

## الأدلة الجماعية لا تدعم توصية منظمة الصحة العالمية بشأن استخدام المحليات غير السكرية

### تقييم نقدي لمشروع المبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية بشأن استخدام المحليات غير السكرية

#### أبرز النقاط

- تدعم الأدلة من الأبحاث عالية الجودة التي راجعتها منظمة الصحة العالمية مؤخرًا الدور المفيد للمحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية في الحد من استهلاك السكر والطاقة، ومن ثمَّ إنقاص الوزن، على الرغم من وجود مشروع توصية حالي يشير إلى عدم استخدامها في التحكم في الوزن
- لم يأخذ مشروع المبادئ التوجيهية هذا في الحسبان مجموعة التجارب السريرية الكبيرة المضبوطة التي تؤكد التأثيرات المفيدة لاستخدام المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية بدلاً من السكر في نسبة السكر في الدم بعد تناول الطعام وفي صحة الأسنان
- مشروع توصية منظمة الصحة العالمية الحالي ربما يكون محيرًا للأشخاص المصابين بداء السكري الذين تُعدّ المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية من الوسائل الغذائية المفيدة لإدارة استهلاكهم للكربوهيدرات والسكر

نشرت منظمة الصحة العالمية (WHO)، يوم 15 يوليو 2022، مشروع مبادئها التوجيهية بشأن استخدام المحليات غير السكرية<sup>1</sup> بهدف تقديم إرشادات حول استهلاك عامة الناس لها، خصوصًا فيما يتعلق بتأثيرها في التحكم في الوزن والأمراض غير المعدية. وكما أوضحت منظمة الصحة العالمية، فإن تقييم سلامة المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية، الذي أكدته هيئات سلامة الأغذية في جميع أنحاء العالم مرارًا وتكرارًا، بما فيها لجنة الخبراء المشتركة بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية المعنية بالإضافات الغذائية (JECFA)<sup>2</sup>، لم يكن ضمن نطاق المبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية. تُعدّ كل المحليات المعتمدة منخفضة/عديمة السعرات الحرارية آمنة إذا كانت ضمن مستويات الاستهلاك اليومي المقبول (ADI).

أخذت منظمة الصحة العالمية في الحسبان، عند وضعها مشروع المبادئ التوجيهية هذا، الأدلة على التأثيرات الصحية للمحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية التي راجعتها ريبوس ليفراز ومونتيز في 2022 بطريقة منهجية وحلّالها شموليًا<sup>3</sup>. ومع ذلك، لا تدعم نتائج التحليلات الشمولية لمنظمة الصحة العالمية للتجارب العشوائية المضبوطة مشروع التوصية الذي يشير إلى أن "المحليات غير السكرية لا تُستخدم كوسيلة لتحقيق التحكم في الوزن أو تقليل مخاطر الأمراض غير المعدية (توصية مشروطة)". بالإضافة إلى ذلك، لم تُؤخذ في الحسبان البيانات المهمة المأخوذة من مجموعة التجارب السريرية الكبيرة التي تؤكد التأثيرات المفيدة قصيرة المدى لاستخدام المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية بدلاً من السكر في نسبة السكر في الدم بعد تناول الطعام وصحة الأسنان عند إعداد التوصية<sup>4</sup>.

#### تدعم الأدلة الدور المفيد للمحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية في التحكم في الوزن

أكدت العديد من الدراسات والمراجعات المنهجية،<sup>5-10</sup> بما فيها دراسة منظمة الصحة العالمية التي شكّلت مشروع المبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية<sup>3</sup>، الدور المفيد للمحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية في تقليل استهلاك الطاقة (السعرات الحرارية) وفي المساعدة على الإنقاص الطفيف للوزن عند استخدامها بدلاً من السكر. في الواقع، في التحليل الشمولي لمنظمة الصحة العالمية للتجارب العشوائية المضبوطة، المعيار الذهبي في التغذية والأبحاث السريرية، وضّحت ريبوس ليفراز ومونتيز أن استخدام المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية يؤدي إلى الحد من استهلاك السكر والسعرات الحرارية وإنقاص الوزن بشكل طفيف ولكن مؤثر في البالغين<sup>3</sup>. ولذلك مما يبعث على الدهشة أن فائدة استخدام المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية كوسيلة لتقليل الاستهلاك المفرط للسكر والسعرات الحرارية، ومن ثمَّ المساعدة على إدارة الوزن، لم يُعترف به في توصية منظمة الصحة العالمية التي تشير إلى عدم استخدام المحليات غير السكرية للتحكم في الوزن.

تؤيد التجارب العشوائية المضبوطة طويلة المدى التي تصل مدتها إلى عامين لدراسة تأثير المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية في التحكم في الوزن أيضًا الدور المفيد لتلك المحليات في إدارة الوزن.<sup>11,12,13</sup> ومن المهم الإشارة إلى أن البيانات القائمة على الملاحظة تقدم أدلة متضاربة وغير موثوقة حول الارتباط بين المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية والسمنة، حيث إن البحث القائم على الملاحظة في هذا المجال يميل إلى العلاقة السببية العكسية، ما يعني أن "الارتباط الإيجابي بين استهلاك المحليات غير الغذائية وزيادة الوزن في الدراسات القائمة على الملاحظة قد يكون نتيجة لا سببًا لزيادة الوزن والسمنة". يرد هذا أيضًا في الدراسات التي تدعمها منظمة الصحة العالمية.<sup>14</sup>



عبر الخبراء عن قلقهم بشأن الوزن الذي يجب أن يُوضَع في البيانات القائمة على الملاحظة التي تستكشف الارتباط بين المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية والسمنة عند توفر البيانات المأخوذة من التجارب العشوائية المضبوطة.<sup>15</sup> وحسب التصميم، لا يمكن للدراسات القائمة على الملاحظة أن تؤسس علاقة سبب ونتيجة وتقدم أدلة على تدني الجودة، على النحو الوارد في دليل منظمة الصحة العالمية لتطوير المبادئ التوجيهية.<sup>16</sup> من المؤكد تمامًا أن دراسات التعرُّض معرضة أيضًا بشكل كبير للتشويش المتبقي والعلاقة السببية العكسية، فقد يختار المستهلكون الأعلى للمحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية هذه المنتجات لأنهم معرضون بشكل أكبر لخطر النتائج السلبية للقلب والأوعية الدموية لا شيء آخر.<sup>17</sup> يرد هذا أيضًا في المراجعات التي تدعمها منظمة الصحة العالمية: يجب تفسير نتائج الدراسات القائمة على الملاحظة بشأن التأثيرات الصحية للمحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية بحذر ويجب أن تركز الاهتمام على التشويش المتبقي المعقول وكذلك العلاقة السببية العكسية.<sup>14,18</sup>

في المقابل، صُنِّقت مجموعة من الأدلة المستندة إلى تجارب عشوائية مضبوطة على أنها ذات جودة أعلى، ومن ثمَّ، فإن التجارب العشوائية المضبوطة تُعد المصدر المفضل للأدلة لقياس تأثيرات التدخلات المتعلقة بالنتائج الصحية القابلة للقياس مثل وزن الجسم. تدعم المراجعات المنهجية الشاملة والتحليلات الشمولية للتجارب العشوائية المضبوطة، الدور المفيد للمحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية، كبديل للسكر في الحد من استهلاك السعرات الحرارية والسكر، ومن ثمَّ إنقاص الوزن.<sup>5-10</sup> في الواقع، توصَّلت بعض الدراسات أيضًا إلى أن هذا التأثير المفيد يكون أكبر لدى الأشخاص الذين لديهم زيادة في الوزن أو يعانون من السمنة والذين يحتاجون إلى إدارة وزن أجسامهم.<sup>7,18</sup> وتدعم أيضًا المراجعة المنهجية التي أجرتها اللجنة الاستشارية للتوجيهية الأمريكية للمبادئ التوجيهية الغذائية للأمريكيين، 2020-2025<sup>19</sup>، فائدة استخدام المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية بديلاً للسكر المضاف في الحد من استهلاك السعرات الحرارية على المدى القصير والمساعدة على إدارة الوزن.

ثبت أن التحكم في الوزن وخاصة الحفاظ على إنقاص الوزن على المدى الطويل يمثلان تحديًا كبيرًا للأفراد الذين لديهم زيادة في الوزن ويعانون من السمنة. على الرغم من أن المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية ليست عصا سحرية في إنقاص الوزن، فيمكن أن تكون أداة غذائية مفيدة في توفير خيارات أوسع للأطعمة والمشروبات ذات المذاق الحلو بسعرات حرارية وسكر أقل ومساعدة الأشخاص الذين يعانون من السمنة على الالتزام بنظام غذائي شامل عالي الجودة في أثناء محاولة إدارة وزن أجسامهم.

### توصية منظمة الصحة العالمية ربما تكون محيرة للأشخاص المصابين بداء السكري

ينص مشروع المبادئ التوجيهية على أن تقييم التأثيرات الصحية للمحليات غير السكرية في النساء المصابة بداء السكري السابق للحمل كان خارج نطاق هذه المبادئ التوجيهية، ومن ثمَّ فإن هذه التوصية قد لا تكون مناسبة للأفراد المصابين بداء السكري.<sup>1</sup> ومع ذلك، تُعد المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية من الوسائل الغذائية المفيدة للأشخاص المصابين بداء السكري الذين يحتاجون إلى إدارة استهلاك الكربوهيدرات والسكر، كما يُعد عدم مراعاة احتياجات المرضى المصابين بداء السكري، الذين يشكلون 10% تقريبًا من سكان العالم، أحد أوجه القصور المهمة في مشروع المبادئ التوجيهية هذا. وفي الواقع، ربما تكون توصية منظمة الصحة العالمية التي تشير إلى عدم استخدام المحليات غير السكرية كوسيلة للتحكم في الوزن محيرة للأشخاص المصابين بداء السكري، خاصة عندما تدعم منظمات داء السكري والمنظمات ذات الصلة بالتغذية استخدام المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية لإدارة داء السكري.

استنادًا إلى الرأي العلمي للهيئة الأوروبية لسلامة الأغذية<sup>4</sup> في ادعاء صحي مصرح به في سجل الاتحاد الأوروبي لادعاءات التغذية والصحة، فمن المسلم به أن "استهلاك الأطعمة التي تحتوي على محليات مكثفة بدلاً من السكر يؤدي إلى انخفاض مستوى الجلوكوز في الدم بعد استهلاكها مقارنة بالأطعمة المحتوية على السكر" (لائحة المفوضية (الاتحاد الأوروبي) رقم 2012/432).<sup>20</sup> أكدت العديد من المراجعات أيضًا على أن المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية، في حد ذاتها، لا تؤثر في نسبة السكر في الدم ومستويات الأنسولين بعد تناول الطعام.<sup>21,22</sup> إن انعدام تأثير نسبة السكر في الدم بسبب المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية وانخفاض نسبة الجلوكوز في الدم بعد تناول الطعام اللذين تسببهما هذه المحليات عند استخدامها بدلاً من السكر، يجعلها من الوسائل الغذائية المفيدة للأشخاص المصابين بداء السكري الذين يحتاجون إلى إدارة استهلاكهم للكربوهيدرات والسكر. تترك المنظمات الصحية على مستوى العالم أنه يمكن استخدام المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية بأمان لتحل محل السكر في الإدارة الغذائية لداء السكري.<sup>23</sup> على سبيل المثال، خلصت كل من الجمعية الأمريكية للسكر (ADA)<sup>24</sup> والأكاديمية الأمريكية للتغذية وعلم التغذية (AND)<sup>25</sup>، في توصياتهما الغذائية لداء السكري من النوع الأول والثاني، إلى أن استخدام المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية لديه القدرة على الحد من إجمالي استهلاك السعرات الحرارية والكربوهيدرات إذا استخدمت بديلاً للمحليات ذات السعرات الحرارية ومن دون تعويض باستهلاك سعرات حرارية إضافية من مصادر غذائية أخرى. ويخلص البيان الأخير لموقف المملكة المتحدة فيما يخص داء السكري بشأن المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية إلى ما يأتي: "ثبت أن المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية آمنة ويمكن استخدامها كجزء من إستراتيجية للبالغين والأطفال في إدارة الوزن وداء السكري".<sup>23</sup>

### دور المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية في صحة الأسنان مهم وراسخ

يُعد الإفراط في استهلاك السكر الغذائي من المخاطر المعترف بها فيما يتعلق بتسوس الأسنان لدى البشر.<sup>26,27</sup> في المقابل، يمكن أن تسهم المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية، من خلال كونها غير قابلة للتخمر من قبل بكتيريا الفم، في تحسين صحة الأسنان، عند استخدامها بدلاً من السكر.<sup>28</sup> تدعم الهيئة الأوروبية لسلامة الأغذية الآراء العلمية ذات الصلة بأن "تمة معلومات علمية كافية لدعم



الإدعاءات القائلة بأن المحليات المكثفة، مثل كل بدائل السكر، تحافظ على تمعدن الأسنان من خلال تقليل إزالة معادن الأسنان إذا استُهلكت بدلاً من السكر".<sup>4</sup> لم يراع مشروع المبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية مجمل الأدلة التي تؤكد هذه الفائدة الراسخة لاستخدام المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية في صحة الأسنان، التي أيضاً في الواقع دعمتها الأدلة التي تمت مراجعتها في الدراسة الخاصة لمنظمة الصحة العالمية. هذا الأمر مثير للقلق نظراً إلى أن تسوس الأسنان من بين أكثر الأمراض غير المعدية انتشاراً.

### المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية آمنة ولا تؤثر في صحة القلب والأوعية الدموية

أكدت هيئات سلامة الأغذية في جميع أنحاء العالم مراراً وتكراراً على سلامة المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية، حتى في أثناء الحمل. في الواقع، لكي يُعتمد استخدام أحد المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية في السوق، يجب أن يخضع أولاً لتقييم شامل للسلامة من قِبل الهيئة المعنية بسلامة الأغذية لتقييم جميع المراجعات المتوفرة، بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر، البيانات التي راجعتها منظمة الصحة العالمية، بالإضافة إلى الأدلة المأخوذة من التجارب العشوائية المضبوطة قصيرة المدى في البشر والحيوان وبيانات المختبر. تشمل هذه الهيئات التنظيمية العلمية، اللجنة العلمية المشتركة للخبراء المعنية بالإضافات الغذائية (JECFA) التابعة لمنظمة الأغذية والزراعة للأمم المتحدة (الفاو) ومنظمة الصحة العالمية (WHO)<sup>2</sup>، والهيئة الأوروبية لسلامة الأغذية (EFSA)<sup>29</sup> وإدارة الغذاء والدواء التابعة للولايات المتحدة (FDA)<sup>30</sup>.

استناداً إلى أدلة منخفضة الجودة للغاية، يشير مشروع المبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية إلى "التأثيرات المحتملة غير المرغوب فيها الناتجة عن الاستخدام طويل المدى في صورة زيادة خطر الإصابة بالنوع الثاني من داء السكري وأمراض القلب والأوعية الدموية والوفيات في البالغين. وتشير أدلة محدودة إلى وجود تأثيرات محتملة غير مرغوب فيها في صورة زيادة خطر الولادة المبكرة عند استخدام المحليات غير السكرية في أثناء الحمل".<sup>1</sup> ومع ذلك، فإن هذا البيان يعتمد فقط على أدلة متدنية ومدنية جداً مأخوذة من الدراسات القائمة على الملاحظة التي تكون معرضة للتشويش المتبقي والعلاقة السببية العكسية، على النحو المبين في هذه المبادئ التوجيهية. الأهم من ذلك وعلى عكس النتائج القائمة على الملاحظة، تؤكد نتائج التحليلات الشمولية للتجارب العشوائية المضبوطة، بما فيها الدراسة الأخيرة لمنظمة الصحة العالمية، أن المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية ليس لها أي تأثير سلبي في عوامل الخطر المتعلقة بالقلب والأوعية الدموية، بما في ذلك مستويات الجلوكوز والأنسولين ودهون الدم وضغط الدم.<sup>3,10,31</sup> في الواقع، وجدت مراجعة منهجية حديثة للتجارب العشوائية المضبوطة فوائد محتملة لصحة القلب والأوعية الدموية عند استخدام المشروبات المحلاة بالمحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية بدلاً من السكر.<sup>10</sup>

### ما معنى التوصية مشروطة؟

يُعد مشروع التوصية بشأن استخدام المحليات غير السكرية توصيةً مشروطةً (ضعيفة). التوصيات المشروطة هي تلك التوصيات التي لا تكون مجموعة وضع المبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية متأكدة من أن النتائج المرغوب فيها لتنفيذ التوصية تفوق النتائج غير المرغوب فيها أو عندما تكون الفوائد الصافية المتوقعة قليلة. استند هذا القرار إلى تقييم الأدلة المتوفرة على أنها حقيقة منخفضة التأكيد في المراجعة المنهجية لمنظمة الصحة العالمية التي أيدت مشروع المبادئ التوجيهية الحالي.<sup>3</sup> ومع ذلك، فحصت هذه الدراسة جزءاً صغيراً فقط من المراجعات المتوفرة ولم تُقيم الأدلة القوية المأخوذة من التجارب العشوائية المضبوطة التي تفحص تأثير المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية في نسبة السكر في الدم بعد تناول الطعام وفي تمعدن الأسنان.

### الملحوظات الختامية

تدعم مجموعة كبيرة من التجارب العشوائية المضبوطة التي أجريت على البشر بشكل جيد وبدقة على المدى القصير والطويل التي توفر أدلة عالية الجودة، فوائد المحليات منخفضة/عديمة السعرات الحرارية عند استخدامها بدلاً من السكر.<sup>32</sup> إن عدم مراعاة الأدلة الجماعية على التأثيرات الصحية للمحليات غير السكرية والترجمة الدقيقة لمجمل الأدلة المتوفرة إلى توصية في ضوء التسلسل الهرمي للأدلة العلمية، قد يؤدي إلى إعاقة جهود الصحة العامة لتقليل الاستهلاك المفرط للسكر ومعالجة السمنة.

### المراجع:

1. Draft WHO guideline: use of non-sugar sweeteners. <https://www.who.int/news-room/articles-detail/online-public-consultation-draft-guideline-on-use-of-non-sugar-sweeteners>
2. <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/en/>
3. Health effects of the (.)2022World Health Organization, Rios-Leyvraz, Magali & Montez, Jason. (World Health Organization .analysis-a systematic review and meta :sugar sweeteners-use of non CC BY-NC-SA 3.0 IGO:الترخيص:<https://apps.who.int/iris/handle/10665/353064>.



- EFSA. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to intense sweeteners. EFSA Journal 2011;9(6):2229. متوفر عبر الإنترنت: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2011.2229/epdf> .4
- Miller PE & Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of 765 randomized controlled trials and prospective cohort studies. Am J Clin Nutr 2014; 100(3): 777 .5
- Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, Higgs S, Lluch A, Ness AR, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including 94-381 meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. Int J Obes 2016; 40(3): 777 .6
- Laviada-Molina H, Molina-Segui F, Pérez-Gaxiola G, et al. Effects of nonnutritive sweeteners on body weight and BMI in diverse clinical contexts: Systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews 2020;21(7):e13020 .7
- Lee HY, Jack M, Poon T, Noori D, Venditti C, Hamamji S, Musa-Veloso K. Effects of Unsweetened Preloads and Preloads Sweetened with Caloric or Low-/No-Calorie Sweeteners on Subsequent Energy Intakes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Human Intervention Studies. Adv Nutr. 2021 Jul 30;12(4):1481-1499 .8
- Rogers PJ and Appleton KM. The effects of low-calorie sweeteners on energy intake and body weight: a systematic review and meta-analyses of sustained intervention studies. Int J Obes 478-4642021; 45(3): .9
- McGlynn ND, Khan TA, Wang L, et al. Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open 2022;5(3):e222092 .10
- Blackburn GL, Kandors BS, Lavin PT, Keller SD, & Whatley J. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short-and long-term control of body weight. Am J Clin Nutr 1997; 65(2): 418–409 .11
- de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, & Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened 1406–1397 beverages and body weight in children. N Engl J Med 2012; 367(15): 1406–1397 .12
- Peters JC, Beck J, Cardel M, Wyatt HR, Foster GD, Pan Z, . . . Hill JO. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical 304-297 trial. Obesity (Silver Spring) 2016; 24(2): 304-297 .13
- Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. Nutr J. 2017 Sep 8;16(1):55 .14
- Mela DJ, McLaughlin J, Rogers PJ. Perspective: Standards for Research and Reporting on Low-Energy (“Artificial”) Sweeteners. Adv Nutr 2020;11(3):484-491 .15
- WHO handbook for guideline development, 2nd ed. World Health Organization. (2014) World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714> .16
- Sievenpiper JL, Khan TA, Ha V, Viglioni E, Auyeung R. The importance of study design in the assessment of non-nutritive sweeteners and cardiometabolic health. A letter in response to Azad et al study in CMAJ. CMAJ 2017; 189(46):E1424-E1425 .17
- Toews I, Lohner S, Ku?llenberg de Gaudry 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. BMJ 2019;364:k4718 .18
- Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines. 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee. .19
- Advisory Committee: Advisory Report to the Secretary of Agriculture and the Secretary of Health and Human Services. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington, DC .20
- Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children’s development and health .21
- 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 .22
- 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 Oct 1;112(4):1002-1014 .23
- Diabetes UK. The use of low or no calorie sweeteners. Position Statement (Updated December 2018). <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/food-nutrition-lifestyle/use-of-low-or-no-calorie-sweeteners> .24
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S, Saslow L, Uelmen A, Urbanski PB, Yancy Jr. WS. Nutrition Therapy for Adults with Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. 2019 May;42(5):731-754 .24



- Franz M. J. et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics 2017;117(10):1659-79 .25
- WHO Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015 .26
- EFSA NDA Panel, 2022. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level for dietary sugars (EFSA-Q-2016- 00414). EFSA Journal 2022;20(2):7074. doi:10.2903/j.efsa.2022.7074 .27
- the FDI General اعتمده FDI Policy Statement: Sugar substitutes and their role in caries prevention. .28  
Assembly, 26th September 2008, Stockholm, Sweden  
<http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/sweeteners> .29  
<https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/high-intensity-sweeteners> .30
- Movahedian M, Golzan SA, Ashtary-Larky D, Clark CCT, Asbaghi O, Hekmatdoost A. The effects of artificial- and stevia-based sweeteners on lipid profile in adults: a GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. Crit Rev Food Sci Nutr. Epub ahead of print.10408398.2021.2012641/10.1080/2021.10802021 Dec 9:1-17. doi: .31
- Ashwell M, Gibson S, Bellisle F, Buttriss J, Drewnowski A, Fantino M, Gallagher AM, de Graaf K, Gosciny S, Hardman CA, Laviada-Molina H, López-García R, Magnuson B, Mellor D, Rogers P, Rowland I, Russell W, Sievenpiper J, la Vecchia C. Expert consensus on low calorie sweeteners: facts, research gaps and suggested actions. Nutr Res Rev. 2020 Jun;33(1):145-154 .32