



I dolcificanti con poche/senza calorie e il microbiota intestinale umano

SINTESI

Gli studi controllati randomizzati sull'uomo non mostrano nessun effetto significativo dei dolcificanti con poche/senza calorie sul microbiota intestinale, quando consumati ai livelli approvati.

Tra i fattori chiave da considerare nella valutazione della ricerca figurano le differenze nel destino metabolico di ciascun dolcificante, il disegno dello studio, il controllo della dieta, le dosi testate e le metodologie analitiche.



Il microbiota intestinale umano è un ecosistema complesso di trillioni di microrganismi residenti nel tratto intestinale, tra cui batteri, virus e alcuni eucarioti. Due phyla predominanti, *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, rappresentano oltre il 90% della popolazione microbica totale.¹

Questi microrganismi contribuiscono a funzioni fisiologiche essenziali, tra cui la digestione di substrati altrimenti indigeribili, la sintesi di metaboliti essenziali (ad esempio acidi grassi a catena corta [SCFA]), la regolazione del sistema immunitario e la protezione contro i patogeni. Svolgono inoltre un ruolo importante nei processi metabolici, endocrini e neurocomportamentali.¹

Sebbene alterazioni nella composizione e nella diversità microbica — comunemente definite *disbiosi* — siano state associate a condizioni come obesità, insulino-resistenza e altre malattie metaboliche, non esiste un consenso su cosa costituisca un microbioma intestinale "sano", a causa dell'elevata variabilità interindividuale e della sua reattività ai fattori ambientali.¹

I termini "microbioma" e "microbiota" sono spesso usati in modo intercambiabile a causa della mancanza di definizioni condivise. Il **microbiota** intestinale si riferisce ai microrganismi presenti nell'apparato digerente, mentre il **microbioma** intestinale rappresenta un'entità più complessa che include i microrganismi stessi, i loro geni, le loro funzioni e l'ambiente complessivo che creano.¹



Dieta e microbioma intestinale umano

La dieta è uno dei fattori più importanti e modificabili che influenzano la composizione e la funzione del microbioma intestinale. Le abitudini alimentari possono alterare rapidamente e significativamente la diversità e l'abbondanza microbica, influenzando la produzione di metaboliti che incidono a loro volta sulla fisiologia dell'ospite. Le interazioni dieta-microbioma sono altamente individualizzate e influenzate da molteplici fattori, tra cui la genetica dell'ospite, l'età, la composizione basale del microbiota, la dieta abituale, l'uso di farmaci e l'esposizione all'ambiente esterno.²

I dolcificanti con poche/senza calorie influenzano il microbioma intestinale?

Le evidenze derivanti da studi controllati randomizzati sull'uomo sono in crescita e, in generale, indicano che non vi è alcun effetto chiaro dei diversi tipi e dosi di dolcificanti con poche/senza calorie (LNCS secondo la sigla in inglese) sul microbiota intestinale quando consumati entro i livelli della Dose Giornaliera Ammissibile (DGA).³⁻⁶

Al contrario, gran parte delle evidenze che suggeriscono effetti metabolici mediati dal microbiota deriva da studi *in vitro* e su animali, che spesso utilizzano dosi irrealisticamente elevate o modelli con limitata rilevanza per l'uomo. Ad esempio, le differenze tra il microbioma intestinale dei roditori e quello umano limitano la rilevanza biologica dei risultati ottenuti negli studi sugli animali.^{1,3-6}

Evidenze da studi sull'uomo

I primi studi osservazionali e uno studio pilota sull'uomo hanno suggerito un possibile legame tra consumo di LNCS, disbiosi e intolleranza al glucosio.⁷ Tuttavia, i successivi studi controllati randomizzati (RCT secondo la sigla inglese) generalmente non mostrano cambiamenti significativi o clinicamente rilevanti nella composizione del microbioma intestinale o nei livelli fecali di SCFA dopo consumo di dolcificanti come aspartame, saccarina, sucralosio e stevia entro la DGA.⁸⁻¹² Al contrario, due RCT hanno suggerito che alcuni dolcificanti, principalmente saccarina e sucralosio, potrebbero compromettere la tolleranza al glucosio inducendo disbiosi.^{13,14} Tuttavia, gli effetti avversi sulla regolazione glicemica non sono supportati da evidenze più ampie: revisioni sistematiche di numerosi RCT mostrano costantemente l'assenza di effetti dei dolcificanti con poche/senza calorie sulle risposte glicemiche o insulinemiche.^{15,16}

In particolare, il più ampio, lungo e realistico studio clinico randomizzato condotto fino ad oggi (341 adulti in sovrappeso o obesi) ha rilevato che i partecipanti che consumavano una varietà di alimenti e bevande contenenti LNCS nell'ambito di una dieta di mantenimento del peso per un anno presentavano una composizione microbica più favorevole rispetto ai non consumatori.¹⁷ Questo studio multicentrico europeo ha anche riportato una maggiore abbondanza di taxa batterici associati alla produzione di SCFA e metano, insieme a un miglior mantenimento della perdita di peso nel gruppo che consumava LNCS. Allo stesso modo, un recente studio pragmatico su 80 partecipanti con obesità ha rilevato che la sostituzione delle bevande zuccherate con bevande con LNCS o acqua per quattro settimane non ha alterato la composizione del microbiota intestinale.¹⁸

La variabilità dei risultati tra studi può essere dovuta a differenze nella progettazione degli studi stessi, nella composizione iniziale del microbiota e nella risposta individuale alla dieta. Sono necessari ulteriori studi clinici ben progettati e a lungo termine. È fondamentale migliorare il rigore della progettazione della ricerca in questo campo. Sono necessari ulteriori studi clinici a lungo termine, ben progettati e con un attento controllo dietetico, per comprendere meglio i potenziali effetti dei diversi dolcificanti sul microbiota intestinale.¹⁻⁶

Le evidenze attuali non supportano l'ipotesi che i dolcificanti con poche/senza calorie possano influenzare negativamente la salute umana attraverso effetti sul microbioma intestinale, quando consumati ai livelli approvati.

Considerazioni importanti nell'interpretazione della ricerca

Nel valutare la ricerca sui dolcificanti con poche/senza calorie e il microbiota intestinale, bisogna considerare diversi fattori come le differenze nell'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME) tra i singoli dolcificanti, nonché la plausibilità biologica della loro interazione con i microbi intestinali.¹⁹

È importante sottolineare che i risultati ottenuti per un dolcificante non possono essere generalizzati ad altri, a causa delle ben documentate differenze nella loro struttura chimica e nel loro destino metabolico.²⁰

Ad esempio:

- **Aspartame:** viene rapidamente idrolizzato e assorbito nell'intestino tenue. Né il composto intatto né i suoi metaboliti raggiungono il colon; pertanto, un effetto diretto dell'aspartame sul microbiota intestinale non è biologicamente plausibile.
- **Acesulfame-K:** viene assorbito quasi completamente ed escreto immutato nelle urine, con meno dell'1% eliminato nelle feci. Pertanto, la sua interazione con il microbiota intestinale è probabilmente trascurabile, poiché la concentrazione che raggiunge il microbiota intestinale è estremamente bassa.
- **Saccarina:** viene assorbita in gran parte (>85%) senza subire metabolismo gastrointestinale, il che significa che solo piccole quantità raggiungono il colon. Pertanto, solo dosi molto elevate di questo dolcificante potrebbero causare alterazioni nella composizione della flora microbica intestinale.
- **Sucralosio:** viene scarsamente assorbito ed espulso in gran parte immutato nelle feci. Sebbene raggiunga il colon, non viene metabolizzato dai batteri intestinali ed è improbabile che agisca come substrato microbico.
- **Glicosidi steviolici:** raggiungono il colon e vengono metabolizzati in steviolo dai batteri intestinali. Tuttavia, lo steviolo stesso non viene ulteriormente degradato e viene completamente assorbito, il che indica l'assenza di effetti avversi sul microbiota intestinale.

Riferimenti:

1. FAO. 2025. State of research on the interactions between food additives, the gut microbiome and the host – A food safety perspective. Food Safety and Quality Series, No. 22. Rome. <https://doi.org/10.4060/cd5128en>
2. Lotankar M, Houutu N, Mokkal K, Laitinen K. Diet-Gut Microbiota Relations: Critical Appraisal of Evidence From Studies Using Metagenomics. *Nutr Rev.* 2025 Jul 1;83(7):e1917-e1938.
3. Lobach AR, Roberts A, Rowland IR. Assessing the in vivo data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota. *Food Chem Toxicol.* 2019 Feb;124:385-399.
4. 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.
5. Gauthier E, Milagro FI, Navas-Carretero S. Effect of low- and non-calorie sweeteners on the gut microbiota: A review of clinical trials and cross-sectional studies. *Nutrition.* 2024;117:112237.
6. Stevenpiper JL, Purkayastha S, Grotz VL, et al. Dietary Guidance, Sensory, Health and Safety Considerations When Choosing Low and No-Calorie Sweeteners. *Nutrients.* 2025;17(5):793.
7. Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014;514(7521):181-6.
8. Serrano J, Smith KR, Crouch AL, 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.
9. 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.
10. 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.* 2020;12(11):3408.
11. Kwok D, Scott C, Strom N, et al. Comparison of a Daily Steviol Glycoside Beverage compared with a Sucrose Beverage for Four Weeks on Gut Microbiome in Healthy Adults. *J Nutr.* 2024;154(4):1298-1308.
12. Singh G, McBain AJ, McLaughlin JT, Stamatakis NS. Consumption of the Non-Nutritive Sweetener Stevia for 12 Weeks Does Not Alter the Composition of the Human Gut Microbiota. *Nutrients.* 2024;16(2):296.
13. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell.* 2022;185(18):3307-3328.e19.
14. Romo-Romo A, Sánchez-Tapia M, López-Carrasco MG, et al. Sucralose consumption modifies glucose homeostasis, gut microbiota, Curli protein, and related metabolites in healthy individuals: A randomized placebo-controlled, triple-blind trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2025;69:733-744.
15. 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.
16. Zhang R, Noronha JC, Khan TA, 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.
17. Pang MD, Kjølbæk L, Bastings JJA, et al. Effect of sweeteners and sweetness enhancers on weight management and gut microbiota composition in individuals with overweight or obesity: the SWEET study. *Nat Metab.* 2025;7(10):2083-2098.
18. Ayoub-Charette S, McGlynn N, Lee D, et al. Non-nutritive-Sweetened Beverages Are Similar to Water in SSBs Reduction: Strategies to Oppose Sugars With Non-nutritive Sweeteners or Water (STOP Sugars NOW) Trial. *Curr Dev Nutr.* 2025;9(Suppl.2):106172.
19. Plaza-Diaz 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.
20. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev.* 2016;74(11):670-689.