



ADITIVOS ALIMENTARIOS

Inmaculada Mateos-Aparicio (coord.)

DEXTRA

Consulte la página www.dextraeditorial.com

Diseño cubierta: Álvaro Molina Rollano

© Inmaculada Mateos-Aparicio (coord.)

© Dextra Editorial S.L.
C/ Arroyo de Fontarrón, 271, 28010 Madrid
Teléfono: 91 773 37 10

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o por cualquier otro, sin la autorización expresa por escrito de Dextra Editorial S.L.

ISBN: 978-84-16898-18-3
Depósito Legal: M-13108-2017
Impreso en España-*Printed in Spain*

Aditivos Edulcorantes

Márcio Carochó, Patricia Morales e Isabel C.F.R. Ferreira

12.1. Introducción

El *poder edulcorante* es una de las propiedades más conocidas de los azúcares. Se determina en relación con la sacarosa, el azúcar de referencia (a una solución de 30 g/L a 20°C se le asigna un poder edulcorante igual a 1), y no depende únicamente de su concentración, sino también de la intensidad del sabor dulce. Se calcula mediante la determinación del umbral de percepción del sabor o por comparación con la sustancia de referencia (sacarosa). El umbral de reconocimiento de la sensación dulce es la concentración mínima del azúcar a la cual es posible percibir el sabor dulce (1-4 mM).

La intensidad del sabor dulce está condicionada a la solubilidad de la sustancia, de manera que, una vez solubilizada en la saliva, esta entra en contacto con el receptor. También depende de otros parámetros, como son la estructura del edulcorante, la temperatura, el pH, y de la presencia de otras sustancias que puedan interferir con los receptores del sabor. Con respecto a la estructura, la intensidad del sabor dulce suele disminuir a medida que aumenta el número de unidades de monosacáridos que conforme el edulcorante, siendo, por tanto, mucho menor en el caso de los oligosacáridos.

Si tenemos en cuenta a la sacarosa como sustancia de referencia (con valores de 1 o de 100, según la escala que se aplique), la sacarosa presenta un poder edulcorante (PE) superior a muchos otros azúcares sencillos, di- y oligosacáridos (Tabla 12.1), como la glucosa (PE = 0,7), galactosa (PE = 0,3) y rafinosa (PE = 0,2), entre otros. Mientras que la fructosa presenta un PE = 1,7, siendo superior la percepción del sabor dulce de la fructosa a temperaturas más bajas.

La percepción del sabor dulce se basa en la *teoría del sabor dulce*, propuesta por Shallenberger y Acree (Figura 12.1a), en la que se postula que la percepción del sabor dulce a través de los receptores de las papilas gustativas de la lengua, se debe a la existencia de un sistema donador/aceptor de protones, estableciéndose una estructura de AH/B/X entre el alimento y los receptores de las papilas gustativas. Donde A y B son átomos electronegativos (como el oxígeno o el nitrógeno), H es un átomo de hidrógeno unido por enlace covalente a un átomo "A" y "X" son grupos hidrófobos que son atraídos por grupos similares en el receptor gustativo, de modo que la estructura AH/B/X es la estructura tridimensional de las sustancias edulcorantes. Los receptores de las papilas gustativas están acoplados a proteínas G (T1R2 y T1R3), las cuales forman parte de la clase C (GPCR) de proteínas, y son estructuralmente parecidos a los receptores de glutamato metabotrópicos. La unión de las moléculas dulces con estructura AH/B/X con estos receptores tiene lugar mediante enlaces puentes de hidrógeno con carácter débilmente hidrófilo o de tipo hidrófobo. Dicha unión modifica la configuración del receptor "gusto sensible", de modo que se modifica la permeabilidad de la membrana en el entorno iónico, facilitando la entrada de sodio.

Tabla 12.1. Comparativa del poder edulcorante de diferentes sustancias "dulces"

Edulcorantes	Poder edulcorante
Advantame	37.000
Neotame	13.000
Neohesperidina DC	15.000
Aspartame	200
Sucralosa	100
Sacarina	100
Ciclamato	50
Fructosa	1,7
Miel	1,3
Sacarosa	1
Xilitol	0,95
Eritritol	0,8
Glucosa	0,7
Isomaltosa	0,6
Sorbitol	0,5
Maltosa	0,4
Lactitol	0,4
Galactosa	0,3
Rafinosa	0,2

Para que un compuesto tenga sabor dulce, la distancia entre A y B debe ser de, al menos, 0,25 a 0,40 nm. La sensación de sabor dulce también depende de la configuración de la molécula, ya que la sensación de dulzor se debe a los azúcares con configuración dextrógira y no levógira. Por ejemplo, algunos azúcares como la celobiosa son insípidos, mientras que la D-glucosa es dulce pero la L-glucosa tiene un leve sabor salado. La estructura «glucófora» tridimensional de la unión de la D-glucosa con el receptor, se caracteriza por el grupo hidroxilo del C4 (función AH) y el oxígeno en el C3 (función B) que, junto con el grupo hidroxilo del C6, se unirá al receptor gustativo mediante puentes de hidrógeno (Figura 12.1b).

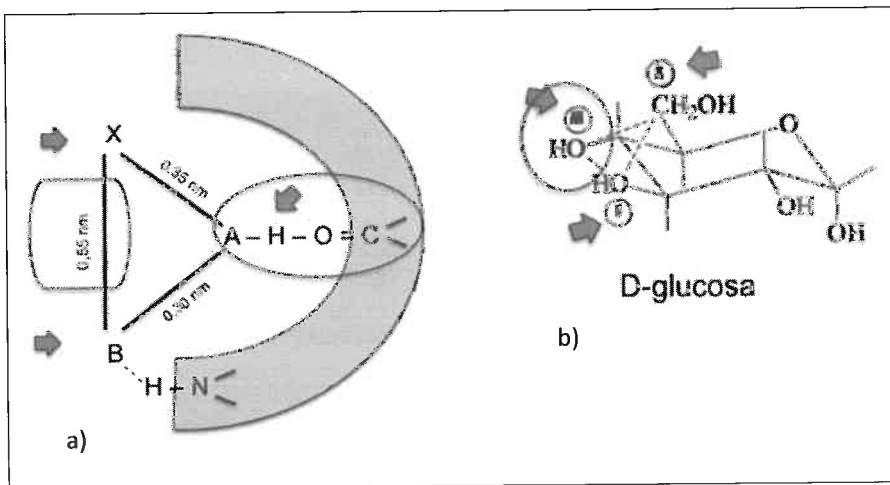


Figura 12.1.- Teoría del sabor dulce (hipótesis de Shallenberger y Acree).

La activación de estos receptores mediante sustancias edulcorantes libera ATP que, a su vez, activa las neuronas eferentes responsables de transmitir la señal al cerebro. Las preferencias del sabor dulce están relacionadas con la edad de los individuos y también están influenciadas por la genética, raza, etnia, etc.

12.2. Clasificación, propiedades y papel de los edulcorantes en la alimentación

Los edulcorantes (aditivos o no) se pueden clasificar de diversas maneras, atendiendo a su valor nutritivo, poder edulcorante o incluso su método de obtención y/o procedencia, etc. Actualmente, la tendencia es dividirlos en dos grandes grupos: edulcorantes nutritivos frente a intensivos (Figura 12.2), o bien, edulcorantes naturales frente a sintéticos (Figura 12.3).

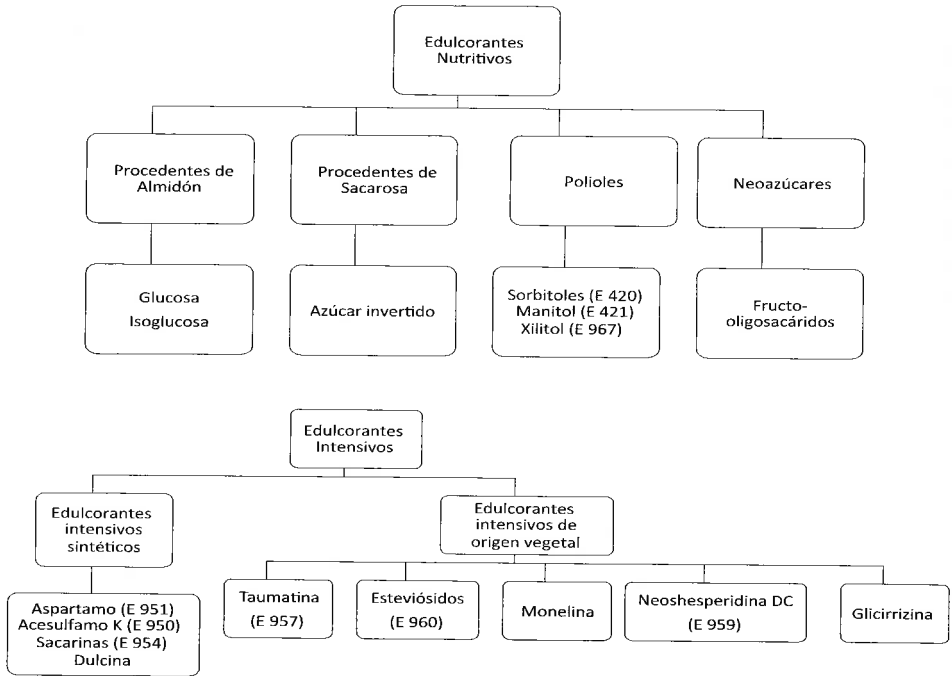


Figura 12.2. Clasificación de edulcorantes nutritivos e intensivos.

Según la primera clasificación (Figura 12.2), basada en la capacidad de algunos edulcorantes de aportar valor energético o no (edulcorantes nutritivos frente a intensivos), encontramos edulcorantes nutritivos que pueden ser aditivos o no. Todos ellos presentan un poder edulcorante similar y se caracterizan por su aporte calórico (aprox. 4 Kcal/100 g), a excepción de los polioles que tienen un valor calórico menor (entre 0,3 y 4 Kcal/100 g). En este grupo encontramos los azúcares simples y otros azúcares como el jarabe de maíz de alta fructosa, isomaltulosa y trehalosa, que no se considerarían aditivos según el Reglamento (CE) n.º 1333/2008; asimismo, en esta clasificación también se incluyen los polioles (aditivos con poder edulcorante) como son el eritritol, isomaltitol, lactilol, malitol, sorbitol, manitol, xilitol, etc. Por otro lado, el grupo de edulcorantes intensivos (Figura 12.2) se caracteriza por su bajo aporte calórico y elevado poder edulcorante, por lo que se suelen emplear en muy bajas concentraciones. En general no son cariogénicos y no afectan a la respuesta glucémica, por lo que se emplean frecuentemente en dietas bajas hipocalóricas, dietas para personas diabéticas, etc.

La otra clasificación empleada para agrupar a los edulcorantes (aditivos o no) atiende a su naturaleza y/o origen (Figura 12.3). En ella encontramos edulcorantes de origen natural (glucídicos y no glucídicos) y edulcorantes sintéticos.

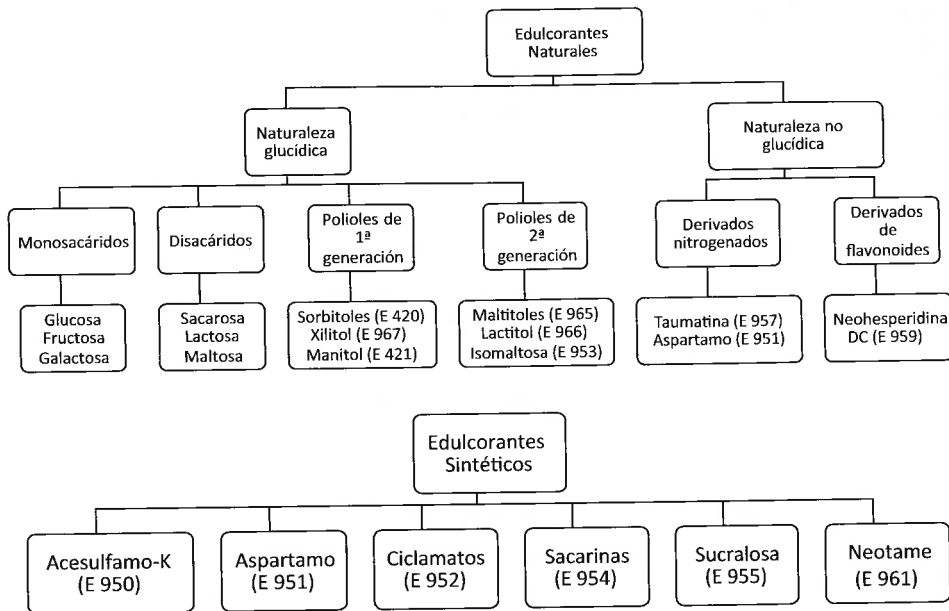


Figura 12.3. Clasificación de edulcorantes naturales y sintéticos.

La sacarosa es el disacárido considerado como el edulcorante por excelencia: empleando en forma de azúcar común o azúcar de mesa, está integrada por glucosa cuyo carbono aldehídico se une al cetónico de la fructosa, estableciendo un enlace $\beta(1,2)$ que impide su acción reductora y le confiere una estructura «glucófora» adecuada para unirse a los receptores de las papilas gustativas, dando lugar al sabor dulce característico de dicha molécula. Desde el punto de vista de la salud, desde hace tiempo se ha establecido la relación directa entre el consumo de este compuesto con un incremento en la prevalencia de la aparición de caries dentales. Esta enfermedad es el resultado del crecimiento de bacterias como *Streptococcus mutans* y *S. sanguis*, que utilizan este disacárido y lo transforman en ácido pirúvico, acético y láctico, agentes que disuelven el esmalte de los dientes, favoreciendo la colonización bacteriana. Por otro lado, la sacarosa (azúcar común), tras su consumo, se absorbe con gran rapidez incrementando los valores de glucemia, lo que provoca problemas en el sistema hormonal que lo regula, en pacientes con diabetes mellitus.

Por todo lo anteriormente mencionado, el papel de los aditivos edulcorantes en la salud y en la alimentación ha variado mucho a lo largo de los años, debido a la necesidad de obtener sustancias dulces diferentes del azúcar, con las que formular los alimentos de características organolépticas similares. El descubrimiento de los aditivos edulcorantes supuso un gran avance en la industria alimentaria ya que permitía elaborar alimentos dulces sin apenas aporte caló-

rico, siendo de vital importancia en alimentos destinados a dietas hipocalóricas y/o para diabéticos. En este último caso, los polioles, al igual que ocurre con la fructosa, permiten la metabolización de la glucosa independientemente de la insulina ya que, al entrar en las células hepáticas por acción de la fructoquinasa (enzima insulino independiente), permite la metabolización de la D-glucosa. Por otro lado, muchos de los aditivos edulcorantes anteriormente citados, no son cariogénicos, de modo que su consumo no favorece la formación de caries al no ser metabolizados por las bacterias presentes en la cavidad bucal.

Otros edulcorantes sintéticos ampliamente utilizados a nivel mundial son el aspartamo (E 951), los ciclamatos (E 952), el acesulfamo-K (E 950), la tagatosa (considerado como GRAS; su uso no está autorizado en la UE), la sucralosa (E 955) y, más recientemente, los glucósidos de esteviol (E 960).

12.3. Polioles. Clasificación, tipos y aplicaciones

Los polioles, o alcoholes polihídricos o polialcoholes, son compuestos que derivan de la hidrogenación de azúcares reductores, siendo característico de estos compuestos la presencia de un grupo alcohol en el lugar del grupo carbonilo de las fracciones de aldosa y cetosa de los monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Estos compuestos son estables al calor, cambios de pH y no intervienen en las reacciones de Maillard. Se pueden encontrar de forma natural en muchas frutas y hortalizas, siendo, en parte, responsables del sabor dulce de los mismos.

A nivel industrial, su producción comenzó en los años 20 del siglo xx con vista a solucionar problemas de salud derivados de un elevado consumo de azúcar. Hoy en día, los polioles son el grupo de edulcorantes más consumidos, debido a que no son cariogénicos, estimulan la salivación y son aptos para diabéticos porque no interfieren en el metabolismo de glucosa ni en los niveles de insulina, tal y como se ha comentado anteriormente. Por ello, son edulcorantes adecuados para productos "light" por su bajo aporte calórico y, además, muy usados en los productos aptos para diabéticos. El uso de los mismos no está permitido en alimentos destinados a la población infantil (niños menores de 1 año) ya que, debido a su acción laxante, puede derivar en diarreas severas comprometiendo su salud. Los polioles también se emplean, por su función tecnológica, como depresores de la actividad de agua ya que aumentan la presión osmótica. Evitan la evaporación del agua, y se usan como humectantes y, además, confieren textura, no intervienen en la reacción de Maillard, controlan la cristalización de azúcares, solubilizan saborizantes, etc. Siempre que se empleen con alguna de estas finalidades, diferentes a la de la edulcoración, podrán adicionarse sin límite de cantidad máxima (*Quantum satis*), mientras se sigan unas buenas prácticas de fabricación.

Los más utilizados en alimentación son los sorbitoles (E 420), manitol (E 421), isomaltosa (E 953), maltitoles (E 965), lactilol (E 966), xilitol (E 967) y eritritol (E 968), así como el arabitol y los hidrolizados de almidón hidrogenados (HSH); estos últimos no autorizados en la UE (Tabla 12.2).

Sorbitoles (E 420) y el manitol (E 421)

Los sorbitoles y el manitol, polioles isómeros entre sí, se emplean en alimentación desde los años 40 del siglo xx, obteniéndose a partir de jarabes de glucosa, azúcares invertidos y otros almidones hidrolizados. Su producción se basa en el proceso de hidrogenación catalítica de la glucosa y posterior purificación. La separación de los dos isómeros se realiza por diferencia de solubilidad en agua, caracterizándose los sorbitoles (E 420) por su gran higroscopicidad, en contraposición a la del manitol (E 421). El poder edulcorante del sorbitol es mayor que el del manitol (50-60% superior). El uso del manitol está condicionado por presentar una menor solubilidad que otros polioles y se suele usar como antiaglomerante, es decir, reduce la tendencia de las partículas de los alimentos a adherirse unas a otras. Las aplicaciones de estos polioles en alimentación se dan principalmente en productos horneados, caramelos, gomas de mascar, surimi, salchichas y refrescos.

Isomaltosa, isomaltitol o isomalt (E 953)

La isomaltosa, isomaltitol o isomalt es un poliol autorizado en la Unión Europea y en Estados Unidos. Este poliol se obtiene a partir de sacarosa por acción enzimática, transformándose a isomaltulosa y posterior hidrogenación de la misma. Es estable a altas temperaturas y presenta baja higroscopicidad. Tiene un poder edulcorante similar a los sorbitoles (E 420) (45-60 % respecto a sacarosa) y un valor calórico de 2 Kcal/g.

Lactitol (E 966)

El lactitol, estructuralmente, es un disacárido obtenido por hidrogenación a partir de la lactosa. Fue descubierto en 1920 y su uso está ampliamente extendido. Presenta un poder edulcorante limitado, por lo que se suele utilizar en combinación con otros edulcorantes intensivos como acesulfamo-K (E 950), aspartamo (E 951) y sucralosa (E 955). Tras su ingestión, se excreta sin apenas absorción (únicamente se absorbe un 2%) ni metabolización. Presenta una menor solubilidad que el xilitol (E 967) y los sorbitoles (E 420). Tiene un poder edulcorante de 30-40% y un valor calórico de 2 Kcal/g. Proporciona sensación de frescor. Se utiliza como agente de carga, es decir, se añade al alimento para aumentar su volumen sin contribuir significativamente a su valor calórico. También se emplea por sus propiedades no cariogénicas y como prebiótico. Sus prin-

cipales aplicaciones se dan en chocolate, productos horneados, goma de mascar, helados, etc.

Maltitoses (E 965)

Se obtienen del almidón líquido por la hidrólisis y posterior reducción e hidrogenación. Presenta un poder edulcorante correspondiente al 90% del de la sacarosa sin sabores residuales, no es cariogénico y es apto para diabéticos. Presenta una solubilidad e higroscopicidad muy similar a las de la sacarosa, de manera que es el sustituto elegido para la producción de chocolate sin azúcar añadido. Se digiere muy lentamente, fermentándose en el colon. Además de en chocolate, se emplea en caramelos, productos lácteos, productos horneados, y goma de mascar.

Xilitol (E 967)

Es un poliol de cinco carbonos obtenido a partir de hidrogenación de la xilosa. Fue sintetizado por primera vez en 1891 y presenta un poder edulcorante muy similar al de la sacarosa (aproximadamente de 95%), siendo el poliol más dulce de todos, seguido por los maltitoses (E 965). Su consumo aporta 2,4 Kcal/g. Las fuentes de obtención de este compuesto son principalmente la madera de abedul y otras maderas, cáscaras de almendra, mazorcas de maíz, paja y subproductos derivados de la producción de papel, y se puede encontrar en muchos frutos y vegetales. Parece que aumenta el flujo de saliva, lo que se traduce en una limpieza de los dientes, reduciendo por tanto el crecimiento bacteriano y la caries. Se emplea en la elaboración chicles, refrescos y productos horneados, entre otros.

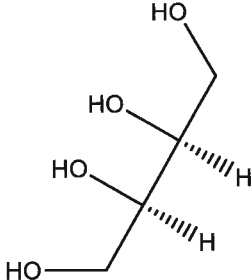
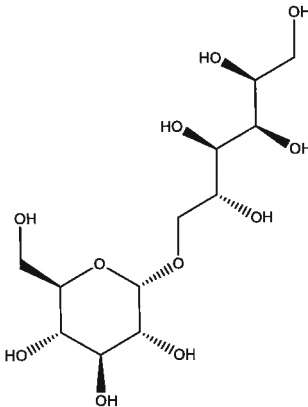
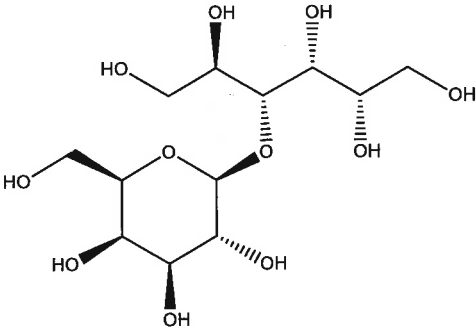
Eritritol (E 968)

El eritritol, un poliol que se utiliza tanto en Europa como en Estado Unidos, se encuentra de forma natural en algunas frutas (melón, uvas y peras), hortalizas, setas, algas y miel, pero su principal vía de obtención es industrial, a través de fermentación de levaduras. Fue descubierto en 1848 y, hoy en día, se emplea en multitud de productos alimenticios, como en alimentos horneados, revestimientos, glaseados, leches fermentadas, chocolate y gomas, entre otros. Presenta un poder edulcorante de 60 a 80% del de la sacarosa y un aporte calórico de 0,3 Kcal/g.

Hay otros polioles que no están autorizados en la Unión Europea, como es el caso del arabitol y los hidrolizados de almidón hidrogenado (HSH). Este último es una mezcla de polioles que pueden llegar a cubrir un 90% del poder edulcorante de sacarosa. En Estados Unidos están considerados como GRAS, pero en Europa no se permite su utilización como aditivo alimentario. El arabitol presenta una estructura química similar a la del sorbitol (con 6 átomos de carbono)

e industrialmente se obtienen por hidrogenación a partir de hidrolizados de almidón, que derivan de maltodextrinas, glucosa y maltosa. Además de actuar como edulcorantes, también se emplean por sus propiedades reológicas, mejorando la viscosidad, humedad, cristalización y rehidratación del alimento.

Tabla 12.2. Representación de los polioles más utilizados, su estructura y aporte calórico

Nombre	Estructura química	Aporte calórico
Eritritol E 968		0,3 Kcal/g
Isomaltosa E 953		2 Kcal/g
Lactitol E 966		2 Kcal/g

➤➤➤

Tabla 12.2. Continuación

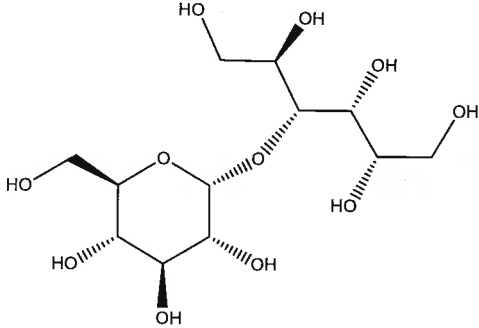
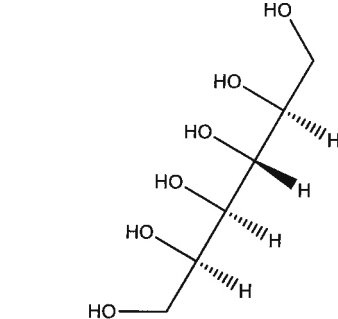
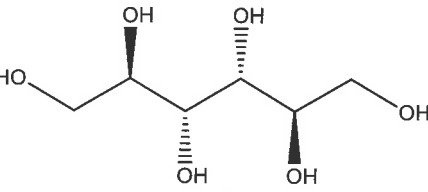
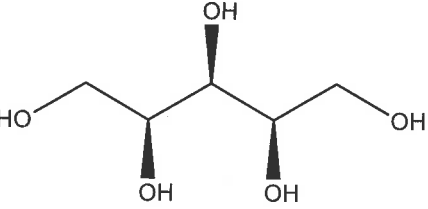
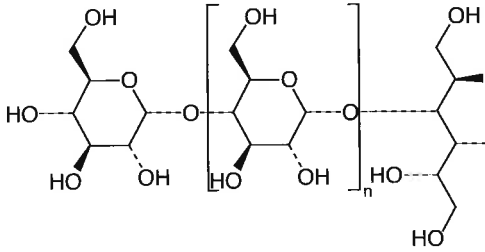
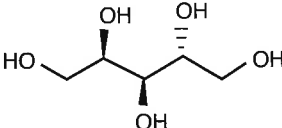
Nombre	Estructura química	Aporte calórico
Maltitoses E 965		2,1 Kcal/g
Sorbitoses E 420		4 Kcal/g
Manitol E 421		1,6 Kcal/g
Xilitol E 967		2,4 Kcal/g

Tabla 12.2. Continuación

Nombre	Estructura química	Aporte calórico
Hidrolizados de almidón hidrogenados		3 Kcal/g
Arabitol		0,2 Kcal/g

12.4. Edulcorantes intensivos. Clasificación: edulcorantes sintéticos y edulcorantes de origen vegetal

Los aditivos edulcorantes intensivos son aquellos que presentan un elevado poder edulcorante, muy superior al de la sacarosa, siendo necesario adicionarlos en muy baja concentración para obtener el dulzor deseado. Presentan un aporte calórico prácticamente insignificante o nulo. Como características generales, los edulcorantes intensivos son aptos para diabéticos, no son cariogénicos y no presentan ninguna función tecnológica que no sea la de edulcorar.

12.4.1. Edulcorantes intensivos sintéticos

De entre todos los edulcorantes intensivos sintéticos autorizados hoy en día, los más importantes y más comúnmente empleados por la industria alimentaria son el acesulfamo-K (E 950), el aspartamo (E 951), los ciclamatos (E 952), las sacarinas (E 954), la sucralosa (E 955) y el neotamo (E 961) (Tabla 12.3).

Acesulfamo K (E 950)

El acesulfamo-K corresponde a la sal potásica del acesulfamo. Fue descubierto en 1967 y, estructuralmente, pertenece a la clase de dióxidos dihidrooxatiazinonas. Se obtiene químicamente a partir del ácido sulfámico y diceteno, dando lugar al ácido acetoacetamido-N-sulfónico, que posteriormente se ciclará

en presencia de trióxido de azufre. En la actualidad es uno de los edulcorantes más empleados a nivel mundial, ya que no deja sabor residual y tiene un poder edulcorante 200 veces superior al de la sacarosa. Se puede utilizar combinado con otros edulcorantes intensivos como el aspartamo (E 951), los ciclamatos (E 952) y la sucralosa (E 955) para mejorar el sabor. Una vez ingerido apenas sufre metabolización, siendo su ingesta diaria admisible (IDA) de 15mg/kg de peso corporal. Se ha demostrado su inocuidad, a pesar de que los estudios realizados entre 1980 y 2000 indicaban su potencial toxicidad. Se emplea en bebidas, productos lácteos, productos horneados, cereales, dulces, confituras, mermeladas, conservas, frutas enlatadas, gomas de mascar y como edulcorante de mesa.

Aspartamo (E 951)

Fue descubierto en 1965, obtenido por combinación de los aminoácidos L-fenilalanina y el L-ácido aspártico por enlace metil éster. Es poco soluble en agua, inestable pH < 3 y > 6, de manera que no se puede utilizar en bebidas con pH bajos como los zumos. Es estable a la temperatura de la pasteurización a tiempos cortos. Presenta una estabilidad mayor que la de las sacarinas (E 954) y el acesulfamo-K (E 950). Tiene un sabor agradable sin regusto amargo, y la capacidad para potenciar el efecto de otros edulcorantes. Presenta un poder edulcorante de 180 a 200 veces superior a la sacarosa y no tiene sabor metálico o ácido como algunos otros edulcorantes. El aspartamo (E 951) se considera una fuente de fenilalanina, por lo que está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria, debido a que, una vez ingerido, se metaboliza a fenilalanina en el tracto digestivo; por otra parte, existen diferentes estudios que hacen referencia a las posibles alteraciones hepatocelulares del consumo prolongado de este edulcorante. El Reglamento (CE) n.º 1169/2011 obliga a reflejar en el etiquetado de todo aquel alimento que incluya este aditivo en su composición «contiene aspartamo (una fuente de fenilalanina)». Tiene una IDA de 40 mg/kg de peso corporal. Además, en los alimentos con pH superior a 6 el aspartamo puede transformarse en deacetopiperazina (compuesto carcinogénico). Se emplea en bebidas, yogures, bebidas lácteas, postres, alimentos horneados y otros.

Ciclamatos (E 952)

Los ciclamatos son uno de los ejemplos de discrepancia legislativa entre EE. UU. y UE. A pesar de que fue descubierto en 1937 en la Universidad de Illinois, su utilización como aditivo alimentario está prohibida en Estados Unidos debido a que diferentes estudios pusieron de manifiesto su potencial de toxicidad, al metabolizarse en el intestino a ciclohexamina (compuesto potencialmente carcinógeno); estudios posteriores indicaron que dicha metabolización solo tiene lugar en un pequeño porcentaje de la población objeto de estudio. Actualmente, el ciclamato sigue prohibido en EE. UU., mientras que está permitido su

uso (con limitaciones, IDA de 11 mg/Kg peso corporal) en la UE, tal y como viene reflejado en el Reglamento (UE) n.º 1129/2011. Este aditivo se obtiene químicamente a nivel industrial a través de la sulfonación de ciclohexilamina, y desde la prohibición de su uso en los Estados Unidos, los mayores productores son China, Indonesia, Taiwan y España. El ciclamato presenta un sabor dulce y ligeramente amargo, con un poder edulcorante de 35 a 50 veces superior a la sacarosa y un dulzor duradero, pero un regusto final desagradable a concentraciones normales, por lo que se suele combinar con otros edulcorantes intensivos. La combinación principal tiene lugar con las sacarinas (E 954), obteniéndose un mayor poder edulcorante y un buen sabor. Los alimentos donde está permitido su uso son los productos horneados, postres, alimentos procesados, bebidas, frutas enlatadas, gelatinas y como edulcorantes de mesa.

Sacarinas (E 954)

Fue el primer edulcorante intensivo sintético descubierto más potente que la sacarosa, en el año 1879. Hoy en día, se produce a gran escala y de modo industrial por el proceso de *Maumee*, en el cual el anhídrido ftálico se transforma a ácido antranílico, para posteriormente hacerlo reaccionar con ácido nitroso, dióxido de azufre, cloro y amonio. Se emplea su sal sódica porque presenta una mayor solubilidad en agua. Es estable a pH bajo y altas temperaturas, lo que la convierte en un edulcorante apto en procesos de elaboración y almacenamiento. Este edulcorante intensivo presenta un sabor dulce y ligeramente ácido, con un poder edulcorante 300 veces superior a la sacarosa. Suele combinarse con los ciclamatos (E 952) y el aspartamo (E 951). Presenta una IDA inferior a otros edulcorantes intensivos (5 mg/Kg peso corporal). En relación a la seguridad alimentaria de la sacarina, su utilización siempre ha suscitado cierta controversia. En 1977, Canadá prohibió la sacarina debido a la investigación en animales que relacionaba el uso de la sacarina con la aparición de cáncer. En el mismo año en EE. UU., la FDA consideró prohibir la sacarina, pero el Congreso intervino y decretó una moratoria y el requerimiento de colocar una etiqueta de advertencia en aquellos alimentos donde se adicione sacarina. Además, ordenó estudios adicionales sobre la seguridad de la sacarina como edulcorante. De manera que fue descubierto que la sacarina causa cáncer en ratas machos por un mecanismo que no se encuentra en humanos. Las dosis altas de sacarina hace que se forme un precipitado en la orina de las ratas. Este precipitado daña las células que recubren la vejiga ("citotoxicidad urotelial de la vejiga urinaria") y se forma un tumor cuando las células se regeneran ("hiperplasia generativa"). De acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), las sacarinas pasaron del grupo 2B (posible carcinógeno) al grupo 3 (no clasificable como carcinógeno) porque el mecanismo por el que se produce la evidencia de cáncer en animales no es relevante para los humanos debido a diferencias críticas entre especies. La FDA levantó la amenaza de una prohibición sobre la sacarina en 1991, sin embargo el Congreso de los EE. UU. no revocó el

requerimiento de advertencia en la etiqueta hasta 2001. En la actualidad se ha demostrado que su consumo es totalmente seguro, empleándose ampliamente a nivel mundial. Al igual que el acesulfamo-K (E 950), este edulcorante se elimina sin apenas metabolizarse. Sin embargo, atraviesa barrera placentaria y se puede secretar a través de la leche materna, por lo que su consumo está contraindicado en mujeres embarazadas y lactantes. Se utiliza sobre todo en bebidas, zumos de fruta, fruta procesada, gelatinas, mermeladas, coberturas, salsas, postres, gomas de mascar, así como edulcorante de mesa, entre otros.

Sucralosa (E 955)

Es uno de los edulcorantes intensivo de reciente descubrimiento (1970), obteniéndose industrialmente mediante la sustitución de los tres grupos hidroxilo en la sacarosa. La sucralosa es 750 veces más potente que la sacarosa y tiene una IDA igual a la sacarina (5 mg/kg peso corporal). La sucralosa no se metaboliza tras ser ingerida, pero su consumo en altas concentraciones puede inducir migrañas e promover irritación intestinal por inhibición de las bacterias colónicas. Las principales aplicaciones de este edulcorante en la industria alimentaria se dan en yogures, helados, frutas enlatadas, caramelos, galletas, bebidas, productos lácteos, productos horneados, gelatinas, mermeladas y gomas de mascar, entre otros.

Neotamo (E 961)

Es un edulcorante intensivo estructuralmente muy similar al aspartamo (E 951) (isómero), pero con un poder edulcorante mucho mayor, desde 7000 hasta 13000 veces superior al de la sacarosa. Presenta un sabor limpio, no metálico ni ácido como otros edulcorantes. Como la sucralosa (E 955), el neotamo (E 961) es producto de reciente descubrimiento (años 80) y se obtiene por síntesis a partir del aspartamo transformándose a 3,3-dimetilbutiraldeído. Como no presenta fenilalanina en su composición, su consumo es seguro para pacientes con fenilcetonuria y también es apto para diabéticos. Este edulcorante también se suele utilizar en sinergias con otros, empleándose en bebidas, bebidas lácteas, salsas y goma de mascar.

Advantame (E 969)

El advantame es un edulcorante intensivo de reciente aprobación (2013), obtenido por síntesis química a partir del aspartamo y la isovainillina. A pesar de que procede del aspartamo, presenta propiedades químicas muy diferentes a este, tales como el poder edulcorante (ciento o incluso miles de veces superior al de la sacarosa), necesitándose 50 veces menos cantidad de advantame que de aspartamo para obtener el mismo dulzor en bebidas. En julio de 2013, los

expertos de la EFSA concluyeron que este edulcorante y sus metabolitos no son ni genotóxicos ni cancerígenos, y no suponen ningún problema de seguridad para los consumidores en los usos y niveles propuestos como edulcorante. Se estableció una IDA de 5 mg/kg de peso corporal.

Tabla 12.3. *Edulcorantes intensivos sintéticos, su estructura, IDA y poder edulcorante*

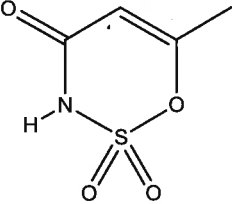
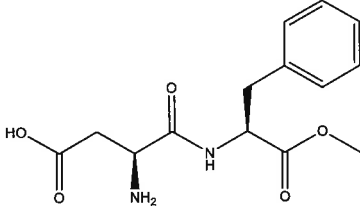
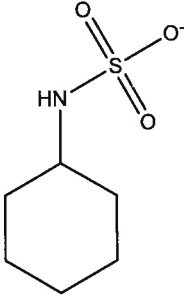
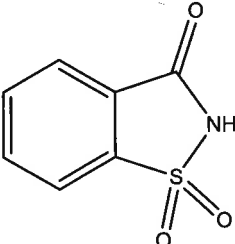
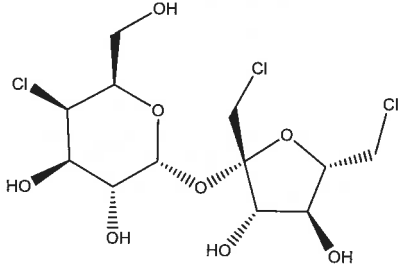
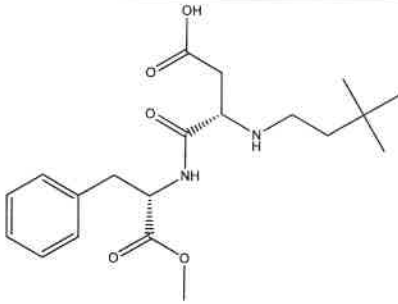
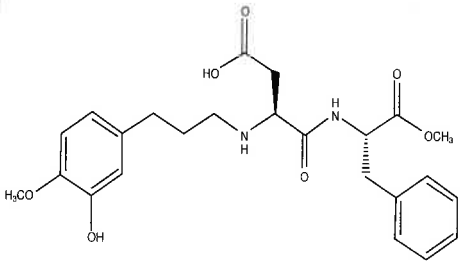
Nombre	Estructura	IDA (mg/kg/día)	Poder edulcorante
Acesulfamo K E 950		9	200
Aspartamo E 951		40	7.000-13.000
Ciclamatos E 952		11	200
Sacarinas E 954		5	300



Tabla 12.3. Continuación

Nombre	Estructura	IDA (mg/kg/día)	Poder edulcorante
Sucralosa E 955		5	750
Neotamo E 961		2	7.000-13.000
Advantame E 969		5	37.000

12.4.2. Edulcorantes intensivos naturales

En los últimos años el uso de los edulcorantes naturales intensivos se ha visto incrementado notoriamente, en gran medida debido al aumento de la demanda de los mismos por los consumidores. Actualmente los organismos oficiales no hacen diferencia entre los edulcorantes sintéticos y naturales, estando también estos últimos regulados en Europa por la normativa del Reglamento (UE) n.º 1129/2011. Los edulcorantes de origen natural más importantes son los aditivos glicósidos de esteviol (E 960), la taumatina (E 957) y la neohesperidina DC (E 959), así

como otros edulcorantes no considerados como aditivos en Europa a día de hoy, como son la tagatosa y la glicirricina (Tabla 12.4).

Tagatosa

Es una cetohexosa estructuralmente muy similar a la fructosa, con grupo hidroxilo en C4. Se obtiene a partir de la lactosa por tratamiento enzimático, isomerización y posterior purificación. Presenta numerosas ventajas en relación a otros edulcorantes naturales y sintéticos, ya que puede considerarse también como un prebiótico con valor calórico muy reducido, intensifica el sabor, tiene un poder edulcorante similar a la sacarosa (92%) y no es cariogénico. En EE. UU., la tagatosa tiene un estatus de sustancia GRAS (*Generally Recognized as Safe*): es decir, se la reconoce como un compuesto seguro. En la UE no está autorizado su uso como aditivo edulcorante. Sin embargo, sí es un ingrediente alimentario que se utiliza para sustituir el azúcar en alimentos y bebidas al igual que otros sustitutos del azúcar como los edulcorantes intensos; xilitol (E 967), sorbitoles (E 420), manitol (E 421), maltitoles (E 965), lactitol (E 966), isomaltosa (E 953), eritritol (E 968), sucralosa (E 955) y polidextrosa (E 1200); isomaltulosa. El Reglamento (CE) n.º 432/2012 recoge las declaraciones que se pueden hacer cuando un producto alimentario lleva alguna de estas sustancias:

1. El consumo de alimentos o bebidas que contengan <nombre del sustituto del azúcar> en lugar de azúcar* provoca un menor aumento de la glucosa en sangre después de su ingestión en comparación con los alimentos o bebidas que llevan azúcar.
2. El consumo de alimentos o bebidas que contengan <nombre del sustituto del azúcar> en lugar de azúcar* ayuda a mantener la mineralización de los dientes.

* en el caso de la tagatosa y la isomaltulosa (ninguno de ellos es un aditivo alimentario), léase otros azúcares.

Aproximadamente, un quinto de la tagatosa ingerida se excreta directamente a través de la orina, y el resto es fermentado a nivel intestinal por las bacterias colónicas. En EE. UU. se emplea en cereales, bebidas, yogures, gomas de mascar, chocolate, caramelos, dulce de azúcar y helados.

Glucósidos de esteviol (E 960)

En relación a los glucósidos de esteviol, estos proceden de la *Stevia rebaudiana* Bertoni, una planta de la familia *Asteraceae*, nativa de Paraguay y Brasil. Las hojas de esta planta se pueden emplear directamente como edulcorante alimen-

tario. Sin embargo, su uso no está autorizado en la UE y sí el de los glucósidos extraídos de las hojas. Estos compuestos se extraen en agua caliente y posteriormente en solución hidroalcohólica para la recristalización de los glucósidos de esteviol. El uso de este aditivo edulcorante está aprobado en Europa (Reglamento (UE) n.º 1131/2011), como ya se ha comentado antes, pero no en EE. UU.

Los glucósidos de esteviol (E 960) son una mezcla de diferentes compuestos como son los esteviósidos (5-10%), rebaudiósido A (2-5%), rebaudiósido C (1%), dulcósidos A (0,5%), y rebaudiósidos D, E y F (0,2%). De entre ellos destaca el rebaudiósido A por su dulzor. Dichos glucósidos presentan un poder edulcorante 300 veces superior a la sacarosa y no aportan calorías. Su IDA es de 4 mg/kg de peso corporal, se metabolizan por las bacterias colónicas transformándose en esteviol, que se absorbe y se transforma en glucurónidos de esteviol para, finalmente, ser excretados en la orina. Se permite su uso en yogures, helados, bebidas, salsas de soja, pan, confitería, condimentos y como edulcorante de mesa, entre otros.

Taumatina (E 957)

Es una mezcla de proteínas dulces que se obtiene de la planta *Thaumatococcus danielli* Bennett, endémica de África. Se extrae con agua y procesos mecánicos. Las proteínas más importantes son la taumatina A y B. Esta familia de proteínas tiene funciones protectoras en las plantas y presentan también capacidad antimicrobiana. Tiene un poder edulcorante 2.000 y 3.000 veces superior a la sacarosa, pero su sabor dulce es muy lento y presenta sabor residual a regaliz, por lo que debe de emplearse en combinación con otros edulcorantes. No aporta calorías y es muy estable a las altas temperaturas y soluble en agua. Su uso está autorizado tanto en UE como en EE. UU., donde es considerada una sustancia GRAS. Se emplea en salsas, sopas, vegetales procesados, productos derivados de huevos, etc.

Neohesperidina DC (E 959)

La neohesperidina dihidrochalcona (Neohesperidina DC; E 959) es un aditivo edulcorante intensivo de origen natural. Se obtiene de la piel del fruto inmaduro de *Citrus aurantium* L. en forma de neohesperidina (flavonona) que, posteriormente, por hidrólisis catalítica a pH básico, se transformará en dihidrochalcona; también por síntesis, a partir de la naringenina procedente del fruto de *Citrus paradisi* Macfad. Se caracteriza por ser estable a temperaturas de pasteurización y presentar una solubilidad relativamente baja, lo cual no supone ningún problema debido a que se utiliza a bajas dosis. Su solubilidad se mejora cuando se formula junto a polioles o jarabe de glucosa. Presenta un poder edulcorante de 1500 veces superior a la sacarosa, con un sabor dulce lento pero resistente y mentolado como sabor residual. Se emplea habitualmente para enmascarar los regustos desagradables de otros edulcorantes. Presenta una IDA de 35 mg/Kg

peso corporal, y no se acumula en tejidos debido a su rápida metabolización y excreción. Como característica tecnológica, aporta sensación de cuerpo en productos líquidos o cremosos, por lo que se suele emplear en productos de confitería, helados, chicles, derivados de frutas, etc.

Los edulcorantes son un grupo de aditivos de gran relevancia para la industria alimentaria y para la salud. Desde su descubrimiento, muchos de ellos han presentado cierta controversia, especialmente los edulcorantes sintéticos, debido a sus posibles efectos toxicológicos. Por otro lado, los edulcorantes naturales están cada vez más demandados por los consumidores, siendo necesario investigar nuevas fuentes de edulcorantes de origen natural, mejorar procesos de obtención para abaratar costes de producción, demostrar su seguridad, etc.

Tabla 12.4. Edulcorantes naturales, su estructura, IDA y poder edulcorante


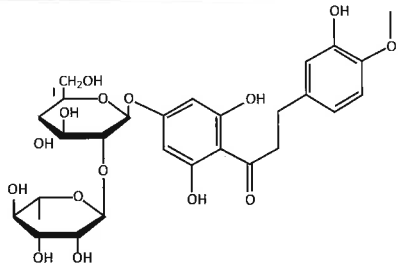
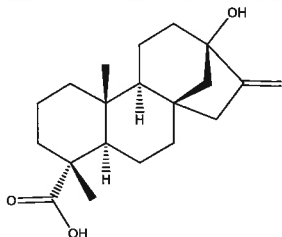
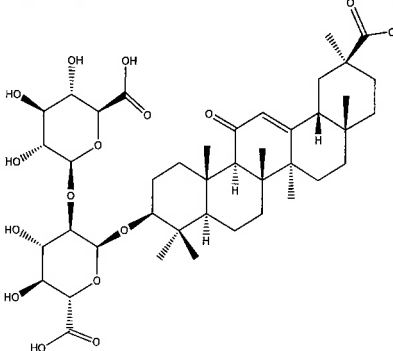
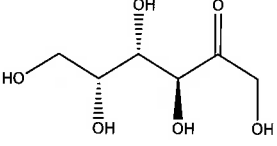
Nombre	Estructura	IDA (mg/kg/día)	Poder edulcorante
Taumatina E 957		50	2.000
Neohesperidina DC E 959		35	1.500
Glucósidos de esteviol E 960		4	300



Tabla 12.3. Continuación

Nombre	Estructura	IDA (mg/kg/día)	Poder edulcorante
Glicirricina		No especificado (no se considera un aditivo)	100
Tagatosa		No especificado (no se considera un aditivo alimentario)	0,92

Bibliografía

- Abhilash, M., Paul, M. V. S., Varghese, M. V., y Nair, R. H. (2011). "Effect of long-term intake of aspartame on antioxidant defense status in liver", *Food and Chemical Toxicology*, vol. 49, págs. 1203-1207.
- Ashok, I., Sheeladevi, R., y Wankhar, D. (2013). "Effect of long-term aspartame (artificial sweetener) on anxiety, locomotor activity and emotionality behaviour in Wistar albino rats", *Biomed*, vol. 4, págs. 39-43.
- Baines, D. y Seal, R. (2012). "Natural food additives, ingredients and flavourings", Woodhead Publishing Limited, Cambridge, Reino Unido.
- Brandle, J. E., Starratt, A. N. y Gizen, M. (1998). "Steviarebaudiana: Its agricultural, biological, and chemical properties", *Canadian Journal of Plant Science*, vol. 78, págs. 527-536.
- Brusick, D. J. (2008). "A critical review of the genetic toxicity of steviol and steviol glycosides", *Food and Chemical Toxicology*, vol. 46, págs. S83-S91.
- Brusick, D., Grotz, V. L., Slesinski, R., Kruger, C. L. y Hayes, A. W. (2010). "The absence of genotoxicity of sucralose", *Food and Chemical Toxicology*, vol. 48, págs. 3067-3072.
- Cammenga H. K. y Zielasko, B. (1996). "Thermal behaviour of isomalt", *Thermochimica Acta*, vol. 271, págs. 149-153.

- Carocho, M., Barreiro, M. F., Morales, P. y Ferreira, I. C. F. R. (2014). "Adding molecules to food, pros and cons: A review on synthetic and natural food additives", *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, vol. 13, págs. 377-399.
- Carocho, M., Morales, P. y Ferreira, I. C. F. R. (2015). "Natural food additives: *Quo vadis?*", *Trends in Food Science & Technology*, vol. 45, págs. 284-295.
- Carpentier, L., Rharrassi, K., Derollez, P. y Guinet, Y. (2013). "Crystallization and polymorphism of L-arabitol", *Thermochimica Acta*, vol. 556, págs. 63-67.
- Crammer, B. y Ikan, R. (1979). "Properties and syntheses of sweetening agents", *Chemical Society*, vol. 977, págs. 431-565.
- Dobbs, C. M. y Bell, L. N. (2010). "Storage stability of tagatose in buffer solutions of various compositions", *Food Research International*, vol. 43, págs. 382-386.
- EFSA (2011). "Scientific Opinion on the safety and efficacy of neohesperidine dihydrochalcone when used as a sensory additive for piglets, pigs for fattening, calves for rearing and fattening, lambs for rearing and fattening, dairysheep, ewes for reproduction, salmonids and dogs", *EFSA Journal*, vol. 9(12), págs. 2444.
- EFSA (2013). "Scientific Opinion on the safety of advantame for the proposed uses as a food additive", *EFSA Journal*, vol. 11(7), págs. 3301
- EFSA (2015). "Scientific Opinion on the safety of the extension of use of thaumatin (E 957)", *EFSA Journal*, vol. 13(11), págs. 4290
- El-Samragy, Y. (2012). *Food additives*. Intech, Rijeka, Croacia.
- Fennema, O. R. (2010). *Química de los Alimentos* (3.ª ed.). Acribia Editorial, España.
- Firsov, A., Shaloiko, L., Kozlov, O., Vinokurov, L., Vainstein, A. y Dolgov, S. (2016). "Purification and characterization of recombinant supersweet protein thaumatin II from tomato fruit", *Protein Expression and Purification*, vol. 123, págs. 1-5.
- Grenby, T. H. (1996). *Advances in sweeteners*, Blackie Academic Professional, Glasgow, Reino Unido.
- Jain, T. y Grover, K. (2015). "Sweeteners in human nutrition", *International Journal of Health Sciences and Research*, vol. 5, págs. 439-451.
- JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. ISOMALT. Accessed 23/09/2015. Available at: http://inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_1201.htm.
- Kim, P. (2004) "Current studies on biological tagatose production using L-arabinose isomerase: A review and future perspective", *Applied Microbiology & Biotechnology*, vol. 65, págs. 243-249.
- Levin, G. V. (2002). "Tagatose, the new GRAS sweetener and health product", *Journal of Medicinal Food*, vol. 5, págs. 23-36.
- Lindemann, B. (2001). "Receptors and transduction in taste", *Nature*, vol. 413, págs. 219-225.
- Maguire, A., Rugg-Gunn, J. y Wright, G. (2000). "Adaptation of dental plaque to metabolise maltitol compared with other sweeteners", *Journal of Dentistry*, vol. 28, págs. 51-59.
- Martins, A. T., Santos, F. S., Scannavino, F. L. F., Pires, J. R., Zuza, E. P., Junior, J. A. P., Azoubel, R., Mateo, M. A. S. y Lopes, R. A. (2010). "Effect of sodium cyclamate on

- the rat fetal exocrine pancreas: a karyometric and stereological study", *International Journal of Morphology*, vol. 28, págs. 899-904.
- Mitchell, H. (2006). "Sweeteners and sugar alternatives in food technology", Blackwell Publishing, Oxford, Reino Unido.
- Modderman, J. P. (1993). "Safety assessment of hydrogenated starch hydrolysates", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 18, págs. 80-114.
- Nelson, G., Hoon, M. A., Chandrashekar, J., Zhang, Y., Ryba, N. J. P. y Zuker, C. S. (2001). "Mammalian sweet taste receptors", *Cell*, vol. 106, págs. 381-390.
- O'Brien-Nabors, L. (2012). *Alternative sweeteners*. CRC Press, Boca Raton, EE.UU.
- O'Donnell, K. y Kearsley, M. W. (2012). *Sweeteners and sugar alternatives in food technology*, John Wiley & Sons, Ltd, Reino Unido.
- Ohtsu, Y., Nakagawa, Y., Nagasawa, M., Takeda, S., Arakawa, H. y Kojima, I. (2014). "Diverse signalling systems activated by the sweet taste receptor in human GLP-1-secreting cells", *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 394, págs. 70-79.
- Ordóñez, J. A. (1999). *Tecnología de los alimentos. Vol. I: Componentes de los alimentos y procesos*. Editorial Síntesis, Madrid, España.
- Pawar, R. S., Krynisky, A. J. y Rader, J. I. (2013). "Sweeteners from plants - with emphasis on *Steviarebaudiana* (Bertoni) and *Siraitiagrosvenorii* (Swingle)", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 405, págs. 4397-4407.
- Periche, A., Castelló, M. L., Heredia, A., y Escriche, I. (2015). "Influence of drying method on steviol glycosides and antioxidants in *Steviarebaudiana* leaves", *Food Chemistry*, vol. 172, págs. 1-6.
- Peterson, M. E. (2013). "Xylitol", *Topics in Companion Animal Medicine*, vol. 28, págs. 18-20.
- Pratt, M., Lightowler, H., Henry, C. J., Thabuis, C., Wils, D. y Guérin-Deremaus, L. (2011). "No observable differences in glycemic response to maltitol in human subjects from 3 ethnically diverse groups", *Nutrition Research*, vol. 31, págs. 223-228.
- Reglamento (UE) n.º 1131/2011 de la Comisión, de 11 de noviembre de 2011, por el que se modifica el anexo II del Reglamento (CE) n.º 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a los glucósidos de esteviol.
- Reglamento (UE) n.º 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2011, sobre la información alimentaria facilitada al consumidor.
- Reglamento (UE) n.º 432/2012 de la Comisión, de 16 de mayo de 2012, por el que se establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños.
- Reglamento (UE) n.º 497/2014 de la Comisión, de 14 de mayo de 2014, por el que se modifica el anexo II del Reglamento (CE) n.º 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo y el anexo del Reglamento (UE) n.º 231/2012 de la Comisión por lo que se refiere al uso de Advantame como edulcorante.
- Renwick, A. G., Thompson, J. P., O'Shaughnessy, M. y Walter, E. J. (2004). "The metabolism of cyclamate to cyclohexamine in humans during long-term administration", *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 196, págs. 367-380.

- Renwick, A. G. y Nordmann, H. (2007). "First European conference on aspartame: Putting safety and benefits into perspective. Synopsis of presentations and conclusions", *Food and Chemical Toxicology*, vol. 45, págs. 1308-1313.
- Roberts, A., Renwick, A. G., Sims, J. y Snodin, D. J. (2000). "Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man", *Food and Chemical Toxicology*, vol. 38, págs. S31-S41.
- Röper, H., Goossens, V. y Goossens, J. (1993). "Erythritol, a new raw material for food and non-food applications", *Starch*, vol. 45, págs. 400-405.
- Rycerz, K. y Jaworska-Adamu, J. E. (2013). "Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurons", *Folia Neuropathologica*, vol. 51, págs. 10-17.
- Sardesai, V. M. y Waldshan, T. H. (1991). "Natural and synthetic intense sweeteners", *Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 2, págs. 236-244.
- Shallenberger, R. S. y Acree, T. E. (1971). "Chemical structure of compounds and their sweet and bitter taste", en *Handbook of Sensory Physiology*, A.M. Meidler (ed). Springer Verlag, New York, EE. UU.
- Shankar, P., Ahuja, S. y Sriram, K. (2013). "Non-nutritive sweeteners: Review and update", *Nutrition*, vol. 29, págs. 1293-1299.
- Smutzer, G., Patel, J. Y., Stull, J. C., Abarintos, R. A., Khan, N. K., y Park, K. C. (2014). "A preference test for sweet taste that uses edible strips", *Appetite*, vol. 73, págs. 132-139.
- Song, S.H. y Vieille, C. (2009). "Recent advances in the biological production of mannitol", *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 84, págs. 55-62.
- Spillane, W. J. (2006). *Optimising sweet taste in foods*. Cambridge, Woodhead Publishing.
- Swithers, S. E. (2013). "Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements", *Trends in Endocrinology and Metabolism*, Vol. 24, págs. 431-441.
- Takayama, S., Renwick, A. G., Johansson, S. L., Thorgeirsson, U. P., Tsutsumi, M., Dalgard, D. W. y Sieber, S. M. (2000). "Long-term toxicity and carcinogenicity study of cyclamate in nonhuman primates", *Toxicological Sciences*, vol. 53, págs. 33-39.
- Takayama, S., Sieber, S. M., Adamson, R. H., Thorgeirsson, U. P., Dalgard, D. W., Arnold, L. L., Cano, M. y Cohen, S. M. (1998). "Long-term feeding of sodium saccharin to nonhuman primates: Implications for urinary tract cancer", *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 90, págs. 19-25.
- Tomaszewska, L., Rywińska y Rymowicz, W. (2014). "High selectivity of erythritol production from glycerol by *Yarrowia lipolytica*", *Biomass and Bioenergy*, vol. 64, págs. 309-320.
- Urban, J. D., Carakostas, M. C., y Taylor, S. L. (2015). "Steviol glycoside safety: Are highly purified steviol glycoside sweeteners food allergens?", *Food and Chemical Toxicology*, vol. 75, págs. 71-78.
- Valdes-Martínez, S. E. (2006). "Hidratos de Carbono", *Química de los alimentos*, Ed. BaduiDergal, S. 4.ª edición, México, Pearson Addison Wesley.
- Varzakas, T., Labropoulos, A. y Anestis, S. (2012). *Sweeteners: Nutritional aspects, applications and production technology*. Boca Ratón-Londres-Nueva York, CRC Press.

- Viberg, H. y Fredriksson, A. (2011). "Neonatal exposure to sucralose does not alter biochemical markers of neuronal development or adult behavior", *Nutrition*, vol. 27, págs. 81-85.
- Weerasinghe, D. K. y DuBois, G. (2006). "Sweetness and Sweeteners. Biology, chemistry and psychophysics", *ACS Symposium Series 979*. American Chemical Society, Oxford University Press, UK.
- Whysner, J. y Williams, G. M. (1996). "Sacharin mechanistic data and risk assessment: Urine composition, enhanced cell proliferation, and tumor promotion", *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 71, págs. 225-252.