

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ολιγοθερμιδικές γλυκαντικές ουσίες Η εφαρμογή τους στον διαβήτη και στην παχυσαρκία

Τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά (ΟΘΓ) είναι συστατικά τροφίμων και ποτών με γλυκιά γεύση, πολλαπλάσια της σακχαρόζης, χωρίς θερμίδες ή χωρίς σχεδόν καθόλου θερμίδες, που χρησιμοποιούνται για να προσδώσουν την επιθυμητή γλυκύτητα και να συμβάλλουν στη μείωση των προσλαμβανόμενων σακχάρων, αλλά και θερμίδων. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση 11 διαφορετικά ΟΘΓ έχουν εγκριθεί για χρήση και εμφανίζονται με τη σήμανση «Ε» πάνω στα τυποποιημένα τρόφιμα και ποτά. Η κατανάλωση χαμηλών θερμίδων γλυκαντικών είναι ασφαλής στα επίπεδα αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης και η ασφάλειά τους επιβεβαιώνεται μετά από εκτενή έλεγχο των αρμοδίων αρχών ασφαλείας τροφίμων, όπως είναι ο FDA και η EFSA. Η χρήση των ΟΘΓ μπορεί να έχει οφέλη σ' ό,τι αφορά στη μείωση των θερμίδων, στην απώλεια σωματικού βάρους και στον έλεγχο της γλυκόζης, όταν αυτά χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατα της ζάχαρης, στο πλαίσιο μιας ισορροπημένης διατροφής. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες πρόσφατες μελέτες που έχουν δείξει ότι τα ΟΘΓ μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη ή στην επιδείνωση μεταβολικών ασθενειών, όπως της παχυσαρκίας, του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι γλυκαντικές ύλες φαίνεται, στις περισσότερες μελέτες, ότι δεν επηρεάζουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και συμβάλλουν στον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, αν και υπάρχουν και αντικρουόμενες ενδείξεις. Επομένως, απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες για τον προσδιορισμό του ενδεχόμενου κλινικού οφέλους από τη μείωση των προστιθέμενων σακχάρων και την αντικατάστασή τους με γλυκαντικά χαμηλών θερμίδων, καθώς και για την παροχή νέων δεδομένων ως προς τους μηχανισμούς με τους οποίους τα ΟΘΓ μπορεί να επηρεάσουν τη μεταβολική υγεία, τόσο θετικά όσο και αρνητικά.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία είναι ένα μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας για το οποίο δεν υπάρχει ακόμη μια αποτελεσματική θεραπεία. Η ταχεία αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας παγκοσμίως οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε διατροφικούς παράγοντες, με την υπερκατανάλωση πρόσθετων σακχάρων να αποτελεί έναν από τους βασικότερους. Παράλληλα, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) τύπου 2, γνωστός και ως μη ινσουλινο-εξαρτώμενος (non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM), αντιπροσωπεύει τις περισσότερες περιπτώσεις ΣΔ σε παγκόσμιο επίπεδο και σχετίζεται άμεσα με την επιδημική αύξηση της παχυσαρκίας, αλλά και την υψηλή σε λιπαρά και απλούς υδατάνθρακες και σάκχαρα σύγχρονη διατροφή.^{1,2} Εκτιμάται ότι το 2000 υπήρχαν περί-

που 171 εκατομμύρια άτομα με ΣΔ και ότι ο αριθμός αυτός ενδέχεται να φθάσει τα 366 εκατομμύρια έως το 2030.³

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) το 2015, συστήνεται ο περιορισμός της κατανάλωσης απλών σακχάρων. Ειδικότερα, η προσλαμβανόμενη ζάχαρη δεν πρέπει να αντιπροσωπεύει >10% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης, ενώ σταδιακά για το εγγύς μέλλον προτείνεται η μείωσή της.⁴ Τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά (low calorie sweeteners) (ΟΘΓ) ή αλλιώς τα μη θρεπτικά (μη θερμιδογόνα) γλυκαντικά (non-nutritive sweeteners, NNS) είναι συστατικά τροφίμων και ποτών με γλυκιά γεύση, χωρίς θερμίδες ή χωρίς σχεδόν καθόλου θερμίδες, που χρησιμοποιούνται για να προσδώσουν την επιθυμητή γλυκύτητα. Έτσι, συμβάλλουν πολύ λίγο ή

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2021, 38(2):187-194
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2021, 38(2):187-194

Χ.Δ. Δημοσθενόπουλος,¹
Ν.Λ. Κατσιλάμπρος^{2,3}

¹Τμήμα Κλινικής Διατροφής, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα
²Ερευνητικό Εργαστήριο «Ν.Σ. Χρηστέας», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα
³Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα

Low calorie sweeteners:
Their application in diabetes and
obesity

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Διαβήτης
Διατροφή
Ολιγοθερμιδικές γλυκαντικές ουσίες
Παχυσαρκία

Υποβλήθηκε 21.9.2020

Εγκρίθηκε 14.10.2020

καθόλου ενεργειακά στη μείωση των προσλαμβανομένων σακχάρων.^{5,6} Συχνά έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί όροι για την περιγραφή των ΟΘΓ στην επιστημονική βιβλιογραφία. Οι πλέον συνήθεις περιλαμβάνουν: γλυκαντικά έντονης ή υψηλής έντασης γλυκύτητας, γλυκαντικά υψηλής ισχύος, γλυκαντικά χωρίς ζάχαρη ή θερμίδες. Ο όρος όμως που περιγράφει καλύτερα και ορθότερα τη λειτουργική ιδιότητα των ενώσεων αυτών και μπορεί να είναι και πιο εύκολα κατανοητός από τους καταναλωτές είναι «ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά», όπως αποδόθηκε από τον Mattes το 2016.⁷

Τα ΟΘΓ εμφανίστηκαν για πρώτη φορά το 1879 ως υποκατάστατα της κλασικής επιτραπέζιας ζάχαρης,⁸ με πρώτο ΟΘΓ ευρείας κατανάλωσης τη σακχαρίνη, που ανακαλύφθηκε στο Πανεπιστήμιο Johns Hopkins. Από τότε, ένας μεγάλος αριθμός άλλων ΟΘΓ έχουν ανακαλυφθεί και χρησιμοποιούνται πλέον σε τρόφιμα και ποτά, σε όλο τον κόσμο. Η κατανάλωση γλυκαντικών χαμηλών θερμίδων είναι ασφαλής στα επίπεδα αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης (acceptable daily intake, ADI) και η χρήση τους μπορεί να έχει οφέλη στη μείωση των θερμίδων, στην απώλεια βάρους και στον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας, όταν αυτά χρησιμοποιούνται για την αντικατάσταση της ζάχαρης στο πλαίσιο μιας ισορροπημένης διατροφής.

Υπάρχουν πολλά επιστημονικά δεδομένα που συνδέουν την υπερβολική και μακροχρόνια κατανάλωση θρεπτικών γλυκαντικών και κυρίως της σακχαρόζης –επιστημονική ονομασία της κοινής ζάχαρης– με δυσμενείς επιπτώσεις στη συνολική μεταβολική υγεία. Οι εν λόγω επιπτώσεις, με τη σειρά τους, οδήγησαν στην αύξηση της κατανάλωσης ΟΘΓ, ιδιαίτερα μεταξύ των παχύσαρκων και των ατόμων με ΣΔ. Αν και οι περισσότερες μελέτες ανέδειξαν μια ουδέτερη έως θετική σχέση των ΟΘΓ με τα μεταβολικά νοσήματα,^{9,10} ωστόσο υπάρχουν και κάποιες πρόσφατες μελέτες που έδειξαν ότι τα ΟΘΓ μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη ή στην επιδείνωση μεταβολικών ασθενειών, περιλαμβανομένων του μεταβολικού συνδρόμου, της παχυσαρκίας, του ΣΔ τύπου 2 και των καρδιαγγειακών παθήσεων.^{11–13} Επομένως, είναι επιτακτική ανάγκη να κατανοηθεί η αποτελεσματικότητα των ΟΘΓ και η σχέση τους ως προς τις μεταβολικές νόσους.

1.1. Συνηθέστερα γλυκαντικά και ιδιότητές τους

Τα πιο γνωστά και κοινώς χρησιμοποιούμενα ΟΘΓ παγκοσμίως είναι η ακεσουλφάμη Κ, η ασπαρτάμη, το κυκλαμικό άλας, η σακχαρίνη, η σουκραλόζη και οι γλυκοζίτες στεβιόλης. Άλλα ΟΘΓ που έχουν εγκριθεί για χρήση στην Ευρώπη περιλαμβάνουν τη θαυματίνη, τη νεοτάμη και την αντβαντάμη (πίν. 1). Στον εν λόγω πίνακα, ο οποίος συντάχθηκε με βάση στοιχεία από τον Κανονισμό (ΕΕ) της Επιτροπής αριθ. 231/2012 που αναφέρονται στα παραρτήματα II

και III του Κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1333/2008 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου, καθώς και στοιχεία από τη Διεθνή Ένωση Γλυκαντικών (International Sweeteners Association, ISA),¹⁴ παρέχονται συγκεντρωτικά πληροφορίες για τις γλυκαντικές οι οποίες κυκλοφορούν στην Ευρώπη, και κατ'επέκταση και στην Ελλάδα. Τα εν λόγω στοιχεία αφορούν στο έτος ανακάλυψής τους, στην αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη, στη γλυκαντική ισχύ συγκριτικά με τη ζάχαρη και τη θερμιδική αξία, ενώ βασίζονται στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (European Food Safety Authority, EFSA) και στην Επιστημονική Επιτροπή Τροφίμων (Scientific Committee on Food, SCF). Η αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη αντιστοιχεί στην ποσότητα ενός πρόσθετου τροφίμου που μπορεί καθημερινά να καταναλώνεται διά βίου, χωρίς δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία.

1.2. Η ασφάλεια των ολιγοθερμιδικών γλυκαντικών

Όπως με όλα τα πρόσθετα τροφίμων, για να λάβει έγκριση ένα ΟΘΓ και να κυκλοφορήσει στην αγορά, πρέπει πρώτα να υποβληθεί σε μια πολύ συστηματική αξιολόγηση της ασφάλειάς του από μια αρμόδια αρχή. Σε διεθνές επίπεδο, την ευθύνη της αξιολόγησης της ασφάλειας όλων των προσθέτων, περιλαμβανομένων των ΟΘΓ, έχουν η Επιτροπή για τα Πρόσθετα των Τροφίμων (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) της Οργάνωσης Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών (Food and Agriculture Organization, FAO), αλλά και ο ΠΟΥ. Η JECFA λειτουργεί ως ανεξάρτητη επιστημονική επιτροπή, η οποία διενεργεί όλες τις απαραίτητες αξιολογήσεις ασφάλειας και παρέχει συμβουλές για τον διατροφικό κώδικα (codex alimentarius).

Σε όλο τον κόσμο, οι κυβερνήσεις βασίζονται σε περιφερειακά ή διεθνή κυβερνητικά όργανα και ειδικές επιστημονικές επιτροπές για την αξιολόγηση της ασφάλειας των προσθέτων τροφίμων. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) και στην Ευρώπη, υπεύθυνες για την αξιολόγηση της ασφάλειας όλων των προσθέτων τροφίμων είναι ο Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA) και η EFSA, αντίστοιχα.^{5,15,16}

Η εναρμονισμένη νομοθεσία για τις ολιγοθερμιδικές γλυκαντικές ουσίες στα τρόφιμα υιοθετήθηκε από την ΕΕ το 1994. Η σχετική Ευρωπαϊκή Οδηγία είναι γνωστή ως Οδηγία 94/35/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τα γλυκαντικά που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν στα τρόφιμα. Η συγκεκριμένη οδηγία αναθεωρείται σε τακτική βάση και δέχεται τις αναγκαίες προσθήκες. Το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο έχουν υιοθετήσει ένα κανονιστικό πλαίσιο [Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1333/2008], στο οποίο ενοποιούνται σε ένα ενιαίο νομικό κείμενο όλες οι ισχύουσες

Πίνακας 1. Συνηθέστερες ολιγοθερμιδικές γλυκαντικές ουσίες.

Έτος ανακάλυψης/έγκρισης	1879	1931	1937	1965	1967	1976	1984	2009	2014
Σακχαρίνη (E954)	Γλυκοζίτες στεβιόλης (E960)	Κυκλαμικό (E952)	Ασπαρτάμη (E951)	Ακεσουλφάμη K (E950)	Σουκραλόζη (E955)	Θαυματίνη (E957) [#]	Νεοτάμη (E961)	Αντβαντάμη (E969)	
(έγκριση 1974)	(έγκριση 2011)	(έγκριση 1984)	(έγκριση 1984)	(έγκριση 1984)	(έγκριση 2000)	(έγκριση 2000)	(έγκριση 2009)	(έγκριση 2014)	
Γλυκαντική ισχύς (σε σχέση με τη σακχαρόζη) Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 231/2012 της Επιτροπής σχετικά με τη θέσπιση προδιαγραφών για τα πρόσθετα τροφίμων**	Περίπου 300–500 φορές γλυκύτερη από τη σακχαρόζη*	Περίπου 30–40 φορές γλυκύτερη από τη σακχαρόζη* (εξαρτάται από τον γλυκοζ(ι)τ ^η *)	Περίπου 200–300 φορές γλυκύτερη από τη σακχαρόζη*	Περίπου 200 φορές γλυκύτερη από τη σακχαρόζη*	Περίπου 600–650 φορές γλυκύτερη από τη σακχαρόζη*	2.000–3.000 φορές γλυκύτερη από τη σακχαρόζη*	Περίπου 7.000–13.000 φορές γλυκύτερη από τη σακχαρόζη*	Περίπου 37.000 φορές γλυκύτερη από τη σακχαρόζη*	
Αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη (ADI) (mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα)**	0–5 mg/kg	0–4 mg/kg	0–11 mg/kg	0–40 mg/kg	0–15 mg/kg	Δεν έχει καθοριστεί	0,3 mg/kg	32,8 mg/kg	
Θερμιδική αξία	Χωρίς θερμίδες	Χωρίς θερμίδες	Χωρίς θερμίδες	4 kcal/g	Χωρίς θερμίδες	Χωρίς θερμίδες	Χωρίς θερμίδες	Χωρίς θερμίδες	

* Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 231/2012 της Επιτροπής της 9ης Μαρτίου 2012 σχετικά με τη θέσπιση προδιαγραφών για τα πρόσθετα τροφίμων που αναφέρονται στα παραρτήματα II και III του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1333/2008 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου

** Γνώμες της Επιστημονικής Επιτροπής Τροφίμων για τη σουκραλόζη, Σεπτέμβριος 2000 (Opinions of the Scientific Committee on Food on sucralose, September 2000)

*** Acceptable Daily Intake (ADI) για γλυκαντικά χημικών θερμίδων που χρησιμοποιούνται συνήθως, όπως καθορίζεται από την κοινή Έκθεση της Επιτροπής Εμπειρογνομώνων FAO-WHO (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) του Οργανισμού Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών (Food & Agriculture Organization, FAO) και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO)

Η Θαυματίνη έχει εγκριθεί ως γλυκαντικό στην Ευρωπαϊκή Ένωση (E957), στο Ισραήλ και στην Ιαπωνία. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής γενικά αναγνωρίζεται ως ασφαλής αρωματικός παράγοντας (FEMA GRAS 3732), αλλά όχι ως γλυκαντικό

εγκρίσεις και άδειες αναφορικά με τις ολιγοθερμιδικές γλυκαντικές ύλες και τα άλλα πρόσθετα των τροφίμων.

1.2.1. Τι είναι η αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη. Κατά τη διαδικασία της έγκρισης, η EFSA ορίζει την τιμή ADI της ολιγοθερμιδικής γλυκαντικής ύλης, που είναι ο συντελεστής NOAEL (no observed adverse effect level) διαιρούμενος με το 100. Ως “NOAEL” ορίζεται η εκτίμηση της ποσότητας ενός εγκεκριμένου πρόσθετου την οποία μπορεί να καταναλώνει ένας άνθρωπος, σε καθημερινή βάση και εφ’ όρου ζωής, χωρίς να προκληθεί οποιοδήποτε πρόβλημα στην υγεία του και εκφράζεται σε χιλιοστά του γραμμαρίου (mg) ανά χιλιόγραμμο (kg) σωματικού βάρους ανά ημέρα. Ο NOAEL αντικατοπτρίζει δηλαδή το επίπεδο στο οποίο δεν παρουσιάζονται επιπλοκές και, όπως αναφέρθηκε, διαιρείται με έναν παράγοντα ασφαλείας 100, για να εξαχθεί τελικά η ημερήσια ADI, η οποία εκφράζεται σε mg/kg σωματικού βάρους. Με αυτές τις προϋποθέσεις, η ADI αποτελεί το πλέον σημαντικό από τα εργαλεία που διαθέτουν οι επιστήμονες στην πράξη για την εξασφάλιση της κατάλληλης και ασφαλούς χρήσης των ΟΘΓ. Μετά τη δημοσίευση της επιστημονικής γνωμοδότησης από την EFSA, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή συντάσσει μια πρόταση για χορήγηση έγκρισης αναφορικά με τη χρήση της συγκεκριμένης ολιγοθερμιδικής γλυκαντικής ύλης σε τρόφιμα και ποτά στην ευρωπαϊκή αγορά.

Τα ΟΘΓ πρέπει να επισημαίνονται σαφώς στη συσκευασία όλων των τροφίμων και ποτών που τα περιέχουν, σύμφωνα με την επισήμανση του κανονισμού της ΕΕ [Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 1169/2011 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου] και να συμπεριλαμβάνονται στη λίστα των συστατικών με το όνομά τους (π.χ. σακχαρίνη) ή τον αριθμό «E» (π.χ. E954). Επί πλέον, ο όρος «με γλυκαντικά» πρέπει να αναφέρεται σαφώς στην ετικέτα μαζί με το όνομα του προϊόντος τροφίμων ή ποτών.

Στην ΕΕ, τα 11 ΟΘΓ που έχουν εγκριθεί για χρήση και εμφανίζονται με την αναφορά «E» (πίν. 1) είναι το ακεσουλφαμικό κάλιο (E950), η ασπαρτάμη (E951), το άλας ασπαρτάμης-ακεσουλφάμης (E962), το κυκλαμικό (E952), η νεοεσπεριδίνη DC (E959), η σακχαρίνη (E954), η σουκραλόζη (E955), η θαυματίνη (E957), η νεοτάμη (E961), οι γλυκοζίτες στεβιόλης (E960) και η αντβαντάμη (E969). Η αναφορά «E» για κάθε γλυκαντικό αναφέρεται στην Ευρώπη και δείχνει ότι το συστατικό έχει εγκριθεί και θεωρείται ασφαλές στην Ευρώπη.

1.3. Τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά στα ποτά

Η κατανάλωση ροφημάτων και ποτών με σακχαρόζη (ζάχαρη) έχει αυξηθεί παγκοσμίως τα τελευταία έτη,

ενώ ορισμένα στοιχεία δείχνουν την πιθανή επιβλαβή τους επίδραση στην καρδιομεταβολική υγεία.^{17,18} Η κατανάλωση σακχαρούχων ποτών (sugar-sweetened beverages, SSB) στον γενικό πληθυσμό συμβάλλει σε σημαντική αύξηση του κινδύνου ΣΔ τύπου 2, στην αύξηση του σωματικού βάρους, στην ανάπτυξη καρδιακών παθήσεων, νεφρικής νόσου, μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος και τερηδόνας.¹⁹ Μια μετα-ανάλυση των Malik et al²⁰ έδειξε ότι η συχνή κατανάλωση τουλάχιστον 1–2 μερίδων σακχαρούχου ποτού ανά ημέρα αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 σε ενήλικες με προδιαβήτη κατά 26%. Σε μια ξεχωριστή μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών σε ενήλικες χωρίς διαβήτη, η κατανάλωση αναψυκτικού με ζάχαρη αύξησε τον κίνδυνο ΣΔ τύπου 2 κατά 13%, ενώ η κατανάλωση αναψυκτικού χωρίς ζάχαρη (τύπου light) αύξησε τον κίνδυνο κατά 8%.²¹ Αντίθετα, η αντικατάσταση των σακχαρούχων ποτών με ίση ποσότητα νερού μείωσε τον κίνδυνο ΣΔ τύπου 2 κατά 7–8%.²²

Στους συμμετέχοντες της μελέτης “NutriNet-Santé”, που δημοσιεύτηκε το 2009, συμπληρώθηκαν ερωτηματολόγια με πληροφορίες σχετικά με τη σωματική δραστηριότητα, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά.²³ Παρατηρήθηκε ότι οι υψηλότερες προσλήψεις σακχαρούχων ποτών αλλά και ροφημάτων/ποτών με τεχνητά γλυκαντικά συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων (CVD), γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτά τα ροφήματα μπορεί να μην αποτελούν πάντα ένα υγιές υποκατάστατο των άλλων.

Τα σακχαρούχα ροφήματα (artificially sweetened beverages, ASB) διαδραματίζουν επί πλέον έναν βασικό ρόλο στην εμφάνιση της παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Η κατανάλωση των ροφημάτων και ποτών με ΟΘΓ μπορεί να είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για τον έλεγχο της πρόσληψης ενέργειας και την προαγωγή της απώλειας βάρους. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη επαρκών στοιχείων σχετικά με τις πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις των ροφημάτων και ποτών με ΟΘΓ σε σχέση με τα πιθανά οφέλη.

Οι Johnson et al δημοσίευσαν το 2018 στο περιοδικό *Circulation* ένα “science advisory” όσον αφορά στη σχέση της κατανάλωσης ροφημάτων και ποτών με ΟΘΓ με την καρδιαγγειακή υγεία, για τη Συμβουλευτική Επιτροπή ως προς τη Διατροφή της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart Association Nutrition Committee) αναφορικά με τον τρόπο ζωής και την καρδιαγγειακή υγεία. Η ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω έρευνα όσον αφορά στις επιδράσεις των ροφημάτων της συγκεκριμένης κατηγορίας σε σχέση με την ενεργειακή ισορροπία, τους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και άλλων χρόνιων παθήσεων.²⁴

2. ΤΑ ΟΛΙΓΟΘΕΡΜΙΔΙΚΑ ΓΛΥΚΑΝΤΙΚΑ ΣΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ

Τα ΟΘΓ χρησιμοποιούνται συχνά για την αντικατάσταση των σακχάρων σε τυποποιημένα τρόφιμα και ποτά, επειδή παρέχουν γλυκιά γεύση με μικρή ή καθόλου προσφορά ενέργειας, ενώ, σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες, δεν επιβαρύνουν το καρδιαγγειακό σύστημα. Επί πλέον, ενώ φαίνεται ότι η ζάχαρη δεν προκαλεί άμεσα έκδηλο διαβήτη, εν τούτοις έχει συνδεθεί με αρνητικές επιπτώσεις στην ανοχή στη γλυκόζη.²⁵ Για τον λόγο αυτόν υπάρχει μια γενικότερη τάση μείωσης της ζάχαρης στα τρόφιμα και ποτά στον γενικό πληθυσμό. Άλλωστε, όπως ήδη αναφέρθηκε, δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν αύξηση σωματικού βάρους και παχυσαρκία, που ενδέχεται να οδηγήσουν στην ανάπτυξη του ΣΔ τύπου 2.¹⁹ Πιο κάτω αναφέρονται μελέτες που σχετίζονται με την επίδραση των γλυκαντικών στη γλυκαιμία. Σημειώνεται ότι στις ΗΠΑ, στη μελέτη NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2007–2012, περίπου 50% των ερωτηθέντων ανέφεραν ότι κατανάλωναν προϊόντα που περιέχουν ΟΘΓ.²⁶

Σε μια μετα-ανάλυση 29 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, με συνολικά 741 συμμετέχοντες, εξετάστηκε η δράση συγκεκριμένων ΟΘΓ (ασπαρτάμη, σακχαρίνη, στεβιόσίδες και σουκραλόζη). Φάνηκε ότι η κατανάλωση των ΟΘΓ δεν βρέθηκε να αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.²⁷

Σε ανασκόπηση 26 μελετών (από Medline, OVID FSTA και SCOPUS) οι Greyling et al²⁸ συνέκριναν τις οξείες επιδράσεις στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης (postprandial glucose, PPG) μετά την κατανάλωση ΟΘΓ. Οι αναλύσεις έδειξαν ότι, όταν τα ΟΘΓ χορηγούνται είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με άλλα θρεπτικά συστατικά, δεν ασκούν ανεξάρτητη επίδραση στις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης στο αίμα ή στις αποκρίσεις της ινσουλίνης, σε σύγκριση με μια παρέμβαση ελέγχου.

Γενικά, θα μπορούσε να λεχθεί ότι τα γλυκαντικά έχουν θέση στο διατροφικό πρότυπο για τον διαβήτη, ότι ενδέχεται να βοηθήσουν στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα όταν καταναλώνονται στη θέση της απλής ζάχαρης και ότι μπορούν επίσης να βοηθήσουν στη ρύθμιση του διαβήτη μέσω ενός βελτιωμένου σωματικού βάρους.

2.1. Τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά στον διαβήτη σύμφωνα με τους διεθνείς οργανισμούς

Οι διεθνείς οργανισμοί στηρίζουν «εν πολλοίς» την ευνοϊκή δράση των ΟΘΓ στη ρύθμιση του διαβήτη. Συγκεκριμένα, οι συστάσεις αυτές έχουν ως εξής: (α) Η EFSA ανακοίνωσε ότι υπάρχουν επαρκείς επιστημονικές πληροφορίες για την υπο-

στήριξη των ισχυρισμών ότι τα ΟΘΓ οδηγούν σε χαμηλότερη μεταγευματική αύξηση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα, όταν καταναλώνονται αντί της ζάχαρης.²⁹ Το ίδιο ισχύει και για τις γλυκαντικές ουσίες που περιέχουν θερμίδες – αν και λιγότερες από την κοινή ζάχαρη, όπως είναι η σορβιτόλη, η μαννιτόλη κ.ά. (β) Ο Diabetes UK, σε σχετική δήλωση (position statement) το 2018 και ειδικότερα στα γενικά συμπεράσματα, ανέφερε ότι τα γλυκαντικά μηδενικής ή χαμηλής θερμιδικής αξίας αποδεικνύονται ασφαλή και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέρος μιας στρατηγικής, για ενήλικες και παιδιά, όσον αφορά στη διαχείριση του βάρους και του διαβήτη.³⁰ (γ) Η Ακαδημία Διατροφής και Διαιτητικής (Academy of Nutrition and Dietetics) στο έγγραφο (position paper) “Use of nutritive and non-nutritive sweeteners” (2012) αναφέρει ότι: «Οι καταναλωτές μπορούν να απολαμβάνουν με ασφάλεια μια ποικιλία θερμιδογόνων και μη θερμιδογόνων γλυκαντικών όταν καταναλώνονται στο πλαίσιο ενός διαιτολογίου που συμφωνεί με τις επίσημες διατροφικές οδηγίες, όπως είναι οι κατευθυντήριες διατροφικές οδηγίες των Αμερικανών (Dietary Guidelines for Americans, DGAs), καθώς και με τους εξατομικευμένους στόχους υγείας και τις προσωπικές προτιμήσεις».⁵ (δ) Η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη (American Diabetes Association, ADA) στο έγγραφο συμφωνίας (consensus report) που δημοσιεύτηκε στο *Diabetes Care* (2018) αναφέρει ότι η αντικατάσταση πρόσθετων σακχάρων με υποκατάστατα ζάχαρης μπορεί να μειώσει την ημερήσια πρόσληψη υδατανθράκων και θερμίδων, ενώ ταυτόχρονα τονίζει ότι «τα ολιγοθερμιδικά γλυκαντικά είναι ασφαλή όταν καταναλώνονται εντός των αποδεκτών ημερήσιων επιπέδων πρόσληψης, όπως έχουν καθιερωθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων» (a level of evidence). Επίσης, στο consensus report με τίτλο “Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report” (2019) η ADA συστήνει την αντικατάσταση των ζαχαρούχων ποτών με νερό όσο πιο συχνά είναι εφικτό. Ακόμη, συμβουλεύουν όσους καταναλώνουν υποκατάστατα ζάχαρης να αποφεύγουν την αντιστάθμιση με πρόσληψη επί πλέον θερμίδων από άλλες πηγές τροφίμων.^{31,32}

Εν τούτοις, σε ειδική «επιστημονική γνωμοδότηση» (science advisory) (2018) της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA) αναφέρεται ότι δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η χρήση υποκατάστατων της ζάχαρης οδηγεί οριστικά στη μακροχρόνια μείωση του σωματικού βάρους ή ακόμη και στη μείωση των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, περιλαμβανομένης της γλυκαιμίας.²⁴

3. ΤΑ ΟΛΙΓΟΘΕΡΜΙΔΙΚΑ ΓΛΥΚΑΝΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Ο παγκόσμιος επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει σχε-

δόν τριπλασιαστεί από το 1975. Ο ΠΟΥ εκτιμά ότι το 2016, το 39% των ενηλίκων ήταν υπέρβαροι και το 13% παχύσαρκοι. Αυτό ισοδυναμεί με >1,9 δισεκατομμύρια υπέρβαρους και >650 εκατομμύρια ενήλικες παχύσαρκους παγκοσμίως.³³

Σε αρκετές κατηγορίες ασθενειών, όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης, οι οδηγίες συνιστούν αντικατάσταση των ευαπορρόφητων υδατανθράκων σε τρόφιμα πυκνά σε θερμίδες (π.χ. σακχαρόζη και φρουκτόζη) από τα ΟΘΓ ώστε να προσδώσουν γλυκιά γεύση στα τρόφιμα και στα ποτά, ως μια στρατηγική για τη μείωση της προσλαμβανόμενης ενέργειας.³⁴ Το μεγαλύτερο μέρος των στοιχείων δείχνει ότι η χρήση ΟΘΓ αντί της ζάχαρης, σε παιδιά και ενήλικες, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας (θερμίδων) και συνεπώς στην απώλεια σωματικού βάρους. Ωστόσο, παρά την αύξηση της κατανάλωσης των ΟΘΓ τις τελευταίες δεκαετίες, η επιδημία της παχυσαρκίας συνεχίζει να αυξάνεται και υπάρχει μια συνεχής συζήτηση μεταξύ των μελών της επιστημονικής κοινότητας και των καταναλωτών σχετικά με τον ρόλο των ΟΘΓ στην παχυσαρκία, αλλά και με το κατά πόσο θα μπορούσαν να επηρεάσουν ευεργετικά ή μη τον γλυκαιμικό έλεγχο και τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Εάν χρησιμοποιούνται υποκατάστατα ζάχαρης για την αντικατάσταση των γλυκαντικών θερμίδων, χωρίς αντιστάθμιση θερμίδων, μπορεί αυτά να είναι χρήσιμα στη μείωση της πρόσληψης θερμίδων και υδατανθράκων, αν και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την επιβεβαίωση των σχετικών υποθέσεων.

Ορισμένες μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι η κατανάλωση των ΟΘΓ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια αντισταθμιστική αύξηση της πρόσληψης τροφής, η οποία τελικά οδηγεί σε αύξηση βάρους και άλλες μεταβολικές διαταραχές.³⁵ Αντίθετα, άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η αντικατάσταση της ζάχαρης από τα ΟΘΓ οδηγεί σε μείωση του βάρους και καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα ΟΘΓ αντιπροσωπεύουν ένα χρήσιμο διατροφικό εργαλείο για τη βελτίωση της συμμόρφωσης στην απώλεια βάρους και στη συντήρησή του.⁷

Αρκετές μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης έχουν αξιολογήσει την επίδραση των ΟΘΓ στο σωματικό βάρος. Τα συμπεράσματα ήταν αντικρουόμενα.^{36,37} Το 2014, οι Miller και Perez ανέφεραν μια μέτριου βαθμού θετική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης των ΟΘΓ και του δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI),³⁸ ενώ οι Rogers et al³⁷ δεν διαπίστωσαν κάποια επίδραση και υποστήριξαν ότι η κατανάλωση των ΟΘΓ σε μελέτες κοορτής δεν προάγει την αύξηση του σωματικού βάρους. Αντίθετα, οι Azad et al βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης ΟΘΓ και της αύξησης του σωματικού βάρους. Συγκεκριμένα, σε μετα-ανάλυση από

30 προοπτικές μελέτες κοορτής καταδείχθηκε ότι τα άτομα με υψηλότερη κατανάλωση ΟΘΓ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για μεταβολικό σύνδρομο, εμφάνιση παχυσαρκίας, καρδιαγγειακά συμβάματα και διαβήτη.¹²

Η υπερβολική πρόσληψη σακχάρων έχει χαρακτηριστεί ως πρωταρχικό αίτιο της διπλής επιδημίας της παχυσαρκίας και του διαβήτη (diabetes), αλλά και των καρδιομεταβολικών επιπλοκών.³⁹ Το χαμηλό ενεργειακό φορτίο των ολιγοθερμιδικών γλυκαντικών παρέχει μια εναλλακτική στρατηγική για τον εκτοπισμό των υπερβολικών θερμίδων από τα σάκχαρα στη διατροφή, διατηρώντας παράλληλα τη γλυκιά γεύση. Παρά τις εγκρίσεις ασφαλείας από σημαντικούς υγειονομικούς και ρυθμιστικούς φορείς, όπως ο FDA και η EFSA,⁴⁰ σχετικά με ενδεχόμενη τοξική τους επίδραση, εκφράστηκε η ανησυχία ότι τα ΟΘΓ ενδέχεται να μην έχουν τα επιδιωκόμενα οφέλη και ότι θα μπορούσαν ακόμη και να αυξήσουν τον κίνδυνο των καρδιομεταβολικών παθήσεων, τις οποίες θεωρητικά θα αναμενόταν να μειώνουν. Αυτές οι ανησυχίες οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στα δυσάρεστα μηνύματα από προοπτικές μελέτες κοορτής^{41,42} για την παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, τον διαβήτη και τη στεφανιαία νόσο.

Επί πλέον, οι ερευνητές δεν έχουν ακόμη περιγράψει πλήρως τις μακροπρόθεσμες ή τις οξείες επιπτώσεις της κατανάλωσης των ΟΘΓ σε προϋπάρχουσες μεταβολικές ασθένειες. Επί του παρόντος, τα αποτελέσματα πολλών μελετών είναι αντιφατικά, αν και αυτό οφείλεται συχνά στον ελλιπή σχεδιασμό τους.

Απαιτούνται επίσης περισσότερες μελέτες για την παροχή πληροφοριών σχετικά με τους μηχανισμούς με τους

οποίους τα ΟΘΓ μπορεί να επηρεάσουν τη μεταβολική υγεία, τόσο θετικά όσο και αρνητικά. Συμπερασματικά, η έρευνα δεν έχει ακόμη προσδιορίσει τις θετικές ή τις αρνητικές επιπτώσεις της χρόνιας κατανάλωσης ΟΘΓ, για να διαπιστωθεί αν αυτά ενεργούν ως ωφέλιμο εργαλείο καταπολέμησης της υπερκατανάλωσης υδατανθράκων ή εάν συνιστούν παρόμοιο ή μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τα σάκχαρα (κυρίως τη ζάχαρη).⁴³

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ασφάλεια των γλυκαντικών επιβεβαιώνεται μετά από εκτενή έλεγχο από τις αρμόδιες αρχές ασφαλείας τροφίμων ανά τον κόσμο (JECFA, FDA, EFSA). Επίσης, η αντικατάσταση τροφίμων και ροφημάτων με ζάχαρη με αντίστοιχα χωρίς ζάχαρη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, ενώ όταν αυτά καταναλώνονται στο πλαίσιο μιας ολιγοθερμιδικής διατροφής ενδέχεται να βοηθήσουν στην απώλεια σωματικού βάρους.

Στις περισσότερες μελέτες, οι γλυκαντικές ουσίες φαίνεται ότι δεν επηρεάζουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και συμβάλλουν στον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, αν και υπάρχουν και αντίθετα δεδομένα. Τα ΟΘΓ παρέχουν πλέον τη δυνατότητα εναλλακτικής επιλογής σε ανθρώπους που επιθυμούν να περιορίσουν την πρόσληψη απλών σακχάρων χωρίς να στερηθούν τη γλυκιά γεύση. Συνεπώς, προσφέρουν περισσότερες επιλογές τροφίμων αυξάνοντας τη συμμόρφωση στη διατροφική αγωγή των ασθενών με ΣΔ και παχυσαρκία, χωρίς όμως να επηρεάζουν την όρεξη και τα επίπεδα κορεσμού.

ABSTRACT

Low calorie sweeteners – their application in diabetes mellitus and obesity

C.D. DIMOSTHENOPOULOS,¹ N.L. KATSILAMBROS^{2,3}

¹Department of Clinical Nutrition, "Laiko" University Hospital, Athens, ²"Christeas Hall" Research Laboratory, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ³First Department of Propaedeutic Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Laiko" University Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2021, 38(2):187–194

Low calorie sweeteners (LCS) are added ingredients of food and beverages which are used to provide the desired sweetness and to help in reduction of the intake of sugars. In the EU, eleven different forms of LCS have been approved for use, and appear with the "E" reference on standard foods and beverages. The consumption of LCS, according to the majority of studies, is safe at acceptable daily intake (ADI) levels, and their safety has been confirmed after extensive scrutiny by food safety authorities, such as the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Food Safety Authority (EFSA). The use of LCS can show benefits in calorie reduction, weight loss and glucose control, when used as a sugar substitute, in the context of a balanced diet. Some recent studies, however, have shown that

LCS can contribute to the development or worsening of metabolic diseases, such as obesity, type 2 diabetes mellitus (DM), and cardiovascular disease. Artificial low- or non-calorie sweeteners do not appear to affect blood glucose levels in most studies, or contribute to better glycemic control in people with type 2 DM, although the evidence is conflicting. Long-term trials are therefore required to determine the specific clinical benefits of reducing added sugars and replacing them with LCS, and to provide new data on the mechanisms by which LCS may affect metabolic health, both positively and negatively.

Key words: Diabetes mellitus, Low calorie sweeteners, Nutrition, Obesity

Βιβλιογραφία

- KOPP W. How Western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019, 12:2221–2236
- LEITNER DR, FRÜHBECK G, YUMUK V, SCHINDLER K, MICIC D, WOODWARD E ET AL. Obesity and type 2 diabetes: Two diseases with a need for combined treatment strategies – EASO can lead the way. *Obes Facts* 2017, 10:483–492
- WILD S, ROGLIC G, GREEN A, SICREE R, KING H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, 27:1047–1053
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guideline: Sugars intake for adults and children. WHO, Geneva, 2015
- FITCH C, KEIM KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet* 2012, 112:739–758
- GIBSON S, DREWNOWSKI A, HILL J, RABEN AB, TUORILA H, WINDSTRÖM E. Consensus statement on benefits of low-calorie sweeteners. *Nutrition Bulletin* 2014, 39:386–389
- MATTES RD. Low calorie sweeteners: Science and controversy: Conference proceedings. *Physiol Behav* 2016, 164:429–431
- SHWIDE-SLAVIN C, SWIFT C, ROSS T. Nonnutritive sweeteners: Where are we today? *Diabetes Spectr* 2012, 25:104–110
- HIGGINS KA, MATTES RD. A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity. *Am J Clin Nutr* 2019, 109:1288–1301
- MEJIA E, PEARLMAN M. Natural alternative sweeteners and diabetes management. *Curr Diab Rep* 2019, 19:142
- HARRICHARAN M, WILLS J, METZGER N, de LOOY A, BARNETT J. Dietitian perceptions of low-calorie sweeteners. *Eur J Public Health* 2015, 25:472–476
- AZAD MB, ABOU-SETTA AM, CHAUHAN BF, RABBANI R, LYS J, COPSTEIN L ET AL. Non-nutritive sweeteners and cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 2017, 189:E929–E939
- SWITHERS SE. Artificial sweeteners are not the answer to childhood obesity. *Appetite* 2015, 93:85–90
- INTERNATIONAL SWEETENERS ASSOCIATION. Low calorie sweeteners: Role and benefits – a guide to the science of low calorie sweeteners. ISA, Brussels, 2018
- MAGNUSON BA, CARAKOSTAS MC, MOORE NH, POULOS SP, RENWICK AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev* 2016, 74:670–689
- SERRA-MAJEM L, RAPOSO A, ARANCETA-BARTRINA J, VARELA-MOREIRAS G, LOGUE C, LAVIADA H ET AL. Ibero-American consensus on low- and no-calorie sweeteners: Safety, nutritional aspects and benefits in food and beverages. *Nutrients* 2018, 10:818
- MOZAFFARIAN D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: A comprehensive review. *Circulation* 2016, 133:187–225
- NARAIN A, KWOK CS, MAMAS MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2016, 70:791–805
- MALIK VS. Sugar sweetened beverages and cardiometabolic health. *Curr Opin Cardiol* 2017, 32:572–579
- MALIK VS, POPKIN BM, BRAY GA, DESPRÉS JP, WILLETT WC, HU FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2010, 33:2477–2483
- IMAMURA F, O'CONNOR L, YE Z, MURSU J, HAYASHINO Y, BHUPATHIRAJU SN ET AL. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: Systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Br Med J* 2015, 351:h3576
- PAN A, MALIK VS, SCHULZE MB, MANSON JE, WILLETT WC, HU FB. Plain-water intake and risk of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2012, 95:1454–1460
- CHAZELAS E, SROUR B, DESMETZ E, KESSE-GUYOT E, JULIA C, DESCHAMPS V ET AL. Sugary drink consumption and risk of cancer: Results from NutriNet-Santé prospective cohort. *Br Med J* 2019, 366:l2408
- JOHNSON RK, LICHTENSTEIN AH, ANDERSON CAM, CARSON JA, DESPRÉS JP, HU FB ET AL. Low-calorie sweetened beverages and cardiometabolic health: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2018, 138:e126–e140
- COHEN AM, TEITELBAUM A, BALOGH M, GROEN JJ. Effect of interchanging bread and sucrose as main source of carbohydrate in a low fat diet on the glucose tolerance curve of healthy volunteer subjects. *Am J Clin Nutr* 1966, 19:59–62
- MALEK AM, HUNT KJ, DELLAVALLE DM, GREENBERG D, St PETER JV, MARRIOTT BP. Reported consumption of low-calorie sweetener in foods, beverages, and food and beverage additions by US adults: NHANES 2007–2012. *Curr Dev Nutr* 2018, 2:nzy054

27. NICHOL AD, HOLLE MJ, AN R. Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2018, 72:796–804
 28. GREYLING A, APPLETON KM, RABEN A, MELA DJ. Acute glycemic and insulinemic effects of low-energy sweeteners: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2020, 112:1002–1014
 29. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA scientific opinion on the substantiation of health claims related to intense sweeteners and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 1136, 1444, 4299), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 4298), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 1221, 4298), and maintenance of tooth mineralisation by decreasing tooth demineralisation (ID 1134, 1167, 1283) pursuant to article 13(1) of regulation (EC) no 1924/2006. *EFSA Journal* 2011, 9:2229
 30. DIABETES UK. Our position statement on the use of low- or no-calorie sweeteners. *Diabetes UK*, London, 2018. Available at: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/food-nutrition-lifestyle/use-of-low-or-no-calorie-sweeteners>
 31. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 4. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018, 41(Suppl 1):S38–S50
 32. EVERT AB, DENNISON M, GARDNER CD, GARVEY WT, LAU KHK, MACLEOD J ET AL. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care* 2019, 42:731–754
 33. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. WHO, Geneva, 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 34. GARDNER C, WYLIE-ROSETT J, GIDDING SS, STEFFEN LM, JOHNSON RK, READER D ET AL. Nonnutritive sweeteners: Current use and health perspectives – a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2012, 126:509–519
 35. YANG Q. Gain weight by “going diet?”. Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings: Neuroscience 2010. *Yale J Biol Med* 2010, 83:101–108
 36. LAVIADA-MOLINA H, MOLINA-SEGUI F, PÉREZ-GAXIOLA G, CUELLO-GARCÍA C, ARJONA-VILLICAÑA R, ESPINOSA-MARRÓN A ET AL. Effects of nonnutritive sweeteners on body weight and BMI in diverse clinical contexts: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2020 21:e13020
 37. ROGERS PJ, HOGENKAMP PS, DE GRAAF C, HIGGS S, LLUCH A, NESS AN ET AL. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes (Lond)* 2016, 40:381–394
 38. MILLER PE, PEREZ V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014, 100:765–777
 39. LUSTIG RH, SCHMIDT LA, BRINDIS CD. Public health: The toxic truth about sugar. *Nature* 2012, 482:27–29
 40. MORTENSEN A. Sweeteners permitted in the European Union: Safety aspects. *Scand J Food Nutr* 2006, 50:104–116
 41. TOEWS I, LOHNER S, KÜLLENBERG DE GAURDY D, SOMMER H, MEERPOHL JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: Systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. *Br Med J* 2019, 364:k4718
 42. SIEVENPIPER JL, KHAN TA, HA V, VIGILIOUK E, AUYEUNG R. The importance of study design in the assessment of nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health. *CMAJ* 2017, 189:E1424–E1425
 43. WALBOLT J, KOH Y. Non-nutritive sweeteners and their associations with obesity and type 2 diabetes. *J Obes Metab Syndr* 2020, 29:114–123
- Corresponding author:*
- C. Dimosthenopoulos, Department of Clinical Nutrition, “Laiko” University Hospital, 115 27 Athens, Greece
e-mail: harisdimos@gmail.com