

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

CURSO 2024-2025



Universidad de Valladolid

EL IMPACTO DE LOS ADITIVOS ALIMENTARIOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

Autor: Guillermo Gómez Prieto

Tutora: Iciar Usategui Martín

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

1. Resumen	3
2. Introducción.....	4
2.1 Clasificación de los aditivos alimentarios.....	4
2.2 Usos de los aditivos alimentarios.....	5
2.3 Seguridad de los aditivos alimentarios.....	6
2.4 Importancia de la microbiota intestinal en la salud	7
2.5 Relación entre el consumo de aditivos alimentarios y alteraciones en la microbiota.....	8
2.6 Contexto y relevancia actual de los aditivos alimentarios en la salud	9
3. Hipótesis y objetivos.....	10
4. Material y métodos.....	11
4.1 Criterios de inclusión y de exclusión	11
5. Resultados y discusión	12
6. Conclusiones	28
7. Bibliografía	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de los aditivos alimentarios en base a sus propiedades según el Reglamento (CE) N° 1333/2008 sobre aditivos alimentarios (2) ... 5

Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión 12

Tabla 3: Artículos recogidos de PUBMED..... 18

Tabla 4: Artículos recogidos de Google Scholar..... 20

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Interacciones entre la microbiota intestinal y distintos sistemas corporales. SCFAs: ácidos grasos de cadena corta; MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; IBD: enfermedad del intestino irritable; T2DM: Diabetes (12)..... 8

1. Resumen

El aumento del consumo de alimentos ultraprocesados en la población y, por consiguiente, del consumo de aditivos alimentarios ha provocado un crecimiento en la preocupación sobre cómo estos aditivos alimentarios alteran nuestro metabolismo y, por tanto, su implicación en la salud.

El objetivo principal del trabajo fue analizar la relación que existe entre el consumo de aditivos alimentarios y la microbiota intestinal y, por tanto, cómo su ingesta es capaz de alterar el metabolismo y la diversidad microbiana, afectando a la salud del individuo.

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica reciente. Los resultados obtenidos han sido heterogéneos, debido a las diferencias que existen de diseño y metodología en los estudios. Sin embargo, la gran mayoría coinciden en que los aditivos alimentarios impactan en la comunidad microbiana intestinal mediante el aumento de bacterias proinflamatorias y una depleción de las bacterias más beneficiosas. Además, se han analizado cómo estos cambios en la microbiota intestinal tienen repercusiones sobre la salud y su relación con el desarrollo de enfermedades crónicas.

En conclusión, los hallazgos científicos señalan hacia los efectos perjudiciales de los aditivos alimentarios sobre la salud. Sin embargo, la evidencia actual presenta una serie de limitaciones y resultados, en ocasiones, dispares. Por lo tanto, se necesita mayor investigación para concretar efectos y consecuencias definitivas. Se debería llevar a cabo una remodelación de los protocolos de evaluación de estos compuestos y analizar cómo estos afectan a la microbiota intestinal. Además, sería conveniente estudiar los efectos sinérgicos derivados de la combinación de algunos aditivos alimentarios.

Palabras clave: microbiota intestinal, microbioma, aditivos alimentarios, edulcorantes no nutritivos, emulsificantes, conservantes.

2. Introducción

Se entiende por aditivo alimentario “cualquier sustancia que en cuanto tal no se consume normalmente como alimento, ni tampoco se usa como ingrediente básico en alimentos, tenga o no valor nutritivo, y cuya adición intencionada al alimento con fines tecnológicos (incluidos los organolépticos) en sus fases de fabricación, elaboración, preparación, tratamiento, envasado, empaquetado, transporte o almacenamiento, resulte o pueda preverse razonablemente que resulte (directa o indirectamente) por sí o sus subproductos, en un componente del alimento o un elemento que afecte a sus características.” (1).

2.1 Clasificación de los aditivos alimentarios

Los aditivos alimentarios están clasificados en base a sus propiedades y existen 27 clases diferentes: (2)

Tipo de aditivo alimentario	Propiedades
Edulcorantes	Aportan un sabor dulce
Colorantes	Dan color o le devuelven el original
Conservadores	Protección frente a microorganismos
Antioxidantes	Protección frente a la oxidación
Soportes	Disuelven, diluyen, dispersan o modifican físicamente otros aditivos
Acidulantes	Aumentan la acidez
Correctores de la acidez	Controlan la acidez o alcalinidad
Antiaglomerantes	Reducen la adherencia de partículas entre ellas
Antiespumantes	Impiden o reducen la formación de espumas
Agentes de carga	Aumentan el volumen sin modificar el valor energético
Emulgentes	Posibilitan la homogeneización de dos fases no miscibles
Sales de fundido	Reordenan las proteínas de manera dispersa

Endurecedores	Mantienen los tejidos firmes o crujientes
Potenciadores del sabor	Realzan el sabor o aroma
Espumantes	Posibilitan la dispersión homogénea de una fase gaseosa con otra líquida o sólida
Gelificantes	Aportan textura formando un gel
Agentes de recubrimiento	Aportan aspecto brillante y protegen su superficie
Humectantes	Impiden la desecación
Almidones modificados	Modifican la textura
Gases de envasado	Protección de la atmósfera
Gases propelentes	Expulsan gases distintos del aire
Gasificantes	Liberan gas aumentando el volumen
Secuestrantes	Formación de complejos metálicos
Estabilizantes	Posibilitan el estado fisicoquímico
Espesantes	Aportan viscosidad
Agentes de tratamiento de las harinas	Mejoran la calidad de cocción
Potenciadores del contraste	Ayudan a diferenciar las partes despigmentadas

Tabla 1: Clasificación de los aditivos alimentarios en base a sus propiedades según el Reglamento (CE) N° 1333/2008 sobre aditivos alimentarios (2)

2.2 Usos de los aditivos alimentarios

El uso de los aditivos alimentarios dentro de la industria tiene como objetivo aprovecharse de las ventajas y beneficios que aportan al producto y que, por tanto, repercuten al consumidor (3).

De este modo, los usos más extendidos de los aditivos alimentarios giran en torno a la preservación de la calidad nutricional y/o de conservación del producto, beneficiar en sus características organolépticas, facilitar los procesos de fabricación, tratamiento y envasado, entre otros (3).

2.3 Seguridad de los aditivos alimentarios

Los aditivos alimentarios sufren exhaustivos controles de seguridad. Únicamente aquellos que tras ser evaluados por el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) han demostrado ser inocuos y/o no presenten ningún riesgo apreciable para la salud de quien los consume pueden ser utilizados a nivel internacional. En base a la evaluación de este organismo, las propias autoridades nacionales deciden sobre la autorización de estos aditivos alimentarios y sus respectivas cantidades específicas en los alimentos (4).

Estas evaluaciones de seguridad tienen en cuenta todos los datos toxicológicos, bioquímicos y de otros ámbitos de interés en estudios científicos. En referencia a los ensayos toxicológicos, el JECFA obliga a que haya una evaluación tanto aguda, como a corto y largo plazo para determinar su metabolismo y los posibles efectos perjudiciales propios del aditivo o de sus metabolitos (4).

Para que puedan ser utilizados dentro de la Unión Europea (UE), deben cumplir una serie de requisitos indispensables: deben ser seguros, atendiendo siempre a la base científica más reciente disponible; el siguiente requisito es que deben acogerse a sus niveles de uso establecidos; además, deben utilizarse en consecuencia a una necesidad tecnológica de peso y, por último, no deben generar confusión o error en el consumidor (2).

A nivel europeo, todos los aditivos alimentarios susceptibles de uso son nuevamente evaluados antes de su empleo en la industria. Actualmente, más de 300 sustancias han sido autorizadas para su utilización en la UE (5).

La seguridad y evaluación de riesgos de la mayoría de los aditivos aprobados han sido examinados por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA); sin embargo, el resto de los aditivos no incluidos en esta mayoría han sido valorados por un Comité científico dependiente de la Comisión Europea debido a que lo fueron con anterioridad a la creación de la EFSA (5).

Los aditivos son reevaluados con frecuencia en consecuencia a los conocimientos científicos más recientes (5).

2.4 Importancia de la microbiota intestinal en la salud

El término microbiota intestinal hace referencia a “la comunidad de microorganismos vivos residentes en el intestino” (6). Mientras que el microbioma intestinal hace referencia a “la microbiota y a la función que cumple dentro de dicho entorno” (7).

La microbiota intestinal humana está compuesta por millones de microbios, cuya actividad metabólica es de vital importancia para numerosas funciones, como la homeostasis del huésped, el mantenimiento de la integridad de la barrera mucosa, la protección frente a patógenos o incluso el aporte de compuestos nutritivos como pueden ser algunas vitaminas (6).

Bacterias presentes a lo largo del intestino son capaces de expresar enzimas que otorgan la posibilidad de fermentar hidratos de carbono complejos, dando lugar a compuestos beneficiosos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (6).

La expresión de esta cascada enzimática permite procesar carbohidratos no digeribles, como fructooligosacáridos, inulina y otros que liberan monosacáridos que son utilizados por el huésped para numerosos procesos metabólicos. La conversión eficiente de estos hidratos de carbono complejos en AGCC beneficia a las comunidades microbianas y al propio huésped. Esto debido a que un porcentaje cercano al 10% de los requerimientos energéticos diarios proceden de la fermentación colónica (8) (9).

Mantener la salud de la microbiota intestinal es importante debido a la evidencia científica reciente que establece una relación causal entre la homeostasis de la glucosa y la composición de la microbiota intestinal. En perspectiva, estos estudios declaran que el microbioma intestinal tiene una función muy importante en la homeostasis energética del huésped (8).

La salud intestinal es crucial, ya que gracias a la microbiota presente en el intestino somos capaces de sintetizar de *novo* vitaminas esenciales que el huésped por sí mismo es incapaz de producir (6).

La microbiota gastrointestinal (GI) también ha demostrado tener un papel importante en el desarrollo del sistema inmune, tanto a nivel sistémico como en relación a la mucosa intestinal. Sin la presencia de estos gérmenes, las poblaciones de células T CD4⁺ se verían mermadas (6). Los AGCC, entre los que encontramos compuestos como

el butirato y propionato, son capaces de regular la función inmunitaria. (8) La microbiota GI tiene habilidad para transformar compuestos con potencial cancerígeno, entre los que se encuentran los compuestos N-nitrosos y las aminas heterocíclicas y, también, activar componentes bioactivos entre los que se pueden encontrar los fitoestrógenos (10).

Una de las funciones más importantes es que la presencia física de la microbiota GI impide la colonización de patógenos mediante diversos mecanismos (6).

Es tanta la importancia que tiene la microbiota intestinal que investigaciones recientes han destacado cómo influye en la salud mental y la conducta humana mediante el eje intestino-cerebro (11). En la misma línea, también se ha demostrado su relación con procesos como el apetito y el consumo de alimentos (9).

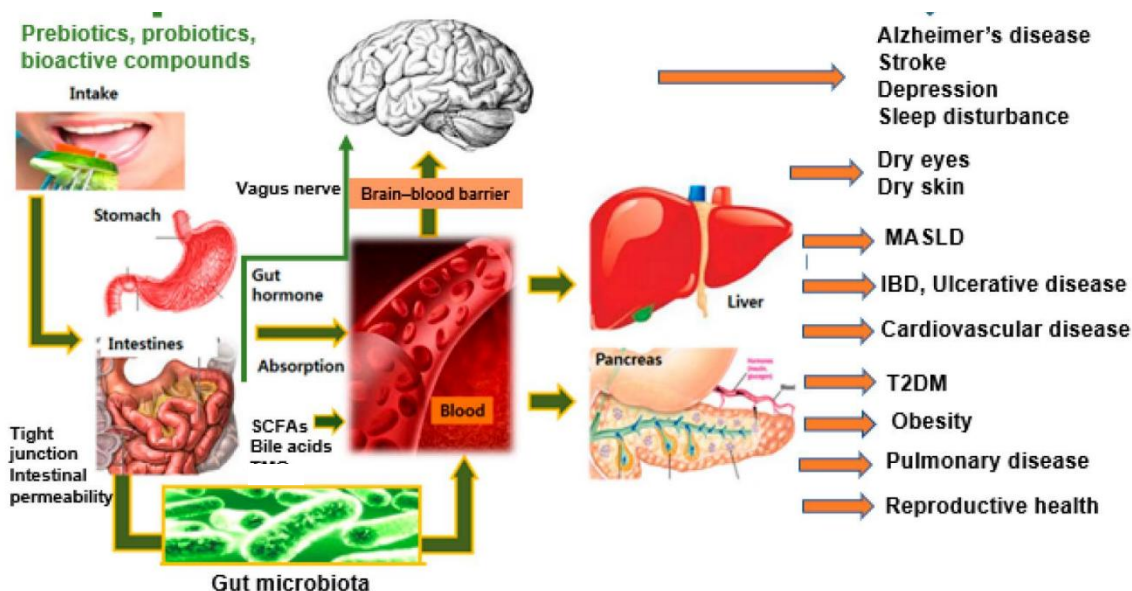


Figura 1: Interacciones entre la microbiota intestinal y distintos sistemas corporales. SCFAs: ácidos de cadena corta; MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; IBD: enfermedad del intestino irritable; T2DM: Diabetes (12)

2.5 Relación entre el consumo de aditivos alimentarios y alteraciones en la microbiota.

Los metabolitos producidos por la acción de los diferentes microorganismos que se encuentran en el intestino difieren en función del componente dietético que se utilice como sustrato para la fermentación. La microbiota intestinal puede verse afectada por numerosos factores endógenos y exógenos. Entre ellos, uno de los más destacados es la dieta, modificando el microambiente de las bacterias y la modulación de su composición

y funciones (13). Es por este motivo que el tipo y naturaleza del alimento, así como los diferentes componentes que tenga, ya sean de carácter no nutricional o bien tóxicos, pueden repercutir en la variabilidad de la estructura y cantidad de microorganismos en el intestino, modificando los microbiomas intestinales con gran rapidez tras la ingesta (14).

Algunos tipos de aditivos alimentarios, como los edulcorantes artificiales, son metabolizados en la microbiota intestinal, produciendo metabolitos que participan en numerosos procesos fisiológicos de forma directa e indirecta (14), teniendo efectos muy significativos sobre los mecanismos biológicos del huésped, así como en la abundancia y variedad de las especies que conviven en el microbioma (15).

Todos estos aditivos alimentarios que actúan y se metabolizan de forma directa en la microbiota intestinal es posible que alteren mecanismos de defensa, poniendo en marcha una cadena de procesos proinflamatorios que derivan en una desregulación metabólica (15). La disbiosis producida está asociada con graves enfermedades, como la obesidad, la resistencia a la insulina, la enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes tipo 2, entre otras (13).

La evidencia sugiere que los aditivos alimentarios que son incluidos en los alimentos procesados tienen mucha relevancia en la aparición de enfermedades mediante la modulación de la microbiota intestinal (13).

2.6 Contexto y relevancia actual de los aditivos alimentarios en la salud

Un gran cambio en las dietas desde mediados del siglo XX es el aumento del consumo de aditivos alimentarios incluidos en prácticamente todos los alimentos procesados (9), estando incorporados en un porcentaje alrededor del 50% de todos los productos alimenticios (16). A esto se añade que, hoy en día, hay una preocupación al alza por la aparición de enfermedades metabólicas asociadas a procesos como la industrialización global y el abundante uso de productos químicos comerciales, entre los que se incluyen los aditivos alimentarios (17).

Desde el punto de vista actual, el consumo de alimentos ultraprocesados ha aumentado de forma alarmante, reemplazando de forma recurrente estos alimentos ultraprocesados a productos frescos y sin procesar (18). Por lo tanto, la necesidad de

abordar la conexión entre los tóxicos, los alimentos y la inmunidad mediante diferentes estrategias podría moderar los efectos de los aditivos alimentarios en el metabolismo del huésped (17).

Por esta tendencia, investigaciones recientes han destacado que el consumo de estos productos puede tener un impacto sobre la salud mediante la modulación de la microbiota intestinal (18).

Es de conocimiento general que la microbiota intestinal juega un papel fundamental en la salud y el desarrollo de enfermedades. Si bien la adopción de diferentes patrones dietéticos ha sido ampliamente analizada, el papel de los aditivos no ha sido estudiado a fondo (11).

Es importante destacar que, al haber tenido que ser reevaluados todos los aditivos alimentarios permitidos en la UE anteriores al 20 de enero de 2009 nuevamente en el año 2020, no se conocen todas las repercusiones que pueden tener sobre la salud (19).

3. Hipótesis y objetivos

En los últimos años se ha producido un aumento general del consumo de alimentos ultraprocesados, que suelen contener una amplia variedad de aditivos alimentarios, y se ha observado que su consumo frecuente puede alterar la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal, afectando negativamente a la salud metabólica. Pese a que la regularización de estos aditivos se haya llevado a cabo en base al análisis toxicológico, se necesita conocer en mayor profundidad, en base a la evidencia científica, la relación entre el consumo de productos que contienen aditivos alimentarios sobre la microbiota intestinal desde un punto de vista que analice aspectos a largo plazo.

Es por esto por lo que, con este estudio, se busca recoger la información científica rigurosa existente para esclarecer el impacto que tiene el consumo de estos aditivos en la microbiota intestinal

El objetivo principal de este trabajo es revisar la evidencia científica reciente disponible sobre la relación entre el consumo de los productos con aditivos alimentarios y los efectos que puede conllevar sobre la microbiota intestinal.

Se plantean, además, una serie de objetivos secundarios:

- Analizar los diferentes cambios que sufre la diversidad microbiana, tanto en composición como en cantidad, ligados al consumo de los diferentes aditivos alimentarios.
- Valorar cómo el consumo de los productos que contienen aditivos alimentarios afecta, desde el punto de vista fisiopatológico, a la salud mediante la modulación de la microbiota intestinal.

4. Material y métodos

Para el desarrollo de este trabajo se efectuó una revisión bibliográfica que incluye artículos científicos pertinentes al tema de estudio, tanto en inglés como en español, y que hayan sido publicados en los últimos 10 años, es decir, comprendidos entre los años 2015 y 2025, terminando la búsqueda a 5 de junio de 2025.

Se revisaron las bases de datos Pubmed y Google Scholar para la recopilación de información. La estrategia de búsqueda se basó en el uso de los siguientes términos “microbiota intestinal” “aditivos alimentarios” “edulcorantes no nutritivos” “emulsificantes” “conservantes”, haciendo uso de los conectores AND y OR pertinentemente.

4.1 Criterios de inclusión y de exclusión

CRITERIO	INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Idioma	Publicaciones en español y en inglés	Publicaciones en otros idiomas distintos a español o inglés
Tipo de estudio	Ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis	Estudios que no aporten datos originales o completos, resúmenes, opinión de expertos, reseñas sin evidencia científica.
Población	Población adulta sana, in vitro y ex vivo	Población con patologías inflamatorias crónicas

Resultados	Impacto de los aditivos alimentarios en la modulación de la microbiota intestinal	Otros resultados no relacionados
------------	---	----------------------------------

Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión.

5. Resultados y discusión

Los resultados obtenidos fueron 15 artículos.

Título	Tipo de artículo	Autor	Fecha	Resumen	Resultados
<i>Edulcorantes artificiales: un arma de doble filo para el microbioma intestinal (20)</i>	Revisión sistemática	Hetta, H. F., et al.	2025	Se analizó los efectos de los edulcorantes artificiales en la microbiota intestinal	Pese a que los hallazgos son inconsistentes, se observó disbiosis del microbioma intestinal debido a una reducción de las poblaciones de bacterias beneficiosas y un aumento de cepas patógenas
<i>Edulcorantes no nutritivos y sus efectos en el microbioma intestinal y la fisiología del huésped (21)</i>	Revisión sistemática	Richardson, I. L., & Frese, S. A.	2022	Se analizaron los efectos sobre la fisiología del huésped y el microbioma intestinal de los edulcorantes no nutritivos (NNS)	Avalan con determinación la influencia de NNS sobre el microbioma intestinal, de forma directa o indirecta que, en consecuencia, afecta a la salud del huésped

Título	Tipo de artículo	Autor	Fecha	Resumen	Resultados
<i>Efectos personalizados de los edulcorantes no nutritivos sobre la tolerancia a la glucosa en humanos, impulsados por el microbioma (22)</i>	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Suez, J., et al.	2022	Se evaluó el impacto en los microbiomas de los NNS en humanos a los que se administró dosis inferiores a las máximas permitidas de sacarina, sucralosa, aspartamo y stevia	Se evidencia la capacidad de respuesta del microbioma humano a los NNS y de su facultad para transferir un impacto posterior en la tolerancia a la glucosa

Título	Tipo de artículo	Autor	Fecha	Resumen	Resultados
<i>Efecto de los edulcorantes no nutritivos en la microbiota intestinal (23)</i>	Revisión sistemática	Conz, A., et al.	2023	Analizan los resultados de estudios preclínicos y clínicos de los efectos individuales de los NSS más comunes: aspartamo, acelsufamo-K, sucralosa y sacarina	A pesar de los numerosos resultados conflictivos, estos compuestos pueden aumentar la presencia de bacterias patógenas y disminuir la de bacterias beneficiosas, modular la producción de SCFAs. También incremento del estado inflamatorio, lo que podría contribuir al desarrollo de enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Pueden influir en la función inmune, alterar la expresión de genes implicados en el metabolismo, y afectar la liberación de neurotransmisores y hormonas intestinales.

Título	Tipo de artículo	Autor	Fecha	Resumen	Resultados
<i>Impacto directo de los emulsionantes dietéticos de uso común en la microbiota intestinal humana (24)</i>	Estudio experimental ex vivo	Naimi, S., et al.	2021	Se analizó como afecta a la densidad, composición, expresión génica y potencial inflamatorio de la microbiota humana el consumo de 20 emulsionantes dietéticos utilizados comúnmente	La mayoría de los compuestos estudiados tuvieron impactos aparentemente negativos en la microbiota intestinal, como el carboximetilcelulosa (CMC) y el polisorbato 80 (P80), sin embargo, algunos de los emulsionantes estudiados, como la lecitina, no mostraron un impacto evidente en la microbiota intestinal.
<i>Los tóxicos y aditivos presentes en los alimentos alteran la microbiota intestinal y el riesgo de enfermedades metabólicas. (17)</i>	Revisión sistemática	Barra, N. G., et al.	2025	Se analizó el impacto de los tóxicos comunes presentes en los alimentos y de los aditivos alimentarios sobre el desarrollo de alteraciones en la microbiota y la proliferación de enfermedades metabólicas	Los disruptores metabólicos presentes en los alimentos pueden alterar patrones microbianos, la producción de metabolitos y la fisiología bacteriana mediante su interacción con la microbiota intestinal.

Título	Tipo de artículo	Autor	Fecha	Resumen	Resultados
<i>Aditivos alimentarios, contaminantes y otros componentes menores: efectos sobre la microbiota intestinal humana: una revisión. (9)</i>	Revisión sistemática	Roca-Saavedra, P., et al.	2017	Se examinó sobre cómo influyen los aditivos alimentarios y demás componentes menores de los alimentos en la microbiota intestinal y, en consecuencia, en la salud	No hay suficiente evidencia en humanos que afirme esta asociación, sin embargo, en animales, se ha demostrado que el consumo de estos aditivos alimentarios, pueden alterar la microbiota intestinal, promoviendo la inflamación y el desarrollo del síndrome metabólico
<i>El consumo de stevia, un edulcorante no nutritivo, durante 12 semanas no altera la composición de la microbiota intestinal humana. (25)</i>	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Singh, G., et al.	2024	Se estudió si la microbiota intestinal humana se ve afectada por el consumo de un edulcorante no nutritivo (NNS), la Stevia, de forma regular durante 12 semanas	No se encontraron diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal de los sujetos suplementados con stevia frente al grupo control

Título	Tipo de artículo	Autor	Fecha	Resumen	Resultados
<i>Un estudio aleatorizado de alimentación controlada con carboximetilcelulosa, un emulsionante dietético, revela efectos perjudiciales en la microbiota intestinal y el metaboloma. (26)</i>	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Chassaing, B., et al.	2021	Se analizó durante un período de 11 días, con un patrón de alimentación controlada, los efectos que producía el emulsionante sintético carboximetilcelulosa (CMC) en el metabolismo y la microbiota intestinal humana	El consumo de carboximetilcelulosa produjo modificaciones en la microbiota intestinal, reduciéndose la riqueza y diversidad microbiana. Se observó, además, que hubo una reducción de los SCFA y de aminoácidos libres.
<i>El dióxido de titanio de grado alimenticio puede afectar la fisiología de la microbiota, la capacidad de adhesión y las interacciones interbacterianas: un estudio sobre L. rhamnosus y E. faecium (27)</i>	Estudio experimental in vitro	Bietto, F., et al.	2023	Se evaluó el impacto de un aditivo alimentario, el dióxido de titanio (TiO ₂ -FG, E171) en dos cepas probióticas beneficiosas de gran importancia en la microbiota intestinal: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG) y <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB10415 (Ent).	El consumo de E171 altera las funciones críticas de LGG y Ent debido a la alteración en su papel en la homeostasis intestinal al promover, en términos de crecimiento, el retraso de la fase de latencia y la disminución de sus concentraciones en estado estacionario. Además, aumenta la resistencia a las sales biliares y la sensibilidad a ampicilina

Título	Tipo de artículo	Autor	Fecha	Resumen	Resultados
<i>Los microbios intestinales humanos son susceptibles a los aditivos alimentarios antimicrobianos in vitro. (28)</i>	Estudio experimental in vitro	Hrncirova, L., et al.	2019	Se analizó si los aditivos alimentarios antimicrobianos de uso común alteran la composición de la microbiota intestinal humana inhibiendo de forma específica diferentes bacterias del microbioma intestinal susceptibles.	Los conservantes antimicrobianos sintéticos ejercen sobre algunas de las bacterias de la microbiota intestinal efectos inhibitorios selectivos, siendo mayor en el caso de bacterias antiinflamatorias. Además, se demostró que su consumo combinado produce un sinergismo tóxico, lo que aumenta su capacidad perturbadora.
<i>Interacciones biológicas plausibles de edulcorantes bajos en calorías y sin calorías con la microbiota intestinal: una actualización de estudios recientes (29)</i>	Revisión bibliográfica	Plaza-Díaz, J., et al.	2020	Evaluó la plausibilidad biológica de la interacción entre diferentes edulcorantes sin calorías y bajos en calorías y la microbiota intestinal	La sacarina y la sucralosa alteran la microbiota aumentando las bacterias proinflamatorias y disminuyendo la diversidad del microbioma, mientras que los polioles mostraron efectos prebióticos, promoviendo la proliferación de bacterias beneficiosas.

Tabla 3: Artículos recogidos de PUBMED.

Título	Tipo de artículo	Autor	Fecha	Resumen	Resultados
<i>Los emulsionantes dietéticos alteran directamente la composición de la microbiota humana y la expresión genética ex vivo, potenciando la inflamación intestinal. (30)</i>	Estudio experimental <i>ex vivo</i>	Chassaing , B., et al.	2017	Se analizó el impacto de dos emulsificantes (CMC y P80) en la microbiota intestinal mediante un modelo simulador de mucosa del microbioma humano	Tanto el CMC como el P80, influyeron de forma directa sobre la microbiota humana aumentando su potencial proinflamatorio debido al aumento de los niveles de flagelina bioactiva.
<i>Aditivos alimentarios , un factor ambiental clave en el desarrollo de la EII por disbiosis intestinal. (31)</i>	Revisión sistemática	Raoul, P., et al.	2022	Se analizó la potencial influencia que pueden tener sobre la aparición de las enfermedades inflamatorias intestinales los aditivos alimentarios mediante la modificación de la microbiota intestinal	Los emulsionantes y edulcorantes artificiales modifican negativamente la composición y función de la microbiota intestinal, promoviendo un estado proinflamatorio, interrumpiendo la barrera mucosa y aumentando la permeabilidad intestinal.

Título	Tipo de artículo	Autor	Fecha	Resumen	Resultados
<i>Los emulsionantes dietéticos alteran la composición y la actividad de la microbiota intestinal humana in vitro, independientemente del origen químico o natural del emulsionante. (32)</i>	Estudio experimental in vitro	Miclotte, L., et al.	2020	Se analizó el efecto de cinco emulsionantes dietéticos (CMC sódico, P80, lecitina de soja, soforolípidos y ramnolípidos) sobre la microbiota intestinal humana	El consumo de emulsionantes dietéticos modifica significativamente la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal humana acercándola a una configuración potencialmente proinflamatoria.

Tabla 4: Artículos recogidos de Google Scholar.

Pese a una tendencia creciente a la asociación entre el consumo de aditivos alimentarios y alteraciones en la microbiota intestinal, los resultados no son del todo esclarecedores, pues sigue habiendo vacíos de información e, incluso, contradicciones entre resultados de algunos estudios.

Este es el caso de la revisión sistemática llevada a cabo por Roca-Saavedra et al. (9), donde los resultados señalan que los aditivos alimentarios pueden alterar la microbiota intestinal promoviendo la inflamación y el desarrollo del síndrome metabólico; sin embargo, incide en que una de las principales limitaciones por las que esto ocurre es debido a la dificultad para encontrar cohortes de personas sanas que no hayan estado expuestas a los aditivos alimentarios. Las investigaciones se han centrado en el estudio de animales para estudiar su efecto en la microbiota GI, dando paso a demostraciones en las que el consumo de estos aditivos alimentarios afecta a la población y cantidad de bacterias que resultan en inflamación y alteraciones intestinales (9).

Siguiendo esta línea encontramos la revisión sistemática realizada por Barra et al. (17), donde aclara que los tóxicos y aditivos alimentarios que ingerimos en los alimentos

pueden contribuir a la disfunción metabólica del huésped alterando los perfiles microbianos, la producción de metabolitos como los SCFA, además de actuar como disruptores de la función barrera, provocando inflamación intestinal mediante la interacción con la microbiota intestinal. Sin embargo, también señala que debido a la ausencia de grandes estudios con humanos existe dificultad en la capacidad de generalización de los efectos en el metabolismo humano.

Una de las principales y, también, más recientes revisiones sistemáticas acerca de los edulcorantes sintéticos es la realizada por Conz et al. (23), en la que concluyó que, pese a que una mínima parte de los edulcorantes sintéticos poseen la capacidad de alcanzar el intestino, la microbiota intestinal humana, durante su metabolización, produce una serie de efectos que afectan a la salud. Los NNS pueden modificar la actividad metabólica de algunas cepas bacterianas que modulan la producción de SCFA, como el acetato, el propionato y el butirato, siendo todos estos compuestos de carácter antiinflamatorio (23). Los NNS reducen el número de cepas beneficiosas para el microbioma humano, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y, a su vez, aumentan la cantidad de cepas patógenas, como *Clostridium difficile* y *E. coli*, lo que altera la función inmune facilitando el desarrollo de enfermedades intestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal y, también, infecciones (23).

Asimismo, otro estudio que puso en el punto de mira a los edulcorantes sintéticos y su impacto en la microbiota es la revisión sistemática realizada por Hetta et al. (20), donde concluyó que los NNS tienen la capacidad de alterar la microbiota; sin embargo, hace referencia a la inconsistencia de los resultados encontrados por la variabilidad en el diseño, la dosis o el tipo de edulcorante, que difieren entre los diferentes estudios. Al tratarse la mayoría de la literatura disponible de estudios animales, la extrapolación de los datos a humanos generalmente suele ser complicada y se sugiere que en humanos los cambios producidos en la microbiota intestinal son de menor intensidad o incluso inexistentes (20).

La revisión sistemática realizada por Richardson et al. (21) analizó cómo los edulcorantes artificiales repercuten en la fisiología humana, concretamente en el microbioma intestinal. De este modo, se concluyó que, pese a las diferencias entre los distintos estudios realizados, el potencial para alterar la microbiota intestinal humana por

parte de los NNS es una realidad, lo que se traduce en consecuencias fisiológicas para la salud (21).

Otra revisión sistemática acerca de los edulcorantes bajos en calorías y sin calorías realizado por Plaza-Díaz et al. (29) aclara que aún existen vacíos de información acerca de su impacto en las poblaciones microbianas intestinales. Pese a ello y la gran diferencia que hay entre las características de los diferentes tipos de edulcorantes, se concluyó que el aspartamo y el acesulfamo-K producen cambios indirectos o muy leves en la microbiota (29). Sin embargo, el ciclamato, la sacarina y la sucralosa sí provocan cambios en la composición bacteriana, siendo estos últimos capaces de aumentar las bacterias proinflamatorias (29). La Stevia produce cambios, pero no existe consenso en sus efectos negativos o positivos y los polialcoholes actúan de diferente manera según el compuesto; isomalt, lactitol y maltitol podrían poseer efectos prebióticos y beneficiosos, como el aumento de bacterias favorables, tales como *Bifidobacterium* o *Akkermansia*, mientras que del sorbitol, manitol y xilitol no se sacaron resultados diferenciales.

Por lo tanto, aunque varios estudios concuerdan en que la alteración de la microbiota intestinal humana por el consumo de la mayoría de los NNS es una realidad, en función del tipo de edulcorante (20), (21), (23), (29), todos inciden en la debilidad de los datos obtenidos por la variabilidad en los estudios y la falta de grandes estudios con cohortes humanas.

Un ensayo controlado aleatorizado realizado por Singh et al. (25) analizó cómo afecta el consumo prolongado durante 12 semanas de un edulcorante no nutritivo específico, la stevia, sobre la microbiota intestinal. Este es uno de los estudios con mayor control sobre todas las variables y factores de riesgo. 14 participantes de características similares consumieron la misma dieta, difiriendo el grupo control del grupo de Stevia en el consumo de cinco gotas de este edulcorante dos veces al día. Finalmente, los resultados de este estudio concluyeron que no había una asociación significativa entre el consumo de Stevia y la alteración de la microbiota intestinal (25).

Asimismo, otro ensayo controlado aleatorizado realizado por Suez et al. (22) evaluó los NNS y su relación con la tolerancia a la glucosa mediada por el microbioma. Durante las 2 semanas que duró el estudio se observó que algunos NNS, como la sucralosa y la sacarina, afectaron significativamente la tolerancia a la glucosa, efecto que persistió

en el tiempo hasta la interrupción de su exposición, mientras que el aspartamo y la Stevia no mostraron estos efectos (22). En cuanto a la microbiota intestinal propiamente dicha, todos los NNS estudiados modificaron la composición y función del microbioma, lo que se traduce en cambios y variaciones metabólicas (22).

De este modo, como se puede observar en ambos ensayos controlados aleatorizados, los resultados son contradictorios, lo que reafirma la idea de que es necesaria una investigación más exhaustiva de estos efectos (22), (25). También, es probable que la heterogeneidad de los resultados esté debida a diferencias en la metodología de estudio y formas de análisis de los resultados, así como en los diferentes tiempos de exposición a los aditivos alimentarios estudiados.

Un estudio llevado a cabo por Hrnčirova et al. (28) analizó, *in vitro*, cómo afectan varios agentes antimicrobianos, conocidos comúnmente como conservantes, a varias cepas microbianas presentes en el intestino. Aunque hay que tener en cuenta las limitaciones que tiene al tratarse de un estudio *in vitro*, se observó que, en función del tipo de compuesto antimicrobiano, los efectos sobre la microbiota son variables, siendo el más potente el nitrito de sodio (E250). Un hallazgo importante fue el sinergismo encontrado en la combinación del nitrito de sodio (E250) con el benzoato de sodio (E211) y el sorbato de potasio (E202), lo que aumenta su poder inhibitorio (28). Los efectos directos sobre la microbiota intestinal se observaron debido a la gran susceptibilidad de bacterias beneficiosas y antiinflamatorias (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus paracasei* y *Clostridium tyrobutyricum*) a su inhibición (28). Además, se estudiaron bacterias perjudiciales y proinflamatorias (*Enterococcus faecalis*, *Bacteroides thetaiotaomicron* y *Helicobacter hepaticus*) en las que se encontró resistencia a la acción de estos aditivos alimentarios antimicrobianos (28). Todos estos resultados se vinculan a enfermedades inflamatorias intestinales y síndrome metabólico a causa de la disbiosis producida (28).

Debido a los hallazgos encontrados en este estudio (28) en relación a la acción sinérgica de los agentes antimicrobianos, invita a llevar a cabo más estudios que analicen este aspecto debido a que las actuales regulaciones y efectos sobre la salud de los diferentes aditivos alimentarios se han hecho, principalmente, de forma aislada y, de forma general, no contemplan la posibilidad de sinergismo entre ellos (33). Por lo tanto, la investigación en relación a la interacción que los aditivos alimentarios hacen de forma

conjunta en la microbiota intestinal debería ser de vital importancia, ya que en la alimentación de la población general se consumen en combinación.

En cuanto al papel de los colorantes en su impacto en la microbiota intestinal encontramos el estudio realizado por Bietto et al. (27). Este estudio consistió en el análisis de dos cepas bacterianas presentes en la microbiota intestinal humana cuando son sometidas a la presencia del colorante dióxido de titanio de grado alimentario (TiO₂-FG) (27). Actualmente, el uso de este colorante en la industria alimentaria está prohibido en la UE (34). Los resultados de este estudio evidenciaron la disminución del crecimiento de las cepas bacterianas *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Enterococcus faecium* debido a un estrés fisiológico al que es sometido el microbioma intestinal en presencia de este aditivo (27). Sin embargo, invita a la elaboración de estudios *in vivo* para conocer y replicar de forma más fidedigna el impacto en la microbiota intestinal (27).

Los emulsionantes dietéticos de uso común fueron evaluados en un estudio experimental *ex vivo* realizado por Naimi et al. (24). En este estudio se analizaron 20 emulsionantes de uso dietético diferentes y se observó que la mayoría de los emulsionantes son capaces de modificar el microbioma intestinal; sin embargo, unos son más perjudiciales que otros, ya que los carragenos, el P80 y el CMC demostraron efectos perjudiciales, mientras que otros como la lecitina de soja o los mono- y diglicéridos no mostraron estos resultados (24). Estos efectos sobre la microbiota intestinal son heterogéneos, es decir, no todos los emulsionantes dietéticos afectan, ni actúan, de la misma forma, siendo capaces algunos de ellos como los carragenos de aumentar la densidad microbiana, y otros actuaban disminuyendo la densidad microbiana (24). También se observó que no solo modifican las propias cepas bacterianas, sino que, además, aumentan la proliferación de moléculas con potencial proinflamatorio como los lipopolisacáridos o la flagelina (24). En general, se concluyó que algunos emulsionantes tienen carácter perjudicial y, a veces, permanente mediante la reducción de bacterias beneficiosas como *Akkermansia* o *Faecalibacterium* y que la evaluación de seguridad de los aditivos alimentarios debería contemplar cómo afecta a la microbiota intestinal (24).

Otro estudio que analizó los emulsionantes dietéticos fue el realizado por Chassaing et al. (30). La metodología de este estudio es similar el mencionado anteriormente, al tratarse de un estudio experimental *ex vivo*; sin embargo, en este caso, solo se analizaron dos emulsionantes dietéticos, el P80 y el CMC (30). Los resultados

obtenidos afirman que hay un impacto directo de estos emulsionantes en la microbiota intestinal (30). Ambos emulsionantes dietéticos aumentaron los niveles de flagelina y lipopolisacáridos, moléculas proinflamatorias (30). Sin embargo, ambos aditivos actuaron de forma distinta: el CMC actuó sobre la expresión génica de los microorganismos y no tanto sobre la composición bacteriana, mientras que el P80 sí alteró directamente la composición de la microbiota intestinal, disminuyendo las bacterias beneficiosas como *Faecalibacterium* y *Akkermansia muciniphila*, pese a que esta última no alcanzó valores significativos, y aumentando las perjudiciales como *Proteobacteria* y *Bacteroides* (30).

Asimismo, un estudio realizado por Micolte (32) analizó el impacto de cinco emulsionantes, el CMC, el P80, la lecitina de soja, soforolípidos y ramnolípidos. mediante la exposición de estos emulsionantes dietéticos a las bacterias de la microbiota intestinal in vitro. Los resultados mostraron que algunos de los emulsionantes dietéticos analizados, es el caso de los ramnolípidos, los soforolípidos y la lecitina de soja, disminuyeron de forma importante el número de células de la microbiota intestinal con capacidad metabólica e integridad (32). Se observó el aumento de una comunidad microbiana proinflamatoria y patógena, entre las que encontramos *Escherichia/Shigella* y *Fusobacterium*, en detrimento de cepas beneficiosas ya mencionadas como *Faecalibacterium* (32). Este ambiente proinflamatorio en la comunidad microbiana intestinal tiene consecuencias como la disminución de la producción de moléculas muy importantes para la salud gastrointestinal, como son los SCFA, en concreto el butirato, el propionato y el acetato, siendo este último el menos afectado por estos emulsionantes dietéticos (32).

Un ensayo controlado aleatorizado realizado por Chassaing et al. (26) analizó cómo afecta el emulsionante dietético CMC en la microbiota intestinal humana. La metodología del estudio consistió en valorar cómo afecta este emulsionante en la microbiota de 16 pacientes sanos en un período de 11 días bajo condiciones controladas de alimentación (26). La intervención se llevó a cabo mediante el consumo de 15g/día del emulsionante CMC frente al grupo control que no tuvo el aporte del emulsionante (26). Los resultados demostraron una reducción de la diversidad microbiana, reflejada en una disminución de los índices de Shannon (biodiversidad microbiana) y Evenness (distribución de especies), en la depleción de bacterias beneficiosas como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Ruminococcus* y el aumento de bacterias perjudiciales

proinflamatorias como *Proteobacteria* y *Lachnospiraceae* (26). Además, se alteraron algunas vías metabólicas por las que se llevaban a cabo procesos de vital importancia como la biosíntesis de vitaminas al observarse una reducción de la abundancia génica microbiana relacionada con este proceso, así como una alteración en el metabolismo de los carbohidratos mediado por la alteración en la producción de SCFA (26). Asimismo, se observaron efectos clínicos subjetivos, en los que la molestia gastrointestinal fue significativamente mayor en el grupo suplementado (26). Un hallazgo que puede relacionar el consumo de este emulsionante con el desarrollo de patologías inflamatorias crónicas es la proximidad de bacterias al epitelio intestinal, signo relacionado con el desarrollo de este tipo de patología (26).

Como hemos visto en los estudios que analizan los emulsionantes dietéticos, los resultados apuntan a que su consumo mantenido en el tiempo puede implicar cambios en la microbiota intestinal, desplazando bacterias beneficiosas para nuestra microbiota intestinal por otras que favorecen un estado proinflamatorio que pueden producir disbiosis y, con ello, desarrollar enfermedades crónicas como la EII y el síndrome metabólico (24), (26), (30), (32). Estos hallazgos son muy importantes para que aumente el conocimiento y la conciencia de que este tipo de aditivos alimentarios pueden ser perjudiciales para la salud, en general, y que su consumo debería hacerse con cautela y en las menores cantidades posibles.

La revisión sistemática realizada por Raoul et al. (31) valoró el impacto que puede llegar a tener el consumo de los aditivos alimentarios en el desarrollo de la EII. Los resultados arrojaron datos que se asocian con disbiosis, algunas bacterias beneficiosas como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* se ven afectadas en presencia de aditivos alimentarios de uso común y otras cepas relacionadas con un ambiente proinflamatorio como *Escherichia coli* y *Proteobacteria* aumentan (31). Los aditivos alimentarios analizados en este estudio son característicos de la dieta occidental y se ha observado que mantienen una asociación con el riesgo de desarrollar colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn si el consumo de los mismos es elevado y prolongado en el tiempo (31). Además, hace referencia al posible efecto acumulativo que pueden tener, potenciando los efectos negativos sobre la microbiota intestinal, siendo el impacto en el microbioma y en la función barrera intestinal dependiente de la concentración, el tiempo de exposición y la clase de aditivo alimentario (31).

La mayoría de estos estudios afirman la asociación entre los aditivos alimentarios y la microbiota intestinal (9), (31) reforzando la hipótesis de que estos aditivos alimentarios sintéticos podrían tener un impacto sobre el alarmante aumento de desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas.

Sin embargo, a pesar de la creciente evidencia, existen limitaciones en esta línea de investigación, ya que muchos de los estudios se han llevado a cabo en animales o bien *in vitro*, por lo que extrapolar estos resultados a las personas debe hacerse con cierta prudencia debido a que la microbiota de animales de laboratorio difiere en composición y metabolismo a la de los humanos y las condiciones *in vitro* no replican en su totalidad una microbiota compleja como es el caso de la humana.

Por este motivo, es de vital importancia llevar a cabo más estudios de investigación en los que se analicen los efectos, de forma más precisa, de los aditivos alimentarios sobre la microbiota intestinal humana. Para continuar con líneas de investigación futura, se recomienda que se realicen estudios que empleen metodologías que se acerquen lo máximo posible a la replicación del complejo microbioma intestinal humano. Adicionalmente, la seguridad de los aditivos alimentarios debería ser regulada y evaluada con mayor asiduidad en base a los nuevos conocimientos y no solo desde el punto de vista toxicológico clásico, sino teniendo en cuenta, también, cómo estos alteran de forma alarmante la función barrera y el microbioma intestinal.

6. Conclusiones

Primera. Existen variaciones de sensibilidad a los diferentes aditivos alimentarios por parte de la microbiota intestinal, siendo las bacterias más beneficiosas las más comprometidas, lo que supone un desplazamiento en el equilibrio del ecosistema microbiano intestinal hacia uno más perjudicial.

Segunda. El consumo de los aditivos alimentarios de forma recurrente está asociado al crecimiento de bacterias intestinales perjudiciales con carácter proinflamatorio, lo que supone un riesgo para la salud debido a su correlación positiva con el desarrollo de enfermedades inflamatorias del intestino y síndrome metabólico, además de relacionarse con el aumento preocupante de enfermedades crónicas no transmisibles

Tercera. Los protocolos de seguridad y valoración de los aditivos alimentarios actuales son deficientes debido al análisis toxicológico aislado al que son sometidos sin tener en cuenta su repercusión según su consumo de forma conjunta y su análisis en el impacto microbiano.

Cuarta. El papel de los aditivos alimentarios como factor de riesgo para la salud de la población está subestimado, lo que incide en la necesidad de aumentar la investigación en este ámbito.

7. Bibliografía

1. FAO, WHO. Norma general para los aditivos alimentarios (CODEX STAN 192-1995). Roma: Codex Alimentarius Commission. 2024.
2. Unión Europea. Reglamento (CE) 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre aditivos alimentarios. Versión consolidada de 2 de junio de 2024. Diario Oficial de la Unión Europea. 2024;L 354.
3. AESAN. Aditivos. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. 2022.
4. OMS. Aditivos alimentarios. Organización Mundial de la Salud. 2024
5. EFSA. Aditivos alimentarios. Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. 2024
6. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017;474(11):1823–1836.
7. Del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cherem J. Microbioma humano. *Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex*. 2018;61(6):7–19.
8. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016;65(2):330–339.
9. Roca-Saavedra P, Mendez-Vilabril V, Miranda JM, Nebot C, Cardelle-Cobas A, Franco CM, et al. Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota—a review. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2017;74(1):69–83.
10. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic Events in Gut Microbiota: Impact on Human Health. *Nutrients*. 2014;6(12):5786.
11. Bevilacqua A, Speranza B, Racioppo A, Santillo A, Albenzio M, Derossi A, et al. Ultra-Processed Food and Gut Microbiota: Do Additives Affect Eubiosis? A Narrative Review. *Nutrients*. 2024;17(1):2.
12. Park S. Special Issue: “Gut Microbiota and Nutrition in Human Health.” *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11589.

13. Inan-Eroglu E, Ayaz A. Effects of food additives on gut microbiota: friend or foe? *Nutr Food Sci.* 2019;49(5):955–64.
14. Zhou X, Qiao K, Wu H, Zhang Y. The Impact of Food Additives on the Abundance and Composition of Gut Microbiota. *Molecules.* 2023;28(2).
15. Kossiva L, Kakleas K, Christodouli F, Soldatou A, Karanasios S, Karavanaki K. Chronic Use of Artificial Sweeteners: Pros and Cons. *Nutrients.* 2024;16(18):3162.
16. Recoules C, Touvier M, Pierre F, Audebert M. Evaluation of the toxic effects of food additives, alone or in mixture, in four human cell models. *Food and Chemical Toxicology.* 2025;196:115198.
17. Barra NG, Fang H, Bhatwa A, Schmidt AM, Syed SA, Steinberg GR, et al. Food supply toxicants and additives alter the gut microbiota and risk of metabolic disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2025;328(3):E337–53.
18. Cuevas-Sierra A, Milagro FI, Aranaz P, Martínez JA, Riezu-Boj JI. Gut microbiota differences according to ultra-processed food consumption in a spanish population. *Nutrients.* 2021;13(8):2710.
19. Liu C, Zhan S, Tian Z, Li N, Li T, Wu D, et al. Food Additives Associated with Gut Microbiota Alterations in Inflammatory Bowel Disease: Friends or Enemies? *Nutrients.* 2022;14(15):3049.
20. Hetta HF, Sirag N, Elfadil H, Salama A, Aljadrawi SF, Alfaifi AJ, et al. Artificial Sweeteners: A Double-Edged Sword for Gut Microbiome. *Diseases.* 2025;13(4):115.
21. Richardson IL, Frese SA. Non-nutritive sweeteners and their impacts on the gut microbiome and host physiology. *Front Nutr.* 2022;9:988144.
22. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, Mor U, Dori-Bachash M, Federici S, et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell.* 2022;185(18):3307-3328.e19.
23. Conz A, Salmona M, Diomedea L. Effect of Non-Nutritive Sweeteners on the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2023;15(8):1869.
24. Naimi S, Viennois E, Gewirtz AT, Chassaing B. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. *Microbiome.* 2021;9(1):66.

25. Singh G, McBain AJ, McLaughlin JT, Stamataki NS. Consumption of the Non-Nutritive Sweetener Stevia for 12 Weeks Does Not Alter the Composition of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2024;16(2):296.
26. Chassaing B, Compher C, Bonhomme B, Liu Q, Tian Y, Walters W, et al. Randomized Controlled-Feeding Study of Dietary Emulsifier Carboxymethylcellulose Reveals Detrimental Impacts on the Gut Microbiota and Metabolome. *Gastroenterology*. 2021;162(3):743.
27. Bietto F, Scardaci R, Brovia M, Kokalari I, Barbero F, Fenoglio I, et al. Food-grade titanium dioxide can affect microbiota physiology, adhesion capability, and interbacterial interactions: A study on *L. rhamnosus* and *E. faecium*. *Food and Chemical Toxicology*. 2023;176.
28. Hrnčirova L, Hudcovic T, Sukova E, Machova V, Trckova E, Krejsek J, et al. Human gut microbes are susceptible to antimicrobial food additives in vitro. *Folia Microbiol*. 2019;64(4):497–508.
29. Plaza-Diaz J, Pastor-Villaescusa B, Rueda-Robles A, Abadia-Molina F, Ruiz-Ojeda FJ. Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. *Nutrients*. 2020;12(4):1153.
30. Chassaing B, Van De Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*. 2017;66(8):1414–27.
31. Raoul P, Cintoni M, Palombaro M, Basso L, Rinninella E, Gasbarrini A, et al. Food Additives, a Key Environmental Factor in the Development of IBD through Gut Dysbiosis. *Microorganisms*. 2022;10(1):167.
32. Miclotte L, De Paepe K, Rymenans L, Callewaert C, Raes J, Rajkovic A, et al. Dietary Emulsifiers Alter Composition and Activity of the Human Gut Microbiota in vitro, Irrespective of Chemical or Natural Emulsifier Origin. *Front Microbiol*. 2020;11:577474.

33. Comisión Europea. Reglamento (UE) n° 257/2010 de la Comisión, de 25 de marzo de 2010, por el que se establece un programa para la reevaluación de aditivos alimentarios autorizados de conformidad con el Reglamento (CE) n° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre aditivos alimentarios. Diario Oficial de la Unión Europea. 2010;L80/19.
34. Comisión Europea. Reglamento (UE) 2022/63 de la Comisión, de 14 de enero de 2022, por el que se modifican los anexos II y III del Reglamento (CE) n° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta al aditivo alimentario dióxido de titanio (E 171). Diario Oficial de la Unión Europea. 2022;L17/3.