

5.

Adoçantes sem ou de baixas calorias, diabetes e a saúde cardiometabólica

Os adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) têm um efeito neutro nos fatores de risco cardiometabólico, incluindo os níveis de glicose e insulina no sangue, a pressão arterial e o perfil lipídico. É importante salientar que causam um menor aumento dos níveis de glicose pós-prandial quando utilizados em vez de açúcares. Por conseguinte, os LNCS são frequentemente recomendados e valorizados pelas pessoas que vivem com diabetes e que precisam de controlar e gerir a ingestão de hidratos de carbono e açúcares no seu esforço para manter um bom controlo glicémico.

A ausência de efeitos adversos na saúde cardiometabólica e o benefício da utilização de LNCS no controlo da glicose quando são consumidos em vez de açúcares foram confirmados por revisões sistemáticas exaustivas de ensaios controlados e aleatorizados. No entanto, é necessária mais investigação para explorar a influência da causalidade inversa em estudos observacionais que avaliam a relação entre o consumo de LNCS e o risco de diabetes tipo 2 ou de outras doenças cardiometabólicas.

Este capítulo tem como objetivo fornecer uma visão geral da evidência científica sobre estes pontos e as recomendações nutricionais no que concerne à utilização de LNCS na gestão da diabetes.



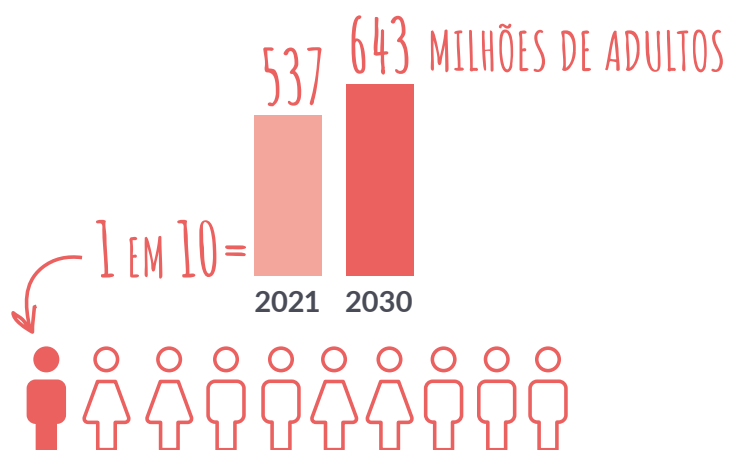


Introdução

A saúde cardiometabólica é um termo que se refere a uma combinação de condições e fatores de risco relacionados, incluindo a resistência à insulina, a diabetes tipo 2, a doença hepática gordurosa não alcoólica e as doenças cardiovasculares (DCV). Os fatores de risco comuns incluem um controlo deficiente da glicose, hipertensão, níveis elevados de lípidos no sangue e aumento do peso corporal, bem como um estilo de vida pouco saudável, incluindo o tabagismo, a falta de atividade física, o sono inadequado e uma alimentação pouco saudável (Vincent *et al*, 2017).

Os índices de saúde cardiometabólica óptimos estão a diminuir, tal como se consta pelo aumento da prevalência de DCV, incluindo doenças cardíacas e acidentes vasculares cerebrais, diabetes tipo 2 e outras doenças cardiometabólicas (World Heart Federation, 2019; International Diabetes Federation, 2021). Um estudo recente concluiu que menos de 7% da população adulta dos EUA tinha uma boa saúde cardiometabólica em 2018, diminuindo significativamente em comparação com 2000 (O'Hearn *et al*, 2022). Acredita-se que a pandemia de COVID-19 tenha afetado ainda mais a saúde cardiometabólica, uma vez que há provas de que a atividade física diminuiu e os hábitos pouco saudáveis aumentaram durante os períodos de confinamento (Freiberg *et al*, 2021).

Diabetes e doenças cardiovasculares (DCV): Factos e números



Em 2021, **537 milhões de adultos** viviam com diabetes - 1 em cada 10 adultos a nível mundial. Prevê-se que, em 2030, este número aumente ainda mais para 643 milhões.



Em 2019, as **DCV causaram 18,6 milhões de mortes em todo o mundo**. Este valor representa um aumento de **24%** na incidência global das DCV em comparação com 2000.



Seguir uma alimentação saudável, praticar exercício físico regularmente, manter um peso corporal normal e evitar o consumo de tabaco são formas de **prevenir ou retardar o aparecimento de doenças cardiometabólicas**.

Fontes:

International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/>

World Heart Federation (WHF). World Heart Observatory. Trends in cardiovascular disease. 2019. Disponível em: <https://worldheartobservatory.org/trends/>





1

2

3

4

5

6

7

Um regime alimentar saudável é fundamental para proteger a saúde cardiometabólica. Uma alimentação equilibrada, com baixo teor de gordura, sal e açúcares, que inclua uma variedade de frutas e legumes, leguminosas, frutos secos e cereais integrais, pode ajudar a prevenir ou gerir as doenças cardiometabólicas, incluindo as DCV e a diabetes tipo 2 (OMS, 2020). A limitação do consumo excessivo de açúcares livres é globalmente recomendada como parte de uma alimentação saudável (OMS, 2015; USDA, 2020; EFSA, 2022). **Os adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) podem ajudar os indivíduos a reduzir a ingestão excessiva de açúcares e fazer parte de uma alimentação e de um estilo de vida globalmente saudáveis, inclusivamente para as pessoas com doenças cardiometabólicas ou em risco de as terem.**





Adoçantes sem ou de baixas calorias e o controlo glicémico

Evidências de ensaios aleatórios controlados

Várias revisões sistemáticas, incluindo meta-análises de um grande conjunto de ensaios clínicos controlados e aleatorizados (RCTs) disponíveis, examinaram o impacto dos adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) no controlo glicémico ([Quadro 1](#)). Estes estudos exaustivos que consideram a totalidade dos ensaios clínicos controlados publicados confirmam que, enquanto ingredientes alimentares, os LNCS não têm qualquer efeito sobre os níveis de glicose no sangue pós-prandialmente, ou seja, após a ingestão de alimentos (*Romo-Romo et al, 2016; Tucker e Tan, 2017; Nichol et al, 2018; Greyling et al, 2020; Zhang et al, 2023*), ou após um consumo prolongado (*Lohner et al, 2020; McGlynn et al, 2022; Rios-Leyvraz e Montez, 2022*). Do mesmo modo, os LNCS não afetam a secreção de insulina e os níveis de insulina no sangue (*Greyling et al, 2020; Lohner et al, 2020; McGlynn et al, 2022; Rios-Leyvraz e Montez, 2022; Zhang et al, 2023*). A ausência de efeito glicémico ou insulinémico dos LNCS foi demonstrada tanto em indivíduos saudáveis como em pessoas que vivem com diabetes (*Greyling et al, 2020; Lohner et al, 2020*).

Em 2022, uma revisão sistemática da Organização Mundial de Saúde (OMS), que incluía uma meta-análise de 21 ensaios clínicos aleatórios controlados de médio e longo prazo sobre marcadores intermédios da diabetes de tipo 2, concluiu que os LNCS não tinham efeitos significativos em quaisquer medidas de controlo glicémico (glicose em jejum, insulina em jejum, HbA1c (hemoglobina glicosilada), HOMA-IR (avaliação do modelo homeostático de resistência à insulina) em adultos ou crianças saudáveis (*Rios-Leyvraz e Montez, 2022*). Do mesmo modo, uma revisão sistemática e uma meta-análise de 9 RCTs a longo prazo, apoiadas pela Cochrane e pela OMS, também indicaram um efeito neutro dos LNCS no controlo glicémico e noutros resultados de saúde em pessoas que vivem com diabetes tipo 1 ou tipo 2 (*Lohner et al, 2020*). Foram relatados resultados semelhantes para as pessoas que vivem com excesso de peso ou obesidade numa revisão sistemática e numa meta-análise em rede de 17 ensaios clínicos controlados e aleatorizados com uma duração média de 12 semanas, envolvendo 1733 participantes (*McGlynn et al, 2022*). McGlynn e colegas examinaram o impacto das bebidas com LNCS em vários fatores de risco cardiometabólico e não encontraram qualquer efeito a longo prazo na glicemia ou noutros resultados.

O que é o controlo glicémico?

O controlo glicémico é um termo que se refere à regulação dos níveis de glicose no sangue. Nas pessoas com diabetes, muitas das complicações a longo prazo da diabetes resultam de muitos anos de níveis elevados de glicose na corrente sanguínea, o que também é designado por hiperglicemia. Por conseguinte, um bom controlo glicémico é um objetivo importante no tratamento da diabetes (*IDF, 2021*).

Com o objetivo de examinar o efeito agudo do consumo de LNCS, Greyling e seus colegas (2020) realizaram uma revisão sistemática e uma meta-análise de ensaios clínicos controlados e aleatorizados que demonstraram que a ingestão de LNCS, consumidos isoladamente ou em conjunto com uma pré-carga calórica, não teve efeitos agudos na glicemia pós-prandial (34 ensaios que envolveram 452 participantes) ou nas respostas insulinémicas (29 ensaios que envolveram 394 participantes) em comparação com uma intervenção de controlo. Os resultados não diferiram significativamente consoante o tipo ou a dose de LNCS consumida. Curiosamente, em pacientes com diabetes de tipo 2, os resultados mostraram um pequeno efeito benéfico dos LNCS na resposta à glicose pós-prandial, em comparação com o controlo (*Greyling et al, 2020*).

Zhang e seus colegas (2023) chegaram a resultados semelhantes numa revisão sistemática e meta-análise em rede de dados de 36 ensaios de consumo intenso de alimentos (envolvendo 472 participantes) que examinaram o efeito a curto prazo do consumo de bebidas com LNCS nas respostas glicémicas e endócrinas, em comparação com água ou bebidas açucaradas (SSBs). O estudo concluiu que, tal como a água, as bebidas com um ou vários LNCS não tiveram qualquer efeito nos níveis de glicose ou insulina pós prandiais, nem nas respostas endócrinas [ou seja, peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), polipeptídeo inibidor gástrico (GIP), peptídeo YY (PYY), grelina, leptina e glucagon], enquanto as SSBs aumentaram os níveis de glicose, insulina e incretina pós-prandiais. Os resultados foram semelhantes em todos os padrões de ingestão testados, ou seja, quando as bebidas com LNCS foram consumidas sozinhas, ou em conjunto com energia adicional (calorias) proveniente de hidratos de carbono, ou quando administradas como pré-carga, antes da adição de energia/ hidratos de carbono (*Zhang et al, 2023*).





1

2

3

4

5

6

7

Revisões anteriores relataram resultados semelhantes. Na sua revisão sistemática e meta-análise de 29 ensaios clínicos controlados e aleatorizados que envolveram 741 participantes, Nichol e seus colegas concluíram que a ingestão de adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) não aumentou a glicemia pós-prandial (Figura 1), e que o impacto glicémico não diferiu em função do tipo de LNCS (Nichol et al, 2018). Um ano antes, Tucker e Tan concluíram que, em condições agudas, quando administrados sem uma carga de hidratos de carbono, o consumo de LNCS levou à redução dos níveis de glicose no sangue em comparação com os adoçantes calóricos, como os açúcares (Tucker e Tan, 2017). Este facto não foi atribuído a um efeito direto do consumo de LNCS, mas antes a uma ausência de efeito e a uma carga total de hidratos de carbono inferior que levou a uma resposta mais baixa da glicose no sangue. A revisão também concluiu que os LNCS não diferiam da água nos seus efeitos sobre a glicose no sangue. Romo-Romo e seus colegas também sugeriram que a maioria dos ensaios clínicos aleatórios controlados relatou efeitos neutros nos níveis de glicose e insulina no sangue, mas não foi realizada uma meta-análise neste estudo (Romo-Romo et al, 2016).

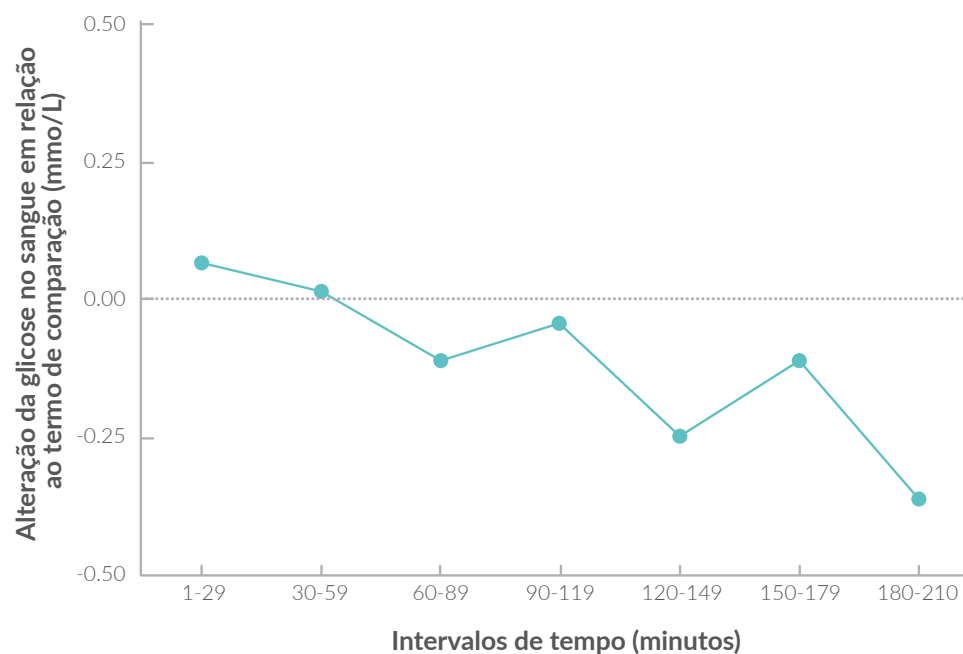


Figura 1: Trajetória estimada para o impacto glicémico do consumo de adoçantes sem ou de baixas calorias durante 210 minutos após a ingestão, conforme estimado na meta-análise de Nichol et al. (2018).

O benefício dos LNCS no controlo da glicose quando utilizados em vez de açúcares foi reconhecido há mais de uma década. Ao analisar o conjunto das evidências, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) concluiu num parecer científico que: "O consumo de alimentos que contêm adoçantes intensos em vez de açúcar induz um menor aumento da glicose no sangue após o seu consumo, em comparação com os alimentos que contêm açúcar" (EFSA, 2011). Trata-se de uma alegação de saúde autorizada na UE, tal como previsto no Regulamento (UE) n.º 432/2012.

Os adoçantes sem ou de baixas calorias causam um menor pico nos níveis de glicose no sangue pós-prandial quando utilizados em vez de açúcares, sem afetar o controlo global glicémico.





1

2

3

4

5

6

7

Tabela 1: Revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios controlados e aleatorizados (RCTs) que examinam o impacto dos adoçantes sem ou de baixas calorias no controlo glicémico.

Revisão sistemática (primeiro autor, ano)	Número de estudos incluídos	Características do estudo (PICO)				Conclusões
		População	Intervenção	Comparação	Resultado	
Romo-Romo et al, 2016*	28 estudos de efeitos agudos e estudos de longo prazo (incluindo não-RCT)	População adulta de qualquer género, peso e estado de diabetes	Qualquer tipo de LNCS, ingeridos sozinhos, ou com uma refeição, ou como pré-cargas	Água ou edulcorantes calóricos	Glicose, Insulina, HbA1c, GLP-1, GIP, péptido C	A maioria dos ensaios clínicos controlados e aleatorizados reportou efeitos neutros nos níveis de glicose e insulina no sangue. Não é possível efetuar comparações entre ensaios devido à sua heterogeneidade. Não há meta-análise.
Tucker & Tan, 2017*	41 RCTs, estudos de efeitos agudos	População adulta de qualquer género, peso e estado de diabetes	Qualquer tipo de LNCS, ingeridos sozinhos, ou com uma refeição, ou como pré-cargas	Água ou edulcorantes calóricos ou placebo	Glicose no sangue em jejum, Insulina no sangue em jejum, Glucagon, GLP-1, GIP, taxas de absorção de glicose	Não há efeitos agudos nas medidas de controlo glicémico quando os LNCS são administrados isoladamente. Os LNCS levam a uma redução da glicose no sangue quando comparados com os adoçantes calóricos. Não há meta-análise.
Nichol et al, 2018	29 RCTs, estudos de efeitos agudos	População adulta de qualquer género, peso e estado de diabetes	Os LNCS em análise incluem o aspartame, a sacarina, os esteviosídeos e a sucralose	Comparação com base de referência (Trajetória ao longo do tempo, desde a base de referência a 210 min após o consumo)	Alteração dos níveis de glicose no sangue	O consumo de LNCS não aumentou o nível de glicose no sangue, e a sua concentração diminuiu gradualmente após a ingestão de LNCS. Não há diferenças consoante o tipo de LNCS.
Greyling et al, 2020	34 RCTs para glicemia pós-prandial & 29 RCTs para resposta da insulina pós-prandial, estudos de efeitos agudos	População de qualquer idade >3 anos, género, peso e estado de diabetes	Exposição aguda a apenas LNCS; em água, bebida dietética, ou infusão intragástrica; ou com refeição ou outras pré-cargas contendo nutrientes	A mesma intervenção sem LNCS	iAUC da glicose, iAUC de insulina	A ingestão de LNCS, administrada isoladamente ou em combinação com uma pré-carga contendo nutrientes, não tem efeito na alteração média nas respostas glicémicas ou insulinémicas pós-prandiais. Não há diferença por tipo e dose de LNCS.

LNCS, adoçantes sem ou de baixas calorias; LNCSB, bebidas com adoçantes sem ou de baixas calorias; SSB, bebidas com açúcar; HbA1c, hemoglobina glicosilada A1c; GLP-1, peptídeo semelhante ao glucagon 1; GIP, peptídeo inibidor gástrico; PYY, peptídeo YY; iAUC, área incremental sob a curva; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina.

*Revisão sistemática sem meta-análise

**Revisão sistemática com meta-análise em red





1

2

3

4

5

6

7

Revisão sistemática (primeiro autor, ano)	Número de estudos incluídos	Características do estudo (PICO)				Conclusões
		População	Intervenção	Comparação	Resultado	
Lohner et al, 2020	9 RCTs com duração ≥4 a semanas	Indivíduos com diabetes tipo 1 e tipo 2	Qualquer tipo de LNCS	Alimentação habitual, ou sem intervenção, ou placebo, ou água, ou um LNCS diferente, ou um adoçante calórico	HbA1c	Os resultados não mostraram qualquer diferença entre LNCS e açúcares, ou placebo.
McGlynn et al, 2022**	19 RCTs com duração ≥2 a semanas	População adulta de qualquer género, com ou em risco de obesidade e diabetes tipo 2	LNCSBs ou SSBs ou água	LNCSBs vs SSBs, ou SSBs vs água, ou LNCSBs vs água	Glicose em jejum, Insulina em jejum, Glicose pós-prandial de 2 horas, HbA1c, HOMA-IR	As LNCSBs não diferiram nos seus efeitos sobre quaisquer medidas de controlo glicémico, exceto para uma maior diminuição da HbA1c com água vs LNCSBs.
Rios-Leyvraz & Montez, 2022	21 RCTs em adultos e 1 RCT em crianças com duração ≥7 dias	Populações saudáveis de adultos, crianças ou mulheres grávidas	Qualquer tipo de LNCS	Doses nulas ou inferiores de LNCS ou qualquer tipo de açúcares, ou placebo, ou água ou nenhuma intervenção	Glicose em jejum, Insulina em jejum, HbA1c, HOMA-IR	Não foram observados efeitos significativos para qualquer medida de controlo glicémico.
Zhang et al, 2023**	36 ensaios de consumo intenso de alimentos	População de qualquer idade, género, peso e estado de saúde	LNCSBs com um único LNCS, misturas de LNCS ou SSBs ou água	LNCSBs vs SSBs ou vs água	iAUC da glicose, iAUC de insulina, iAUC de GLP-1, iAUC de PYY, iAUC de GIP, iAUC de grelina, Glucagon iAUC	Nenhum efeito das LNCSBs nas respostas glicémicas e respostas endócrinas, como a água. As SSBs aumentaram a glicose pós-prandial, a insulina e as incretinas.

LNCS, adoçantes sem ou de baixas calorias; LNCSB, bebidas com adoçantes sem ou de baixas calorias; SSB, bebidas com açúcar; HbA1c, hemoglobina glicosilada A1c; GLP-1, peptídeo semelhante ao glucagon 1; GIP, peptídeo inibidor gástrico; PYY, peptídeo YY; iAUC, área incremental sob a curva; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina.

*Revisão sistemática sem meta-análise

**Revisão sistemática com meta-análise em red





1

2

3

4

5

6

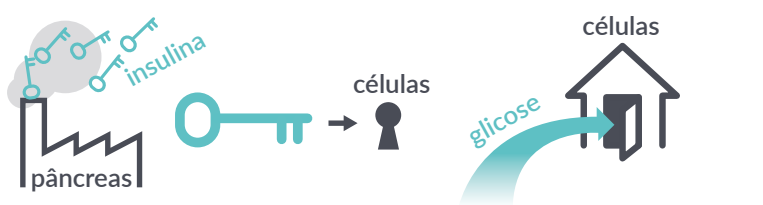
7

O papel dos adoçantes sem ou de baixas calorias na alimentação das pessoas que vivem com diabetes

A ausência de efeito glicémico e o menor pico de glicemia pós-prandial que os adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) provocam quando utilizados em vez de açúcares de adição e de açúcares livres, torna-os um auxiliar dietético útil para as pessoas com diabetes que necessitam de gerir a sua ingestão de hidratos de carbono e de açúcares.

Viver com diabetes significa muitas vezes estar constantemente preocupado com o que e quanto comer e sentir-se privado, especialmente quando se trata de sabores doces. No entanto, o facto de ter diabetes não deve impedir as pessoas de desfrutar de uma variedade de alimentos, incluindo alguns dos seus favoritos, com moderação.

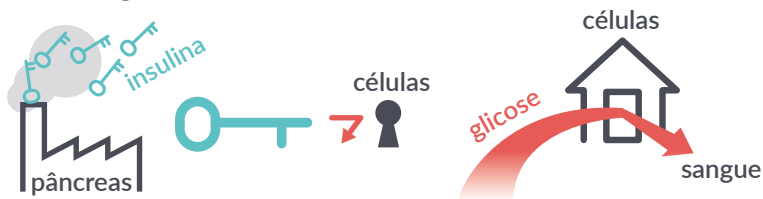
Situação normal



Diabetes tipo 1



Diabetes tipo 2 diabetes gestacional



A diabetes é uma doença grave e crónica que ocorre quando o pâncreas não consegue produzir insulina suficiente ou quando o organismo não consegue utilizar eficazmente a insulina que produz. Fonte: IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2021.

Nas pessoas que vivem com diabetes, os níveis de glicose no sangue são afectados pela quantidade de hidratos de carbono consumida em cada refeição (Evert et al, 2019). Por conseguinte, a gestão da ingestão de hidratos de carbono e a redução do consumo excessivo de açúcares são aspectos importantes do controlo glicémico na gestão da diabetes (ElSayed et al, 2023). A utilização de LNCS em vez de açúcares pode facilitar o planeamento de refeições para a gestão da diabetes. Além disso, como os seres humanos têm uma preferência inata pelo sabor doce (cf. Capítulo 7), ter alimentos palatáveis e de bom sabor pode ajudar a melhorar o cumprimento do planeamento das refeições para a diabetes. Além disso, uma variedade de produtos com LNCS pode ajudar as pessoas com diabetes a sentirem-se menos privadas (ElSayed et al, 2023). Não se deve esperar que os LNCS, por si só, diminuam os níveis de glicose no sangue, uma vez que não são substâncias que possam exercer efeitos semelhantes aos farmacológicos, no entanto, **os LNCS podem ajudar a proporcionar às pessoas com diabetes escolhas alimentares mais amplas e satisfazer os seus desejos de sabor doce sem contribuir para o aumento dos níveis de glicose no sangue ou para o aumento das necessidades de insulina** (Fitch et al, 2012). Além disso, a utilização de LNCS em vez de açúcares no contexto de um regime alimentar saudável pode ajudar a reduzir a ingestão de energia e ser uma ferramenta útil nas estratégias nutricionais para a gestão do peso, o que é especialmente importante para as pessoas que vivem com diabetes tipo 2 ou pré-diabetes e que precisam de perder peso ou evitar um aumento adicional de peso (Diabetes UK, 2018). Esta estratégia pode ser particularmente útil para pessoas que consomem regularmente alimentos doces e, especialmente, bebidas açucaradas. O papel dos LNCS no controlo de peso é discutido no Capítulo 4.

Para os indivíduos com diabetes tipo 1, um elemento-chave na gestão nutricional da sua diabetes é o planeamento de refeições com contagem de hidratos de carbono, ajustando as doses de insulina com base na ingestão de hidratos de carbono. As recomendações de consenso da Associação Americana de Diabetes sobre a terapia nutricional sustentam que a terapia intensiva com insulina utilizando a abordagem de contagem de hidratos de carbono pode resultar numa melhoria da glicemia (Evert et al, 2019). Neste contexto, a utilização de LNCS em vez de açúcares em alimentos e bebidas tem o potencial de reduzir o teor de hidratos de carbono numa refeição ou num lanche, reduzindo assim a dose de insulina necessária para esta ocasião alimentar.





1

2

3

4

5

6

7

“Qualquer medida alimentar que tenha o potencial de limitar um aumento excessivo dos níveis de glicose no sangue pode ajudar no controlo glicémico global e, por conseguinte, é suscetível de promover a manutenção de um estado de saúde ideal. Uma quantidade considerável de evidências científicas demonstra que a substituição de açúcares por adoçantes sem ou de baixas calorias é um dos meios disponíveis para ajudar a atingir este objetivo, uma vez que, por si só, os adoçantes sem ou de baixas calorias não induzem qualquer excursão glicémica.”

Dr Marc Fantino, Professor Emérito





1

As organizações relacionadas com a diabetes e a nutrição apoiam a utilização de adoçantes sem ou de baixas calorias na gestão da diabetes

2

Várias organizações de saúde em todo o mundo emitiram orientações clínicas para a gestão nutricional da diabetes. As recomendações nutricionais têm como objetivo servir de guia para os profissionais de saúde na educação dos seus doentes e, em última análise, ajudar as pessoas que vivem com diabetes a fazer escolhas mais equilibradas e saudáveis, a fim de melhorar o seu controlo glicémico.

3

4

As organizações relacionadas com a diabetes a nível mundial, incluindo a Associação Americana de Diabetes (ADA), o Grupo de Estudo sobre Diabetes e Nutrição da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD), a associação Diabetes UK, a associação Diabetes Canadá e a Associação Latino-Americana de Diabetes (ALAD) reconhecem que **os adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) podem ser utilizados com segurança para substituir os açúcares da alimentação e ser uma ferramenta útil na gestão nutricional da diabetes.**

5

6

Na sua atualização de 2023 das recomendações da Terapia Nutricional Médica, a ADA sustentou que: “A utilização de adoçantes não nutritivos em substituição de produtos com açúcar pode reduzir a ingestão global de calorias e de hidratos de carbono, desde que não haja um aumento compensatório da ingestão de energia de outras fontes. Há evidências de que as bebidas com adoçantes sem ou de baixas calorias são uma alternativa viável à água”. (EISayed et al, 2023).

7

No mesmo ano, o Grupo de Estudo sobre Diabetes e Nutrição (DNSG) da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) publicou recomendações europeias atualizadas para a gestão nutricional da diabetes com o objetivo de fornecer aos profissionais de saúde orientações baseadas em evidências (Reynolds et al, 2023).





1

As orientações europeias recomendam a utilização de LNCS para substituir os açúcares em alimentos e bebidas, enquanto a ingestão de açúcares livres ou adicionados deve ser inferior a 10% da ingestão total de energia. As mais recentes recomendações europeias sobre os edulcorantes baseiam-se numa série de revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos controlados e aleatorizados (McGlynn *et al*, 2022) e de estudos de coorte prospectivos (Lee *et al*, 2022) que avaliam o impacto das bebidas com adoçantes sem ou de baixas calorias na saúde cardiometabólica em pessoas com ou em risco de desenvolver diabetes. Os dois estudos concluíram que as bebidas com LNCS, quando substituem as bebidas açucaradas (SSBs), reduzem o peso corporal e os factores de risco cardiometabólico em pessoas com ou em risco de diabetes e estão associadas a reduções no risco de obesidade e de efeitos cardiovasculares em participantes incluindo pessoas com diabetes, com reduções semelhantes às observadas com água (McGlynn *et al*, 2022; Lee *et al*, 2022).

2

3

4

5

Do mesmo modo, as orientações nutricionais baseadas em evidências da associação Diabetes UK para a prevenção e gestão da diabetes defendem que os LNCS podem ser recomendados para a diabetes, uma vez que são seguros e não têm qualquer efeito na glicemia (Dyson *et al*, 2018). Na sua Declaração de Posição sobre a utilização de LNCS, a associação Diabetes UK concluiu que a substituição de açúcares livres por LNCS pode ser uma estratégia útil para ajudar na gestão da glicose e no controlo do peso (Diabetes UK, 2018).

6

7

Em consonância com as conclusões acima referidas, um consenso da Associação Latino-Americana de Diabetes (ALAD) também reconheceu que a utilização de LNCS pode ter benefícios na redução da ingestão de energia, perda de peso e controlo da glicose, quando usados para substituir os açúcares no contexto de um plano alimentar estruturado (Laviada-Molina *et al*, 2018).

Além disso, nas suas Orientações de Prática Clínica de 2018 para a Prevenção e Gestão da Diabetes no Canadá, o Comité de Peritos das Orientações de Prática Clínica da Associação Diabetes Canadá salientou que as evidências provenientes de revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos controlados e aleatorizados, as quais proporcionam uma melhor proteção contra o enviesamento, demonstraram um benefício de perda de peso quando os LNCS são utilizados para substituir o excesso de calorias dos açúcares adicionados (Sievenpiper *et al*, 2018).

As organizações relacionadas com a diabetes reconhecem globalmente que, quando utilizados em vez de açúcares, os adoçantes sem ou de baixas calorias podem ser uma estratégia alimentar útil na gestão nutricional da diabetes





1

2

3

4

5

6

7

As organizações ligadas à nutrição chegaram a conclusões semelhantes. Por exemplo, a Academia de Nutrição e Dietética dos EUA (AND) recomendou que os dietistas e nutricionistas registados (RDNs) devem educar os adultos que vivem com diabetes que o uso de LNCS aprovados não afeta significativamente os níveis de glicose ou insulina e tem o potencial de reduzir a ingestão geral de energia e de hidratos de carbono se forem usados em vez de adoçantes calóricos, sem a compensação pela ingestão de calorias adicionais de outras fontes alimentares (*Franz et al, 2017; MacLeod et al, 2017*). Do mesmo modo, a Associação Dietética Britânica (2016) defende que a opção pelos LNCS pode ajudar na gestão do peso e de outras condições de saúde, como a diabetes mellitus, acrescentando que é necessária uma abordagem individualizada e adaptada.

As pessoas que vivem com diabetes consideram os adoçantes sem ou de baixas calorias como uma ferramenta nutricional útil...

- “Ajudam-me a sentir menos privação, mas continuo a desfrutar do sabor doce na minha alimentação”
- “Os adoçantes sem ou de baixas calorias podem ser um substituto rápido e fácil do açúcar”

Fonte: Grupo de discussão (Focus Group) de doentes no âmbito das atividades da ISA para o Dia Mundial da Diabetes de 2017





1

Adoçantes sem ou de baixas calorias e factores de risco cardiometabólico para além dos marcadores de diabetes

Evidências de ensaios aleatórios controlados

A investigação clínica em seres humanos mostra que, para além da ausência de efeitos no controlo glicémico, a ingestão de adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) tem um impacto neutro, ou mesmo benéfico, noutros marcadores cardiometabólicos intermédios, como a pressão arterial e os lípidos sanguíneos, as enzimas hepáticas, o ácido úrico e os lípidos intra-hepatocelulares (Onakpoya and Heneghan, 2015; Pham et al, 2019; Toews et al, 2019; Movahedian et al, 2021; McGlynn et al, 2022; Rios-Leyvraz and Montez, 2022; Golzan et al, 2023).

2

3

4

5

A revisão sistemática da OMS referiu que o consumo mais elevado de LNCS não teve um efeito significativo na pressão arterial sistólica ou “máxima” e na pressão arterial diastólica ou “mínima” (meta-análise de 14 ensaios clínicos controlados e aleatorizados), embora tenha sido observada uma tendência para baixar a pressão arterial sistólica com o consumo de LNCS (Rios-Leyvraz e Montez, 2022). Além disso, este estudo não encontrou efeitos significativos para qualquer medida de lípidos no sangue nos ensaios clínicos aleatórios controlados (meta-análise de 14 ensaios clínicos controlados e aleatorizados), incluindo o colesterol LDL ou os triglicéridos, com exceção de um pequeno aumento, clinicamente insignificante, do colesterol total:colesterol HDL.

6

7

Na sua revisão sistemática e meta-análise em rede, McGlynn e seus colegas reportaram um efeito neutro das bebidas com LNCS na glicemia, nos níveis de lípidos no sangue, no ácido úrico e nas enzimas hepáticas, e um efeito benéfico das bebidas com LNCS como substituto pretendido das bebidas açucaradas (SSBs) no Índice de Massa Corporal (IMC), percentagem de gordura corporal e lípidos intra-hepatocelulares, que foi o resultado da remoção das calorias das SSBs (McGlynn et al, 2022). O estudo também concluiu que as bebidas com LNCS, em comparação com a água, estavam associadas a uma maior diminuição da pressão arterial sistólica.

Outras revisões sistemáticas estão em consonância com estas conclusões (Pham et al, 2019; Toews et al, 2019; Movahedian et al, 2021; Golzan et al, 2023). Uma revisão sistemática e meta-análise de 10 ensaios clínicos controlados e aleatorizados, envolvendo 854 participantes, mostrou que a ingestão de LNCS não teve efeito significativo nos níveis de enzimas hepáticas em adultos (Golzan et al, 2023). Além disso, Movahedian e seus colegas efectuaram uma revisão sistemática e uma meta-análise de dados de 14 ensaios clínicos aleatórios controlados, envolvendo 1407 participantes, que examinaram o impacto dos LNCS nos níveis de triglicéridos no sangue, colesterol total, colesterol LDL e HDL. Os resultados mostraram efeitos não significativos dos LNCS no perfil lipídico (Movahedian et al, 2021). Também, Pham et al (2019) concluíram que os LNCS demonstraram um efeito mínimo ou nulo na pressão sanguínea pós-prandial, enquanto Toews et al (2019) relataram que os dados de três ensaios clínicos controlados e aleatorizados concluíram que a pressão sanguínea sistólica e diastólica era mais baixa nas pessoas que receberam LNCS do que nas que receberam açúcares ou placebo, e dois outros ensaios clínicos aleatórios controlados relataram um efeito neutro.

Em conjunto, **as evidências de revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados e aleatorizados, incluindo a revisão da OMS por Rios-Leyvraz e Montez (2022), não apoiam uma recomendação da OMS que sugere contra a utilização de adoçantes sem calorias como meio de reduzir o risco de doenças não transmissíveis (OMS, 2023).** Esta recomendação baseou-se em grande medida em evidências de baixa certeza de estudos observacionais com questões metodológicas relevantes, enquanto os estudos clínicos em seres humanos mostram consistentemente um impacto neutro ou mesmo benéfico, e nenhum efeito adverso, dos LNCS nos marcadores intermediários cardiometabólicos e nos factores de risco de doenças não transmissíveis (DNT).





1

Adoçantes sem ou de baixas calorias e o risco de diabetes e de doenças cardiovasculares

Evidências de estudos observacionais

Contrariamente às evidências dos ensaios clínicos controlados e aleatorizados, que indicam consistentemente a ausência de efeitos adversos dos LNCS nos fatores de risco cardiometabólico, a investigação observacional relata resultados inconsistentes. Por conseguinte, embora algumas revisões sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais tenham relatado uma associação positiva entre uma maior ingestão de LNCS e o risco de diabetes ou DCV (Romo-Romo *et al*, 2016; Azad *et al*, 2017; Meng *et al*, 2021; Rios-Leyvraz e Montez, 2022), este facto não foi confirmado numa revisão recente que incluiu uma meta análise de estudos de coorte prospectivos que utilizaram medidas repetidas da ingestão de LNCS e análises de substituição para mitigar a influência da causalidade inversa (Lee *et al*, 2022). É importante notar que as revisões sistemáticas de estudos observacionais fornecem sobretudo provas de baixo grau de certeza, em resultado das limitações da investigação observacional. **Por definição, os estudos observacionais não podem estabelecer uma relação de causa e efeito devido à sua incapacidade de excluir fatores de confusão residuais ou de atenuar os efeitos da causalidade inversa, tal como referido no Capítulo 4.**

A causalidade inversa é um risco importante de enviesamento na investigação observacional. O termo implica que os indivíduos que já apresentam um risco elevado de doença face ao cenário base (p. ex., têm fatores de risco elevados) podem, em resposta, ter passado a ingerir ou aumentado a ingestão de LNCS, levando assim a uma associação espúria entre a ingestão de LNCS e o aumento do risco cardiometabólico (Rios-Leyvraz e Montez, 2022). Além disso, as imprecisões resultantes dos métodos utilizados para avaliar a ingestão alimentar de LNCS, geralmente avaliadas apenas na linha de base, levantam preocupações quanto à fiabilidade e interpretação das associações relatadas em estudos observacionais (Gallagher e Logue, 2019). As análises de base da

ingestão de LNCS não conseguem captar as alterações ao longo do tempo ou a estratégia de substituição pretendida da substituição de SSBs por bebidas com LNCS e são susceptíveis de causalidade inversa, resultando numa subestimação dos benefícios cardiometabólicos pretendidos (Lee *et al*, 2022).

Os estudos observacionais prospectivos que utilizaram análises de substituição que modelam a estratégia de substituição pretendida para as bebidas com LNCS (ou seja, a substituição de SSBs por bebidas com LNCS) podem ultrapassar parcialmente estas limitações metodológicas e fornecer resultados mais consistentes. Por exemplo, os resultados das análises do *Harvard Pooling Project of Diet and Coronary Disease Substitution* sugerem que a substituição de SSBs por bebidas com LNCS pode estar associada a um menor risco de desenvolvimento de eventos coronários (Keller *et al*, 2020).

Uma revisão sistemática e meta-análise efetuada pelo Grupo de Estudo sobre Diabetes e Nutrição da EASD incluiu apenas estudos observacionais prospectivos que utilizaram análises de alterações de medidas repetidas de ingestão e análises de substituição, a fim de minimizar o impacto da causalidade inversa e da confusão residual resultante do ajustamento incompleto dos fatores de confusão (Lee *et al*, 2022). Os resultados desta meta-análise de 14 estudos de coorte prospectivos (416.830 participantes) mostraram que a substituição pretendida de SSNs por bebidas com LCNS estava associada a um menor peso corporal e a um menor risco de obesidade, doença coronária, DCV e mortalidade total, sem associações adversas noutros resultados, como a diabetes tipo 2.





1

Os resultados de Lee et al (2022) confirmam que os LNCS não estão associados a um risco mais elevado, mas sim a um risco mais baixo, em resultados cardiometabólicos importantes na substituição pretendida das SSBs, comparável aos resultados da água, e estão em conformidade com as provas de revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos controlados e aleatorizados de factores de risco cardiometabólico intermédios (McGlynn et al, 2022; Rios-Leyvraz e Montez, 2022).

2

3

Com efeito, a associação entre o consumo de LNCS e o risco de diabetes que é relatada em estudos observacionais é geralmente atenuada ou perdida após o ajuste das variáveis, incluindo idade, atividade física, histórico familiar de doenças, qualidade da alimentação, ingestão calórica e, principalmente, medidas de adiposidade, como IMC e o perímetro abdominal (Romo-Romo et al, 2017). Numa meta-análise de dez estudos observacionais que estimam o risco de diabetes tipo 2 através do consumo de bebidas com LNCS, Imamura et al. verificaram que, após o ajuste para o IMC e a calibração da informação e viés de publicação, a associação entre as bebidas com LNCS e o desenvolvimento de diabetes tipo 2 deixou de ser estatisticamente significativa (Imamura et al, 2015). Do mesmo modo, as ligações entre a ingestão de LNCS e as DCV reportadas em alguns estudos (Mossavar-Rahmani et al, 2019; Debras et al, 2022) estão sujeitas às mesmas críticas: as limitações dos estudos observacionais, incluindo o viés de seleção, a causalidade inversa e a confusão residual, podem explicar, em parte ou em grande medida, as associações comunicadas (Khan et al, 2019; Pyrogianni & La Vecchia, 2019).

4

5

6

7

Por definição, os estudos observacionais não podem estabelecer uma relação causal devido à sua incapacidade de excluir fatores de confusão residual ou de atenuar os efeitos da causalidade inversa





1

2

3

4

5

6

7

Como podemos interpretar os resultados contraditórios entre os ensaios clínicos controlados e aleatorizados e a investigação observacional que estuda os efeitos cardiometabólicos dos adoçantes sem ou de baixas calorias na saúde?

Prof. Carlo La Vecchia: Os ensaios clínicos controlados e aleatorizados (RCTs) fornecem provas mais válidas e fiáveis do que os estudos observacionais (coorte e caso-controlo), essencialmente porque não são afetados por vieses de seleção. A informação e outras fontes de enviesamento também podem distorcer gravemente os resultados dos estudos observacionais, mas têm pouca ou nenhuma relevância para os RCTs em que a atribuição é feita de forma aleatória. Assim, as evidências dos ensaios clínicos controlados e aleatorizados de que os adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) têm um efeito favorável - embora moderado - nos fatores de risco cardiometabólicos e, de um modo mais geral, cardiovasculares, devem ser consideradas válidas e relevantes nesta matéria.

Uma vez que a maioria dos ensaios clínicos controlados e aleatorizados tem uma duração limitada, estes não podem fornecer informações adequadas sobre os efeitos a longo prazo dos LNCS no risco de doenças cardiovasculares e fatores cardiometabólicos. Os resultados aparentemente inconsistentes de vários estudos observacionais são, em grande parte ou na totalidade,

atribuíveis à causalidade inversa, ou seja, a longo prazo, os LNCS tendem a ser mais frequentemente utilizados por indivíduos com excesso de peso e obesidade, hiperglicemia, diabetes ou - de um modo mais geral - com um perfil cardiometabólico desfavorável. Não há forma de ultrapassar este viés inerente aos estudos observacionais e também não é possível estimar de forma fiável o seu possível impacto sobre os resultados de interesse. Outras fontes de enviesamento e de confusão dos estudos observacionais podem também distorcer os resultados. Regra geral, uma alteração nas estimativas de risco relativo da ordem dos 20% (ou seja, RRs de 0,80 para 1,20) não permite inferir sobre a causalidade, uma vez que não se pode excluir a existência de enviesamento e confusão.

Em resumo, os LNCS estão associados a padrões cardiometabólicos favoráveis a curto prazo. Partindo do pressuposto de que a adesão é adequada, estes efeitos deveriam manter-se também a longo prazo, mas os dados sobre os efeitos a longo prazo provenientes de ensaios clínicos aleatórios e controlados são, de momento, insuficientes.





Examinar os mecanismos propostos que ligam os adoçantes sem ou de baixas calorias aos efeitos cardiometabólicos

1

Foram sugeridos e explorados vários mecanismos potenciais, principalmente em estudos *in vitro* e em animais, numa tentativa de explicar a associação positiva registada em alguns estudos observacionais. Os mecanismos propostos incluem alterações na absorção intestinal da glicose, alterações na capacidade de secreção da insulina, resistência à insulina e a disbiose da microbiota intestinal induzida por adoçantes (Pang *et al*, 2021). No entanto, em 2018, um parecer de aconselhamento científico da Associação Americana do Coração (AHA) sobre as bebidas com LNCS e a saúde cardiometabólica advertiu que é necessário ter cuidado antes de tirar conclusões sobre se estas descobertas, realizadas principalmente em roedores, são aplicáveis aos seres humanos (Johnson *et al*, 2018). Até à data, nenhum dos mecanismos propostos de como os LNCS poderiam afetar a homeostase da glicose ou aumentar o risco de doenças cardiometabólicas foi confirmado em seres humanos (O'Connor *et al*, 2021; McGlynn *et al*, 2022).

2

3

4

É importante notar que as evidências provenientes de ensaios clínicos controlados e aleatorizados não confirmam estas hipóteses e não demonstram consistentemente qualquer efeito adverso nos factores de risco ligados à saúde cardiometabólica, incluindo a pressão arterial, os níveis de lípidos no sangue, a homeostase da glicose ou o peso corporal (Nichol *et al*, 2018; Pham *et al*, 2019; Toews *et al*, 2019; Greyling *et al*, 2020; Movahedian *et al*, 2021; Rogers and Appleton, 2021; McGlynn *et al*, 2022; Rios-Leyvraz and Montez, 2022; Golzan *et al*, 2023; Zhang *et al*, 2023).

5

6

Absorção intestinal da glicose

Foi sugerido que os LNCS podem aumentar a absorção intestinal da glicose através da ativação de receptores do sabor doce no intestino, o que, por sua vez, estimula a secreção de hormonas incretinas, a proteína-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), que se sabe terem um papel na regulação da absorção de glicose e na promoção da libertação de insulina. No entanto, até à data, não foram registadas diferenças na absorção intestinal de glicose nos seres humanos (O'Connor *et al*, 2021; Pang *et al*, 2021; Zhang *et al*, 2023).

7

A hipótese atual deriva, em grande medida, de experiências com células ou tecidos isolados (*in vitro*) que utilizaram normalmente concentrações de LNCS que eram extraordinariamente elevadas (Fujita *et al*, 2009). No entanto, o facto de os efeitos serem observados nestas condições de ensaio não significa que sejam fiáveis para interpretar o que acontece com a exposição em todo o corpo humano. Contrariamente aos resultados destes estudos *in vitro*, a maioria dos ensaios clínicos realizados em seres humanos não encontrou efeitos dos LNCS nos níveis circulantes das hormonas incretinas (Gregersen *et al*, 2004; Ma *et al*, 2009; Ma *et al*, 2010; Ford *et al*, 2011; Steinert *et al*, 2011; Maersk *et al*, 2012a; Wu *et al*, 2012; Wu *et al*, 2013; Sylvetsky *et al*, 2016; Higgins *et al*, 2018; Ahmad *et al*, 2020a; Romo-Romo *et al*, 2020; Orku *et al*, 2022; Zhang *et al*, 2023).

Em alguns estudos que testaram os efeitos das bebidas com LNCS, os resultados relataram um aumento significativo de GLP-1 em adultos saudáveis com excesso de peso e obesidade (Brown *et al*, 2009; Temizkan *et al*, 2015; Sylvetsky *et al*, 2016; Lertrit *et al*, 2018) ou em jovens saudáveis com e sem diabetes tipo 1 (Brown *et al*, 2012), no entanto, estes efeitos não foram encontrados em pacientes com diabetes tipo 2 que participaram nos mesmos estudos (Brown *et al*, 2012; Temizkan *et al*, 2015). Não se sabe se os níveis de alterações na secreção endógena de GLP-1 observados nestes estudos têm quaisquer consequências clinicamente relevantes (Brown *et al*, 2012). É importante notar que o conjunto de evidência, tal como avaliada numa revisão sistemática e meta-análise em rede de 36 estudos de alimentação aguda, mostrou que as bebidas com LNCS com uma única substância ou com misturas de vários LNCS não tiveram qualquer efeito significativo nas respostas endócrinas, incluindo GLP-1 e GIP, semelhantes aos controlos com água, quando as bebidas foram consumidas isoladamente, ou em conjunto com, ou antes do consumo de uma carga de hidratos de carbono (Zhang *et al*, 2023).

Em conjunto, as provas actuais de estudos em humanos não apoiam um efeito estimulador clinicamente significativo dos LNCS na secreção de hormonas intestinais em humanos (Bryant and McLaughlin, 2016; Grotz *et al*, 2017; Ahmad *et al*, 2020b; Zhang *et al*, 2023).





1

2

3

4

5

6

7

Secreção de insulina

Um grande número de provas, avaliadas de forma exaustiva em revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos controlados e aleatorizados, confirma que os LNCS não afetam significativamente os níveis de insulina no sangue (Greyling et al, 2020; Zhang et al, 2023). Para além disso, os dados humanos não confirmam coletivamente os mecanismos propostos que sugerem que os LNCS podem afetar a secreção de insulina através da provocação de uma resposta à insulina na fase cefálica (CPIR) ou da estimulação dos receptores intestinais do sabor doce (O'Connor et al, 2021; Pang et al, 2021).

A CPIR é um aumento precoce de baixo nível de insulina no sangue associado apenas à exposição oral, ou seja, que ocorre antes do aumento dos níveis de glicose plasmática tipicamente observados com a ingestão de alimentos que contêm hidratos de carbono. A hipótese de provocar CPIR tem sido por vezes apontada como uma forma possível dos LNCS provocarem fome (cf. Capítulo 4) ou um aumento posterior dos níveis de glicose no sangue que seja anormal (Mattes e Popkin, 2009). Embora alguns estudos tenham sugerido que a exposição aos LNCS podem provocar uma CPIR (Just et al. 2008; Dhillon et al. 2017), a maioria dos ensaios clínicos não confirmou esse impacto (Teff et al, 1995; Abdallah et al, 1997; Morricone et al, 2000; Ford et al, 2011; Pullicin et al, 2021). Além disso, outros estudos sugeriram que a CPIR não é geralmente um fator determinante da fome ou da resposta à glicose (Morey et al, 2016). Recentemente, uma revisão sistemática sobre as respostas da fase cefálica endócrina a estímulos alimentares concluiu que havia fracas evidências de CPIR humana e, mais importante, as evidências da existência de uma CPIR fisiologicamente relevante pareciam mínimas (Lasschuijt et al, 2020). No seu conjunto, os dados humanos não apoiam coletivamente a afirmação de que os LNCS podem afetar significativamente a secreção de insulina e os níveis de insulina no sangue, nem confirmam um efeito adverso dos LNCS na regulação do apetite ou no metabolismo da glicose (Tucker e Tan, 2017; Greyling et al, 2020; O'Connor et al, 2021; Pang et al, 2021; Zhang et al, 2023).





1

2

3

4

5

6

7

Sensibilidade à insulina

O efeito potencial dos LNCS na sensibilidade à insulina chamou a atenção principalmente após a publicação, em 2014, de uma experiência em animais e de um pequeno ensaio não-aleatorizado realizado em 7 indivíduos por Suez e seus colegas, sugerindo que doses elevadas de sacarina ao nível da Dose Diária Admissível podem contribuir para a resistência à insulina através de efeitos na microbiota intestinal (Suez *et al*, 2014). Desde então, foram realizados vários ensaios clínicos controlados em seres humanos. Alguns RCTs sugeriram um potencial efeito adverso da sucralose na sensibilidade à insulina (Lertrit *et al*, 2018; Romo-Romo *et al*, 2018; Bueno-Hernández *et al*, 2020; Romo-Romo *et al*, 2020). No entanto, num dos estudos, o efeito não foi consistente com a dose (Bueno-Hernández *et al*, 2020), e num segundo estudo foi relatado um aumento na avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina apenas 1 semana após a dose, mas não durante ou após o final da intervenção, o que representa um significado clínico desconhecido, caso exista (Romo-Romo *et al*, 2020). Em contraste, a maioria dos ensaios clínicos controlados e aleatorizados publicados não mostrou impacto de diferentes doses de LNCS, incluindo aspartame isoladamente (Maersk *et al*, 2012b; Engel *et al*, 2018; Higgins e Mattes, 2019; Ahmad *et al*, 2020a) ou em mistura com acessulfame-K (Bonnet *et al*, 2018; Kim *et al*, 2020; Orku *et al*, 2022), sacarina (Higgins e Mattes, 2019; Serrano *et al*, 2021; Orku *et al*, 2022), glicosídeos de esteviol (Higgins e Mattes, 2019) e sucralose (Higgins e Mattes, 2019; Thomson *et al*, 2019; Ahmad *et al*, 2020a; Orku *et al*, 2022) na sensibilidade à insulina. Uma meta-análise de 11 ensaios clínicos aleatórios e controlados na revisão sistemática da OMS também confirmou um efeito neutro dos LNCS no HOMA-IR, um método para avaliar a resistência à insulina (Rios-Leyvraz e Montez, 2022).





1

2

3

4

5

6

7

Microbiota intestinal

Presume-se que alguns compostos dos adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) afectam a homeostase da glicose e/ou a sensibilidade à insulina através da modulação da microbiota intestinal (Suez et al, 2014; Richardson e Frese, 2022; Suez et al, 2022). Até à data, a maior parte da investigação tem sido constituída por estudos que envolvem experiências *in vitro* e em animais e, frequentemente, os testes têm utilizado doses muito elevadas de LNCS (Lobach et al, 2019; Ruiz-Ojeda et al, 2020; Plaza-Diaz et al, 2020), limitando a relevância biológica devido às diferenças no microbioma intestinal dos roedores e às limitações na extrapolação das concentrações testadas *in vitro* para os níveis de exposição humana a partir da alimentação (Hughes et al, 2021). Alguns ensaios clínicos controlados e aleatorizados investigaram as potenciais alterações da microbiota intestinal após a exposição a diferentes tipos e doses de LNCS em seres humanos, relatando resultados contraditórios e incoerentes (Thomson et al, 2019; Ahmad et al, 2020c; Serrano et al, 2021; Méndez-García et al, 2022; Suez et al, 2022).

Três ensaios clínicos controlados e aleatorizados não encontraram nenhum impacto do aspartame (Ahmad et al, 2020c), da sacarina (Serrano et al, 2021) ou da sucralose (Thomson et al, 2019; Ahmad et al, 2020c) na microbiota intestinal e, em última análise, na homeostase da glicose ou na sensibilidade à insulina. Um ensaio clínico controlado, aleatorizado e duplamente cego em 34 indivíduos, utilizando um desenho de estudo paralelo, concluiu que o consumo de doses elevadas de sucralose durante 7 dias não alterou o controlo glicémico, a resistência à insulina ou o microbioma intestinal em indivíduos saudáveis (Thomson et al, 2019). Outro RCT de desenho cruzado em 17 participantes concluiu que o consumo diário repetido de aspartame puro ou de sucralose durante 14 dias em doses que refletem o consumo tipicamente elevado não teve qualquer impacto na composição da microbiota intestinal ou na produção de ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs), um subconjunto de ácidos gordos que são produzidos pela microbiota intestinal (Ahmad et al, 2020c). Curiosamente, um ensaio clínico randomizado em dupla ocultação, controlado por placebo e com grupos paralelos, realizado em 23 adultos, também demonstrou que o consumo de sacarina pura a níveis máximos aceitáveis durante 2 semanas não alterou a diversidade ou a composição

microbiana tanto nos seres humanos como nos ratos, nem provocou quaisquer alterações nos metabolitos fecais ou nos SCFAs (Serrano et al, 2021). Os resultados também não revelaram qualquer impacto do consumo de sacarina na tolerância à glicose. Estes resultados de Serrano et al, que utilizaram um desenho de ensaio bem controlado, contradizem os resultados de um pequeno estudo realizado por Suez et al, que não dispunha de um grupo de controlo, e sugerem que, em 4 de 7 participantes, a administração de sacarina em níveis da Dose Diária Admissível durante 1 semana induziu intolerância à glicose através da alteração da microbiota intestinal (Suez et al, 2014).

Em contrapartida, dois estudos em humanos reportaram potenciais efeitos adversos dos LNCS na microbiota intestinal (Méndez-García et al, 2022; Suez et al, 2022). Um ensaio clínico aberto, com um desenho de grupos paralelos, realizado em 40 jovens adultos, indicou que o consumo de 48 mg de sucralose durante 10 semanas induziu uma disbiose intestinal associada a níveis alterados de insulina e glicose durante um teste oral de tolerância à glicose (Méndez-García et al, 2022). No entanto, no presente estudo, a alimentação habitual não foi controlada nem bem caracterizada, pelo que quaisquer alterações registadas na microbiota intestinal poderão muito provavelmente dever-se a diferenças alimentares não registadas entre os grupos da sucralose e da água. Além disso, um RCT não cego, de grupos paralelos, que testou o impacto de quatro LNCS diferentes, água (controlo) ou glicose, consumidos durante 2 semanas em doses inferiores à Dose Diária Admissível (n=20 participantes por grupo) sugeriu que alguns LNCS podem induzir alterações glicémicas dependentes do microbioma e específicas do indivíduo (Suez et al, 2022). O último estudo realizado por Suez e seus colegas revelou um efeito significativo na composição e função do microbioma associado a uma resposta glicémica elevada nos grupos da sucralose e da sacarina, enquanto o aspartame e a estévia não tiveram qualquer impacto na glicemia, apesar de induzirem alterações distintas na função do microbioma.





1

2

3

4

5

6

7

No entanto, a alimentação dos participantes neste estudo, embora registada, também não foi totalmente controlada. De facto, está bem estabelecido que, não só a ingestão calórica e de nutrientes, mas também as diferenças no tipo de alimentos consumidos podem alterar rapidamente o microbioma intestinal humano (David et al, 2014). Por conseguinte, não se pode excluir que os aspectos da ingestão alimentar, que se sabe afectarem a microbiota intestinal mas que não foram registados neste ensaio, tenham tido um impacto nos resultados do estudo. Ao realizar estudos de intervenção nutricional para avaliar os efeitos de ingredientes que são adicionados à alimentação em pequenas quantidades, como os LNCS, o regime alimentar habitual dos sujeitos deve ser bem caracterizado e a alimentação de intervenção deve ser cuidadosamente controlada (Lobach et al, 2019). Contrariamente a estas conclusões de Suez et al (2022), numerosos ensaios clínicos e revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados e aleatorizados confirmaram consistentemente que os LNCS não têm impacto na resposta glicémica (Grotz et al, 2017; Tucker e Tan, 2017; Nichol et al, 2018; Greyling et al, 2020; Lohner et al, 2020; Rios-Leyvraz e Montez, 2022; Zhang et al, 2023).

Algumas considerações importantes precisam de ser feitas na avaliação e interpretação da investigação sobre os LNCS e a microbiota intestinal, nomeadamente, os diferentes perfis de absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME) de cada adoçante individual, e a plausibilidade biológica de como os diferentes LNCS poderiam potencialmente afetar a composição ou função da microbiota intestinal (Plaza-Diaz et al, 2020). É importante salientar que a extrapolação do efeito de um LNCS na microflora intestinal para todos os LNCS não é adequada, com base em diferenças bem documentadas na sua química, no movimento através do corpo e na quantidade de LNCS ou dos seus metabolitos que atingem a microbiota intestinal (Magnuson et al, 2016).

O aspartame é rapidamente hidrolisado e absorvido no intestino delgado e nem o aspartame como molécula intacta nem os seus metabolitos chegam ao cólon ou entram em contacto com as bactérias intestinais (EFSA, 2013). Por conseguinte, não é biologicamente plausível um efeito direto do aspartame na síntese ou função da microbiota intestinal. Do mesmo modo, é extremamente improvável que o acessulfame-K possa ter um efeito direto na microbiota

do cólon, uma vez que a concentração que atinge a microbiota intestinal é insignificante. Uma vez ingerido, o acessulfame-K é absorvido quase completamente no intestino delgado como molécula intacta e distribuído pelo sangue para os diferentes tecidos sem sofrer qualquer metabolização, sendo 99% do acessulfame-K excretado na urina e menos de 1% eliminado nas fezes (Magnuson et al, 2016). Por outro lado, a sucralose tem um nível de absorção muito baixo e praticamente não é metabolizada (Roberts et al, 2000). No entanto, embora mais de 85% da sucralose ingerida atinja a microbiota intestinal, entre 94% e 99% deste edulcorante é recuperado nas fezes sem qualquer alteração estrutural, indicando praticamente nenhum metabolismo pelas bactérias intestinais. Assim, a sucralose não parece ser um substrato para a microbiota do cólon. No que diz respeito à sacarina, após a sua ingestão, mais de 85% é absorvida como molécula intacta e não sofre metabolismo gastrointestinal (Renwick, 1985; Magnuson et al, 2016). Assim, apenas uma pequena percentagem de sacarina não absorvida é excretada nas fezes, indicando que apenas doses elevadas deste edulcorante poderiam levar a alterações na composição da população microbiana intestinal. Por último, os glicosídeos de esteviol entram no cólon como moléculas intactas e necessitam de bactérias para serem metabolizados em esteviol (Magnuson et al, 2016). No entanto, o esteviol resultante não é um substrato para a microbiota intestinal, uma vez que é resistente à degradação bacteriana, e é ainda completamente absorvido. Assim, embora os glicosídeos de esteviol interajam com a microbiota do cólon, não há indicação de que estes edulcorantes possam afetar negativamente a microbiota intestinal.





1

2

3

4

5

6

7

Embora certas doenças tenham sido associadas a uma microbiota intestinal anormal (ou seja, disbiose), todavia não é claro o que constitui um microbioma intestinal "saudável" (Fan e Pedersen, 2021). O papel da microbiota intestinal na saúde humana é atualmente uma área de investigação extensa. Há hipóteses de que certos tipos de alterações se possam traduzir num risco acrescido de determinados resultados em termos de saúde, mas, em geral, desconhece-se o significado da maioria das alterações. Também não há alterações conhecidas como biomarcadores fiáveis para o aumento do risco de excesso de peso ou de desenvolvimento de diabetes ou DCV. Também é comum haver uma grande variabilidade no perfil normal do microbioma intestinal entre um indivíduo humano e outro, o que complica ainda mais a interpretação dos resultados dos dados, mesmo dos ensaios clínicos controlados e aleatorizados (Lobach et al, 2019). Além disso, o perfil do microbioma intestinal pode mudar diariamente apenas com alterações normais no regime alimentar diário (David et al, 2014).

No seu conjunto, não há evidências claras de que os LNCS possam ter um impacto negativo na saúde através de efeitos na microbiota intestinal quando consumidos por humanos em níveis aprovados. O significado clínico das alterações da microbiota intestinal relatadas por alguns LNCS é posta em questão, uma vez que, de forma conjunta, as evidências dos ensaios clínicos controlados e aleatorizados não confirmam os efeitos adversos dos LNCS na fisiologia do hospedeiro.





1

2

3

4

5

6

7

Considerações na interpretação da investigação sobre os adoçantes sem ou de baixas calorias e a microbiota intestinal. O papel do desenho do estudo

Prof.^a Wendy Russell: É provável que uma mudança na alimentação, como a substituição de açúcares por adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS), tenha um impacto na modelação da nossa microbiota gastrointestinal. Até à data, estas alterações são maioritariamente comprovadas por ensaios de alimentação com modelos animais, existindo ainda apenas alguns estudos em seres humanos, nos quais os resultados são contraditórios (*Harrington et al, 2022*). Um estudo demonstrou que a diversidade bacteriana (mas não a abundância) diferia entre consumidores e não consumidores de aspartame e/ou acesulfame K (*Frankenfeld et al, 2015*) e outro demonstrou correlações positivas entre o consumo elevado de LNCS e várias entidades taxonómicas (*Suez et al, 2014*). Em contrapartida, três estudos de intervenção mais recentes não demonstraram qualquer efeito da sucralose e/ou do aspartame, ou da sacarina, respetivamente, no microbioma intestinal (*Thomson et al, 2019; Ahmad et al, 2020c e Serrano et al, 2021*). Há também evidências de que a heterogeneidade inter-individual pode ser um fator importante (*Suez et al, 2022*).

Embora estes resultados sejam difíceis de interpretar, é importante compreender que as alterações no microbioma não indicam necessariamente um impacto na saúde humana. Se quisermos começar a compreender o impacto dos LNCS na microbiota intestinal e, mais importante, o que isso significa para os resultados em termos de saúde, é necessário também ter em conta vários factores. Embora sejam necessários mais ensaios clínicos aleatórios e controlados bem desenhados, também precisamos de informações sobre o microbioma para além do nível do género, uma vez que a maioria dos estudos realizados até à data traçaram o perfil da microbiota utilizando apenas a sequenciação do gene 16S rRNA. Os estudos que exploram a função do microbioma, que é quase completamente desconhecida para os LNCS, serão extremamente informativos. Os estudos de intervenção que forneçam informações a nível da espécie, bem como os resultados funcionais, permitirão uma maior compreensão dos efeitos personalizados, o que é provavelmente fundamental para reconhecer o impacto dos LNCS na saúde humana.





Conclusão

1

2

3

4

5

6

7

Em suma, os adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) e os alimentos e bebidas que os contêm podem ser utilizados com segurança por pessoas que vivem com ou em risco de desenvolver diabetes ou de outras doenças cardiometabólicas, uma vez que têm um efeito neutro nos factores de risco cardiometabólico, incluindo os níveis de glicose e insulina no sangue, a pressão arterial e o perfil lipídico. A utilização de LNCS em vez de edulcorantes calóricos pode ajudar a reduzir a ingestão excessiva de açúcares e a refrear o desejo de comer algo doce sem correr o risco de um pico nos níveis de glicose no sangue, desde que outros ingredientes do alimento/bebida também não influenciem a glicose no sangue. É certo que não se deve esperar que os LNCS, por si só, tenham um efeito de redução da glicose, mas podem fazer parte de um regime alimentar globalmente saudável, com o objetivo de ajudar a reduzir o consumo excessivo de calorias e de açúcares na alimentação.





1

2

3

4

5

6

7

Referências

1. Abdallah L, Chabert M, Louis-Sylvestre J. Cephalic phase responses to sweet taste. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(3):737-43
2. Ahmad SY, Friel JK, MacKay DS. The effect of the artificial sweeteners on glucose metabolism in healthy adults: a randomized, double-blinded, crossover clinical trial. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020a;45(6):606-612
3. Ahmad SY, Friel JK, Mackay DS. Effect of sucralose and aspartame on glucose metabolism and gut hormones. *Nutr Rev.* 2020b;78(9):725-746
4. Ahmad SY, Friel J, Mackay D. The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial. *Nutrients.* 2020c;12(11):3408
5. 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-E939
6. Bonnet F, Tavenard A, Esvan M, Laviolle B, Viltard M, Lepicard EM, et al. Consumption of a Carbonated Beverage with High-Intensity Sweeteners Has No Effect on Insulin Sensitivity and Secretion in Nondiabetic Adults. *J Nutr.* 2018;148(8):1293-1299
7. British Dietetic Association (BDA). Policy Statement. The use of artificial sweeteners. Published: November 2016. Review date: November 2019. Available at: <https://www.bda.uk.com/uploads/assets/11ea5867-96eb-43df-b61f2cbe9673530d/policystatementsweetners.pdf>
8. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2184-6
9. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(5):959-64
10. Bryant C, McLaughlin J. Low calorie sweeteners: Evidence remains lacking for effects on human gut function. *Physiol Behav.* 2016;164(Pt B):482-485
11. Bueno-Hernández N, Esquivel-Velázquez M, Alcántara-Suárez R, Gómez-Arauz AY, Espinosa-Flores AJ, de León-Barrera KL, et al. Chronic sucralose consumption induces elevation of serum insulin in young healthy adults: a randomized, double blind, controlled trial. *Nutr J.* 2020;19(1):32
12. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559-63
13. Debras C, Chazelas E, Sellem L, Porcher R, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y et al. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *BMJ.* 2022;378:e071204
14. Dhillon J, Lee JY, Mattes RD. The cephalic phase insulin response to nutritive and low-calorie sweeteners in solid and beverage form. *Physiol Behav.* 2017;181:100-109
15. Diabetes UK. The use of low or no calorie sweeteners. Position Statement (Updated December 2018). Available at: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/food-nutrition-lifestyle/use-of-low-or-no-calorie-sweeteners>
16. Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med.* 2018;35(5):541-547
17. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); 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(6):2229. [26 pp.]. Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2229>
18. EFSA. European Food Safety Authority Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal.* 2013;11:3496
19. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Tolerable upper intake level for dietary sugars. *EFSA Journal.* 2022;20(2):e07074
20. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Supplement_1):S68-S96
21. Engel S, Tholstrup T, Bruun JM, Astrup A, Richelsen B, Raben A. Effect of high milk and sugar-sweetened and non-caloric soft drink intake on insulin sensitivity after 6 months in overweight and obese adults: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(3):358-366
22. 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(5):731-754
23. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55-71
24. 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(5):739-58
25. Ford HE, Peters V, Martin NM, Sleeth ML, Ghatei MA, Frost GS, et al. Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(4):508-13
26. Frankenfeld CL, Sikaroodi M, Lamb E, Shoemaker S, Gillevet PM. High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. *Ann Epidemiol.* 2015 Oct;25(10):736-42.e4
27. Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, et al. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(3):E473-9
28. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, 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. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117(10):1659-79





1

2

3

4

5

6

7

29. Freiberg A, Schubert M, Romero Starke K, Hegewald J, Seidler A. A Rapid Review on the Influence of COVID-19 Lockdown and Quarantine Measures on Modifiable Cardiovascular Risk Factors in the General Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(16):8567
30. Gallagher AM, Logue C. Biomarker approaches to assessing intakes and health impacts of sweeteners: challenges and opportunities. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(3):463-472
31. Golzan SA, Movahedian M, Haghighat N, Asbaghi O, Hekmatdoost A. Association between non-nutritive sweetener consumption and liver enzyme levels in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Rev*. 2023 Jan 9:nuac107. doi: 10.1093/nutrit/nuac107. Epub ahead of print
32. Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism*. 2004;53(1):73-6
33. 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(4):1002-1014
34. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D Jr, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;88:22-33
35. Harrington V, Lau L, Crits-Christoph A, Suez J. Interactions of Non-Nutritive Artificial Sweeteners with the Microbiome in Metabolic Syndrome. *Immunometabolism*. 2022;4(2):e220012
36. Higgins KA, Considine RV, Mattes RD. Aspartame Consumption for 12 Weeks Does Not Affect Glycemia, Appetite, or Body Weight of Healthy, Lean Adults in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2018;148(4):650-657
37. 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(5):1288-1301
38. Hughes RL, Davis CD, Lobach A, Holscher HD. An Overview of Current Knowledge of the Gut Microbiota and Low-Calorie Sweeteners. *Nutr Today*. 2021;56(3):105-113
39. 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. *BMJ*. 2015;351:h3576
40. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org>
41. Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Carson JA, Després JP, Hu FB, et al; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Low-Calorie Sweetened Beverages and Cardiometabolic Health: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(9):e126-e140
42. Just T, Pau HW, Engel U, Hummel T. Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation? *Appetite*. 2008;51(3):622-7
43. Keller A, O'Reilly EJ, Malik V, Buring JE, Andersen I, Steffen L, et al. Substitution of sugar-sweetened beverages for other beverages and the risk of developing coronary heart disease: Results from the Harvard Pooling Project of Diet and Coronary Disease. *Prev Med*. 2020 Feb;131:105970
44. Khan TA, Malik VS, Sievenpiper JL. Letter by Khan et al Regarding Article, "Artificially Sweetened Beverages and Stroke, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in the Women's Health Initiative". *Stroke*. 2019;50(6):e167-e168
45. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Consumption of a Beverage Containing Aspartame and Acesulfame K for Two Weeks Does Not Adversely Influence Glucose Metabolism in Adult Males and Females: A Randomized Crossover Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):9049
46. Lasschuijt MP, Mars M, de Graaf C, Smeets PAM. Endocrine Cephalic Phase Responses to Food Cues: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2020;11(5):1364-1383
47. Laviada-Molina H, Escobar-Duque ID, Pereyra E, Romo-Romo A, Brito-Córdova G, Carrasco-Piña E, et al. Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes sobre uso de edulcorantes no calóricos en personas con diabetes [Consensus of the Latin-American Association of Diabetes on low calorie sweeteners in persons with diabetes]. *Rev ALAD*. 2018;8:152-74
48. Lee JJ, Khan TA, McGlynn N, Malik VS, Hill JO, Leiter LA, et al. Relation of Change or Substitution of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages With Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2022;45(8):1917-1930
49. Lertrit A, Srimachai S, Saetung S, Chanprasertyothin S, Chailurkit LO, Areevut C, et al. Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2018;55-56:125-130
50. Lobach AR, Roberts A, Rowland IR. Assessing the in vivo data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota. *Food Chem Toxicol*. 2019;124:385-399
51. Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, Ferenci T, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD012885
52. Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(4):G735-9
53. Ma J, Chang J, Checklin HL, Young RL, Jones KL, Horowitz M, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on small intestinal glucose absorption in healthy human subjects. *Br J Nutr*. 2010;104(6):803-6
54. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Nutrition Intervention Evidence Reviews and Recommendations. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(10):1637-1658
55. Maersk M, Belza A, Holst JJ, Fenger-Grøn M, Pedersen SB, Astrup A, et al. Satiety scores and satiety hormone response after sucrose-sweetened soft drink compared with isocaloric semi-skimmed milk and with non-caloric soft drink: a controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2012a;66(4):523-9
56. Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr*. 2012b;95(2):283-9
57. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev*. 2016;74(11):670-689
58. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):1-14





1

2

3

4

5

6

7

59. McGlynn ND, Khan TA, Wang L, Zhang R, Chiavaroli L, Au-Yeung F, 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 Netw Open*. 2022;5(3):e222092
60. Méndez-García LA, Bueno-Hernández N, Cid-Soto MA, De León KL, Mendoza-Martínez VM, Espinosa-Flores AJ, et al. Ten-Week Sucralose Consumption Induces Gut Dysbiosis and Altered Glucose and Insulin Levels in Healthy Young Adults. *Microorganisms*. 2022;10(2):434
61. Meng Y, Li S, Khan J, Dai Z, Li C, Hu X, et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages Consumption Linked to Type 2 Diabetes, Cardiovascular Diseases, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2021;13(8):2636
62. Morey S, Shafat A, Clegg ME. Oral versus intubated feeding and the effect on glycaemic and insulinaemic responses, gastric emptying and satiety. *Appetite*. 2016;96:598-603
63. Morricone L, Bombonato M, Cattaneo AG, Enrini R, Lugari R, Zandomenighi R, et al. Food-related sensory stimuli are able to promote pancreatic polypeptide elevation without evident cephalic phase insulin secretion in human obesity. *Horm Metab Res*. 2000;32(6):240-5
64. 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*. 2021 Dec 9:1-17. doi: 10.1080/10408398.2021.2012641. Epub ahead of print
65. Mossavar-Rahmani Y, Kamensky V, Manson JE, Silver B, Rapp SR, Haring B, et al. Artificially Sweetened Beverages and Stroke, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in the Women's Health Initiative. *Stroke*. 2019;50(3):555-562
66. 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(6):796-804
67. O'Connor D, Pang M, Castelnuevo G, Finlayson G, Blaak E, Gibbons C, et al. A rational review on the effects of sweeteners and sweetness enhancers on appetite, food reward and metabolic/adiposity outcomes in adults. *Food Funct*. 2021;12(2):442-465
68. O'Hearn M, Lauren BN, Wong JB, Kim DD, Mozaffarian D. Trends and Disparities in Cardiometabolic Health Among U.S. Adults, 1999-2018. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(2):138-151
69. Onakpoya IJ, Heneghan CJ. Effect of the natural sweetener, steviol glycoside, on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(12):1575-87
70. Orku SE, Suyen G, Bas M. The effect of regular consumption of four low- or no-calorie sweeteners on glycemic response in healthy women: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2022;106:111885
71. Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The Impact of Artificial Sweeteners on Body Weight Control and Glucose Homeostasis. *Front Nutr*. 2021;7:598340
72. Pham H, Phillips LK, Jones KL. Acute Effects of Nutritive and Non-Nutritive Sweeteners on Postprandial Blood Pressure. *Nutrients*. 2019;11(8):1717
73. Plaza-Díaz J, Pastor-Villaescusa B, Rueda-Robles A, Abadía-Molina F, Ruiz-Ojeda FJ. Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. *Nutrients*. 2020;12(4):1153
74. Pullicin AJ, Glendinning JI, Lim J. Cephalic phase insulin release: A review of its mechanistic basis and variability in humans. *Physiol Behav*. 2021;239:113514
75. Pyrogianni V, La Vecchia C. Letter by Pyrogianni and La Vecchia Regarding Article, "Artificially Sweetened Beverages and Stroke, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in the Women's Health Initiative". *Stroke*. 2019;50(6):e169
76. Renwick AG. The disposition of saccharin in animals and man--a review. *Food Chem Toxicol*. 1985;23(4-5):429-35
77. Reynolds A; Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia*. 2023;66:965-985
78. Richardson IL, Frese SA. Non-nutritive sweeteners and their impacts on the gut microbiome and host physiology. *Front Nutr*. 2022;9:988144
79. Rios-Leyvraz M, Montez J. Health effects of the use of non-sugar sweeteners: a systematic review and meta-analysis. World Health Organization (WHO) 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353064> License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
80. Roberts A, Renwick AG, Sims J, Snodin DJ. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(suppl 2):S31-S41
81. Rogers PJ, 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 (Lond)*. 2021;45(3):464-478
82. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez Díaz RA, Vilchis Valentín D, Almeda-Valdes P. Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161264
83. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz RA, Brito-Córdova GX, Gómez-Velasco DV, López-Rocha MJ, et al. Non-Nutritive Sweeteners: Evidence on their Association with Metabolic Diseases and Potential Effects on Glucose Metabolism and Appetite. *Rev Invest Clin*. 2017;69(3):129-138.
84. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez-Díaz RA, Almeda-Valdes P. Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(3):485-491
85. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, López-Carrasco MG, Guillén-Pineda LE, Brito-Córdova GX, Gómez-Díaz RA, et al. Sucralose Consumption over 2 Weeks in Healthy Subjects Does Not Modify Fasting Plasma Concentrations of Appetite-Regulating Hormones: A Randomized Clinical Trial. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(8):1295-1304
86. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S31-S48
87. Serrano J, Smith KR, Crouch AL, Sharma V, Yi F, Vargova V, et al. High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. *Microbiome*. 2021;9(1):11
88. Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Nutrition Therapy. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S64-S79





1

2

3

4

5

6

7

89. Steinert RE, Frey F, Töpfer A, Drewe J, Beglinger C. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr.* 2011;105(9):1320-8
90. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaïss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014;514(7521):181-6
91. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, Mor U, Dori-Bachash M, Federici S, et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell.* 2022;185(18):3307-3328.e19
92. Sylvestsky AC, Brown RJ, Blau JE, Walter M, Rother KI. Hormonal responses to non-nutritive sweeteners in water and diet soda. *Nutr Metab (Lond).* 2016;13:71
93. Teff KL, Devine J, Engelman K. Sweet taste: effect on cephalic phase insulin release in men. *Physiol Behav.* 1995;57(6):1089-95
94. Temizkan S, Deyneli O, Yasar M, Arpa M, Gunes M, Yazici D, et al. Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(2):162-6
95. Thomson P, Santibañez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *Br J Nutr.* 2019;122(8):856-862
96. Toews I, Lohner S, Küllenberg 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
97. Tucker RM, Tan SY. Do non-nutritive sweeteners influence acute glucose homeostasis in humans? A systematic review. *Physiol Behav.* 2017;182:17-26
98. U.S. Department of Agriculture (USDA) and U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition. December 2020. Available at: <https://www.dietaryguidelines.gov>
99. Vincent GE, Jay SM, Sargent C, Vandelanotte C, Ridgers ND, Ferguson SA. Improving Cardiometabolic Health with Diet, Physical Activity, and Breaking Up Sitting: What about Sleep? *Front Physiol.* 2017;8:865
100. World Health Organization (WHO) Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/
101. World Health Organization (WHO). Healthy diet. 29 April 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (Accessed 21 November 2022)
102. WHO (World Health Organization). Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
103. World Heart Federation (WHF). World Health Observatory. Trends in cardiovascular disease. 2019. Available at: <https://worldheartobservatory.org/trends/> (Accessed 21 November 2022)
104. Wu T, Zhao BR, Bound MJ, Checklin HL, Bellon M, Little TJ, et al. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(1):78-83
105. Wu T, Bound MJ, Standfield SD, Bellon M, Young RL, Jones KL, et al. Artificial sweeteners have no effect on gastric emptying, glucagon-like peptide-1, or glycemia after oral glucose in healthy humans. *Diabetes Care.* 2013;36(12):e202-3
106. Zhang R, Noronha JC, Khan TA, McGlynn N, Back S, Grant SM, et al. The Effect of Non-Nutritive Sweetened Beverages on Postprandial Glycemic and Endocrine Responses: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023;15(4):1050

