مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۶، شماره ۷، مهر ۱۳۹۸ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

مروری بر شیرین کننده مصنوعی آسپارتام

علیرضا جهانبانی: دانشجو دکتری بیوشیمی، بخش بیوشیمی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز ایران (*نویسنده مسئول) ajahanbani@shirazu.ac.ir

سید محمد سجادی دزفولی: دستیار تخصصی جراحی دامپزشکی، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران

چکیده

آسپارتام به عنوان یک شیرین‌کننده سنتزی، دی پپتیدی است که از فنیل‌آلانین و آسپارتات تشکیل شده است. این ماده ۱۸۰ تا ۲۰۰ بار شیرین‌تر از شکر است که به دو روش آنزیمی و غیر آنزیمی ساخته می‌شود و اولین بار تصادفی در سال ۱۹۶۵ کشف شده است. قدرت شیرین‌کنندگی بالا و کالری کم آسپارتام باعث شد که از طرف صنایع غذایی به عنوان جایگزین مناسب شکر در مواد غذایی شیرین مانند انواع نوشیدنی‌ها و شیرینی‌ها برای افراد مبتلا به بیماری‌های مرتبط با هوموستاز گلوکز معرفی شود.

برخی پژوهش‌ها در سال‌های گذشته آسپارتام را عامل ایجاد کننده استرس‌اکسیداتیو، سندروم متابولیک، بیماری‌های دستگاه عصبی، تغییردهنده میکروفلور دستگاه گوارش و عوارض ناشی از این تغییر و حتی سرطان دانسته‌اند. از طرف دیگر مطالعات گسترده‌ای همچنان آسپارتام را ماده‌ای بی‌خطر و جایگزین مناسب شکر برای جلوگیری از ابتلاء به بیماری‌هایی مانند چاقی، دیابت و کاهش‌دهنده وزن می‌دانند.

باوجود این مطالعات ضدو نقیض، سازمان‌های مرتبط با ایمنی مواد غذایی مانند (FDA، FAO و EFSA) همچنان مصرف آسپارتام را در حد میزان‌مصرف قابل قبول روزانه (DAI) ، برای همه افراد به استثنا افراد مبتلا به بیماری فنیل‌کتونوریا مجاز می‌دانند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

آسپارتام،

شیرین‌کننده سنتزی،

بیماری‌ها

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۲/۲۱

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۵/۲۲

شیوه استناد به این مقاله:

Jahanbani A, Sajjadi Dezfouli SM. Review of artificial aspartame sweetener. Razi J Med Sci. 2019;26(7):33-56.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

Razi Journal of Medical Sciences.2019;26(7):33-56. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

Review of artificial aspartame sweetener

Alireza Jahanbani, PhD Student, Department of Biochemistry, Vetrinary School, Shiraz University, Shiraz, Iran (*Corresponding author) ajahanbani@shirazu.ac.ir
Seyed Mohamad Ajjadi Dezfouli, DVM, Research Club and Young Garmsar Branch, Islamic Azad university, Garmsar Bbranch, Garmsar, Iran

Abstract

Aspartame as a synthetic sweetener is a dipeptide composed of aspartic acid and phenylalanine. It is 180 -200 times more sweetener than sucrose, which is made by two enzymatic and non-enzymatic methods and was first discovered randomly in 1965. The high sweetening power and low calorie of aspartame was prompted food industry that it used as a good alternative compared to sugar in sweet foods such as all types of beverages and sweets for people with diseases that associated with glucose homeostasis.
In several years ago, some studies have shown that aspartame has been considered as a reason for induction of oxidative stress, metabolic syndrome, nervous system diseases, modifier of gastrointestinal microflora, and complications that related to these and even cancer. While, in the other studies, aspartame is still considered as a safe compound and an alternative compared to sugar for prevention of diseases such as obesity, diabetes and weight loss.
Despite of contradictory studies, food safety organizations such as the FDA, the FAO, and the EFSA, are still authorizing daily use of aspartame at an acceptable daily intake (DAI) for all individuals with the exception of people with phenylctonuria disease.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Keywords
Aspartame,
Synthetic sweetener,
Diseases

Received: 11/05/2019
Accepted: 13/08/2019

Cite this article as:
Jahanbani A, Sajjadi Dezfouli SM. Review of artificial aspartame sweetener. Razi J Med Sci. 2019;26(7):33-56.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

مقدمه

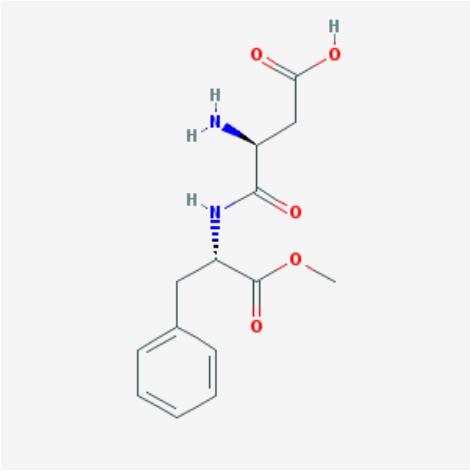
آسپارتام نام یک شیرین‌کننده مصنوعی غیرکربوهیدراتی با نام علمی «آسپارتیل فنیل آلانین-۱-متیل استر» است. این دی‌پپتید در حقیقت از ترکیب دو اسیدآمینه آسپارتات و فنیل‌آلانین ساخته شده‌است؛ فرمول مولکولی آن (C14H18N2O5) است و جرم مولی آن نیز برابر با ۲۹۴/۳۰۷ g/mol است.

3S)-3-amino-4-[[(2S)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl[amino]-4-oxobutanoic acid

نام شیمیایی یا IUPAC Name آسپارتام می‌باشد. شکل ۱ ساختار شیمیایی مولکول آسپارتام را نشان می‌دهد (۱).

خواص فیزیکی و شیمیایی

آسپارتام یک پودرکریستالی جامد، سفید رنگ و بدون عطر یا بوی خاص می‌باشد. قدرت شیرین‌کنندگی آن ۱۸۰ تا ۲۰۰ برابر ساکاروز بوده و بر خلاف برخی دیگر از شیرین‌کننده‌های مصنوعی، فاقد مزه فلزی است و این موضوع برای آسپارتام یک امتیاز محسوب می‌گردد؛ به عنوان مثال «آسه سولفات پتاسیم» اگر چه از نظر اقتصادی نسبت به آسپارتام ارزان‌تر است اما، طعم فلزی آسه سولفات پتاسیم، استفاده از آن را محدود می‌نماید. دمای ذوب آسپارتام ۲۴۶/۵ درجه سانتی‌گراد است. این ماده به راحتی درآب حل می‌شود و محلولی همگن و بی‌رنگ ایجاد می‌کند. البته میزان حلالیت آن در آب، به شرایط دمایی و اسیدی نیز بستگی دارد. بیش‌ترین میزان حلالیت آسپارتام در آب، در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و pH = ۲/۲؛ و کم‌ترین میزان حلالیت آن در آب در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و در pHi = ۵/۲ (یا pH ایزوالکتریک آسپارتام)،گزارش شده است. به طور کلی آسپارتام در شرایط یکسان دمایی، در حلال‌های اسیدی و در شرایط ثابت اسیدی، در آب گرم‌تر حلالیت بیشتری دارد. پودر آسپارتام به راحتی در الکل‌ها مانند اتانول و نیز کلروفرم حل می‌شود ولی در روغن‌ها عملا حل نمی‌گردد (۱و۲). از آسپارتام در حضور رطوبت Aspartylphenylalanine و ترکیب دیگری به نام Diketopiperazine مشتق می‌شود که در نتیجه قدرت شیرین‌کنندگی آن کاهش می‌یابد. دی‌کتوپیپرازین دارای خواص سرطان‌زایی بوده و در بافت مغز می‌تواند سبب ایجاد تومور با منشا سلول‌های آستروسیت (سلول‌های تغذیه کننده نورون‌ها) گردد (۳).



شکل ۱- ساختمان شیمیایی آسپارتام (۱)

آسپارتام در شرایط خشک پایدارتر است. برای افزایش پایداری محلول آسپارتام، می‌توان «سیکلوکودکسترین» به همراه «پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰» به آن اضافه کرد و محلول را در pH = ۲ برای مدت طولانی نگه‌داری نمود. آسپارتام اگر مدت طولانی در مجاورت گرما قرارگیرد تجزیه خواهد شد. برای ایجاد بهترین شرایط نگه‌داری آسپارتام محلول در حلال آبی در دمای اتاق، باید pH بین ۴ تا ۵ را فراهم کرد، در این شرایط، نیمه عمرآسپارتام به بیش از ۸ ماه خواهد رسید. با توجه به این نکته که آسپارتام در درجه حرارت بالا تجزیه می‌گردد، نمی‌توان از آن در تهیه مواد غذایی‌که طی فرآیند تولید آنها از حرارت بالا استفاده می‌شود و یا می‌بایست آن ماده غذایی را استرلیزه کرد استفاده نمود. آسپارتام تنها برای مدت کوتاهی می‌تواند حرارت بالا را تحمل کند. البته بعد از فرآیند پخت و یا استرلیزاسیون می‌توان آسپارتام را به مواد غذایی اضافه کرد. به هنگام تجزیه آسپارتام در دمای بالا، گازهای سمی «نیتروکسیدها» آزاد می‌شوند. آسپارتام محلول اگر مدتی طولانی در مجاورت نور قرار گیرد نیز تجزیه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

می‌گردد که مقدار این فروپاشی با pH محلول رابطه دارد؛ به گونه‌ای که در شرایط نوری یکسان (5500 Lux)، آسپارتام محلول در pH = ۴ نسبت به pH = ۷ چندین برابر ماندگاری بیشتر دارد. بنابراین پایداری آسپارتام حل شده به شرایطی بستگی دارد،که در آن مورد استفاده قرار می‌گیرد یا انبارداری می‌شود و تابعی از سه فاکتور اولیه زمان، pH و دما است. به عنوان مثال pH بستنی خارج از محدوده پایداری آسپارتام است، ولی به این دلیل که بستنی منجد است و سرعت تجزیه آسپارتام را بسیار کند می‌کند، می‌توان از این ماده در بستنی استفاده کرد. هر گرم از آسپارتام بعد ازمتابولیزه شدن، ۴ کیلوکالری انرژی تولید می‌کند؛ که این مقدار برابر با ۱۷ کیلو ژل در هرگرم است (۴ و ۵).

تاریخچه

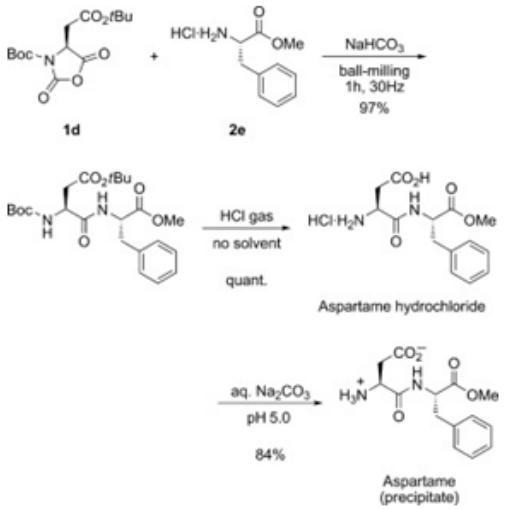
استفاده اصلی آسپارتام در صنایع غذایی می‌باشد. آسپارتام یک شیرین‌کننده قوی است که ۱۸۰ تا ۲۰۰ برابر ساکاروز قدرت شیرین‌کنندگی دارد. هر گرم آسپارتام ۴ کیلوکالری و هر گرم شکر ۳/۹ کیلوکالری انرژی تولید می‌کنند؛ اما از آنجایی که قدرت طعم شیرینی آسپارتام حداقل ۱۸۰ تا ۲۰۰ برابر بیشتر از شکر است، بنابراین میزان استفاده از آسپارتام بسیار کمترخواهد بود (۲۰۰ بار کمتر از شکر) و به این دلیل در مقایسه با شکر کالری بسیار اندکی دارد. به همین واسطه بعد از کشف آسپارتام در سال۱۹۶۵ توسط شیمیدان آمریکایی به نام Jim Schlatter به سرعت از سوی صنایع غذایی مورد استقبال قرار گرفت. آسپارتام به صورت کاملا تصادفی کشف شد. زمانی که Jim Schlatter به دنبال راهی برای درمان زخم معده بود، در یکی از مراحل ساخت تتراپپتیدی که به این منظور طراحی کرده بود، به صورت تصادفی متوجه دی‌پپتیدی گشت که قدرت شیرین‌کنندگی بسیار بالایی داشت. مجوز اولیه (MA) برای استفاده از آسپارتام در صنایع غذایی در سال ۱۹۷۴ توسط اداره غذا و داروی آمریکا (FDA) در ایالات متحده اعطا شد. بعدها با توجه به تحقیقات جدیدی که بر روی آسپارتام انجام شده بود، FDA چندین بار به ترتیب در سال‌های ۱۹۸۱، ۱۹۸۳، و ۱۹۹۶ مجوز اولیه خود را مورد بازنگری قرار داد و آن را به عنوان یک شیرین‌کننده عمومی با ذکر ملاحضات اعلام کرد. ایمنی آسپارتام توسط تعدادی از دیگر سازمان‌های ملی و بین‌المللی نیز از جمله کمیته FAO // WHO (JECFA) و در سطح اتحادیه اروپا توسط کمیته علمی مواد غذایی مورد بررسی و بازنگری قرار گرفت. آسپارتام توسط دستورالعمل ۳۵/۹۴ EC / پارلمان اروپا درباره شیرین‌کننده‌ها برای استفاده در مواد غذایی در تاریخ ۳۰ ژوئن ۱۹۹۴ مجوز گرفت و مجاز اعلام شد که کد افزوده آن E951 است (۷-۱).

در سال ۱۹۸۰ میزان مصرف قابل قبول روزانه (ADI: Acceptable Daily Intake) آسپارتام برای انسان بالغ توسط Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (برابر با ۶۹ قوطی نوشابه رژیمی) در روز اعلام گردید. این عدد در آخرین بازنگری در سال ۲۰۱۶؛ هم‌چنان مورد تایید قرار گرفت. اما FDA تا مقدار ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن را تایید کرده است. هم اکنون استفاده از آسپارتام در بیش از ۹۰ کشور جهان با در نظر گرفتن همین اعداد به عنوان استاندارد مصرف قابل قبول روزانه، مجاز است. در ماه فوریه سال ۲۰۰۱، به پیشنهاد Eric Walters استاد دانشگاه شیکاگوی آمریکا، آسپارتام ملکول ماه نام گرفت. با توجه به افزایش روند چاقی در کشورهای توسعه یافته و افزایش میزان مبتلایان به بیماری دیابت که تقریبا همزمان با کشف و معرفی آسپارتام است، از این شیرین‌کننده مصنوعی درتهیه مواد غذایی بسیاری (بیش از ۶۰۰۰ نوع ماده غذایی) استفاده شد که عمده آنها نوشیدنی‌های شیرین مانند انواع نوشابه‌ها، آب‌میوه‌ها و دیگر محصولات غذایی مانند انواع دسر، آدامس، مواد غذایی لبنی خشک شده، انواع ماست‌های طعم‌دار و غیره می‌باشند (۲و۶و۷).

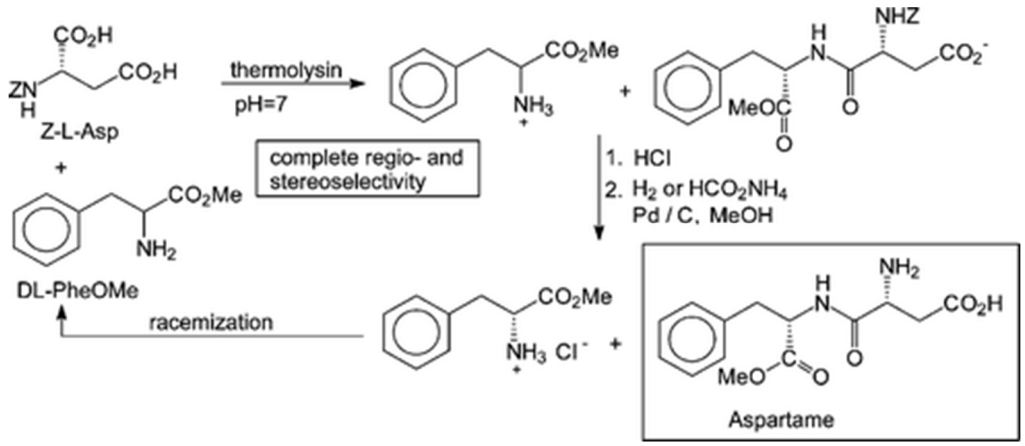
همان گونه که ذکر شد، از آنجا که آسپارتام به حرارت بالا حساس است و تنها مدت زمان بسیار کمی می‌تواند حرارت بالا را تحمل کند، بنابراین بیشترین کاربرد آن در نوشیدنی‌ها و دسرهای سرد است. شرکت‌های تولیدکننده مواد غذایی که با تبلیغات زیاد آسپارتام را جایگزینی مناسب برای شکر معرفی کردند با استفاده از آن سود بسیاری بدست آوردند. بسیاری از شرکت‌های داروسازی نیز از آسپارتام به عنوان شیرین‌کننده در محصولات خود، خصوصا داروهای اطفال به شکل گسترده استفاده می‌کنند. آسپارتام با

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]



شکل ۲- روش غیر آنزیمی تولید آسپارتام (۱۴)



شکل ۳- روش آنزیمی تولید آسپارتام (۱۰)

نام‌های تجاری متفاوتی از جمله Nutrasweet، Canderel، Equal و Goldswite در بازار وجود دارد.

روش تولید آسپارتام

آسپارتام به دو روش شیمیایی(غیر آنزیمی) و آنزیمی تولید می‌گردد(شکل های۲و۳). در روش آنزیمی دو ترکیب N-(benzyloxycarbonyl)-L-aspartic acid (Z-L-Asp) و L-phenylalanine methyl ester (L-PM) به عنوان پیش ماده توسط آنزیم ترمولیزین در شرایط مشخص شده به آسپارتام از نوع Z-AMP تبدیل می‌گردند. این واکنش آنزیمی در pH = ۶/۵ و دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد در بافر 2-N-morpholino ethanesulfonic acid که به بافر MES/NaOH معروف است، انجام می‌شود. حضورکلریدکلسیم در بافر جهت عملکرد بهتر آنزیم موثر است (۸) .

آنزیم ترمولیزین از دسته متالوپروتئازها بوده و از باکتری *Bacillus thermoproteolyticus* استخراج می‌شود. علاوه بر این آنزیم که کاربرد گسترده‌تری دارد؛ آنزیمی دیگر به نام آسپارتام‌هیرولیزینگ با نام تجاری Rulactine که از باکتری *Micrococcus caseolyticus* بدست می‌آید نیز در تولید آسپارتام استفاده می‌شود. آنزیم "Rulactine" را نسبت به ترمولیزین به سبب کاهش تعداد مراحل آماده سازی و تولید، بهتر ارزیابی می‌کنند (۹). آنزیم PST-01، آنزیم دیگری است که از باکتری *Pseudomonas aeruginosa* بدست می‌آید و می‌تواند با راندمان بالاتری آسپارتام را تولید کند (۱۰). در مطالعه‌ای آنزیم مشابه دیگری به نام PT-121

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

گزارش شده است. این آنزیم از لحاظ بسیاری ویژگی‌ها به PST-01 شباهت دارد. ترتیب قرار گیری اسیدهای آمینه در PT-121 کاملا شبیه به PT-01 است ، سوبسترای مشترک و فعالیت در دامنه pH یکسان از دیگر شباهت های این دو آنزیم است و در واقع این آنزیم ،شکل تغییر یافته PT-01 می باشد (۱۱).

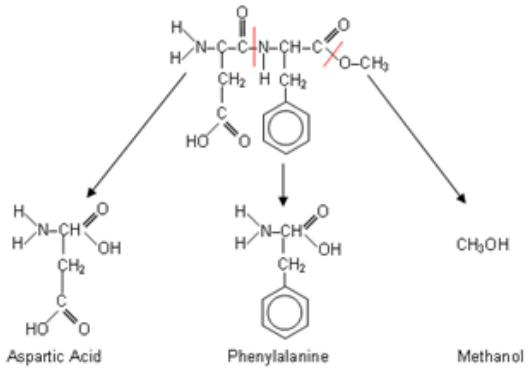
البته تغییر پارامترهای مختلف شرایط تولید آسپارتام به روش آنزیمی می‌تواند نتایج مختلفی حاصل کند (۱۱). برای مثال Furukawaa S و همکاران در سال ۲۰۱۳ با استفاده از محلول‌های یونی به عنوان حلال اولیه اسیدهای آمینه وتغییر شرایط اسیدیته، دما و همچنین استفاده از غلظت‌های مختلف آنزیم ترمولیزن، نتایج بهتری جهت تولید صنعتی بدست آوردند (۱۲).

آسپارتامی که به این روش تولید می‌شود ممکن است از نوع ایزومری α و یا β باشد، که تنها فرم α آن طعم شیرین دارد. برتری آنزیم ترمولیزین در بین روش‌های تولیدی به کمک آنزیم، تولید بیشتر ایزومری فرم α است. در فرم α گروه کربوکسیل متصل به کربن آلفای اسید آمینه L- آسپارتات با گروه آمین ریشه اسید آمینه L- فنیل آلانین پیوند متیل استر می دهد، اما در فرم β گروه کربوکسیل ریشه اسید آمینه آسپارتات در پیوند شرکت می کند (۱۳).

متابولیسم آسپارتام

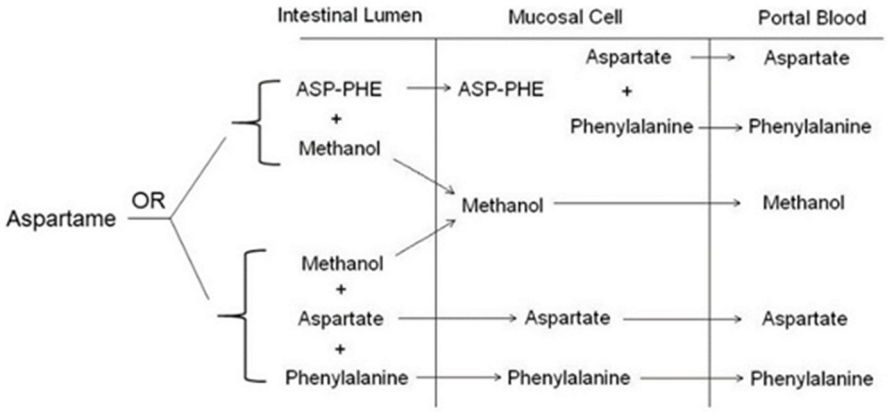
متابولیسم آسپارتام در مدل‌های حیوانی مختلف ازجمله موش سوری، رت (موش صحرایی)، سگ، خوک، نژادهای مختلف میمون و انسان مورد بررسی قرار گرفته است. در دهه ۱۹۸۰ گزارش شد سرعت متابولیسم آسپارتام در میمون‌ها بیشتر از انسان است. بعد از مصرف خوراکی آسپارتام، این ماده در داخل دستگاه گوارش توسط استرازها و پپتیدازها که احتمالا کیموتریسین می‌باشد به اسیدهای‌آمینه سازنده خود (اسیدآسپارتیک و فنیل‌آلانین) و الکل متانول هیدرولیز می‌گردد (شکل ۴) (۱۵).

البته Nelia A و همکارانش در سال۱۹۸۶ مشخص‌تر آنزیم‌های هیدرولیز کننده آسپارتام را گزارش کردند. طبق این مطالعه ۴۴ درصد از آسپارتامی که در محیط داخلی روده هیدرولیز می‌گردد توسط آنزیم آمینوپپتیداز A و ۳۰ درصد توسط آنزیم گلایسین-لوسین پپتیداز، ۲۱ درصد توسط آنزیم آسپارتات-لیزین پپتیداز وابسته به Zn^{2+} و ۵ درصد نیز توسط آنزیم آمینو پپتیداز N تجزیه می‌شود. هرچهار آنزیم، متصل به بخش مسواکی سلول های مخاطی روده انسان هستند. البته این امکان نیز وجود دارد که آسپارتام قبل از هیدرولیز، جذب سلول مخاطی روده گردد و در این سلول‌ها متابولیزه شود (۱۷). برخی مطالعات نیز حاکی از آن است که گاهی آسپارتام در روده کوچک به دو جزء متانول و دی‌پپتید آسپارتیل- فنیل‌آلانین هیدرولیز می‌گردد که این عمل توسط استرازهای پانکراسی صورت می‌گیرد و سپس دی‌پپتید حاصل و متانول جذب سلول مخاطی روده می‌شوند. نحوی ورود این دی‌پپتید به داخل سلول روده مانند جذب سایر دی‌پپتیدها یا الیگوپپتیدهای کوچک است. در سلول مخاطی دی‌پپتید بیشتر به واسطه آنزیم‌های آمینوپپتیداز A سیتوزولی و کمتر توسط آنزیم گلایسن –لوسین پپتیداز غشایی که در داخل آنتروسیت ها قرار



شکل ۴- مواد حاصل از شکسته شدن آسپارتام در دستگاه گوارش (۱۶)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]



شکل ۵- نحوی جذب آسپارتام در روده کوچک (۲۰)

جدول ۱- مقادیر متانول حاصل از مواد غذایی مختلف (۲۴)

Methanol content of various natural products and aspartame-containing beverages

Product	Methanol concentration (mg/L)
Tomato juice	180–218
Grape juice	12–680
White wines	20–36
Red wines	99–271
Brandy	181–2425
Soft drink (aspartame)	55

دارند، ابتدا به دو اسیدآمینه سازنده خود هیدرولیز و سپس جذب می‌گردد (۱۷، ۱۸). آسپارتیک اسید و فنیل الانین هر کدام به ترتیب حدود ۴۰ و ۵۰ درصد از مولکول آسپارتام را تشکیل می دهند (۱۹). در شکل ۵ کلیات جذب اجزای آسپارتام مشخص شده است.

متانول حاصل از هیدرولیز آسپارتام در سلول‌های مخاطی روده متابولیزه نمی‌گردد و بعد از ورود به جریان خون سیاه رگی باب، در کبد انسان و پریمات‌ها توسط آنزیم الکل دهیدروژناز و در کبد رت علاوه‌بر آنزیم الکل دهیدروژناز سیستم کاتالاز پراکسیداز نیز در تبدیل متانول حاصل به فرم‌آلدهید نقش دارد. فرم آلدهید توسط آنزیم فرم‌آلدهید دهیدروژناز، به اسید فرمیک اکسید می‌گردد (۱۲). این واکنش‌ها با سرعت زیادی انجام می‌شوند. اسید فرمیک نیز به کمک فولیک اسید (Vit B_9) به آب و Co_2 تبدیل می‌گردد (۲۲). مقداری از اسید فرمیک نیز وارد جریان خون شده و از کلیه‌ها دفع می‌گردد (۲۳). متانول ۱۰ درصد از کل محصولات حاصل از هیدرولیز آسپارتام را تشکیل می‌دهد. دستورالعمل ۳۵/۹۴ EC / پارلمان اروپا که با توجه به آن کد E951 برای آسپارتام اعطا شده است، این مقدار متانول را کاملا بی‌خطر می‌داند. در این دستوالعمل ذکر گردیده حتی اگر یک شهروند به اندازه سقف میزان مصرف روزانه، آسپارتام استفاده کند؛ تنها ۴/۴ میلی‌گرم متانول وارد جریان خون خود می‌کند که با حداقل میزان متانول برای بروز علائم مسمومیت (۱۲ گرم) بسیار فاصله دارد. علاوه بر این در همین دستورالعمل ذکر شده است میزان متانولی که یک شهروند اروپایی دراثر مصرف پکتین میوه‌ها و سبزی‌ها در یک روز به بدن خود می‌رساند ۷۰۰ میلی‌گرم است که بسیار بیشتر ازکل متانول تولیدی ناشی از مصرف مقدار روزانه مجاز آسپارتام است (معادل۶۹ قوطی نوشابه رژیمی) (جدول ۱).

آسپارتام در جریان عمومی خون یافت نشده است؛ حتی در زمانی که میزان بسیار زیادی آسپارتام به صورت خوراکی تجویز شده باشد. علاوه‌بر این عدم حضور آسپارتام در شیر انسان و گلبول‌های قرمز نیز تایید دیگری بر این ادعا است (۲۶).

Ranney در سال ۱۹۷۶ گزارش کرد سرعت متابولیسم آسپارتات در نوزادان موش سوری بالاتر از موش سوری بالغ است (به علت حساسیت بیشتر موش

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

نوزاد به دوز بالای آسپارتیک اسید) (البته او فاکتور جنسیت را در نظر قرار نداده بود. او بر مبنای افزایش سطح پلاسمایی اسید آسپارتیک بعد از گاواژ میزان برابری از آسپارتام در موش‌های نوزاد و بالغین، این مطلب را گزارش کرد. هم چنین گزارش کرد، که جامعه مورد مطالعه او کودکان، بالغین و افراد مسن بوده‌اند نتایجی نزدیک به نحوی متابولیسم آسپارتام در مدل‌های حیوانات آزمایشگاهی به دست آورد (۲۶).

اسید آسپارتیک

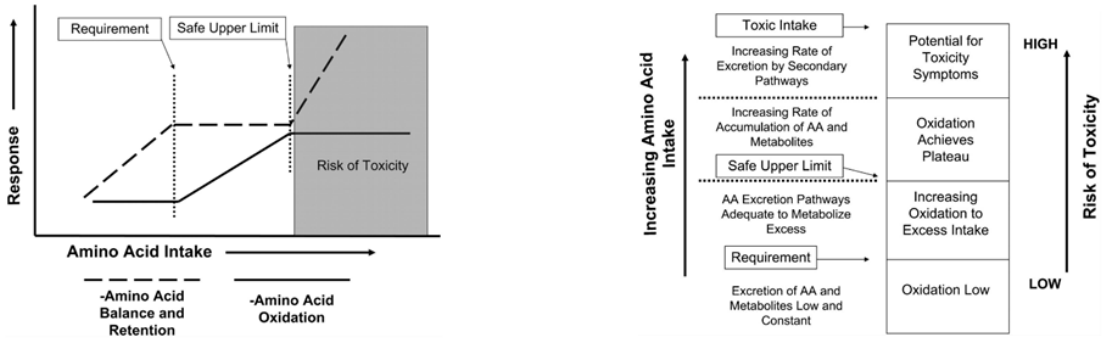
اسید آسپارتیک یا آسپارتات یک اسید آمینه غیرضروی می‌باشد که بدن خود توانایی سنتز آن را دارد (۲۷). اسید آسپارتیک حاصل از تجزیه آسپارتام به وسیله خون سیاه رگی باب وارد کبد می‌گردد. میزان مصرف روزانه مشخص شده اسید آسپارتیک از سوی Institute of Medicine در سال ۲۰۰۵، ۶/۵ گرم در روز توصیه شده است. اعتقاد براین است که آسپارتیک اسیدی که از آسپارتام وارد بدن می‌شود، تفاوتی با آسپارتیک اسیدی که از سایر مواد غذایی پروتئینی مانند شیر یا گوشت وارد می‌شود ندارد. سطح مصرف قابل تحمل (Tolerable upper intake level) خاصی برای آسپارتیک اسید تعریف نشده است (۲۸). Institute of Medicine حتی مصرف ۱۲۰ میلی‌گرم آسپارتات به ازای هرکیلوگرم وزن بدن را بی‌خطر دانسته است. این اعداد توسط FAO و FDA نیز مورد قبول هستند. در دو مقدار برابر از شیر و نوشابه حاوی آسپارتام، میزان اسید آسپارتیکی که از شیر به بدن می‌رسد، ۱۳ برابر آسپارتات نوشابه است (۲۹).

قاعدتا بعد از مصرف آسپارتام، سطح سرمی آسپارتیک‌اسید افزایش می‌یابد. اما این افزایش درانسان بالغ و در مدل‌های حیوانی متفاوت عموما بعد از ۶ تا ۸ ساعت به سطح نرمال خود باز می‌گردد و آسیب خاص پاتولوژیک یا اثر سمی ندارد (۲۸).

البته در مطالعه (Finkelstein, 1988) و همچنین مطالعه (Schain Ker and Olney, 1974) بعد از مصرف بسیار بالای آسپارتیک اسید برای مدت طولانی (۲ گرم اسید آسپارتیک به ازای هر کیلو وزن بدن به مدت ۷ ماه) در موش‌ها ضایعات هیپوتالاموسی مشاهده شد، که این مقادیر بسیار بیشتر از میزان مصرف روزانه این اسید آمینه در جیره غذایی معمول است. در مطالعات انسانی بعد از مصرف مقادیر زیاد اسیدآسپارتیک در بالغین و در کودکان موارد قابل ذکر خاصی که مستقیما به مصرف اسید آسپارتیک ارتباط داشته باشد گزارش‌نشداست. (۳۰-۲۹) درحالت معمول آسپارتات مصرفی بیش از نیاز بدن به اگزالواستات تبدیل می‌گردد (۲۷).

فنیل‌آلانین

فنیل‌آلانین اسیدآمینه دیگری است که بعد از تجزیه آسپارتام درلوله گوارشی یا سلول مخاطی روده کوچک وارد جریان خون می‌شود. فنیل‌آلانین یک اسید آمینه ضروری می‌باشد که بدن قادر به سنتز آن نیست. مصرف روزانه توصیه شده برای فنیل آلانین از طرف FAO و WHO بین ۱۴ تا ۱۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن یک مرد سالم بالغ در روز می‌باشد. این مقدار در اطفال ۴۴ میلی‌گرم و درکودکان ۲۲ میلی‌گرم است. سطح مصرف قابل تحمل (شکل ۶) برای این اسید آمینه بین ۱۵۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم در روز



شکل ۶- سطوح مختلف دریافت اسید های آمینه و واکنش‌های احتمالی بعد از آن (۳۰)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

(۳۰).

سه چهارم از فنیل‌آلانین ورودی به بدن به اسیدآمینه تیروزین تبدیل می‌شود. از این حیث در اکثر مطالعات این دو اسید آمینه را در کنار یکدیگر مورد بررسی قرار می‌دهند. کمپلکس آنزیمی فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز وابسته به تتراهیدروبیوپترین این تبدیل را انجام می‌دهد. اسیدآمینه حاصل از این واکنش که تیروزین است، پیش‌ساز مواد شیمیایی مهمی در بدن می‌باشد. دوپامین، نوراپی‌نفرین، اپی‌نفرین، ملانین و هورمون‌های تیروئیدی از جمله مهمترین آن‌ها هستند (۳۱). آنچه‌که نقش فنیل‌آلانین را در بدن پررنگ‌تر نشان می‌دهد همین مواد شیمیایی هستند که از متابولیسم آن منشا می‌گیرند و البته بیماری فنیل‌کتونوریا (PKU) که به خاطر نقص در آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز که در مسیر متابولیسم فنیل آلانین نقش دارد به وجود می‌آید. این بیماری دارای دو فرم کلاسیک (نوع اول) و غیر کلاسیک (نوع دوم) می‌باشد. کمبود آنزیمی فنیل‌آلانین‌هیدروکسیلاز منجر به تجمع اسیدآمینه فنیل‌آلانین دربافت‌های مختلف بدن می‌گردد و به محصولات فرعی متابولیکی تبدیل می‌شود. فنیل‌آلانین تجمع یافته از طریق واکنش ترانس‌آمینازی به متابولیت فنیل پیرووات دآمینه تبدیل می‌گردد. فنیل پیروات حاصل ممکن است به فنیل لاکتات احیا شود و یا طی واکنش دکربوکسیلاسیون به فنیل‌استات تبدیل گردد. فنیل‌استات می‌تواند توسط یک پیوند آمیدی به گلوتامین متصل شود که نهایتا فنیل‌استیل‌گلوتامین را ایجاد می‌کند. دفع فنیل‌پیرووات، فنیل‌استات، فنیل‌گلوتامین و یا دفع فنیل‌لاکتات از طریق ادرار صورت می‌گیرد. به تجمع این متابولیت‌های فرعی و دفع آنها ازطریق ادرار، بیماری فنیل‌کتونوری گفته می‌شود. دفع فنیل‌استات در ادرار سبب ایجاد بوی خاصی که معروف به بوی موش است، می‌شود (۳۱).

فنیل‌کتونوری با شیوع یک در هر ۱۵۰۰۰ تولد شایع‌ترین نقص آنزیم متابولیسم اسیدهای آمینه می‌باشد. تجمع این اسیدآمینه و یا متابولیت‌های آنها در نوزادان منجر به اختلال در نمو سیستم عصبی و عقب‌ماندگی ذهنی می‌شود. سه دلیل اصلی که برای این علائم ذکر می‌کنند عبارتند از رقابت فنیل‌آلانین با سایر اسیدهای آمینه برای عبور از سد خونی مغزی، مهار آنزیم پیرووات‌کربوکسیلاز مغزی توسط غلظت بالای فنیل‌آلانین و یا نقص در سنتز و تجزیه نوروترانسمیترهای وابسته به فنیل‌آلانین (۳۱-۲۸). با توجه به نوع بیماری فنیل‌کتونوری، اگر بیماری از نوع غیرکلاسیک آن باشد که مربوط به اختلال در آنزیم دی‌هیدرو بیوپترین‌ردوکتاز است که حدود ۲۰ درصد مبتلایان از این نوع بیماری رنج می‌برند، رعایت رژیم غذایی با مقادیر کم اسیدآمینه فنیل‌آلانین راه‌گشا نخواهد بود.

اگر بیماری از نوع فنیل‌کتونوری کلاسیک یا (PKU) باشد که حدود ۸۰ درصد بیماران به این نوع مبتلا هستند، درمان اصلی بعد از تشخیص و غربالگری مناسب در زمان نوزادی، تجویز رژیم غذایی با میزان بسیار کم اسیدآمینه فنیل‌آلانین است. برای جلوگیری از آسیب‌های مغزی و عقب‌ماندگی ذهنی رعایت این نوع از رژیم غذایی بسیار ضروری است. با توجه به این موضوع، مهمترین محدودیت استفاده از شیرین‌کننده سنتزی آسپارتام، مربوط به بیماران مبتلا به فنیل‌کتونوری کلاسیک است. از این جهت بر روی تمام محصولات حاوی آسپارتام منع مصرف و یااجازه مصرف بسیار جزئی از آن با مشورت پزشک معالج برای این بیماران باید ذکر شود (۳۱).

مطالعه تاثیر مصرف آسپارتام بر پارامترهای بیوشیمیایی خون

Marie S.A و همکاران در مطالعه خود از موش‌های صحرایی نر به عنوان مدل آزمایشگاهی استفاده کرده‌اند که در گزارش حاصل از پژوهش خود از تغییر ۹ متابولیت مختلف شامل (لایزین، سرین، گلایسین، پروپیونات، کراتی‌نین، ۳-هیدروکسی بوتیرات، متانول، گلیسرول و اوره) در سرم خون حیوانات تحت تیمار با آسپارتام خبر دادند (۳۲).

تاثیر مصرف آسپارتام بر میزان اسیدهای آمینه خون

مطالعات گسترده‌ای در زمینه بررسی تاثیر مصرف آسپارتام بر میزان تغییرات اسیدهای‌آمینه خون در شرایط متفاوت انجام شده است. این تغییرات در سنین مختلف (نوزادی، کودکی، نوجوانی، جوانی، میان سالی و کهن‌سالی) در شرایط متفاوت تغذیه‌ای مانند ناشتایی و یا بعد از وعده غذایی، در دوزهای گوناگون هم در انسان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

جدول ۲- غلظت خونی سه اسید آمینه در کودکان در مقایسه با بزرگ سالان و بیماران مبتلا به فنیل‌کتونوریا (μ mol/dl) (۳۳)

Amino acid	Children	Adults	PKU patients
Aspartic acid	0 to 2.6	0 to 0.6	NR
Phenylalanine	2.6 to 8.6 (fasting) 12.0–15.0 (postprandial)	4.1 to 6.8 (fasting) 12.0 (postprandial)	Classic: 120–300 (fasting) Heterozygous: 6.0–12.0 (fasting)
Tyrosine	2.6 to 10.0	4.5 to 7.4	NR

Note. NR = not reported.

و هم در حیوانات آزمایشگاهی (موش سوری، موش صحرایی، خرگوش، پریمایت‌ها) مورد ارزیابی قرارگرفته‌اند و نتایج آن‌ها گزارش شده است. در جدول ۲ مقادیر طبیعی میزان اسیدهای آمینه سازنده آسپارتام در کودکان و بالغین ذکر شده است (۳۳).

Stegink وهمکاران در سال ۱۹۷۹ در مطالعه ای با مدل Cross Over میزان آسپارتات و فنیل‌آلانین آزاد در خون در بزرگسالان سالم را ۲۴ ساعت بعد از مصرف ۳۴ mg/kg BW آسپارتام گزارش کردند که تفاوتی با میزان پلاسمایی این دو اسیدآمینه بعد از صرف غذای عادی نداشت. همچنین زمانی که همین آزمایشات بر زنان شیرده انجام شد نیز نتایج مشابه‌ای بدست آمد و تنها تفاوت آن افزایش میزان فنیل‌آلانین و تیروزین بعد از مصرف یک دوز خوراکی آسپارتام در شیر مادران و نه در پلاسمای آنها بوده است (۳۴).

غلظت آسپارتیک اسید به عنوان یک نوروترانسمیتر در سیستم عصبی مرکزی مهم است. اما از آنجایی‌که آسپارتیک اسید از سد خونی-مغزی عبور نمی‌کند و دستگاه عصبی مرکزی آن را از پیش سازهایی مانند گلوکز می‌سازد، افزایش سطح آسپارتیک اسید بعد از مصرف آسپارتام در خون تاثیری برمیزان آن در دستگاه عصبی مرکزی ندارد، بجز در مواردی که سد خونی مغزی خود آسیب دیده باشد. در این صورت سلول‌های عصبی که گیرنده اسید آسپارتیک دارند بیشترین آسیب را می‌بینند (۳۵).

تاثیر آسپارتام بر روی دستگاه عصبی‌مرکزی

مقادیر بالای آسپارتام می‌تواند مغز و به دنبال آن رفتار را در برخی از افراد تحت تاثیر قرار دهد و سبب بروز عوارضی چون سردرد، بی‌خوابی، صرع و ایجاد اختلال در غلظت کاتکول‌آمین‌ها در برخی از نواحی مغز گردد. در برخی از مطالعات، ارتباطی بین مصرف زیاد آسپارتام و آغاز حملات صرع اپی‌لپتیک مشاهده شده است. همچنین گفته شده که مصرف مقادیر بالای این ماده توسط بیماران مبتلا به درجاتی از افسردگی سبب بروز عوارض جانبی شدیدی گشته و از این رو مصرف فراورده‌های حاوی آسپارتام برای افراد مبتلا به اختلالات روحی توصیه نشده است (۳۶). به دنبال مصرف ترکیبات حاوی آسپارتام و متابولیسم این ماده در بدن سه متابولیت اصلی تولید خواهد شد؛ فنیل‌آلانین، اسید آسپارتیک و متانول. در این بین متانول به طور مستقیم می‌تواند به واسطه آسیب میتوکندریایی و در نتیجه افزایش تکثیر میکرزومی، باعث افزایش تولید رادیکال‌های اکسیژن گردد. از طرف دیگر متانول ابتدا در کبد به فرمالدهید و سپس به اسید فرمیک (فرمات) متابولیزه می‌شود و در ادامه اسیدفرمیک با مهار سیتوکروم‌اکسیداز باعث تولید رادیکال‌های سوپراکسید، پراکسیل و هیدروکسیل می‌شود. تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد به طور مستقیم باعث مرگ نورون‌های کورتکس مغز و القای تخریب DNA می‌شود. در کنار تولید رادیکال های آزاد؛ مشخص شده است که مصرف طولانی مدت آسپارتام در رت‌های تیمار شده با ماده متوترکسات سبب افزایش بیان ژن‌های پروآپوپتوتیک و کاهش پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک می‌شود. بنابراین آسپارتام هم به واسطه تولید رادیکال‌های آزاد و هم به واسطه افزایش بیان ژن، باعث فعال شدن مسیر های آپوپتوز در مغز می‌گردد و از این رو آسپارتام را به عنوان یک عامل استرس‌زای شیمیایی معرفی کرده‌اند (۳۷). غلظت‌های بیش از حد فنیل‌آلانین در مغز موجب مهار انتقال برخی از اسیدهای آمینه ضروری به مغز می‌شود و این امر باعث کاهش سطوح دوپامین، سروتونین و گابا (GABA) در مغز می‌گردد (۳۸، ۳۹). در مطالعه‌ای مشخص گردید که به دنبال مصرف طولانی مدت آسپارتام توسط رت‌ها، مقدار دوپامین در نواحی کورپوس استریاتوم و بخش

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

قشری کورتکس و مقدار سروتونین در کورپوس استریاتوم دچار کاهش چشمگیری می‌شود (۴۰). مقادیر بیش از اندازه اسیدآسپارتیک در مغز نیز منجر به افزایش تحریک‌پذیری نورون‌ها می‌شود (۳۸). در مطالعه‌ای دیگر نیز اثر تحریکی مصرف آسپارتام در موش صحرایی به واسطه افزایش تحرک و ایستادن مشخص شده است. در این مطالعه همچنین تغییرات مورفولوژیکی بافت عصبی و آسیب نورون‌ها به واسطه استرس اکسیداتیو ناشی از آسپارتام نشان داده شده است (۳۵). در رابطه با خواص سرطان‌زایی آسپارتام اطلاعات ضد و نقیضی وجود دارد؛ علیرغم اینکه کارسینوژن بودن متابولیت‌های آسپارتام توسط FDA در سال‌های بسیار دور رد شده است اما، گفته شده که یکی از متابولیت های آسپارتام با نام دی‌کتوپیپرازین دارای خواص کارسینوژنیک بوده و در بافت مغز می‌تواند سبب ایجاد تومور با منشا سلول‌های آستروسیت (سلول های تغذیه کننده نورون) گردد. لازم به ذکر است که دی‌کتوپیپرازین در نتیجه انبارداری طولانی مدت نوشیدنی‌ها در دمای بالا و pH بالای ۶، افزایش می‌یابد (۳۸).

تاثیر مصرف آسپارتام برکلیه‌ها

بسیاری از مطالعات تجربی‌حاکی از کاهش عملکرد و یا آسیب کلیه‌ها به دنبال مصرف آسپارتام است. بسیاری از این گزارشات حاصل کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی مانند موش سوری، موش‌صحرایی و خرگوش بوده است. Saleh A.B. و همکاران در سال ۲۰۱۴ در پژوهشی که درآن موش‌های صحرایی نر آسپارتام را به صورت محلول در آب با دوز ۰/۲۵ g/l به مدت دو ماه دریافت می‌کردند، افزایش معنا داری در میزان ازت اوره خون (BUN)، کراتینین و پتاسیم سرم خون را گزارش دادند که در مجموع، علت این افزایش در پارامترهای مرتبط با کلیه، آسیب کلیوی ذکر شد (۴۱).

در مطالعه‌ای دیگر که موش سوری به عنوان مدل آزمایشگاهی تعریف شده بود، بعد از سه هفته مصرف آسپارتام با دوزهای ۱۰۰ mg/ BW، ۲۰۰ و ۴۰۰ علاوه بر کاهش وزن گروه تیمار نسبت به گروه شاهد، بررسی هیستومتریک کلیه این موش‌ها حاکی از کاهش معنی‌دار وزن، طول، عرض و ضخامت کلیه‌ها و افزایش معنی‌دار در اندازه فضای ادرای بود. همچنین قطر دهانه لوله پیچیده نزدیک ضخامت بیشتری یافته بود وتغییر در ارتفاع اپیتلیوم این لوله‌ها به علت کاهش‌ارتفاع بافت پوششی گزارش شد. کاهش قطر جسمک کلیوی و کلافه مویرگی درگروه تیمار نسبت به گروه شاهد نیزاز دیگر یافته های این مطالعه بود. در نهایت این مطالعه این طور نتیجه‌گیری کرده است که مصرف آسپارتام قبل از سن بلوغ در موش سوری شاید بتواند موجب تغییرات مورفومتریک و هیستومتریک مشخصی در ساختار کلیه ها شود (۴۲).

در سال ۲۰۱۴ Finamor و همکاران، متانول حاصل از متابولیسم آسپارتام و فرم‌آلدئید حاصل از آن که درکبد، کلیه‌ها و مغز تولید می‌گردد، را موجب افزایش تولید پراکسید هیدروژن و آنیون‌سوپراکساید دانستند که می‌تواند برای کلیه‌ها با ایجاد حالت استرس اکسیداتیو آسیب‌رسان باشد. آنچه در اکثر مطالعات تاثیر مصرف آسپارتام بر کلیه مطرح شده است، افزایش رادیکال‌های آزاد و آنزیم‌های مرتبط با آنها در این اندام وآسیب ناشی از این رادیکال‌ها برکلیه می‌باشد. اما باید توجه داشت، اکثر این نتایج حاصل کار بر مدل های حیوانی است و اطلاعات بالینی مرتبط با انسان در این زمینه بسیار اندک می‌باشد (۴۳).

آیا مصرف آسپارتام تهدید کننده سلامت کبد است و باعث تغییرجریان استرس اکسیداتیو می‌شود؟

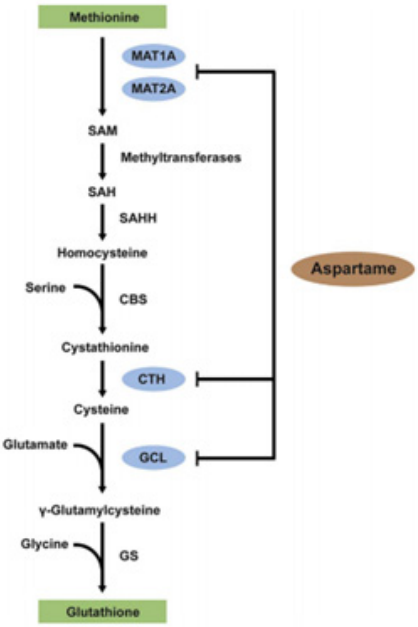
کبد به عنوان اندامی که بیشترین حجم فرآیندهای بیوشیمایی مرتبط با متابولیسم مواد شیمیایی سنتتیک (گزانوبیوتیک‌ها) در آن صورت می‌گیرد از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۲۹). متانول حاصل از هیدرولیز آسپارتام در سلول‌های مخاطی روده متابولیزه نمی‌گردد و بعد از ورود به جریان خون سیاه رگی باب، در کبد انسان ، پریمات‌ها و رت (موش صحرایی) توسط آنزیم الکل دهیدروژناز به فرم‌آلدهید تبدیل می‌شود؛ البته در کبد رت علاوه بر آنزیم الکل دهیدروژناز، سیستم کاتالاز -پراکسیداز نیز در تبدیل متانول به فرم‌آلدهید نقش دارد. فرم‌آلدهید توسط آنزیم فرم‌آلدهید دهیدروژناز به اسیدفرمیک‌اکسید می‌گردد (۲۰). بنابراین در نگاه اول طبیعی است با آگاهی از این مسیر، آسیب کبدی حاصل مصرف آسپارتام مورد سوال واقع گردد. در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

تحقیقات صورت گرفته در دهه ۹۰ میلادی به دنبال مصرف تنها یک دوز آسپارتام، بین مصرف این ماده و تغییرآنزیم‌های میکروزومی کبد تغییری دیده نشد؛ در این مطالعه آنزیم‌های p -نیتروفنیل، UDP-گلوکوزیل ترانسفراز، اپوکسایدهیدرولاز و کربوکسیل استراز اندازه‌گیری شده بودند (۴۴). اما در تحقیق دیگری در سال ۲۰۱۷، برای تعیین تغییرات احتمالی حاصل از مصرف بلند مدت آسپارتام، برای هر موش به مدت ۹۰ روز دریافت آسپارتام تعریف شده بود . این مطالعه با بررسی شاخص‌های آنزیمی آسیب کبدی، افزایش غلظت آنزیم های آلانین‌آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارتات‌آمینوترانسفراز پلاسمایی (AST)، کاهش گلوتاتیون احیا (GSH)، گاماگلوتامیل سیستئین (γ-GC) وکاهش اکثر محصولات مرتبط با مسیر متابولیکی ترانس سولفوریشن مانند سیستئین، اس_آدنوزیل متیونین (SAM) و اس– آدنوزیل هومئوسیستئین (SAH) را نشان داد(شکل ۷). همچنین کاهش بیان ژن پروتئین‌های اس-آدنوزیل ترانسفراز A1 و A2 ،کاهش میزان mRNA و پروتئین های گلوتامات سیستئین لیگاز (GCLc) و سیستاتیونین گامالیاز از دیگر یافته‌های این مطالعه بود (۴۵).

در مطالعه Iyaswamy A. and Rathinasamy S. در سال ۲۰۱۵ و همچنین یک مطالعه دیگر که از موش‌های صحرایی زال، به عنوان مدل حیوانی استفاده کرده بودند، در کنار آسپارتام داروی ضد توموری متوتروکسات را برای القا کاهش فولات تجویز نمودند. نتایج حاصل از این مطالعات در راستای تایید افزایش استرس اکسیداتیو بود. در این مطالعات افزایش آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز، لیپیدپراکسیداز (LPO)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) و کاهش گلوتاتیون احیا گزارش شده است. همچنین، افزایش تولید نیتریک اکساید (NO)، پروتئین شوک حرارتی (HSP70)، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF α)، افزایش‌آنزیم کاسپاز ۸، C-jun N terminal kinases 3 (JNK)، Nuclear factor kappa B (NF-kB) نیز در بافت کبدی از دیگر یافته های قابل توجه است. افزایش شکست DNA سلول‌های کبدی نیز از دیگر مشاهدات آن‌ها می‌باشد. کاهش وزن کبد و مغز درگروه تیمار نسبت به گروه کنترل نیز معنا دار بوده است (P<۰/۰۵)



شکل ۷- تاثیرات آسپارتام در متابولیسم کبد (۴۵)

(۴۶-۴۷). در مطالعه ای بر روی جامعه انسانی که از نوشیدنی غیرالکلی حاوی آسپارتام و نوشیدنی‌های دیگر حاوی کارامل استفاده می‌کردندانجام شده است؛ بر خلاف انتظار اولیه، بین ابتلا به کبد چرب، مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک و مصرف این نوع از نوشیدنی‌ها، وجود رابطه مستقیم معناداری گزارش شده است (۴۸).

در سال ۲۰۱۳ Kamenickova A و همکاران طی مطالعه خود از بی‌تاثیربودن مصرف آسپارتام برسیتوکروم CYP1A1 و نوع CYP1A2 که مختص بافت کبد است و همچنین عدم تاثیر آسپارتام بر گیرنده AhR (Arylhydrocarbon receptor) که در متابولیسم مواد گزنوبیوتیک و داروهای مختلف موثر است گزارش دادند (۴۹). در مطالعه دیگری Higgins A.K و همکاران در سال ۲۰۱۸ از بی‌تاثیر بودن مصرف آسپارتام به مدت ۱۲ هفته بر تغییرات قندخون، وزن بدن، شاخص BMI، اشتها، میزان هورمون لپتین، پپتید 1شبه گلوکاگون یا پپتید مهاری معده‌ای و میزان انسولین خون در بزرگسالان لاغر خبر دادند. در مقابل افراد این گروه، گروه دیگری بودند که در شرایط یکسان به نسبت مشخص از دکستروز استفاده می کردند. دراین مطالعه از تست تحمل خوراکی گلوکز طی ۲۴۰

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

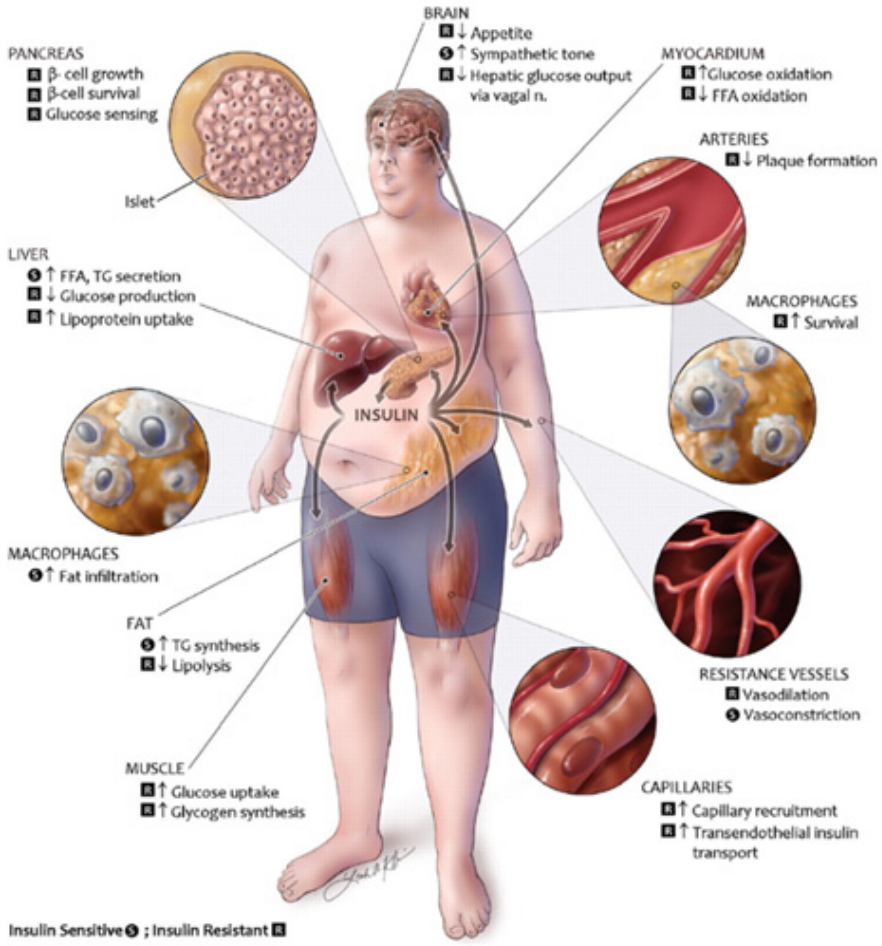
دقیقه بعد از مصرف گلوکز یا OGTT نیز استفاده شده بود. با توجه به پارامترهای اندازه گیری شده، در نهایت ارتباط معنا داری بین مصرف آسپارتام و عدم تنظیم قند خون که می‌تواند بیان کننده کارکرد اشتباه کبد در این زمینه باشد گزارش نشده بود (۵۰).

مصرف آسپارتام و ارتباط آن با سندروم متابولیک و عوارض آن (انواع دیس لیپیدیمی، مقاومت به انسولین، چاقی، انواع دیابت، بیماریهای قلبی- عروقی و...)

همراهی چهار مشخصه چاقی، مقاومت به انسولین، دیس لیپیدمی و فشارخون بالا را از نظر بالینی سندروم X یا سندروم متابولیک گویند که ارتباط زیادی با میزان بالای مرگ قلبی- عروقی درکشورهای غربی دارد. سازمان بهداشت جهانی (WHO) سندروم متابولیک را به صورت دو یا تعدادی از معیارهای زیر تعریف کرده است: چاقی شکمی، دیس لیپیدمی، فشارخون بالا، مقاومت به انسولین، افزایش متوسط در قند خون ناشتا، حالت پیش انعقادی (Prothrombic state) و پیش التهابی (Pro-inflammatory state) (۳۱).

گرفتگی عروق کرونر قلب و آسیب دیواره مویرگ‌های بدن، انواع دیس لیپیدمی و اختلال در متابولیسم چربی‌ها، اختلال در کارکرد کبد و مستعد شدن به عارضه کبد چرب، اختلال در هومئوستاز کربوهیدرات‌ها از جمله عوارض سندرم متابولیک می‌باشند (شکل ۸) (۵۱).

اضافه وزن ناشی از دریافت کالری بیش از نیاز روزانه می‌تواند آغازی برای سندروم متابولیک باشد. مصرف



شکل ۸- سندروم متابولیک وعوارض ناشی از آن (۵۱)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

بالای قندهای ساده به خصوص گلوکز، از علت‌های افزایش وزن محسوب می‌گردد. لذا جایگزینی گلوکز با طعم‌دهنده هایی مانند آسپارتام که در مقدار برابر کالری کمتری دارند مورد توجه است. از این جهت تبلیغات شرکت‌های تولید کننده نوشیدنی‌ها و دیگر محصولات شیرین؛ تاکید بر این موضوع دارند که مصرف شیرین‌کننده‌ای مانند آسپارتام با وجود مزه شیرین، می‌تواند مانعی ازشروع سندروم متابولیک باشد.

اما بعد از انتشار مطالعه Jotham Suez و همکاران در سال ۲۰۱۴ در مجله NATURE با عنوان (Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota) که بیانگر ارتباط معنی‌دار، بین مصرف شیرین‌کننده‌های مصنوعی (ساخارین-آسپارتام و سوکرالوز) و عدم تحمل گلوکز بود، ادعاهای پیشین زیر سوال رفت. Jotham Suez و همکاران در مطالعه‌ای گسترده از موش‌های کاملا استریل فاقد هر گونه میکروفلوری استفاده کردند؛ سپس از مدفوع انسان نمونه‌گیری کردند و میکروفلوری کاملا مشابه میکروفلورانسانی در موش ها القا نمودند. برای ۱۵ هفته موش‌ها در چندگروه مجزا تحت تیمار با غلظت‌های مشخصی از شیرین‌کننده‌های مصنوعی ازجمله آسپارتام قرارگرفتند. در نهایت با اندازه‌گیری پارامترهای مختلف موثر در هومئوستاز گلوکز وشناسایی تغییرات درمیکرفلور دستگاه گوارش موش‌ها، تغییر متابولیت‌های تولیدی آنها در سراسر بدن موش‌ها مشخص گردید و آنها اثبات کردند که مصرف این شیرین‌کننده‌ها موجب عدم تحمل گلوکز می‌شود (۵۲).

مطالعه مشابه دیگری در همان سال ۲۰۱۴ توسط Marie S. و همکاران منتشر شد، که نتایج مطالعه Jotham Suez را به نوعی تایید می‌کند؛ با این تفاوت که بر روی موش صحرایی انجام گرفته بود (رجوع شود به بخش ارتباط مصرف آسپارتام و دستگاه ایمنی همین مقاله). مطالعه Polyak E. et al, 2010 در مجارستان تحت عنوان Effects of artificial sweeteners on body weight, food and drink intake صورت گرفت و نشان دادند که مصرف شیرین‌کننده‌های جایگزین شکر از جمله آسپارتام، موجب افزایش وزن بدن موش‌های تیمار شده با آسپارتام می‌شود. در این مطالعه موش‌های نر و ماده نژاد CBA/CA به مدت ۲۵ هفته با چهار شیرین‌کننده آسپارتام، ساخارین، Acesulfame-K و Cyclamate به صورت جداگانه تغذیه شدند (۵۳).

در مطالعه دیگری که Collison K.S و همکاران در سال ۲۰۱۲ آن را منتشر کردند مصرف طولانی مدت آسپارتام را برهم زننده هومئوستاز گلوکز و ایجاد هایپرگلایسمی دانستند. در این مطالعه هم از موش‌های جنس نر و هم جنس ماده استفاده شده بود. بعد از ۱۷ هفته تیمار حیوانات با دوزهای مشخص آسپارتام، اختلاف معناداری بین میزان مصرف غذا و مایعات در بین گروه کنترل و گروه تیماردیده نشد، اما وزن بدن و چربی احشایی (Visceral Fat) درهر دو جنس نر و ماده به شکل معناداری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود. این افزایش در موش‌های نر حداقل دو برابر موش‌های جنس ماده بود؛ اما در میزان انسولین ناشتا این گروه‌ها وگروه کنترل تغییر معناداری دیده نشد. هرچند که سطح انسولین موش‌های ماده در گروه کنترل کمی پایین تر از جنس نر بود ($P<0/01$). میزان کلسترول تام و تری‌آسیل گلیسرول درگروه‌های تیمار شده با آسپارتام و اسید گلوتامیگ کمتر از گروه کنترل بود و میزان HDL -کلسترول در موش های نر کاهش معناداری داشت ($P <0/05$) (۵۴).

اما در یک مقاله مروری که درسال 2012 توسط Anne Rabena and Bjørn Richelsen در مجله Functional foods and dietary supplements منتشرگردید، بعد از مرور بیش از ۳۷ مقاله پژوهشی منتشر شده تا آن زمان نتیجه‌گیری‌ای مخالف با مطالعات فوق ارائه شد. این مطالعه مروری مصرف کوتاه و یا بلند مدت آسپارتام را به جای شکر با هدف کاهش میزان انرژی دریافتی، جایگزینی مناسب ذکر کرد. نتیجه‌گیری دیگر آن‌ها حاکی از آن بود که مصرف آسپارتام موجب کنترل وزن و حتی کاهش آن وکاهش خطر ابتلا به دیابت نوع دوم می‌شود. آن‌ها همچنین درگزارش خود مصرف آسپارتام را سبب افزایش قند خون ناشتا، سطح هورمون انسولین و لیپیدهای خون ندانستند (۵۵).

Swithers S.E. در مقاله مروری دیگری که در سال ۲۰۱۵ با عنوان Artificial sweeteners are not the answer to childhood obesity در مجله Appetite منتشرکرده است، مصرف آسپارتام را نه تنها راهی موثر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

برای کاهش خطر شروع سندروم متابولیک، بیماری های قلبی– عروقی و جلوگیری از چاقی کودکان نمی‌داند، بلکه ارتباط بین مصرف آن با بیماری‌های مزمن ناشی از مصرف گلوکز در دراز مدت را مستقیم می‌داند (۵۶).

ارتباط مصرف آسپارتام و دستگاه ایمنی

در تحقیقی فیتوهموگلوتینین (PHA) به عنوان محرک سیستم ایمنی‌هومورال و اندوتوکسین LPS را به عنوان محرک فرآیند التهاب، به محیط کشت حاوی خون کامل اضافه کردند، در گروه‌های مختلف از شیرین‌کننده‌های مصنوعی مانند آسپارتام و ساخارین و شیرین کننده‌های طبیعی مانند شکر استفاده نمودند. نتایج نشان داد که هیچ کدام از شیرین‌کننده‌های مصنوعی یا طبیعی به عنوان سیتوتوکسیک عمل نکردند و هیچ کدام از شیرین‌کننده‌های مصنوعی یا طبیعی باعث القا مرگ سلولی نشدند. تنها در گروه حاوی شیرین‌کننده‌های مصنوعی، کاهش آزاد سازی واسطه التهابی اینترلوکین-6 (IL-6) و درگروه شیرین‌کننده‌های طبیعی، افزایش اینترلوکین-۶ مشاهده‌گشت؛ اما از نظرآماری این تغییرات معنادار نبودند ($P>۰/۰۰۱$) (۵۷).

درمطالعه ای که در سال 2016 توسط Choudhary A. K., Devi R. S انجام گرفت بعد از اینکه موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (Wistar) را ۹۰ روز با دوز ۴۰ mg/kg/day آسپارتام تیمار کردند، هیچ آپوپتوز ناخواسته در بافت‌های دستگاه ایمنی مانند طحال، تیموس و غدد لنفاوی مختلف بدن مشاهده نکردند. علاوه بر آن هیچ آسیبی در DNA سلول‌های بافت‌های ذکر شده نیز دیده نشد. تنها تفاوت معناداری که آنها درگزارش خود ذکر نمودند افزایش میزان mRNA پروتئین شوک حرارتی Hsp70 در این بافت‌ها بود. همین محققین در سال ۲۰۱۴ از تغییر تعادل سیستم آنتی‌اکسیدانی بافت‌های طحال، تیموس و غدد لنفاوی موش‌های صحرایی نر بعد از مصرف آسپارتام به مدت ۹۰ روز با دوز ۴۰ mg/kg/ day گزارش داده بودند (۵۸).

در مطالعه دیگرکه در دانشگاه تگزاس ایالات متحده آمریکا در سال ۱۹۹۶ انجام شده بود، به محیط‌کشت سلولی‌حاوی ماکروفاژ، آسپارتام اضافه کردند. نتایج این مطالعه حاکی از افزایش ۵۰ درصدی جذب آراشیدونیک اسید توسط این سلول‌ها و افزایش ۵ برابری تولید متابولیت‌های حاصل از اسیدآراشیدونیک شامل leukotriene C4 (LTC4)، leukotriene B4 (LTB4)، و 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) در ماکروفاژهای حاضر در محیط کشت بود. در پایان این افزایش تولید متابولیت‌های حاصل ازآراشیدونیک اسید، دلیلی برای توجیح برخی عوارض‌گوارشی که بعد از مصرف آسپارتام ایجاد می‌شود، بیان شد (۵۹).

در مطالعه Szucs E. F. و همکاران در سال ۱۹۸۶ اثرات آلرژیک آسپارتام به دنبال تحریک بازوفیل‌ها، مست‌سل‌ها با این ترکیب مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت گزارش شد که در محیط کشت سلولی حاوی مست‌سل‌های موشی، محیط کشت حاوی مست‌سل و بازوفیل‌های انسانی، آزمایش تحریک مست‌سل‌های انسانی در آزمایشگاه و درآزمایش تست پوستی تزریق آسپارتام در انسان، آسپارتام محرک تولید هیستامین نمی باشد. از طرفی آسپارتام و اجزای تشکیل دهنده آن قدرت جلوگیری از آزادسازی IgE را ندارند و در مجموع آسپارتام را با توجه به‌آزمایشات انجام شده عاملی برای بروز علائم آلرژی نمی‌دانند (۶۰).

در سال ۱۹۹۸ Ramsland P.A. et al ادعایی یک گزارش کلینیکی (Edmundson A. B. and Manion (C. V., 1998; Clin. Pharmac. Ther. 63, 580–593. مبنی بر کاهش درد مفاصل و بهبود کیفیت زندگی مبتلایان به استئوروماتوئید آرتریت پس از مصرف نوشیدنی‌های حاوی آسپارتام را، در آزمایشگاه مورد بررسی قرار دادند. بعد از جدا کردن سرم خون بیماران مبتلا و سنجش روماتوئید فاکتور (IgM rheumatoid factors) که به همراه تاریخچه نشان دهنده بیماری آنها در ده سال قبل بود، این فاکتور را به همراه مقدار مشخصی آسپارتام در معرض دومن FC از IgG قرار دادند. سپس میان‌کنش بین RF از IgM و دومن FC از آنتی بادی IgG را به روش الایزا مورد سنجش قرار دادند. به شکلی معنادار میان کنش بین IgM (RF) و دومن FC نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود و آسپارتام مانع از این میان‌کنش شده بود. البته علاوه برآسپارتام در این مطالعه از ترکیب غیراستری

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

جدول ۳- خلاصه‌ای از مطالعات آزمایشگاهی جهت بررسی اثرات آسپارتام بر محتویات ژنتیکی در سلول های مختلف (۶۵)

Summary of *in vitro* genotoxicity studies with aspartame.

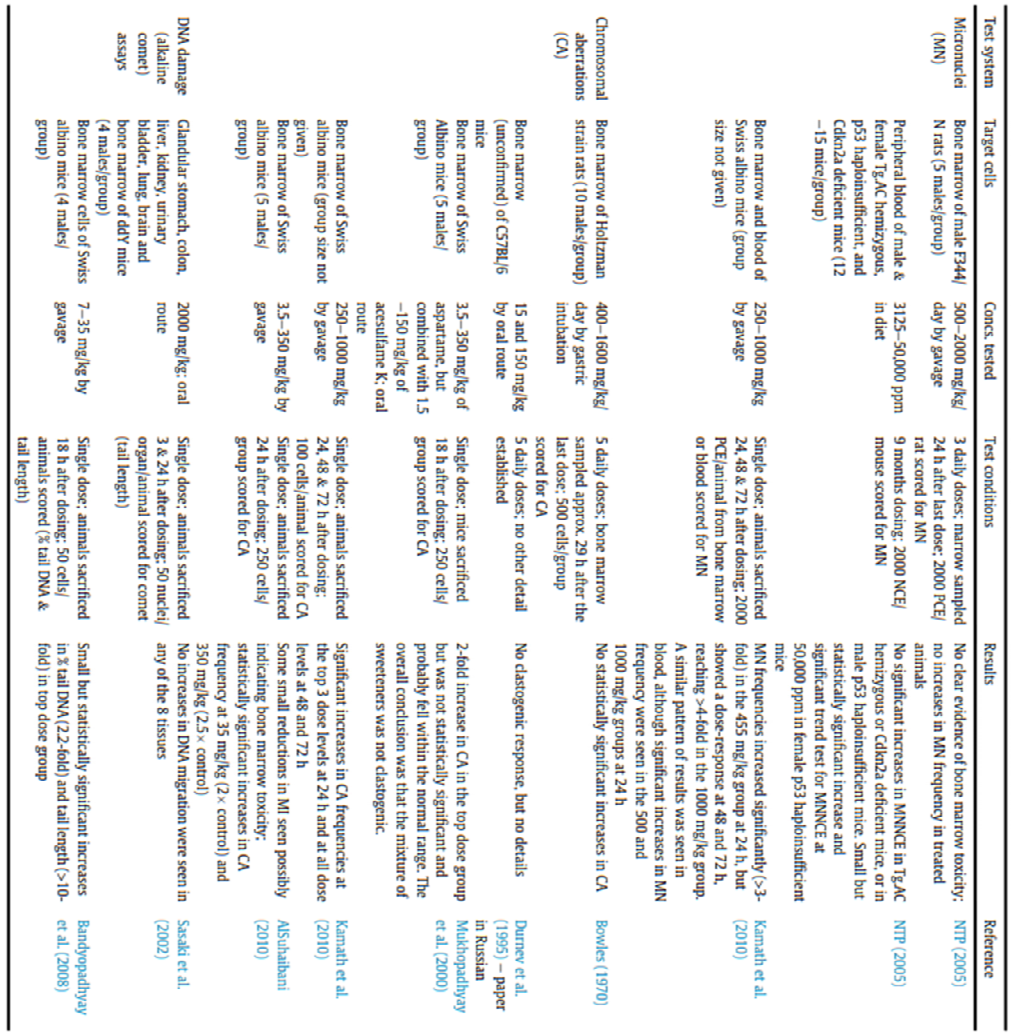
Test system	Target cells	Concs. tested	Test conditions	Results	Reference
Bacterial mutation (Ames) assays	*S. typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA1538, TA100 *S. typhimurium* TA98, TA100	10–5000 μg/plate 50–2000 μg/plate	Pre-incubation method – & + S9 in 2 independent expts. Plate incorporation – & + S9 in 2 independent expts, though data from only 1 expt. reported	No toxicity; no significant increases in revertant counts No significant increases in TA98 revertant counts; small increases (max. 1.4-fold, not dose-related) in TA100 revertants not considered biologically significant	Molinary (1978) Rencuzogullari et al. (2004)
	S. typhimurium TA1535, TA1537, TA98, TA97, TA100	100–10,000 μg/plate	Pre-incubation method –S9 and with 10% hamster liver S9; 30% hamster liver S9; 10% rat liver S9 and 30% rat liver S9; 2 independent expts.	Negative results in TA100, TA1535, TA1537 and TA98 under all test conditions. At 10,000 μg/plate in TA97 (30% rat liver S9) a 1.4-fold increase in revertants was judged equivocal.	NTP (2005)
Chromosomal aberrations (CA)	*S. typhimurium* TA97a, TA100 Human peripheral blood lymphocytes from 2 male & 2 female donors	10–1000 μg/plate 500–2000 μg/mL	Plate incorporation method – & + S9, single experiment 24 or 48 h treatment in the absence of S9 inducing up to 34 or 56% mitotic inhibition; 400 cells/conc. scored for CA	No toxicity; no increases in revertant counts Statistically significant increases in CA frequency at all 3 test concentrations after both treatment periods	Bandyopadhyay et al. (2008) Rencuzogullari et al. (2004)
Micronuclei (MN)	Human peripheral blood lymphocytes from 2 male & 2 female donors	500–2000 μg/mL	24 or 48 h treatment in the absence of S9; cytochalasin B present for the final 24 h; 8000 binucleate cells/conc. scored for MN	A small (1.9–2.2-fold) but statistically significant increase in MN frequency seen at 2000 μg/mL for both treatment periods.	Rencuzogullari et al. (2004)
Unscheduled DNA synthesis (UDS)	Cultured hepatocytes from male Sprague–Dawley rats.	5 and 10 mM	20 h treatment; 150 cells/conc. scored for autoradiographic grains	Net nuclear grain counts all <zero, so no induction of UDS	Jeffrey and Williams (2000)
Mitotic recombination	*Aspergillus nidulans* diploid strain UT448/UT196	100–12,000 μg/mL	6 days treatment; 30–69 mitotic haploids per link interval at each conc.	Increases in the occurrence of haploid mitotic segregants and mitotic recombination at concs. of 800 and 1000 μg/mL	Gebara et al. (2003)

فنیل‌آلانین، آسپارتات نیز استفاده شده بود که نتایج یکسانی داشت (۶۱).

میکروفلور حاضردر دستگاه گوارش انسان (خصوصا در روده بزرگ) نقش‌های مهمی در بدن دارند. آن‌ها برخی ملکول‌های حیاتی که بدن خود قادر به سنتز آن نیست (ویتامین ها، برخی اسیدهای چرب کوتاه زنجیر) را تا حدی برای بدن تامین می‌کنند. از طرفی امروزه حضور آنها دردستگاه گوارش از لحظ ایمونولوژی نیز اهمیت دارد. اهمیت این امر را در این می‌توان یافت که کودکانی که بعد از تولد در محیط‌های بیش از معمول تمیز و بهداشتی رشد می‌کنند شمار میکروفلورهای روده آن‌ها کمتر از هم سالان خود هستند و دستگاه ایمنی حساس‌تر و معمولا مستعدتر به آلرژی و برخی بیماری های عفونی دستگاه گوارش دارند. از این رو هرگونه تغییر در تعداد و یا نوع این میکروفلور می تواند اثرات زیادی را بر سلامت بدن گذارد. همچنین حضور این میکروفلور در دستگاه گوارش که برای باقی‌ماندن در این محیط با باکتری‌های بیماری‌زا رقابت می‌کند و مانع قرارگیری آنها در دستگاه گوارش می‌شوند نیز، از دیگر جنبه‌های مهم ایمنی میکروفلور طبیعی دستگاه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

جدول ۳- ادامه



Summary of *in vivo* genotoxicity studies in somatic cells with aspartame.

Test system	Target cells	Concs. tested	Test conditions	Results	Reference
Micronuclei (MN)	Bone marrow of male F344/N rats (5 males/group)	500–2000 mg/kg/day by gavage	3 daily doses; marrow sampled 24 h after last dose; 2000 PCE/rat scored for MN	No clear evidence of bone marrow toxicity; no increases in MN frequency in treated animals	NTP (2005)
	Peripheral blood of male & female Tg.AC hemizygous, p53 haploinsufficient, and Cdkn2a deficient mice (12–15 mice/group)	3125–50,000 ppm in diet	9 months dosing; 2000 NCE/mouse scored for MN	No significant increases in MNNCE in Tg.AC hemizygous or Cdkn2a deficient mice, or in male p53 haploinsufficient mice. Small but statistically significant increase and significant trend test for MNNCE at 50,000 ppm in female p53 haploinsufficient mice	NTP (2005)
	Bone marrow and blood of Swiss albino mice (group size not given)	250–1000 mg/kg by gavage	Single dose; animals sacrificed 24, 48 & 72 h after dosing; 2000 PCE/animal from bone marrow or blood scored for MN	MN frequencies increased significantly (>3-fold) in the 455 mg/kg group at 24 h, but showed a dose-response at 48 and 72 h, reaching >4-fold in the 1000 mg/kg group. A similar pattern of results was seen in blood, although significant increases in MN frequency were seen in the 500 and 1000 mg/kg groups at 24 h	Kamath et al. (2010)
Chromosomal aberrations (CA)	Bone marrow of Holtzman strain rats (10 males/group)	400–1600 mg/kg/day by gastric intubation	5 daily doses; bone marrow sampled approx. 29 h after the last dose; 500 cells/group scored for CA	No statistically significant increases in CA	Bowles (1970)
	Bone marrow (unconfirmed) of C57BL/6 mice	15 and 150 mg/kg by oral route	5 daily doses; no other detail established	No clastogenic response, but no details	Durnev et al. (1995) – paper in Russian
	Bone marrow of Swiss Albino mice (5 males/group)	3.5–350 mg/kg of aspartame, but combined with 1.5–150 mg/kg of acesulfame K; oral route	Single dose; mice sacrificed 18 h after dosing; 250 cells/group scored for CA	2-fold increase in CA in the top dose group but was not statistically significant and probably fell within the normal range. The overall conclusion was that the mixture of sweeteners was not clastogenic.	Mukhopadhyay et al. (2000)
	Bone marrow of Swiss albino mice (group size not given)	250–1000 mg/kg by gavage	Single dose; animals sacrificed 24, 48 & 72 h after dosing; 100 cells/animal scored for CA	Significant increases in CA frequencies at the top 3 dose levels at 24 h and at all dose levels at 48 and 72 h	Kamath et al. (2010)
	Bone marrow of Swiss albino mice (5 males/group)	3.5–350 mg/kg by gavage	Single dose; animals sacrificed 24 h after dosing; 250 cells/group scored for CA	Some small reductions in MI seen possibly indicating bone marrow toxicity; statistically significant increases in CA frequency at 35 mg/kg (2× control) and 350 mg/kg (2.5× control)	AlSuhaibani (2010)
DNA damage (alkaline comet) assays	Glandular stomach, colon, liver, kidney, urinary bladder, lung, brain and bone marrow of ddY mice (4 males/group)	2000 mg/kg; oral route	Single dose; animals sacrificed 3 & 24 h after dosing; 50 nuclei/organ/animal scored for comet (tail length)	No increases in DNA migration were seen in any of the 8 tissues	Sasaki et al. (2002)
	Bone marrow cells of Swiss albino mice (4 males/group)	7–35 mg/kg by gavage	Single dose; animals sacrificed 18 h after dosing; 50 cells/animals scored (% tail DNA & tail length)	Small but statistically significant increases in % tail DNA (2.2-fold) and tail length (>10-fold) in top dose group	Bandyopadhyay et al. (2008)

گوارش است. البته تاثیرات میکروفلور دستگاه گوارش بر انواع بیماری‌های متابولیک نیز اثبات شده است که به محصولات تولیدی آنها و جذب این محصولات به وسیله سلول های مخاطی مربوط است (۶۲).

به دنبال مصرف مداوم آسپارتام در موش‌های صحرایی نر، میکروفلور دستگاه گوارش تغییر می‌کند. در پژوهشی طی ۱۰ هفته مدفوع حیوانات تیمار شده با دوزهای مختلف آسپارتام و همچنین گروه کنترل را جمع‌آوری‌کردند و سپس با انجام آزمایش‌های مولکولی (qRT-PCR) نشان دادند جمعیت‌کل باکتری‌های میکروفلور دستگاه‌گوارش درگروه مصرف‌کننده آسپارتام افزایش معناداری داشته است، به‌خصوص در تعداد باکتری‌های *Clostridium leptum* و *Enterobacteriaceae*. این افزایش تعداد باکتری با افزایش سطح پروپیونات تولیدی آنها که وارد جریان خون می‌شود نیز تناسب داشت. افزایش سطح پروپیونات خون می‌تواند از عوامل موثر در کاهش حساسیت به انسولین نیز باشد. از دیگر یافته‌های این پژوهش این است که اگر گروه تحت تیمار با آسپارتام غذای پرکالری نیز دریافت کند، موجب کاهش جمعیت باکتری های *Clostridium* Clust XI می‌گردد که با کاهش بوتیرات تولیدی باکتریایی همراه است (۶۳).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

جدول ۴- خلاصه‌ای از مطالعات خاصیت سرطان زایی آسپارتام (۶۹)

Summary of carcinogenicity studies of aspartame.

Type of study	Strain & species (number per group)	Route/dose/duration	Parameters evaluated	Carcinogenic Findings	Comments	Reference
Searle Studies						
Oral feeding carcinogenicity study in mice	ICR Swiss Mice (36/sex/ group) (72/sex/control)	Diet/0, 1000, 2000, 4000 mg/kg bw/day/104 week	Appearance, behavior, body weight, food consumption, survival, hematology, blood chemistry, urine analysis, ophthalmoscopic exam, gross necropsy, organ weights, histopathology, tumor incidence	No increases in tumor incidences	NOAEL highest dose tested	Searle E75, (Searle, 1974a)
Oral feeding carcinogenicity study in rats	Charles River Albino rats (40/sex/group) (60/sex/control)	Diet/0, 1000, 2000, 4000 or 6000-8000 mg/kg bw/day/104 weeks [high dose was given 6000 mg/ kg bw/day from week 0 (of study) to 16, 7000 mg/kg bw from week 16-44 and 8000 mg/ kg bw/day from week 44-104]	Appearance, behavior, body weight, food consumption, survival, hematology, blood chemistry, urine analysis, ophthalmoscopic exam, gross pathology, organ weights, histopathology, tumor incidence	No increases in tumor incidences	Sporadic findings of intracranial neoplasms: astrocytoma; astrocytoma + ependymal; oligodendroglioma; ependymoma; meningeal Sarcoma; unclassified glioma	Searle E33-34 (Searle, 1973)
Oral feeding carcinogenicity rat study from fetal life to 104 weeks	Charles River Albino rats (40/sex/group; 60/sex/ control)	Diet/0, 2000, 4000 mg/kg/day/in utero, lactation, 104 weeks	Appearance, behavior, body weight, food consumption, survival, hematology, blood chemistry, urine analysis, ophthalmoscopic exam, gross pathology, organ weights, histopathology, tumor incidence & liver phenylalanine hydroxylase activity	No increases in tumor incidences	Sporadic findings of intracranial neoplasms: astrocytoma, ependymoma, meningioma	Searle E70 (Searle, 1974b)
Ishii						
Oral feeding study in rats - limited to brain cancer	SLC Wistar rats (86/sex/ group) 6 weeks of age	Diet/0, 1, 2, 4 g/kg/day Interim sacrifice 10/sex/group at 26 weeks 16/sex/group at 52 weeks 59 or 60/sex/group at 104 weeks	Survival, gross pathology, and histopathology focused on brain tumors	No increase in brain tumor incidence	Sporadic findings of astrocytoma, atypical astrocytoma, oligodendroglioma, ependymoma. Tumors were primarily identified in rats that had died during the study or were terminated in extremis.	Ishii, 1981
NTP transgenic mouse						
Oral feeding carcinogenicity study in transgenic mice	Genetically modified Tg.AC Hemizygous mice (15/sex/ group)	Diet/0, 3125, 6250, 12500, 50000 ppm/40 weeks	Clinical observations, body weight, feed consumption, survival, organ weights, gross necropsy, histopathology	NTP concluded that aspartame did not cause cancer	Transgenic mouse model is more susceptible to develop tumors and at an early stage	NTP, 2005
Oral feeding carcinogenicity study in transgenic mice	Genetically modified [B6.129-Trp53^{tm1Brd} (N5) haploinsufficient] mice (15/ sex/group)	Diet/0, 3125, 6250, 12500, 50000 ppm/40 weeks	Clinical observations, body weight, feed consumption, survival, organ weights, gross necropsy, histopathology	NTP concluded that aspartame did not cause cancer	Transgenic mouse model is more susceptible to develop tumors and at an early stage	NTP, 2005
Oral feeding carcinogenicity study in transgenic mice	Genetically modified [B6.129-Cdkn2a Deficient] mice (15/sex/group)	Diet/0, 3125, 6250, 12500, 50000 ppm/40 weeks	Clinical observations, body weight, feed consumption, survival, organ weights, gross necropsy, histopathology	NTP concluded that aspartame did not cause cancer	Transgenic mouse model is more susceptible to develop tumors and at an early stage	NTP, 2005
						Dooley et al., 2017

ارتباط مصرف آسپارتام و محتوای ژنتیکی سلول‌ها

Kashanian S. و همکاران در سال ۲۰۱۳ که به بررسی پیوندهای احتمالی تشکیل شده بین DNA و آسپارتام در شرایط مختلف آزمایشگاهی پرداختند، گزارشی از تشکیل پیوندی بین آسپارتام و DNA ندادند و تنها متذکر شدند که آسپارتام می‌تواند با رنگ Hoechst 33258 که در شیار DNA قرار می‌گیرد رقابت‌کند و احتمالا آسپارتام تمایلی برای قرارگیری در شیار DNA دارد. آزمایشات فراوان زیادی در جهت بررسی اثر آسپارتام بر ماده ژنتیکی در باکتری‌ها، محیط کشت سلولی و مدل‌های حیوانی انجام شده است و همگی بر این موضوع که آسپارتام خاصیت Genotoxicity ندارد توافق دارند (جدول ۳). علاوه بر این محیط‌های معمول و تست جهش‌زا بودن یا نبودن آسپارتام، در سال‌های اخیر در محیط‌کشت سلول‌های زایا و همچنین بر سلول‌های جنسی (اسپرم و تخمک) نیز انجام شدکه تایید کننده همان پاسخ های گذشته است. در بسیاری از این آزمایشات برای حصول اطمینان بیشتر چندین برابر دوز معمول آسپارتام که در این گونه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

جدول ۴- ادامه

Type of study	Strain & species (number per group)	Route/dose/duration	Parameters evaluated	Carcinogenic Findings	Comments	Reference
Oral feeding carcinogenicity study in rats	Sprague-Dawley Rats (100-150/sex/group) 8 weeks old at study initiation	Diet - ad libitum/0, 80, 400, 2000, 10000, 50000, 100000 ppm (~0, 4, 20, 100, 500, 2500, 5000 mg/kg bw/day) Lifetime (until spontaneous death, last animal died at 159 weeks).	Clinical observation, body weight, drinking water and feed consumption, complete necropsy, histopathology, survival	carcinomas of renal pelvis and ureter (positive trend in F); malignant Schwannomas of peripheral nerves (positive trend in M - observed in 9 treated F vs. 0 F control); lymphomas-leukemias (positive trend in M, sign. increase in high dose F)		Soffritti et al., 2005, 2006, 2008 Belpoggi et al., 2006
Oral feeding carcinogenicity rat study from fetal life to natural death	Sprague-Dawley rats (70-95/sex/group)	Diet/0, 400, 2000 ppm (0, 20, 100 mg/kg bw/day) /Prenatal (from GD 12) to spontaneous death (last animal died at 144 weeks)	Clinical observation, body weight, drinking water and feed consumption, complete necropsy, histopathology, survival	Lymphomas/leukemia (sign. increase high dose M; sign. trend in F; sign. increase high dose F) Mammary cancer (sign. trend; sign increase high dose F)		Soffritti et al., 2007, 2008 Chiozzotto et al., 2011
Oral feeding carcinogenicity mouse study from fetal life to natural death	Swiss mice (62-122/sex/ group)	Diet/0, 2000, 8000, 16000, 32000 ppm (0, 242, 967, 1919, 3909 mg/kg bw/day)/Prenatal (from GD 12) to 139 weeks	Clinical observation, body weight, drinking water and feed consumption, complete necropsy, histopathology, survival	Hepatocellular carcinomas (sign. trend in M; sign. increase at two highest doses M) Alveolar/bronchiolar carcinomas (sign. trend M; sign. increase high dose M); no sign. findings in F		Soffritti et al., 2010
Oral drinking water carcinogenicity mouse study from fetal life	C57BL/6 Eln1-Tsg Mice (12 M aspartame; 13 M control)	Drinking water/0 or 0.035%/ utero (GD no specified) to 21 weeks of age	Focused on pancreatic cancer as time to first tumor; tumor growth rate; assessment based on MRI	No effect on pancreatic acinar carcinoma development		
Research papers from the Ramazzini lab also tallied total number of benign and malignant tumors regardless of origin or site, to report on total tumor bearing animals. bw = body weight; F = female; GD = gestation day; M = male; NOAEL = no observed adverse effect level.						

آزمایشات تعریف شده است استفاده کرده‌اند (۶۵-۶۴).

آیا آسپارتام کارسینوژن(سرطان زا) است؟

در سال‌های گذشته مطالعات ضد و نقضی در مورد خاصیت سرطان‌زایی آسپارتام ارائه شده است. اکثر مطالعات خاصیت سرطان‌زایی برای آسپارتام را مردود دانسته‌اند (جدول ۴). تنها چند مطالعه صورت گرفته در ایتالیا نتایج عکس ارائه داده‌اند. با توجه به این نتایج در آخرین اعلامیه رسمی FDA آمریکا در سال ۲۰۰۷ و همچنین اعلامیه اداره ایمنی مواد غذایی اروپا (EFSA) در سال ۲۰۰۹ دلیل علمی قابل قبولی برای کارسینوژن دانستن آسپارتام وجود ندارد. اما هر دو سازمان مذکور خود را متعهد دانسته‌اندکه در صورت ارائه مشاهدات علمی معتبر که نشان دهنده کارسینوژن بودن آسپارتام باشد در هر زمانی این مطلب را ارائه دهند. اما تاکنون در سال ۲۰۱۸ هر دو سازمان همچنان اعلامیه‌های رسمی قبلی خود را معتبر می‌دانند (۶۶).

Soffritti و Morando و همکاران در مطالعه Systematic review خود که در سال ۲۰۱۴ منتشر کردند آسپارتام را با توجه به شواهد علمی موجود

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

سرطان‌زا ندانستند (۶۷). Szimonetta Lohner وهمکاران در سال ۲۰۱۷ نیز با ارائه مقاله مشابه دیگری به شکل Systematic review که در آن ۳۷۲ مقاله معتبر منتشر شده در پایگاه‌های مختلف علمی را آنالیز کرده بودند نیز بر غیر کارسینوژن بودن آسپارتام تاکید کردند (۶۸). Lois Haighton و همکاران در مقاله Systematic review که در سال ۲۰۱۸ در مجله Regulatory Toxicology and Pharmacology به چاپ رسانده‌اند، گزارش کردند دلیل قابل قبولی برای کارسینوژن دانستن آسپارتام وجود ندارد (جدول ۴) (۶۹).

در سال ۲۰۱۷ James Dooley و همکاران میزان تاثیرگذاری آسپارتام بر سرعت پیشرفت، گسترش و رشد سرطان پانکراس را در موش سوری مورد بررسی قرار دادند که در نهایت گزارش دادند بین مصرف آسپارتام و Stevis (نوعی شیرین‌کننده گیاهی) و رشد و گسترش سرطان پانکراس ارتباط مستقیمی وجود ندارد (۷۰).

Muthuraman Pandurangan و همکاران در سال ۲۰۱۵ که اثر غلظت‌های مختلف آسپارتام برده سلولی HeLa cells را بررسی کردند تنظیم کاهشی بیان mRNA ژن سرکوب‌کننده تومور P53 و ژن پروآپوپتیک bax، افزایش تنظیمی بیان mRNA ژن bcl-2 را گزارش‌کردند. علاوه بر آن کاهش mRNA ژن های Ki 67 و PCNA و ترجمه پروتئین‌های آن‌ها را نیز ذکر کردند و نهایتا نتیجه گیری نمودند که آسپارتام می‌تواند موجب کاهش نسبی روند آپوپتوز در سلول‌های سرطانی HeLa cells شود. در این گزارش نویسنده و همکاران خود نتوانسته‌اند مکانیسم مولکولی مشخصی برای موارد ذکر شده را پیشنهاد دهند (۷۱). تنها دو مطالعه در سال‌های ۲۰۰۶ و ۲۰۰۷ ارتباط مصرف آسپارتام و سرطان در موش صحرایی (رت) خبر می‌دهد؛ هر دو مطالعه در ایتالیا توسط Morando Soffritti و همکارانش صورت گرفته است و گزارش هر دوی آن‌ها در Environmental Health Perspectives منتشر شده است. در گزارشی که Morando Soffritti و همکارانش درسال ۲۰۰۶ ارائه‌کردند، اطلاعات حاکی از آن است که حتی مصرف مقدار مجاز روزانه آسپارتام که در آمریکا (۵۰ mg/kg bw) و دراروپا (۴۰ mg/kg bw) است نیز خطر ابتلا به سرطان‌های مختلف را به شکل معناداری افزایش می‌دهد. سرطان‌های خون، دستگاه ادراری، اپیتلیوم بویایی، مغز، دستگاه عصبی محیطی و چندین تومور بدخیم دیگر در این مطالعه بیان شده است (۷۲). Morando S و همکاران یک سال بعد از گزارش اول خود درسال ۲۰۰۷ مطالعه دیگری را ارائه دادند و در آن بعد از روز دوازدهم حاملگی موش‌های صحرایی ماده، که اکثر بافت‌ها و اندام‌های جنین آنها تشکیل شده بود؛ به میزان مشخص آسپارتام به غذای آنها اضافه کردند. بعد از به دنیا آمدند نوزادان و اتمام دوره شیرخوارگی آنها، برای نوزادان جیره غذایی حاوی آسپارتام با همان دوزی که مادرشان در دوران حاملگی آسپارتام دریافت می‌کردند مهیا گردید و ازآنها تا زمان مرگ طبیعی مراقبت شد. بعد از مرگ آخرین حیوان (۱۴۴ هفته) نمونه‌گیری‌ها انجام شد و فقط از لحاظ پاتولوژی بررسی گردید و نتایج به شکل معناداری مشخص کرد ابتلا به انواع تومورهای بدخیم در هر دو جنس نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است (۷۳).

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب ذکر شده، استفاده از شیرین‌کننده آسپارتام به عنوان جایگزینی برای شکر خصوصا در بین افراد مبتلا به چاقی مرضی و دیابت و بیماری‌های وابسته به آنها و افرادی که تمایل به کاهش وزن اضافه خود دارند، محصولی ممتاز محسوب می‌شود و البته شرکت‌های تجاری با تبلیغات گسترده به این موضوع دامن می‌زنند (۷۶-۷۴).

برای بسیاری از شرکت‌های تولیدکننده محصولات شیرینی و انواع نوشیدنی‌ها، استفاده ازآسپارتام از نظر اقتصادی بسیار به صرفه است. به عنوان مثال در بازار ایران هر کیلوگرم شکر در سال جاری قیمتی در حدود ۲۸۰۰۰ ریال دارد این در حالی است که قیمت هر کیلو آسپارتام در همین بازار ۲۷۰۰۰ ریال است. اما در محاسبه سود اقتصادی آن باید در نظر گرفت‌که هر مولکول آسپارتام ۱۸۰ تا ۲۰۰ برابر شیرین تر از شکر می‌باشد و بنابراین هرگرم آسپارتام معادل ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم شکر، طعم شیرینی ایجاد می‌کند که نتیجه آن سود بسیار بالای اقتصادی برای تولید کنندگان مواد غذایی است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

تنها دو مطالعه که هر دو به وسیله Morando Soffritti و همکارانش در سال های ۲۰۰۶ و ۲۰۰۷ در ایتالیا صورت گرفته است و گزارش هر دو کار در Environmental Health Perspectives منتشر شده است از ارتباط مصرف آسپارتام و سرطان در موش صحرایی (رت) خبر می‌دهد و به جز این دو مطالعه،گزارش‌های معتبر دیگر علمی مبنی بر سرطان‌زا بودن آسپارتام منتشر نشده است؛ لذا سازمان‌های بین المللی کنترل‌کننده استانداردهای مواد غذایی هنوز استفاده از آسپارتام را مجاز می‌دانند. اما با توجه به گزارش Jotham Suez و همکارانش در سال ۲۰۱۴ که در مجله Nature منتشر شده است؛ بین مصرف آسپارتام و به دنبال آن تغییر میکروفلور دستگاه‌گوارش ارتباط وجود دارد. تغییرات زیاد در فرآیندهای متابولیکی تمام بدن از جمله عدم تحمل گلوکز و مقاومت در برابر انسولین، در نتیجه‌ی تغییرات ایجاد شده در تولیدات میکروفلور به دنبال مصرف آسپارتام رخ خواهد داد. این نتایج ارتباط مستقیم قوی با سندروم متابولیک دارد. مطالعه Marie S و همکاران که همان نتایج گزارش قبل را تایید می‌کرد. خطر استفاده طولانی مدت آسپارتام که می‌تواند منجر به سندروم متابولیک شود را قوی‌تر نمود (۷۷). باید توجه داشت که یکی از عواقب جدی سندروم متابولیک مستعد شدن بدن به ابتلا انواع سرطان‌ها و بیماری‌های قلبی است (۷۸-۷۷). به طور کلی مطالعاتی که مربوط به قبل ازسال ۲۰۰۵ می‌باشد حاکی از مفید بود آسپارتام می باشد، اما مطالعات در بازه زمانی سال های ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۴ بسیار حالت ضد و نقیض پیدا می‌کنند و در بین پژوهشگران یک دو دستگی طرفداران استفاده از آسپارتام و مخالفان استفاده از آن را شکل می‌دهد. این شکاف در چهار سال گذشته بیشتر به چشم می‌آید که مخالفان بیشتر از اثرات مضر مصرف آسپارتام در دراز مدت خبر می‌دهند.

نویسندگان این مقاله در مجموعه استفاده ازآسپارتام را نمی‌توانند نهی کنند؛ اما استفاده دراز مدت از آن را به عنوان جایگزینی مناسب برای شکر نیز توصیه نمی‌کنند و در سبک زندگی خود ترجیح بر عدم مصرف این شیرین‌کننده مصنوعی را دارند و با توجه به روند مطالعات و نتایج حاصل از آن‌ها پیش‌بینی می‌کنند احتمالا تا چند سال آینده، همچنان گزارش‌های ضد و نقیض بخش اصلی مطالعات مرتبط با آسپارتام را تشکیل دهند اما تعداد مطالعات تاکیدکننده بر اثرات مضر آسپارتام (خصوصا در مصرف دراز مدت) سهم بیشتری را به خود اختصاص خواهد داد.

References

1. Aspartame: National Center for Biotechnology Information. (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/aspartame.) 28 March 2018.
2. EU Food Improvement Agents. Aspartame: (http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj) 28 March 2018.
3. Rycerz K, Jaworska-Adamu JE. Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurons. Folia Neuropathol; 2013. 51(1):10-17.
4. Chem I Dplus. Aspartame: (https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/sid/0022839470) 29 March 2018.
5. Gougeon R, Spidel M, Lee K, Field CJ. Canadian Diabetes Association National Nutrition Committee Technical Review: non-nutritive intense sweeteners in diabetes management. Can J Diabetes; 2004.28:385–399.
6. Joint Expert Committee on Food Additives.Aspartame.
7. http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_165.htm) 11 Mar 2003.
8. European Food Safety Authority (EFSA).AsPartame/E951. (https://www.efsa.europa.eu/en.) 29 March 2018.
9. Murakami Y, Hirata M, Hirata A. Mathematical approach to thermolysin-catalyzed synthesis of aspartame precursor. Journal of fermentation and bioengineering;1996 . 82(3):246-52.
10. Paul F, Auriol D, Monsan P. Direct Enzymatic Synthesis of Aspartamea. Enzyme Engineering; 1988: 542 (1): 351-355.
11. Tsuchiyama S, Doukyu N, Yasuda M, Ishimi K , Ogino H. Peptide Synthesis of Aspartame Precursor Using Organic-Solvent-Stable PST-01 Protease in Monophasic Aqueous-Organic Solvent Systems. Biotechnology Progress;2007: 23(4): 820-823.
12. Tang XY, Wu B,Ying HJ, He BP. Biochemical Properties and Potential Applications of a Solvent-Stable Protease from the High-Yield Protease Producer Pseudomonas aeruginosa PT121. Appl Biochem Biotechnol; 2010. 160:1017–1031.
13. Furukawa S, Hasegawa K, Fuke I, Kittaka K, Nakakoba T, Goto M, Kamiya N. Enzymatic synthesis of Z-aspartame in liquefied amino acid

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

substrates. Biochem Engineer J; 2013 15:70:84-7.
14. Yang CP, Su CS. Effects of solvents and additives on the reaction of N-(benzyloxycarbonyl)-L-aspartic anhydride with L-phenylalanine methyl ester (synthesis of aspartame). The Journal of Organic Chemistry;1986.51(26):5186-91.
15. Declerck V, Nun P, Martinez J, Lamaty F. Solvent-Free Synthesis of Peptides. Angew Chem Int; 2009. 48: 9318 –9321.
16. Stephen L. Burgert, Dean W. Andersen, Lewis D. Stegink, Hisanao Takeuchi, and Harold P. Schedl. Metabolism of Aspartame and Its L-Phenylalanine Methyl Ester Decomposition Product by the Porcine Gut. Metabolism; 1991.40(6): 612-618.
17. Information in the package leaflet for aspartame in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00 Rev. 1) EMA/CHMP/134648/2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-aspartame-context-revision-guideline-excipients-label-package/463/00-rev-1_en.pdf
18. Tobey NA, Heizer WD. Intestinal hydrolysis of aspartylphenylalanine -The metabolic product of aspartame. Gastroenterology; 1986.91(4):931-7.
19. Stephen L. Burgert, Dean W. Andersen, Lewis D. Stegink, Hisanao Takeuchi, and Harold P. Schedl. Metabolism of Aspartame and Its L-Phenylalanine Methyl Ester Decomposition Product by the Porcine Gut. Metabolism; 1991. 40(6): 612-618.
20. Humphries P, Pretorius E, Naude H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. European Journal of Clinical Nutrition; 2008.62: 451–462. Available at: https://www.nature.com/articles/1602866
21. http://www.robertbarrington.net/s=aspartame. ٢٦ April 2018.
22. 21- Horton V L, Higuchi M A, Rickert D E. Physiologically based pharmacokinetic model for methanol in rats, monkeys, and humans. Toxicology and Applied Pharmacology; 1992.117(1):26-36.
23. Barceloux DG, Randall Bond G, Krenzelok EP, Cooper H, Allister Vale J. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. Journal of Toxicology: Clinical Toxicology; 2002.40(4):415-46.
24. Palese M, Tephly T R. Metabolism of formate in the rat. Journal of Toxicology and Environmental Health; 2009.1(1): 13-24.
25. Filer LJ, Stegink LD. Aspartame Metabolism in Normal Adults, Phenylketonuric Heterozygotes, and Diabetic Subjects. Diabetes Care; 1989. 12(1):67-74.
26. Stephen L. Burgert, Dean W. Andersen, Lewis D. Stegink, Hisanao Takeuchi, and Harold P. Schedl. Metabolism of Aspartame and Its L-Phenylalanine Methyl Ester Decomposition Product by the Porcine Gut. Metabolism; 1991.40(6): 612-618.
27. Ranney RE, Oppermann JA, Muldoon E, McMahon F. Comparative metabolism of aspartame in experimental animals and humans. Journal of Toxicology and Environmental Health; 1976. 2:441-451.
28. Robert K. Murray, David A Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, Victor W. Rodwell, P. Anthony Weil. Harper's Illustrated Biochemistry; 2015. Chapter 29, 30th ed. USA: The McGraw-Hill Companies.
29. Hjelle JJ, Dudley RE, Marietta MP, Sanders PG, Dickie BC, Brisson J, Kotsonis FN. Plasma concentrations and pharmacokinetics of phenylalanine in rats and mice administered aspartame. Pharmacology; 1992.44(1):48-60.
30. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blackburn GL, de Sonneville LM, Geha RS, Hertelendy Z, Koestner A, Leon AS. Aspartame: review of safety. Regulatory Toxicology and Pharmacology; 2002 Apr 1. 35(2):S1-93.
31. An Approach to Defining the Upper Safe Limits of Amino Acid Intake J Nutr. J Nutr | © 2008 American Society for Nutrition; 2008.138(10):1996S-2002S
32. Thomas M. Devlin. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, 7th ed. New York, USA: Wiley-Liss, Inc; 2011.
33. Palmnäs 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.
34. European Commission. Health and Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Food. Opinion of the scientific committee on food: update on the safety of aspartame. SCF; 2002. December 2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html
35. Stegink L D. Filer J, George Jr, Baker L. Plasma, Erythrocyte and Human Milk Levels of Free Amino Acids in Lactating Women Administered Aspartame or Lactose. J Nutr; 1979. 109(12): 2173–2181.
36. Onaolapo A Y, Onaolapo O J, Nwohac P N. Alterations in behaviour, cerebral cortical morphology and cerebral oxidative stress markers following aspartame ingestion. Journal of Chemical Neuroanatomy; 2016.78(1): 42-56.
37. Amchra FZ., Chaouqi S, Khiraoui A, Benhmimou A. Effect of Stevia rebaudiana, sucrose and aspartame on human health: A comprehensive review. JMPS; 2018. 6(1): 102-108.
38. Ashok L, Sheeladev R. Biochemical responses

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

and mitochondrial mediated activation of apoptosis on long-term effect of aspartame in rat brain. Redox Biology; 2014.

39. Rycerz K, Jaworska-Adamu JE. Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurons. Folia Neuropathol; 2013. 51(1):10-17.

40. Baothman O, Moselhy SS, Al-Shehri SH, AL-Malki AL. Impact of Aspartame Consumption on Neurotransmitters in Rat Brain. Afr J Tradit Complement Altern Med; 2017.14 (5): 89-95.

41. Abhilash M, Alex M, Mathews VV, Nair RH. Chronic Effect of Aspartame on Ionic Homeostasis and Monoamine Neurotransmitters in the Rat Brain.Int J Toxicol; 2014. 33(4):332-341.

42. Saleh AB. Synergistic effect of N-acetyl cysteine and folic acid against aspartame- induced nephrotoxicity in rats. International Journal of Advanced Research; 2014. 2(5): 363-373.

43. Tootian Z, Limouei H, Sheibani MT, Fazelipour S, SalarAmoli J. Morphometrical and histometrical changes of kidney in immature mice exposed to aspartame. Journal of Veterinary Research; 2013.68(2):159-165. (Persian)

44. Finamor I. N-acetylcysteine protects the rat kidney against aspartame-induced oxidative stress. Free Radical Biology and Medicine; 2014.75:S30.

45. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, Mayhew DA, Benninger C, Blackburn GL, de Sonneville LM, Geha RS, Hertelendy Z, Koestner A, Leon AS. Aspartame: review of safety. Regulatory Toxicology and Pharmacology; 2002.35(2):S1-93.

46. Finamor I, Pérez S, Bressan CA, Brenner CE, Rius-Pérez S, Brittes PC, Cheiran G, Rocha MI, da Veiga M, Sastre J, Pavanato MA. Chronic aspartame intake causes changes in the trans-sulphuration pathway, glutathione depletion and liver damage in mice. Redox biology; 2017. 1(11):701-7.

47. Iyaswamy A, Rathinasamy S. Oxidant stress evoked damage in rat hepatocyte leading to triggered nitric oxide synthase (NOS) levels on long term consumption of aspartame. JFDA; 2015.23(4):679-691.

48. Iyaswamy A, Kammella AK, Thavasimuthu C, Wankupar W, Dapkupar W, Shanmugam S, et al. Oxidative stress evoked damages leading to attenuated memory and inhibition of NMDAR–CaMKII–ERK/CREB signalling on consumption of aspartame in rat model. JFDA; 2018.26(2):903-16.

49. William N, Fares N, Nimer A. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology; 2010.16(21): 2579-2588.

50. Kamenickova A, Pecova M, Bachleda P, Dvorak Z. Effects of artificial sweeteners on the AhR- and GR-dependent CYP1A1 expression in primary human hepatocytes and human cancer cells. Toxicology in Vitro; 2013. 27(8):2283–2288.

51. Higgins K, Considine R, Mattes RD. Aspartame Consumption for 12 Weeks Does Not Affect Glycemia, Appetite, or Body Weight of Healthy, Lean Adults in a Randomized Controlled Trial. The Journal of Nutrition; 2018.148(4):650–657.

52. International Diabetes Association: (http://www.international-diabetes-association.com/metabolic-syndrome; 2015.14 July.

53. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature; 2014.514(7521):181.

54. Polyák É, Gombos K, Hajnal B, Bonyár-Müller K, Szabó S, Gubicskó-Kisbenedek A, et al. Effects of artificial sweeteners on body weight, food and drink intake. Acta Physiologica Hungarica; 2010.97(4):401-7.

55. Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, Al-Rabiah R, Inglis A, Andres BL, et al. Interactive effects of neonatal exposure to monosodium glutamate and aspartame on glucose homeostasis. Nutr Metabol; 2012. 9(1):58.

56. Rabena A, Richelsen B. Artificial sweeteners: a place in the field of functional foods? Focus on obesity and related metabolic disorders. FFDS; 2012.15(6):597-604.

57. Swither S. Artificial sweeteners are not the answer to childhood obesity. Appetite; 2015.93:85-90.

58. Rahiman F, Pool EJ. The in vitro effects of artificial and natural sweeteners on the immune system using whole blood culture assays. J Immunoass Immunochem; 2014.35(1):26-36.

59. Choudhary AK, Devi RS. Effects of aspartame on hsp70, bcl-2 and bax expression in immune organs of Wistar albino rats. The Journal of Biomedical Research ; 2016.30(5):427–435.

60. Hardcastle JE, Bruch RJ. Effect of L.aspartyI.L.phenylalanine methyl ester on leukotriene biosynthesis in macrophage cells. PLEFA; 1997.57(3): 331-333.

61. Szucs EF, Barrett KE, Metcalfe DD. The effects of aspartame on mast cells and basophils. Food and chemical toxicology; 1986.24(2):171-4.

62. Ramsland P A, Movafagh B F, Reichlin M, Edmundson A B. Interference of rheumatoid factor activity by aspartame, a dipeptide methyl ester. Journal of Molecular Recognition; 1999.12(5):249-257.

63. Poussin C, Sierro N, Boué S, Battey J, Scotti E, Belcastro V, et al. Interrogating the microbiome: experimental and computational considerations in support of study reproducibility. Drug discovery today; 2018.8.

64. Cowan TE, Palmnäs MS, Yang J, Bomhof MR, Ardell KL, Reimer RA, et al. Chronic coffee consumption in the diet-induced obese rat: impact on gut microbiota and serum metabolomics. The Journal

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]

of nutritional biochemistry; 2014.25(4):489-95.
65. Kashanian S, Mohmmad Mehdi Khodaei M, Kheirdoosh F. In vitro DNA binding studies of Aspartame, an artificial sweetener. Journal of Photochemistry and Photobiology Biology; 2013.120:104–110.
66. Kirkland D, Gatehouse D. Aspartame: A review of genotoxicity data. Food and Chemical Toxicology; 2015.84:161-168.
67. U S Food and Drug Administration . Aspartam. (https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm208580.htm) 4 May 2018.
68. Soffritti M, Padovani M, Tibaldi E, Falcioni L, Manservisi F, Belpoggi F. The Carcinogenic Effects of Aspartame: The Urgent Need for Regulatory Re-Evaluation. American Journal of Industrial Medicine; 2014.57(4):383–397.
69. Lohner S, Toews I, Meerpohl J. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. Nutrition Journal; 2017.16.
70. Haighton L, Roberts A, Walters B, Lynch B. Systematic review and evaluation of aspartame carcinogenicity bioassays using quality criteria. Regulatory Toxicology and Pharmacology; 2018.
71. Dooley J, Lagou V, T Dresselaers T , Katinka A. Dongen V, Himmelreich U , et al . No Effect of Dietary Aspartame or Stevia on Pancreatic Acinar Carcinoma Development, Growth, or Induced Mortality in a Murine Model. Frontiers in Oncology; 2017.7 (February 2017).
72. Pandurangan M, Enkhtaivan G, Mistry B, Chandrasekaran M, Noorzai R, Kim D. Investigation of role of aspartame on apoptosis process in HeLa cells. Saudi Journal of Biological Sciences; 2016.23(4): 503–506.
73. Soffritti F, Belpoggi F, Esposti D, Lambertini L, Tibaldi E, Rigano A. First Experimental Demonstration of the Multipotential Carcinogenic Effects of Aspartame Administered in the Feed to Sprague-Dawley Rats. Environmental Health Perspectives ;2006.114(3):379-385.
74. Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti D, Lauriola M . Life-Span Exposure to Low Doses of Aspartame Beginning during Prenatal Life Increases Cancer Effects in Rats. Environmental Health Perspectives; 2007.115(9):1293-1297.
75. Yılmaz S, Ucar A. A review of the genotoxic and carcinogenic effects of aspartame: does it safe or not? Cytotechnology; 2014. 66(February 2014):875–881.
76. Zafar T, Naik QAB, Shrivastava VK. Aspartame: Effects and Awareness. MOJ Toxicol; 2017. 3(2).
77. Ardalan MR, Tabib H, Ebrahimzadeh Attari V, Malek Mahdav I . Nephrotoxic Effect of Aspartame as an Artificial Sweetener. Iranian Journal of Kidney Diseases; 2017.11:339-343.
78. Aune D. Soft drinks, aspartame, and the risk of cancer and cardiovascular disease.American Journal of Clinical Nutrition; 2012. 96(6):1249–51.
79. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. CMAJ; 2017.189(28):E929-39.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.3.5]