

Artículo de Revisión / Review Article

La amarga realidad de los edulcorantes no nutritivos: desde una perspectiva global al contexto chileno

The bitter reality of non-nutritive sweeteners: a global perspective applied to the Chilean context

RESUMEN

Actualmente los edulcorantes no nutritivos (ENN) son ampliamente usados para endulzar los alimentos en reemplazo de los azúcares simples, con la ventaja de no aportar energía. A pesar de que en general no presentan efectos tóxicos, los estudios epidemiológicos no han podido evidenciar que su uso contribuya a mejorar la pérdida de peso, sino por el contrario, han revelado que los ENN pueden inducir alteraciones metabólicas como intolerancia a la glucosa. Estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que muchos ENN activan a receptores del sabor dulce no sólo en los botones gustativos, sino que también en los receptores presentes en tejidos como el adiposo y pancreático, interfiriendo con su función normal. Además, el consumo ENN se ha asociado a alteraciones de la composición de la microbiota intestinal que conducen a una respuesta inflamatoria de bajo grado. La nueva evidencia disponible sobre los ENN hace necesario evaluar el uso cada vez más intenso de los ENN en Chile. Debido a que el gusto exacerbado por el sabor dulce que cultivamos desde la infancia es un potente catalizador del uso de ENN, proponemos que una oportuna educación del sentido del gusto puede contribuir a mejorar las elecciones alimentarias.

Palabras clave: Edulcorantes no nutritivos; Diabetes; Intolerancia a la glucosa; Obesidad; Sabor dulce.

ABSTRACT

Currently, non-nutritive sweeteners (NNS) are widely used to sweeten foods instead of simple sugars, as they possess the advantage of not contributing to energy intake. Although they do not present toxic effects in general, epidemiological studies have not been able to show benefits when they are used in weight loss programs. However, they could induce metabolic alterations such as glucose intolerance. *In vivo* and *in vitro* studies have shown that many NNSs activate sweet taste receptors not only in the taste buds, but also in receptors present in adipose and pancreatic tissues, interfering with their normal function. In addition, NNS consumption has been associated with an alteration in the composition of the gut microbiota that leads to a low-grade inflammatory response. Due to the wide use

Marcelo Villagrán^{1*}, Fabián Lanuza², Fredy Díaz³, María Adela Martínez-Sanguinetti³, Fanny Petermann-Rocha^{4,5}, Claudia Troncoso-Pantoja⁶, Ana María Leiva⁷, Lorena Mardones¹, Carlos Celis-Morales^{4,8}.

1. Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile.
2. Departamento de Pediatría y Cirugía infantil. Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.
3. Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
4. BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, Institute of Cardiovascular and Medical Science, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom.
5. Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow UK.
6. Departamento de Salud Pública, CIEDE-UCSC, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile.
7. Instituto de Anatomía, Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
8. Centro de Investigación en Fisiología del Ejercicio - CIFE, Universidad Mayor. Santiago, Chile.

*Dirigir correspondencia a: Dr. Marcelo Villagrán. Departamento de Ciencias Básicas Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Alonso de Ribera 2850. Concepción. Chile. Teléfono: 412345814 Email: marcelo.villagran@ucsc.cl

Este trabajo fue recibido el 21 de enero de 2019.
Aceptado con modificaciones: 30 de abril de 2019.
Aceptado para ser publicado: 06 de agosto de 2019.

of NNS in Chile, it is necessary to evaluate the potential health effects of using NNS in the Chilean population. We propose that a timely education of the sense of taste can contribute to moderating the preference for higher levels of sweet taste that humans develop in childhood, which could help to improve food choices.

Keywords: Diabetes; Glucose intolerance; Nonnutritive sweeteners; Obesity; Sweet taste.

INTRODUCCIÓN

Los edulcorantes no nutritivos (ENN) han surgido en las últimas décadas como una alternativa confiable para reemplazar los azúcares simples al momento de endulzar las comidas. Su gran ventaja es ofrecer este efecto sin el aporte energético (4 kcal por gramo) ni la brusca hiperglicemia postprandial inducida por los azúcares simples. El Reglamento Sanitario de los Alimentos de Chile ha establecido como ENN al acesulfamo de potasio, aspartame, ciclamato de sodio y sacarina (sus sales de sodio, potasio y calcio), sucralosa, neotamo, alitamo y glicósidos de esteviol (stevia); autorizando su utilización sólo en alimentos para regímenes de control de peso, libres, bajos o reducidos en calorías, azúcares y grasas¹ (Tabla 1).

En las últimas décadas, los ENN han sido ampliamente utilizados por la industria alimentaria y la población en general, con el fin de disminuir el aporte energético en respuesta a nuestro perfil epidemiológico y, recientemente, debido al impulso derivado de la nueva legislación asociada al etiquetado nutricional en nuestro país (Ley 20.206)². Lo anterior ha generado una gran oferta y consumo de productos procesados que poseen ENN³, provocando un riesgoso acercamiento a los niveles de ingesta diaria admisible (IDA), es decir, la cantidad en miligramos de un ENN por kilogramo de peso corporal que puede ser ingerida diariamente sin consecuencias apreciables en la salud⁴ (en tabla 1 se indican los valores de IDA para los ENN utilizados en Chile). A pesar que diversos estudios han demostrado que es difícil alcanzar la IDA⁵, existe preocupación acerca de los posibles efectos a largo plazo que tendrían estos edulcorantes⁶; como también, la falta de información (o dificultad) en la cuantificación de su ingesta debido a la combinación de productos que los contienen⁷.

Es por esto que el objetivo de esta revisión es examinar la utilización de ENN en etapas clave del curso de la vida en población chilena, desde su impacto en el perfil epidemiológico y las potenciales alteraciones metabólicas.

METODOLOGÍA

En este trabajo de actualización se consultaron las bases de datos PubMed, Web of Science y Scielo para obtener artículos en idiomas inglés o español buscando las palabras clave: “*Non nutritive edulcorants*” y “*Glucose intolerance*”. Se revisaron artículos publicados desde el 2010 al presente, aunque excepcionalmente fueron citados algunos más antiguos debido a que aportan información relevante para el desarrollo de la revisión. Se priorizaron artículos de meta-análisis sobre los estudios originales, especialmente en los estudios de tipo epidemiológicos.

Estudios Epidemiológicos de ENN

Los estudios toxicológicos han revelado que los ENN, en general, están libres de efectos teratogénicos y tumorales, si su consumo es inferior a la IDA⁸. Sin embargo, en los años 80 se reportó por primera vez un efecto paradójico de aumento de peso corporal en consumidores de aspartame⁹. Posteriormente, numerosos trabajos han analizado la asociación entre el consumo de ENN con alteraciones metabólicas, enfermedades cardiovasculares y obesidad, los cuales han mostrado resultados que sugieren efectos deletéreos sobre la salud^{10,11,12}.

Una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó 7 estudios de intervención randomizado (1.003 participantes con una duración promedio de intervención de 6 meses) y 30 estudios de corte prospectivos (405.907 participantes con un promedio de seguimiento de 10 años), reportó

Tabla 1. Características de los edulcorantes no nutritivos (ENN) utilizados en Chile.

Edulcorantes No Nutritivos	Año descubrimiento	Poder Edulcorante	IDA (FDA) mg/kg	IDA(EFSA) mg/kg	RSA* mg/kg
Sacarina	1887	300	5	15	0-5
Ciclamato de sodio	1937	30-50	No aprobado	7	0-7
Aspartamo	1969	200	50	40	0-40
Sucralosa	1976	600	15	15	0-15
Acesulfamo K	1967	200	15	9	0-15
Alitamo	1980	2000	No aprobado	1	0-1
Neotamo	1990	8000-13000	0.3	2	0-2
Glicósidos de esteviol (estevia)	1931	300	4	4	0-4

IDA: ingesta diaria admisible; FDA: Food and Drug Administration; EFSA: European Food Safety Authority; RSA: Reglamento Sanitario de los Alimentos, Chile. *recomendación FAO/OMS.

que en base a la evidencia entregada por los estudios de intervención, no existe asociación entre el consumo de ENN y niveles de adiposidad¹³. Sin embargo, la evidencia derivada de los estudios prospectivos sugiere que el consumo de ENN se asocia con un modesto incremento en los niveles de adiposidad¹³. Otra revisión sistemática encontró una asociación débil, pero significativa entre consumo de ENN y obesidad en niños, sin identificar asociación con circunferencia de cintura ni porcentaje de masa grasa¹⁴.

Por lo tanto y tomando en cuenta los resultados de estudios de intervención, la actual evidencia no justifica el uso de ENN para el control de la malnutrición por exceso de peso debido a su nula asociación con disminución del índice de masa corporal (IMC) u otros marcadores de adiposidad. Por otro lado, las investigaciones que evalúan la asociación del ENN con alteraciones en la homeostasis de la glucosa han mostrado resultados contradictorios; algunos de ellos identifican una mejora de la regulación de la glicemia postprandial cuando los ENN son consumidos solos o en conjunto con carbohidratos¹⁵, mientras que otros estudios han asociado el consumo de ENN con un aumento en la intolerancia a la glucosa¹⁶. Lo anterior sugiere la necesidad de realizar nuevas investigaciones de mayor duración y calidad metodológica para determinar el real impacto del uso de ENN sobre el peso corporal y la salud metabólica¹⁷. Diversos estudios epidemiológicos han evidenciado la asociación entre el consumo de ENN con obesidad y enfermedades metabólicas, lo que ha sido frecuentemente atribuido a un efecto de causalidad reversa, es decir, debido al mayor consumo de ENN registrado entre los individuos con sobrepeso y enfermedades metabólicas ya existentes¹⁸, tal como se verifica en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES) donde el 54,9% de los obesos versus 34,9 % de los normopeso reportaron el consumo de al menos 1 alimento o bebida con ENN una vez cada dos días¹⁹. Al analizar los determinantes biológicos, psicológicos y sociales del consumo de ENN, se identifica que las principales motivaciones están relacionadas con el control del peso y el gusto por el sabor dulce²⁰.

Efecto directo de los ENN en modelos *in vivo* e *in vitro*

En un enfoque complementario a los estudios epidemiológicos, numerosos trabajos han explorado el efecto directo de los ENN sobre humanos y en modelos de laboratorio como animales o líneas celulares¹⁰. Gracias al estricto control de variables que es posible lograr en este tipo de diseño experimental, los estudios de laboratorio y clínicos han permitido identificar causalidad directa en varias alteraciones inducidas por ENN en determinados tejidos^{21,22,23,24,25}. Sin embargo, la extrapolación a la situación real de consumo de ENN en los alimentos debe ser cuidadosa ya que en el individuo completo la interacción es más compleja, pudiendo existir diferencias en cuanto a la concentración efectiva alcanzada en los tejidos²⁶. En este sentido, es importante considerar el procesamiento completo que sufre el ENN desde que es ingerido hasta

su eliminación, y que incluye la absorción intestinal, la distribución a los tejidos, la metabolización y la excreción²⁶.

Los ENN son un grupo heterogéneo de compuestos que presenta diferencias importantes en cuanto a su farmacocinética, existiendo algunos que presentan absorción intestinal muy baja como la sucralosa (menor al 5%) y son eliminados inalterados en las heces²⁶. En estos ENN, serán muy significativas las interacciones que puedan ocurrir con elementos del tracto gastrointestinal, mientras que las interacciones con tejidos internos serán irrelevantes en el contexto del consumo de ENN en alimentos. La situación contraria ocurre con aquellos ENN que son absorbidos totalmente en el intestino y que no son metabolizados en el organismo, excretándose en su totalidad por vía urinaria. El acesulfame de potasio y la sacarina representan este tipo de comportamiento, observándose que el 98% del acesulfame y entre del 85% al 95% de la sacarina se excretan vía urinaria^{27,28}. Otros ENN, como el aspartame, no son absorbidos en el intestino pero sufren digestión por enzimas intestinales²⁹. En este caso, los productos de degradación como fenilalanina, aspartato y metanol ingresan y son distribuidos por la circulación a los tejidos para su metabolización, por lo que en este caso los posibles efectos del ENN estarán mediados por sus subproductos y no por el ENN mismo¹². Para aquellos ENN que ingresan a circulación, su eventual interacción con tejidos dependerá de su distribución específica, observando que en general habrá una fácil llegada a órganos bien irrigados, como hígado y riñón, pero será variable la entrada al sistema nervioso central o su paso a través la barrera placentaria²⁶. Respecto a esto último, se ha reportado que el acesulfame de potasio puede atravesar la placenta y aparecer en los tejidos fetales entre un 7% a un 33% de la concentración sanguínea materna, mientras que las concentraciones de sacarina en estos tejidos pueden incluso ser mayores que las encontradas en el plasma materno^{26,30,31}. En consideración a la heterogeneidad de los ENN, no es posible generalizar un determinado efecto observado *in vitro* para un ENN en particular.

A pesar de las notables diferencias observadas en el procesamiento del ENN en el organismo, ellos comparten la capacidad de estimular potentemente a los receptores del gusto localizados en los botones gustativos de la lengua, provocando un sabor intensamente dulce a bajas dosis¹⁰. A nivel molecular, los receptores del gusto corresponden a proteínas receptoras del sabor (T1R) del tipo receptores acoplados a proteína G. Particularmente para el gusto dulce, el receptor corresponde a un heterodímero de T1R2 y T1R3 (T1R2/T1R3), que al ser activado por unión a cualquier tipo de edulcorantes, provoca liberación de α -gustaducina que activa a la fosfolipasa C, conduciendo a la elevación de inositol trifosfato, calcio intracelular y despolarización, que finalmente permitirá la activación de neuronas aferentes³². Notablemente, los receptores del gusto no se encuentran localizados exclusivamente en los botones gustativos, sino que presentan expresión en numerosos tejidos extrasensoriales

como, óseo, intestinal, pancreático y adiposo^{33,34}. Por este motivo, numerosos estudios han explorado posibles efectos secundarios que los ENN pudieran ejercer sobre tejidos que expresan los receptores del gusto.

Potenciales mecanismos de inducción de intolerancia a la glucosa

Uno de los posibles mecanismos por los que los ENN pueden provocar alteraciones en el metabolismo glucídico es la alteración de la secreción hormonal en células que expresan el receptor T1R2/T1R3 para el sabor dulce, como células beta pancreáticas y enteroendocrinas en el intestino (Figura 1A). Inicialmente este efecto fue observado en modelos *in vitro*, de células beta pancreáticas (línea celular MIN6) o enteroendocrinas (línea celular GLUtag) en cultivo e incubadas con 50 mM de sucralosa o aspartame (0,02%), donde se detectó aumento de la secreción de la respectiva hormona en el sobrenadante (insulina o péptido similar a glucagón tipo 1 -GLP-1-, respectivamente)^{35,36}. Estos hallazgos iniciales llevaron a sospechar que los ENN podrían causar efectos análogos al ser ingeridos, por lo que se llevaron a cabo varios estudios clínicos randomizados que evaluaron el efecto de determinados ENN en la concentración plasmática de las hormonas insulina y GLP1 (Tabla 2). Los resultados de estos estudios fueron contradictorios, observando en algunos que los ENN inducen un aumento de hasta un 50% en la secreción de GLP1 e insulina^{24,25,37,38} y otros donde no hay efecto^{39,40,41}. Como se observa en la tabla 2, en general los estudios utilizan principalmente sucralosa ingerida en cantidades similares a las presentes en una bebida gaseosa dietética (aprox 400 ml al 0,02%); sin embargo, presentan importantes diferencias en cuanto a número de pacientes estudiados, estado nutricional de los pacientes, vehículo del ENN (agua/ agua carbonatada/ buffer salino), vía de ingestión y si se determinaron los niveles de hormona en ayunas o post-alimentación. Al respecto, resulta curioso que en el estudio que incluyó el mayor número de pacientes, se haya encontrado que la sucralosa en combinación con acesulfame de potasio (K) produzca inducción de GLP1 e insulina solamente cuando los ENN se ingieren en agua carbonatada y no en agua corriente²⁴. También es interesante notar que el efecto de los ENN sobre la secreción hormonal ocurre en individuos sanos pero no en diabéticos tipo 2³⁸.

Dado que la sucralosa presenta muy bajos niveles de absorción²⁶, parece poco probable que el efecto sobre la secreción de insulina este mediado por su acción directa sobre el tejido pancreático. Una alternativa más probable es que los efectos de la sucralosa sobre la secreción de insulina estén mediados por la acción sobre las células enteroendocrinas L que secretan el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), el cual estimula la síntesis de insulina⁴². Lamentablemente existen pocos trabajos *in vivo* donde se estudien aisladamente los ENN de alta absorción intestinal como acesulfame o sacarina, que tendrían la capacidad de actuar directamente sobre las células beta pancreáticas. Al respecto, un estudio realizado en ratones mostró una

inducción de insulina gatillada por ingesta de acesulfame y eritrol, pero usando concentraciones muy altas (4%)⁴³.

Por lo tanto, aunque no existe consenso sobre el efecto *in vivo* de los ENN sobre la secreción de hormonas que regulan el metabolismo glucídico, algunos ENN en condiciones particulares (por ejemplo en bebidas carbonatadas) podrían producir un aumento de GLP1 e insulina^{24,37,38}. Lo anterior es muy preocupante considerando que hiperinsulinemia es una condición que acompaña frecuentemente a la obesidad y síndrome metabólico y a largo plazo puede generar efectos adversos como hipertensión, síndrome de ovario poliquístico y diabetes mellitus tipo 2⁴⁴. Será importante el desarrollo de estudios de ingesta crónica de ENN para aclarar sus potenciales efectos secundarios en el metabolismo.

Un segundo mecanismo de alteración del metabolismo glucídico inducido por ENN es la alteración del microbioma intestinal (Figura 1B). Inicialmente el efecto de los ENN fue observado en ratones, en los que la ingestión de sacarina por 11 semanas en una dosis equivalente a la IDA en humanos (5 mg/kg) indujo cambios en la composición de la microbiota causando intolerancia a la glucosa, reflejada en una mayor hiperglicemia postprandial ante la misma sobrecarga de glucosa respecto a animales controles^{22,23}. Los cambios más importantes inducidos por los ENN en la microbiota intestinal fueron un aumento de la razón *firmicutes: bacteroidetes* y un incremento en *Lactobacilli spp.* En forma interesante, este mismo tipo de alteración del microbioma se ha observado en obesos y diabéticos tipo 2 respecto a individuos normales⁴⁵. La relación causal de la alteración de la microbiota como agente inductor de la intolerancia a la glucosa fue demostrado transplantando la microbiota alterada del ratón tratado con sucralosa, a un segundo animal que nunca había ingerido ENN, lo cual indujo intolerancia a la glucosa en este último²³. Respecto al mecanismo por el cual la alteración de la microbiota provoca trastornos en el metabolismo glucídico, se ha observado que la muerte bacteriana provoca liberación de lipopolisacáridos y metabolitos como ácidos grasos de cadena corta, los que son absorbidos en el intestino, provocando un proceso inflamatorio de bajo grado que resulta en desensibilización a la acción de la insulina, expresión alterada de los transportadores de glucosa, estrés oxidativo e inflamación del tejido adiposo¹⁰. Lo anterior se ve reflejado en la expresión aumentada de los marcadores inflamatorios iNOS (sintasa de óxido nítrico inducible) y MMP2 (metaloproteína de matriz extracelular tipo 2) en tejido hepático provocada por la disbiosis intestinal en ratones tratados con sucralosa o sacarina^{21,46}. Por lo tanto, los estudios en animales señalan claramente que los ENN producen una disbiosis intestinal que está relacionada con alteraciones metabólicas. Será importante confirmar en el futuro si estos efectos son observables también en humanos.

Los efectos de los ENN por los dos mecanismos antes mencionados pueden causar indirectamente un aumento del tejido adiposo debido a la acción lipogénica de la insulina o por alteraciones metabólicas inducidas por el

Tabla 2. Comparación de estudios del efecto de ENN sobre secreción hormonal.

Autor/año	Mediciones	N°	Tratamientos	Post	Efecto
Wu 2012	Glucosa, Insulina, GLP1 y GIP	10 Norm	Ingestión oral de 400 ml de agua con: 1) 40 g glucosa 2) 40 g TIM 3) 40g OMG 4) 60 mg sucralosa	Puré de papas	Sucralosa no eleva GLP1, GIP ni insulina
Ma 2009	Glucosa, Insulina GLP1 y GIP	7 Norm	500ml de infusión intragástrica con: 1) 50 g sacarosa en agua 2) 80 mg sucralosa en buffer salino 3) 800 mg sucralosa en buffer salino 4) Buffer salino control	Nada	Sucralosa no eleva GLP1, GIP ni insulina
Steinert 2011	GLP1, PYY y grelina	12 Norm	250 ml de Infusión intragástrica con: 1) Glucosa 50 g 2) Fructosa 25 g 3)Aspartame 169 mg 4) Acesulfame K 220 mg 5) Sucralosa 62 mg	Nada	Los ENN probados no elevan GLP1, PYY ni grelina
Wu 2013	Glucosa, Insulina y GLP1	10 Norm	Ingestión oral de 240 ml de agua con: 1) Sucralosa 52 mg 2) Acesulfame K 200 mg 3) Sucr/Ace K:46/26 mg	75 g glucosa	Los ENN probados no modifican los valores postcarga de GLP1 ni insulina
Sylvetsky 2016 (brazo 1 del estudio)	Glucosa, Insulina, Peptido C, GIP, GLP1	30 Norm	Ingestión de 355 mL de agua con: 1) Sucralosa 0 mg 2) Sucralosa 68 mg 3) Sucralosa 170 mg 4) Sucralosa 250 mg	75 g glucosa	Los ENN probados no modifican los valores postcarga de GLP1, GIP, peptido C, ni insulina
Sylvetsky 2016 (brazo 2 del estudio)	Glucosa, Insulina, Peptido C, GIP, GLP1	31 Norm	Ingestión de 355 ml de bebida gaseosa: 1) Gaseosa cola Sucr/Ace K : 68/41 mg 2) Gaseosa no cola Sucr/AceK/Aspt: 18/18/57 mg 3) Agua carbonatada Sucr/AceK : 68/42 mg	75 g glucosa	Los ENN probados aumentan los valores postcarga de GLP1 e insulina en un 20%
Brown 2009	Glucosa, Insulina, GLP1	22 Norm	Ingestión de 240 ml de bebida gaseosa: 1) Gaseosa cola Sucr/Ace K : 68/41 mg 2) Agua carbonatada	75 g glucosa	Gaseosa aumenta un 50% niveles de GLP1 postcarga y produce aumento no significativo de insulina
Brown 2012	Glucosa, GLP1, PYY, GIP, péptidoC	9 DM1 10 DM2 25 Norm	Ingestión de 240 ml de bebida gaseosa: 1) Gaseosa cola Sucr/Ace K : 68/41 mg 2) Agua carbonatada	75 g	Gaseosa aumenta un 43% los niveles de GLP1 en individuos con DM1 y normales, pero no en individuos con DM2.

...continuación tabla 2.

Autor/año	Medicaciones	Nº	Tratamientos	Post	Efecto
Tenishan 2015	Glucosa, insulina, GLP1 péptido C	8 DM2 8 Norm	Ingestión oral de 200 ml de agua con: 1) Aspart/sucral : 72/24 mg 2) Agua	75g	ENNs aumentan niveles de GLP1 postcarga en individuos normales pero no con DM2.

Norm: personas saludables. DM1/2: Diabetes Mellitus tipo 1/2. GLP-1: Péptido similar a glucagón tipo 1. GIP: Polipéptido inhibidor gástrico. Sucr: sucralosa. AceK: acesulfame de potasio. Asp: aspartame. OMG: oximetilglucosa. TIM: tagatosa e isomaltosa en mezcla. Post: Ingesta postratamiento.

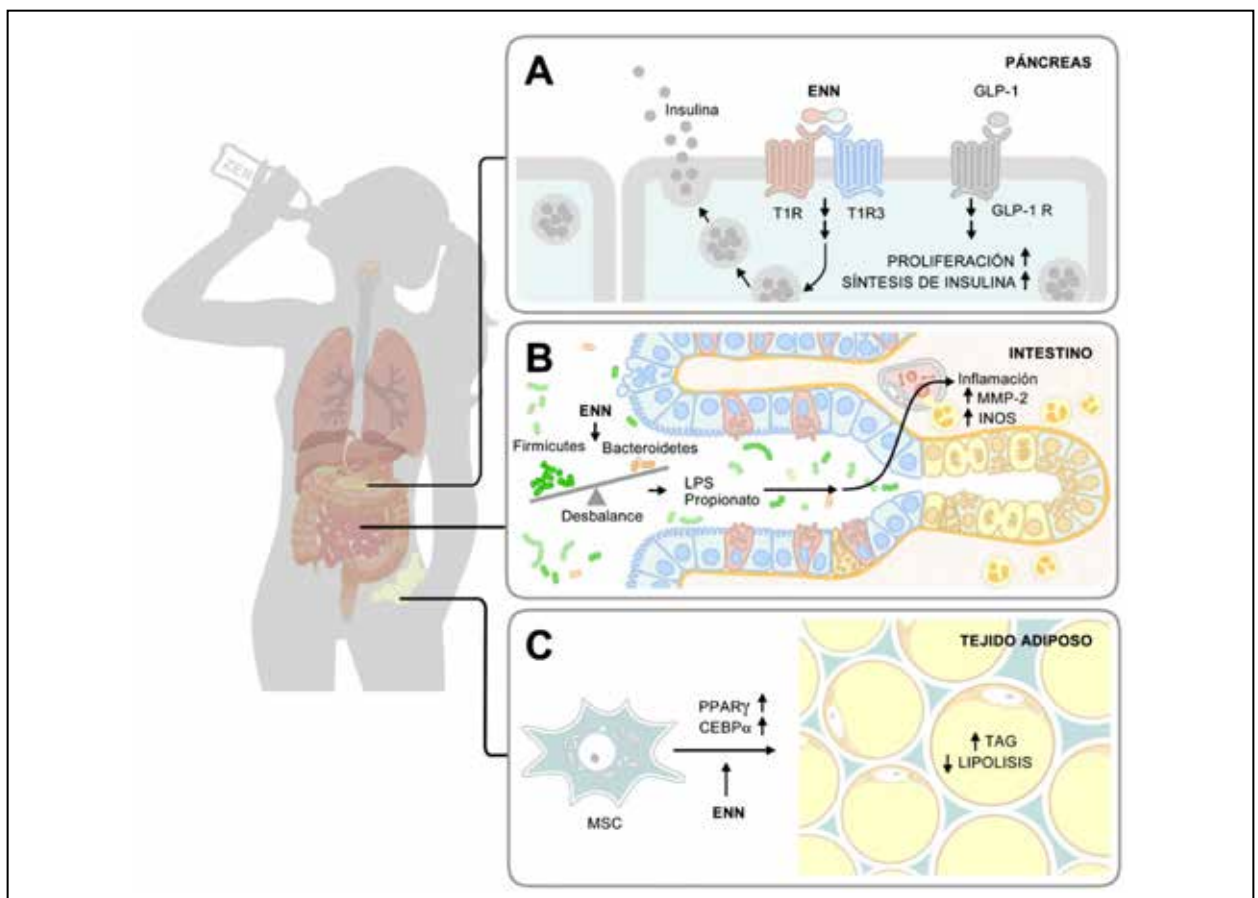


Figura 1: Mecanismos celulares de inducción de intolerancia a la glucosa por los ENNs. La evidencia en modelos animales y celulares postula, fundamentalmente, tres mecanismos de inducción de intolerancia a la glucosa a través de alteraciones en A: secreción de insulina por células beta pancreáticas, B: interacción de la microbiota intestinal con células intestinales, y C: diferenciación de adipocitos. Abreviaciones. ENN: edulcorantes no nutritivos; T1R: receptor gustativo tipo 1; MMP2: metaloproteínasa de matriz extracelular tipo 2; iNOS: sintasa de óxido nítrico inducible, MSC: célula madre mesenquimal; PPARγ: Receptor activado por proliferación de peroxisomas gamma; CEBPα: Proteína de unión a enhancer CCAAT alfa; TAG: tricacilglicéridos; LPS: lipopolisacárido.

microbioma, pero además de lo anterior, se han observado efectos directos de los ENN sobre la adipogénesis mediados por los receptores T1R2/T1R3 presentes en los adipocitos⁴⁷ (Figura 1C). En un estudio *in vitro* se observó el efecto de la sucralosa sobre la diferenciación de células troncales mesenquimales (MSC) a adipocitos. El tratamiento con sucralosa provocó el aumento de la expresión de PPAR- γ (Receptor activado por proliferación de peroxisomas - gama) y CEBP- α (Proteína de unión a enhancer CCAAT - alfa), factores de transcripción que dirigen el programa de diferenciación adipogénica, además de inducción genes proinflamatorios y antioxidantes^{11,48}. Sin embargo, Masubuchi et al. reportaron evidencia en el sentido contrario, indicando que la sucralosa y sacarina inhiben la adipogénesis a partir de preadipocitos⁴⁹. A pesar de esta evidencia aparentemente contrapuesta, parece ser claro que los ENN interfieren en la adipogénesis a través de su interacción con los receptores T1R2/T1R3 del adipocito. Será importante poder contar en el futuro con investigaciones que estudien si este efecto sobre la adipogénesis ocurre *in vivo*.

Apetito y saciedad

A las inquietudes y falta de evidencia respecto al real impacto de los ENN en los marcadores de adiposidad también se suma el efecto en el apetito y la saciedad¹⁴. Considerando que el apetito se relaciona a la aceptación de alimentos con un componente palatable y hedónico, el potente sabor dulce de los ENN podría favorecer un mayor apetito e ingesta energética^{50,51}. Un reciente artículo plantea 3 hipótesis sobre los edulcorantes: (1) que interrumpen el control aprendido de la ingesta de energía; (2) aumentan el deseo de un individuo por la dulzura; o (3) conducen a una compensación excesiva consciente por calorías ahorradas⁵². Sin embargo, esto sigue siendo controversial y requiere más evidencia científica.

Por otra parte, tenemos a la saciedad que se define como el estado de plenitud después de la ingesta de alimentos que inhibe el consumo hasta que el hambre regresa y la saciación como el acto de término de ingerir alimentos que está fuertemente influenciado por componentes sensoriales (sabor dulce en nuestro caso)⁵³. Los alimentos líquidos con ENN (donde más se encuentran) podrían tener una menor saciedad que los alimentos sólidos y adicionalmente aumentar el apetito⁵⁴.

En la actualidad se estudia si los ENN proporcionan una información errónea al sistema regulador de la ingesta. En este sentido un reciente estudio clínico observó que el consumo de sacarosa afectó las respuestas en las áreas del cerebro asociadas con el control cognitivo y condujo a una disminución de la ingesta de alimentos posterior, lo que indica un comportamiento compensatorio adecuado⁵⁵. En contraste, el consumo de ENN (ciclamato, acesulfame K y aspartamo) no alteró la ingesta espontánea de alimentos cuando se comparó con el agua, sino que alteró las respuestas cerebrales postprandiales a las señales visuales de los alimentos, más pronunciadas en el área prefrontal⁵⁵.

Lo anterior, evidencia que hay cambios en los patrones de respuesta cerebral en áreas del cerebro que son actores clave en la regulación de la ingesta de alimentos. En definitiva, el conjunto de la ingesta de alimentos y su composición, con el consumo de ENN de forma aguda y crónica tendría un rol importante en los procesos de apetito y saciedad.

Consumo de ENN en el embarazo y durante la infancia

El embarazo es una etapa crítica en el desarrollo humano y a pesar que el consumo de ENN está aprobado por la FDA, se aconseja consumirlos con moderación, puesto que hay estudios que evidencian el traspaso de sacarina, ciclamato y acesulfame de potasio a la placenta y líquido amniótico, pudiendo favorecer el consumo de productos dulces durante el periodo de gestación^{31,56}. Se debe considerar, además, que en esta etapa, los ENN se han asociado a mayor riesgo de parto prematuro⁵⁷ y malnutrición por exceso en los hijos⁵⁸. Si bien esta evidencia ha sido derivada de estudios observacionales, lo cual podría estar afectado por factores de confusión, realizar investigaciones de intervención que impliquen la suplementación de ENN en periodos de embarazo o lactancia no sería ético debido a un posible riesgo para la madre y el nonato.

El consumo de ENN en la etapa infantil sigue siendo controversial, debido a que la mayoría no son metabolizados y existe una aceptada seguridad toxicológica en su ingesta. Sin embargo, se plantea que podría existir un efecto perjudicial con los compuestos no metabolizados, específicamente en la microbiota intestinal²³. Adicionalmente, se debe considerar que este grupo etario tiene mayor ingesta de edulcorantes por kilogramo de peso corporal⁵⁹. En la actualidad, se recomienda que los niños no deberían consumir ENN antes de los dos años de edad y utilizar solo en casos clínicos que lo justifiquen como la obesidad infanto-juvenil⁶⁰. En definitiva, se postula que los ENN no son inocuos y el consumo crónico podría aumentar el consumo de alimentos dulces en etapas posteriores⁶¹. Se necesitan más estudios a largo plazo que evalúen los beneficios y riesgos de los ENN en esta etapa del ciclo vital.

Situación de ENN en Chile

La situación del consumo de edulcorantes en Chile ha sido abordada en diversos estudios. Un estudio realizado por Duran et al. en 2011, evidenció que todos los niños de 6 a 14 años que fueron encuestados consumían al menos un producto con ENN⁶². Un estudio que reclutó 571 adolescentes también demostró que el 95% de los estudiantes encuestados consumían ENN⁶³. Similares resultados obtuvieron Hamilton et al. en el año 2013, donde el 85% de los adultos y 75% de los niños consumían un producto con ENN⁶⁴. Cabe mencionar que la ingesta de ENN es alta en personas con malnutrición por exceso y las principales fuentes de consumo serían bebidas, jugos y yogures dietéticos^{62,64}. En un estudio multicéntrico en estudiantes universitarios (en el que participó Chile), se identificó que más del 80% de los sujetos consumían al menos un producto con ENN al día,

destacándose el aspartamo como el ENN de mayor consumo en todos los países estudiados⁶⁵. En este contexto, el alto consumo de ENN en nuestro país, tanto en niños como en adultos, es muy preocupante debido a los potenciales efectos adversos que ejercen estos sobre el metabolismo y la microbiota intestinal. Se debe considerar, además, que no es recomendable el consumo de ENN en niños menores de dos años de edad⁶⁰.

Comentarios finales

Ante este incierto panorama, nos parece necesario hacer esfuerzos para seguir reuniendo evidencia en torno a los efectos del consumo de edulcorantes en Chile mediante estudios que profundicen en la dosis de ENN que provoca efectos metabólicos, los efectos de los ENN en otros tejidos que expresan receptores del sabor dulce, en la farmacocinética/farmacodinámica de los ENN y en la identificación de poblaciones o individuos de mayor susceptibilidad a los efectos adversos de los ENN. La evidencia actual, tanto epidemiológica como de estudios mecanísticos basados en modelos experimentales, revela una nula mejoría de los marcadores de adiposidad en pacientes con malnutrición por exceso y una potencial inducción de intolerancia a la glucosa.

El sabor dulce ha sido desde hace algunas décadas un elemento sobrevalorado en la palatabilidad de los alimentos y preocupantemente está muy asociado a la comida festiva exageradamente dulce en los niños y a veces como medio de recompensa. Este tipo de alimentos de alto índice glicémico, además de ser altamente energéticos, generan bruscas alzas de glicemia postprandial y un efecto de hipoglicemia reactiva debido a la rápida inducción de la secreción de insulina⁶⁶. Debido a ello, la industria alimentaria se ha visto presionada a buscar alternativas para proporcionar sabor dulce sin los nocivos efectos de los azúcares simples y en respuesta a ello, actualmente contamos con una amplia batería de ENN para satisfacer nuestro gusto por el dulce. La nueva evidencia presentada en esta revisión nos da una voz de alerta sobre potenciales efectos secundarios de los ENN, por lo que el reemplazo del sabor dulce con ENN debería ser sometido a constante revisión a la luz de la nueva evidencia, en las comunidades de profesionales relacionados con la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles.

Un enfoque pobremente abordado en la prevención de la malnutrición por exceso es la educación del sentido del gusto a temprana edad, aprendiendo a reconocer, valorar y complementar los distintos tipos de sabores y evitar usar medidas exageradas. El enfoque imperante en los programas de prevención, como Elige Vivir Sano, es la reducción de la ingesta energética e incentivo de la actividad física. No obstante, no existen iniciativas para educar el sentido del gusto para evitar, por ejemplo, la tendencia a la exacerbación de los sabores dulce o salado. Por otro lado, el sabor umami parece poco conocido y subvalorado en nuestra población⁶⁷. Si bien es cierto,

desde el Ministerio de Salud se ha avanzado con la Ley del Etiquetado y los Sellos de Advertencia, creemos que también sería pertinente comenzar a identificar, de manera más visible, la presencia de ENN en los alimentos para evitar el consumo inadvertido de este tipo de productos. Por lo tanto, un camino razonable para conciliar la palatabilidad de los alimentos con la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles, podría ser la moderación de nuestra predilección por el sabor dulce. Lo anterior haría innecesario la adición de ENN, así como de un exceso de azúcares simples a los alimentos, contribuyendo a elegir alimentos más saludables.

REFERENCIAS

1. Ministry of Health of the Chilean Government. Sanitary regulation of food. Decree 977/96 (2016). Santiago, Chile, Ministry of Health, 2015; p. 140-159.
2. Rodríguez LP, Pizarro-Quevedo T. Law of Food Labelling and Advertising: Chile innovating in public nutrition once again. *Rev Chil Pediatr*. 2018; 89(5): 579-581.
3. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(2): 174-186.
4. Omaye S. Food and Nutritional Toxicology. CRC press, Boca Ratón, Estados Unidos, 2004.
5. Martyn DM, Nugent AP, McNulty BA, O'Reilly E, Tlustos C, Walton J, et al. Dietary intake of four artificial sweeteners by Irish pre-school children. *Food Addit Contam*. 2016; 33(4): 592-602 (Pt A).
6. Garcia-Almeida JM, Casado Fdez GM, Garcia Aleman J. A current and global review of sweeteners. *Regulatory aspects. Nutr Hosp*. 2013; 28 (Suppl 4): 17-31.
7. Swithers SE. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends Endocrinol Metab*. 2013; 24(9): 431-441.
8. Roberts A. The safety and regulatory process for low calorie sweeteners in the United States. *Physiol Behav*. 2016; 164(Pt B): 439-44.
9. Blundell JE, Hill AJ. Paradoxical effects of an intense sweetener (aspartame) on appetite. *Lancet*. 1986; 1(8489): 1092-1093.
10. 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).
11. Rother KI, Conway EM, Sylvestry AC. How non-nutritive sweeteners influence hormones and health. *Trends Endocrinol Metab*. 2018; 29(7): 455-467.
12. Choudhary AK, Pretorius E. Revisiting the safety of aspartame. *Nutr Rev*. 2017; 75(9): 718-730.
13. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ*. 2017; 189(28): E929-E939.
14. Karalexi MA, Mitrogiorgou M, Georgantzi GG, Papaevangelou V, Fessatou S. Non-nutritive sweeteners and metabolic health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2018; 197: 128-133 e2.
15. Tucker RM, Tan SY. Do non-nutritive sweeteners influence acute glucose homeostasis in humans? A systematic review. *Physiol Behav*. 2017; 182: 17-26.
16. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Cordova GX, Gomez

- Diaz RA, Vilchis Valentin D, Almeda-Valdes P. Effects of the non-nutritive sweeteners on glucose metabolism and appetite regulating hormones: Systematic review of observational prospective studies and clinical trials. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0161264.
17. Reid AE, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, Mann A, et al. Early exposure to nonnutritive sweeteners and long-term health: A systematic review. *Pediatrics*. 2016; 137(3): e20153603.
 18. Sievenpiper JL, Khan TA, Ha V, Viguioliuk E, Auyeung R. The importance of study design in the assessment of nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health. *CMAJ*. 2017; 189(46): E1424-E5.
 19. Malek AM, Hunt KJ, DellaValle DM, Greenberg D, St Peter JV, Marriott BP. Reported consumption of low-calorie sweetener in foods, beverages, and food and beverage additions by US adults. NHANES 2007-2012. *Curr Dev Nutr*. 2018; 2(9): nzy054.
 20. Visek AJ, Blake EF, Otterbein M, Chandran A, Sylvetsky AC. SWEET MAPS: A conceptualization of low-calorie sweetener consumption among young adults. *Curr Dev Nutr*. 2019; 3(4): nzy103.
 21. 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.
 22. Palmnas MS, 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.
 23. 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): 181-186.
 24. Sylvetsky AC, Brown RJ, Blau JE, Walter M, Rother KI. Hormonal responses to non-nutritive sweeteners in water and diet soda. *Nutr Metab (Lond)*. 2016; 13: 71.
 25. Temizkan S, Deyneli O, Yasar M, Arpa M, Gunes M, Yazici D, et al. Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2015; 69(2): 162-166.
 26. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev*. 2016; 74(11): 670-689.
 27. Klug C, von Rymon Lipinski G-W. Acesulfame Potassium. 4th edition ed. Nabors OB, editor: CRC Press; 2012.
 28. Pearson R. Saccharin. CRC Press, Boca Raton, Estados Unidos, 2012: 147-165.
 29. Butchko H, Stargel W., Comer P., Mayhew D., Andress S. Aspartame. 4th edition ed. Nabors OB, editor: CRC Press; 2012.
 30. Sweatman TW, Renwick AG. Tissue levels of saccharin in the rat during two-generation feeding studies. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1982; 62(3): 465-473.
 31. Zhang GH, Chen ML, Liu SS, Zhan YH, Quan Y, Qin YM, et al. Effects of mother's dietary exposure to acesulfame-K in pregnancy or lactation on the adult offspring's sweet preference. *Chem Senses*. 2011; 36(9): 763-770.
 32. Chaudhari N, Roper SD. The cell biology of taste. *J Cell Biol*. 2010; 190(3): 285-296.
 33. Laffitte A, Neiers F, Briand L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014; 17(4): 379-385.
 34. Meyer-Gerspach AC, Wolnerhanssen B, Beglinger C. Gut sweet taste receptors and their role in metabolism. *Front Horm Res*. 2014; 42: 123-133.
 35. Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KS, Ilegems E, Daly K, et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(38): 15075-1580.
 36. Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, Hara A, Mogami H, Nikolaev VO, et al. Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta-cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. *PLoS One*. 2009; 4(4): e5106.
 37. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care*. 2009; 32(12): 2184-2186.
 38. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35(5): 959-964.
 39. Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009; 296(4): G735-G739.
 40. Steinert RE, Frey F, Topfer A, Drewe J, Beglinger C. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr*. 2011; 105(9): 1320-1328.
 41. Wu T, Bound MJ, Standfield SD, Bellon M, Young RL, Jones KL, et al. Artificial sweeteners have no effect on gastric emptying, glucagon-like peptide-1, or glycemia after oral glucose in healthy humans. *Diabetes Care*. 2013; 36(12): e202-203.
 42. Lebrun LJ, Lenaerts K, Kiers D, Pais de Barros JP, Le Guern N, Plesnik J, et al. Enteroendocrine L cells sense LPS after gut barrier injury to enhance GLP-1 Secretion. *Cell Rep*. 2017; 21(5): 1160-1168.
 43. Mitsuomi K, Masaki T, Shimasaki T, Gotoh K, Chiba S, Kakuma T, et al. Effects of a nonnutritive sweetener on body adiposity and energy metabolism in mice with diet-induced obesity. *Metabolism*. 2014; 63(1): 69-78.
 44. Rojas J, Chavez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejias J, et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiological labyrinth. *Int J Reprod Med*. 2014; 2014: 719050.
 45. Ganesan K, Chung SK, Vanamala J, Xu B. Causal relationship between diet-induced gut microbiota changes and diabetes: A novel strategy to transplant *Faecalibacterium prausnitzii* in preventing diabetes. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(12). pii: E3720. doi: 10.3390/ijms19123720.
 46. Bian X, Tu P, Chi L, Gao B, Ru H, Lu K. Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food Chem Toxicol*. 2017;107(Pt B): 530-539.
 47. Masubuchi Y, Nakagawa Y, Ma J, Sasaki T, Kitamura T, Yamamoto Y, et al. A novel regulatory function of sweet taste-sensing receptor in adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells. *PLoS One*. 2013; 8(1): e54500.
 48. Sen S, et al. Sucralose promotes increased fat accumulation in cultured human adipose tissue derived mesenchymal stem cells. *Endocrine Society's 97th Annual Meeting and Expo*; 2015: Endocrine Society.
 49. Masubuchi Y, Nakagawa Y, Medina J, Nagasawa M, Kojima I, Rasenick MM, et al. T1R3 homomeric sweet taste receptor

- regulates adipogenesis through Galphas-mediated microtubules disassembly and Rho activation in 3T3-L1 cells. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0176841.
50. Bloomgarden ZT. Nonnutritive sweeteners, fructose, and other aspects of diet. *Diabetes Care*. 2011; 34(5): e46-51.
 51. Casperson SL, Johnson L, Roemmich JN. The relative reinforcing value of sweet versus savory snack foods after consumption of sugar- or non-nutritive sweetened beverages. *Appetite*. 2017; 112: 143-149.
 52. Rogers PJ. The role of low-calorie sweeteners in the prevention and management of overweight and obesity: evidence v. conjecture. *Proc Nutr Soc*. 2018; 77(3): 230-238.
 53. García-Flores C, Martínez Moreno, AG., Beltrán Miranda CP. Satiating and satiety in the regulation of energy intake. *Rev Med Chil* 2017; 145(9).
 54. Bellisle F, Drewnowski A, Anderson GH, Westerterp-Plantenga M, Martin CK. Sweetness, satiation, and satiety. *J Nutr*. 2012; 142(6): 1149S-1154S.
 55. Creze C, Candal L, Cros J, Knebel JF, Seyssel K, Stefanoni N, et al. The impact of caloric and non-caloric sweeteners on food intake and brain responses to food: A randomized crossover controlled trial in healthy humans. *Nutrients*. 2018; 10(5).
 56. Bravo E, Cabello JF, Arias C, Paredo P, Castro G, Hamilton V, Campo K, Cornejo V. What should the paediatrician know about hyperphenylalaninaemia? *Rev Chil Pediatr* 2015; 86(3): 8.
 57. Halldorsson TI, Strom M, Petersen SB, Olsen SF. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(3): 626-633.
 58. Zhu Y, Olsen SF, Mendola P, Halldorsson TI, Rawal S, Hinkle SN, et al. Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy, and offspring growth through 7 years of age: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2017; 46(5): 1499-1508.
 59. Qurrat ul A, Khan SA. Artificial sweeteners: safe or unsafe? *J Pak Med Assoc*. 2015; 65(2): 225-227.
 60. Fitch C, Keim KS, Academy of N, Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. 2012; 112(5): 739-758.
 61. Duran Aguero S, Angarita Davila L, Escobar Contreras MC, Rojas Gomez D, de Assis Costa J. Noncaloric sweeteners in children: A controversial theme. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 4806534.
 62. Durán M, Silva L, Almonacid N., Berlanga Z., Rodriguez M. Niveles de ingesta diaria de edulcorantes no nutritivos en escolares de la región de Valparaíso. *Rev Chil Nutr*. 2011; 38: 9.
 63. Durán G, Haro P. Consumption of non-nutritive sweeteners and nutritional status in 10-16 year old students. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(3): 14.
 64. Hamilton VG E, Golusda C, Lera L, Cornejo V. Edulcorantes no nutritivos e ingesta diaria admisible en adultos y niños de peso normal y obesos de tres niveles socioeconómicos, y un grupo de diabéticos de la Región Metropolitana. *Rev Chil Nutr*. 2013; 40(2): 128.
 65. Durán S., Blanco ER, Rodríguez-Noel MDP, et al. Association between non-nutritive sweeteners and obesity risk among university students in Latin America. *Rev Med Chile*. 2015; 143(3): 73.
 66. Diabetes.co.uk. Reactive Hypoglycemia - Hypos After Eating 2018 [Available from: <https://www.diabetes.co.uk/reactive-hypoglycemia.html>].
 67. Kurihara K. Umami the fifth basic taste: History of studies on receptor mechanisms and role as a food flavor. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 189402.