



**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΤΡΟΦΙΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗ & ΥΓΕΙΑ**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Χρήση των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες στη διαχείριση βάρους
και στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο: Συστηματική ανασκόπηση
βιβλιογραφίας

Αναστασία Ι. Κάρκουλα

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Καλλιόπη Άννα Πούλια, Επίκουρη Καθηγήτρια ΓΠΑ

**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Χρήση των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες στη διαχείριση βάρους
και στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο: Συστηματική ανασκόπηση
βιβλιογραφίας

“Use of non-nutritive sweeteners in weight control
and cardiometabolic risk: Systematic literature review”

Αναστασία Ι. Κάρκουλα

Εξεταστική Επιτροπή:

Καλλιόπη Άννα Πούλια, Επίκουρη Καθηγήτρια ΓΠΑ (επιβλέπουσα)

Αιμιλία Παπακωνσταντίνου, Επίκουρη Καθηγήτρια ΓΠΑ

Καλλιόπη Ζαφειρένια Καράντζη, Επίκουρη Καθηγήτρια ΓΠΑ

Χρήση των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες στη διαχείριση βάρους και στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο

ΠΜΣ Τρόφιμα Διατροφή & Υγεία

Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων & Διατροφής του Ανθρώπου

Περίληψη

Υπόβαθρο: Η παχυσαρκία συνιστά ένα ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, ενώ ο καρδιομεταβολικός κίνδυνος αποτελεί ένα επίσης σημαντικό πρόβλημα, δεδομένου ότι αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης αγγειακών επεισοδίων ή διαβήτη. Κοινό στοιχείο και των δύο αυτών προβλημάτων είναι πως συνδέονται με τις διατροφικές πρακτικές. Τα γλυκαντικά χωρίς θερμίδες ενδεχομένως να συμβάλλουν στην διαχείριση των δύο αυτών προβληματικών καταστάσεων.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες στο σωματικό βάρος και στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο.

Μεθοδολογία: Η παρούσα μελέτη συνιστά μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Ειδικότερα, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση ερευνών στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Google Scholar και Scopus χωρίς να τεθούν συγκεκριμένα χρονικά κριτήρια, με στόχο τη συμπερίληψη όσο το δυνατόν περισσότερων μελετών. Ο συνδυασμός που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο παρακάτω: ("cardiometabolic risk" OR "cardiometabolic health" OR CMR OR body-weight OR "glycemic response" OR "glycose tolerance" OR BMI OR obesity OR overweight) AND ("Non-nutritive sweeteners" OR NNS OR saccharin OR acesulfame-k OR sucralose OR "sugar alcohol*" OR stevia). Η ροή πληροφοριών από την αρχική αναζήτηση ως και τον εντοπισμό των μελετών πραγματοποιήθηκε με βάση τις αρχές και τα κριτήρια του PRISMA Statement. Η αξιολόγηση των μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση έλαβε χώρα μέσω της κλίμακας Newcastle-Ottawa Scale (NOS), μιας κλίμακας εξέτασης της μεθοδολογικής ποιότητας δημοσιευμένων μελετών με εύρος από 0-8.

Αποτελέσματα: Από τις 381 μελέτες των οποίων το πλήρες κείμενο εξετάστηκε, 151 δεν ήταν πρωτογενείς έρευνες, 45 δεν αξιολογούσαν τη χρήση οποιουδήποτε γλυκαντικού χωρίς θερμίδες ως ανεξάρτητη μεταβλητή και 169 δεν αξιολογούσαν το σωματικό βάρος ή τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο ως εξαρτημένη μεταβλητή. Κατά συνέπεια, στο τελικό στάδιο έμειναν 16 μελέτες, οι οποίες και εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Η μεθοδολογική αξιοπιστία των ερευνών ήταν αρκετά υψηλή: μια μελέτη έλαβε 3 στην κλίμακα NOS, έντεκα μελέτες 5, τρεις μελέτες 7 και μία μελέτη 6. Έξι έρευνες εξέτασαν την επίδραση στο δείκτη μάζας σώματος, με τις τέσσερις από αυτές τις μελέτες να καταλήγουν σε μια ευεργετική επίδραση των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες. Από τις τρεις μελέτες που εξέτασαν την άμεση επίδραση στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο, οι δύο μόνο οδήγησαν σε σχετικές ευεργετικές επιδράσεις. Παρομοίως, οι υπόλοιπες έρευνες εξέτασαν την επίδραση των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες σε μετρήσεις σχετικές με το διαβήτη, καταλήγοντας σε μη ευεργετικές επιδράσεις.

Συμπεράσματα: Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων των επιμέρους ερευνών που εξετάστηκαν, η αδυναμία ελέγχου των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες και η ημερομηνία διεξαγωγής ορισμένων ερευνών που συμπεριελήφθησαν καταδεικνύουν την αναγκαιότητα περαιτέρω έρευνας για τη

διερεύνηση της επίδρασης των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες στην παχυσαρκία και στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Οι μέχρι στιγμής διαπιστώσεις είναι ενθαρρυντικές και προκύπτουν από τις μελέτες με την υψηλότερη μεθοδολογική αξιοπιστία, υπαγορεύοντας ωστόσο την αναγκαιότητα περαιτέρω έρευνας για την κατάληξη σε πληρέστερες προτάσεις για τη δημόσια υγεία.

Επιστημονική περιοχή : Διατροφή

Λέξεις κλειδιά: ασπαρτάμη, γλυκαντικά χωρίς θερμίδες, καρδιομεταβολικός κίνδυνος, Στέβια, παχυσαρκία

Use of non-nutritive sweeteners in weight control and in the cardiometabolic risk

MSc Food Health & Nutrition

Department of Food Science & Human Nutrition

Abstract

Background: Obesity is a particularly important public health problem, and cardiometabolic risk is also an important problem as it increases the likelihood of developing vascular events or diabetes. What both of these problems have in common is that they are linked to dietary practices. Calorie-free sweeteners may help to manage both of these problems.

Aim: The aim of this study was to examine the effect of non-nutritive sweeteners (NNS) on body weight and cardiometabolic risk.

Methodology: This study constitutes a systematic review of the literature. In particular, a search of studies in the Pubmed, Google Scholar and Scopus databases was performed without setting specific time criteria, with the aim of including as many studies as possible. The combination used was the following: ('cardiometabolic risk' OR 'cardiometabolic health' OR CMR OR body-weight OR 'glycemic response' OR 'glycose tolerance' OR BMI OR obesity OR overweight) AND ('Non-nutritive sweeteners' OR NNS OR saccharin OR acesulfame-k OR sucralose OR 'sugar alcohol*' OR stevia). The flow of information from the initial search to the identification of studies was based on the principles and criteria of the PRISMA Statement. The assessment of the studies included in the systematic review was performed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS), a scale for examining the methodological quality of published studies with a range of 0-8.

Results: Of the 381 studies whose full text was reviewed, 151 were not primary studies, 45 did not assess the use of any calorie-free sweetener as an independent variable, and 169 did not assess body weight or cardiometabolic risk as a dependent variable. Consequently, 16 studies remained at the final stage and were included in the systematic review. The methodological reliability of the studies was quite high: one study scored 3 on the NOS scale, eleven studies scored 5, and four studies scored 7. Five studies examined the effect on body mass index, with only three studies concluding a beneficial effect of calorie-free sweeteners. Of the three studies that examined the effect on cardiometabolic risk, only two resulted in relevant beneficial effects. The remaining studies examined the effect of calorie-free sweeteners on diabetes-related measures, concluding overall in non-beneficial effects.

Conclusions: The inconsistency between the individual studies reviewed, the inability to control the long-term effects and the date some of the included surveys were conducted, point to the need for further research to investigate the effect of calorie-free sweeteners on obesity and cardiometabolic risk. The findings so far are encouraging and result from the studies with the highest methodological reliability, however, dictating the need for further research to arrive at more complete public health recommendations.

Scientific area: Nutrition

Key-words: aspartame, cardiometabolic risk, non-nutritive sweeteners, obesity, stevia

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	3
Abstract	5
1. Εισαγωγή.....	7
2. Γενικό Μέρος.....	10
2.1 Τα γλυκαντικά χωρίς θερμίδες.....	10
2.1.1 Σακχαρίνη.....	10
2.1.2 Ακεσουλφάμη-Κ	12
2.1.3 Σουκραλόζη.....	13
2.1.4 Αλκοόλες ζάχαρης.....	16
2.1.5 Στέβια.....	17
2.2 Παχυσαρκία και ανθρώπινη υγεία	19
2.2.1 Η έκταση του προβλήματος.....	19
2.2.2 Αίτια ανάπτυξης της παχυσαρκίας.....	24
2.2.3 Οι επιδράσεις της παχυσαρκίας στην ανθρώπινη υγεία	25
2.3 Ο καρδιομεταβολικός κίνδυνος.....	27
3. Ειδικό Μέρος.....	32
3.1 Σχεδιασμός μελέτης	32
3.2 Αναζήτηση ερευνών.....	32
3.3 Επιλογή ερευνών.....	33
3.4 Εξαγωγή δεδομένων	33
3.5 Αξιολόγηση μελετών.....	33
4.1 Μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση.....	34
4.2 Συνοπτική επισκόπηση των μελετών	36
4.3 Μεθοδολογική αξιοπιστία	56
5. Συζήτηση	59
Συμπεράσματα	60
Βιβλιογραφία.....	62

Με την άδεια μου, η παρούσα εργασία ελέγχθηκε από την Εξεταστική Επιτροπή μέσα από λογισμικό ανίχνευσης λογοκλοπής που διαθέτει το ΓΠΑ και διασταυρώθηκε η εγκυρότητα και η πρωτοτυπία της.

1. Εισαγωγή

Δίχως αμφιβολία, ο 20^{ος} αιώνας συνιστά έναν αιώνα καταλυτικής μεταβολής στο προφίλ της Δημόσιας Υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο, αφού τα μεταδιδόμενα νοσήματα τέθηκαν υπό έλεγχο και αναδύθηκε η κυρίαρχη απειλή των μη μεταδιδόμενων νοσημάτων (Grover & Joshi, 2015). Η πανδημία COVID-19 έχει επί του παρόντος οδηγήσει σε αντιστροφή αυτής της τάσης, αν και είναι σχεδόν βέβαιο πως τα χρόνια νοσήματα θα συνεχίσουν να βρίσκονται στο επίκεντρο της δημόσιας υγείας και κατά τον 21^ο αιώνα (Schwab & Malleret, 2020).

Δεδομένου ότι οι επιστήμες υγείας είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με τον θετικισμό, δίνεται ιδιαίτερη βαρύτητα στην πρόβλεψη μελλοντικών εκβάσεων βάσει της γνώσης που έχει ως τώρα αποκτηθεί. Στη διαχείριση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, κεντρικό ρόλο έχει προς αυτή την κατεύθυνση η εκτίμηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου (cardiometaabolic risk -CMR), ο οποίος αποτυπώνει το ρίσκο ανάπτυξης σχετικής νοσηρότητας στο μέλλον (Drozd et al., 2021).

Η μεταβολή της ανθρώπινης υγείας παρατηρείται ταυτόχρονα με την ευρύτερη κοινωνική και τεχνολογική πρόοδο. Η πρόοδος της τεχνολογίας τροφίμων έχει οδηγήσει πλέον σε δυνατότητα νέων διατροφικών επιλογών, που δεν υπήρχαν κατά το παρελθόν. Μεταξύ αυτών, μία ιδιαίτερα δημοφιλής προσέγγιση είναι η χρήση γλυκαντικών χωρίς θερμίδες, τα οποία θα μπορούσαν να συνδέονται με καλύτερη διαχείριση βάρους και περιορισμό του CMR (Chiang et al., 2023). Ωστόσο, οι σχετικές αυτές επιδράσεις δεν έχουν ως τώρα εξεταστεί εις βάθος από τη σχετική έρευνα.

Με βάση τα ανωτέρω, η συγκεκριμένη μελέτη εξετάζει την επίδραση των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες στο σωματικό βάρος και στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Η μελέτη βασίζεται σε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η οποία συνιστά μία ενδεδειγμένη ερευνητική προσέγγιση όταν επιδιώκεται η απάντηση ξεκάθαρα διαμορφωμένων ερευνητικών ερωτημάτων που αφορούν την κλινική πρακτική (Rys et al., 2009). Συνεπώς, στη συγκεκριμένη μελέτη θέτονται τα τρία ακόλουθα ερωτήματα:

- 1) Ποια η επίδραση των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες στο σωματικό βάρος;
- 2) Ποια η επίδραση των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο;
- 3) Ποια η επίδραση των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες στις σχετικές με το σακχαρώδη διαβήτη παραμέτρους;

Η έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε μάλιστα σε μια περίοδο αυξημένου ενδιαφέροντος για τα γλυκαντικά χωρίς θερμίδες. Πρόσφατα, ο ΠΟΥ (14.07.2023) ταξινόμησε την ασπαρτάμη ως «πιθανώς καρκινογόνα» για τον άνθρωπο, σε περίπτωση κατανάλωσης σε μη ασφαλείς ποσότητες. Όπως επισημαίνεται στην ανακοίνωση του ΠΟΥ, τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν λαμβάνοντας υπόψιν την διαθέσιμη επιστημονική βιβλιογραφία, δεν απαιτούν την μεταβολή της συνιστώμενης ημερησίας δόση κάνοντας σαφή την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της καρκινογόνου δράσης. Συνεπώς, είναι αναγκαία η απάντηση των ανωτέρω ερευνητικών ερωτημάτων, στο πλαίσιο μιας ευρύτερης προσπάθειας στάθμισης του οφέλους και της ενδεχόμενης βλάβης από τη χρήση γλυκαντικών χωρίς θερμίδες.

Ως προς τη διάρθρωση της μελέτης, αυτή υποδιαιρείται σε δύο κεντρικά μέρη, στο Γενικό Μέρος της έρευνας και στο Ειδικό. Στο Γενικό Μέρος της έρευνας, πραγματοποιείται βιβλιογραφική ανασκόπηση επί των εννοιών που εξετάζονται στο Ειδικό Μέρος. Το πρώτο υποκεφάλαιο αφορά επομένως τα γλυκαντικά χωρίς θερμίδες, εστιάζοντας συγκεκριμένα στη σακχαρίνη, στην ακεσουλφάμη-K, στη σουκραλόζη, στις αλκοόλες ζάχαρης και στη στέβια. Εν συνεχεία, ακολουθεί ένα δεύτερο υποκεφάλαιο σχετικά με την παχυσαρκία και την ανθρώπινη υγεία. Στο υποκεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται δεδομένα για την έκταση του προβλήματος και για τα αίτια ανάπτυξης της παχυσαρκίας. Επίσης, επισημαίνονται οι αρνητικές επιδράσεις που αυτή συνεπάγεται στην ανθρώπινη υγεία. Τέλος, στο τρίτο υποκεφάλαιο του Γενικού Μέρους αναλύεται η έννοια του καρδιομεταβολικό κινδύνου.

Στο Ειδικό Μέρος της μελέτης, παρουσιάζεται ο σχεδιασμός της έρευνας, ο τρόπος αναζήτησης ερευνών, τα κριτήρια επιλογής αυτών και τα δεδομένα τα οποία αξιοποιήθηκαν από τις έρευνες για να απαντηθούν τα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν. Ακολούθως, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας και πραγματοποιείται συζήτηση επί αυτών, επιχειρώντας την κατάληξη σε σχετικές θεωρητικές αποδόσεις, την πραγματοποίηση προτάσεων για την κλινική πρακτική και τη μελλοντική έρευνα, αλλά και την

επισήμανση των περιορισμών της μελέτης. Τέλος, μέσω του σκέλους των συμπερασμάτων επιχειρείται η κατάληξη σε μία ευρύτερη συμπερασματολογία μέσα από τη μελέτη που πραγματοποιήθηκε.

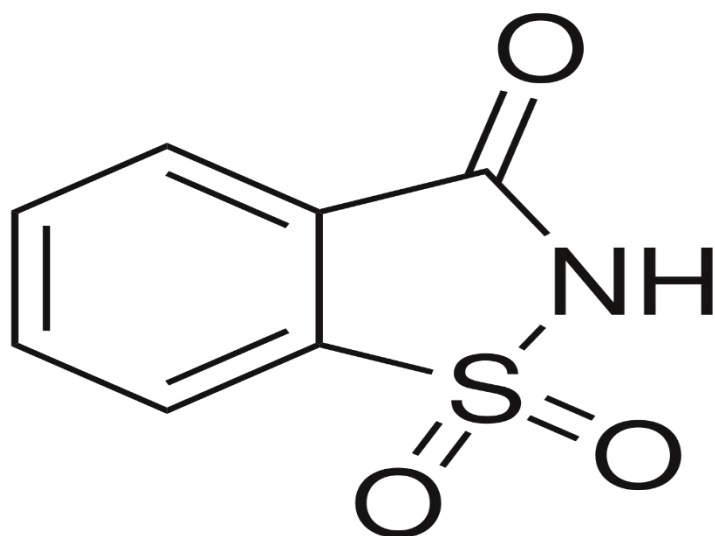
2. Γενικό Μέρος

2.1 Τα γλυκαντικά χωρίς θερμίδες

2.1.1 Σακχαρίνη

Η σακχαρίνη κυκλοφορεί στην αγορά για περισσότερα από 100 χρόνια και είναι το παλαιότερο γλυκαντικό χωρίς θερμίδες (Non-Nutritive Sweetener/NNS). Ανακαλύφθηκε από τους Remsen και Fahlberg στο Πανεπιστήμιο John Hopkins το 1879 (Gümüş et al., 2022). Αυτό το μη θερμιδικό γλυκαντικό είναι 200 έως 700 φορές πιο γλυκό από τη ζάχαρη. Διατίθεται στην αγορά με τις εμπορικές ονομασίες Sweet'N Low®, Sugar Twin® και Necta Sweet®. Στη βιομηχανία τροφίμων, χρησιμοποιείται συνήθως σε αναψυκτικά, αρτοσκευάσματα, μαρμελάδες, κονσερβοποιημένα φρούτα, καραμέλες, σάλτσες σαλάτας, γαρνιτούρες γλυκών και τσίγλες. Χρησιμοποιείται επίσης σε άλλα προϊόντα, όπως οδοντόκρεμα, λιπ γκλος, στοματικό διάλυμα, βιταμίνες και φαρμακευτικά προϊόντα. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της ζαχαρίνης είναι ότι η γλυκαντική της δύναμη δεν μειώνεται όταν θερμαίνεται, γεγονός που την καθιστά εξαιρετική ως πρόσθετο σε προϊόντα χαμηλών θερμίδων και χωρίς ζάχαρη. Η σακχαρίνη δεν μεταβολίζεται στο γαστρεντερικό σύστημα και επομένως δεν επηρεάζει τα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα, γεγονός που καθιστά τη σακχαρίνη ένα βιώσιμο υποκατάστατο ζάχαρης για ασθενείς με διαβήτη (Mousumi & Sarkar, 2011).

Εικόνα 1. Ο χημικός τύπος της σακχαρίνης



Η ημερήσια πρόσληψη ενέργειας (Acceptable Daily Intake/ADI) για τη σακχαρίνη ορίζεται σε 5 mg/ kg σωματικού βάρους ανά ημέρα για ενήλικες και παιδιά. Αυτή η ADI σημαίνει επίσης ότι κάποιος μπορεί να καταναλώνει με ασφάλεια 8,5 μερίδες γλυκαντικών σε δισκία σχεδόν καθημερινά κατά τη διάρκεια της ζωής του. Φαίνεται εξαιρετικά απίθανο ότι οποιοσδήποτε πληθυσμός θα ξεπερνούσε την ADI για τόσο έντονα γλυκαντικά, δεδομένου ότι ο μέσος χρήστης της σακχαρίνης καταναλώνει λιγότερο από 1 ουγγιά του γλυκαντικού κάθε χρόνο (Touyz, 2011). Σε μια βελγική μελέτη, δεν διαπιστώθηκε κίνδυνος υπέρβασης των ADI που έχουν καθοριστεί για τη σακχαρίνη και άλλα παρόμοια γλυκαντικά σε άτομα ηλικίας άνω των 15 ετών (Hunvaere et al., 2012). Ωστόσο, μια έρευνα σχετικά με το πρότυπο χρήσης της σακχαρίνης σε βρώσιμα προϊόντα στην Ινδία διαπίστωσε ότι σε όλες τις ηλικιακές ομάδες η κατανάλωση υπερβαίνει την ADI, με την πιο επιρρεπή ομάδα να είναι η ηλικιακή ομάδα 6 έως 10 ετών, η οποία υπερέβη την ADI κατά 54%. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη έρευνα, η πρόσληψη τροφίμων που περιέχουν σακχαρίνη είναι υψηλή στην Ινδία, καθώς είναι η φθηνότερη και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη γλυκαντική ουσία NNS (Tripathi et al., 2006).

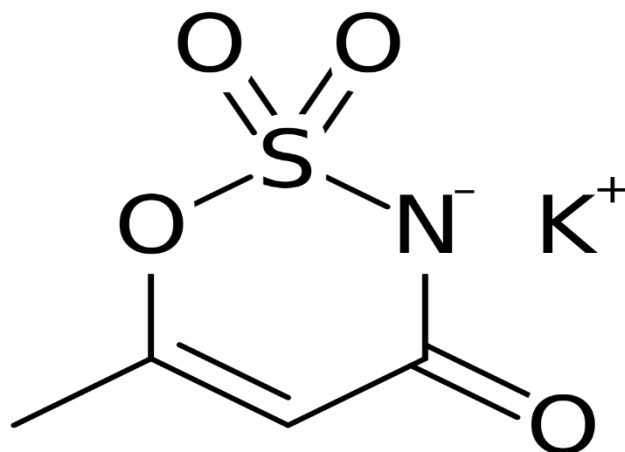
Από την εισαγωγή της στην αγορά έως και σήμερα, η σακχαρίνη έχει ερευνηθεί εκτενώς για να προσδιοριστεί το καρκινογόνο δυναμικό της. Μελέτες στις δεκαετίες του 1970 και 1980 ανέφεραν καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις σακχαρίνης, γεγονός που ώθησε την Food and Drug Administration (FDA) το 1981 να εκδώσει εντολή ώστε τα προϊόντα που περιέχουν σακχαρίνη να φέρουν προειδοποιητική ετικέτα σχετικά με το δυναμικό της ως καρκινογόνου ουσίας για τον άνθρωπο (Das & Chakraborty, 2018). Ωστόσο, αργότερα διαπιστώθηκε ότι οι μηχανισμοί πρόκλησης καρκίνου στα τρωκτικά δεν είναι ίδιοι με τους αντίστοιχους μηχανισμούς καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Επιπλέον, κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν έκτοτε δεν έδειξαν καμία συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης σακχαρίνης και του καρκίνου στον άνθρωπο (Gallus et al., 2007). Ως αποτέλεσμα, το 2000, η σακχαρίνη διαγράφηκε από την Εθνική Έκθεση Τοξικολογίας για τις καρκινογόνες ουσίες και οι ετικέτες δεν χρειάζεται πλέον να αναγράφουν τη σχετική προειδοποίηση (Das & Chakraborty, 2018). Μετέπειτα έρευνες επιβεβαίωσαν την απουσία καρκινογενητικών επιδράσεων. Για παράδειγμα, μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων στην Ιταλία εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ της σακχαρίνης και άλλων NNS και των καρκίνων του στομάχου, του παγκρέατος και του ενδομητρίου

μεταξύ 1991 και 2004. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η κατανάλωση γλυκαντικών ουσιών NNS, όπως η σακχαρίνη και η ασπαρτάμη, δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασιών (Bosetti et al., 2009).

2.1.2 Ακεσουλφάμη-K

Η ακεσουλφάμη-K ανακαλύφθηκε το 1967 από τη φαρμακευτική εταιρεία Hoechst. Αυτό το υψηλής έντασης γλυκαντικό είναι περίπου 200 φορές πιο γλυκό από τη συνήθη ζάχαρη. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η ακεσουλφάμη-K επιτρεπόταν αρχικά μόνο σε τρόφιμα όπως τα αρτοσκευάσματα χωρίς ζάχαρη, οι τσίγλες και τα επιδόρπια. Τον Ιούλιο του 1998, αυτό το μη θερμιδικό γλυκαντικό εγκρίθηκε από την FDA για χρήση σε αναψυκτικά (Yalamanchi et al., 2015). Η ακεσουλφάμη-K πωλείται με την ονομασία τις εμπορικές ονομασίες Sunette®, Sweet One® και Swiss Sweet® (Mora & Dando, 2021).

Εικόνα 2. Ο χημικός τύπος της ακεσουλφάμης-K



Η Acceptable Daily Intake (ADI) είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η πραγματική κατανάλωση ανά κάτοικο έχει υπολογιστεί περίπου στο 20% της ADI (IFIC Review, 2012). Ως εκ τούτου, οι τυπικές ποσότητες ακεσουλφάμης-K που καταναλώνονται από τον μέσο πληθυσμό είναι αρκετά χαμηλές ώστε η τοξικότητα να είναι εξαιρετικά απίθανη. Σε μια άλλη μελέτη σε εφήβους στην

Πορτογαλία, η υψηλότερη εκτιμώμενη ημερήσια πρόσληψη ακεσουλφάμης-K από αναψυκτικά. Επιπλέον, στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι η ποσότητα που καταναλώθηκε ήταν πολύ χαμηλότερη από την ADI και πως οι έφηβοι διακρίνονταν από χαμηλό κίνδυνο για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τη χρήση αυτών των τεχνητών γλυκαντικών (Mora & Dando, 2021).

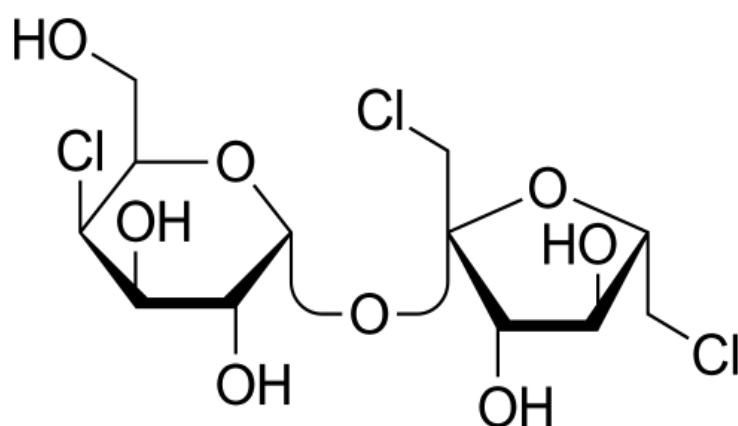
Ως προϊόν μείγματος που αποτελείται από ένα οργανικό οξύ και κάλιο, η ακεσουλφάμη-K συνήθως συναντάται σε τρόφιμα σε συνδυασμό με άλλα τεχνητά γλυκαντικά, τα οποία βοηθούν στην ανάπτυξη ενός βέλτιστου γευστικού προφίλ. Συνήθως συνδυάζεται με ασπαρτάμη ή σουκραλόζη για να παρέχει το βέλτιστο δυνατό γλυκαντικό αποτέλεσμα. Τέτοιοι συνδυασμοί όχι μόνο παρέχουν μια γεύση που μοιάζει περισσότερο με τη ζάχαρη, αλλά μειώνουν επίσης τη συνολική ποσότητα του χρησιμοποιούμενου γλυκαντικού (Mora & Dando, 2021).

Η ακεσουλφάμη-K απεκκρίνεται από τους νεφρούς, αφού περάσει από τον οργανισμό αμετάβλητη. Ένα από τα παραπροϊόντα της διάσπασης της ακετοσουλφάμης-K στον οργανισμό είναι η ακετοακεταμίδη, η οποία είναι τοξική σε υψηλές δόσεις. Ωστόσο, η ποσότητα της ακεσουλφάμης-K που χρησιμοποιείται για τη γλυκανση ενός ροφήματος είναι πολύ μικρή και ως εκ τούτου δεν αποτελεί κίνδυνο. Συνολικότερα, η ακεσουλφάμη-K δεν φαίνεται να διακρίνεται από κάποιο σημαντικό κίνδυνο τοξικότητας (Kroeger et al., 2006).

2.1.3 Σουκραλόζη

Η σουκραλόζη, ένα τεχνητό γλυκαντικό που ανακαλύφθηκε το 1976, έλαβε έγκριση από τον FDA το 1998 για χρήση ως υποκατάστατο της ζάχαρης σε 15 κατηγορίες τροφίμων και ποτών. Η σουκραλόζη, που κυκλοφορεί στο εμπόριο με την εμπορική ονομασία Splenda®, έχει γευστικό προφίλ πολύ παρόμοιο με τη ζάχαρη και δεν έχει δυσάρεστη επίγευση, ένα ανεπιθύμητο χαρακτηριστικό που συναντάται σε πολλά άλλα NNS. Εκτεταμένες δοκιμές έχουν αποδείξει ότι η σουκραλόζη έχει εξαιρετική ασφάλεια, γεγονός που της επιτρέπει να χρησιμοποιείται σε όλες τις ομάδες πληθυσμού, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων και των θηλαζουσών μητέρων.

Εικόνα 3. Ο χημικός τύπος της σουκραλόζης



Η σουκραλόζη είναι ένα πολύ έντονο γλυκαντικό που είναι 600 φορές πιο γλυκό από τη συνήθη ζάχαρη. Παρασκευάζεται με επιλεκτική αντικατάσταση των ομάδων υδροξυλίου με χλώριο σε πυρήνα σακχαρόζης. Η ένωση απορροφάται ελάχιστα κατά τη διαδικασία της πέψης. Περνάει από το σώμα με ελάχιστες ποσότητες να απορροφώνται στο γαστρεντερικό σωλήνα. Τελικά, αποβάλλεται με τα κόπρανα. Η σουκραλόζη είναι εξαιρετικά σταθερή και είναι σε θέση να διατηρεί τη γλυκύτητά της όταν υποβάλλεται σε υψηλή θερμότητα και οξύτητα (Knight, 1994). Στη βιομηχανία τροφίμων, χρησιμοποιείται ευρέως ως NNS και βρίσκεται σε περισσότερα από 4000 προϊόντα στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η σουκραλόζη χρησιμοποιείται επίσης ως γλυκαντικό σε περισσότερες από 80 χώρες (Tabisz et al., 2021). Σε μια μελέτη που συνέκρινε το γευστικό προφίλ διαφόρων γλυκαντικών, διαπιστώθηκε ότι η σουκραλόζη είναι το πιο παρόμοιο γλυκαντικό με τη ζάχαρη (Porto Cardoso & Andre Bolini, 2008).

Η ασφάλεια της σουκραλόζης έχει επανεξεταστεί εκτενώς και έχει διαπιστωθεί ότι δεν είναι καρκινογόνος και τοξική. Επιπλέον, λόγω της έλλειψης βιοαντιδραστικότητας και βιοσυσώρευσης σε ανθρώπους και ζώα, η σουκραλόζη θεωρείται ασφαλής για μακροχρόνια χρήση (Brusick et al., 2010).

Υπάρχουν ωστόσο ορισμένοι ισχυρισμοί ότι η σουκραλόζη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την υγεία. Μια σχετική μελέτη διαπίστωσε ότι προκαλεί δυσμενείς επιδράσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα. Ειδικότερα, οι αρουραίοι που καταλάωναν Splenda® για 12 εβδομάδες είχαν σημαντική μείωση των καλών βακτηρίων του

εντέρου με επακόλουθο την αύξηση του βάρους, αυξημένο pH κοπράνων λόγω μειωμένης παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας από τα βακτήρια του παχέος εντέρου και αυξημένη έκφραση κυτοχρωμάτων στο σώμα που μπορεί ενδεχομένως να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών και φαρμάκων. Οι προαναφερθείσες αλλαγές στο γαστρεντερικό σωλήνα συνέβησαν ακόμη και όταν οι αρουραίοι τρέφονταν με σουκραλόζη σε χαμηλές δόσεις εγκεκριμένες από την FDA για ανθρώπινη κατανάλωση (Abou-Donia et al., 2008). Ωστόσο, διάφοροι ερευνητές αμφισβήτησαν την εγκυρότητα αυτής της μελέτης (Brusick et al., 2009).

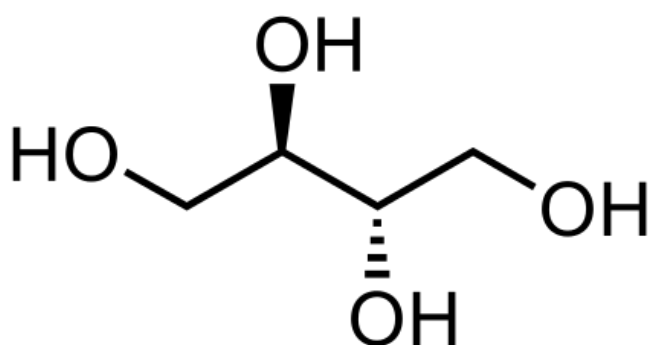
Η σουκραλόζη έχει κριθεί ασφαλής για κατανάλωση από διαβητικούς ασθενείς, επειδή δεν έχει καμία επίδραση στον μεταβολισμό των υδατανθράκων. Η σουκραλόζη δεν προκαλεί την απελευθέρωση ινσουλίνης, ούτε επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, διατηρώντας έτσι την ομοιόσταση της γλυκόζης (Ma et al., 2009). Επιπλέον, η σουκραλόζη δεν είχε καμία επίδραση στην όρεξη σε υγιείς, φυσιολογικού βάρους ενήλικες (Ford et al., 2011). Γενικότερα, τα NNS φέρονται να αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αύξηση του σωματικού βάρους, κάτι που δεν φαίνεται να ισχύει για τη σουκραλόζη (Brown et al., 2011). Επίσης, μέσα από έρευνες σε ζώα, δεν φαίνεται να υπάρχουν αρνητικές επιδράσεις από την πρόσληψη του συγκεκριμένου NNS κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Kille et al., 2000). Ωστόσο, έχουν αναφερθεί ορισμένες πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία από τη χρήση της σουκραλόζης. Μελέτες περιπτώσεων ταυτοποίησαν τη σουκραλόζη ως αιτιολογικό παράγοντα για την πρόκληση ημικρανιών (Bigal & Krymchantowski, 2006; Patel et al., 2006). Επιπλέον, σε μια έρευνα στον Καναδά αναφέρθηκε σύνδεση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου με τη χρήση του συγκεκριμένου NNS (Quin, 2011).

Σε κάθε περίπτωση, οι προβληματισμοί αυτοί δεν φαίνεται να έχουν μια ικανή βάση, ώστε να επαναπροσδιοριστούν δηλαδή οι οδηγίες για την χρήση της σουκραλόζης. Έτσι, συνιστάται η χρήση της στα παιδικά τρόφιμα για τη μείωση των θερμίδων ζάχαρης, η οποία θα μπορούσε να αποτελέσει μια αποτελεσματική στρατηγική για την καταπολέμηση της παιδικής παχυσαρκίας (Magnuson et al., 2017).

2.1.4 Αλκοόλες ζάχαρης

Οι αλκοόλες ζάχαρης είναι παράγωγα σακχαριτών που λαμβάνονται με την επανατοποθέτηση μιας αλδεϋδικής ομάδας σε μια υδροξυλομάδα. Επιπλέον, οι αλκοόλες σακχάρων ταξινομούνται επίσης ως υδρογονωμένοι μονοσακχαρίτες, όπως η σορβιτόλη, η μαννιτόλη και η ξυλιτόλη, ως υδρογονωμένοι δισακχαρίτες, όπως η ισομάλτη, η μαλτιτόλη και η λακτιτόλη, και ως μείγματα υδρογονωμένων μονο-δι-ή/και ολιγοσακχαριτών, όπως τα υδρογονωμένα υδρολυτικά άμυλου. Η περιορισμένη πέψη και απορρόφηση που σχετίζονται με τις αλκοόλες ζάχαρης τις καθιστούν πρωταρχική επιλογή συστατικών σε τρόφιμα με περιορισμένη περιεκτικότητα σε ζάχαρη και ενέργεια. Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν την πέψη και την απορρόφηση των αλκοολών ζάχαρης, ένας από τους οποίους είναι ο χρόνος γαστρικής διέλευσης και το γεγονός ότι οι αλκοόλες ζάχαρης μπορεί να ζυμώνονται από τα βακτήρια του εντέρου, επιτρέποντας έτσι την περιορισμένη απορρόφηση, ενώ, σε κάποιο βαθμό, ορισμένες αλκοόλες ζάχαρης μπορεί να διαφύγουν εντελώς από τη διαδικασία απορρόφησης. Παρόλο που η διαθέσιμη ενέργεια από τις αλκοόλες σακχάρου είναι 15% έως 25% χαμηλότερη από τη γλυκόζη, η μετατροπή της ενέργειας σε τριφωσφορική αδενοσίνη είναι σχεδόν εξίσου αποτελεσματική με αυτή της γλυκόζης (Elwood, 1995; Erian & Sauer, 2022).

Εικόνα 4. Ο χημικός τύπος των αλκοολών ζάχαρης



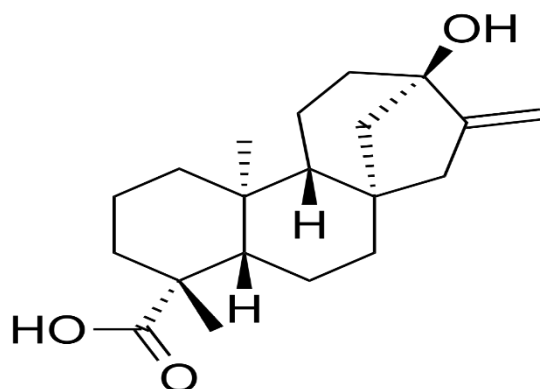
Σε σχέση με άλλα NNS, η έρευνα για τον προσδιορισμό των μεταβολικών επιδράσεων αυτών των γλυκαντικών στον άνθρωπο είναι οπωσδήποτε λιγότερο συστηματική. Μια σχετική μελέτη διερεύνησε τις μεταβολικές επιδράσεις της λακτιτόλης και της ξυλιτόλης σε σύγκριση με τη γλυκόζη στην ινσουλίνη, τη γλυκόζη

και το C-πεπτιδίο του πλάσματος σε οκτώ υγιείς, μη παχύσαρκους άνδρες. Παρατηρήθηκε ότι κατά την κατάποση 25 g λακτιτόλης ή ξυλιτόλης, οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης, γλυκόζης και C-πεπτιδίου στο πλάσμα δεν επηρεάστηκαν τόσο σημαντικά όσο με την κατάποση γλυκόζης. Μάλιστα, η μελέτη αυτή ανέφερε επίσης ότι οι γλυκαιμικοί δείκτες της λακτιτόλης και της ξυλιτόλης βρέθηκαν να είναι -1 και 7 σε σύγκριση με 100 της γλυκόζης. Τέλος, οι επιδράσεις της κατανάλωσης αυτών των αλκοολών ζάχαρης στην οξείδωση των υδατανθράκων και των λιπιδίων διαπιστώθηκε ότι ήταν ελάχιστες σε σύγκριση με τη γλυκόζη (Natah et al., 1997).

2.1.5 Στέβια

Η στέβια, ένα φυσικό NNS, είναι ένας γλυκοζίτης που απομονώνεται από το φυτό *Stevia Rebaudiana* Bertoni και χρησιμοποιείται ευρέως εδώ και δεκαετίες (Sclafani et al., 2010). Η στέβια διατίθεται επίσης στην αγορά ως γλυκαντικό χωρίς θερμίδες σε αρτοσκευάσματα και αναψυκτικά. Ορισμένες μελέτες οδηγούν στη διαπίστωση ότι η στέβια αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ανοχή στη γλυκόζη στον άνθρωπο (Anton et al., 2010). Όσον αφορά τα θέματα ασφάλειας σχετικά με τη στέβια, δεν έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής αρνητικές παρενέργειες. Στην πραγματικότητα, η στέβια εγκρίθηκε για χρήση ως γλυκαντικό από την Κοινή Επιτροπή Εμπειρογνομόνων του Οργανισμού Τροφίμων και Γεωργίας/Παγκόσμιου Οργανισμού για τα Πρόσθετα Τροφίμων αρκετά μετέπειτα από άλλα NNS (Olazar et al., 2022).

Εικόνα 5. Η χημική ένωση της στέβια



Μια σχετική μελέτη αξιολόγησε τις γευστικές αντιδράσεις τρωκτικών (ποντίκια και αρουραίοι) τόσο στη στέβια όσο και στη σακχαρίνη. Αναφέρθηκε ότι τόσο τα ποντίκια όσο και οι αρουραίοι ανταποκρίθηκαν έντονα στη στέβια σε σύγκριση με άλλες μη θερμιδικές γλυκαντικές ουσίες, κυρίως την ασπαρτάμη και το κυκλαμικό (Sclafani et al., 2010). Μια άλλη μελέτη που διερεύνησε τις επιδράσεις της στέβιας στην πρόσληψη τροφής, στον κορεσμό και στις μεταγευματικές αντιδράσεις γλυκόζης και ινσουλίνης σε ανθρώπους ανέφερε ότι οι συμμετέχοντες που καταλάωναν προϊόντα που παρασκευάζονταν με στέβια είχαν χαμηλότερη συνολική θερμιδική πρόσληψη σε σύγκριση με εκείνους που καταλάωναν σακχαρόζη. Επιπλέον, η κατανάλωση στέβιας μείωσε σημαντικά τα επίπεδα ινσουλίνης σε σύγκριση τόσο με την ασπαρτάμη και με τη σακχαρόζη, υποδηλώνοντας έτσι ότι η χρήση στέβιας μπορεί να συνεπάγεται σημαντικά πλεονεκτήματα. Η εν λόγω μελέτη ανέφερε επίσης ότι τα άτομα που καταλάωναν στέβια είχαν σημαντικά χαμηλότερες μεταγευματικές αποκρίσεις γλυκόζης σε σύγκριση με τα άτομα που καταλάωναν ασπαρτάμη και σακχαρόζη (Anton et al., 2010).

2.2 Παχυσαρκία και ανθρώπινη υγεία

2.2.1 Η έκταση του προβλήματος

Παραδοσιακά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ιεραρχεί την παχυσαρκία ως την πιο σημαντική απειλή για τη δημόσια υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο (Chan, 2013). Διαχρονικά, έχουν γίνει ήσσονος σημασίας προσπάθειες για την αντιμετώπιση του προβλήματος (Hawkes et al., 2015).

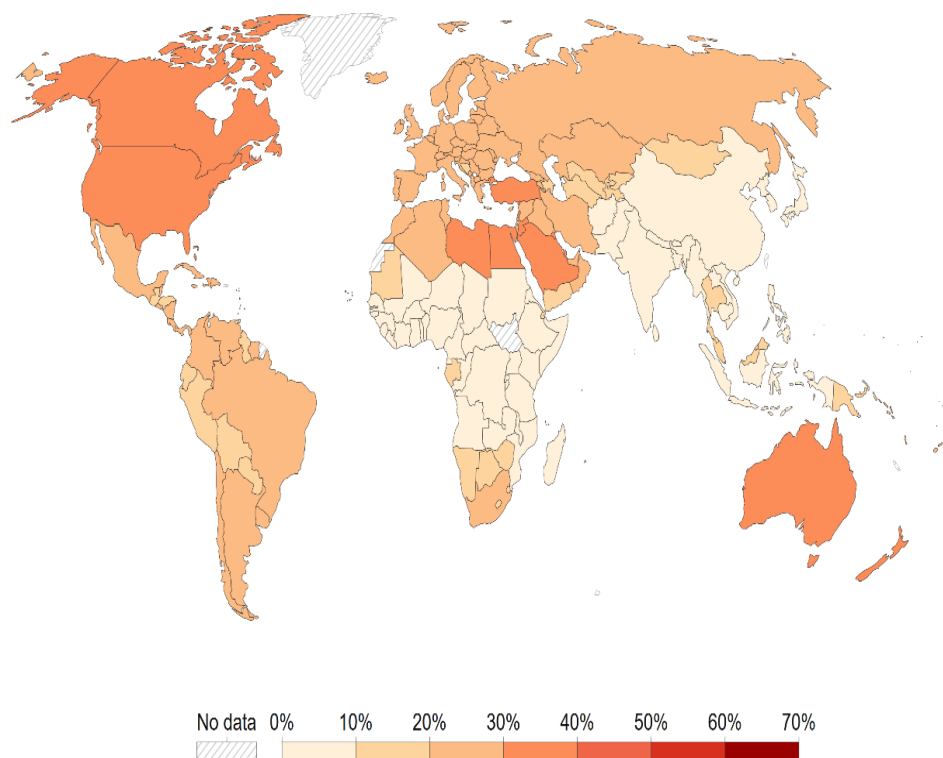
Στα μέσα της δεκαετίας του 1970 δημιουργήθηκαν εξειδικευμένες ομάδες στο Ηνωμένο Βασίλειο και στις ΗΠΑ για να εξετάσουν το ζήτημα της παχυσαρκίας, το οποίο τότε επηρέαζε μόνο ενήλικες μέσης ηλικίας, ιδίως γυναίκες. Και οι δύο ομάδες συμφώνησαν στο ότι ο καθορισμένος ως φυσιολογικός ΔΜΣ είναι περίπου 20-25, κάτι το οποίο βασίστηκε σε στατιστικές και δεδομένα θνησιμότητας των ΗΠΑ πριν και μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο (Willers et al., 2012). Σύντομα αναγνωρίστηκε ότι οι καπνιστές όχι μόνο είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο πρόωρης θνησιμότητας, αλλά επίσης έτειναν να είναι λεπτότεροι όχι μόνο επειδή έτρωγαν λιγότερο, αλλά και επειδή ο μεταβολικός τους ρυθμός διεγείρεται από το κάπνισμα, με μια πρόσθετη μικρή αύξηση του βασικού μεταβολισμού τους (Blackadar, 2016). Όταν αναλύονται χωριστά, οι καπνιστές έχουν αυξημένο ποσοστό θανάτου σε κάθε αύξηση του ΔΜΣ και το ποσοστό θνησιμότητας ενός καπνιστή με φυσιολογικό βάρος είναι παρόμοιο με εκείνο ενός πολύ παχύσαρκου μη καπνιστή. Ο παραλληλισμός των επιδράσεων του καπνίσματος με αυτών της παχυσαρκίας συνέβαλε στην ανάδειξη και κατανόηση του μεγέθους του προβλήματος (Freedman et al., 2006). Το εύρος ΔΜΣ 20-25 για την ελαχιστοποίηση της θνησιμότητας επιβεβαιώθηκε πρόσφατα από μια ολοκληρωμένη διεθνή προοπτική ανάλυση του ΔΜΣ σε σχέση με τη θνησιμότητα σε ένα εκατομμύριο άνδρες και τρία εκατομμύρια γυναίκες (Di Angelantonio et al., 2016), αλλά και από τη Μελέτη του Παγκόσμιου Φορτίου Ασθένειας του ΠΟΥ. Με βάση τη συγκεκριμένη μελέτη, η αύξηση του σωματικού βάρους συνήθως αυξάνεται προοδευτικά στους ενήλικες από την ηλικία των 20 ετών περίπου και είναι πλέον σαφές ότι σε παγκόσμιο επίπεδο ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στους άνδρες κορυφώνεται περίπου στα 50-55 έτη και στις γυναίκες περίπου στα 60 έτη (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017). Γενικά, οι γυναίκες τείνουν να γίνονται περισσότερο παχύσαρκες από τους άνδρες στις περισσότερες χώρες, εν μέρει επειδή σε πολλές κοινωνίες ασχολούνται με διαφορετικές

δραστηριότητες, π.χ. με τις δουλειές του σπιτιού, τα ψώνια και την προετοιμασία του φαγητού. Αλλά υπάρχει επίσης μια εγγενής τάση των γυναικών να παίρνουν περισσότερο βάρος, τάση ανεξάρτητη από αυτή την ενεργειακή ανισορροπία, επειδή μπορούν να συσσωρεύουν λιγότερο μεταβολικά ενεργό άπαχο ιστό, π.χ. ήπαρ και μυς, από ό,τι οι άνδρες. Έτσι, έχουν μικρότερη αύξηση του βασικού μεταβολισμού και επομένως συσσωρεύουν τις επιπλέον θερμίδες ως πρόσθετο λίπος (Varlamov et al., 2015). Ωστόσο, στα παιδιά προεφηβικής ηλικίας, τα αγόρια τείνουν να είναι πιο παχύσαρκα από τα κορίτσια, τάση επομένως που αντιστρέφεται στη συνέχεια (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).

Διεθνώς, η έκταση του προβλήματος διαπιστώθηκε λόγω της παγκόσμιας αύξησης της παχυσαρκίας τόσο στον αναπτυγμένο, όσο και στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Έτσι, προοδευτικά κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990 ο ΠΟΥ αποδέχθηκε ότι η παχυσαρκία αποτελούσε μείζονα πρόκληση για τη δημόσια υγεία τόσο για τις χώρες του αναπτυγμένου, όσο και για τις χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου, καθώς και σε αυτές τις χώρες η υιοθέτηση των συνηθειών και του τρόπου ζωής των πολιτών του αναπτυγμένου κόσμου (π.χ. καθιστική εργασία) οδήγησε σε αύξηση της παχυσαρκίας (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).

Πρόσφατες εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας περιλαμβάνουν δεδομένα από πολλές διαφορετικές πηγές, συμπεριλαμβανομένων εθνικών αντιπροσωπευτικών δεδομένων, με εξαίρεση ορισμένες πολύ φτωχές χώρες, που δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα. Εάν λάβει κανείς ως όριο για την παχυσαρκία τα καθιερωμένα κριτήρια ΔΜΣ του ΠΟΥ, εκτιμάται ότι παγκοσμίως 604 εκατομμύρια ενήλικες είναι παχύσαρκοι (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017). Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται η τελευταία παγκόσμια εκτίμηση περί της συχνότητας της παχυσαρκίας. Όπως προκύπτει, η Ελλάδα εντάσσεται στην ομάδα κρατών όπου το 20-30% του πληθυσμού πληροί τα κριτήρια της παχυσαρκίας. Η συχνότητα αυτή φαίνεται πως είναι ακόμα υψηλότερη στις Ηνωμένες Πολιτείες, στον Καναδά, στη Νέα Ζηλανδία, στην Αυστραλία, στη Σαουδική Αραβία, στην Αίγυπτο, στην Τουρκία και στη Λιβύη.

Εικόνα 6. Το ποσοστό των ενηλίκων με παχυσαρκία ανά χώρα



Source: WHO, Global Health Observatory (2022)

Πηγή : WHO, Global Health Observatory, 2022

Ένας άλλος λόγος για τον οποίο η παχυσαρκία οδηγεί σε σημαντικό προβληματισμό αφορά τη συχνότητά της σε παιδιά και εφήβους. Η μελέτη Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration (NCD- RisC), χρησιμοποιώντας μια ολοκληρωμένη παγκόσμια βάση δεδομένων ΔΜΣ από 200 χώρες, έδειξε ότι ο επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας αυξήθηκε δραματικά από 4% το 1975 σε 18% το 2016. Από το 1975 έως το 2016, η παχυσαρκία αυξήθηκε από 5 εκατομμύρια σε 50 εκατομμύρια περιστατικά για τα κορίτσια και από τα 6 εκατομμύρια στα 74 εκατομμύρια αγόρια. Οι μεγαλύτερες αυξήσεις σημειώθηκαν στην Ανατολική Ασία, τη Μέση Ανατολή και τη Βόρεια Αφρική, και τη Νότια Ασία. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις χώρες υψηλού εισοδήματος, η αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας επιβραδύνθηκε σε πολύ μεγάλο βαθμό ή και σταμάτησε, ενώ σημαντικές αυξητικές τάσεις παρατηρούνται σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (Abarca-Gómez et al., 2017). Πλέον, ο υποσιτισμός και η παχυσαρκία συνήθως συνυπάρχουν παράλληλα στην ίδια χώρα. Οι εμπειρίες της Ανατολικής Ασίας, της Λατινικής Αμερικής και της Καραϊβικής έχουν δείξει ότι η

μετάβαση από το ελλιπές βάρος στο υπέρβαρο και την παχυσαρκία μπορεί να είναι ταχεία. Μια ανθυγιεινή διατροφική μετάβαση -δηλαδή, μια αύξηση των φτωχών σε θρεπτικά συστατικά, ενεργειακά πλούσιων τροφίμων- μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του σωματικού βάρους στους νέους, με αποτέλεσμα υψηλότερο ΔΜΣ και χειρότερα αποτελέσματα για την υγεία καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής (Chen, 2008; GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).

Η Ελλάδα συνιστά μια ιδιαίτερη περίπτωση όσον αφορά την παιδική παχυσαρκία, λόγω των πολύ υψηλών ποσοστών που παρατηρούνται. Σύμφωνα με μια σχετική μελέτη στη χώρα μας σε ένα δείγμα παιδιών 9-10 ετών (N=2.700), η παιδική παχυσαρκία στην Ελλάδα αφορά το 33.2% των αγοριών και το 28.2% των κοριτσιών. Η ομάδα που διεξήγαγε τη συγκεκριμένη μελέτη οδηγήθηκε στο συμπέρασμα πως τα ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας στην Ελλάδα είναι από τα υψηλότερα στον κόσμο (Hassapidou et al., 2017). Ακολούθως παρατίθεται η τελευταία σχετική εκτίμηση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, όπου αποτυπώνεται η υψηλότερη αναλογικά συχνότητα της παιδικής παχυσαρκίας στην Ελλάδα σε σύγκριση με τις υπόλοιπες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Εικόνα 7. Η παιδική παχυσαρκία στην Ευρώπη



Πηγή: Ευρωπαϊκή Επιτροπή, 2018

Σε διεθνές επίπεδο, πλέον εκτιμάται πως η παιδική παχυσαρκία παρουσιάζει σε παγκόσμιο επίπεδο αυξητικές τάσεις λόγω της πανδημίας COVID-19. Η πανδημία COVID-19 επηρέασε δραστικά τη ζωή των παιδιών και των νέων παγκοσμίως, ιδίως το 2020 και το 2021. Τα μέτρα δημόσιας υγείας για τη μείωση της μετάδοσης του SARS-CoV-2 στην κοινότητα περιλάμβαναν ένα πρωτοφανές κλείσιμο σχολείων και εντολές για παραμονή στο σπίτι. Σχεδόν σε όλες τις χώρες του κόσμου, τον Μάρτιο του 2020 οι κυβερνήσεις έκλεισαν τους παιδικούς σταθμούς, τα σχολεία πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης και τα πανεπιστήμια, μεταβαίνοντας στην τηλεεκπαίδευση. Η μετάβαση σε μια καθιστική ζωή εκτιμάται ότι συνέβαλε στην αύξηση της παχυσαρκίας στα παιδιά. Μάλιστα, ενδεχομένως οι επιδράσεις αυτές να είναι ακόμα πιο έντονες για τα παιδιά των ευάλωτων κοινωνικά ομάδων. Το κλείσιμο των σχολείων ήταν ιδιαίτερα επιζήμιο για τα παιδιά που ζουν σε συνθήκες φτώχειας, για τα οποία το σχολείο παρέχει πρόσβαση σε υγιεινά τρόφιμα, σωματική δραστηριότητα, υγειονομική και κοινωνική περίθαλψη. Ομοίως, αν και οι εντολές παραμονής στο σπίτι και οι περιορισμοί στην υπαίθρια αναψυχή αύξησαν την καθιστική ζωή και τον χρόνο που αφιερώνουν όλοι στην οθόνη, τα παιδιά που ζουν σε

πυκνοκατοικημένες αστικές περιοχές χωρίς πρόσβαση σε χώρους πρασίνου επηρεάστηκαν σε ακόμα πιο μεγάλο βαθμό. Η διατήρηση υγιεινών συμπεριφορών απαιτεί υλικούς πόρους, στους οποίους οι ευάλωτες οικογένειες δεν έχουν πρόσβαση ανεξάρτητα από την πανδημία COVID-19. Επιπλέον, δεδομένου ότι το γονικό στρες και η απορρύθμιση σε επίπεδο κοινωνικού περιβάλλοντος κατά την παιδική ηλικία σχετίζονται με την αύξηση του σωματικού βάρους και την παχυσαρκία, δεν αποτελεί δυστυχώς έκπληξη η αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας ως συνάρτηση της πανδημίας. Γίνεται επομένως συχνά λόγος για μια παράλληλη πανδημία που θα προκύψει λόγω των δυναμικών της πανδημίας COVID-19, δηλαδή για μια εκρηκτική αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας στο άμεσο μέλλον (Moore, 2022).

2.2.2 Αίτια ανάπτυξης της παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στις μη υγιεινές διατροφικές επιλογές. Οι διατροφικές επιλογές, οι οποίες επηρεάζονται από το περιβάλλον του σπιτιού, της παιδικής φροντίδας, του σχολείου, του χώρου εργασίας και της κοινότητας, επηρεάζουν άμεσα το είδος και την ποσότητα της θερμιδικής πρόσληψης. Τα τελευταία 100 χρόνια, λόγω της τεχνολογικής προόδου στην επεξεργασία τροφίμων, τα είδη των τροφίμων που καταναλώνονται έχουν αλλάξει. Τρόφιμα με μειωμένες φυτικές ίνες και αυξημένο λίπος, απλή ζάχαρη, αλάτι και αυξημένες θερμίδες είναι πιο εύκολα διαθέσιμα και είναι συνήθως φθηνότερα από τις πιο υγιεινές εναλλακτικές λύσεις. Η κατανάλωση αυτών των εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων έχει οδηγήσει σε αύξηση κατά 205 θερμίδες της μέσης ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης ενός ατόμου από τη δεκαετία του 1960 (Crino, 2017). Μια σχολική μελέτη που διεξήχθη από το CDC στις Ηνωμένες Πολιτείες οδηγήθηκε στη διαπίστωση ανέφερε ότι τα δύο τρίτα των μαθητών γυμνασίου έπιναν κάποιο είδος ζαχαρούχου ποτού (π.χ. σόδα) τουλάχιστον μία φορά την ημέρα και περίπου το 22% τα έπινε τουλάχιστον 3 φορές την ημέρα (Park et al., 2012). Η κατανάλωση τροφίμων υψηλής ενεργειακής πυκνότητας συνδέεται θετικά με την αύξηση της περιφέρειας μέσης και του ΔΜΣ. Μια προοπτική μελέτη διάρκειας 6 ετών έδειξε ότι άτομα που καταλάωναν μια δίαιτα αποτελούμενη από τρόφιμα υψηλότερης ενεργειακής πυκνότητας, αποτελούμενη από περισσότερες μερίδες από τις ομάδες των δημητριακών, των κρεάτων και των λιπών, είχαν αύξηση του ΔΜΣ κατά 2,5 μονάδες, ενώ οι

συμμετέχοντες που είχαν συμμόρφωση σε δίαιτες χαμηλότερης ενεργειακής πυκνότητας, με περισσότερες μερίδες λαχανικών και φρούτων, είχαν αύξηση του ΔΜΣ κατά 0,9 μονάδες (Savage et al., 2008). Συνεπώς, η αυξημένη θερμιδική πρόσληψη αποτελεί έναν βασικό παράγοντα στην ανάπτυξη παχυσαρκίας.

Η ελλιπής σωματική δραστηριότητα συνιστά επίσης έναν κεντρικής σημασίας παράγοντα στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Συνιστάται οι ενήλικες να ασκούνται για τουλάχιστον 150 λεπτά μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα την εβδομάδα. Ωστόσο, τα σύγχρονα αστικά περιβάλλοντα δεν είναι σχεδιασμένα ώστε να ευνοούν το περπάτημα, το τρέξιμο και το ποδήλατο (SSallis et al., 2016).

Οι γενετικοί παράγοντες επίσης οδηγούν σε μια σημαντική προδιάθεση για ανάπτυξη παχυσαρκίας. Οι διαπιστώσεις αυτές προκύπτουν σε σημαντικό βαθμό από μελέτες διδύμων. Οι συσχετίσεις της παχυσαρκίας μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων που έχουν ανατραφεί χωριστά, δηλαδή έχουν εκτεθεί σε διαφορετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, είναι ιδιαίτερα έντονες. Συνεπώς, πέραν από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, φαίνεται πως υπάρχει και μια σημαντική γενετική προδιάθεση έναντι της ανάπτυξης παχυσαρκίας (Silventoinen et al., 2010).

2.2.3 Οι επιδράσεις της παχυσαρκίας στην ανθρώπινη υγεία

Είναι γεγονός πως η παχυσαρκία συνεπάγεται ιδιαίτερα έντονες και επιβαρυντικές επιδράσεις για την ανθρώπινη υγεία. Μία σχετική αρνητική επίδραση είναι η ανάπτυξη νεοπλασιών. Όπως επισημαίνουν μέσω μιας ανασκόπησης της σχετικής βιβλιογραφίας οι Wolin et al. (2010), η παχυσαρκία ευθύνεται για το 20% του συνόλου των περιπτώσεων καρκίνου. Μάλιστα, όπως αναφέρουν, η επιβίωση μετά την ανάπτυξη της νόσου είναι φτωχότερη για ασθενείς που έχουν αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, αφού δεν μπορούν να ανταποκριθούν στον ίδιο βαθμό στη θεραπευτική αγωγή. Έτσι, συνιστάται η απώλεια βάρους τόσο για την πρόληψη του καρκίνου (Anderson & Caswell, 2009), όσο και για την τροποποίηση της έκβασής του (Pelekasis et al., 2016).

Μία δεύτερη κατηγορία σχετιζόμενων νοσημάτων είναι τα καρδιαγγειακά. Είναι αδιαμφισβήτητο πως ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος συνδέεται με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα (Ortega et al., 2016). Ο λιπώδης ιστός απελευθερώνει μεγάλο αριθμό βιοδραστικών μεσολαβητών που επηρεάζουν όχι μόνο την ομοιόσταση του σωματικού βάρους, αλλά και την αντίσταση στην ινσουλίνη, το βασικό δηλαδή χαρακτηριστικό του διαβήτη τύπου 2, καθώς και τα επίπεδα λιπιδίων, την αρτηριακή πίεση, την πήξη του αίματος, την ινωδόλυση και τη φλεγμονή, οδηγώντας σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αθηροσκλήρωση (Van Gaal et al., 2006).

Επίσης, η παχυσαρκία συνιστά έναν παράγοντα ο οποίος επιβαρύνει την υγεία των οστών και οδηγεί σε σχετιζόμενα νοσήματα. Το πρόβλημα αυτό αναμένεται να αναδειχθεί σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό κατά τις επόμενες δεκαετίες, όπου η πληθυσμιακή γήρανση θα αναδείξει σε ακόμα μεγαλύτερο βαθμό τις επιδράσεις της παχυσαρκίας στην οστική υγεία του αυξημένου πλέον αριθμού ατόμων τρίτης ηλικίας. Συνεπώς, συνδυαστικά οι επιδράσεις της παχυσαρκίας στην οστική υγεία και η αύξηση του πληθυσμού των ατόμων τρίτης ηλικίας δημιουργούν μία αναδυόμενη σχετική κρίση υγείας (Shapses et al., 2017).

Πέραν από τις επιδράσεις στη σωματική υγεία, υπάρχουν επίσης ιδιαίτερα σημαντικές και αρνητικές επιδράσεις και στην ψυχική υγεία. Με στόχο τη διερεύνηση των επιδράσεων αυτών, πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 15 διαφορετικών μελετών με συνολικό δείγμα 58.745 συμμετέχοντες. Όπως διαπιστώθηκε, η παχυσαρκία συνδεόταν με 1.55 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη κατάθλιψης. Ένας μικρότερος κίνδυνος υπήρχε και για τους υπέρβαρους, με 1.27 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης κατάθλιψης σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικό βάρος (Luppino et al., 2010).

2.3 Ο καρδιομεταβολικός κίνδυνος

Ο CMR αναφέρεται σε παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης αγγειακών επεισοδίων ή ανάπτυξης διαβήτη. Η έννοια αυτή περιλαμβάνει τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνονται στους υπολογιστές κινδύνου, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα, καθώς και τους λιγότερο εμφανείς ως προς τις επιδράσεις τους παράγοντες κινδύνου, όπως η κοιλιακή παχυσαρκία, η αντίδραση έναντι των φλεγμονών και η εθνικότητα (Vanuzzo et al., 2008). Καθώς ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των θανάτων, σε παγκόσμιο επίπεδο, αποδίδεται σε καρδιομεταβολικά νοσήματα, ο εντοπισμός και η μείωση του CMR κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικός (Greulich et al., 2015).

Από παθοφυσιολογικής απόψεως, το κοιλιακό λίπος -ιδιαίτερα το σπλαχνικό ή έκτοπο λίπος- και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση του CMR (Després & Lemieux, 2006). Η κοιλιακή παχυσαρκία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων, την αύξηση των κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή και την υπέρταση και τη μείωση των αδιποκινών (π.χ. αδιπονεκτίνη), οι οποίες κανονικά ρυθμίζουν τόσο το μεταβολισμό της γλυκόζης όσο και των λιπιδίων. Αυτές οι αλλαγές αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμίας, φλεγμονής και προθρομβωτικών καταστάσεων, παράγοντες καθοριστικής σημασίας για την ανάπτυξη τόσο της αθηροσκλήρωσης όσο και του διαβήτη τύπου 2 (Alberti et al., 2009).

Οι αναγνωρισμένοι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου τα καρδιαγγειακά νοσήματα περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό, την υπέρταση, τη δυσγλυκαιμία, τη δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα. Οι νεότερα αναγνωρισμένοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνουν την κοιλιακή παχυσαρκία (μετρούμενη με την περίμετρο της μέσης), την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη φλεγμονή, όπως μετράται με τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (High-sensitivity C-reactive protein-hsCRP), την έλλειψη κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών, τον καθιστικό τρόπο ζωής και το ψυχοκοινωνικό στρες. Σε ασθενείς των οποίων τα επίπεδα τριγλυκεριδίων είναι αυξημένα, η μέτρηση της απολιποπρωτεΐνης Β μπορεί να αντικαταστήσει εκείνη της λιποπρωτεϊνικής

χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) με σκοπό την εκτίμηση του κινδύνου και τη διαχείριση του CMR (Drozd et al., 2021).

Ο CMR έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης μιας πληθώρας ερευνών. Η πιο εμβληματική ίσως είναι η μελέτη INTERHEART, που αξιολόγησε σε 27.000 άτομα από 52 χώρες μια σειρά παραδοσιακών και μη εμφανών παραγόντων κινδύνου σε άτομα με έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σύγκριση με πληθυσμό ελέγχου. Εντόπισε 9 παράγοντες κινδύνου που ευθύνονται για το 90% του αποδιδόμενου στον πληθυσμό κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου στους άνδρες και το 94% στις γυναίκες: παθολογικά επίπεδα λιπιδίων, καπνιστική συνήθεια, υπέρταση, διαβήτης, κοιλιακή παχυσαρκία, ψυχοκοινωνικό στρες, έλλειψη κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών, κατανάλωση αλκοόλ και έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Η μελέτη αυτή ανέδειξε τη σημασία τόσο των παραδοσιακών όσο και των μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου (ιδιαίτερα της κοιλιακής παχυσαρκίας, του ψυχοκοινωνικού στρες, της διατροφής και της έλλειψης σωματικής δραστηριότητας) και την ανάγκη ενθάρρυνσης του πληθυσμού και ιδιαίτερα των ασθενών υψηλού κινδύνου να προβούν σε αλλαγές για τη μείωση αυτών των παραγόντων κινδύνου. Με βάση τη συγκεκριμένη έρευνα, ο τακτικός έλεγχος για CMR επιτρέπει στους κλινικούς γιατρούς να εντοπίζουν άτομα υψηλού κινδύνου τα οποία διαφορετικά δεν θα μπορούσαν να οριστούν ως υψηλού κινδύνου όταν εξετάζονται μόνο με τη χρήση παραδοσιακών προσεγγίσεων. Η έγκαιρη αξιολόγηση του προφίλ CMR ενός ασθενούς διευκολύνει εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές που θα μπορούσαν να αποτρέψουν μακροχρόνιες επιπλοκές (Yusuf et al., 2004).

Η εκτίμηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου συστήνεται για όλα τα άτομα ηλικίας 40 ετών και άνω, καθώς και για τα άτομα ηλικίας 18 έως 39 ετών με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια (Camhi & Katzmarzyk, 2010):

- εθνικότητα υψηλού κινδύνου (π.χ. ιθαγενείς των Ηνωμένων Πολιτειών, Νοτιο-ασιατές και αφροαμερικανοί),
 - οικογενειακό ιστορικό πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου (ηλικίας κάτω των 55 ετών στους άνδρες και κάτω των 65 ετών στις γυναίκες συγγενείς πρώτου βαθμού),
- και
- τουλάχιστον 1 παραδοσιακό ή μη παραδοσιακό παράγοντα κινδύνου

Μια ολοκληρωμένη εκτίμηση κινδύνου θα πρέπει να περιλαμβάνει ενδελεχή τεκμηρίωση του ιστορικού του ασθενούς (ηλικία, εθνικότητα, κατάσταση καπνίσματος, επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, διατροφή, οικογενειακό ιστορικό πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου ή διαβήτη τύπου 2 και συννοσηρότητες), φυσική εξέταση (δείκτης μάζας σώματος, περίμετρος μέσης και αρτηριακή πίεση) και αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων (γλυκόζη πλάσματος νηστείας, κρεατινίνη ή εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης και αρχείο λιπιδίων νηστείας). Εάν υποδεικνύεται ή υπάρχει υποψία αυξημένου κινδύνου, θα πρέπει να αξιοποιηθούν περαιτέρω εργαστηριακές εξετάσεις (π.χ. αιμοσφαιρίνη A1c, ηλεκτροκαρδιογράφημα, δοκιμασία κόπωσης με άσκηση, απολιποπρωτεΐνη B και hsCRP) (Camhi & Katzmarzyk, 2010).

Το τελικό βήμα είναι η ποσοτικοποίηση του συνολικού κινδύνου με τη χρήση ενός επικυρωμένου αλγορίθμου, όπως οι βαθμολογίες Framingham ή Reynolds, και στη συνέχεια η προσθήκη της επίδρασης του μεταβολικού συνδρόμου. Οι βαθμολογίες κινδύνου υπολογίζουν τον απόλυτο κίνδυνο, ο οποίος είναι η πιθανότητα εμφάνισης αγγειακού συμβάντος εντός συγκεκριμένης χρονικής περιόδου. Το μεταβολικό σύνδρομο εξετάζει ένα συγκεκριμένο υποσύνολο των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και οδηγεί σε έναν σχετικό κίνδυνο. Τα νέα εναρμονισμένα κριτήρια της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη για το μεταβολικό σύνδρομο απαιτούν την παρουσία τουλάχιστον 3 από τους 5 ακόλουθους παράγοντες: αυξημένη περίμετρος μέσης (διορθωμένη ως προς την εθνικότητα), αυξημένη αρτηριακή πίεση ($\geq 130/85$ mm Hg ή λήψη θεραπείας), αυξημένη ταχεία γλυκόζη πλάσματος (≥ 5.6 mmol/L ή λήψη θεραπείας), μειωμένη χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL-C) ($< 1,0$ mmol/L για τους άνδρες και $< 1,3$ mmol/L για τις γυναίκες) και αυξημένα τριγλυκερίδια ($\geq 1,7$ mmol/L) (Alberti et al., 2009). Η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου δεν προσδίδει απαραίτητα υψηλό απόλυτο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, αλλά μάλλον υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με ένα άτομο χωρίς αυτά τα κριτήρια. Εάν υπάρχει το μεταβολικό σύνδρομο, ο υπολογιζόμενος απόλυτος κίνδυνος πρέπει να πολλαπλασιάζεται επί 1,5 έως 2 (Galassi et al., 2006). Αυτό παρέχει μια καλύτερη εκτίμηση του πραγματικού κινδύνου και επιτρέπει την άμεση συμπεριφορική παρέμβαση και φαρμακοθεραπεία, ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ατόμου.

Ολοκληρωμένη αντιμετώπιση του αυξημένου CMR είναι η τροποποίηση του τρόπου ζωής. Κάτι τέτοιο περιλαμβάνει ταυτόχρονη συμβουλευτική για τη σωματική δραστηριότητα, τη θερμιδική πρόσληψη, τη μεταβολή της διαίτας και τη διακοπή του καπνίσματος (μαζί με υποκατάστατο νικοτίνης, βουπροπιόνη ή βαρενικλίνη, ανάλογα με τις ανάγκες). Ο πρώτος κύκλος θεραπείας είναι η τακτική άσκηση (3 έως 5 ημέρες/εβδομάδα- 30 έως 60 λεπτά/ημέρα), σε συνδυασμό με τη βελτίωση της ποιότητας της διατροφής και τη μείωση κατά 500 kcal ημερησίως. Το σημαντικότερο διατροφικό στοιχείο για τη μείωση του CMR είναι η μείωση του βάρους μέσω του θερμιδικού περιορισμού, ανεξάρτητα από τη σύνθεση της διαίτας. Ο στόχος είναι να επιτευχθεί μια βιώσιμη απώλεια βάρους όχι μεγαλύτερη από 0,5 kg ανά εβδομάδα σε όσους είναι υπέρβαροι. Η τακτική άσκηση μέτριας έντασης έχει συσχετιστεί με θετικές μειώσεις της περιφέρειας μέσης, του βάρους και του σπλαχνικού λίπους. Ο θερμιδικός περιορισμός παρουσιάζει σταθερή μείωση της περιφέρειας μέσης για τα παχύσαρκα άτομα και τα στοιχεία δείχνουν ότι κάθε κιλό βάρους που χάνεται μόνο λόγω του θερμιδικού περιορισμού σχετίζεται με μείωση της περιφέρειας μέσης κατά περίπου 1 cm.⁸ Η αντίσταση στην ινσουλίνη βελτιώνεται τόσο με την άσκηση όσο και με τον θερμιδικό περιορισμό. Η άσκηση αυξάνει μέτρια τα επίπεδα της HDL-C με μικρή επίδραση στα επίπεδα της LDL-C, ενώ ο θερμιδικός περιορισμός μειώνει την LDL-C με μικρή επίδραση στην HDL-C (Ross et al., 2000). Η αρτηριακή πίεση μπορεί να μειωθεί αποτελεσματικά με την άσκηση, ενώ ο θερμιδικός περιορισμός έχει περιορισμένη και μέτρια επίδραση (Arroll & Beaglehole, 1992). Παρ' όλα αυτά, ο κίνδυνος για την υγεία βελτιώνεται ακόμη και με μέτριες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (Cook et al., 1995). Οι τροποποιήσεις του τρόπου ζωής θα πρέπει να επιδιώκονται για 3 έως 6 μήνες σε όλους τους ασθενείς πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο πρόσθετης φαρμακοθεραπείας, εκτός εάν οι ασθενείς διατρέχουν υψηλό κίνδυνο. Οι μεγαλύτερες βελτιώσεις στην υγεία εμφανίζονται μεταξύ των ασθενών με τις χειρότερες καρδιομεταβολικές διαταραχές και είναι απαραίτητες οι συνεχείς προσπάθειες για τη διατήρηση των καρδιαγγειακών οφελών (Leiter et al., 2011). Συνεπώς, η σημασία της συνεχούς αλλαγής της συμπεριφοράς υγείας θα πρέπει να τονίζεται στον ασθενή ακόμη και αν έχει ξεκινήσει φαρμακοθεραπεία.

Φαρμακοθεραπευτικά, συνίσταται η χρήση στατινών, παράλληλα με την έναρξη συμπεριφορικής τροποποίησης, μια προσέγγιση που ακολουθείται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου άνω του 20% για τα επόμενα 10 έτη). Όσοι διατρέχουν μέτριο κίνδυνο (10% έως 19% κίνδυνο για τα επόμενα 10 έτη) με επίπεδα LDL μεγαλύτερα από 3,4 mmol/L ή επίπεδα hsCRP μεγαλύτερα από 2,0 mg/L (σε άνδρες ηλικίας άνω των 50 ετών ή γυναίκες ηλικίας άνω των 60 ετών) θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν στατίνες, από κοινού με τροποποίηση του τρόπου ζωής. Ο στόχος είναι η επίτευξη του επιπέδου-στόχου LDL-C ($< 2,0$ mmol/L ή μείωση του τρέχοντος επιπέδου LDL-C κατά $\geq 50\%$) ή ενός επιπέδου απολιποπρωτεΐνης Β μικρότερου από 0,8 g/L (Genest et al., 2009).

Επιπλέον, σε ασθενείς με προδιαβήτη (διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη), η απώλεια βάρους και η αυξημένη σωματική δραστηριότητα είναι η προτιμώμενη προσέγγιση για την πρόληψη ή την καθυστέρηση της εμφάνισης του διαβήτη, αλλά μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο φαρμακοθεραπείας. Η μετφορμίνη είναι η προτιμώμενη φαρμακολογική θεραπεία για ασθενείς με προδιαβήτη ή διαβήτη, εάν 3 έως 6 μήνες τροποποίησης της συμπεριφοράς δεν έχουν επιτύχει τα επιθυμητά αποτελέσματα. Προοδευτικά, μια πιο επιθετική αντιπεργλυκαιμική θεραπεία θα απαιτηθεί για τη διατήρηση των βέλτιστων γλυκαιμικών επιπέδων σε ασθενείς με διαβήτη (Nieto-Martínez et al., 2021).

Τέλος, η αντιπερτασική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά μετά από κατάλληλη αξιολόγηση του CMR. Στην περίπτωση σοβαρής παχυσαρκίας (κατηγορία 3 ή κατηγορία 2 συν συνοδές παθήσεις) με ανεπαρκή απώλεια βάρους παρά τη συμπεριφορική ή φαρμακολογική θεραπεία, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο βariatρικής χειρουργικής επέμβασης, όταν υπάρχει δηλαδή υψηλός για την υγεία κίνδυνος. Η βariatρική χειρουργική επέμβαση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες κατά 24% έως 40%, βελτιώνει την ποιότητα ζωής και αναστρέφει τον μη φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης (Kuno et al., 2019).

3. Ειδικό Μέρος

3.1 Σχεδιασμός μελέτης

Η συγκεκριμένη μελέτη αφορά συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Η συστηματική ανασκόπηση στοχεύει στην απάντηση ενός ξεκάθαρα διαμορφωμένου ερευνητικού ερωτήματος (Rys et al., 2009). Στη συγκεκριμένη περίπτωση, τέθηκαν τα δύο ακόλουθα ερωτήματα:

- 1) Ποια η επίδραση των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες στο σωματικό βάρος;
- 2) Ποια η επίδραση των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο;

3.2 Αναζήτηση ερευνών

Η αναζήτηση ερευνών πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων Scopus, Pubmed και Google Scholar, χωρίς να τεθούν συγκεκριμένα χρονικά κριτήρια, με στόχο τη συμπερίληψη όσο το δυνατόν περισσότερων μελετών. Ο συνδυασμός που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο παρακάτω: ("cardiometabolic risk" OR "cardiometabolic health" OR CMR OR body-weight OR "glycemic response" OR "glycose tolerance" OR BMI OR obesity OR overweight OR diabetes OR cardiovascular) AND ("Non-nutritive sweeteners" OR NNS OR saccharin OR acesulfame-k OR sucralose OR "sugar alcohol*" OR stevia). Η ροή πληροφοριών από την αρχική αναζήτηση ως και τον εντοπισμό των μελετών πραγματοποιήθηκε με βάση τις αρχές και τα κριτήρια του PRISMA Statement (Moher et al., 2009). Η διαδικασία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού Zotero, το οποίο συνιστά ένα πρόγραμμα καταχώρησης και επεξεργασίας μελετών, με σημαντική εφαρμογή κατά τη διεξαγωγή συστηματικών ανασκοπήσεων (Mueen Ahmed & Dhubaib, 2011).

3.3 Επιλογή ερευνών

Τα κριτήρια για την επιλογή ερευνών στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση ήταν τα παρακάτω: 1) πρωτογενείς έρευνες 2) έρευνες δημοσιευμένες σε επιστημονικά περιοδικά 3) έρευνες στις οποίες αξιολογείται η χρήση οποιουδήποτε NNS ως ανεξάρτητη μεταβλητή 4) έρευνες στις οποίες αξιολογούνται το σωματικό βάρος, μετρήσεις σχετικές με το σακχαρώδη διαβήτη και μετρήσεις σχετικές με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα παρακάτω 1) έρευνα δημοσιευμένη σε άλλη γλώσσα εκτός από την αγγλική και την ελληνική 2) αδυναμία πρόσβασης στο πλήρες περιεχόμενο του κειμένου.

3.4 Εξαγωγή δεδομένων

Τα δεδομένα τα οποία εξήχθησαν ήταν τα παρακάτω: η μελέτη, οι συγγραφείς, η χώρα που διεξήχθη, ο συνολικός αριθμός συμμετεχόντων, τα βασικά τους κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά, ο ερευνητικός σχεδιασμός της μελέτης, το είδος της ανεξάρτητης μεταβλητής, ο τρόπος μέτρησης της ανεξάρτητης μεταβλητής, το είδος της εξαρτημένης μεταβλητής, ο τρόπος μέτρησης της εξαρτημένης μεταβλητής και τα αποτελέσματα της έρευνας.

3.5 Αξιολόγηση μελετών

Η αξιολόγηση των μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση έλαβε χώρα μέσω της κλίμακας Newcastle-Ottawa Scale (NOS), που αναπτύχθηκε από την ομάδα εργασίας Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group (Wells et al., 2015). Η χρήση της κλίμακας αυτής πραγματοποιείται με στόχο για την αξιολόγηση της ποιότητας ερευνών με διαφορετική μεταξύ τους μεθοδολογία. Η κλίμακα NOS αξιολογεί συγκεκριμένα την επιλογή των συμμετεχόντων, τη συγκρισιμότητα και την καταγραφή των αποτελεσμάτων. Η κλίμακα έχει εύρος βαθμολογίας 0-8.

4. Αποτελέσματα

4.1 Μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση

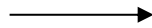
Η ροή πληροφοριών της παρούσας μελέτης παρουσιάζεται στο παρακάτω Γράφημα. Όπως μπορεί να διαπιστωθεί, σε πρώτη φάση εντοπίστηκαν 2.404 έρευνες. Ο τίτλος όλων αυτών των ερευνών εξετάστηκε και αξιολογήθηκαν οι μελέτες ως προς την καταλληλότητα τους για συμπερίληψη στη συστηματική ανασκόπηση. Ωστόσο, 2.203 μελέτες κρίθηκαν ακατάλληλες από τον τίτλο τους και δεν εξετάστηκαν περαιτέρω. Από τις 381 μελέτες που απέμειναν, 151 δεν ήταν πρωτογενείς έρευνες, 45 δεν αξιολογούσαν τη χρήση οποιουδήποτε NNS ως ανεξάρτητη μεταβλητή και 169 δεν αξιολογούσαν το σωματικό βάρος ή τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο ως εξαρτημένη μεταβλητή. Κατά συνέπεια, στο τελικό στάδιο έμειναν 16 μελέτες, οι οποίες και εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.

Γράφημα 1. Η ροή πληροφοριών της έρευνας

Μελέτες που εντοπίστηκαν στις βάσεις δεδομένων (N=2.404)



Μελέτες που εξετάστηκαν βάσει τίτλου ως προς την καταλληλότητά τους (N=2.404)



Μελέτες που αποκλείστηκαν από τον τίτλο (N=2.023)

Μελέτες που εξετάστηκε το πλήρες κείμενό τους ως προς την καταλληλότητα για εισαγωγή στην ανασκόπηση (N=381)



Άρθρα που αποκλείστηκαν

- 1) μη πρωτογενείς έρευνες (N=151)
- 2) έρευνες στις οποίες δεν αξιολογείται η χρήση οποιουδήποτε NNS ως ανεξάρτητη μεταβλητή (N=45)
- 3) έρευνες στις οποίες δεν αξιολογούνταν οι αναγκαίες εκβάσεις (N=169)

Μελέτες που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση (N=16)



4.2 Συνοπτική επισκόπηση των μελετών

Μία πρώτη έρευνα που συμπεριλήφθηκε στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση ήταν αυτή των Blackburn et al. (1997). Στη συγκεκριμένη έρευνα μελετήθηκε η χρήση της ασπαρτάμης στο πλαίσιο ενός ευρύτερου παρεμβατικού προγράμματος για τον έλεγχο του σωματικού βάρους. Εκατόν εξήντα τρεις παχύσαρκες γυναίκες κλήθηκαν τυχαία να καταναλώνουν ή να απέχουν από τρόφιμα και ποτά με γλυκαντικά ασπαρτάμης κατά τη διάρκεια 16 εβδομάδων ενός προγράμματος μείωσης βάρους 19 εβδομάδων (ενεργή απώλεια βάρους), ενός προγράμματος διατήρησης 1 έτους και μιας περιόδου παρακολούθησης 2 ετών. Οι γυναίκες και στις δύο ομάδες έχασαν περίπου 10% του αρχικού σωματικού βάρους (10 kg) κατά τη διάρκεια της ενεργού απώλειας βάρους. Μεταξύ των γυναικών που κατατάχθηκαν στην ομάδα θεραπείας με ασπαρτάμη, η πρόσληψη ασπαρτάμης συσχετίστηκε θετικά με την ποσοστιαία απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της ενεργού απώλειας βάρους. Κατά τη διάρκεια της συντήρησης και της παρακολούθησης, οι συμμετέχουσες στην ομάδα της ασπαρτάμης παρουσίασαν ανάκτηση του αρχικού σωματικού βάρους κατά 2,6% και 4,6% μετά από 71 και 175 εβδομάδες, αντίστοιχα, ενώ οι συμμετέχουσες στην ομάδα χωρίς ασπαρτάμη ανέκτησαν κατά μέσο όρο 5,4% και 9,4%, αντίστοιχα. Η ομάδα της ασπαρτάμης έχασε σημαντικά περισσότερο βάρος συνολικά και ανέκτησε σημαντικά λιγότερο βάρος κατά τη διάρκεια της συντήρησης και της παρακολούθησης από ό,τι η ομάδα χωρίς ασπαρτάμη. Η ποσοστιαία απώλεια βάρους στις 71 και 175 εβδομάδες συσχετίστηκε επίσης θετικά με την άσκηση και τον αυτοαναφερόμενο έλεγχο της διατροφής. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η συμμετοχή σε ένα διεπιστημονικό πρόγραμμα ελέγχου του σωματικού βάρους που περιλαμβάνει ασπαρτάμη μπορεί να διευκολύνει τη μακροπρόθεσμη διατήρηση του μειωμένου σωματικού βάρους.

Σε μια άλλη έρευνα εξετάστηκε η μακροπρόθεσμη (2 χρόνια) αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα της στεβιοσίδης σε ασθενείς με ήπια ουσιώδη υπέρταση. Δευτερεύοντες στόχοι ήταν να προσδιοριστούν οι επιδράσεις της στεβιοσίδης στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVMI) και στην ποιότητα ζωής. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε άνδρες και γυναίκες ηλικίας 20 έως 75 ετών με ήπια υπέρταση. Οι ασθενείς έλαβαν κάψουλες που περιείχαν 500 mg σκόνης στεβιοσίδης ή

εικονικό φάρμακο 3 φορές την ημέρα για 2 χρόνια. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε σε μηνιαίες κλινικές επισκέψεις, ενώ οι ασθενείς ενθαρρύνονταν επίσης να παρακολουθούν την αρτηριακή πίεση στο σπίτι χρησιμοποιώντας μια αυτοματοποιημένη συσκευή. Η LVMI προσδιορίστηκε με δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία κατά την έναρξη και μετά από 1 και 2 έτη θεραπείας. Η ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με τη χρήση του Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey. Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές, εργαστηριακές και οι σχετιζόμενες με την ποιότητα της ζωής παράμετροι αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη της θεραπείας και σε 6 μήνες, 1 έτος και 2 έτη. Εκατόν εβδομήντα τέσσερις ασθενείς (87 άνδρες, 87 γυναίκες) εντάχθηκαν στη μελέτη και 168 την ολοκλήρωσαν: 82 στην ομάδα της στεβιοσίδης και 86 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Μετά από 2 έτη, η ομάδα της στεβιοσίδης είχε σημαντική μείωση της μέσης συστολικής και διαστολικής πίεσης σε σύγκριση με την αρχική τιμή και σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Με βάση τα δεδομένα των ασθενών για την αυτοελεγχόμενη αρτηριακή πίεση, οι επιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν ξεκινώντας από την πρώτη εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας και παρέμειναν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στο δείκτη μάζας σώματος ή στη βιοχημεία του αίματος και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των ομάδων και οι βαθμολογίες της ποιότητας ζωής βελτιώθηκαν σημαντικά συνολικά με τη στεβιοσίδα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Καμία από τις δύο ομάδες δεν είχε σημαντική μεταβολή στον μέσο όρο του LVMI. Ωστόσο, μετά από 2 έτη, 6 από τους 52 ασθενείς (11,5%) στην ομάδα της στεβιοσίδης είχαν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, σε σύγκριση με 17 από τους 50 ασθενείς (34,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Συνεπώς, η από του στόματος χορηγούμενη στεβιοσίδα μείωσε σημαντικά τον LVMI σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Hsieh et al., 2003).

Σε μια άλλη έρευνα, εξετάστηκε η αντιυπερτασική επίδραση της ακατέργαστης στεβιοσίδης που λαμβάνεται από τα φύλλα της *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni (Compositae) σε ασθενείς με ήπια υπέρταση που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Οι ασθενείς με υπέρταση υποβλήθηκαν σε φάση εικονικού φαρμάκου για 4 εβδομάδες. Οι εθελοντές που επιλέχθηκαν σε αυτή τη φάση έλαβαν τυχαία είτε κάψουλες που περιείχαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια 24 εβδομάδων είτε

ακατέργαστη στεβιοσίδη 3,75 mg/kg/ημέρα (7 εβδομάδες), 7,5 mg/kg/ημέρα (11 εβδομάδες) και 15,0 mg/kg/ημέρα (6 εβδομάδες). Όλες οι κάψουλες χορηγήθηκαν δύο φορές την ημέρα, δηλαδή πριν από το μεσημεριανό γεύμα και πριν από το δείπνο. Μετά τη φάση του εικονικού φαρμάκου και μετά από κάθε δόση ακατέργαστης στεβιοσίδης εξετάστηκαν ο δείκτης μάζας σώματος, πραγματοποιήθηκε ηλεκτροκαρδιογράφημα και εργαστηριακές εξετάσεις. Κατά τη διάρκεια της έρευνας μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση ανά δεκαπενθήμερο και τα υπόλοιπα δεδομένα συλλέχθηκαν στο τέλος κάθε σταδίου δόσης στεβιοσίδης. Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα καταγράφηκαν προοπτικά, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες κλινικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Η συστολική και η διαστολική πίεση μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της παρέμβασης με ακατέργαστη στεβιοσίδη, αλλά παρόμοια επίδραση παρατηρήθηκε και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επομένως, η ακατέργαστη στεβιοσίδη έως 15,0 mg/kg/ημέρα δεν εμφάνισε αντιυπερτασική δράση. Επιπλέον, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η από του στόματος ακατέργαστη στεβιοσίδη είναι ασφαλής και υποστηρίζει την καθιερωμένη ανεκτικότητα κατά τη μακροχρόνια χρήση ως γλυκαντικό (Ferrri et al., 2006).

Σε μια άλλη σχετική μελέτη, εκτιμήθηκαν οι επιδράσεις γενικώς των NNS. Η μελέτη χρησιμοποίησε έναν τυχαιοποιημένο σχεδιασμό, με ποτά με NNS ή νερό ως κύριες παρεμβάσεις σε μια δοκιμή μεταξύ 308 ατόμων με σταθερό βάρος, με υπέρβαρους και με παχυσαρκία. Όλοι οι συμμετέχοντες συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους, ενώ τους δόθηκε επιπλέον η οδηγία να καταναλώνουν 24 ουγγιές (710 ml) νερό ή ποτά NNS καθημερινά για 1 έτος. Οι ομάδες με NNS και νερό δεν ήταν ίσα αποτελεσματικές, με τη θεραπεία με NNS να παρουσιάζει μεγαλύτερη απώλεια βάρους στο τέλος του 1 έτους. Στο 1 έτος τα άτομα που έλαβαν νερό είχαν διατηρήσει απώλεια βάρους $2,45 \pm 5,59$ kg, ενώ τα άτομα που έλαβαν ποτά NNS διατήρησαν απώλεια $6,21 \pm 7,65$ kg (Peters et al., 2016).

Σε μια άλλη σχετική μελέτη, εξετάστηκε η πρόσληψη NNS σε μια επαρχιακή περιοχή των Ηνωμένων Πολιτειών και εξετάστηκε και να εξεταστεί η διακύμανση των καρδιομεταβολικών αποτελεσμάτων και της διαιτητικής πρόσληψης μεταξύ των καταναλωτών και των μη καταναλωτών NNS. Ειδικότερα, εξετάστηκε ένα δείγμα 301 ενηλίκων από τη Βιρτζίνια από μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (δεδομένα που συλλέχθηκαν από το 2012 έως το 2014) με στόχο την πρόσληψη ζαχαρούχων ποτών συμπλήρωσε τρεις ανακλήσεις 24 ωρών από τη διατροφή και αξιολογήθηκαν

δημογραφικά στοιχεία και καρδιομεταβολικές μετρήσεις. Στην έρευνα αυτή προσδιορίστηκαν η συχνότητα, οι τύποι και οι πηγές κατανάλωσης NNS. Το 33% των συμμετεχόντων ανέφεραν ότι κατανάλωναν NNS (n = 100). Η σουκραλόζη ήταν ο μεγαλύτερος συντελεστής της μέσης ημερήσιας πρόσληψης NNS κατά βάρος (mg), ακολουθούμενη από την ασπαρτάμη, την ακεσουλφάμη καλίου και τη σακχαρίνη. Τα NNS στα γλυκαντικά δισκίων, το τσάι διαίτης και η σόδα διαίτης ήταν οι κορυφαίοι συντελεστές της πρόσληψης NNS. Οι πιο συχνά καταναλισκόμενες πηγές NNS ήταν τα αναψυκτικά διαίτης, τα ποτά με χυμούς και τα γλυκαντικά δισκίων. Αν και ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν μεγαλύτερος για τους καταναλωτές NNS, επέδειξαν σημαντικά χαμηλότερη θερμιδική πρόσληψη και ενεργειακή πυκνότητα τροφίμων, ποτών και υψηλότερη συνολική ποιότητα διατροφής (Hedrick et al., 2017).

Σε μια άλλη πιλοτική μελέτη, εξετάστηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ενός γλυκαντικού δισκίων με βάση τη στέβια μεταξύ υπέρβαρων ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (n = 24) και υπέρβαρων προδιαβητικών ατόμων (n = 21). Οι συμμετέχοντες έλαβαν οδηγίες να αντικαταστήσουν την προστιθέμενη ζάχαρη στην καθημερινή τους διατροφή με το προϊόν δοκιμής για μια περίοδο μελέτης 90 ημερών. Οι πρωτογενείς εκβάσεις περιελάμβαναν τη μεταβολή του σωματικού βάρους και της περιφέρειας μέσης, ενώ οι δευτερογενείς εκβάσεις περιελάμβαναν τη μεταβολή της γλυκόζης αίματος, του δείκτη μάζας σώματος και των λιπιδαιμικών παραμέτρων που αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη, τις 30 ημέρες, τις 60 ημέρες και τις 90 ημέρες. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αξιολογήθηκε κατά την έναρξη και τις 90 ημέρες. Σε σύγκριση με την αρχική τιμή, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του βάρους και της περιφέρειας μέσης την 90^η ημέρα στα υπέρβαρα άτομα. Ομοίως, στα υπέρβαρα προδιαβητικά άτομα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του βάρους και της περιφέρειας μέσης, με μη σημαντική μεταβολή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης την ημέρα 90 σε σχέση με την αρχική τιμή. Σε μια ανάλυση υποομάδας, μεταξύ των ατόμων που έχασαν βάρος, παρατηρήθηκε απώλεια βάρους 2,12 kg (n = 35) και μείωση της περιφέρειας μέσης κατά 4,78 cm (n = 32) στις 90 ημέρες. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες εκβάσεις καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. Η κατανάλωση γλυκοζιτών στεβιόλης ήταν εντός της αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης. Κατά συνέπεια, η αντικατάσταση της προστιθέμενης ζάχαρης στην καθημερινή διατροφή με γλυκαντικό δισκίων με βάση τη στέβια, σε συνδυασμό με ένα πρόγραμμα σωματικής δραστηριότητας, προάγει την απώλεια βάρους και τη μείωση της

περιφέρειας μέσης σε υπέρβαρα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου στο αίμα και σε προδιαβητικά άτομα (Raghavan et al., 2023).

Μια επιπρόσθετη μελέτη ήταν αυτή των Tey et al. (2017) στη Σιγκαπούρη. Στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθούν οι επιδράσεις της κατανάλωσης γλυκαντικών χωρίς θερμίδες (δηλαδή ασπαρτάμης), φυσικών γλυκαντικών (δηλαδή φρούτων μόνο και στέβιας) και ροφημάτων με γλυκαντικά σακχαρόζη στο προφίλ γλυκόζης 24 ωρών. Δέκα υγιείς άνδρες έλαβαν μέρος σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη με τις ακόλουθες τέσσερις συνθήκες: ροφήματα με ασπαρτάμη, φρούτα μόνο, στέβια και σακχαρόζη (65 g). Ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να καταναλώσουν το ρόφημα σε πρωινή ώρα. Το σύστημα συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης Medtronic iPro2 χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της μέσης γλυκόζης 24 ωρών, της αυξητικής περιοχής κάτω από την καμπύλη (iAUC) και της συνολικής περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) για τη γλυκόζη και της γλυκαιμικής μεταβλητότητας 24 ωρών. Συνολικά, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στη μέση γλυκόζη 24 ωρών, στην iAUC και στη συνολική AUC για τη γλυκόζη και στη γλυκαιμική μεταβλητότητα 24 ωρών μεταξύ των τεσσάρων ποτών δοκιμής. Τα προφίλ γλυκόζης εικοσιτετραώρου δεν διέφεραν μεταξύ των ροφημάτων που είχαν γλυκανθεί με μη θρεπτικά (τεχνητά έναντι φυσικών) και θρεπτικά γλυκαντικά. Συνεπώς, η απλή αντικατάσταση μίας μόνο μερίδας ροφήματος με γλυκαντικό που περιέχει σακχαρόζη με μη γλυκαντικό κατά τη διάρκεια μιας ημέρας φαίνεται να έχει ελάχιστη επίδραση στο προφίλ γλυκόζης 24 ωρών σε υγιείς άνδρες.

Μια άλλη μελέτη είναι αυτή των Thomson et al. (2020), η οποία διεξήχθη στη Χιλή. Στην έρευνα αυτή εξετάστηκε η βραχυπρόθεσμη επίδραση της κατανάλωσης σουκραλόζης στην ομοιόσταση της γλυκόζης και στο μικροβίωμα του εντέρου υγιών ανδρών εθελοντών. Πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε τριάντα τέσσερα άτομα που χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, μία στην οποία χορηγήθηκαν κάψουλες σουκραλόζης (780 mg/ημέρα για 7 ημέρες, n 17) και μία ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό φάρμακο (n 17). Πριν και μετά την παρέμβαση, οι γλυκαιμικές και ινσουλιναιμικές αποκρίσεις αξιολογήθηκαν με ένα τυπικό από του στόματος φορτίο γλυκόζης (75 g). Η αντίσταση στην ινσουλίνη προσδιορίστηκε με τη χρήση του μοντέλου αξιολόγησης της αντίστασης στην ινσουλίνη με βάση το μοντέλο ομοιόστασης και των δεικτών Matsuda. Το μικροβίωμα του εντέρου αξιολογήθηκε πριν και μετά την παρέμβαση με αλληλούχιση 16S rRNA. Κατά τη διάρκεια της

μελέτης, το σωματικό βάρος παρέμεινε σταθερό και στις δύο ομάδες. Ο γλυκαιμικός έλεγχος και η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν επηρεάστηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου των 7 ημερών. Σε επίπεδο φύλου, το μικροβίωμα του εντέρου δεν τροποποιήθηκε σε καμία ομάδα. Οι ερευνητές ταξινόμησαν τα άτομα ανάλογα με τη μεταβολή της ινσουλιναϊμίας τους μετά την παρέμβαση, για να συγκρίνουν το μικροβίωμα των ατόμων που ανταποκρίθηκαν και των ατόμων που δεν ανταποκρίθηκαν. Ανεξάρτητα από την κατανάλωση σουκραλόζης ή εικονικού φαρμάκου, τα άτομα με υψηλότερη ινσουλιναϊμική ανταπόκριση μετά την παρέμβαση είχαν χαμηλότερη αφθονία Bacteroidetes και υψηλότερη Firmicutes. Με βάση την ανάλυση των δεδομένων, η κατανάλωση υψηλών δόσεων σουκραλόζης για 7 ημέρες δεν μετέβαλλε τον γλυκαιμικό έλεγχο, την αντίσταση στην ινσουλίνη ή το εντερικό μικροβίωμα σε υγιή άτομα.

Μια άλλη μελέτη διεξήχθη από πλευράς των Farhat et al. (2019) στο Ηνωμένο Βασίλειο. Τριάντα συμμετέχοντες (20 γυναίκες/10 άνδρες) έλαβαν μέρος σε μια διασταυρούμενη δοκιμή τριών ομάδων, όπου έλαβαν νερό, ζάχαρη (60 g) και στέβια (1 g) σε τρεις διαφορετικές ημέρες, ακολουθούμενες από ένα γεύμα πίτσας ad libitum. Το πρωινό ήταν τυποποιημένο. Σε κάθε ημέρα δοκιμής συμπληρώθηκε ένα ημερολόγιο διατροφής μιας ημέρας. Χρησιμοποιήθηκαν οπτικές αναλογικές κλίμακες για την αξιολόγηση της υποκειμενικής αίσθησης της όρεξης. Δείγματα γλυκόζης στο αίμα συλλέγονταν ανά διαστήματα 30 λεπτών έως 120 λεπτά μετά το γεύμα. Η ενεργειακή πρόσληψη δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των προφορτώσεων για τα γεύματα ad libitum και τη συνολική ημέρα. Οι βαθμολογίες της αναλογικής κλίμακας για την πείνα και την επιθυμία για φαγητό ήταν χαμηλότερες μετά την προφόρτωση με στέβια σε σύγκριση με το νερό. Μετά την προσαρμογή για την προφόρτωση με ζάχαρη και το περιεχόμενο σε θερμίδες, τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των παρεμβάσεων. Με βάση τη συγκεκριμένη μελέτη, η στέβια μειώνει το αίσθημα της όρεξης και δεν αυξάνει περαιτέρω την πρόσληψη τροφής και τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης. Συνεπώς, η στέβια θα μπορούσε να αποτελέσει μια χρήσιμη στρατηγική στην πρόληψη και τη διαχείριση της παχυσαρκίας και του διαβήτη.

Μια άλλη σχετική μελέτη είναι αυτή των Perino et al. (2013). Στη μελέτη αυτή αξιολογήθηκαν οι οξείες επιδράσεις της λήψης σουκραλόζης στη μεταβολική απόκριση σε από του στόματος φορτίο γλυκόζης σε άτομα με παχυσαρκία. Δεκαεπτά συμμετέχοντες ($\Delta\text{M}\Sigma$ $42,3 \pm 1,6$ kg/m²) που δεν έκαναν χρήση γλυκαντικών χωρίς θερμίδες και είχαν ευαισθησία στην ινσουλίνη (με βάση βαθμολογία αξιολόγησης της αντίστασης στην ινσουλίνη με βάση το μοντέλο ομοιόστασης $\leq 2,6$) υποβλήθηκαν σε τροποποιημένη δοκιμή ανοχής στη γλυκόζη από το στόμα διάρκειας 5 ωρών σε δύο διαφορετικές περιπτώσεις, ενώ είχε προηγηθεί η κατανάλωση είτε σουκραλόζης (πειραματική συνθήκη) είτε νερού (συνθήκη ελέγχου) 10 λεπτά πριν από τη φόρτιση γλυκόζης σε τυχαίοποιημένο διασταυρούμενο σχεδιασμό. Οι δείκτες της λειτουργίας των β -κυττάρων, η ευαισθησία στην ινσουλίνη (SI) και οι ρυθμοί κάθαρσης της ινσουλίνης εκτιμήθηκαν με τη χρήση ελάχιστων μοντέλων κινητικής της γλυκόζης, της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου. Σε σύγκριση με τη συνθήκη ελέγχου, η λήψη σουκραλόζης προκάλεσε 1) μεγαλύτερη αυξητική αύξηση των μέγιστων συγκεντρώσεων γλυκόζης στο πλάσμα ($4,2 \pm 0,2$ έναντι $4,8 \pm 0,3$ mmol/L), 2) 20 ± 8 % μεγαλύτερη αύξηση της περιοχής ινσουλίνης κάτω από την καμπύλη AUC 3) 22 ± 7 % μεγαλύτερο ρυθμό έκκρισης ινσουλίνης αιχμής 4) 7 ± 4 % μείωση της κάθαρσης ινσουλίνης και 5) 23 ± 20 % μείωση της SI. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των συνθηκών στο ενεργό πεπτικό 1 που μοιάζει με γλυκαγόνη, στο εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτροπικό πολυπεπτίδιο, στην αυξητική AUC της γλυκαγόνης ή στους δείκτες ευαισθησίας της απόκρισης των β -κυττάρων στη γλυκόζη.

Μια άλλη έρευνα διεξήχθη από πλευράς των Stamatakis et al. (2020) η οποία διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο. Αυτή η τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοιχτή δοκιμή με 2 παράλληλες ομάδες εξέτασε τις επιδράσεις της καθημερινής κατανάλωσης στέβιας στη γλυκαιμία σε υγιείς ενήλικες. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το σωματικό βάρος και την ενεργειακή πρόσληψη. Οι υγιείς συμμετέχοντες ($n = 28$, ηλικίας 25 ± 5 ετών, δείκτης μάζας σώματος $21,2 \pm 1,7$ kg/m²) κατατάχθηκαν τυχαία είτε στην ομάδα στέβιας ($n = 14$) -που έπρεπε να καταναλώνουν καθημερινά εκχύλισμα στέβιας- είτε στην ομάδα ελέγχου ($n = 14$). Τις εβδομάδες 0 και 12, μετρήθηκαν οι αποκρίσεις γλυκόζης και ινσουλίνης σε δοκιμή ανοχής γλυκόζης από το στόμα- οι δύο εξαρτημένες μεταβλητές αξιολογήθηκαν τις εβδομάδες 0, 6 και 12. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις αποκρίσεις γλυκόζης ή ινσουλίνης. Υπήρξε σημαντική κύρια επίδραση της ομάδας στη μεταβολή του σωματικού βάρους ($F(1,26) = 5,56$, $p = 0,026$),

καθώς η ομάδα στέβια διατήρησε το βάρος της σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου (μέση μεταβολή του βάρους την εβδομάδα 12: -0,22 kg, 95%CI [-0,96, 0,51] ομάδα στέβια, +0,89 kg, 95%CI [0,16, 1,63] ομάδα ελέγχου). Η ενεργειακή πρόσληψη μειώθηκε σημαντικά μεταξύ της εβδομάδας 0 και 12 στην ομάδα στέβια ($p = 0,003$), ωστόσο δεν διαπιστώθηκε καμία αλλαγή στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,973$). Αν και δεν ελέγχθηκαν με εικονικό φάρμακο, τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η καθημερινή κατανάλωση στέβιας δεν επηρεάζει τη γλυκαιμία σε υγιή άτομα, αλλά θα μπορούσε να βοηθήσει στη διατήρηση του βάρους και στη συγκράτηση της ενεργειακής πρόσληψης.

Μια άλλη έρευνα διεξήχθη στην Τουρκία από τους Gümüş et al. (2022). Στη συγκεκριμένη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 9 υγιείς ενήλικες άνδρες. Η μελέτη αυτή παρείχε τυχαία στους συμμετέχοντες προφορτώσεις ως (α)300 ml νερού ή 300 ml νερού γλυκαντικού με (β)75 g σακχαρόζης, (γ)240 mg σακχαρίνης (προσαρμοσμένα στη γλυκύτητα των 75 g σακχαρόζης) 1 ώρα πριν από ένα τυπικό πρωινό. Σε σύγκριση με τη μέση γλυκόζη αίματος και την ινσουλίνη ορού μετά την κατανάλωση δοκιμαστικών ποτών, υπήρχε μόνο μία διαφορά μεταξύ των δοκιμών με σακχαρόζη και σακχαρίνη στο 15ο λεπτό ($117,0 \pm 18,70$, $95,4 \pm 5,64$ mg/dl αντίστοιχα, $p < 0,05$). Στο 60ό λεπτό, η έκκριση ινσουλίνης ($0,80 \pm 0,27$ pg/dl) μετά τη δοκιμή σακχαρόζης βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη από τη δοκιμή σακχαρίνης ($0,53 \pm 0,09$ pg/dl) και το νερό ($0,49 \pm 0,06$ pg/dl) ($p < 0,05$). Αν και σε όλα τα διαστήματα (εκτός από το 90ο λεπτό), η μέση ινσουλίνη είναι υψηλότερη μετά τη δοκιμή σακχαρίνης σε σύγκριση με τη δοκιμή νερού, πρόκειται για μη στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p > 0,05$). Κατά συνέπεια, διαπιστώθηκε ότι η σακχαρίνη δεν είχε γλυκαιμική επίδραση.

Σε μια άλλη μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες (Higgins & Mattes, 2019) συγκρίθηκαν οι επιδράσεις της κατανάλωσης γλυκαντικών χωρίς θερμίδες και σακχαρόζης στο σωματικό βάρος, στην κατάποση και στην ανοχή στη γλυκόζη κατά τη διάρκεια μιας παρέμβασης 12 εβδομάδων σε ενήλικες (18-60 ετών) που ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Στο πλαίσιο αυτό, 154 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν ώστε να καταναλώνουν 1,25-1,75 L ποτού γλυκού με σακχαρόζη ($n = 39$), ασπαρτάμη ($n = 30$), σακχαρίνη ($n = 29$), σουκραλόζη ($n = 28$) ή ρεμπαουδιοσίδη Α (rebA) ($n = 28$) καθημερινά για 12 εβδομάδες. Τα ροφήματα περιείχαν 400-560 kcal/d (σακχαρόζη) ή <5 kcal/d γλυκαντικά χωρίς θερμίδες). Οι ανθρωπομετρικοί δείκτες, η ενεργειακή πρόσληψη, η ενεργειακή δαπάνη, η όρεξη και η ανοχή στη γλυκόζη μετρήθηκαν κατά

την έναρξη. Το σωματικό βάρος μετρήθηκε κάθε 2 εβδομάδες και η ενεργειακή πρόσληψη, η δαπάνη και η όρεξη αξιολογήθηκαν κάθε 4 εβδομάδες. Συλλογές ούρων ανά εικοσιτετράωρο ολοκληρώνονταν κάθε 4 εβδομάδες για τον προσδιορισμό της συμμόρφωσης με τη μελέτη μέσω της απέκκρισης παρα-αμινοβενζοϊκού οξέος. Η κατανάλωση σακχαρόζης και σακχαρίνης οδήγησε σε αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της παρέμβασης των 12 εβδομάδων, αλλά οι δύο αυτές ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους σημαντικά. Δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή του σωματικού βάρους με την κατανάλωση των άλλων επεξεργασιών γλυκαντικών χωρίς θερμίδες σε σύγκριση με την αρχική τιμή, αλλά η μεταβολή του σωματικού βάρους για τη σουκραλόζη ήταν αρνητική και σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με όλα τα άλλα γλυκαντικά χωρίς θερμίδες την εβδομάδα 12 (διαφορά βάρους $\geq 1,37 \pm 0,52$ kg, $P \leq 0,008$). Η ενεργειακή πρόσληψη μειώθηκε με την κατανάλωση σουκραλόζης ($P = 0.02$) και η συχνότητα κατάποσης ήταν χαμηλότερη για τη σουκραλόζη από ό,τι για τη σακχαρίνη ($P = 0.045$). Η ανοχή στη γλυκόζη δεν επηρεάστηκε σημαντικά από καμία από τις επεξεργασίες με γλυκαντικά. Με βάση τα ανωτέρω, η κατανάλωση σακχαρόζης και σακχαρίνης αυξάνει σημαντικά το σωματικό βάρος σε σύγκριση με την ασπαρτάμη, την rebA και τη σουκραλόζη, ενώ η μεταβολή του βάρους ήταν χαμηλότερη για τη σουκραλόζη σε σύγκριση με την κατανάλωση σακχαρίνης, ασπαρτάμης και rebA. Τα γλυκαντικά χωρίς θερμίδες θα πρέπει να κατηγοριοποιούνται ως διακριτές οντότητες λόγω των διαφορετικών επιδράσεών τους στο σωματικό βάρος.

Σε μια άλλη έρευνα (Sambra et al., 2022), στόχος ήταν να εξεταστεί η επίδραση της στέβια στους δείκτες μεταβολισμού των υδατανθράκων μετά από του στόματος χορήγηση γλυκόζης, καθώς και στην υποκειμενική και αντικειμενική όρεξη σε γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη. Επρόκειτο για μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη διασταυρούμενη μελέτη. Γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη χωρίς διαβήτη ($n = 33$ - ηλικία $23,4 \pm 3,8$ - ΔΜΣ $28,1 \pm 3,4$) υποβλήθηκαν σε τρεις από του στόματος χορηγήσεις γλυκόζης (3 ώρες η καθεμία) σε τρεις διαφορετικές ημέρες. Δέκα λεπτά πριν από την από του στόματος χορήγηση γλυκόζης, οι εθελοντές κατανάλωσαν 60 mL νερού (έλεγχος), 60 mL νερού με στέβια (15,3 mg) ή d-ταγατόζη (5000 mg). Η γλυκόζη ορού και το C-πεπτιδίο αξιολογήθηκαν στα 10, 30, 60, 90, 120 και 180 λεπτά. Η υποκειμενική όρεξη προσδιορίστηκε με οπτική αναλογική κλίμακα. Η πρόσληψη τροφής μετρήθηκε μετά από 180 λεπτά. Η iAUC του C-πεπτιδίου ήταν σημαντικά υψηλότερη για τη στέβια έναντι της d-ταγατόζης και του ελέγχου ($P = 0.012$). Στα 30

και 60 λεπτά η γλυκόζη ορού ήταν υψηλότερη για τη στέβια έναντι των άλλων συνθηκών ($P < 0.01$). Οι εθελοντές ανέφεραν μεγαλύτερο κορεσμό για τη στέβια και τη d-ταγατόζη έναντι του ελέγχου στα 60 λεπτά και μεγαλύτερη επιθυμία για φαγητό για τη στέβια έναντι του ελέγχου στα 120 λεπτά ($P < 0.05$). Η αντικειμενική όρεξη δεν διέφερε ανάλογα με τη συνθήκη ($P = 0.06$). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η πρόσληψη στέβιας προκάλεσε οξεία απόκριση στην απελευθέρωση C-πεπτιδίων, ενώ αύξησε τη γλυκόζη ορού σε προγενέστερους χρόνους. Είναι πιθανό με βάση τα παραπάνω ότι τα γλυκαντικά χωρίς θερμίδες επηρεάζουν την υποκειμενική αλλά όχι την αντικειμενική όρεξη.

Σε μια άλλη έρευνα (Kim et al., 2020) εξετάστηκε κατά πόσον δύο ευρέως χρησιμοποιούμενες τεχνητές γλυκαντικές ουσίες είχαν αρνητική επίδραση στον έλεγχο της γλυκόζης σε άτομα με φυσιολογικό βάρος, καθώς και σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, όταν καταναλώνονταν για 2 εβδομάδες. Στη μελέτη, 39 υγιή άτομα (δείκτης μάζας σώματος, kg/m^2) (18-45) χωρίς διαβήτη τύπου 2 με ηλικία 18-75 ετών έλαβαν τυχαία 0,6 L/ημέρα γλυκού αναψυκτικού που περιείχε ακεσουλφάμη K και ασπαρτάμη ή 0,6 L/ημέρα μεταλλικό νερό για 2 εβδομάδες το καθένα, στο πλαίσιο μιας διασταυρούμενης μελέτης. Υπήρξε μια περίοδος 4 εβδομάδων χωρίς κατανάλωση ποτών. Τα επίπεδα γλυκόζης μετρήθηκαν με μέτρηση γλυκόζης (CGM) κατά τη διάρκεια κάθε περιόδου 2 εβδομάδων. Στην αρχή και στο τέλος κάθε περιόδου παρέμβασης διενεργήθηκε δοκιμή ανοχής στη γλυκόζη από το στόμα (OGTT) 75 g. Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν κατά την έναρξη και 1 και 2 ώρες για τη γλυκόζη και την ινσουλίνη. Η κατανάλωση τεχνητά γλυκού ποτού (ASB) για 2 εβδομάδες δεν μετέβαλλε τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης νηστείας και της ινσουλίνης νηστείας, την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για τη γλυκόζη και την ινσουλίνη OGTT, την αυξητική περιοχή κάτω από την καμπύλη (iAUC) για τη γλυκόζη και την ινσουλίνη OGTT, την εκτίμηση του ομοιοστατικού μοντέλου για την αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR) και τον δείκτη Matsuda σε σύγκριση με την αρχική τιμή και με τις μεταβολές μετά από την κατανάλωση μεταλλικού νερού για 2 εβδομάδες. Οι συνεχείς συγκεντρώσεις γλυκόζης 2 εβδομάδων δεν διέφεραν σημαντικά μετά από 2 εβδομάδες πρόσληψης ASB σε σύγκριση με 2 εβδομάδες πρόσληψης μεταλλικού νερού. Η μελέτη αυτή δεν διαπίστωσε επιβλαβή επίδραση του τεχνητά ζαχαρούχου αναψυκτικού που περιέχει ακεσουλφάμη K και ασπαρτάμη στον έλεγχο της γλυκόζης όταν καταναλώνεται για 2 εβδομάδες από άτομα χωρίς διαβήτη τύπου 2.

Σε μια άλλη μελέτη (Nichol et al., 2020) εξετάστηκε η υπόθεση ότι η σουκραλόζη επηρεάζει διαφορετικά τις μεταβολικές αποκρίσεις σε δοκιμασίες ανοχής γλυκόζης από το στόμα (OGTT) σε συμμετέχοντες με φυσιολογικό βάρος και παχυσαρκία. Οι συμμετέχοντες (10 με φυσιολογικό βάρος και 11 με παχυσαρκία) χωρίς διαβήτη υποβλήθηκαν σε τρεις OGTTs διπλού ιχνηθέτη, των οποίων προηγήθηκε, με τυχαία σειρά, η κατανάλωση σουκραλόζης ή νερού ή η δοκιμή και η απόχρεμψη σουκραλόζης (π.χ. εικονική διατροφή- έλεγχος γλυκύτητας). Οι δείκτες της λειτουργίας των β-κυττάρων και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (SI) εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας από του στόματος ελάχιστα μοντέλα κινητικής της γλυκόζης, της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου. Σε σύγκριση με το νερό, η κατάποση σουκραλόζης (αλλά όχι η εικονική σίτιση) είχε ως αποτέλεσμα 30 ± 10 % αυξημένη περιοχή γλυκόζης κάτω από την καμπύλη και στις δύο ομάδες βάρους. Αντίθετα, η απόκριση της ινσουλίνης στη λήψη σουκραλόζης διέφερε ανάλογα με την παρουσία παχυσαρκίας: μειώθηκε εντός 20-40 λεπτών από την OGTT σε συμμετέχοντες με φυσιολογικό βάρος, αλλά αυξήθηκε εντός 90-120 λεπτών σε συμμετέχοντες με παχυσαρκία. Η σουκραλόζη που χορηγήθηκε με εικονική χορήγηση μείωσε ομοίως τις συγκεντρώσεις ινσουλίνης εντός 60 λεπτών από την OGTT και στις δύο ομάδες βάρους. Η προσλαμβανόμενη σουκραλόζη (αλλά όχι η εικονική χορήγηση) αύξησε το SI στους συμμετέχοντες με φυσιολογικό βάρος κατά 52 ± 20 %, αλλά δεν επηρέασε το SI στους συμμετέχοντες με παχυσαρκία. Η σουκραλόζη δεν επηρέασε τους ρυθμούς εμφάνισης της γλυκόζης ή τη λειτουργία των β-κυττάρων σε καμία από τις δύο ομάδες βάρους.

Συνολικότερα, τα δεδομένα των επιμέρους ερευνών που εντάχθηκαν στο τελικό στάδιο της συστηματικής ανασκόπησης παρουσιάζονται στους δύο παρακάτω πίνακες. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα δεδομένα σχετικά με τις άμεσες εκβάσεις και στον Πίνακα 2 τα δεδομένα σχετικά με τις μακροπρόθεσμες εκβάσεις.

Πίνακας 1. Τα δεδομένα του τελικού σταδίου της συστηματικής ανασκόπησης-μελέτες με άμεσες εκβάσεις						
Μελέτη	Χώρα	Αριθμός συμμετεχόντων -βασικά χαρακτηριστικά	Ερευνητικός σχεδιασμός	Είδος ανεξάρτητης μεταβλητής & τρόπος μέτρησης	Είδος εξαρτημένης μεταβλητής & τρόπος μέτρησης	Αποτελέσματα
Ferri et al., 2006	Βραζιλία	14 άτομα με υπέρταση	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (στέβια έναντι placebo)	Ακατέργαστη στέβια, αυτοαναφορές των συμμετεχόντων	Συστολική και διαστολική πίεση, εργαστηριακές μετρήσεις	Δεν παρατηρήθηκε κάποια ευεργετική επίδραση για τους συμμετέχοντες της ομάδας παρέμβασης
Tey et al., 2017	Σιγκαπούρη	10 υγιείς άντρες	Τυχαιοποιημένη μελέτη, ασπαρτάμη, φυσικά γλυκαντικά και ροφήματα με γλυκαντικά σακχαρόζης	Χορήγηση του ροφήματος σε πρωινή ώρα	Προφίλ γλυκόζης Medtronic Ipro2	Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων.
Thomson et al., 2020	Χιλή	34 υγιείς ενήλικες	Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη	Βραχυπρόθεσμη επίδραση σουκραλόζης έναντι ομάδας placebo	Ομοίωση της γλυκόζης & μικροβίωμα εντέρου, μελέτη με βάση το μοντέλο ομοίωσης και τους δείκτες Matsuda	Οι εξαρτημένες μεταβλητές δεν μεταβλήθηκαν σε σημαντικό βαθμό.
Farhat et al., 2019	Ηνωμένο Βασίλειο	20 γυναίκες & 10 άντρες	Διασταυρούμενη δοκιμή τριών ομάδων	Νερό, ζάχαρη και στέβια σε τρεις διαφορετικές ημέρες, ακολουθούμενες από ένα γεύμα πίτσας ad libitum, χρήση ημερολογίου διατροφής	Αναλογικές κλίμακες της υποκειμενικής αίσθησης όρεξης και μετρήσεις γλυκόζης στο αίμα ανά 30 έως 120 λεπτά	Η στέβια μειώνει το αίσθημα όρεξης δεν αυξάνει περαιτέρω την πρόσληψη τροφής και τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης
Repino et al., 2013	Ηνωμένες Πολιτείες	17 υγιή άτομα	Τυχαιοποιημένη μελέτη	Λήψη είτε σουκραλόζης είτε νερού 10 λεπτά	Μελέτη των β-κυττάρων και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μέσω εργαστηριακών μετρήσεων	Μεγαλύτερη αύξηση των μέγιστων συγκεντρώσεων γλυκόζης στο πλάσμα, της περιοχής ινσουλίνης κάτω από την καμπύλη AUC, του ρυθμού έκκρισης

						ινσουλίνης αιχμής, της μείωσης της κάθαρσης ινσουλίνης και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη για την ομάδα παρέμβασης
Gumus et al., 2022	Τουρκία	9 υγιή άτομα	Τυχαιοποιημένη μελέτη	Σακχαρίνη έναντι νερού με σακχαρόζη και νερού με γλυκαντικό	Έκκριση ινσουλίνης, αξιολόγηση με εργαστηριακές μετρήσεις	Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές
Sambr a et al., 2022	Χιλή	33 γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη χωρίς διαβήτη	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη	Στόχος ήταν να εξεταστεί η επίδραση της στέβια στους δείκτες μεταβολισμού των υδατανθράκων μετά από του στόματος χορήγηση γλυκόζης, καθώς και στην υποκειμενική και αντικειμενική όρεξη σε γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη	Η γλυκόζη ορού και το C-πεπτίδιο αξιολογήθηκαν στα 10, 30, 60, 90, 120 και 180 λεπτά. Η υποκειμενική όρεξη προσδιορίστηκε με οπτική αναλογική κλίμακα. Η πρόσληψη τροφής μετρήθηκε μετά από 180 λεπτά.	<ul style="list-style-type: none"> • Η iAUC του C-πεπτιδίου ήταν σημαντικά υψηλότερη για τη στέβια έναντι της d-ταγατόζης και του ελέγχου (P = 0.012). • Στα 30 και 60 λεπτά η γλυκόζη ορού ήταν υψηλότερη για τη στέβια έναντι των άλλων συνθηκών (P < 0.01). • Οι εθελοντές ανέφεραν μεγαλύτερο κορεσμό για τη στέβια και τη d-ταγατόζη και μεγαλύτερη επιθυμία για φαγητό για τη στέβια. • Η αντικειμενική όρεξη δεν διέφερε ανάλογα με τη συνθήκη (P = 0.06). • Η πρόσληψη στέβιας προκάλεσε οξεία απόκριση στην απελευθέρωση C-πεπτιδίων • Αύξησε τη γλυκόζη ορού σε

						προγενέστερους χρόνους.
Kim et al., 2020	Νότια Κορέα	39 υγιή άτομα χωρίς διαβήτη τύπου II	Τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη	Επίπεδα γλυκόζης	Μέτρηση γλυκόζης με ανοχή γλυκόζης από το στόμα στις δύο και τέσσερις εβδομάδες	<ul style="list-style-type: none"> • Οι συνεχείς συγκεντρώσεις γλυκόζης 2 εβδομάδων δεν διέφεραν σημαντικά μετά από 2 εβδομάδες πρόσληψης ASB συγκριτικά με αυτή του μεταλλικού νερού • Δεν διαπιστώθηκε επιβλαβή επίδραση του τεχνητά ζαχαρούχου αναψυκτικού που περιέχει ακεσουλφάμη Κ και ασπαρτάμη στον έλεγχο της γλυκόζης όταν καταναλώνεται για 2 εβδομάδες από άτομα χωρίς διαβήτη τύπου 2.
Nichol et al., 2020	Ηνωμένες Πολιτείες	10 συμμετέχοντες με φυσιολογικό βάρος και 11 με παχυσαρκία χωρίς διαβήτη	Τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη δοκιμή	Εξετάστηκε η υπόθεση πως η σουκραλόζη επηρεάζει διαφορετικά τις μεταβολικές αποκρίσεις	Δοκιμασίες ανοχής γλυκόζης από το στόμα εντός 120 λεπτών από τη χορήγηση	<ul style="list-style-type: none"> • Η απόκριση της ινσουλίνης στη λήψη σουκραλόζης: μειώθηκε σε συμμετέχοντες με φυσιολογικό βάρος, αλλά αυξήθηκε σε συμμετέχοντες με παχυσαρκία. • Σουκραλόζη(εικονική χορήγηση)μείωσε τις συγκεντρώσεις ινσουλίνης και στις δύο ομάδες βάρους. • Η προσλαμβανόμεν

						<p>η σουκραλόζη (αλλά όχι η εικονική χορήγηση): αύξησε την ευαισθησία στην ινσουλίνη στους συμμετέχοντες με φυσιολογικό βάρος αλλά δεν επηρέασε το την ευαισθησία στην ινσουλίνη στους συμμετέχοντες με παχυσαρκία</p> <ul style="list-style-type: none"> • Η σουκραλόζη δεν επηρέασε τους ρυθμούς εμφάνισης της γλυκόζης ή τη λειτουργία των β-κυττάρων σε καμία από τις δύο ομάδες βάρους.
--	--	--	--	--	--	---

Πίνακας 2. Τα δεδομένα του τελικού σταδίου της συστηματικής ανασκόπησης-μελέτες με μακροπρόθεσμες εκβάσεις						
Μελέτη	Χώρα	Αριθμός συμμετεχόντων -βασικά χαρακτηριστικά	Ερευνητικός σχεδιασμός	Είδος ανεξάρτητης μεταβλητής & τρόπος μέτρησης	Είδος εξαρτημένης μεταβλητής & τρόπος μέτρησης	Αποτελέσματα
Blackburn et al. 1997	Ηνωμένες Πολιτείες	163 παχύσαρκες γυναίκες	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (ασπαρτάμη έναντι ομάδας ελέγχου, όπου και οι 2 ομάδες συμμετείχαν σε πρόγραμμα απώλειας βάρους)	Ασπαρτάμη & τήρηση ημερολογίου διατροφής	Σωματικό βάρος-ζύγισμα	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα της ασπαρτάμης :ανάκτηση του αρχικού σωματικού βάρους κατά 2,6% και 4,6% μετά από 71 και 175 εβδομάδες, αντίστοιχα Ομάδα χωρίς ασπαρτάμη ανέκτησαν κατά μέσο όρο 5,4% και 9,4%, αντίστοιχα Η ομάδα της ασπαρτάμης έχασε σημαντικά περισσότερο βάρος συνολικά και ανέκτησε σημαντικά λιγότερο βάρος κατά τη διάρκεια της συντήρησης και της παρακολούθησ ης από ό,τι η ομάδα χωρίς ασπαρτάμη. Η ποσοστιαία απώλεια βάρους συσχετίστηκε θετικά με την άσκηση και τον αυτοαναφερόμε νο έλεγχο της διατροφής
Hsieh et al., 2003	Κίνα	168 ενήλικες με υπέρταση	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	Στέβια, αυτοαναφορές	Υπερτροφία αριστερής	<ul style="list-style-type: none"> Δεν υπήρξαν σημαντικές

			(στέβια έναντι εικονικού φαρμάκου)		κοιλίας, αρτηριακή πίεση, εργαστηριακές και κλινικές μετρήσεις	<p>αλλαγές στο δείκτη μάζας σώματος ή στη βιοχημεία του αίματος</p> <ul style="list-style-type: none"> • Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων ήταν παρόμοια • Καμία από τις δύο ομάδες δεν είχε σημαντική μεταβολή στον μέσο όρο του LVMI. • Μετά από 2 έτη, 6 από τους 52 ασθενείς (11,5%) στην ομάδα της στεβιοσίδης είχαν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, σε σύγκριση με 17 από τους 50 ασθενείς (34,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου
Peters et al., 2016	Ηνωμένες Πολιτείες	308 άτομα του γενικού πληθυσμού	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (νερό έναντι ποτών με NNS)	NNS, μέτρηση μέσω αυτοαναφορών	Σωματικό βάρος, ζύγισμα	<ul style="list-style-type: none"> • Οι ομάδες με NNS παρουσίασαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους στο τέλος του 1 έτους. • Στο 1 έτος τα άτομα που έλαβαν νερό είχαν διατηρήσει απώλεια βάρους $2,45 \pm 5,59$ kg,

						<ul style="list-style-type: none"> τα άτομα που έλαβαν ποτά NNS διατήρησαν απώλεια $6,21 \pm 7,65$ kg
Hedrick et al., 2017	Ηνωμένες Πολιτείες	301 ενήλικες	Συγχρονική μελέτη διερεύνησης της σχέσης της κατανάλωσης NNS με το σωματικό βάρος	NNS, Ημερολόγια διατροφής	Δείκτες μάζας σώματος, καρδιομεταβολικές μετρήσεις	<ul style="list-style-type: none"> Αν και ο ΔΜΣ ήταν μεγαλύτερος για τους καταναλωτές NNS, επέδειξαν σημαντικά χαμηλότερη θερμοϊδική πρόσληψη και ενεργειακή πυκνότητα τροφίμων, ποτών και υψηλότερη συνολική ποιότητα διατροφής
Raghavan et al., 2023	Ινδία	45 υπέρβαρα και προδιαβητικά άτομα	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, στέβια έναντι	Στέβια, αυτοαναφορές των συμμετεχόντων	Σωματικό βάρος, περιφέρεια μέσης, λιπιδαιμικό προφίλ, αξιολόγηση μέσω κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων	<ul style="list-style-type: none"> Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του βάρους και της περιφέρειας μέσης την 90η ημέρα στα υπέρβαρα άτομα. Ομοίως, στα υπέρβαρα προδιαβητικά άτομα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του βάρους και της περιφέρειας μέσης, με μη σημαντική μεταβολή της γλυκοζιωμένης αιμοσφαιρίνης την ημέρα 90 σε σχέση με την αρχική τιμή

						<ul style="list-style-type: none"> • Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες εκβάσεις καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. • Η κατανάλωση γλυκοζιτών στεβιόλης ήταν εντός της αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης
Stamataki et al., 2020	Ηνωμένο Βασίλειο	28 υγιή άτομα	Τυχαιοποιημένη πειραματική μελέτη	Στέβια έναντι ομάδας ελέγχου	Εργαστηριακές μετρήσεις στις 0, 6 και 12 εβδομάδες για την απόκριση γλυκόζης και ινσουλίνης	Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις αποκρίσεις γλυκόζης και ινσουλίνης
Higgins & Mates, 2019	Ηνωμένες Πολιτείες	154 ενήλικες	Τυχαιοποιημένη μελέτη	Σακχαρόζη, ασπαρτάμη, σακχαρίνη, σουκραλόζη και ρεμπαουδιοσίδη Α	Ανθρωπομετρικοί δείκτες, ενεργειακή πρόσληψη, ενεργειακή δαπάνη, όρεξη και η ανοχή στη γλυκόζη	<ul style="list-style-type: none"> • Η κατανάλωση σακχαρόζης και σακχαρίνης οδήγησε σε αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της παρέμβασης των, αλλά η διαφορά δεν ήταν σημαντική • Δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή του σωματικού βάρους με την κατανάλωση των άλλων επεξεργασιών γλυκαντικών χωρίς θερμίδες σε σύγκριση με την αρχική τιμή • Η μεταβολή του σωματικού βάρους για τη σουκραλόζη ήταν αρνητική

						<p>και σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με όλα τα άλλα γλυκαντικά χωρίς θερμίδες την εβδομάδα 12</p> <ul style="list-style-type: none"> • Η ενεργειακή πρόσληψη μειώθηκε με την κατανάλωση σουκραλόζης (P = 0.02) • Η συχνότητα κατάποσης ήταν χαμηλότερη για τη σουκραλόζη από ό,τι για τη σακχαρίνη (P = 0.045). • Η ανοχή στη γλυκόζη δεν επηρεάστηκε σημαντικά από καμία από τις επεξεργασίες με γλυκαντικά
Kim et al., 2020	Νότια Κορέα	39 υγιή άτομα χωρίς διαβήτη τύπου II	Τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη	Επίπεδα γλυκόζης	Μέτρηση γλυκόζης με ανοχή γλυκόζης από το στόμα στις δύο και τέσσερις εβδομάδες	<ul style="list-style-type: none"> • Οι συνεχείς συγκεντρώσεις γλυκόζης 2 εβδομάδων δεν διέφεραν σημαντικά μετά από 2 εβδομάδες πρόσληψης ASB σε σύγκριση με αυτή του μεταλλικού νερού. • Δεν διαπιστώθηκε επιβλαβή επίδραση του τεχνητά ζαχαρούχου

						αναψυκτικού που περιέχει ακεσουλφάμη Κ και ασπαρτάμη στον έλεγχο της γλυκόζης όταν καταναλώνεται για 2 εβδομάδες από άτομα χωρίς διαβήτη τύπου 2.
--	--	--	--	--	--	---

4.3 Μεθοδολογική αξιοπιστία

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι πληροφορίες όσον αφορά τη μεθοδολογική αξιοπιστία των επιμέρους ερευνών της μελέτης. Όπως διαπιστώνεται και από το σχετικό πίνακα, η μεθοδολογική αξιοπιστία των μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση ήταν σχετικά υψηλή. Υπήρχε ωστόσο μία μελέτη, αυτή των Hedrick et al. (2017), στην οποία η μεθοδολογική αξιοπιστία ήταν αρκετά χαμηλότερη από τις υπόλοιπες. Κάτι τέτοιο ενδεχομένως να αποδίδεται στον συγχρονικό ερευνητικό σχεδιασμό του συγκεκριμένου εγχειρήματος, που οδηγεί σε αδυναμία λήψης της μέγιστης δυνατής βαθμολογίας στην κλίμακα αλλά και στο μη επαρκές διάστημα παρακολούθησης το οποίο ήταν μικρότερο των 90 ημερών. Στις υπόλοιπες έρευνες, δεκατρείς από αυτές δεν πληρούσαν το κριτήριο της αντιπροσωπευτικότητας, καθώς το πολύ μικρό μέγεθος δείγματος που συμπεριέλαβαν δεν θα μπορούσε να επιτρέψει την εξαγωγή ενός τέτοιου συμπεράσματος. Σε γενικές ωστόσο γραμμές, οι έρευνες που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση ήταν ιδιαίτερα αξιόπιστες και η βαθμολογία που έλαβαν σε όλες αυτές τις κλίμακες ήταν υψηλή.

Πίνακας 2. Η μεθοδολογική αξιοπιστία των ερευνών της συστηματικής ανασκόπησης

Επιλογή	Αντιπροσωπευτικότητα της εκτεθειμένης ομάδας	Επιλογή της ομάδας ελέγχου	Αξιολόγηση της έκβασης	Η έκβαση πρωταρχικού ενδιαφέροντος υπήρξε και κατά την έναρξη της μελέτης	Συγκρισιμότητα	Αποτελέσματα	Αξιολόγηση των εκβάσεων	Επαρκές χρονικό διάστημα παρακολούθησης	Επάρκεια της παρακολούθησης	Συνολικό σκορ
Blackburn et al., 1997	N	N	N	N			N	N	N	7
Hsieh et al., 2003	N	N	N	N			N	N	N	7
Ferri et al., 2006	X	N	N	N			N	X	N	5
Peters et al., 2016	N	N	N	N			N	N	N	6
Hedrick et al., 2017	X	X	N	N			N	X	X	3
Rghavan et al., 2023	X	N	N	N			N	X	N	5
Tey et al., 2017	X	N	N	N			N	X	N	5
Thomson et al., 2020	X	N	N	N			N	X	N	5
Farhat et al., 2019	X	N	N	N			N	X	N	5

Pepino et al., 2013	X	N	N	N			N	X	N	5
Stamataki et al., 2020	X	N	N	N			N	X	N	5
Gumus et al., 2022	X	N	N	N			N	X	N	5
Higgins & Mattes et al., 2019	X	N	N	N			N	N	N	6
Sambra et al., 2022	X	N	N	N			N	X	N	5
Kim et al., 2020	X	X	N	N			N	N	N	5
Nickol et al., 2020	X	N	N	N			N	X	N	5

5. Συζήτηση

Στη συγκεκριμένη μελέτη εξετάστηκε το κατά πόσο τα NNS μπορούν να οδηγούν σε αποτελεσματική απώλεια βάρους και σε διαχείριση του καρδιομεταβολικού κινδύνου. Όπως διαπιστώνεται μέσα από το Γενικό Μέρος της έρευνας, η παχυσαρκία συνιστά ένα ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, ενώ ο καρδιομεταβολικός κίνδυνος αποτελεί ένα επίσης σημαντικό πρόβλημα, δεδομένου ότι αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης αγγειακών επεισοδίων ή διαβήτη. Κοινό στοιχείο και των δύο αυτών προβλημάτων είναι πως συνδέονται με τις διατροφικές πρακτικές (Yusuf et al., 2004). Με βάση τα παραπάνω, εξετάστηκε το κατά πόσο τα NNS ενδεχομένως να συμβάλλουν στη διαχείριση των δύο αυτών προβλημάτων, καθώς και στη γενικότερη διαχείριση των παραγόντων που οδηγούν σε ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων και διαβήτη.

Όσον αφορά το πρώτο ερώτημα, δηλαδή αυτό της επίδρασης στην παχυσαρκία, αυτή εξετάστηκε ως εξαρτημένη μεταβλητή σε 6 από τις μελέτες που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (Blackburn et al., 1997; Hedrick et al., 2017; Hsieh et al., 2003; Peters et al., 2016; Raghavan et al., 2023, Farhat et al., 2019). Όπως διαπιστώθηκε, στην έρευνα των Hsieh et al. (2003) στην Κίνα δεν διαπιστώθηκε κάποια ευεργετική επίδραση στο δείκτη μάζας σώματος. Παρομοίως, στη συγχρονική μελέτη των Hedrick et al. (2017) δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική ευεργετική επίδραση στο δείκτη μάζας σώματος, ο οποίος ήταν μάλιστα υψηλότερος για αυτούς οι οποίοι καταλάωναν πιο συστηματικά NNS. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη δεν πραγματοποιήθηκε ένας έλεγχος ως προς τις ευρύτερες διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων και το συνολικότερο αριθμό θερμίδων που καταλάωναν. Κατά συνέπεια, θα ήταν επισφαλές με βάση τη συγκεκριμένη έρευνα να θεωρηθεί ότι τα NNS συμβάλλουν στην αύξηση του σωματικού βάρους. Σε κάθε ωστόσο περίπτωση, η σχετική ευεργετική επίδραση διαπιστώθηκε μόλις σε τέσσερις από τις έξι έρευνες που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.

Όσον αφορά την άμεση επίδραση στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο, αυτή εξετάστηκε μέσω τριών εκ των μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (Hsieh et al., 2003; Ferrari et al., 2006; Raghavan et al., 2023). Στη μελέτη των Hsieh et al. (2003) και στη μελέτη των Raghavan et al. (2023) διαπιστώθηκαν σημαντικές επιδράσεις προς όφελος της ομάδας παρέμβασης. Αντίθετα, στην έρευνα

των Ferrari et al. (2006) δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική διαφοροποίηση προς όφελος της ομάδας παρέμβασης. Κατά συνέπεια, και σε αυτή την περίπτωση διαπιστώνονται ασύμφωνες διαπιστώσεις μεταξύ των επιμέρους μελετών.

Τέλος, οι διαπιστώσεις της παρούσας μελέτης δεν οδηγούν στη διαπίστωση περί σημαντικής επίδρασης των γλυκαντικών χωρίς θερμίδες σε παράγοντες όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και γενικότερα στους παράγοντες αυτούς που σχετίζονται με το σακχαρώδη διαβήτη και κατ'επέκταση με το καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Για παράδειγμα, η μελέτη των Stamatki et al. (2020), όπου εξετάστηκε η επίδραση της στέβια, δεν οδήγησε σε σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις. Συνολικότερα, τα δεδομένα από τις έρευνες που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση δεν μπορούν να οδηγήσουν στην υποστήριξη των NNS για την πρόληψη ή αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη.

Συμπεράσματα

Γενικότερα, η δυνατότητα κατάληξης σε μία σχετική συμπερασματολογία όσον αφορά την ευεργετικότητα των NNS μέσω της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης είναι κάπως περιορισμένη για διάφορους λόγους. Ο πρώτος λόγος αφορά στο ότι τα αποτελέσματα των διαθέσιμων μελετών είναι ετερογενή και μη συγκρίσιμα με ασύμφωνες διαπιστώσεις μεταξύ τους. Ο δεύτερος λόγος είναι ότι οι ερευνητές δεν έχουν ακόμα καταλήξει στις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της κατανάλωσης NNS για να διαπιστωθεί αν λειτουργούν ως ευεργετικό εργαλείο ή αν ενέχουν μεγαλύτερους κινδύνους. Ο τρίτος λόγος έχει να κάνει με το γεγονός πως κάποιες από τις έρευνες που έχουν συμπεριληφθεί έχουν πραγματοποιηθεί αρκετά χρόνια πριν όπου οι διατροφικές συνήθειες, οι συνθήκες ζωής, και οι εξωγενείς παράγοντες ήταν αρκετά διαφορετικοί. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να προκύψει μία ευρύτερη συμπερασματολογία όσον αφορά την επίδραση των NNS στην παχυσαρκία και στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο.

Με αφετηρία τα ανωτέρω, μπορούν να προκύψουν ορισμένες προτάσεις για τη μελλοντική έρευνα. Πρώτον, κρίνεται επιβεβλημένη η διεξαγωγή περισσότερων ερευνών που να μελετούν τη σχέση ανάμεσα στα NNS, στην παχυσαρκία και στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Δεύτερον, οι έρευνες αυτές θα ήταν χρήσιμο να εξετάζουν την επίδραση πολλών και διαφορετικών NNS, με στόχο την εξαγωγή μιας ευρύτερης συμπερασματολογίας. Τρίτον, δεδομένου του μη επαρκούς χρονικού διαστήματος

μελέτης ορισμένων εκ των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ενδεχομένως να πρέπει να υπερβαίνει το λιγότερο τους έξι μήνες, ούτως ώστε να μπορεί να εξαχεται μία αξιόπιστη σχετική συμπερασματολογία.

Σε κάθε περίπτωση, η εντατικοποίηση της σχετικής έρευνας είναι επιβεβλημένη, με στόχο την κατάληξη σε πιο ασφαλείς προτάσεις για όσους χαράσσουν πολιτικές Δημόσιας Υγείας. Επί του παρόντος, φαίνεται ότι τα NNS συνεπάγονται ευεργετικές επιδράσεις για το δείκτη μάζας σώματος και την καρδιομεταβολική υγεία, χωρίς όμως να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Ως εκ τούτου, ενδεχομένως να είναι επισφαλές μέχρι στιγμής να προταθεί η χρήση αυτών σε επίπεδο πολιτικών υγείας. Κατά συνέπεια, περαιτέρω έρευνα είναι αναγκαία προς τις παραπάνω κατευθύνσεις.

Βιβλιογραφία

- Abarca-Gómez, L., Abdeen, Z. A., Hamid, Z. A., Abu-Rmeileh, N. M., Acosta-Cazares, B., Acuin, C., ... & Cho, Y. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128• 9 million children, adolescents, and adults. *The lancet*, *390*(10113), 2627-2642.
- Abou-Donia, M. B., El-Masry, E. M., Abdel-Rahman, A. A., McLendon, R. E., & Schiffman, S. S. (2008). Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, *71*(21), 1415-1429.
- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., ... & Smith Jr, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*, *120*(16), 1640-1645.
- Anderson, A. S., & Caswell, S. (2009). Obesity management—an opportunity for cancer prevention. *The Surgeon*, *7*(5), 282-285.
- Anton, S. D., Martin, C. K., Han, H., Coulon, S., Cefalu, W. T., Geiselman, P., & Williamson, D. A. (2010). Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite*, *55*(1), 37-43.
- Arroll, B., & Beaglehole, R. (1992). Does physical activity lower blood pressure: a critical review of the clinical trials. *Journal of clinical epidemiology*, *45*(5), 439-447.
- Bigal, M. E., & Krymchantowski, A. V. (2006). Migraine triggered by sucralose—a case report. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *46*(3), 515-517.

- Blackadar, C. B. (2016). Historical review of the causes of cancer. *World journal of clinical oncology*, 7(1), 54.
- Blackburn, G. L., Kanders, B. S., Lavin, P. T., Keller, S. D., & Whatley, J. (1997). The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short-and long-term control of body weight. *The American journal of clinical nutrition*, 65(2), 409-418.
- Bosetti, C., Gallus, S., Talamini, R., Montella, M., Franceschi, S., Negri, E., & La Vecchia, C. (2009). Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 18(8), 2235-2238.
- Brown, A. W., Brown, M. M. B., Onken, K. L., & Beitz, D. C. (2011). Short-term consumption of sucralose, a nonnutritive sweetener, is similar to water with regard to select markers of hunger signaling and short-term glucose homeostasis in women. *Nutrition research*, 31(12), 882-888.
- Brusick, D., Borzelleca, J. F., Gallo, M., Williams, G., Kille, J., Hayes, A. W., ... & Burks, W. (2009). Expert panel report on a study of Splenda in male rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 55(1), 6-12.
- Brusick, D., Grotz, V. L., Slesinski, R., Kruger, C. L., & Hayes, A. W. (2010). The absence of genotoxicity of sucralose. *Food and Chemical Toxicology*, 48(11), 3067-3072.
- Camhi, S. M., & Katzmarzyk, P. T. (2010). Tracking of cardiometabolic risk factor clustering from childhood to adulthood. *International Journal of Pediatric Obesity*, 5(2), 122-129.
- Chan, M. (2013). Opening address at the 8th Global Conference on Health Promotion Helsinki, Finland 10 June 2013. Διαθέσιμο στο: http://www.who.int/dg/speeches/2013/health_ Τελευταία πρόσβαση: 15.02.2023
- Chen, C. M. (2008). Overview of obesity in Mainland China. *Obesity reviews*, 9, 14-21.

- Chiang, W. L., Azlan, A., & Yusof, B. N. M. (2023). Sugar Consumption Pattern among Cardiometabolic Risk Individuals: A Scoping Review. *Current Diabetes Reviews*, 19(1), 10-27.
- Cook, N. R., Cohen, J., Hebert, P. R., Taylor, J. O., & Hennekens, C. H. (1995). Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Archives of internal medicine*, 155(7), 701-709.
- Crino, M., Sacks, G., Vandevijvere, S., Swinburn, B., & Neal, B. (2015). The influence on population weight gain and obesity of the macronutrient composition and energy density of the food supply. *Current obesity reports*, 4, 1-10.
- Cros, J., Bidlingmeyer, L., Rosset, R., Seyssel, K., Crézé, C., Stefanoni, N., ... & Tappy, L. (2020). Effect of nutritive and non-nutritive sweeteners on hemodynamic responses to acute stress: a randomized crossover trial in healthy women. *Nutrition & Diabetes*, 10(1), 1.
- Das, A., & Chakraborty, R. (2018). An introduction to sweeteners. *Sweeteners: Pharmacology, Biotechnology, and Applications*, 1, 1-13.
- Després, J. P., & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-887.
- Di Angelantonio, E., Bhupathiraju, S. N., Wormser, D., Gao, P., Kaptoge, S., de Gonzalez, A. B., ... & Hu, F. B. (2016). Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*, 388(10046), 776-786.
- Hassapidou, M., Tzotzas, T., Makri, E., Pagkalos, I., Kaklamanos, I., Kapantais, E., ... & Tziomalos, K. (2017). Prevalence and geographic variation of abdominal obesity in 7-and 9-year-old children in Greece; World Health Organization Childhood Obesity Surveillance Initiative 2010. *BMC Public Health*, 17, 1-9.
- Drozd, D., Alvarez-Pitti, J., Wójcik, M., Borghi, C., Gabbianelli, R., Mazur, A., ... & Wühl, E. (2021). Obesity and cardiometabolic risk factors: From childhood to adulthood. *Nutrients*, 13(11), 4176.
- Ellwood, K. C. (1995). Methods available to estimate the energy values of sugar alcohols. *The American journal of clinical nutrition*, 62(5), 1169S-1174S.

- Ferri, L. A., Alves-Do-Prado, W., Yamada, S. S., Gazola, S., Batista, M. R., & Bazotte, R. B. (2006). Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 20(9), 732-736.
- Erian, A. M., & Sauer, M. (2022). Utilizing yeasts for the conversion of renewable feedstocks to sugar alcohols-a review. *Bioresource Technology*, 346, 126296.
- European Commission. (2018). Childhood obesity: local data feeds local solutions. Διαθέσιμο στο: https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news/childhood-obesity-local-data-feeds-local-solutions-2018-07-06_en Τελευταία πρόσβαση: 08.02.2023
- Farhat, G., Berset, V., & Moore, L. (2019). Effects of stevia extract on postprandial glucose response, satiety and energy intake: a three-arm crossover trial. *Nutrients*, 11(12), 3036.
- Ford, H. E., Peters, V., Martin, N. M., Sleeth, M. L., Ghatei, M. A., Frost, G. S., & Bloom, S. R. (2011). Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *European journal of clinical nutrition*, 65(4), 508-513.
- Freedman, D. M., Sigurdson, A. J., Rajaraman, P., Doody, M. M., Linet, M. S., & Ron, E. (2006). The mortality risk of smoking and obesity combined. *American journal of preventive medicine*, 31(5), 355-362.
- Galassi, A., Reynolds, K., & He, J. (2006). Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *The American journal of medicine*, 119(10), 812-819.
- Gallus, S., Scotti, L., Negri, E., Talamini, R., Franceschi, S., Montella, M., ... & La Vecchia, C. (2007). Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. *Annals of Oncology*, 18(1), 40-44.
- Gao, F., Zheng, K. I., Wang, X. B., Sun, Q. F., Pan, K. H., Wang, T. Y., ... & Zheng, M. H. (2020). Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. *Diabetes care*, 43(7), e72-e74.

- GBD 2015 Obesity Collaborators. (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England journal of medicine*, 377(1), 13-27.
- Genest, J., McPherson, R., Frohlich, J., Anderson, T., Campbell, N., Carpentier, A., ... & Ur, E. (2009). 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult—2009 recommendations. *Canadian Journal of Cardiology*, 25(10), 567-579.
- Greulich, S., Seitz, A., Herter, D., Günther, F., Probst, S., Bekeredjian, R., ... & Mahrholdt, H. (2021). Long-term risk of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance outcome study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 22(7), 732-741.
- Grover, A., & Joshi, A. (2015). An overview of chronic disease models: a systematic literature review. *Global journal of health science*, 7(2), 210.
- Gümüş, A. B., Keser, A., Tunçer, E., Yıldız, T. A., & Bayram, İ. K. (2022). Effect of saccharin, a non-nutritive sweeteners, on insulin and blood glucose levels in healthy young men: A crossover trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 16(6), 102500.
- Hawkes, C., Smith, T. G., Jewell, J., Wardle, J., Hammond, R. A., Friel, S., ... & Kain, J. (2015). Smart food policies for obesity prevention. *The lancet*, 385(9985), 2410-2421.
- Hedrick, V. E., Passaro, E. M., Davy, B. M., You, W., & Zoellner, J. M. (2017). Characterization of non-nutritive sweetener intake in rural southwest Virginian adults living in a health-disparate region. *Nutrients*, 9(7), 757.
- Higgins, K. A., & Mattes, R. D. (2019). A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 109(5), 1288-1301.
- Hu, F. B. (2016). Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*, 388(10046), 776-786.

- Huvaere, K., Vandevijvere, S., Hasni, M., Vinkx, C., & Van Loco, J. (2012). Dietary intake of artificial sweeteners by the Belgian population. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 29(1), 54-65.
- IFIC Review: Low-Calorie Sweeteners and Health. Food Insight – Your nutrition and food safety resource. 2009. Διαθέσιμο στο: http://www.foodinsight.org/Resources/Detail.aspx?topic¼IFIC_Review_Low_Calorie_Sweeteners_and_Health. Τελευταία πρόσβαση: 15.02.2023
- Kille, J. W., Tesh, J. M., McAnulty, P. A., Ross, F. W., Willoughby, C. R., Bailey, G. P., ... & Tesh, S. A. (2000). Sucralose: assessment of teratogenic potential in the rat and the rabbit. *Food and chemical toxicology*, 38, 43-52.
- Kim, Y., Keogh, J. B., & Clifton, P. M. (2020). 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. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 9049.
- Knight, I. (1994). The development and applications of sucralose, a new high-intensity sweetener. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 72(4), 435-439.
- Kroger, M., Meister, K., & Kava, R. (2006). Low-calorie sweeteners and other sugar substitutes: a review of the safety issues. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 5(2), 35-47.
- Kuno, T., Tanimoto, E., Morita, S., & Shimada, Y. J. (2019). Effects of bariatric surgery on cardiovascular disease: a concise update of recent advances. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 6, 94.
- Leiter, L. A., Fitchett, D. H., Gilbert, R. E., Gupta, M., Mancini, G. J., McFarlane, P. A., ... & Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee. (2011). Identification and management of cardiometabolic risk in Canada: a position paper by the cardiometabolic risk working group (executive summary). *Canadian Journal of Cardiology*, 27(2), 124-131.
- Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, obesity, and depression: a systematic review

- and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of general psychiatry*, 67(3), 220-229.
- Ma, J., Bellon, M., Wishart, J. M., Young, R., Blackshaw, L. A., Jones, K. L., ... & Rayner, C. K. (2009). Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 296(4), G735-G739.
- Madjd, A., Taylor, M. A., Delavari, A., Malekzadeh, R., Macdonald, I. A., & Farshchi, H. R. (2015). Effects on weight loss in adults of replacing diet beverages with water during a hypoenergetic diet: a randomized, 24-wk clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*, 102(6), 1305-1312.
- Magnuson, B. A., Roberts, A., & Nestmann, E. R. (2017). Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food and Chemical Toxicology*, 106, 324-355.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group*, T. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*, 151(4), 264-269.
- Mora, M. R., & Dando, R. (2021). The sensory properties and metabolic impact of natural and synthetic sweeteners. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 20(2), 1554-1583.
- Moore, J. B. (2022). COVID-19, childhood obesity, and NAFLD: colliding pandemics. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 7(6), 499-501.
- Mousumi, M., & Sarkar, A. (2011). Sugar content in artificial sweetener. *Advances in Applied Science Research*, 2(4), 407-409.
- Mueen Ahmed, K. K., & Dhubaib, B. E. A. (2011). Zotero: A bibliographic assistant to researcher. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2(4), 304-305.
- Nagy, É., Cseh, V., Barcs, I., & Ludwig, E. (2023). The Impact of Comorbidities and Obesity on the Severity and Outcome of COVID-19 in Hospitalized Patients—A Retrospective Study in a Hungarian Hospital. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(2), 1372.

- Natah, S. S., Hussien, K. R., Tuominen, J. A., & Koivisto, V. A. (1997). Metabolic response to lactitol and xylitol in healthy men. *The American journal of clinical nutrition*, *65*(4), 947-950.
- Nichol, A. D., Salame, C., Rother, K. I., & Pepino, M. Y. (2019). Effects of sucralose ingestion versus sucralose taste on metabolic responses to an oral glucose tolerance test in participants with normal weight and obesity: a randomized crossover trial. *Nutrients*, *12*(1), 29.
- Nieto-Martínez, R., González-Rivas, J. P., & Mechanick, J. I. (2021). Cardiometabolic risk: New chronic care models. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *45*(S2), S85-S92.
- Nyberg, S. T., Singh-Manoux, A., Pentti, J., Madsen, I. E., Sabia, S., Alfredsson, L., ... & Kivimäki, M. (2020). Association of healthy lifestyle with years lived without major chronic diseases. *JAMA internal medicine*, *180*(5), 760-768.
- Olazar, F. G., Ferreira, E. R., Valdovinos, V., Kanasawa, S., Stock, I. M. B., Candia, N. B., ... & Arrua, A. A. (2022). Confusion or fraud? *Labeling of Stevia Sweeteners. South Florida Journal of Development*, *3*(2), 2264-2278.
- Ortega, F. B., Lavie, C. J., & Blair, S. N. (2016). Obesity and cardiovascular disease. *Circulation research*, *118*(11), 1752-1770.
- Park, S., Blanck, H. M., Sherry, B., Brener, N., & O'Toole, T. (2012). Factors associated with sugar-sweetened beverage intake among United States high school students. *The Journal of nutrition*, *142*(2), 306-312.
- Patel, R. M., Sarma, R., & Grimsley, E. (2006). Popular sweetener sucralose as a migraine trigger. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *46*(8), 1303-1304.
- Pelekasis, P., Zisi, G., Koumariou, A., Marioli, A., Chrousos, G., Syrigos, K., & Darviri, C. (2016). Forming a stress management and health promotion program for women undergoing chemotherapy for breast cancer: A pilot randomized controlled trial. *Integrative Cancer Therapies*, *15*(2), 165-174.

- Pepino, M. Y., Tiemann, C. D., Patterson, B. W., Wice, B. M., & Klein, S. (2013). Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes care*, *36*(9), 2530-2535.
- Peters, J. C., Beck, J., Cardel, M., Wyatt, H. R., Foster, G. D., Pan, Z., ... & Hill, J. O. (2016). The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. *Obesity*, *24*(2), 297-304.
- Porto Cardoso, J. M., & Andre Bolini, H. M. (2008). Descriptive profile of peach nectar sweetened with sucrose and different sweeteners. *Journal of Sensory Studies*, *23*(6), 804-816.
- Qin, X. (2011). What made Canada become a country with the highest incidence of inflammatory bowel disease: Could sucralose be the culprit?. *Canadian Journal of Gastroenterology*, *25*(9), 511-511.
- Raghavan, G., Bapna, A., Mehta, A., Shah, A., & Vyas, T. (2023). Effect of Sugar Replacement with Stevia-Based Tabletop Sweetener on Weight and Cardiometabolic Health among Indian Adults. *Nutrients*, *15*(7), 1744.
- Ross, R., Dagnone, D., Jones, P. J., Smith, H., Paddags, A., Hudson, R., & Janssen, I. (2000). Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*, *133*(2), 92-103.
- Rys, P., Władysiuk, M., Skrzekowska-Baran, I., & Małecki, M. (2009). Review articles, systematic reviews and meta-analyses: which can be trusted? *Polish Archives of Internal Medicine*, *119*(3), 55-88.
- Sallis, J. F., Cerin, E., Conway, T. L., Adams, M. A., Frank, L. D., Pratt, M., ... & Owen, N. (2016). Physical activity in relation to urban environments in 14 cities worldwide: a cross-sectional study. *The lancet*, *387*(10034), 2207-2217.
- Sambra, V., Vicuña, I. A., Priken, K. M., Luna, S. L., Allendes, D. A., Godoy, P. M., ... & Vega, C. A. (2022). Acute responses of stevia and d-tagatose intake on metabolic parameters and appetite/satiety in insulin resistance. *Clinical Nutrition ESPEN*, *49*, 217-224.

- Savage, J. S., Marini, M., & Birch, L. L. (2008). Dietary energy density predicts women's weight change over 6 y. *The American journal of clinical nutrition*, 88(3), 677-684.
- Sclafani, A., Bahrani, M., Zukerman, S., & Ackroff, K. (2010). Stevia and saccharin preferences in rats and mice. *Chemical Senses*, 35(5), 433-443.
- Schwab, K., & Malleret, T. (2020). The Great Reset. In World Economic Forum: Geneva, Switzerland.
- Shapses, S. A., Pop, L. C., & Wang, Y. (2017). Obesity is a concern for bone health with aging. *Nutrition research*, 39, 1-13.
- Silventoinen, K., Rokholm, B., Kaprio, J., & Sørensen, T. I. (2010). The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *International journal of obesity*, 34(1), 29-40.
- Stamatakis, N., Crooks, B., & McLaughlin, J. (2020). Daily consumption of stevia drops effects on glycemia, body weight and energy intake: results from a 12-week, open-label, randomized controlled trial in healthy adults. *Current Developments in Nutrition*, 4(Supplement_2), 663-663.
- Tabisz, Ł., Piotrowicz, Z., Dąbrowska, M., Dobrowolska, A., Czaczyk, K., Nowak, I., & Łęska, B. (2021). Sweet surfactants I: Fatty acid esters of sucralose. *Food Chemistry*, 358, 129827.
- Tey, S. L., Salleh, N. B., Henry, C. J., & Forde, C. G. (2017). Effects of non-nutritive (artificial vs natural) sweeteners on 24-h glucose profiles. *European journal of clinical nutrition*, 71(9), 1129-1132.
- Thomson, P., Santibanez, R., Aguirre, C., Galgani, J. E., & Garrido, D. (2019). Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *British Journal of Nutrition*, 122(8), 856-862.
- Touyz, L. Z. (2011). Saccharin deemed “not hazardous” in United States and abroad. *Current oncology*, 18(5), 213-214.
- Tripathi, M., Khanna, S. K., & Das, M. (2006). Usage of saccharin in food products and its intake by the population of Lucknow, India. *Food additives and contaminants*, 23(12), 1265-1275.

- Van Gaal, L. F., Mertens, I. L., & De Block, C. E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, *444*(7121), 875-880.
- Vanuzzo, D., Pilotto, L., Mirolo, R., & Pirelli, S. (2008). Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation. *Giornale Italiano di Cardiologia*, *9*(4 Suppl 1), 6S-17S.
- Varlamov, O., Bethea, C. L., & Roberts Jr, C. T. (2015). Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Frontiers in endocrinology*, *5*, 241.
- Wells, G. A., Tugwell, P., O'Connell, D., Welch, V., Peterson, J., Shea, B. and Losos, M. (2015). *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses*. Διαθέσιμο στο: <https://www.scienceopen.com/document?vid=54b48470-4655-4081-b5d4-e8ebe8d1792e> Τελευταία πρόσβαση: 16.02.2023
- WHO, Global Health Observatory. (2022). Share of adults that are obese. Διαθέσιμο στο: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Τελευταία πρόσβαση: 02.02.2023
- WHO, (2023). Aspartame hazard and risk assessment results released. Διαθέσιμο στο: <https://www.who.int/news/item/14-07-2023-aspartame-hazard-and-risk-assessment-results-released> Τελευταία πρόσβαση: 01.08.2023
- Willers, S. M., Brunekreef, B., Smit, H. A., van der Beek, E. M., Gehring, U., De Jongste, C., ... & Wijga, A. H. (2012). BMI development of normal weight and overweight children in the PIAMA study. *PloS one*, *7*(6), e39517.
- Wolin, K. Y., Carson, K., & Colditz, G. A. (2010). Obesity and cancer. *The oncologist*, *15*(6), 556-565.
- Yalamanchi, S., Srinath, R., & Dobs, A. S. (2015). *Acesulfame-K*. In *Encyclopedia of Food and Health* (pp. 1-5). Elsevier Inc.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., & Lanas, F. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, *364*(9438), 937-952.