

PENGARUH KONSUMSI ASPARTAM TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PUASA DAN GANGGUAN TOLERANSI GLUKOSA PADA TIKUS GALUR WISTAR

Joshua Alvin Ariadi¹; Willy Handoko²; Andriani³

Intisari

Latar Belakang: Aspartam merupakan salah satu dari *non-caloric artificial sweetener* (NAS) yang banyak digunakan dalam produk pangan. Aspartam banyak digunakan karena sifatnya yang rendah kalori, sehingga orang-orang dengan diabetes sering menggunakan aspartam. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa aspartam dapat menyebabkan peningkatan glukosa darah puasa dan intoleransi glukosa. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh konsumsi aspartam terhadap kadar glukosa darah puasa (GDP) dan hasil tes toleransi glukosa oral (TTGO) pada tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar. **Metode:** Tikus dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok akuades, kelompok glukosa dan kelompok aspartam. Setiap perlakuan dilakukan selama 5 minggu. Pada akhir perlakuan, darah tikus diambil untuk mengukur kadar glukosa darah puasa dan tes toleransi glukosa oral. Hasil pengukuran akan dianalisis dengan uji *One-Way ANOVA*. **Hasil:** Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kadar glukosa darah puasa dan hasil tes toleransi glukosa oral antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. **Kesimpulan:** Konsumsi aspartam tidak menyebabkan peningkatan bermakna pada kadar glukosa darah puasa dan tes toleransi glukosa oral pada tikus galur wistar.

Kata Kunci: Aspartam, Kadar Glukosa Darah Puasa, Tes Toleransi Glukosa Oral

- 1) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat.
- 2) Departemen Fisiologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat
- 3) Departemen Biokimia, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat

ASPARTAME EFFECTS ON FASTING BLOOD GLUCOSE LEVEL AND GLUCOSE TOLERANCE IN WISTAR RATS

Joshua Alvin Ariadi¹; Willy Handoko²; Andriani³

ABSTRACT

Background: Aspartame is one of non-caloric artificial sweeteners (NAS) that is widely used in foods and beverages. Aspartame is very popular among diabetic patients because of its low caloric content. However, new studies show that aspartame can increase fasting blood glucose level and oral glucose tolerance test. **Objective:** To determine the effect of aspartame consumption on fasting blood glucose level and oral glucose tolerance test in male wistar rats. **Methods:** The rats were divided into three groups: aspartame group, aquadest group and glucose group. Each group was given aspartame, aquadest and glucose respectively for 5 weeks. By the end of the study, blood samples were taken from the rats to measure their blood fasting glucose levels and oral glucose tolerance tests with a glucose check unit. The measurements were then analyzed with One-Way ANOVA. **Result:** The test results did not show significant differences on blood fasting glucose level and oral glucose tolerance test between aspartame group and control group. **Conclusion:** Aspartame consumption does not cause significant increases on blood fasting glucose level and oral glucose tolerance test in male wistar rats.

Keywords: Aspartame, blood fasting glucose, oral glucose tolerance test

- 1) Medical School, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura Pontianak, West Borneo.
- 2) Departement of Physiology, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Borneo.
- 3) Departement of Biochemistry, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Borneo.

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Pemanis buatan rendah kalori atau *non-caloric artificial sweeteners* (NAS) merupakan zat aditif yang sering digunakan dalam industri makanan. NAS banyak digunakan karena kandungan kalorinya yang rendah namun tetap dapat memberikan rasa manis pada makanan dan minuman.¹

Para ahli kesehatan dan ahli nutrisi banyak merekomendasikan konsumsi NAS, oleh karena itu NAS menjadi populer dan telah banyak penelitian dilakukan untuk menemukan jenis-jenis NAS yang baru. Peneliti banyak mengembangkan jenis-jenis NAS baru karena tidak ada pemanis yang ideal. Sukrosa merupakan *gold-standard* dari pemanis yang ideal, namun sukrosa tidak ideal untuk digunakan pada beberapa kondisi. Sukrosa tidak boleh diberikan pada permen karet karena dapat menyebabkan karies gigi.¹

Kriteria pemanis yang ideal adalah harus semanis sukrosa, tidak berwarna, tidak berbau dan nonkarsinogenik. Semakin mirip suatu pemanis dengan sukrosa, maka semakin ideal pemanis tersebut. Pemanis yang ideal harus larut dalam air dan bersifat stabil dalam keadaan asam maupun basa. Pemanis yang ideal harus dapat dimetabolisme dengan normal dan dapat diekskresikan dalam keadaan utuh. Pemanis yang ideal juga harus dapat dengan mudah diproduksi, disimpan dan didistribusikan.¹

Penemuan jenis-jenis NAS yang baru sangat penting, karena tidak semua pemanis dapat digunakan untuk tujuan yang sama. Sebagai contohnya, aspartam cocok digunakan dalam minuman kaleng karena stabilitasnya yang konstan dalam waktu yang lama. Aspartam merupakan NAS yang banyak terkandung dalam produk-produk pemanis buatan yang beredar di pasar seperti minuman kaleng rendah kalori.¹

Aspartam merupakan pemanis buatan rendah kalori yang tersusun dari 2 asam amino, phenylalanine dan aspartate yang terhubung dengan rantai *backbone* methanol.² Aspartam tidak boleh dikonsumsi oleh penderita phenylketonuria karena satu dari hasil metabolisme aspartam

adalah phenylalanine, sehingga dapat menyebabkan akumulasi phenylalanine dalam darah. Phenylketonuria adalah penyakit hereditas yang membuat seseorang tidak mampu memetabolisme phenylalanine.³

Menurut penelitian Suez pada tahun 2014, konsumsi aspartam dapat menyebabkan disbiosis pada mikrobiota usus. Disbiosis ini dapat menyebabkan intoleransi glukosa. Intoleransi glukosa merupakan suatu keadaan yang disebut juga dengan pre-diabetes. Intoleransi glukosa dapat berkembang menjadi diabetes mellitus (DM) bila kadar glukosa darah tidak dikontrol.⁴

DM merupakan penyakit degeneratif tidak menular yang mana prevalensinya terus meningkat. WHO memperkirakan pada tahun 2025, penderita DM akan meningkat menjadi 300 juta orang diseluruh dunia. Perkiraan penderita DM di Indonesia sendiri pada tahun 2025 adalah 12,4 juta jiwa.⁵

DM merupakan penyakit degeneratif yang progresif dimana regulasi glukosa darah oleh insulin terganggu, sehingga glukosa didalam darah tidak dapat masuk kedalam sel dan akan meningkat kadarnya dalam darah. Kondisi ini dapat menyebabkan banyak komplikasi sistemik pada banyak organ, seperti pada pembuluh darah, ginjal, mata dan saraf.⁵

Penderita DM maupun orang dengan faktor resiko DM banyak yang mengkonsumsi NAS, terutama yang mengandung aspartam. Berdasarkan penelitian Suez pada tahun 2014, dosis yang diberikan kepada tikus adalah 20 kali *acceptable daily dose* (ADI) aspartam.

Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara konsumsi aspartam terhadap peningkatan kadar glukosa darah puasa dan gangguan toleransi glukosa pada tikus galur wistar?

Hipotesis

Konsumsi produk pemanis buatan rendah kalori aspartam dapat meningkatkan kadar glukosa darah puasa dan menyebabkan gangguan toleransi glukosa pada tikus galur wistar.

METODE

Alat dan Bahan

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah Kandang Tikus, Botol Minum Tikus, Neraca Analitik, Timbangan Hewan, Pipet Sonde, Spuit 5 ml, dan *Glucose Check Unit*. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Pakan Standar Tikus, Akuades, Aspartam, Glukosa, dan Darah Tikus.

Persiapan Hewan Uji

Sampel pada penelitian ini menggunakan tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 175-225 gram. Tikus yang digunakan berjumlah 24 ekor. Sebelum diberi perlakuan, tikus diaklimatisasi dengan lingkungan laboratorium selama 7 hari agar tikus dapat beradaptasi dengan lingkungan laboratorium. Pemberian makanan dan minuman secara *ad libitum*.

Perlakuan Pada Hewan Coba

Perlakuan diberikan setelah aklimatisasi selama 7 hari. Pengelompokan subjek perlakuan terdiri dari 3 kelompok secara acak, meliputi kelompok akuades (K1), kelompok glukosa (K2), kelompok aspartam (P1). Kelompok Akuades (K1): Terdiri dari 9 tikus jantan galur wistar yang diberi akuades *ad libitum* selama 5 minggu. Kelompok glukosa (K2): Terdiri dari 9 tikus jantan galur wistar yang diberi cairan D10 30 ml selama 5 minggu. Kelompok aspartam (P1): Terdiri dari 9 tikus jantan galur wistar yang diberi aspartam sebesar 61,72 mg dalam 30 ml selama 5 minggu.

Jumlah produk cap cangkir yang digunakan didapatkan dengan rumus berikut:

$$ADI \text{ Aspartame: } 40 - 50 \frac{mg}{kg}$$

BSA-CF Manusia/Tikus untuk manusia 50 kg, tikus 200g = 0,162

BSA-CF (*Body surface area conversion factor*) adalah faktor yang mengubah dosis (mg/kg) dalam spesies binatang ke dosis ekuivalen pada manusia (dikenal sebagai *human equivalent dose*), didasarkan pada perbedaan permukaan tubuh. BSA-CF adalah rasio permukaan tubuh pada spesies yang diuji terhadap manusia.

Human Equivalent Doses (HED) (dosis ekuivalen manusia (mg/kg BB)) = *Animal Equivalent Doses* (AED) (dosis ekuivalen binatang (mg/kg BB)) x BSA-CF

berarti

$$AED = HED : BSA-CF$$

$$AED = \frac{50mg/kgBB}{0,162} = 308,64mg/kgBB$$

Dosis aspartam untuk tikus:

$$308,64mg/kgBB \times 0,2kg = 61,72mg$$

Pengukuran Glukosa Darah Puasa

Tikus dipuasakan selama 6 jam. Tikus yang telah dipuasakan diletakkan dalam toples berisi eter jenuh 10%. Siapkan *glucose check unit* dan pasang strip. Tikus yang sudah dibius diletakkan pada papan styrofoam. Bersihkan ekor tikus menggunakan alkohol. Potong sedikit bagian ekor tikus kemudian pijit hingga darah keluar. Strip yang sudah dipasang pada *glucose check unit* disentukan pada darah hingga terdengar bunyi. Tunggu sebentar dan catat hasil yang muncul pada *glucose check unit*.

Pengukuran Area Under the Curve Hasil Test Toleransi Glukosa Oral

Siapkan air sebanyak 3-5ml, campurkan dengan 600 mg glukosa kemudian diaduk. Sondekan larutan glukosa ke tikus. Tikus kemudian dimasukkan kedalam toples berisi eter jenuh 10%. Siapkan *glucose check unit* dan pasang strip. Tikus yang sudah dibius diletakkan pada papan styrofoam. Bersihkan ekor tikus menggunakan alkohol. Potong sedikit bagian ekor tikus kemudian pijit hingga darah keluar. Strip yang sudah

dipasang pada *glucose check unit* disentukan pada darah hingga terdengar bunyi. Pengambilan dilakukan pada menit ke 0, 30, 60, dan 120. Selama pengambilan tikus dipuasakan. Area under the curve didapatkan dengan memasukkan hasil yang sudah didapatkan dalam rumus berikut :

$$AUC = \frac{GP(0') + (GP(30') \times 2) + (GP(60') \times 3) + (GP(120') \times 2)}{4}$$

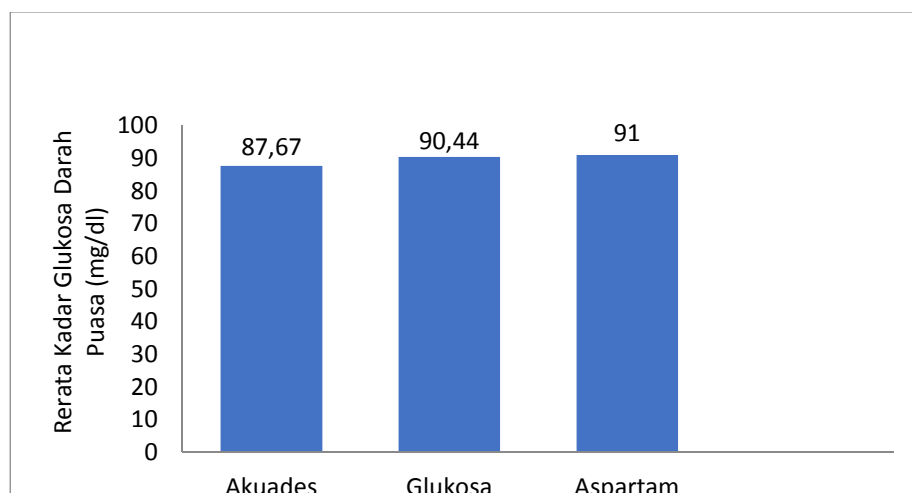
Analisis Data

Data yang diperoleh akan dianalisa menggunakan uji statistik. Analisis data dilakukan dengan menggunakan *Statistical Product and Service Solution (SPSS) 22 for windows*. Uji statistik yang akan digunakan yaitu uji statistik parametrik (*One Way ANOVA*) dilanjutkan dengan post hoc test (LSD) apabila distribusi data dan homogenitas data normal.

Hasil

Tikus putih jantan galur wistar dipuasakan selama 8 jam kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa dengan *glucose check unit*. Didapatkan rerata glukosa darah puasa kelompok yang mengkonsumsi akuades 87,67 mg/dl, kelompok yang mengkonsumsi glukosa 90,44 mg/dl dan kelompok yang mengkonsumsi aspartam 91 mg/dl. Kemudian hasil yang didapatkan dibandingkan dengan menggunakan uji statistik *One Way ANOVA* dilanjutkan *post hoc test* metode LSD.

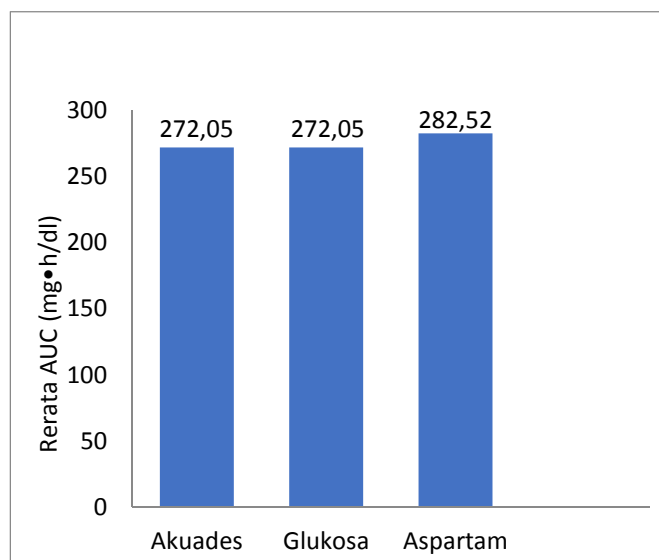
Gambar 1 Grafik Rerata Glukosa Darah Puasa (mg/dl)



Berdasarkan hasil uji *One Way ANOVA*, terdapat perbedaan yang tidak bermakna antara kelompok yang mengonsumsi aspartam dengan kelompok yang mengonsumsi akuades maupun glukosa

Pengukuran hasil test toleransi glukosa oral dilakukan dengan menghitung *area under the curve* (AUC) yang didapatkan dari pengukuran menit 0, 30, 60, dan 120 pada test toleransi glukosa oral.

Gambar 4.2 Grafik Perbandingan AUC antar Kelompok



Pembahasan

NAS merupakan zat aditif yang sering digunakan dalam industri makanan karena kandungan kalornya yang rendah. Aspartam merupakan NAS yang banyak digunakan sebagai zat aditif pada produk makanan dan minuman untuk diet rendah kalori, contohnya pada kopi rendah gula, teh kemasan rendah gula, *soft drinks* diet (seperti *diet coke*), sereal, permen karet dan lainnya. NAS yang dikenal rendah kalori banyak digemari oleh para penderita DM maupun oleh orang-orang sehat yang ingin menghindari faktor resiko DM.¹

Penelitian ini menggunakan 2 kelompok kontrol dan 1 kelompok uji. Kelompok kontrol yang digunakan terdiri dari kelompok akuades dan kelompok glukosa. Kelompok uji yang digunakan adalah kelompok

aspartam. Masing-masing kelompok terdiri dari 9 ekor tikus dan diberi perlakuan berdasarkan kelompok masing-masing selama 5 minggu. Kelompok aspartam diberikan aspartam 61,72 mg/hari; kelompok akuades diberikan akuades *ad libitum* dan kelompok glukosa diberikan larutan D-10 sebanyak 30ml/hari selama 5 minggu. Bila dalam satu hari ada aspartam maupun larutan D-10 yang tersisa, maka akan disondekan pada tikus.

Penelitian ini dilakukan selama 5 minggu dimana pada akhir penelitian tikus dipuasakan selama 6 jam kemudian darah tikus diambil untuk pengukuran glukosa darah puasa, setelah itu tikus diberikan glukosa 600 mg kemudian diukur glukosa darahnya pada menit 0, 30, 60, dan 120 untuk melihat toleransi glukosa pada tikus. Hasil yang didapatkan pada gambar 4.1 dianalisis untuk mendapatkan perbandingan kadar glukosa darah puasa antara kelompok kontrol dan perlakuan. Berdasarkan hasil analisis glukosa darah puasa, kelompok aspartam menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah puasa tikus galur wistar namun tidak bermakna ($p > 0.05$). Hasil pengukuran toleransi glukosa pada kelompok aspartam menunjukkan peningkatan gangguan toleransi glukosa namun tidak bermakna ($p > 0.05$).

Aspartam adalah pemanis buatan rendah kalori yang lazim terkandung dalam produk pemanis rendah kalori. Aspartam 200 kali lebih manis daripada sukrosa. Keamanan aspartam telah diuji secara ekstensif pada hewan dan manusia, namun masih banyak kontroversi mengenai keamanan konsumsi aspartam. Penelitian menunjukkan bahwa aspartam memiliki efek antipiretik, analgesik dan anti inflamasi. Aspartam dapat meredakan nyeri sendi akibat inflamasi kronik.⁹ Lean melakukan penelitian pada aspartam dan menemukan bahwa aspartam tidak memicu kanker, rambut rontok, depresi, demensia dan karies gigi. Lean menemukan bahwa konsumsi aspartam dapat menurunkan berat badan.¹⁰ Pada tahun 1980 FDA melakukan penelitian tentang hubungan antara konsumsi aspartam dengan tumor otak. Kesimpulan dari penelitiannya adalah aspartam tidak menyebabkan kerusakan otak. Pada tahun 1983, FDA memperbolehkan

aspartam untuk digunakan pada makanan kering dan pada minuman bersoda. Pada tahun 1996, FDA menyatakan aspartam aman untuk ditambahkan dalam semua jenis makanan. Aspartam dinyatakan aman untuk digunakan pada lebih dari 100 negara.¹

Aspartam dinyatakan aman untuk dikonsumsi dan berguna untuk kesehatan, namun pernyataan yang selama ini dipercaya dibantah oleh Briffa pada tahun 2005. Briffa mengatakan bahwa pernyataan Lean mengenai penurunan berat badan akibat konsumsi aspartam hanyalah sebuah spekulasi. Briffa melakukan percobaan pada aspartam dan tidak menemukan bahwa konsumsi aspartam dapat menurunkan berat badan.¹¹

Tandel menemukan bahwa aspartam dapat menyebabkan beberapa masalah kesehatan. Aspartam dapat menyebabkan efek alergi pada individu yang sensitif. Penyebab alergi pada aspartam masih belum diketahui. Alergen yang mungkin terkandung dalam aspartam adalah diketopiperazine. Diketopiperazine merupakan senyawa yang dihasilkan ketika aspartam mengalami dekomposisi. Dalam dosis yang besar, konsentrasi metanol yang merupakan salah satu dari metabolit aspartam dapat terakumulasi dan menyebabkan keracunan. Keracunan metanol ini dapat memicu kebutaan dan kematian. Aspartam pada dosis 20 mg/kgBB/hari ditemukan dapat berpotensi memicu kanker, namun penelitian lebih lanjut mengatakan bahwa kanker yang terjadi hanyalah kebetulan dan tidak ada hubungannya dengan aspartam. Aspartam juga ditemukan dapat menyebabkan kejang pada hewan coba. Kejang yang ditimbulkan ini diduga karena akumulasi phenylalanine. Pada manusia, efek kejang oleh karena aspartam ini tidak ditemukan.⁹ Brown menemukan bahwa anak-anak yang mengonsumsi minuman yang diberi aspartam mengalami kenaikan berat badan.¹²

Stephen et al (2010) menemukan bahwa kadar glukosa darah setelah konsumsi aspartam lebih rendah dibandingkan dengan kadar glukosa darah setelah konsumsi sukrosa.¹³ Konsumsi aspartam ditemukan

dapat menurunkan asupan makanan sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah.¹⁴

Berdasarkan penelitian Suez, konsumsi aspartam dapat menyebabkan intoleransi glukosa dengan mengakibatkan disbiosis mikrobiota usus. Prashant menemukan bahwa aspartam memiliki efek antimikroba dan menyebabkan disbiosis mikrobiota usus. Peningkatan glukosa darah puasa dan gangguan toleransi glukosa yang didapat disebabkan oleh karena penurunan produksi insulin dan terjadinya resistensi insulin dalam tubuh.⁴

Pada penelitian ini ditemukan peningkatan tidak bermakna pada glukosa darah puasa dan gangguan toleransi glukosa antara kelompok kontrol dan kelompok aspartam. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi perbedaan hasil dari penelitian ini karena durasi perlakuan, perbedaan jenis sampel yang digunakan dan perbedaan dosis aspartam yang digunakan.⁴

Lama perlakuan pada penelitian Suez adalah 11 minggu. Pada tahun 2014, penelitian yang dilakukan oleh Palmnas menunjukkan bahwa aspartam dapat meningkatkan kadar glukosa darah puasa tikus dan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Lama perlakuan pada penelitian ini adalah 8 minggu. Lama perlakuan pada penelitian ini adalah 5 minggu. Lama perlakuan selama 5 minggu diduga tidak cukup untuk menginduksi peningkatan kadar glukosa darah puasa dan gangguan toleransi glukosa pada tikus galur wistar secara signifikan.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih galur wistar. Sampel yang digunakan pada penelitian Suez adalah mencit.⁴ Tikus galur wistar dan mencit terlihat mirip, namun kedua spesies ini memiliki perbedaan yang signifikan. Terdapat berjuta-juta tahun proses evolusi yang memisahkan antara mencit dan tikus.¹⁵ Pada penelitian Palmnas, tikus yang digunakan adalah tikus *Sprague-Dawley*. Tikus *Sprague-Dawley* merupakan tikus hasil perkawinan antara tikus betina dan tikus jantan yang tidak ada hubungan darah. Tikus *Sprague-Dawley* berukuran lebih besar

daripada tikus wistar.¹⁶ Perbedaan sampel yang digunakan ini juga diduga menjadi faktor yang menyebabkan hasil penelitian tidak signifikan.

Dosis aspartam yang digunakan untuk tikus galur wistar seberat 200 gram pada penelitian ini adalah 61,72 mg. Dosis yang digunakan ini bila di konversikan ke dosis manusia adalah sebesar 49,99 mg. Pada penelitian Suez, dosis aspartam yang digunakan yaitu sebesar 3 kali ADI aspartam. Dosis yang tidak melebihi ADI ini diduga belum cukup untuk memicu peningkatan pada kadar glukosa darah.⁴

Kesimpulan yang didapat dari penelitian ini adalah konsumsi aspartam dalam waktu 5 minggu tidak dapat menyebabkan peningkatan yang bermakna pada kadar glukosa darah puasa dan menyebabkan gangguan toleransi glukosa.

Daftar Pustaka

1. Nabors Lyn O'Brien. Alternative Sweeteners, 4th edition. US: CRC Press Taylor & Francis Group.2012.
2. Taylor F and Cathryn RN. The weighty costs of non-caloric sweeteners. *Nature*. 2014 Oct 9; 514(7521): 176-177.
3. Mazur RH, Goldkamp AH, James PA, Schlatter JM. Structure-taste relationships of aspartic acid amides. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1970;13:1217-1221.
4. Suez Jotham, Korem Tal, Zeevi David, Schapira G.Z, Thaïss C,A., Maza Ori, Israeli David, Zmora Niv, Gilad Shlomit, Kuperman Yael, Weinberger Adina, et al. Artificial Sweeteners Induce Glucose Intolerance by Altering The Gut Microbiota: *Nature*. 2014.
5. Setiati S, Alwi Idrus, Sudoyo Aru, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF. Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing. 2015.hal. 2537-2545
6. Abdul MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, Volume 29, Number 5, May 2006.
7. Maria L, Juan J, Francini F. Liver Glucokinase: An Overview on the Regulatory Mechanisms of its Activity. *IUMB Life*, 63(1): 1-6, January 2011.
8. Faerch K, Borch K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* (2009) 52:1714-1723. DOI 10.1007/s00125-009-1443-3.
9. Tandel KR. Sugar substitutes: Health controversy over perceived benefits. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011 Oct-Dec; 2(4): 236-243

10. Lean ME. Aspartame and its effects on health. *BMJ* 2004 Oct 2; 329(7469): 755-756. doi: 10.1136/bmj.329.7469.755
11. Briffa J. Aspartame and its effects on health. *BMJ* 2005 Feb 5; 330(7486): 309-310. doi: 10.1136/bmj.330.7486.309-a
12. Brown RJ, Banate MA, Rother KI. Artificial Sweeteners: A systematic review of metabolic effects in youth. *Int J Pediatr Obes*. 2010 Aug; 5(4): 305-312. doi: 10.3109/17477160903497027
13. Stephen DA, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, *et al*. Effects of stevia, aspartame and sucrose on food intake, satiety and postprandial glucose and insulin levels.
14. Hunty DL, Gibson S, Ashwell M. A review of the effectiveness of aspartame in helping with weight control. *British Nutr Found Bull*. 2006;31:115-128.
15. Palmnas MS, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA, Vogel HJ, *et al*. Low-Dose Aspartame Consumption Differentially Affects Gut Microbiota-Host Metabolic Interactions in the Diet-Induced Obese Rat. *PLoS One*. 2014; 9(10): e109841.
16. Iannaccone PM, Jacob HJ. Rats! *Dis Model Mech*. 2009 May-Jun; 2(5-6): 206-210. doi: 10.1242/dmm.002733