ملخص نتائج تقييم الأسبارتام في

الاجتماع الرابع والثلاثين بعد المائة لبرنامج دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان، 6-13 حزيران/ يونيو 2023

و

الاجتماع السادس والتسعين للجنة الخبراء المشتركة بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية المعنية بالمواد المضافة إلى الأغذية، 27 حزيران/يونيو - 6 تموز/يوليو 2023

تقييم الوكالة الدولية لبحوث السرطان

عُقد في ليون في الفترة من 6 إلى 13 حزيران/يونيو 2023 اجتماع لفريق عامل معني بدراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان يضمّ 25 خبيرا مستقلا من 12 بلدا مختلفا أظهر تقييم ملفاتهم جميعا انتفاء أي تضارب للمصالح لديهم. واستعرضوا جميع الدراسات التي نُشرت أو أتيحت للجمهور بشأن السرطان عند البشر وعند حيوانات التجارب، والأدلة القائمة على الآليات المتعلقة بالخصائص الرئيسية للمواد المُسرطنة. واستُعرضت هذه الدراسات وفقا للعملية العلمية الصارمة المبينة في ديباجة *دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان*.

وصنف الفريق العامل الأسبارتام ضمن المواد التي يحتمل أن تكون *مُسرطنة للبشر* (المجموعة 2 باء) بناء على أدلة محدودة على الإصابة بسرطان لدى البشر (سرطان الخلايا الكبدية، وهو نوع من أنواع سرطان الكبد). ومن بين الدراسات المتاحة بشأن السرطان عند البشر، لم تُجر سوى ثلاث دراسات بشأن استهلاك المشروبات المحلاة صناعيا وأتاحت هذه الدراسات تقييم الصلة بين الأسبارتام وسرطان الكبد. وفي هذه الدراسات، اعتبر استهلاك المشروبات المحلاة صناعيا بديلا جيدا للتعرض للأسبارتام، كما تدعم ذلك الأدلة المتاحة عن البلد والفترة الزمنية لاستخدام الأسبارتام في المشروبات. وفي جميع الدراسات الثلاث، لوحظت صلة إيجابية بين استهلاك المشروبات المحلاة صناعيا وخطر الإصابة بسرطان الكبد، سواء بوجه عام أو عند فئات فرعية مهمة من السكان الذين شملتهم الدراسة، ولا يمكن استبعاد حدوث صدفة أو تحيز أو خلط في تفسير النتائج الإيجابية.

وكانت هناك أيضا أدلة محدودة على السرطان عند حيوانات التجارب. ولوحظت في ثلاث دراسات منشورة زيادة في حدوث الأورام عند نوعين من هذه الحيوانات، هما الفئران والجرذان، من كلا الجنسين. ومع ذلك فإن الفريق العامل خلص، استنادا إلى الشواغل المثارة بشأن تصميم الدراسة وتفسير البيانات والإبلاغ عنها، إلى أن الأدلة على السرطان عند حيوانات التجارب كانت محدودة.
وبالإضافة إلى ذلك، هناك أدلة محدودة قائمة على الآليات تفيد بأن الأسبارتام يظهر الخصائص الرئيسية للمواد المسرطنة، استنادا إلى أدلة متسقة ومتماسكة على أن الأسبارتام يحفز الإجهاد التأكسدي في النظم التجريبية واستنادا إلى أدلة تشير إلى أن الأسبارتام يحفز الالتهاب المزمن ويغير تكاثر الخلايا وموت الخلايا والإمداد بالمغذيات في النظم التجريبية.

وسيُنشر ملخص التقييم، مشفوعا بنبذة عن الأساس المنطقي، على الإنترنت في موقع مجلة *The Lancet Oncology* يوم 14 تموز/يوليو (الساعة 00:30 بتوقيت وسط أوروبا الصيفي). وسيُنشر النص الكامل للتقييم في المجلد 134 *لدراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان*.

تقييم لجنة الخبراء المشتركة

انعقدت لجنة الخبراء المشتركة، التي تضم 13 عضوا و13 خبيرا من 15 بلدا أظهر تقييم ملفاتهم جميعا انتفاء أي تضارب للمصالح لديهم، في جنيف في الفترة من 27 حزيران/يونيو إلى 6 تموز/يوليو 2023.

وخلصت اللجنة إجمالا إلى أن بيانات التجارب أو البيانات البشرية لا تقدم أدلة مقنعة على أن ابتلاع الأسبارتام يسبب آثارا ضارة. ويستند هذا الاستنتاج إلى المعلومات التي تفيد بأن الأسبارتام يتحلل بالكامل في الجهاز الهضمي إلى مستقلبات مماثلة لتلك التي تُمتص بعد استهلاك الأطعمة الشائعة، وبأن الأسبارتام لا يدخل الدورة الدموية الجهازية. وخلصت اللجنة إلى أن البيانات التي أخضعت للتقييم خلال الاجتماع لا تشير إلى أي سبب يدعو إلى تغيير الاستهلاك اليومي المقبول من الأسبارتام، الذي حُدد سابقا في مقدار 0-40 مغ/كغ من وزن الجسم. ولذلك أعادت اللجنة التأكيد على الاستهلاك اليومي المقبول من الأسبارتام الذي حدد في مقدار 0-40 مغ/كغ من وزن الجسم.

ويتحلل الأسبارتام بالكامل، عند ابتلاعه، في الجهاز الهضمي للإنسان والحيوان إلى ثلاثة مستقلبات: فينيل ألانين وحمض الأسبارتيك والميثانول. وبناء على ذلك، أكدت اللجنة من جديد أنه لا يوجد تعرض جهازي للأسبارتام بعد تناوله في

الأغذية. ويتم إطلاق فينيل ألانين وحمض الأسبارتيك والميثانول من الأطعمة الشائعة الاستهلاك عن طريق التحلل المائي المحفز إنزيميا. ولاحظت اللجنة أنه في دراسات التعرض الفموي للأسبارتام عند البشر بجرعات تصل إلى الاستهلاك اليومي المقبول حاليا، لم تكن هناك زيادات في تركيزات البلازما لمستقلبات الأسبارتام.

واختُبر الأسبارتام في العديد من مقايسات السمية الجينية في المختبر وفي الأجسام الحية. وبالنظر إلى التضارب بين نتائج الدراسات ومحدوديتها من حيث الجودة، خلصت اللجنة إلى أن الأسبارتام لا يسبب آثارا سمية جينية.

وأجرت اللجنة تقييما للبيانات المستقاة من 12 دراسة عن السرطنة الناجمة عن ابتلاع الأسبارتام وحددت أوجه قصور في كل منها. ولاحظت اللجنة أن جميع الدراسات باستثناء تلك التي أجراها سوفريتي وآخرون (2005؛ 2006؛2007؛ 2010) أظهرت نتائج سلبية[1]. ونظرت اللجنة في النتائج الإيجابية التي توصل إليها سوفريتي وزملاؤه، مشيرة مع ذلك إلى أوجه قصور في تصميم الدراسة وتنفيذها والإبلاغ عنها وتفسيرها.

واستنادا إلى نتائج الدراسات عن السرطنة الناجمة عن ابتلاع الأسبارتام، وغياب أدلة على السمية الجينية، وغياب أدلة على وجود آلية يمكن من خلالها أن يسبب ابتلاع الأسبارتام في الإصابة بالسرطان، خلصت اللجنة إلى أنه من غير الممكن إقامة صلة بين التعرض للأسبارتام عند الحيوانات وظهور السرطان.

وأجرت اللجنة تقييما للبيانات المستقاة من تجارب منضبطة معشاة ودراسات وبائية لبحث الصلة بين استهلاك الأسبارتام وبعض الآثار الصحية، مثل السرطان والسكري من النوع 2 وغيرها من الحصائل الصحية غير السرطانية عند البشر.

ولاحظت اللجنة أنه قد أُبلغ عن زيادات ذات دلالة إحصائية في معدلات الإصابة ببعض أنواع السرطان، مثل سرطان الخلايا الكبدية وسرطان الثدي وسرطان الدم (اللمفوما اللاهودجكينية والورم النخاعي المتعدد)، في بعض دراسات الأتراب التي أجريت على الأسبارتام أو المشروبات التي تحتوي على الأسبارتام لدى استخدامه للتحلية المكثفة. بيد أنه تعذر إثبات وجود صلة متسقة بين استهلاك الأسبارتام والإصابة بنوع معين من السرطان. وشابت جميع الدراسات أوجه قصور في تقدير التعرض، و لاسيما في الدراسات التي استخدمت التعرض للمحليات غير السكرية بديلا للتعرض للأسبارتام. ولا يمكن أن تستبعد تماما سببية عكسية أو حدوث صدفة أو تحيز أو خلط بين العوامل الاجتماعية والاقتصادية أو العوامل المرتبطة بأسلوب الحياة أو استهلاك المكونات الغذائية الأخرى.

وسيُنشر ملخص التقييم، مشفوعا بنبذة عن الأساس المنطقي، على الصفحة الشبكية المخصصة للجنة الخبراء المشتركة بين منظمة الصحة العالمية ومنظمة الأغذية والزراعة يوم 14 تموز/ يوليو. وسيُنشر تقرير الاجتماع السادس والتسعين للجنة الخبراء المشتركة والدراسات في غضون ستة أشهر.

دور الوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة في تقييم المواد الكيميائية

[1]Soffritti, M., Belpoggi, F., Degli Esposti, D., Lambertini, L. (2005) Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. Eur. J. Oncol., 10, 107-116

Soffritti, M., Belpoggi, F., Degli Esposti, D., Lambertini, L., Tibaldi, E., Rigano, A., (2006). First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. Environ. Health Perspect. 114, 379–385. https://doi.org/10.1289/ehp.8711

Soffritti, M., Belpoggi, F., Tibaldi, E., Esposti, D.D., Lauriola, M. (2007). Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. Environ. Health Perspect. 115, 1293–1297. https://doi.org/10.1289/ehp.10271

Soffritti, M., Belpoggi, F., Manservigi, M., Tibaldi, E., Lauriola, M., Falcioni, L., Bua, L. (2010). Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span,induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. Am. J. Ind. Med. 53,1197–1206. https://doi.org/10.1002/ajim.20896

- تضطلع الوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة بأدوار مختلفة ولكنها متكاملة في تقييم المواد الكيميائية.
- تركز الوكالة الدولية لبحوث السرطان على السرطان باعتباره حصيلة وتقوم بتحديد المخاطر باعتباره الخطوة الأساسية الأولى لفهم السرطنة. ويهدف تحديد المخاطر إلى تحديد الخصائص المحددة للعامل وقدرته على التسبب في الضرر، أي احتمال تسبب العامل في السرطان، والنظر في حالات التعرض الغذائي وغير الغذائي.
- في الفترة من 6 إلى 13 حزيران/يونيو 2023، اجتمع فريق عامل لتقييم سرطنة الأسبارتام لأول مرة في الاجتماع الرابع والثلاثين بعد المائة *لبرنامج الدراسات التابع للوكالة الدولية لبحوث السرطان*، في ليون بفرنسا.
- تنظر لجنة الخبراء المشتركة في جميع الآثار الصحية المحتملة وتجري تقييما للمخاطر يحدد احتمال حدوث نوع معين من الضرر (مثل السرطان وغيره من الأمراض غير السارية، وضعف الصحة الإنجابية، وضعف النمو البدني والعقلي، وغير ذلك) في ظل ظروف ومستويات معينة من التعرض. ويستند تقييم المخاطر إلى خصائص الخطر المحددة لعامل وحالات التعرض المتوقع في سيناريوهات محددة. وعلى هذا النحو، تراعى جميع الاعتبارات المتعلقة بالنظم الغذائية والظروف وتواتر التعرض ومستوياته. ويتمثل دور لجنة الخبراء المشتركة تحديدا في إجراء تقييم للمخاطر في سيناريو التعرض الغذائي.
- عند تقييم سلامة المواد الكيميائية، تستخدم لجنة الخبراء المشتركة جميع البيانات والتقييمات المتاحة، بما في ذلك تحديد المخاطر في إطار *برنامج الدراسات* التابع للوكالة الدولية لبحوث السرطان.
- في الاجتماع السادس والتسعين للجنة الخبراء المشتركة، الذي عقد في الفترة من 27 حزيران/يونيو إلى 6 تموز/يوليو 2023، أجري تقييم جديد للأسبارتام. ويعود آخر تقييم أجري إلى عام 2016. وأبلغت الوكالة الدولية لبحوث السرطان اللجنة بالمناقشات والمداولات الرئيسية ونتائج الخطر المسرطن للأسبارتام في اجتماعها الرابع والثلاثين في حزيران/يونيو 2023، بسرية. وإضافة إلى ذلك، وحرصا على الاتساق في النهج الذي اتبعه فريقا الخبراء، شارك ثلاثة من أعضاء لجنة الخبراء المشتركة بصفة مراقبين في اجتماع برنامج الدراسات التابع للوكالة الدولية لبحوث السرطان، وحضرت أمانتا الوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة اجتماعات كل من الوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة.

علاقة منظمة الصحة العالمية بالوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة

تحظى الوكالة الدولية لبحوث السرطان بمكانة فريدة مزدوجة باعتبارها معهدا دوليا مستقلا لبحوث السرطان ووكالة متخصصة في بحوث السرطان تابعة لمنظمة الصحة العالمية داخل منظومة الأمم المتحدة أنشئت في أيار/مايو 1965 بموجب قرار صادر عن جمعية الصحة العالمية. وتخضع الوكالة الدولية لبحوث السرطان لمجلس إدارتها ومجلسها العلمي؛ ويضم مجلس إدارتها ممثلين عن كل دولة مشاركة، بالإضافة إلى المدير العام لمنظمة الصحة العالمية. وللوكالة الدولية لبحوث السرطان أساليبها العلمية المحددة على النحو المنصوص عليه في ديباجة دراسات الوكالة. ويمكن الاطلاع على المزيد من المعلومات عن حوكمة الوكالة الدولية لبحوث السرطان على هذا الرابط:
https://www.iarc.who.int/cards_page/organization-and-management/.

ولجنة الخبراء المشتركة بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية المعنية بالمواد المضافة إلى الأغذية هي لجنة خبراء علمية دولية تدار بالاشتراك بين منظمة الأغذية والزراعة للأمم المتحدة (الفاو) ومنظمة الصحة العالمية. وقد شرعت في عقد اجتماعاتها منذ عام 1956 لتقييم سلامة المواد المضافة إلى الأغذية. ويشمل عملها الآن أيضا تقييم الملوثات والمواد السامة التي الموجودة في الطبيعة وبقايا العقاقير البيطرية في الأغذية. ويمكن الاطلاع على المزيد من المعلومات عن لجنة الخبراء المشتركة على هذا الرابط: https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-(jecfa)/about

أسئلة شائعة

ما هي نتائج تحديد الوكالة الدولية لبحوث السرطان للمخاطر؟

عُقد في ليون في الفترة من 6 إلى 13 حزيران/يونيو 2023 اجتماع لفريق عامل معني ببرنامج الدراسات التابعة للوكالة الدولية لبحوث السرطان يضمّ 25 خبيرا مستقلا من 12 بلدا مختلفا- أظهر تقييم ملفاتهم جميعا انتفاء أي تضارب للمصالح لديهم. واستعرض الفريق العامل جميع البيانات المتاحة للجمهور وفقا للعملية العلمية الصارمة المبينة في *ديباجة دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان*.

صنف الفريق العامل الأسبارتام ضمن **المواد التي يحتمل أن تكون مُسرطنة للبشر (المجموعة 2 باء)** استنادا إلى:

أدلة محدودة على الإصابة بسرطان لدى البشر (سرطان الخلايا الكبدية). ومن بين الدراسات المتاحة بشأن السرطان عند البشر، لم تُجر سوى ثلاث دراسات بشأن استهلاك المشروبات المحلاة صناعيا وأتاحت هذه الدراسات تقييم الصلة بين الأسبارتام وسرطان الكبد. وأجريت هذه الدراسات الثلاث (التي شملت أربع مجموعات واسعة) ضمن مجموعة التحقيق الأوروبي الاستباقي للسرطان والتغذية (EPIC)،[2] وهو تحليل مجمع للمعاهد الوطنية للصحة (NIH) - الرابطة الأمريكية للمتقاعدين (AARP) ومجموعة فحص سرطانات البروستاتا والرئة والقولون والمستقيم والمبيض (PLCO)،[3] ومجموعة المرحلة الثانية من دراسة الوقاية من السرطان II - (CPS).[4] وفي هذه الدراسات، اعتبر استهلاك المشروبات المحلاة صناعيا بديلا جيدا للتعرض للأسبارتام، كما تدعم ذلك الأدلة المتاحة عن البلد والفترة الزمنية لاستخدام الأسبارتام في المشروبات. وفي جميع الدراسات الثلاث، لوحظت صلة إيجابية بين استهلاك المشروبات المحلاة صناعيا وخطر الإصابة بسرطان الكبد، سواء بوجه عام أو عند فئات فرعية مهمة من السكان الذين شملتهم الدراسة، ولا يمكن استبعاد حدوث صدفة أو تحيز أو خلط في تفسير النتائج الإيجابية.

وكانت هناك أيضا ***أدلة محدودة*** على السرطان عند حيوانات التجارب. ولوحظت في الدراسات الثلاث المنشورة زيادة في حدوث الأورام الخبيثة أو مزيج من الأورام الحميدة والخبيثة عند نوعين من هذه الحيوانات (الفئران والجرذان) من كلا الجنسين. غير أن الفريق العامل خلص، استنادا إلى الشواغل المثارة بشأن تصميم الدراسة، إلى أن الأدلة على السرطان عند حيوانات التجارب كانت *محدودة*. وعلى وجه التحديد، في التحليلات في دراستي التعرض قبل الولادة، لم تُجر أي تعديلات بشأن التأثيرات المرتبطة بالبطن الواحدة (مثل عدد البطون والصغار لكل مجموعة علاج، وما إلى ذلك)، مما قد يؤدي إلى نتائج إيجابية زائفة إذا استجاب الصغار من نفس البطن بنفس الطريقة للعلاج بسبب عوامل وراثية. وأثيرت شواغل بشأن تشخيص الأورام اللمفاوية (ومعظمها موجود في الرئة، ولكن ليس حصريا). وتبقى تظل هناك أسئلة مطروحة بشأن تفسير أنسجة تكاثر الخلايا الكبدية والآفات القصبية السنخية.

وبالإضافة إلى ذلك، هناك ***أدلة محدودة*** قائمة على الآليات تفيد بأن الأسبارتام يظهر الخصائص الرئيسية للمواد المسرطنة، استنادا إلى أدلة متسقة ومتماسكة على أن الأسبارتام يحفز الإجهاد التأكسدي في النظم التجريبية واستنادا إلى أدلة تشير إلى أن الأسبارتام يحفز الالتهاب المزمن ويغير تكاثر الخلايا وموت الخلايا والإمداد بالمغذيات في النظم التجريبية.

وسيُنشر ملخص التقييم، مشفوعا بنبذة عن الأساس المنطقي، على الإنترنت في موقع مجلة The Lancet Oncology.[5] وسينشر النص الكامل للتقييم في المجلد 134 لدراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان.

ماذا يعني تصنيف مخاطر السرطان في المجموعة 2 باء؟

يشير تحديد مخاطر السرطان في *دراسات الوكالة الدولية لبحوث* السرطان إلى قوة الأدلة على احتمال تسبب عامل في الإصابة بالسرطان لدى البشر. ويعني تصنيف المجموعة 2 باء أن العامل مصنف ضمن المواد التي يحتمل أن تكون مُسرطنة للبشر. ويمكن الوصول إلى تصنيف في المجموعة 2 باء عندما تكون هناك أدلة *محدودة* على أن العامل يمكن أن يسبب السرطان عند البشر، *ولكن* الأدلة على السرطان عند حيوانات التجارب تكون محدودة أو غير كافية؛ *أو عندما تكون هناك أدلة مقنعة* (كافية) *على أن العامل يسبب السرطان عند حيوانات التجارب ولكن المعلومات قليلة أو منعدمة* (أدلة غير

---

[2] Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, et al. (2016). Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. Eur J Nutr. 55(1):7–20. https://doi.org/10.1007/s00394-014-0818-5 PMID:25528243

[3] Jones GS, Graubard BI, Ramirez Y, Liao LM, Huang WY, Alvarez CS, et al. (2022). Sweetened beverage consumption and risk of liver cancer by diabetes status: a pooled analysis. Cancer Epidemiol. 79:102201. https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102201 PMID:35728406

[4] McCullough ML, Hodge RA, Campbell PT, Guinter MA, Patel AV (2022). Sugar- and artificially-sweetened beverages and cancer mortality in a large U.S. prospective cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 31(10):1907–18. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0392 PMID:36107009

[5] Riboli et al. (2023). Carcinogenicity of aspartame, isoeugenol, and methyleugenol. *Lancet Oncol*, Published online 23:30 BST July 13, 2023. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00341-8].

كافية) بشأن ما إذا كان العامل يسبب السرطان عند البشر؛ أو عندما تكون هناك أدلة *قوية قائمة على الآليات* تظهر أن العامل يستوفي واحدة أو أكثر من الخصائص الرئيسية المعترف بها للمواد المسببة للسرطان عند البشر.

إلى ماذا يشير تصنيف الوكالة الدولية لبحوث السرطان؟

تعكس تصنيفات دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان مدى قوة الأدلة العلمية عما إذا كان يمكن لعامل من العوامل أن يسبب السرطان عند البشر، لكنها لا تشير إلى درجة خطر الإصابة بالسرطان عند مستوى تعرض معين أو مع طريق معين للتعرض. ويمكن أن تختلف أنواع التعرض ومدى الخطر والأشخاص الذين قد يكونون عرضة للخطر وأنواع السرطان المرتبطة بالعامل اختلافا كبيرا باختلاف العوامل.

ولمّا كانت مجموعة الوكالة الدولية لبحوث السرطان تشير إلى قوة الأدلة المتعلقة بخطر الإصابة بالسرطان وليس خطر الإصابة بالسرطان عند مستوى معين من التعرض، فإن خطر الإصابة بالسرطان (عند مستويات التعرض المعتادة) المرتبط بعاملين مصنفين في نفس مجموعة الوكالة الدولية لبحوث السرطان قد يكون مختلفا للغاية بينهما.

كيف تستخدم هذه التصنيفات؟ هل يمكن للوكالة الدولية لبحوث السرطان إنفاذ لوائح بناءً على هذه التصنيفات؟

الوكالة الدولية لبحوث السرطان هي منظمة بحثية تجري تقييم الأدلة على أسباب السرطان ولكنها لا تقدم توصيات صحية. وقد تراعي الوكالات الصحية والتنظيمية تقييمات دراسات الوكالة لدى نظرها في الإجراءات الرامية إلى الوقاية من التعرض للمواد المسرطنة المحتملة. ولا توصي الوكالة الدولية لبحوث السرطان بلوائح أو تشريعات أو تدخلات في مجال الصحة العامة، لأن ذلك يظل تحت مسؤولية فرادى الحكومات والمنظمات الدولية الأخرى.

كم عدد الدراسات التي خضعت للتقييم لدى تقييم الأسبارتام الذي أجرته الوكالة الدولية لبحوث السرطان؟

جُمع ومُحّص أكثر من 7000 مرجع. وأدرجت في الاستعراض نحو 1300 دراسة وأتيحت للفريق العامل.

ما هي أنواع الدراسات المؤهلة للاستعراض من قبل الفريق العامل التابع للوكالة الدولية لبحوث السرطان ومن أين جاءت؟

على النحو المبين في الديباجة الحالية *لدراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان* (المنقحة آخر مرة في عام 2019)، يستعرض الفريق العامل البيانات العلمية المتاحة للجمهور، مثل الورقات الخاضعة لاستعراض الأقران في الأدبيات العلمية، وقد يستعرض أيضا التقارير غير المنشورة، إذا أتاحتها الوكالات الحكومية في صيغتها النهائية وإذا كانت تحتوي على تفاصيل كافية للمراجعة النقدية. وفي حالة الأسبارتام، تمكن الفريق العامل من استعراض الأدبيات الواردة بناء على *الدعوة إلى تقديم بيانات* في عام 2011 لأغراض تقييم المخاطر الذي أجرته الهيئة الأوروبية لسلامة الأغذية، والتي أتيحت للاطلاع عليها في موقع الهيئة الأوروبية لسلامة الأغذية. وبالإضافة إلى ذلك، فتحت الوكالة الدولية لبحوث السرطان دعوة عامة إلى تقديم بيانات على موقعها على الإنترنت قبل عام واحد من عقد الاجتماع المخصص لإعداد المجلد 134. ولا تشمل الدراسات المؤهلة سوى تلك المنشورة أو المقبولة للنشر في الأدبيات العلمية المتاحة للجمهور بحلول وقت اجتماع الفريق العامل.

هل سبق لبرنامج *دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان* أن أجرى تقييما للمواد المضافة إلى الأغذية؟

أنجز *برنامج دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان*، على مدى مسيرته الممتدة منذ 51 عاما، تقييمات لأكثر من 70 مادة مختلفة استخدمت أو تستخدم بمثابة مواد مضافة إلى الأغذية. ومن الأمثلة على ذلك مادة دولسين، وهي أول مادة مُحلية أخضعت للتقييم في عام 1968، وكذلك مادة سيكلامات، ومادة د-ليمونين، ومادة كومارين، والمحلي الصناعي السكرين، ومادة كينولين، والزيوت المعدنية، ومواد أخرى.

لماذا قررت الوكالة الدولية لبحوث السرطان تقييم الأسبارتام؟

يقدم فريق استشاري مستقل من الخبراء الدوليين توصيات بشأن العوامل التي يشتبه في تسببها في السرطان والتي ينبغي تقييمها من قبل برنامج *دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان*. ويوصى بتقييم العوامل عندما تكون هناك أدلة على أن الأشخاص قد يتعرضون لها وعندما تكون هناك أيضا أدلة علمية متاحة قد تفضي إلى تحديد السرطنة (أو السرطنة المحتملة أو الممكنة).

وفي عام 2019، أوصى الفريق الاستشاري المعني بتقديم توصيات بشأن أولويات *دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان بأن يجري برنامج دراسات هذه الوكالة تقييما جديدا أو محدثا لمجموعة متنوعة من العوامل أو المواد* خلال الفترة 2020-2024. وقد تكون لهذه العوامل تأثيرات مختلفة على الصحة العامة. وأعطي الأسبارتام المضاف إلى الأغذية أولوية قصوى في التقييم الذي أجراه برنامج *دراسات الوكالة* استنادا إلى الأدلة الناشئة على الإصابة بالسرطان عند البشر وعند حيوانات التجارب.

وأجرى فريق عامل لأول مرة تقييما لسرطنة الأسبارتام في الاجتماع الرابع والثلاثين بعد المائة لبرنامج *لدراسات الوكالة*، الذي عقد في الفترة من 6 إلى 13 حزيران/يونيو 2023 في ليون بفرنسا.

ما هي الاختلافات بين تقييمات لجنة الخبراء المشتركة والوكالة الدولية لبحوث السرطان؟

في برنامج دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان، تضطلع *الوكالة الدولية لبحوث* السرطان بتحديد المخاطر باعتباره الخطوة الأساسية الأولى لفهم السرطنة. ويهدف تحديد المخاطر إلى تحديد الخصائص المحددة للعامل واحتمال تسببه في الضرر، أي احتمال تسبب عامل في السرطان.

وفي المقابل، يجري برنامج لجنة الخبراء المشتركة تقييما للمخاطر يحدد احتمال حدوث نوع معين من الضرر (مثل السرطان، والسمية الإنجابية، والسمية الجينية) في ظل ظروف ومستويات معينة من التعرض. وعلى هذا النحو، يستند تقييم المخاطر إلى خصائص الخطر المحددة لعامل وحالات التعرض المتوقع في سيناريوهات محددة، ومن ثم فإنه يضع في الاعتبار جميع الطرق والظروف وتواتر التعرض ومستوياته. ويتمثل دور لجنة الخبراء المشتركة تحديدا في إجراء تقييم للمخاطر في سيناريو التعرض الغذائي لأنه يجري تقييما للمواد المضافة إلى الأغذية.

كيف تختلف المنهجيات المستخدمة بين هذه التقييمات؟

تجري الوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة بين الوكالات المعنية تقييمات لأنواع مختلفة من الأدلة. ولا تنظر الوكالة الدولية لبحوث السرطان إلا في الدراسات والتقارير المتاحة للجمهور. وتنظر لجنة الخبراء المشتركة في جميع الدراسات والتقارير المتاحة للجمهور، وقد تنظر أيضا في الدراسات التي تجرى لأغراض تنظيمية.

وفيما يخص الأسبارتام، كان هناك قدر كبير من التداخل فيما يتعلق بالدراسات والتقارير المتاحة للجمهور، لأن الفريق العامل المعني *بدراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان* تمكّن من النظر في العديد من الدراسات غير المنشورة التي أتاحتها الهيئة الأوروبية لسلامة الأغذية للجمهور.

وتجري الوكالة الدولية لبحوث السرطان تقييما للمخاطر المسببة للسرطان من خلال تقييم الأدلة المتعلقة بالسرطان عند البشر وعند الحيوانات والأدلة القائمة على الآليات المتعلقة بالتعرض لمجموعة متنوعة من العوامل المختلفة. وفي *تقييم يجريه برنامج دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان*، يمكن أن تستمد الأدلة من التعرض المهني والبيئي والتغذوي وغيرها من حالات التعرض عند الأفراد. وتجرى تقييمات *دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان* وفقا لمعايير صارمة، على النحو المبين في ديباجة لدراسات الوكالة المنقحة مؤخرا. وتجري لجنة الخبراء المشتركة تقييما للمخاطر في سيناريو التعرض الغذائي لأنها تجري تقييما للمواد المضافة إلى الأغذية.

هل عملت الوكالة الدولية لبحوث السرطان مع لجنة الخبراء المشتركة بشأن تقييمات المخاطر والمخاطر هذه؟

التقييمان مستقلان. ويضطلع برنامج *الدراسات التابع الوكالة الدولية لبحوث السرطان* ولجنة الخبراء المشتركة بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية المعنية بالمواد المضافة إلى الأغذية بأدوار منفصلة، ولكل منهما أعضاء في أفرقتهما العاملة، ولكل منهما قواعد ومبادئ خاصة تحكم تقييمات المخاطر والمخاطر. غير أنه في حالة الأسبارتام، تابعت الأمانتان جنبا إلى جنب التقدم المحرز في التقييم، وتبادلتا البيانات المتاحة، وتعاون أعضاؤهما.

وإضافة إلى ذلك، وحرصا على الاتساق في النهج الذي اتبعه فريقا الخبراء، شارك ثلاثة من أعضاء لجنة الخبراء المشتركة بصفة مراقبين في اجتماع برنامج الدراسات التابع للوكالة الدولية لبحوث السرطان، وحضرت أمانتا الوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة اجتماعات كل من الوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة.

لماذا تعد التقييمات التي تجريها الوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة متكاملة؟

أجرى الفريق العامل التابع للوكالة الدولية لبحوث السرطان تقييما للأثر المحتمل للأسبارتام في التسبب في السرطان، في حين قامت لجنة الخبراء المشتركة بتحديث عملية تقييم المخاطر السابقة، التي شملت استعراض الاستهلاك اليومي المقبول حاليا وإجراء تقييم للتعرض الغذائي للأسبارتام. وأتاح تسلسل هذه التقييمات والتعاون الوثيق بين أمانة *دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان* وأمانة لجنة الخبراء المشتركة إجراء تقييم شامل للآثار الصحية لاستهلاك الأسبارتام استنادا إلى أحدث الأدلة المتاحة.

لماذا اشتركت الوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة في نشر النتائج؟

نظرا لتوافر نتائج البحوث الجديدة، أوصى الفريق الاستشاري المعني بتقديم توصيات بشأن أولويات دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الدستور الغذائي المعنية بالمواد المضافة إلى الأغذية بإعطاء الأسبارتام أولوية قصوى ضمن المواد المقترح إخضاعها للتقييم الذي تجريه لجنة الخبراء المشتركة المعنية بالأسبارتام. وأجرت الوكالة الدولية لبحوث السرطان تقييما للأثر المحتمل للأسبارتام في التسبب في السرطان (تحديد المخاطر)، في حين قامت لجنة الخبراء المشتركة بتحديث عملية تقييم المخاطر السابقة، التي شملت استعراض الاستهلاك اليومي المقبول حاليا وإجراء تقييم للتعرض الغذائي للأسبارتام.

وهذان التقييمان متكاملان وقد أجريا تباعاً في حزيران/يونيو وتموز/يوليو 2023.

هل تتسق استنتاجات لجنة الخبراء المشتركة مع تصنيف الوكالة الدولية لبحوث السرطان؟

استندت لجنة الخبراء المشتركة في استنتاجاتها إلى تجميع نوعي لمختلف الأدلة يمكن تلخيصه على النحو التالي:

- أدلة محدودة على الإصابة بالسرطان لدى البشر: أحاط الفريق العامل التابع للوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة علماً بالدراسات المتاحة عن السرطان عند البشر واستعرضاها. وأحاط الفريق العامل التابع للوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة علماً بالزيادات الملحوظة ذات الدلالة الإحصائية في معدلات الإصابة بسرطان الكبد (سرطان الخلايا الكبدية، على وجه التحديد)، ومع ذلك، لا يمكن أن تستبعد نشأة سببية عكسية أو حدوث صدفة أو تحيز أو خلط بين العوامل الاجتماعية والاقتصادية أو العوامل المرتبطة بأسلوب الحياة أو استهلاك المكونات الغذائية الأخرى. وتستخدم لجنة الخبراء المشتركة مصطلح أدلة "غير مقنعة" بدلا من مصطلح أدلة "محدودة" المستخدم في برنامج *دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان*.
- لوحظ في دراسة أجريت في فرنسا شملت نحو 100000 مشارك خلال الفترة 2009-2021 (NutriNet-Sante) زيادة في المخاطر الصحية عند المقارنة بين الاستهلاك بمقدار أقل (متوسط: 3.24 ميلليغرام/انحراف معياري: 4.06) والاستهلاك بمقدار أعلى (متوسط: 47.42 ميلليغرام/اليوم؛ انحراف معياري: 60.75) من جهة، وعدم استهلاك الأسبارتام (ديبراس وآخرون، 2022، 2023) من جهة أخرى. وسجلت ارتباطات إحصائية عند التعرض 20 أو 40 مرة أقل من الاستهلاك اليومي المقبول حاليا.
- كانت هناك أيضا أدلة محدودة على السرطان عند حيوانات التجارب. ولاحظ الفريق العامل التابع للوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة أوجه قصور مماثلة في الدراسات الإيجابية على الحيوانات (الدراسات التي أجراها معهد رامازيني).
- كانت هناك أيضا أدلة محدودة قائمة على الآليات. وقام الفريق العامل التابع للوكالة الدولية لبحوث السرطان ولجنة الخبراء المشتركة بتحليل الآليات الممكنة للأسبارتام (الوكالة الدولية) أو أساليب العمل (لجنة الخبراء المشتركة). ورأت لجنة الخبراء المشتركة والوكالة الدولية لبحوث السرطان أن الدراسات التي تستكشف السمية الجينية غير قطعية بسبب أوجه القصور التي شابت تصميمها. ومع ذلك، وقف التقييم الذي أجرته الوكالة الدولية على أدلة متسقة ومتماسكة على أن الأسبارتام يحفز الإجهاد التأكسدي في النظم التجريبية وأدلة تشير إلى أن الأسبارتام يحفز الالتهاب المزمن ويغير تكاثر الخلايا وموت الخلايا والإمداد بالمغذيات في جميع النظم التجريبية.
- وعلاوة على ذلك، لاحظت كل من لجنة الخبراء المشتركة بين الوكالات والوكالة الدولية لبحوث السرطان أن الأسبارتام يتحلل بالكامل في الجهاز الهضمي إلى مستقلبات مماثلة لتلك التي تُمتص بعد استهلاك الأطعمة الشائعة، وبأن الأسبارتام لا يدخل الدورة الدموية الجهازية.

ويعبَّر عن الاستنتاجات بشكل مختلف وفقا لمتطلبات كل ولاية.

وأشار التقييم الذي أجرته الوكالة الدولية لبحوث السرطان إلى أوجه قصور في جميع مسارات الأدلة الثلاثة (السرطان عند البشر، والسرطان عند حيوانات التجارب، والأدلة القائمة على الآليات). والأدلة "المحدودة" على سرطان الخلايا الكبدية في البشر هي التي أدت إلى تقييم المجموعة 2 باء، وفقا لديباجة دراسات الوكالة الدولية لبحوث السرطان.

وخلافا للوكالة الدولية لبحوث السرطان، لا يوجد لدى لجنة الخبراء المشتركة نظام تصنيف. ولم تخلص لجنة الخبراء المشتركة إلى أدلة مقنعة على وجود آلية معقولة تؤدي إلى آثار ضارة على الحيوانات أو البشر، ولم تعثر على عدد كاف من الدراسات التي تثبت هذه الآثار.

ماذا عن الآثار غير السرطان؟

خلافا للوكالة الدولية لبحوث السرطان، تستكشف لجنة الخبراء المشتركة الآثار الضارة غير السرطان. ولا ترى لجنة الخبراء المشتركة أن البيانات الحديثة المستمدة من دراسة للأتراب أجريت على نحو جيد وتظهر وجود ارتباط إحصائي بين استهلاك الأسبارتام ومرض السكري من النوع 2، وبين استهلاك الأسبارتام والأمراض الدماغية الوعائية، مقنعة. وعلى الرغم من استمرار هذه الروابط في تحليلات الحساسية المختلفة المصممة للحد من الخلط وإمكانية السببية العكسية، لا يمكن القضاء على بعض التحيزات المتأصلة في دراسات الأتراب وإمكانية الخلط المتبقي. ومن أجل استنتاج العلاقة

السببية، يستخدم علماء الأوبئة عددا من المعايير مثل القوة والاتساق والطابع المحدد والزمنية والتدرج البيولوجي والمعقولية والتماسك والتجربة والتماثل. وفي الوقت الحاضر، من الصعب استيفاء كل هذه المعايير أو جزء منها. وتقتضي هذه الصلات مزيدا من البحث للتوصل إلى استنتاجات مؤكدة.

هل هناك آليات عمل أخرى لم تتناولها لجنة الخبراء المشتركة؟

أشارت الأبحاث التي أجريت على الحيوانات والبشر إلى إمكانية تفيد بأن من المحتمل أن يغير الأسبارتام الميكروبيوم. ومع ذلك، فإن النتائج غير متسقة، والآلية التي يمكن من خلالها ربط ذلك بالنتائج التي لوحظت في الدراسات الوبائية البشرية غير واضحة. وقد خلصت إحدى التجارب المنضبطة المعشاة على البشر إلى أن استهلاك الأسبارتام يحدث تغييرا وظيفيا على ميكروبيومات الفم والأمعاء. وعلى الرغم من أن الأسبارتام لم يسبب تغييرا كبيرا في استجابات نسبة السكر في الدم عند الأشخاص الذين شملتهم الدراسة، فقد أظهرت فئران خالية من الجراثيم تلقت عمليات زرع بكتيرية من هؤلاء الأشخاص استجابات ضعيفة لنسبة السكر في الدم. وتشير نتائج هذه الدراسة أيضا إلى إمكانية التباين بين الأشخاص من حيث الاستجابة للأسبارتام. ويتعين إجراء المزيد من الأبحاث لفهم الدور المحتمل للتغيرات التي تطرأ على الميكروبيوم في الآثار الصحية المحتملة لاستهلاك الأسبارتام.

وخلصت الوكالة الدولية لبحوث السرطان في تقييمها إلى أن الدراسات ذات الصلة التي أجريت على القوارض أظهرت أن التعرض للأسبارتام يزيد من مستويات مصل الأنسولين. وعلى الرغم من أن هذه النتائج تشير إلى حدوث تغيير في مقاومة الأنسولين، فإن صلتها بآليات التسرطن تبقى فجوة بحثية ملحوظة.

هل توصي منظمة الصحة العالمية بإجراء أبحاث إضافية على الأسبارتام؟

نعم، تشجع الوكالة الدولية لبحوث السرطان ومنظمة الصحة العالمية مجموعات بحثية مستقلة على إجراء دراسات أترابية أفضل (تشمل متابعة في الأجل الأطول واستبيانات غذائية متكررة في المجموعات الحالية) وإجراء تجارب منضبطة معشاة، بما في ذلك دراسات المسارات الآلية ذات الصلة بتنظيم الأنسولين، والمتلازمة الاستقلابية، ومرض السكري، لا سيما من حيث صلتها بالسرطنة. وقد تكون الدراسات الإضافية للسرطنة في النظم التجريبية مفيدة أيضا في توضيح ما إذا كان هناك خطر مسرطن يشكله استهلاك الأسبارتام.

ما الذي توصي به منظمة الصحة العالمية بشأن استهلاك السكريات والمحليات غير السكرية؟

توصي منظمة الصحة العالمية بخفض استهلاك السكريات الحرة عند البالغين والأطفال إلى أقل من 10٪ من إجمالي مقدار الطاقة المستهلكة (توصية قوية). وتقترح منظمة الصحة العالمية مواصلة خفض استهلاك السكريات الحرة إلى أقل من 5٪ من إجمالي مقدار الطاقة المستهلكة (توصية مشروطة).

وتقترح منظمة الصحة العالمية عدم استخدام المحليات غير السكرية لتحقيق التحكم في الوزن أو الحد من مخاطر الأمراض غير السارية (توصية مشروطة). وتؤكد منظمة الصحة العالمية من جديد توصيتها بعدم استخدام المحليات غير السكرية لتحقيق التحكم في الوزن أو الحد من مخاطر الإصابة بالأمراض غير السارية، لأن البينات لا تزال تشير إلى أن استخدامها لا يساعد في التحكم في الوزن على المدى الطويل وقد يزيد من خطر الإصابة بداء السكري من النوع 2 وأمراض القلب والأوعية الدموية وقد يؤدي إلى الوفاة المبكرة.