

## EFFECTOS DE LOS EDULCORANTES NO NUTRITIVOS EN LA INGESTA ENERGÉTICA, PESO CORPORAL Y REGULACIÓN DEL APETITO EN ADULTOS SANOS

Rodríguez, Yamila Elvira<sup>1\*</sup>; Mancuello, Rocío Luján<sup>2</sup>; Ojeda Aguirre, Catherine Aldana<sup>2</sup>; Pared, Érika Mariana<sup>2</sup>; Scófano, María Luciana<sup>2</sup>; Serrano, Fernanda Antonella<sup>2</sup>; Torres, Melina Fernanda<sup>2</sup>; Zini, Carolina<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Especialista en Docencia Universitaria. Licenciada en Nutrición. Profesora Adjunta. Técnica y Dietoterapia del Adulto II. Licenciatura en Nutrición. Facultad de Ingeniería y Tecnología. Sede Regional Goya.

<sup>2</sup>Técnica y Dietoterapia del Adulto II. Licenciatura en Nutrición. Facultad de Ingeniería y Tecnología. Sede Regional Goya.  
\*rodriguez-yamila\_goy@ucp.edu.ar

**Palabras clave:** edulcorantes no nutritivos, ingesta energética, peso corporal, apetito, adultos.

### Resumen

**Introducción:** Los edulcorantes son sustancias que son utilizadas con la finalidad de dar sabor y gusto dulce. Se los puede dividir en dos grandes grupos: edulcorantes nutritivos (EN), son aquellos que aportan 4 kcal por gramo y edulcorantes no nutritivos (ENN), que producen un fuerte gusto dulce, y no aportan valor energético. El impacto a nivel metabólico y general que tiene el empleo de estas sustancias, añadidas a comidas y bebidas, puede afectar a la calidad del producto final, por eso antes de elegir una de estas sustancias debería ser comparada con el azúcar como patrón de referencia.

**Objetivo:** Compilar información y describir los efectos más relevantes del consumo de edulcorantes no nutritivos, tanto beneficiosos como perjudiciales en personas adultas sanas.

**Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos.

**Resultados:** Recientes estudios muestran que los ENN, pueden ser útiles para reducir el consumo de energía, así como el peso corporal y disminuir el riesgo de ciertas enfermedades, si se compara con la ingesta de azúcares. Sin embargo, también existen datos epidemiológicos que asocian el uso de edulcorantes a la ganancia de peso, debido a que el sabor dulce de los ENN podría fomentar el apetito y la dependencia por tal sabor. Otros estudios también observaron que cuanto mayor es la dulzura de un producto, mayor será el consumo de alimentos dulces y/o bebidas.

**Conclusión:** Cada día el consumo de edulcorantes se acrecienta más en la sociedad.

Se ha podido encontrar evidencias sobre los efectos de los ENN, pero no hay datos científicos para recomendar su uso como supuesto beneficio a largo plazo. Se puede decir, que el consumo de los sabores dulces en la ausencia de calorías con el tiempo produce efectos que pueden contribuir a un balance energético positivo y al aumento de peso corporal.

### Introducción

Los edulcorantes son sustancias que son utilizadas con la finalidad de dar gusto y sabor dulce a los alimentos y bebidas. A los mismos, se los puede dividir en dos grandes grupos: edulcorantes nutritivos (EN) y edulcorantes no nutritivos (ENN).<sup>1,2</sup> Por un lado, los EN aportan 4 kcal por gramo, dentro de éstos se encuentran la sacarosa, la fructosa, el jarabe de glucosa y jarabe de maíz de alta fructosa y la miel, también se los considera EN a los polialcoholes que aportan 2,4 kcal por gramo los cuales son sorbitol, manitol, xilitol y otros como maltitol, lactitol, isomaltasa y eritritol. En el caso de este último aporta de 0 a 0,2 kcal por gramo.<sup>1,3,4</sup>

Por otro lado, los ENN no aportan calorías y se dividen en naturales y artificiales. En los primeros se encuentran la taumatina, la monelina, la curcumina, la miraculina y los glicósidos de steviol; en la actualidad existen dos nuevos aprobados recientemente: el aspartame y alulosa.<sup>5,6</sup> En los segundos se incluyen la sacarina, el ciclamato, el aspartame, la sucralosa, el acelsulfamo k, el alitame, el neotame y la neohesperidina.<sup>4</sup>

A los ENN se los considera intensivos, ya que producen un fuerte gusto dulce en bajas concentraciones.<sup>1</sup> No aportan valor energético al ser consumidos, o bien por la cantidad en que son utilizados aportan muy pocas kilocalorías, considerando a este valor insignificante.<sup>4</sup> Dentro de la normativa del MERCOSUR y el Código Alimentario Argentino (CAA) son nueve los edulcorantes intensivos: Acelsulfame K, Aspartame, Ciclamato, Sacarina, Sucralosa, Neohesperidina dihidrocalcona, Taumatina y Neotame.<sup>4,7</sup>

Por otro lado, se entiende por adulto sano a aquella persona que ha alcanzado su plenitud de crecimiento y desarrollo, que goza de perfecto estado de salud.<sup>12</sup>

El impacto a nivel metabólico y general que tiene el empleo de estas sustancias, añadidas a comidas y bebidas principalmente, puede afectar tanto a la calidad del producto final (características nutricionales y organolépticas) como al consumo de energía y el peso corporal, siendo éste un indicador global del estado nutricional.<sup>8,2</sup> Antes de elegir una de estas sustancias por sus supuestos efectos metabólicos debería ser comparada con el azúcar como patrón de referencia. Sin embargo, en realidad el desconocimiento actual de estos posibles efectos es muy importante con lo cual es complejo apoyar su uso basado en motivos científicos claramente contrarios.

En un modelo teórico estas sustancias con menor aporte calórico y un menor efecto

sobre la glucemia plasmática, podrían tener un efecto beneficioso en el control del peso o la diabetes, sin embargo esta correlación es improbable.<sup>8</sup> Recientemente se ha publicado un consenso entre sociedades (Asociación Americana de Diabetes-ADA y Asociación Americana del Corazón-AHA) con el objeto de clarificar algunos aspectos sobre los efectos en el apetito y los componentes del síndrome cardiometabólico. Existen importantes limitaciones en la interpretación de los datos procedentes de las investigaciones debido a la dificultad inherente al diseño, por la modificación aislada en el contenido de carbohidratos de la dieta pero sin alterar el contenido en grasas o proteínas de los mismos, es decir, para mantener el contenido en calorías han de incrementarse o las proteínas o las grasas en la dieta y éstos pueden afectar el apetito. La mayoría de los datos en humanos proceden de estudios observacionales y algunos ensayos aleatorios controlados sobre cambios en los edulcorantes en bebidas refrescantes. En muchos de estos estudios no se conocen con exactitud los datos de consumo de edulcorantes en las encuestas de frecuencias de consumo o la composición exacta de estos en los productos consumidos por la presencia de datos incompletos en el etiquetado o las referencias de la industria sobre las cantidades contenidas en los alimentos elaborados. Por otro lado, los estudios experimentales en animales aportan importantes datos de potenciales efectos nocivos o toxicidad de los mismos. Sin embargo la extrapolación de estos resultados a la población general tiene importantes limitaciones.<sup>10</sup> Por consiguiente, el objetivo de este trabajo es compilar información y describir los efectos más relevantes del consumo de edulcorantes no nutritivos, tanto beneficiosos como perjudiciales en personas adultas sanas.

### Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Scielo y PubMed y además se utilizó como recurso Google Académico. Se utilizaron los siguientes términos: “edulcorantes no nutritivos”, “edulcorantes no calóricos”, “edulcorantes acalóricos”, “edulcorantes intensivos”, “edulcorantes e impacto en el peso corporal”, “edulcorantes no nutritivos y su relación con el peso en personas adultas”, “consumo de edulcorantes no nutritivos”, “edulcorantes y sobrepeso”, “edulcorantes y obesidad”, “edulcorantes artificiales”, “edulcorantes y apetito” y también se recurrió a la búsqueda de artículos relacionados a través de una revisión de las referencias de los documentos que se localizaron. La revisión se realizó durante el mes de octubre de 2017.

### Efectos de los edulcorantes no nutritivos

Recientes resultados obtenidos en modelos de intervención a corto plazo, muestran que los edulcorantes artificiales especialmente en bebidas, pueden ser útiles para reducir el consumo de energía así como el peso corporal y disminuir el riesgo

de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular, si se compara con la ingesta de azúcares. Pero para poder afirmarlo, se requiere de su confirmación a largo plazo en estudios diseñados para este fin.<sup>9</sup>

### Efectos de los ENN en la ingesta energética

En algunos estudios en humanos a corto plazo se ha demostrado una reducción en la ingesta energética resultante de una compensación sólo parcial de las calorías no ingeridas frente a sacarosa como comparador principalmente en bebidas refrescantes. Sin embargo, también existen datos epidemiológicos que asocian el uso de edulcorantes a la ganancia de peso. Al parecer, la disociación de la sensación del sabor dulce y el aporte calórico deficiente producido por los edulcorantes podría condicionar un incremento en el apetito, dando lugar a un mayor consumo energético y ganancia de peso. Esta hipótesis ha podido demostrarse en modelos animales. Por otro lado, se sabe que, tanto en personas como en animales, el consumo de alimento provoca una respuesta termogénica refleja en la fase cefálica de la digestión. Esta respuesta trata de preparar al tracto gastrointestinal para la llegada de los nutrientes. Existen evidencias en modelos en roedores de que los edulcorantes, como por ejemplo la sacarina, producen, con el uso crónico, una disminución en este estímulo, con descenso del efecto termogénico de los alimentos y quizás, de otros factores del equilibrio metabólico.<sup>13</sup>

### Efectos de los ENN en el peso corporal

En 1986 comienza a surgir la duda del posible efecto de los ENN sobre la ganancia de peso, de acuerdo a los resultados de las encuestas realizadas por la Sociedad Americana del Cáncer (ACS).<sup>14</sup> Sustituir el azúcar por edulcorantes puede ser una estrategia eficaz para el control de peso corporal, aunque los resultados son contradictorios.<sup>19</sup>

Los cambios en la regulación del apetito son los responsables de las modificaciones en la ingesta energética y por tanto en el balance del peso corporal. Así, en la ganancia de peso pueden estar implicados todos los mecanismos de regulación del apetito.<sup>15</sup>

Por otro lado, se discute que los edulcorantes no poseen un poder saciador como el azúcar, inclusive podrían causar la sensación de hambre estimulando a comer en exceso, además podrían estimular los receptores del gusto, creando adicción al sabor dulce.<sup>20</sup>

En 2008 hubo un estudio longitudinal con 5000 participantes y un seguimiento durante 8 años, en donde se comprobó la relación positiva entre consumo de bebidas endulzadas artificialmente y ganancia de peso. Además, el aumento de peso es dependiente de la dosis de consumo.<sup>11</sup>

Como posible explicación de la ganancia de peso asociada al uso de edulcorantes, se

plantean los cambios en los mecanismos de respuesta neuronal. Se sabe que el acto de comer y la satisfacción derivada del mismo, es el resultado del estímulo sensorial de los alimentos tras la ingesta. En el hombre, cuando se ingiere un alimento, el sabor percibido a partir de los receptores presentes en la cavidad bucal, asciende por el tálamo y alcanza la zona del opérculo frontal e ínsula anterior así como la corteza orbito-frontal. Del mismo modo, las amígdalas, a través de la vía gustativa, también realizarán conexiones a todos los niveles. Por último, se habla del papel desempeñado por el sistema mesolímbico dopaminérgico, dado que es el encargado de reconocer los estímulos y esa sensación de placer/satisfacción tras la ingesta de alimentos. Tras estudios con ratas, se ha podido comprobar cómo el hipotálamo media la recompensa de la comida en post-ingesta, dada sus diversas funciones de secreción de diversos péptidos que regulan la energía, equilibrio osmótico y el comportamiento frente a la presencia de alimentos.<sup>16,17</sup>

Las evidencias muestran que los edulcorantes artificiales no activan del mismo modo las cascadas de recompensa de la comida que los edulcorantes naturales, ya que parece que la ausencia de calorías suprime el componente postingesta. El sabor dulce de los ENN podría fomentar el apetito y la dependencia por tal sabor y existe una estrecha correlación entre la exposición repetida de un sabor y el grado de preferencia por el mismo. Una investigación en esta línea pero a partir de la reducción de grasa y sal en la dieta, mostró cómo a menor exposición del grupo su preferencia por dichos sabores disminuyó, por lo que se plantea como posible hipótesis si la presentación de dietas no endulzadas pudiera ser una de las claves para reducir el consumo de azúcares y consecuentemente, revertir la epidemia de la obesidad.<sup>16</sup> También, quedan de manifiesto en la investigación realizada por la Academia Americana de Nutrición y Dietética, que cuanto mayor es la dulzura de un producto, mayor será el consumo de alimentos dulces o bebidas. Para ellos, ese efecto sobre el apetito, provocado por la exposición repetida a edulcorantes, es debida a una interrupción de las vías hormonales y neuro-conductuales encargadas del control del hambre y la saciedad.<sup>18,10</sup>

Estudios que han evaluado el efecto de la estevia sobre el apetito indica que los sujetos que consumieron aspartamo y estevia no compensaron comiendo más en la siguiente comida (almuerzo o cena) y presentaron niveles similares de saciedad en comparación con los sujetos que consumieron sacarosa, adicionalmente la estevia redujo los niveles de glucosa plasmática e insulina, lo que sugiere que podría ayudar en la regulación de la glucosa.<sup>19</sup> Además, se ha documentado que la sacarosa puede alterar la microflora intestinal y el aumento de peso corporal cuando se administra en las ratas.<sup>21</sup>

### **Efectos de los ENN en la regulación del apetito**

Entre los mecanismos por los cuales los edulcorantes pueden modular el apetito

destacan:

a) Estimulación de la Fase Cefálica. Al respecto algunas investigaciones sostienen la hipótesis de que la falta de activación de la respuesta en fase cefálica puede incrementar el riesgo de obesidad, y contrariamente, otras plantean que la activación de respuestas en fase cefálica, a partir de ingerir o simplemente con la exposición a alimentos dulces, puede resultar problemática pues estimula tanto el apetito como el consumo de alimentos. Otro mecanismo propuesto podría ser mediado por un efecto directo de los ENN sobre la secreción de insulina y el metabolismo de la glucosa.<sup>14</sup>

b) Efectos nutritivos y osmóticos. Se sabe que el estómago proporciona señales de apetito, basándose principalmente en el volumen que pueda estar o no cubierto del mismo, mientras que por el contrario, el intestino es más sensible a las señales de la presencia de nutrientes, si bien esta hipótesis no parece cumplirse de forma rígida como implica la presencia de osmo-receptores a nivel intestinal y quimiorreceptores a nivel gástrico. Se ha comprobado que ante la distensión gástrica, ya sea por la presencia de nutrientes o por otro motivo (balón gástrico), la sensación de saciedad aumenta. Aquellas bebidas que contienen EN tienen más energía sobre una carga osmótica que puede ser igual o incluso menor a la producida por los ENN, quiere decir esto que, con igual osmolaridad el contenido calórico en ENN es menor; por tanto, no sólo depende de la osmolaridad el tema del vaciamiento gástrico (quimiorreceptores/osmorreceptores). Sin embargo, los EN inducen un vaciamiento más lento independientemente de los efectos osmóticos.

La activación de señales tanto a nivel intestinal como gástricas, a partir de la presencia de nutrientes, tiene efectos sinérgicos sobre la saciedad. Existe la hipótesis de que las bebidas con ENN artificiales pueden debilitar este efecto presente en aquellas que contienen EN, si bien tampoco existen datos realmente claros al respecto.<sup>14</sup>

c) Respuesta de péptidos gastrointestinales. Cada macronutriente estimula con mayor o menor efectividad la liberación de péptidos a nivel del tubo digestivo. Así se ha comprobado que los carbohidratos, producen un estímulo de secreción de GLP-1, el cual juega un papel relevante tanto como factor de saciedad como incretina. Se piensa que los ENN no permiten tal liberación de péptidos y por tanto, teóricamente, ello conllevaría una menor sensación de saciedad y provocaría un aumento del consumo energético.

Algunas evidencias más recientes muestran que existen receptores con propiedades similares a los receptores del sabor dulce situados en la lengua, a nivel del tracto gastrointestinal que estimulan la liberación de GLP-1, lo que podría otorgar a los edulcorantes no calóricos algún papel en la regulación de dichos sistemas incretínicos.

d) Palatabilidad. Otra de las grandes ventajas, en el uso de los ENN como parte de la alimentación, es la mejora de las características organolépticas del alimento en cuestión, permitiendo con ello una mejora en la aceptación tanto de los alimentos

en sí como de comidas con contenido reducido de energía en las que se empleen algún alimento de este tipo, frente a su versión original más calórica y que pudiera contener azúcar como tal, la cual sin duda contribuye a las características orgánolepticas óptimas. Esto puede suponer una gran ventaja en personas con sobrepeso, obesidad o diabetes con vistas a una mejor adherencia al régimen terapéutico y la modificación de hábitos nutricionales. La hipótesis planteada es si la mayor o menor palatabilidad de los alimentos influye en la sensación de apetito, pero tras numerosos estudios tampoco existen hasta el momento evidencias concluyentes en este aspecto. Es posible que una mejor palatabilidad de los productos edulcorados pueda desempeñar un papel de estímulo en la recompensa de la alimentación.

e) Alteración en la Microbiota intestinal. Se ha demostrado que las modificaciones en las poblaciones bacterianas que componen la microbiota intestinal, pueden contribuir al proceso inflamatorio crónico de bajo grado que se viene observando en algunos pacientes obesos y que parece promover la ganancia de peso a expensas de la masa grasa así como contribuir activamente al desarrollo de la comorbilidad clásicamente asociado a la obesidad como la resistencia a la insulina.<sup>14</sup>

El aspartamo libera una molécula de metanol, que se metaboliza en una molécula de formaldehído, sustancia altamente reactiva clasificada como carcinógeno. Sin embargo, las cantidades ingeridas de estas sustancias peligrosas, suelen estar muy por debajo de los niveles de riesgo. Por lo tanto, no es raro que cantidades muy pequeñas de edulcorantes puedan modificar la microbiota, ya que estas actúan como la primera línea de defensa intestinal y están por lo tanto en contacto directo con el edulcorante y sus compuestos metabólicos. Durante la realización de una dieta hipocalórica para el control del peso con el uso de edulcorantes como el aspartamo se puede alterar el funcionamiento óptimo de la microbiota intestinal.<sup>22,15</sup>

f) Compensación excesiva. En estudios realizados, se pone de manifiesto que un ahorro/supresión de energía por la sustitución de alimentos con ENN podría provocar posteriormente una sobre-compensación en las ingestas posteriores que llegue incluso a superar el déficit energético inducido por el edulcorante y por tanto un balance energético positivo.

g) Aprendizaje con refuerzo positivo por el sabor dulce. Se refiere a la posibilidad de que la exposición repetida a ENN pueda perpetuar una preferencia por productos dulces en la dieta, incluyendo los endulzados con EN.<sup>10</sup>

## Conclusión

Cada día el consumo de edulcorantes se acrecienta más en la sociedad y están presentes en una gran variedad de alimentos. Los edulcorantes mantienen la palatabilidad de la dieta permitiendo reemplazar el azúcar de muchos alimentos y así reducir el aporte calórico de los mismos.

A partir de este trabajo, se han podido encontrar varias evidencias, obtenidas a tra-

vés de estudios en animales y en humanos a corto plazo, sobre los efectos de los edulcorantes no nutritivos.

Si bien se hace necesario conocer con precisión la cantidad dosis-respuesta, que establezca cuáles son los efectos derivados del uso a nivel metabólico, se considera que no hay datos científicos suficientes para recomendar el uso de ENN como supuesto beneficio a largo plazo en adultos sanos.

Finalmente, el consumo de los sabores dulces en ausencia de calorías con el tiempo produce efectos que pueden contribuir a un balance energético positivo y al aumento del peso corporal.

## Referencias bibliográficas

1. Medin, R., Medin, S. (2007). ALIMENTOS Introducción Técnica y Seguridad. Buenos Aires, Argentina: Ediciones Turísticas.
2. Torresani, M. E., Somoza, M. I. (2014). Lineamientos para el Cuidado Nutricional. Buenos Aires, Argentina: Eudeba.
3. Garda, M. R. (2009). Técnicas del Manejo de los Alimentos. Buenos Aires, Argentina: Eudeba.
4. Torresani, M. E., Somoza, M. I. (2011). Cuidado Nutricional Cardiometabólico. Buenos Aires, Argentina: Akadia.
5. Belitz, H. D., Grosch, W. (1997). Química de los Alimentos. [Traducido al español de Lehrbuch der Lebensmittelchemie]. Zaragoza, España: Acribia.
6. Alderete Velasco, J., López García, R., Zúñiga Guajardo, S., Riobó Serván, P., Serra Majem, L., Suverza Fernandez, A., Esquivel Flores, M.G., Molina Segui, F., Pedroza Islas, R., Rascón Hernandez, M., Díaz Madero S., Tommasi Pedraza, J., Laviada Molina, H. (2017). Med Int Méx. Análisis de la evidencia disponible para el consumo de edulcorantes no calóricos.
7. Socolovsky, S. (s.f.). EDULCORANTES NO CALORICOS: La seguridad de aditivos esenciales a la hora de endulzar sin agregar calorías.
8. Wiebe N, Padwal R, Field C, Marks S, Jacobs R, Tonelli M. A systematic review on the effect of sweeteners on glycaemic response and clinically relevant outcomes. BMC Med 2011; 9: 123.
9. Raben A, Richelsen B. Artificial sweeteners: a place in the field of functional foods? Focus on obesity and related metabolic disorders. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2012; 15 (6): 597-604.
10. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, Lichtenstein AH; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Diabetes Association. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American

- Diabetes Association. *Diabetes Care* 2012; 35 (8): 1798-808.
11. Fowler, S.P, Williams, K., Resendez, R.G, Hunt, K. J., Hazuda, H. P., Stern, M.P. Fueling the Obesity Epidemic? Artificially Sweetened Beverage Use and Long-term Weight Gain. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/oby.2008.284/full>
  12. delrae.es. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=0riC970>
  13. Swithers SE, Martin AA, Davidson TL. High-intensity sweeteners and energy balance. *Physiol Behav* 2010; 100 (1): 55-62.
  14. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (1): 1-14.
  15. García-Almeida, J. M., Casado Fdez, Gracia M,<sup>3</sup> & García Alemán, J. (2013). Una visión global y actual de los edulcorantes: aspectos de regulación. *Nutrición Hospitalaria*, 28(Supl. 4), 17-31.
  16. Yang Q. Gain weight by "going diet?" Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings: *Neuroscience* 2010. *Yale J Biol Med.* 2010; 83 (2): 101-108.
  17. Duran S, Oñate G, Haro P. Consumo de edulcorantes no nutritivos y estado nutricional de escolares de 10-16 años. *Arch. argent. pediatr.* 2014;112 (3).
  18. Ng SW, Slining MM, Popkin BM. Use of caloric and noncaloric sweeteners in US consumer packaged foods, 2005-2009. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112 (11): 1828-34.
  19. Bellisle F, Drewnowski A. Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:691-700.
  20. Jing MA, Bellon M, Wishart J, Young R, Blackshaw A, Jones K, Horowitz M, Rayner C. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J of Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009; 296:735-9.
  21. Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *J Toxicol Environ Health A.* 2008;71:1415-29.
  22. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334 (6052): 105-8.