieren ensayos clínicos que confirmen estos efectos a largo plazo en humanos⁶⁷.

Sucralosa

La sucralosa se ha asociado con una reducción en la población de bacterias anaerobias y aerobias, como *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* y *Clostridium*, lo que podría contribuir al desarrollo de disbiosis, según Briones-Ávila²⁹. Esto se evidenció en un estudio que combinó revisión bi-

biográfica y encuestas a padres de niños en edad escolar sobre los productos lácteos más consumidos y su contenido en edulcorantes²⁹. Además, se menciona que la sucralosa induce modificaciones en la microbiota intestinal de ratones, además de alterar la síntesis y la regulación de aminoácidos²⁹. No obstante, un estudio realizado en 17 adultos jóvenes sanos quienes se sometieron a un régimen de dieta de 12 semanas y consumieron 136 mg/día de sucralosa, no evidenció cambios apreciables en la microbiota intestinal ni en los niveles de AGCC⁶¹.

En otro estudio se evaluaron los efectos de Splenda (sucralosa al 1% combinada con maltodextrina al 99%) en ratones SAMP1/YitFc con ileítis y en ratones AKR/J sanos durante 6 semanas. Se realizaron tres experimentos: en el primero se administró a los ratones SAMP 1,08 mg/mL de Splenda en agua potable y se encontró un incremento de la familia *Enterobacteriaceae*; en el segundo se incluyeron ambos grupos de ratones y se aumentó la dosis a 3-5 mg/mL y se halló un incremento de la mieloperoxidasa (MPO) en ratones SAMP tratados, mientras que hubo disbiosis e incremento del filo Proteobacteria en ambos grupos y sobrecrecimiento de *Escherichia coli* en heces de ratones SAMP; finalmente, para el tercer experimento, también se incluyeron ambos grupos y la dosis fue 10 veces mayor (35 mg/mL) lo que provocó un incremento de MPO en el tejido ileal de los ratones SAMP, indicando que este edulcorante, especialmente en un contexto proinflamatorio, logra exacerbar la inflamación intestinal y promover una disbiosis patológica⁶⁸.

Por otro lado, en un ensayo se utilizaron 20 ratones macho C57BL/6J divididos en un grupo control y otro de tratamiento. El grupo de tratamiento recibió sucralosa disuelta en agua potable a una dosis de 0,1 mg/mL durante 6 meses (esta dosis es equivalente a la aprobada por la FDA). En los ratones tratados con sucralosa se observó una sobrepoblación de *Ruminococcaceae Ruminococcus*, que se asoció con la enfermedad de Crohn; sin embargo, géneros como *Streptococcaceae Streptococcus*, *Dehalobacteriaceae Dehalobacterium* y *Lachnospiraceae Ruminococcus*, asociados con la inflamación, se encontraban reducidos. Lo más relevante de este estudio fue el desbalance entre el ácido quinolínico y el ácido quinurénico, metabolitos de la vía de la quinurenina que sigue el triptófano. El ácido quinolínico aumentó 5,45 veces, y al ser proinflamatorio y excitotóxico sugiere que hay mayor riesgo de neurotoxicidad y activación del siste-

ma inmunológico, mientras que la disminución de 2,45 veces del ácido quinurénico, un metabolito antiinflamatorio y neuroprotector, sugiere que el sistema inmune ha perdido la capacidad para controlar la inflamación. En este ensayo se demostró que a dosis aceptables, la sucralosa inicia una respuesta inflamatoria que activa las enzimas de la vía de la quinurenina, desviando el triptófano hacia la producción de metabolitos proinflamatorios y tóxicos⁶⁹.

Estevia

Se ha reportado que las raíces de *Stevia rebaudiana* poseen propiedades beneficiosas para la salud humana, ya que promueven el crecimiento de determinadas cepas microbianas involucradas en la función gastrointestinal. Estos hallazgos sugieren que no todos los edulcorantes tienen el mismo impacto en el microbiota intestinal, y que su consumo podría tener efectos diferenciados en la salud metabólica y gastrointestinal²⁹.

En un modelo experimental se utilizaron 32 ratas Sprague-Dawley, divididas en cuatro grupos de tratamiento durante 9 semanas: un grupo control (CTR) que recibió agua, un grupo rebaudiósido A (STV) que recibió 2-3 mg/kg de RebA en agua potable, un grupo prebiótico (PRE) que consumió 10% de inulina enriquecida con oligofructosa en la dieta y un grupo que recibió la combinación de rebaudioside más inulina (SP) a las mismas dosis. El análisis de la materia cecal mostró alteraciones en la microbiota del grupo STV. Se observó una reducción de *Bifidobacteriaceae*, *Clostridiales* familia XIII y *Ruminococcaceae* UCG 005. Por otro lado, en el mismo grupo STV hubo aumento de *Akkermancia muciniphila*, *Akkermansiaceae*, *Bacteroides goldsteini* y *Bacteroides thetaiotaomicron*. A pesar de estas variaciones en taxones, el consumo de rebaudiósido A no ocasionó cambios significativos en la composición global ni en el número de bacterias de la comunidad microbiana, lo que se confirmó por la ausencia de alteraciones en la diversidad alfa y beta⁷⁰.

En un ensayo controlado aleatorizado que incluyó 27 adultos sanos no consumidores de edulcorantes, los participantes se dividieron en dos grupos: 14 recibieron cinco gotas de estevia dos veces al día durante 12 semanas, mientras que los 13 restantes constituyeron el grupo control, sin cambios en la dieta. Mediante secuenciación del gen 16S rRNA de muestras fecales al inicio y al final del estudio, se observó que la estevia no alteró el perfil

taxonómico general, dominado por *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Actinobacteria*. No obstante, tras las 12 semanas, el grupo que consumió estevia presentó una disminución de *Akkermansia* y un aumento de *Faecalibacterium*; sin embargo, el estudio no especifica cuáles podrían ser las implicancias funcionales de estos cambios en la microbiota⁷¹.

Fruta del monje

Estudios *in vitro* han demostrado que los mogrosidos secundarios, derivados de la fruta del monje, tienen efectos moduladores sobre la microbiota intestinal. En particular, se ha observado que favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, e inhiben el crecimiento de bacterias perjudiciales como *Clostridium* XIVa⁵⁴. No obstante, otras publicaciones señalan que algunas especies de *Clostridium*, en especial XIVa y IV, pueden desempeñar funciones antiinflamatorias y contribuir a la homeostasis intestinal a través de metabolitos como el butirato⁷².

Eritritol

En un ensayo clínico realizado en personas sanas se encontró que el eritritol se absorbe de manera dependiente de la dosis y a través de un proceso saturable, mientras que la absorción del xilitol es baja. Además, se concluyó que el metabolismo del eritritol podría influir en biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo y la función renal, lo que plantea interrogantes sobre sus efectos a largo plazo en la salud metabólica⁷³.

El estudio SWEET fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado de grupos paralelos realizado con 341 adultos y 38 niños con sobrepeso u obesidad. La metodología comprendió una fase inicial de 2 meses de inducción de pérdida de peso mediante una dieta hipocalórica, seguida de una fase de mantenimiento de 10 meses donde los participantes siguieron una dieta saludable *ad libitum* baja en azúcares añadidos. Los sujetos fueron asignados a un grupo de azúcar (que excluía edulcorantes) o a un grupo de edulcorantes y potenciadores del dulzor (S&SE). En este último, se permitió el uso de una amplia gama de productos comerciales que incluían edulcorantes de alta intensidad (aspartamo, Ace-K, sacarina, taumatina, neotamo y glucósidos de estevia), polioles (eritritol, sorbitol, manitol, isomaltitol, maltitol, lactitol y xilitol), carbohidratos de digestión lenta (sucromalt e isomaltulosa)

y fibras dulces como los oligosacáridos de tipo inulina. Además, se monitoreó el cumplimiento mediante biomarcadores urinarios de Ace-K, sacarina, sucralosa, ciclamato y glucurónido de esteviol. Los resultados principales demostraron que el grupo que utilizó edulcorantes mantuvo una pérdida de peso significativamente superior al cabo de un año en comparación con el grupo de azúcar. Asimismo, se observaron cambios distintivos en la microbiota intestinal, caracterizados por un incremento en la abundancia de taxones productores de metano y AGCC, como *Megasphaera* y *Prevotella*, sin que se registraran efectos negativos en los marcadores de riesgo cardiometabólico. El estudio no logró identificar qué edulcorante causó más cambios de forma individual, ya que el diseño se centró en evaluar el efecto combinado y prolongado de múltiples S&SE⁷⁴.

CONCLUSIONES

Existen pocos estudios o ninguno a largo plazo en humanos; la mayoría de la evidencia proviene de investigaciones a corto plazo o modelos animales. No obstante, estos trabajos sugieren que algunos edulcorantes artificiales, como el Ace-K y el aspartamo, podrían asociarse con un mayor riesgo de desarrollar DM2 debido a que generan toxicidad celular y gluconeogénesis respectivamente.

Entre los compuestos evaluados, la estevia resultó beneficiosa: el esteviósido disminuye los niveles de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina, mientras que *Stevia rebaudiana* incrementa la saciedad, reduce las señales de hambre y favorece la pérdida de peso al facilitar un déficit calórico.

Por su parte, el Ace-K se asoció con daño celular pancreático y promovió el aumento de grasa al inducir cambios en la microbiota intestinal y alterar el metabolismo lipídico.

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que los sustitutos del azúcar pueden ejercer diferentes efectos sobre la microbiota intestinal y el metabolismo, lo que supone un posible papel en la obesidad y la DM2, y resalta la necesidad de estudios clínicos a largo plazo que consideren el estado de la microbiota previo al consumo de estos edulcorantes.

Financiamiento

El presente trabajo contó con el apoyo de la UTPL, proyecto número: PROY_INV_QU_2023_4157.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. 2025 [citado 7 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. 2024 [citado 7 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Cavagnari BM. Non-caloric sweeteners and body weight. *Medicina (B Aires)* 2019;79:115-22.
- Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The impact of artificial sweeteners on body weight control and glucose homeostasis. *Front Nutr.* 2021;7. doi:10.3389/FNUT.2020.598340.
- 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. doi:10.3390/NU11030644.
- Laviada H, Escobar I, Córdova G, Carrasco E, Molina F, Mesa J. Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes sobre uso de edulcorantes no calóricos en personas con diabetes. *Rev ALAD* 2018;8:152-74. Disponible en: https://www.revistaalad.com/files/alad_8_2018_4_152-174.pdf
- Sharma A, Amarnath S, Thulasimani M, Ramaswamy S. Artificial sweeteners as a sugar substitute: Are they really safe? *Indian J Pharmacol.* 2016;48(3):237-40. doi:10.4103/0253-7613.182888.
- Kossiva L, Kakleas K, Christodouli F, Soldatou A, Karanasios S, Karavanaki K. Chronic use of artificial sweeteners: pros and cons. *Nutrients.* 2024;16(18). doi:10.3390/NU16183162.
- Shil A, Olusanya O, Ghufoor Z, Forson B, Marks J, Chichger H. Artificial sweeteners disrupt tight junctions and barrier function in the intestinal epithelium through activation of the sweet taste receptor, T1R3. *Nutrients.* 2020;12(6):1862. doi:10.3390/NU12061862.
- Samaniego-Vaesken M de L, Partearroyo T, Varela-Moreiras G. Low and no calorie sweeteners, diet and health: An updated overview. *Nutr Hosp.* 2021;37(Ext2):24-7. doi:10.20960/NH.03352.
- Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6275. doi:10.3390/ijms21176275.
- Muñoz-Solera C, Gallego-Rodrigo MC, Carbó-Roselló MÁ, Delgado-Guerrero B, Muñoz-Solera S. Complicaciones crónicas de la diabetes: una revisión sistemática. *Rev Sanit Investig* 2023;4(5):223. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8965663>
- Powers AC, Niswender KD, Evans C. Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editores. Harrison. Principios de medicina interna 20.^a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
- Lecube A, Azriel S, Barreiro E, Blay G, Carretero J, Ciudin A, et al. Guía española del manejo Integral y multidisciplinar de la obesidad en personas adultas. Guía Española GIRO 2024. Disponible en: <https://www.seedo.es/index.php/guia-giro>.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2000 [citado 29 Mar 2026]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/42330>
- Hassapidou M, Vlassopoulos A, Kalliostra M, Govers E, Mulrooney H, Ellis L, et al. European Association for the Study of Obesity position statement on medical nutrition therapy for the management of overweight and obesity in adults developed in collaboration with the European Federation of the Associations of Dietitians. *Obes Facts.* 2023;16(1):11. doi:10.1159/000528083
- Lobstein T, Jackson-Leach R, Powis J, Brinsden H, Gray M. World Obesity Atlas 2023. London: World Obesity Federation; 2023. Disponible en: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf
- Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(3):221-62. doi:10.1016/S2213-8587(24)00316-4.
- World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation Geneva: World Health Organization; 2011. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583>.
- Rojas-Morales EA, Yuing Farias TA, Ruiz-Tagle Idiáquez FE, et al. AMPK: estructura, rol fisiológico, regulación y acción en alteraciones metabólicas. *J Mov Health.* 2010;11(2):67-74.
- Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Biopatología de la obesidad. En: Powers AC, Niswender KD, Evans C, editores. Harrison. Principios de medicina interna 20.^a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
- Vásquez-Machado M, Ulate-Montero G. Body weight and appetite regulation. *Acta Med Costarric.* 2010;52(2):79-89.
- González-Jiménez E. Obesidad: análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(1):17-24. doi:10.1016/j.endonu.2012.03.006.
- Socolovsky S. Revista Mexicana de Neurociencia. Revista Mexicana de Neurociencia [Internet]. 2018; 19:1-60. Disponible en: www.revmexneuroci.com
- Iizuka K. Is the use of artificial sweeteners beneficial for patients with diabetes mellitus? The advantages and disadvantages of artificial sweeteners. *Nutrients.* 2022;14(21):4446. doi:10.3390/nu14214446.
- Mohamed A, Mona M, Mohamed H, Moustafa E, Shaden A, Hesham R. An updated multifaceted overview of sweet proteins and dipeptides as sugar substitutes; the chemistry, health benefits, gut interactions, and safety. *Food Research International.* 2022; 162:1-19. doi: 10.1016/j.foodres.2022.111853.
- Orellana-Paucar AM. Steviol glycosides from Stevia rebaudiana: an updated overview of their sweetening activity, pharmacological properties, and safety aspects. *Molecules.* 2023;28(3):1258. doi:10.3390/MOLECULES28031258.
- Mathur K, Agrawal R, Nagpure S, Deshpande D. Effect of artificial sweeteners on insulin resistance among type-2 diabetes mellitus patients. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(1):69. doi: 10.4103/JFMPC.JFMPC_329_19
- Briones-Ávila LS, Moranchel-Hernández MA, Moreno-Riolobos D, Silva Pereira TS, Ortega Regules AE, López KV, et al. Analysis of caloric and noncaloric sweeteners present in dairy products aimed at the school market and their possible effects on health. *Nutrients.* 2021;13(9):2994. doi:10.3390/nu13092994.
- Abdelrazik EG, Mohammed FF, Abdelgayed SS. Novel insights on the pancreatic toxicity induced by chronic acesulfame-K exposure in rats. *Pak Vet J.* 2022;42:53-8. doi:10.29261/pakvetj/2021.084.
- Palmnäs MSA, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA, Vogel HJ, et al. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PLoS One.* 2014;9(10):e109841. doi:10.1371/journal.pone.0109841.
- Gibbons C, Beaulieu K, Almiron-Roig E, Navas-Carretero S, Martínez JA, O'Hara B, et al. Acute and two-week effects of Neotamo, Stevia rebaudioside M and sucrose-sweetened biscuits on postprandial appetite and endocrine response in adults with overweight/obesity. A randomised crossover trial from the SWEET consortium. *EBioMedicine.* 2024;102:105005. doi:10.1016/J.EBIOM.2024.105005.
- Just T, Pau HW, Engel U, Hummel T. Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation? *Appetite.* 2008;51(3):622-7. doi: 10.1016/J.APPET.2008.04.271.

34. Ajami M, Seyfi M, Hosseini FAP, Naseri P, Velayati A, Mahmoudnia F, 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.
35. Romo-Romo A, Sánchez-Tapia M, López-Carrasco MG, Guillén-Pineda LE, Brito-Córdova GX, Martagón AJ, et al. Sucralose consumption modifies glucose homeostasis, gut microbiota, Curli protein, and related metabolites in healthy individuals: A randomized placebo-controlled, triple-blind trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2025;69(15):733-44. doi:10.1016/j.clnesp.2025.08.029.
36. Peteliuk V, Rybchuk L, Bayliak M, Storey KB, Lushchak O. Natural sweetener Stevia rebaudiana: Functionalities, health benefits and potential risks. *EXCLI J.* 2021;20:1412. doi:10.17179/excli2021-4211.
37. Anker CCB, Rafiq S, Jeppesen PB. Effect of steviol glycosides on human health with emphasis on type 2 diabetic biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* MDPI AG; 2019. doi:10.3390/nu11091965.
38. Holvoet P, Rull A, García-Heredia A, López-Sanromà S, Geeraert B, Joven J, et al. Stevia-derived compounds attenuate the toxic effects of ectopic lipid accumulation in the liver of obese mice: a transcriptomic and metabolomic study. *Food and Chemical Toxicology.* 2015; 77:22–33. doi:10.1016/j.fct.2014.12.017.
39. 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(12):1-9. doi:10.1007/S11892-021-01422-3/TABLES/2.
40. Rahman MA, Islam MS. Xylitol Improves pancreatic islets morphology to ameliorate type 2 diabetes in rats: a dose response study. *J Food Sci.* 2014;79(7). doi:10.1111/1750-3841.12520.
41. Msomi NZ, Erukainure OL, Islam MS. Suitability of sugar alcohols as antidiabetic supplements: a review. *J Food Drug Anal.* 2021;29(1):1-14. doi:10.38212/2224-6614.3107.
42. Li CH, Wang CT, Lin YJ, Kuo HY, Wu JS, Hong TC, et al. Long-term consumption of the sugar substitute Sorbitol alters gut microbiome and induces glucose intolerance in mice. *Life Sci.* 2022;305. doi:10.1016/J.LFS.2022.120770
43. Mazi TA, Stanhope KL. Erythritol: an in-depth discussion of its potential to be a beneficial dietary component. *Nutrients.* 2023;15(1). doi:10.3390/NU15010204.
44. Gil TE, Gil JL. Artificially sweetened beverages beyond the metabolic risks: a systematic review of the literature. *Cures* 2023. doi:10.7759/cureus.33231.
45. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178426. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.
46. Pandurangan M, Park J, Kim E. Aspartame downregulates 3T3-L1 differentiation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2014;50(9):851–7. doi:10.1007/S11626-014-9789-3/FIGURES/4.
47. Azeez OH, Alkass SY, Persike DS. Long-term saccharin consumption and increased risk of obesity, diabetes, hepatic dysfunction, and renal impairment in rats. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10):681. doi:10.3390/medicina55100681.
48. Lertrit A, Srimachai S, Saetung S, Chanprasertyothin S, Chailurkit L, Areevut C, et al. Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2018;125-30. doi:10.1016/j.nut.2018.04.001.
49. Raghavan G, Bapna A, Mehta A, Shah A, Vyas T. Effect of sugar replacement with Stevia-based tabletop sweetener on weight and cardiometabolic health among Indian adults. *Nutrients.* 2023;15(7). doi:10.3390/nu15071744.
50. Abo-Elnaga NIE, Massoud MI, Yousef MI, Mohamed HHA. Effect of Stevia sweetener consumption as non-caloric sweetening on body weight gain and biochemical's parameters in overweight female rats. *Annals of Agricultural Sciences.* 2016;61(1):155–63. doi:10.1016/j.aos.2015.11.008.
51. Amirkhani Z, Gholi AM, Asghari S, Hakak D, Pouryousef M, Yahyaei B, et al. The effect of garlic and Stevia extract with aerobic exercise on hypothalamic leptin and ghrelin receptor mRNA expression and insulin resistance in obese rats. *BMC Complement Med Ther.* de 2025;25(1). doi:10.1186/s12906-025-04756-7.
52. Almiron-Roig E, Navas-Carretero S, Castelnuovo G, Kjølbæk L, Romo-Hualde A, Normand M, et al. Impact of acute consumption of beverages containing plant-based or alternative sweetener blends on postprandial appetite, food intake, metabolism, and gastro-intestinal symptoms: Results of the SWEET beverages trial. *Appetite.* 2023;184. doi:10.1016/j.appet.2023.106515.
53. Aswathiah S, Prabhu SK, Lingaiah R, Ramanna A, Prabhu JS, Pankaj SK, et al. Effect of a novel sugar blend on weight and cardiometabolic health among healthy Indian adults: a rRandomized, open-label study. *Foods.* 2022;11(22). doi:10.3390/foods11223545.
54. Wazir M, Verma H, Singh J, Singh P, Passey S. The battle of natural sweeteners: a comprehensive guide to monk fruit and stevia. *Curr Res Nutr Food Sci.* 2025;13(1):24–45. doi:10.12944/CRNFSJ.13.1.2
55. Amo K, Arai H, Uebanso T, Fukaya M, Koganei M, Sasaki H, et al. Effects of xylitol on metabolic parameters and visceral fat accumulation. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;49(1):1-7. doi:10.3164/JCBN.10-111.
56. Lin F, Liu Y, Rudeski-Rohr T, Dahir N, Calder A, Gilbertson TA. Adiponectin enhances fatty acid signaling in human taste cells by increasing surface expression of CD36. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5801. doi:10.3390/IJMS24065801/S1.
57. Sorrentino ZA, Smith G, Palm L, Motwani K, Butterfield J, Archer C, et al. An erythritol-sweetened beverage induces satiety and suppresses ghrelin compared to aspartame in healthy non-obese subjects: a pilot study. *Cureus.* 2020;12(11):e11409. doi:10.7759/cureus.11409.
58. Hall JE, Guyton AC. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 13.ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
59. Machado MV, Cortez-Pinto H. Diet, microbiota, obesity, and NAFLD: a dangerous quartet. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):481. doi:10.3390/ijms17040481.
60. Arora T, Tremaroli V. Therapeutic potential of butyrate for treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:761834. doi:10.3389/fendo.2021.761834
61. Ahmad SY, Friel J, Mackay D, Ca JF, Mackay DM, Ca DM. The effects of non-nutritive artificial sweeteners, aspartame and sucralose, on the gut microbiome in healthy adults: secondary outcomes of a randomized double-blinded crossover clinical trial. *Nutrients.* 2020;12(11):3408. doi:10.3390/nu12113408
62. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, Mor U, Dori-Bachash M, Federici S, et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell.* 2022;185(18):3307-3328.e19. doi:10.1016/J.CELL.2022.07.016.
63. Escobedo G, Egea MB, Roldan-Valadez E, Peter-Corpe C, Bueno-Hernández N. Editorial: noncaloric artificial sweeteners and their impact on human health. *Front Nutr.* 2024;11:1461624. doi:10.3389/fnut.2024.1461624.
64. Hetta HF, Sirag N, Elfadil H, Salama A, Aljadrawi SF, Alfaifi AJ, et al. Artificial sweeteners: a double-edged sword for gut microbiome. *Diseases.* 2025;13(4):115. doi:10.3390/diseases13040115.
65. Chi L, Bian X, Gao B, Tu P, Lai Y, Ru H, et al. Effects of the artificial sweetener neotamo on the gut microbiome and fecal metabolites in mice. *Molecules.* 2018;23(2):367. doi:10.3390/molecules23020367.
66. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014;514(7521):181–6. doi:10.1038/nature13793.

67. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014;63:1513–21. doi:10.1136/gutjnl-2014-307907.
68. Rodríguez A, Himmelman C, Croniger M, Mahmoud A. The artificial sweetener Splenda promotes gut Proteobacteria, dysbiosis, and myeloperoxidase reactivity in Crohn's disease-like ileitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(5):1-16.
69. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. *Front Physiol*. 2017;8:487. doi:10.3389/fphys.2017.00487.
70. Nettleton JE, Klancic T, Schick A, Choo AC, Shearer J, Borgland SL, et al. Low-dose stevia (rebaudioside A) consumption perturbs gut microbiota and the mesolimbic dopamine reward system. *Nutrients*. 2019;11(6):1248. doi:10.3390/nu11061248
71. Singh G, McBain AJ, McLaughlin JT, Stamataki NS. Consumption of the non-nutritive sweetener stevia for 12 weeks does not alter the composition of the human gut microbiota. *Nutrients*. 2024;16(2):296. doi:10.3390/nu16020296
72. Guo P, Zhang K, Ma X, He P. Clostridium species as probiotics: potentials and challenges. *J Anim Sci Biotechnol*. 2020;11(1):1–10. doi:10.1186/S40104-019-0402-1/FIGURES/2.
73. Bordier V, Teyssie F, Senner F, Schlotterbeck G, Drewe J, Beglinger C, et al. Absorption and metabolism of the natural sweeteners erythritol and xylitol in humans: a dose-ranging study. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9867. doi:10.3390/ijms23179867.
74. Pang MD, Kjølbæk L, Bastings JAJ, Andersen SSH, Umanets A, Sost MM, et al. Effect of sweeteners and sweetness enhancers on weight management and gut microbiota composition in individuals with overweight or obesity: the SWEET study. *Nat Metab*. 2025;7(10):2083. doi:10.1038/s42255-025-01381-z.