

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE MEDICINA**



**“BENEFICIOS Y DAÑOS DE LOS EDULCORANTES EN PACIENTES  
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”**

**POR**

**DR. SANTIAGO ELIZANDRO GONZÁLEZ DÁVILA**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

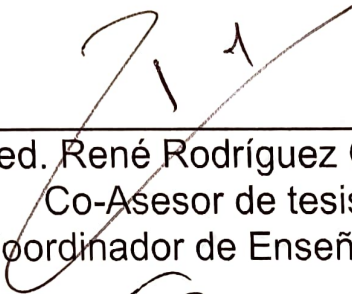
**DICIEMBRE 2023**

**BENEFICIOS Y DAÑOS DE LOS EDULCORANTES EN PACIENTES  
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**  
**Aprobación de la Tesis:**



---

Dr. Fernando Javier Lavalle González  
Director de Tesis  
Profesor adscrito al Servicio de Endocrinología



---

Dr. med. René Rodríguez Gutiérrez  
Co-Asesor de tesis  
Coordinador de Enseñanza



---

Dr. José Gerardo González González  
Jefe del Departamento de Endocrinología



---

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## **DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

A Dios, a mis padres, hermanas, que me han apoyado en todo momento.

Por estar y por todo lo que viene.

A mis maestros, por sus enseñanzas, paciencia y apoyo.

A mis pacientes, por permitirme aprender de ellos todos los días.

Gracias totales.

# TABLA DE CONTENIDO

<b>Capítulo I</b> .....	<b>1</b>
Resumen .....	1
<b>Capítulo II</b> .....	<b>3</b>
Antecedentes .....	3
Planteamiento del problema .....	4
Pregunta de investigación .....	4
Justificación .....	4
<b>Capítulo III</b> .....	<b>6</b>
Objetivos .....	6
<b>Capítulo IV</b> .....	<b>8</b>
Material y métodos .....	8
<b>Capítulo V</b> .....	<b>13</b>
Resultados .....	13
<b>Capítulo VI</b> .....	<b>15</b>
Discusión .....	15
<b>Capítulo VII</b> .....	<b>18</b>
Conclusión .....	18
<b>Capítulo VIII</b> .....	<b>19</b>
Anexos .....	19
<b>Capítulo IX</b> .....	<b>23</b>
Bibliografía .....	23

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> ....	<b>19</b>
Características demográficas y de los estudios .....	19
<b>Tabla 2.</b> ....	<b>20</b>
Resultados en base al IMC.....	20
<b>Tabla 3.</b> ....	<b>20</b>
Resultados en base al peso .....	20
<b>Tabla 4.</b> ....	<b>20</b>
Resultados en base a HbA1c .....	20
<b>Tabla 5.</b> ....	<b>21</b>
Resultados en base a insulina.....	21
<b>Tabla 6.</b> ....	<b>21</b>
Resultados en base al colesterol.....	21
<b>Tabla 7.</b> ....	<b>21</b>
Resultados en base al HDL.....	21
<b>Tabla 8.</b> ....	<b>22</b>
Resultados en base al LDL.....	22
<b>Tabla 9.</b> ....	<b>22</b>
Resultados en base a TGC .....	22



# CAPÍTULO I

## RESUMEN

Dr. SANTIAGO ELIZANDRO GONZÁLEZ DÁVILA

Diciembre 2023

Universidad Autónoma de Nuevo León

**BENEFICIOS Y DAÑOS DE LOS EDULCORANTES EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Número de páginas: 23

Candidato al grado de **ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**Introducción:** Los edulcorantes no calóricos se han utilizado en los últimos años como productos alternativos a endulzar alimentos, evitando el elevado consumo calórico que suponen los edulcorantes convencionales. El objetivo de este estudio es revisar los efectos metabólicos del uso de edulcorantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática por parte de un bibliotecario experto en MEDLINE, Embase, Web of Sciences, Scopus y se cubrió desde su origen hasta junio de 2022. Se incluyeron estudios comparativos que abarcaron ensayos clínicos aleatorios (tanto con diseños paralelos como cruzados) y estudios de intervención no aleatorios. . La extracción de datos fue realizada de forma independiente por pares de revisores en un proceso de dos fases que incluyó la selección del título/resumen y del texto completo. Los valores medios de la intervención

con edulcorantes artificiales antes y después de la intervención se compararon mediante un metaanálisis de efectos aleatorios de diferencia de medias (DM) dentro de los grupos. La calidad de los estudios seleccionados se evaluó mediante ROBINS-I para estudios de intervención no aleatorios y Newcastle-Ottawa para estudios observacionales. Se utilizó el sistema GRADE para determinar la calidad general de la evidencia para cada resultado.

### **Resultados:**

Se evaluaron 19 estudios donde encontramos que no existen diferencias entre el uso de edulcorantes en las variables metabólicas, así como en la somatometría. Los resultados muestran que no existen riesgos respecto al uso de edulcorantes no calóricos a corto y mediano plazo, ni se demuestra ningún beneficio en las variables evaluadas con el uso de este tipo de sustancias.

### **Conclusión:**

Este estudio demuestra que no existen riesgos respecto al uso de edulcorantes no calóricos a corto y mediano plazo, ni tampoco se demuestra ningún beneficio en las variables evaluadas con el uso de este tipo de sustancias. Se requieren más estudios con mayor población y duración para estimar el impacto a largo plazo que podrían tener este tipo de sustancias en los pacientes.



## CAPÍTULO II

### MARCO TEORICO

#### 1. Antecedentes

Cada vez hay más opciones disponibles de edulcorantes de distintos orígenes que tienen como objetivo reducir la ingesta de alimentos con un alto aporte calórico en busca de un mejor control metabólico. Un punto importante del uso de estos sustitutos del azúcar es que logran tener el dulzor (poder edulcorante) varias veces mayor que el de la sacarosa o el azúcar de mesa común, limitando el aporte energético sin afectar el sabor ni impedir el disfrute de los alimentos. (1) Por ello es importante conocer qué efectos tienen este tipo de sustancias, así como la influencia en el patrón alimentario o comportamiento que pueden representar en los pacientes.

Se ha evidenciado un mejor control metabólico en personas que usan estos edulcorantes, mostrando niveles posprandiales más bajos de glucosa, insulina, péptido C y triglicéridos. (1) Sin embargo, a diferencia de estos hallazgos, otros estudios no han reportado diferencias significativas en términos de niveles de glucosa, HbA1c y perfiles lipídicos (2-4). Además, varios estudios se han esforzado en explorar la asociación entre el consumo de estas sustancias y otros resultados, incluidos los cambios en la somatometría.

El peso es un parámetro sumamente importante en la evaluación de los pacientes ya que influye mucho en las alteraciones del resto de parámetros

metabólicos, por lo que es de gran relevancia la relación que tienen con este tipo de sustancias. Se han realizado estudios donde se ha demostrado tanto el aumento de peso en personas que utilizan sacarosa como la pérdida de peso con edulcorantes como el aspartamo. (3) Estudios han evaluado los edulcorantes mencionados anteriormente en diferentes presentaciones, incluso diferentes a las utilizadas como edulcorantes, sin encontrar diferencia en peso, glucosa o presión arterial. (5)

## **2. Planteamiento del problema**

Dado el gran número de edulcorantes y el trabajo realizado en base a ellos, buscamos encontrar la mejor evidencia disponible que apoye la toma de decisiones. Por lo tanto, realizamos una evaluación sistemática de los ensayos clínicos que investigaron los beneficios y riesgos asociados con el uso de edulcorantes en pacientes con diabetes tipo 2, centrándose particularmente en el control y desarrollo de alteraciones metabólicas.

## **3. Pregunta de investigación**

¿Qué efecto tiene el uso de edulcorantes no calóricos en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

## **4. Justificación**

Debido a la alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en nuestro país, es de suma importancia conocer el impacto que ciertos aditivos de uso común tienen en los pacientes. En la literatura previa no existen resultados homogéneos, por lo

que se propone establecer la relación entre su uso y los parámetros metabólicos más relevantes en los pacientes.

## CAPÍTULO III

### OBJETIVOS

#### Objetivo General

Los objetivos fueron evaluar resultados metabólicos, complicaciones microvasculares, complicaciones microvasculares y otras.

#### Resultados de interés

- Resultados metabólicos: Los resultados sustitutos fueron el perfil glucémico (glucosa y HbA1c), el perfil lipídico y la somatometría. Resultados importantes para el paciente, incluidas variaciones en el peso del paciente y su comportamiento alimentario.

- Complicaciones macrovasculares: los resultados indirectos fueron índice tobillo-brazo anormal y/o ecografía Doppler arterial. Los resultados importantes para los pacientes fueron cicatrización prolongada de heridas, úlceras en los pies, amputación por diabetes, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), infarto de miocardio mortal y no mortal, accidente cerebrovascular mortal y no mortal, revascularización coronaria y hospitalización por enfermedad cardíaca. falla.

- Complicaciones microvasculares:

- o Nefropatía: los resultados indirectos fueron la duplicación de la creatinina sérica, la micro y macroalbuminuria y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). Los resultados importantes para los pacientes fueron la enfermedad renal terminal (ERT) definida como la necesidad de terapia de reemplazo renal continua o trasplante

renal, estadio renal crónico >II y muerte renal.

o Retinopatía: los resultados sustitutos fueron cambios desde el inicio o el inicio de la neovascularización retiniana, extracción de cataratas, eventos informados en general como retinopatía, fotocoagulación retiniana y tratamiento con agentes intravítreos. Los resultados importantes para los pacientes fueron ceguera relacionada con la diabetes, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina, edema macular severo y oclusión de la arteria retiniana.

o Neuropatía periférica: los resultados sustitutos fueron cambios desde el inicio en los reflejos tendinosos y los parámetros electrofisiológicos (conducción nerviosa y velocidad de conducción sensorial). Los resultados importantes para los pacientes fueron dolor, entumecimiento y pérdida sensorial (tacto, vibración, calidad de vida).

- Otros: Preferencia por el sabor dulce, incidencia de cualquier tipo de cáncer, incidencia de alergias, estado de ánimo, comportamiento y neuro cognición, eventos adversos y calidad de vida.

## CAPÍTULO IV

### MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo y diseño de estudio:** Revisión sistemática y metaanálisis

#### Métodos

En este estudio, realizamos una revisión sistemática rigurosa y una evaluación metodológica para investigar la correlación entre el consumo de edulcorantes y su impacto en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Nuestra investigación se alinea con las pautas establecidas en la Declaración de elementos de informe preferidos para protocolos de revisión sistemática y metaanálisis (PRISMA-P). Además, nuestro estudio fue debidamente registrado en PROSPERO.

#### Estrategia de búsqueda

Nuestra búsqueda abarcó varias bases de datos electrónicas, desde su inicio hasta junio de 2022, que incluyeron Scopus, Web of Science, MEDLINE y EMBASE. Además de esta búsqueda electrónica integral, aumentamos nuestro enfoque examinando las listas de referencias de estudios elegibles seleccionados y explorando la literatura gris para identificar cualquier investigación potencialmente relevante que podría haber sido pasada por alto inadvertidamente. También realizamos búsquedas dentro de registros de ensayos clínicos para identificar estudios no publicados o en curso que cumplieran con nuestros criterios de elegibilidad.

## Elegibilidad y selección de estudios

Nuestro estudio consideró artículos que involucraban a pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Evaluamos intervenciones y exposiciones relacionadas con cualquier tipo de edulcorante, ya sea utilizado como intervención única o en combinación con otros edulcorantes, en comparación con varios grupos de control, incluidos placebos, agua, diferentes tipos de azúcares y varios niveles de ingesta de edulcorantes (bajos o alto). También se incluyeron intervenciones que incluían "refrescos dietéticos" cuando se especificaba adecuadamente el edulcorante específico utilizado. Esta investigación consistió en estudios comparativos sobre el uso de edulcorantes, que abarcaron ensayos clínicos aleatorios (tanto con diseños paralelos como cruzados) y estudios de intervención no aleatorios. Se excluyeron de nuestro análisis artículos duplicados, cartas, comentarios, revisiones, metaanálisis, estudios que contienen datos incompletos, incorrectos o inciertos, así como artículos que carecen de versiones de texto completo accesibles.

La selección de los estudios pasó por un proceso de dos fases que incluyeron la selección del título/resumen y del texto completo. En cada etapa, cuatro revisores independientes realizaron evaluaciones por duplicado y el acuerdo entre evaluadores se calculó utilizando la estadística Kappa. Antes de cada fase de selección, llevamos a cabo pruebas piloto utilizando una muestra aleatoria de estudios basada en nuestros resultados de búsqueda para estandarizar los criterios de los revisores. Esta prueba piloto continuó hasta que se alcanzó un índice Kappa de 0,70 o superior.

En la primera fase, los revisores examinaron los títulos y resúmenes de los estudios recuperados a través de nuestra estrategia de búsqueda, seleccionando los artículos elegibles según criterios de inclusión predefinidos. Cualquier decisión discordante durante esta fase progresó a la evaluación del texto completo, cuyo objetivo era maximizar la sensibilidad en la selección de estudios. Durante esta segunda fase, los desacuerdos entre los revisores se resolvieron mediante consenso. En los casos en los que no se pudo alcanzar el consenso, un tercer revisor experimentado actuó como árbitro. A lo largo del proceso, documentamos meticulosamente la cantidad de artículos incluidos, excluidos y los motivos de la exclusión.

#### Extracción de datos y evaluación de calidad

Nuestro equipo de revisores independientes, trabajando por duplicado, extrajo datos de todos los artículos elegibles mediante un formulario de extracción de datos basado en la web. Los datos recopilados incluyeron información general como el ámbito del estudio, título, detalles del autor, fuentes de financiación y año de publicación. Además, recopilamos información sobre las características iniciales del paciente, las características del edulcorante (nombre, cantidad, frecuencia, modo de administración) y otras variables clínicas pertinentes y relevantes para nuestro estudio.

Los desacuerdos que surgieron durante la extracción de datos se resolvieron mediante consenso. En los casos en los que el consenso seguía siendo difícil de alcanzar, un tercer revisor tomó la decisión final sobre la extracción de datos. Antes de comenzar la extracción de datos, los revisores realizaron una



prueba piloto, trabajando de forma independiente y por duplicado, para garantizar una extracción de datos uniforme y rigurosa.

Nuestros revisores evaluaron la calidad de los estudios seleccionados, trabajando por duplicado, utilizando herramientas adecuadas para diferentes diseños de estudio. Empleamos la herramienta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0) para ensayos clínicos, ROBINS-I para estudios de intervención no aleatorios y Newcastle-Ottawa para estudios observacionales. Cualquier desacuerdo en la evaluación de la calidad se resolvió mediante consenso y, si no se pudo llegar a un consenso, se consultó a un tercer revisor. También abordamos el sesgo de notificación mediante búsquedas en ClinicalTrials.gov y evaluando la presencia de notificación selectiva de resultados. Para determinar la calidad general de la evidencia para cada resultado, se utilizó el sistema de Calificación, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones (GRADE), con evaluaciones independientes realizadas por duplicado.

#### Métodos estadísticos

Cuando fue posible, se realizaron metanálisis para estimar los efectos de los edulcorantes sobre los resultados predefinidos. La heterogeneidad se evaluó mediante el estadístico Q y  $\tau^2$  para el modelo de efectos aleatorios, cuantificando la varianza entre estudios. La heterogeneidad se cuantificó adicionalmente utilizando la estadística  $I^2$ , con valores de  $I^2 \geq 50\%$  y  $P < 0,10$  que indican una heterogeneidad sustancial entre estudios. En presencia de heterogeneidad sustancial, se empleó una medida de efectos aleatorios. Por el contrario, en los casos de baja heterogeneidad, se aplicó un modelo de efectos

fijos a los resultados. Nuestros metanálisis se realizaron utilizando R (Versión 4.0) con R Studio (Versión 1.2.5001).

## CAPÍTULO V

### Resultados

#### Hb1Ac

Se agruparon cuatro ensayos controlados aleatorios (ECA) y dos ensayos de un solo grupo para el resultado de diferencia de medias de Hb1Ac. La DM estimada a partir de los ECA fue -0,35 (IC del 95 %, -0,68 - -0,03) con una varianza de heterogeneidad entre estudios de  $T^2 = 0$  e  $I^2 = 0$  %,  $p = 0,92$ . A partir de los ensayos de un solo grupo, la DM se estimó en -0,41 (IC del 95 %, -2,23 - 1,42,  $T^2 = 0$  e  $I^2 = 0$  %,  $p = 0,83$ )

#### Niveles séricos de insulina

Para este resultado se metaanalizaron cuatro brazos de 2 ECA diferentes. La DM fue 14,31 (IC del 95%: -19,36 - 47,98) con una heterogeneidad establecida en  $T^2 = 384,20$ ,  $I^2 = 60\%$ ,  $p = 0,04$ .

#### Peso corporal

Dos ECA fueron adecuados para el metaanálisis de la diferencia de medias del peso corporal. La DM agrupada fue -0,77 (IC del 95 %, -15,77 - 14,22) con una varianza entre estudios de  $T^2 = 0$  e  $I^2 = 0$  %,  $p = 0,93$ .

#### Triglicéridos

Cuatro ECA y dos ensayos de un solo grupo fueron adecuados para el metaanálisis. La DM calculada teniendo en cuenta los ECA fue -0,18 (IC del

95%: -13,91 - 13,55) con una varianza de heterogeneidad entre estudios de  $T2 = 0$  e  $I2 = 0\%$ ,  $p = 0,99$ . En los ensayos de un solo grupo, la DM fue -4,68 (IC del 95 %, -39,45 - 30,08,  $T2 = 0$  e  $I2 = 0\%$ ,  $p = 0,91$ )

#### Colesterol LDL

Se estimó que la DM del colesterol LDL fue -5,20 (IC del 95%: -13,61 - 3,20) a partir de 4 ECA con heterogeneidad calculada como  $T2 = 0$ ,  $I2 = 0\%$ ,  $p = 0,99$ . La estimación realizada a partir de 2 ensayos de un solo brazo arrojó una DM de -7,25 (IC del 95%: -41,91 - 27,47).

#### Colesterol HDL

Tres ECA informaron resultados de HDL, lo que resultó en una DM combinada de 4,53 (IC del 95 %, -3,26 - 12,31) con una heterogeneidad entre estudios de  $T2 = 0$ ,  $I2 = 0$ ,  $p = 0,89$ . Serum C-peptide

Se metaanalizaron cinco brazos de 4 ECA para este resultado, de los cuales se obtuvo una DM de 6,20 (IC del 95 %, 4,08 a 8,33). La heterogeneidad se estimó en  $T2 = < 0,0001$ ,  $I2 = 0$ ,  $p = 0,86$ .

#### Análisis de sensibilidad

Se repitieron los metaanálisis para cada resultado considerando un valor de  $r$  de 0,3. Las parcelas forestales correspondientes se pueden ver en el material complementario 2. Esta variación no afectó significativamente las estimaciones, que siguieron siendo imprecisas e insignificantes.

## CAPÍTULO VI

### DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática y metanálisis que tiene como objetivo evaluar los beneficios y daños de los edulcorantes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se han desarrollado estudios similares, sin embargo, estos no evalúan el efecto de estos agentes en la población deseada. Se analizaron múltiples variables metabólicas, sin embargo, no se demostraron cambios al comparar el uso de edulcorantes no calóricos frente a otros agentes.

En comparación con estudios realizados anteriormente, es importante que se evalúe a personas con diagnóstico de diabetes tipo 2, para poder orientar nuestro enfoque sobre su uso, así como el impacto en esta población específica (1). En revisiones anteriores en población general prácticamente no se ha determinado daño o beneficio claro en personas que consumen este tipo de aditivos, así mismo en el grupo de personas con diabetes tipo 2 el patrón es aparentemente el mismo sin presentar un impacto notorio en los resultados. de las variables mostradas en esta revisión (2).

Es importante entender las posibles oportunidades que representan los edulcorantes como aditivos alimentarios y conocer sus propiedades, así como el impacto en la salud que pueden tener a largo plazo, como lo sería en el grupo de pacientes con diabetes tipo 2 desde esta enfermedad es cada vez más prevalente en nuestro medio y es importante conocer los resultados que puede tener. Se considera que estudios con mayor población y duración serían

adecuados para establecer el impacto a medio y largo plazo.

Respecto a las implicaciones clínicas que demuestra este estudio es que no se demuestran daños ni beneficios, por lo que podríamos considerar con la información disponible que no existe daño con el uso de este agente en términos de comparación con otras intervenciones en la población. . Más allá de demostrar que no existen riesgos en el uso de estos agentes, es importante saber que no tendrán repercusiones en el metabolismo, habiéndose evaluado diferentes parámetros en los estudios. Es importante considerar que estos agentes no deben verse como una medida terapéutica para el control metabólico sino como una herramienta para reemplazar o reducir la ingesta calórica.

Entre los puntos fuertes del estudio está que se utilizan diferentes tipos de edulcorantes y se comparan con agentes de uso común, además de estar dirigido a una población específica para tratar de determinar el impacto en este grupo. Además, aunque estos estudios generalmente son de corta duración, se incluyó un estudio con una duración mayor que el promedio, lo que es útil para estimar el impacto en el mediano y largo plazo. Nos damos cuenta de que nuestro estudio tiene una serie de limitaciones importantes. Nuestros hallazgos se basan principalmente en estudios calificados con alto riesgo de sesgo debido a aspectos metodológicos, también la duración de los estudios evaluados durante un período de tiempo relativamente corto donde no podríamos estar obteniendo el resultado a largo plazo que nuestros pacientes pueden tener. Por otro lado tenemos que el número de personas incluidas en los estudios tiende a ser grupos pequeños y los edulcorantes evaluados no se comparan contra un

agente específico en todos los estudios, lo que podría generar disparidad entre la evaluación contra una sola sustancia en particular.

Este estudio sugiere que el uso de estas sustancias en primera instancia no representa un riesgo en términos de control metabólico, ni parecen tener un impacto negativo o representar un riesgo para la salud en términos de la información proporcionada. Es de suma importancia que se continúe con la evaluación a largo plazo para conocer el impacto que puedan tener en la salud y si su uso prolongado provoca algún riesgo o beneficio que aún no haya sido descrito.

## Capítulo VII

### Conclusión

Este estudio demuestra que no existen riesgos respecto al uso de edulcorantes no calóricos a corto y mediano plazo, ni tampoco se demuestra ningún beneficio en las variables evaluadas con el uso de este tipo de sustancias. Se requieren más estudios con mayor población y duración para estimar el impacto a largo plazo que podrían tener este tipo de sustancias en los pacientes.



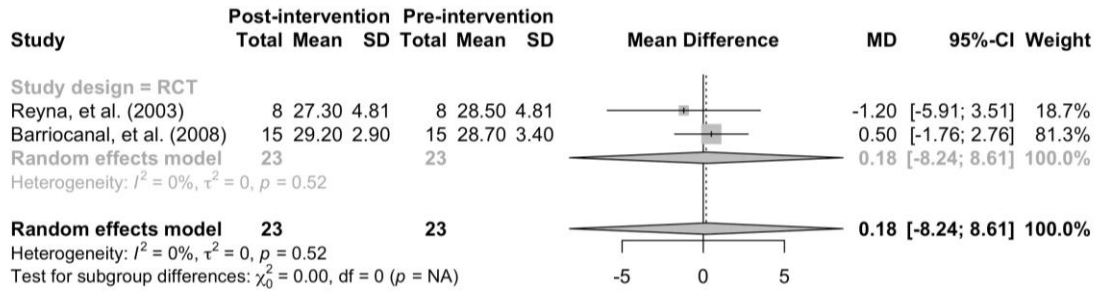
## CAPÍTULO VIII

### Tablas de contenido

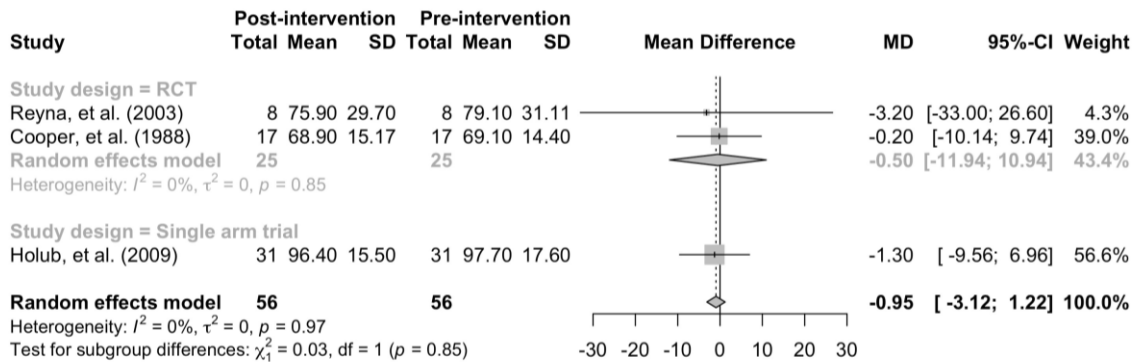
**Tabla 1. Características demográficas y características del estudio**

Author, year	Country	Type of study	N	Intervention	Duration of follow-up	Dose	Age (mean), years	Male (%)	Female (%)	FPG (mean), mg/dl	FPG (SD)	HbA1C (mean), %	HbA1C (SD)	BMI (mean), kg/m <sup>2</sup>	BMI (SD)	Additional interventions
Horwitz, et al. (1988)	United States of America	Non Blinded crossover RCT	10	Aspartame and saccharine	3 weeks	400 mg aspartame 135mg saccharin	57	50	50	200,61	74,88	-	-	-	-	Unsweetened beverage
Cooper, et al. (1988)	Australia	Non Blinded crossover RCT	17	Sucrose or saccharin and starch	6 weeks	28g sucrose 30 g starch Saccharin	-	-	-	160,33	93,67	9,1	1,5	26	3	Usual diet
Donner et al. (1999)	United States of America	Interventional non-randomized	8	D-tagatose	8 weeks	75g Tagatose	50	50	50	165	39,6	10,1	1,41	-	-	75 g glucose
Lee, et al. (2003)	United States of America	Parallel RCT	67	Sucralose	3 months	667 mg sucralose	57,2	63	37	174,74	2,5	-	-	31,6	5,56	Placebo
Reyna et al. (2003)	Venezuela	Nonblinded parallel RCT	8	Sucralose	4 weeks	Added to diet	-	100	0	95,1	8,2	8,1	0,28	28,5	4,81	Diet with a $\beta$ -glucans-containing fat replacer (Oxtrim)
Barric canal, et al (2008)	Paraguay	Double blind parallel RCT	15	Steviol glycoside	3 months	Steviol 250mg	-	-	-	151,2	54	6,8	1,2	28,7	3,4	Placebo
Maki, et al. (2008)	United States of America	RCT parallel	60	Rebaudioside A	16 weeks	Rebaudioside 1000mg	59,1	53,3	46,7	135,8	27,89	6,71	0,85	33,7	4,65	Placebo
Cicek, et al. (2009)	Turkey	Single arm trial	20	FibreCal (polydextrose, oligofructose)	14 weeks	20 g of polydextrose	54	0	100	173,3	18,9	7,5	1,2	32,2	2,9	Diet
Holub et al (2009)	Germany	Single arm trial	31	Isomalt	12 weeks	30g isomalt	56,1	58	42	174,4	36,02	7,4	0,8	33,69	4,64	Usual diet
Parimalavalli et al. (2011)	India	Non-randomized controlled trial	6	Steviol glycoside	90 days	2g stevia	-	0	100	104	15	-	-	-	-	Glucose and chappati
Brunner, et al. (2012)	Germany	Double blind parallel RCT	57	Isomaltulose	12 weeks	50g isomaltulose	60,6	65	35	142	29,2	7,5	1,2	29,9	4,2	50 g sucrose
Brown, et al. (2012)	United States of America	Non Blinded crossover RCT	10	Diet coke + water	-	250cc diet coke	17,9	10	90	-	-	7,4	1,8	35	6,8	Water
Olalde, et al. (2013)	México	RCT parallel	40	Diet coke	1 year	Diet coke 200 ml	49,3	20	80	137,75	-	-	-	30,5	4,305	Regular coke
Argyri et al. (2013)	Greece	Non-randomized controlled trial	70	Sucralose and dextrin	-	Sucralose	64,01	60	40	132,76	28,64	-	-	-	-	Regular ingredients
Wu, et al (2013)	Australia	Double blind parallel RCT	12	D-xylose + Placebo or D-xylose + Sitagliptina	-	50mg d-xylose 80mg sucralose	66,2	75	25	135,11	18,73	-	-	-	-	Placebo
Temizhan, et al. (2015)	Turquia	Single blind parallel RCT	8	Sucralose and Aspartame	-	72 mg aspartame 24 mg sucralose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Water
Angarita et al. 2017	Venezuela	Double blind crossover RCT	6	Sucralose	-	Fructose Sucralose	34,5	-	-	150	21,3	-	-	30,4	0,04	Glucose
Angarita, et al. (2019)	Venezuela & Chile	Double blind crossover RCT	23	Sucromalt Isomaltulose	-	Sucromalt Isomaltulose	56	56,25	43,75	-	-	6,97	0,8	30,8	1,04	Standard formula
Simoens, et al. (2022)	Belgica	Non Blinded crossover RCT	31	Rebaudioside A	-	Rebaudioside A	63,5	86,7	13,3	160,16	42,83	7,1	0,4	29,6	4,67	Placebo

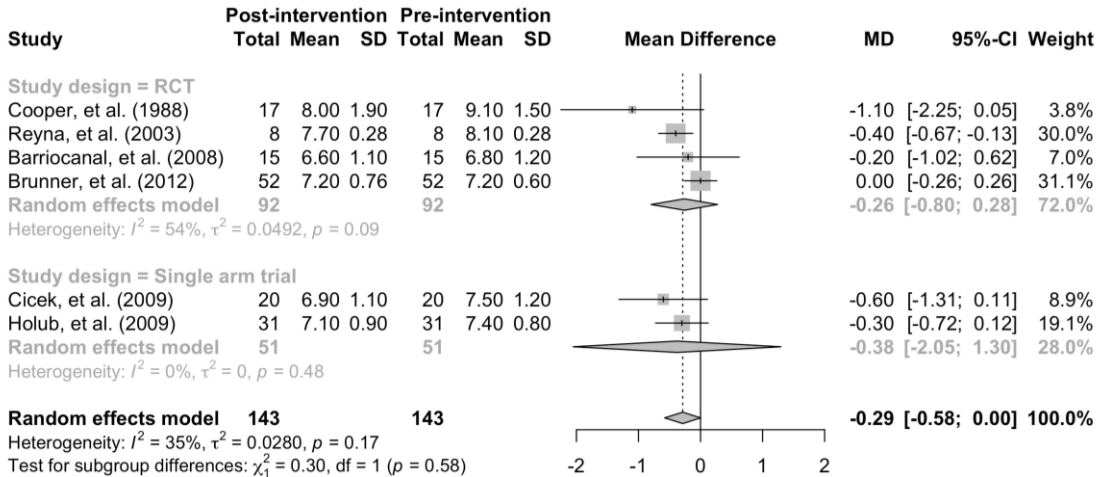
**Tabla 2. Resultados de evaluación IMC**



**Tabla 3. Resultados de evaluación de peso**

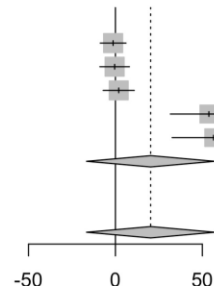


**Tabla 4. Resultados de evaluación de HbA1c**



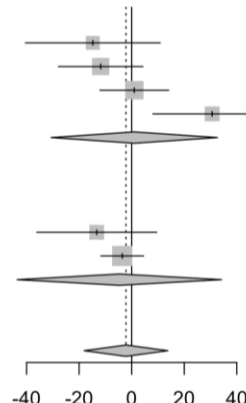
**Tabla 5. Resultados de evaluación de insulina**

Study	Post-intervention		Pre-intervention		Mean Difference	MD	95%-CI	Weight
	Total	Mean	SD	Total				
<b>Study design = RCT</b>								
Horwitz, et al. (1988)a	10	15.70	8.59	10	17.02	8.33	-1.32 [-8.74; 6.10]	21.2%
Horwitz, et al. (1988)b	10	17.53	9.99	10	17.97	9.41	-0.44 [-8.95; 8.07]	21.1%
Cooper, et al. (1988)	17	17.30	13.03	17	15.40	13.60	1.90 [-7.05; 10.85]	21.0%
Temizkan, et al. (2015)a	8	64.66	22.64	8	10.87	22.64	53.79 [31.60; 75.98]	18.6%
Temizkan, et al. (2015)b	8	70.10	24.35	8	13.59	24.35	56.51 [32.65; 80.37]	18.2%
<b>Random effects model</b>	<b>53</b>			<b>53</b>			<b>20.29 [-16.63; 57.21]</b>	<b>100.0%</b>
Heterogeneity: $I^2 = 90\%$ , $\tau^2 = 794.9276$ , $p < 0.01$								
<b>Random effects model 53 53</b>								
Heterogeneity: $I^2 = 90\%$ , $\tau^2 = 794.9276$ , $p < 0.01$								
Test for subgroup differences: $\chi^2_0 = 0.00$ , $df = 0$ ( $p = NA$ )								



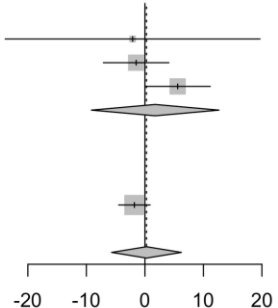
**Tabla 6. Resultados de evaluación de colesterol**

Study	Post-intervention		Pre-intervention		Mean Difference	MD	95%-CI	Weight
	Total	Mean	SD	Total				
<b>Study design = RCT</b>								
Reyna, et al (2003)	8	192.80	26.87	8	207.60	25.46	-14.80 [-40.45; 10.85]	11.2%
Barriocanal, et al. (2008)	15	175.10	21.60	15	186.90	23.30	-11.80 [-27.88; 4.28]	17.8%
Brunner, et al. (2012)	52	198.00	33.20	52	197.00	34.80	1.00 [-12.07; 14.07]	20.4%
Cooper, et al. (1988)	17	104.48	34.94	17	73.86	32.06	30.62 [ 8.08; 53.16]	13.0%
<b>Random effects model</b>	<b>92</b>			<b>92</b>			<b>0.99 [-30.66; 32.64]</b>	<b>62.3%</b>
Heterogeneity: $I^2 = 71\%$ , $\tau^2 = 271.0517$ , $p = 0.02$								
<b>Study design = Single arm trial</b>								
Cicek, et al. (2009)	20	203.70	36.10	20	217.00	37.50	-13.30 [-36.11; 9.51]	12.8%
Holub, et al. (2009)	31	88.27	14.41	31	91.87	18.01	-3.60 [-11.72; 4.52]	24.9%
<b>Random effects model</b>	<b>51</b>			<b>51</b>			<b>-4.69 [-43.63; 34.24]</b>	<b>37.7%</b>
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$ , $\tau^2 = 0$ , $p = 0.43$								
<b>Random effects model 143 143</b>								
Heterogeneity: $I^2 = 57\%$ , $\tau^2 = 108.5388$ , $p = 0.04$								
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 0.30$ , $df = 1$ ( $p = 0.59$ )								

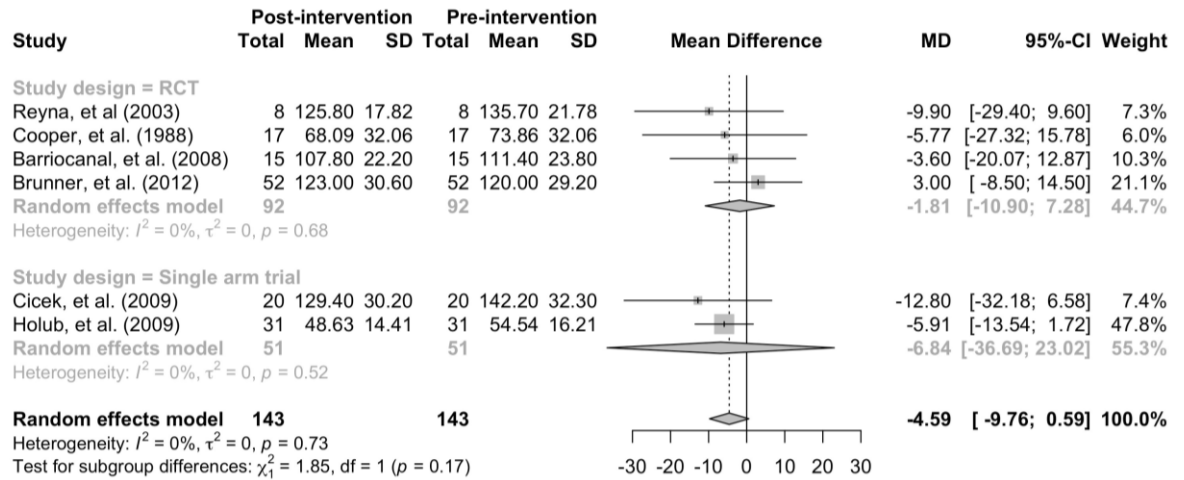


**Tabla 7. Resultados de evaluación de HDL**

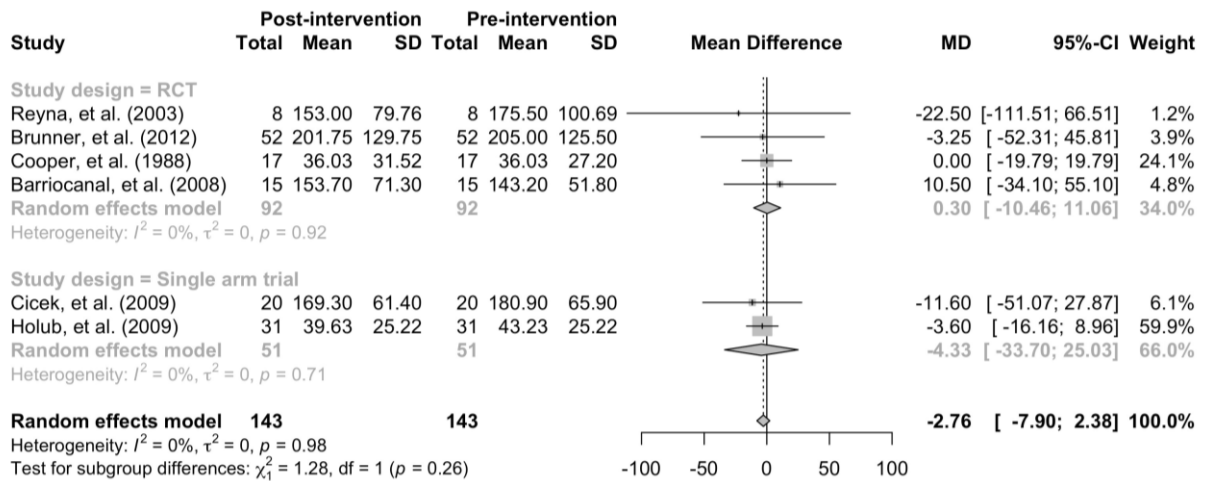
Study	Post-intervention		Pre-intervention		Mean Difference	MD	95%-CI	Weight
	Total	Mean	SD	Total				
<b>Study design = RCT</b>								
Barriocanal, et al. (2008)	15	42.50	6.70	15	44.60	42.50	-2.10 [-23.87; 19.67]	3.5%
Brunner, et al. (2012)	52	49.40	15.10	52	50.90	14.00	-1.50 [-7.10; 4.10]	26.9%
Reyna, et al (2003)	8	38.60	6.22	8	33.00	5.09	5.60 [ 0.03; 11.17]	27.0%
<b>Random effects model</b>	<b>75</b>			<b>75</b>			<b>1.76 [-9.15; 12.66]</b>	<b>57.4%</b>
Heterogeneity: $I^2 = 38\%$ , $\tau^2 = 13.0620$ , $p = 0.20$								
<b>Study design = Single arm trial</b>								
Holub, et al. (2009)	31	21.61	5.40	31	23.41	5.40	-1.80 [-4.49; 0.89]	42.6%
<b>Random effects model</b>	<b>106</b>			<b>106</b>			<b>0.27 [-5.69; 6.24]</b>	<b>100.0%</b>
Heterogeneity: $I^2 = 47\%$ , $\tau^2 = 8.9175$ , $p = 0.13$								
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 1.52$ , $df = 1$ ( $p = 0.22$ )								



**Tabla 8. Resultados de evaluación de LDL**



**Tabla 9. Resultados de evaluación de triglicéridos**



## CAPÍTULO IX

### Bibliografía

1. Fukuda, M., Terata, T., Tsuda, k., sugawara, m., kitatani, n., & seino, y. (2010). Aspartame-Acesulfame K-containing Low-Energy Erythritol Sweetener Markedly Suppresses Postprandial Hyperglycemia in Mild and Borderline Diabetics. *Food Science and Technology Research*, 16(5), 457–466. doi:10.3136/fstr.16.457
2. Ajami M, Seyfi M, Abdollah pouri Hosseini F, Naseri P, Velayati A, Mahmoudnia F, Zahedi M, Hajifaraji M. Effects of stevia on glycemic and lipid profile of type 2 diabetic patients: A randomized controlled trial. *Avicenna J Phytomed*, 2020; 10(2): 118-127.
3. Colagiuri S, Miller JJ, Edwards RA. Metabolic effects of adding sucrose and aspartame to the diet of subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 1989 Sep;50(3):474-8. doi: 10.1093/ajcn/50.3.474. PMID: 2672774.
4. Grotz VL, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamooh H, Trout JR, Pi-Sunyer FX. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc*. 2003 Dec;103(12):1607-12. doi: 10.1016/j.jada.2003.09.021. PMID: 14647086.
5. Nehrling JK, Kobe P, McLane MP, Olson RE, Kamath S, Horwitz DL. Aspartame use by persons with diabetes. *Diabetes Care*. 1985 Sep-Oct;8(5):415-7. doi: 10.2337/diacare.8.5.415. PMID: 3902420.
6. Toews, Ingrid; Lohner, Szimonetta; Küllenberg de Gaudry, Daniela; Sommer, Harriet; Meerpohl, Joerg J (2019). *Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies*. *BMJ*, (), k4718–. doi:10.1136/bmj.k4718
7. Lohner, S., Kuellenberg de Gaudry, D., Toews, I., Ferenci, T., & Meerpohl, J. J. (2020). *Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd012885.pub