

Ασφάλεια και μεταβολικές επιδράσεις των ολιγοθερμιδικών γλυκαντικών ουσιών

I. Κράνου

Περίληψη

Στο άρθρο αυτό εξετάζονται οι επιπτώσεις στην ασφάλεια της ευρείας χρήσης ολιγοθερμιδικών γλυκαντικών ουσιών, όπως η σακχαρίνη, η ακεσουλφάμη-Κ, η ασπαρτάμη, το κυκλαμικό οξύ, η σουκραλόζη και η στέβια. Πολλές έρευνες, ιδίως κατά τη δεκαετία του 1970 και 1980, έθεσαν θέματα ασφάλειας των παραπάνω ουσιών δηλαδή για το κατά πόσο αυτές είναι ασφαλείς για τον ευρύτερο πληθυσμό και για ευπαθείς ομάδες (παιδιά, ηλικιωμένοι, εγκυμονούσες και ασθενείς με διαβήτη ή φαιυλοκετονουρία). Οι έρευνες αυτές επικεντρώθηκαν στις αρνητικές επιπτώσεις της ασπαρτάμης, όπως την πρόκληση κεφαλαλγιών στον γενικό πληθυσμό, ή σε πιθανές παρενέργειες της χρήσης σακχαρίνης σε εγκύους. Σε μεταγενέστερες έρευνες δεν έχουν βρεθεί ωστόσο σημαντικές επιπτώσεις των ολιγοθερμιδικών ουσιών στην υγεία, ακόμα και σε μεγαλύτερες δόσεις. Μετά από πολλές έρευνες της Ευρωπαϊκής Αρχής Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA) και της Αρχής Διαχείρισης Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) χρησιμοποιήσαν την Ημερήσια Αποδεκτή Πρόσληψη (ADI) ως έναν ασφαλή δείκτη κατανάλωσης αυτών των ουσιών για όλες τις πληθυσμιακές ομάδες.

Ορισμός ολιγοθερμιδικών γλυκαντικών ουσιών

Οι ολιγοθερμιδικές γλυκαντικές ουσίες χρησιμοποιούνται ευρέως σε τρόφιμα και άλλα προϊόντα, προκειμένου να προσδώσουν γλυκιά γεύση με λίγες ή καθόλου θερμίδες έναντι της σουκραλόζης. Κατά αυτόν τον τρόπο μειώνεται η ημερήσια πρόσληψη θερμίδων αλλά και οι αρνητικές επιπτώσεις παθήσεων όπως η παχυσαρκία. Οι πιο γνωστές ολιγοθερμιδικές ουσίες είναι η σακχαρίνη, η ακεσουλφάμη-Κ, η ασπαρτάμη, το κυκλαμικό οξύ, η σουκραλόζη και, η τελευταία που εγκρίθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση και την Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων, η στέβια. Σκοπός του άρθρου είναι να παρατεθούν επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες που έχουν εξετάσει κατά πόσο είναι ασφαλής η κατανάλωση των παραπάνω γλυκαντικών ουσιών, σε ποιες ποσότητες θεωρούνται ασφαλείς για τον γενικότερο πληθυσμό, καθώς και για τις πιο ευπαθείς ομάδες, όπως είναι παιδιά, ηλικιωμένοι, εγκυμονούσες, ασθενείς με διαβήτη και φαιυλοκετονουρία, όπως επίσης και οι μεταβολικές επιπτώσεις που μπορεί να έχουν στον ανθρώπινο οργανισμό.

Πίνακας 1. Ολιγοθερμιδικές γλυκαντικές ουσίες εγκεκριμένες από την Αρχή Διαχείρισης Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA)¹².

ΟΛΙΓΟΘΕΡΜΙΔΙΚΕΣ ΓΛΥΚΑΝΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ	ΓΛΥΚΥΤΗΤΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΣΟΥΚΡΟΖΗ	ΑΠΟΔΕΚΤΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ (ADI)	ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΜΕΝΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ (EDI)
ΑΚΕΣΟΥΛΦΑΜΗ-Κ	200	15 mg/Kg	0.2-1.7 mg/Kg
ΑΣΠΑΡΤΑΜΗ	160-220	50 mg/Kg	0.2-4.1 mg/Kg
ΣΑΚΧΑΡΙΝΗ	300		0.1-2 mg/Kg
ΣΤΕΒΙΑ	250	4 mg/Kg	1.3-3.4 mg/Kg
ΣΟΥΚΡΑΛΟΖΗ	600	5 mg/Kg	0.1-2 mg/Kg
ΚΥΚΛΑΜΙΚΟ ΟΞΥ	50	7 mg/Kg	-
ΝΕΟΤΑΜΗ	7.000-13.000	18 mg/Kg	0.05-0.17 mg/Kg

Ημερήσια αποδεκτή πρόσληψη (ADI)

Με βάση επιδημιολογικές και κλινικές έρευνες ο EFSA έχει προσδιορίσει ποιες είναι οι επιτρεπόμενες ποσότητες ημερήσιας κατανάλωσης (ADI) των ολιγοθερμιδικών ουσιών, ώστε να θεωρούνται ασφαλείς για τον γενικό πληθυσμό, αλλά και για συγκεκριμένες ευπαθείς ομάδες. Για τον σκοπό αυτό το NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) χρησιμοποιείται για να ορίσει το επίπεδο μη παρατηρήσιμων αρνητικών επιπτώσεων στον πληθυσμό. Το NOAEL χρησιμοποιείται για να υπολογιστεί η ADI ως η ποσότητα του NOAEL προς έναν συντελεστή ασφαλείας ίσο με 100, έτσι ώστε να μπορεί με ασφάλεια να καλύψει ακόμα και τις ευαίσθητες πληθυσμιακές ομάδες (π.χ., παιδιά, εγκυμονούσες, ηλικιωμένους).

Η ADI θεωρείται ένας δείκτης ασφαλείας όσον αφορά στην επιτρεπόμενη ποσότητα ολιγοθερμιδικών γλυκαντικών ουσιών που μπορεί να καταναλώνει καθημερινά ένας άνθρωπος εφ' όρου ζωής (Πίν. 1). Αυτές οι συνιστώμενες τιμές ορίζονται σε μικρογραμμάρια ανά κιλό σωματικού βάρους και αντιπροσωπεύουν την ποσότητα που μπορεί να χορηγηθεί σε ένα πειραματόζωο σε όλη τη διάρκεια της ζωής του, χωρίς να υπάρξουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του¹.

Εγκυμοσύνη

Ολιγοθερμιδικές γλυκαντικές ουσίες που έχουν χαρακτηριστεί ως ασφαλείς (GRAS – Generally Recognized As Safe) μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέσα στα επιτρεπόμενα όρια από τις εγκύους². Έρευνες σε ποντίκια³ απέδειξαν ότι η σακχαρίνη

μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και να παραμείνει στον εμβρυϊκό ιστό για μεγαλύτερη χρονική διάρκεια από ό,τι στους ενήλικες, λόγω του χαμηλού εμβρυϊκού μεταβολισμού. Αυτό συνδέεται και με τη δόση, όταν υπερβαίνει την ADI, αλλά και με τη διάρκεια της κατανάλωσης. Γενικότερα συνιστάται η κατανάλωση της σακχαρίνης να γίνεται με μεγάλη προσοχή κατά την εγκυμοσύνη. Αντίθετα μια σειρά ανασκοπήσεων που αφορούν την κατανάλωση ασπαρτάμης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει δείξει ότι δεν υπάρχουν επιδημιολογικές ή και κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η ασπαρτάμη διαπερνάει τον πλακούντα⁴.

Παρ' όλα αυτά σε μεταγενέστερη έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια φάνηκε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ασπαρτάμης και του μειωμένου σωματικού βάρους του εμβρύου, λόγω πιθανών μεταβολών στη νεφρική δομή⁵. Εν κατακλείδι, δεν έχουν βρεθεί σε μεγάλο αριθμό επιστημονικών ερευνών επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η κατανάλωση ασπαρτάμης από τη μητέρα μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία τη δική της ή και του βρέφους. Ακόμα και η πρόσληψη άνω της επιτρεπόμενης δόσης (200 mg/kg) δεν έχει βρεθεί να έχει κάποια αρνητική σχέση με την υγεία του βρέφους⁶.

Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα όσον αφορά στην κατανάλωση της σουκραλόζης. Έρευνες έδειξαν ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης σουκραλόζης και επιβλαβών επιπτώσεων (π.χ. τερατογένεση) στο έμβryo κατά την οργανογένεση^{7,8}. Παρόμοια συμπεράσματα παρατηρήθηκαν και σε μια άλλη μελέτη, που στόχο είχε να αξιολογήσει την πιθανή τοξικότητα του εκχυλίσματος στέβια σε εγκύους. Η έρευνα έγινε σε πειραματόζωα, στα οποία χορηγήθηκαν δόσεις στέβιας 500 mg/kg σωματικού βάρους και 800 mg/kg, αντίστοιχα. Η μελέτη απέτυχε να δείξει κάποια σημαντική επίπλοκή στα πειραματόζωα⁹.

Συμπερασματικά από την υπάρχουσα βιβλιογραφία μπορεί να εξαχθεί ότι λόγω της ελλιπούς έρευνας, όσον αφορά στις βλαβερές επιπτώσεις της σακχαρίνης στις εγκυμονούσες αλλά και στα έμβρυα, η κατανάλωσή της μέσα στα αποδεκτά όρια θεωρείται ασφαλής κατά την εγκυμοσύνη. Επίσης η κατανάλωση ασπαρτάμης, σουκραλόζης και της ακεσουλφάμης-Κ κάτω από τα επιτρεπόμενα όρια μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής.

Ασθενείς με φαινυλοκετονουρία

Η ασπαρτάμη μεταβολίζεται στο λεπτό έντερο σε μεθανόλη και σε δύο αμινοξέα, ασπαρτικό οξύ και φαινυλαλανίνη από τη δράση των ενζύμων εντεράσης και πεπτιδάσης¹⁰. Ασθενείς με φαινυλοκετονουρία πρέπει να αποφεύγουν τα προϊόντα που περιέχουν φαινυλαλανίνη, διότι δεν μπορούν να την αποδομήσουν σε τυροσίνη. Για τον λόγο αυτό, η έλλειψη του συγκεκριμένου ενζύμου έχει ως αποτέλεσμα την υψηλή συγκέντρωση της φαινυλαλανίνης στο αίμα και στον εγκέφαλο. Όταν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης αυξηθούν πάνω από τα φυσιολογικά, τότε αυτή γίνεται τοξική για τον οργανισμό. Ένα από τα σημαντικότερα συμπτώματα είναι η παρεμπόδιση της φυσιολογικής ανάπτυξης και λειτουργίας των κυττάρων του εγκεφάλου, με συνέπεια τη διανοητική καθυστέρηση¹¹. Για τον λόγο αυτό, η νομοθεσία (FDA) επιβάλλει σε τρόφιμα, ποτά και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ασπαρτάμη να φέρουν ειδική σήμανση, στην οποία αναγράφεται ότι το συγκεκριμένο προϊόν περιέχει φαινυλαλανίνη¹².

Διαβήτης και ολιγοθερμιδικές γλυκαντικές ουσίες

Έρευνα¹³ με μεθοδολογία ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με μέγιστη χρονική διάρκεια 90 ημερών σε ασθενείς με διαβήτη, με χορήγηση τριπλάσιας δόσης ασπαρτάμης από την ADI, έδειξε ότι δεν υπάρχει καμία σημαντική διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και λιπιδίων στο αίμα και στην αρτηριακή πίεση. Παρόμοια μελέτη¹⁴ που έγινε σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και 2 απέτυχε να αποδείξει κάποια συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ασπαρτάμης (2.7g/24h) και της αύξησης μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, και στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c).

Επιπλέον διπλή τυφλή διασταυρούμενη μελέτη που εξέτασε την επίδραση της σουκραλόζης σε 13 άτομα με διαβήτη τύπου 1 και 13 άτομα με διαβήτη τύπου 2 αντίστοιχα, οι οποίοι κατανάλωσαν 1.000 mg σουκραλόζης μεγαλύτερης από την ADI για μικρό χρονικό διάστημα, έδειξε ότι δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μεταξύ των δύο ομάδων¹⁵.

Μεγάλος αριθμός ερευνών έχει επικεντρωθεί στην ασφάλεια της κατανάλωσης σακχαρίνης σε διαβητικούς ασθενείς. Σε τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη¹⁶ που έγινε σε 17 ασθενείς με δια-

βήτη τύπου 2 χορηγήθηκαν 30 g αμύλου εμπλουτισμένου με σακχαρίνη για 6 εβδομάδες, και αποδείχθηκε ότι δεν είχε καμία επίπτωση στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης προ φαγητού καθώς και δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στα επίπεδα γλυκοζουρίας, νατρίου και καλίου. Περαιτέρω μελέτες¹⁷ που έγιναν με χρήση σακχαρίνης έδειξαν ότι αυτή δεν έχει καμία επίπτωση στην έκκριση ινσουλίνης και αυτό γιατί δεν μεταβολίζεται στο γαστρεντερικό σύστημα. Η σακχαρίνη έχει ερευνηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια και έχει αναγνωριστεί ως μια ασφαλής ουσία GRAS (Generally Recognized as Safe) από τον οργανισμό FDA.

Ανησυχία είχε προκαλέσει η τάση του κυκλαμικού οξέος να μεταβολίζεται σε κυκλοξилаμίνη, η οποία φαίνεται να δρα ως μιμητής των αμινών στο συμπαθητικό σύστημα επηρεάζοντας την αρτηριακή πίεση. Σε τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη σε 10 άτομα με διαβήτη τύπου 2 έγινε σύγκριση της κατανάλωσης κυκλαμικού οξέος (348 mg/day) σε σχέση με τη σουκρόζη (24 g/day). Η έρευνα έδειξε ότι η ομάδα που κατανάλωσε κυκλαμικό οξύ δεν είχε καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, της ινσουλίνης και λιπιδίων στο αίμα¹⁸.

Μελέτη που εξέτασε την επίπτωση της στέβιας, στη λήψη τροφίμων και στην όρεξη έδειξε ότι αυτοί που κατανάλωσαν προϊόντα με στέβια είχαν χαμηλότερη συνολική πρόσληψη θερμίδων σε σχέση με αυτούς που κατανάλωσαν σουκρόζη¹⁹. Επιπλέον, η κατανάλωση στέβιας βρέθηκε να έχει μια σημαντική αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα ινσουλίνης, σε σχέση με αυτούς που κατανάλωσαν ασπαρτάμη και σουκρόζη.

Η κατανάλωση των ολιγοθερμιδικών ουσιών σε άτομα με διαβήτη τύπου 1 και 2 φαίνεται συνελώς να είναι ασφαλής κάτω από το επιτρεπτό όριο ADI.

Γενικός πληθυσμός και παιδιά

Η Αμερικανική Διαιτολογική Εταιρεία (ADA) συστήνει να μην χρησιμοποιούνται οι ολιγοθερμιδικές γλυκαντικές ουσίες σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Ο λόγος είναι ότι η ασφάλεια των ουσιών αυτών δεν έχει εξακριβωθεί επαρκώς για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα²⁰.

Η έρευνα Swedish έδειξε ότι η ημερήσια πρόσληψη κυκλαμικού οξέος σε παιδιά μπορεί να υπερβεί τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (ADI). Αντίθετα τα αποτελέσματα τα οποία βρέθη-

καν από μία αντίστοιχη μελέτη²¹ με ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων 5 ημερών, και καταγράφηκε η ημερήσια κατανάλωση ολιγοθερμιδικών γλυκαντικών ουσιών σε παιδιά με διαβήτη τύπου 1 κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πιθανότητα υπέρβασης της ADI της ασπαρτάμης, σακχαρίνης και ακεσουλφάμης-K στα παιδιά είναι μικρή²².

Σύμφωνα με δυο μελέτες διάρκειας μικρότερης των 13 εβδομάδων, που διενεργήθηκαν σε παιδιά άνω των 2 ετών και εφήβους, δεν βρέθηκε κάποια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ασπαρτάμης και επιπτώσεων στην υγεία (π.χ., λειτουργία ήπατος και νεφρών, επίπεδα φαινυλαλάνης και τυροσίνης στο πλάσμα)²³.

Περαιτέρω έρευνες έχουν επικεντρωθεί στις πιθανές επιπτώσεις των ολιγοθερμιδικών γλυκαντικών ουσιών στη συμπεριφορά και τη νευρολογική λειτουργία παιδιών. Μια μελέτη που βασίστηκε σε τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, διασταυρούμενη μέθοδο απέτυχε να αποδείξει κάποια σημαντική διαφορά στη συμπεριφορά μεταξύ παιδιών με²⁴ ή χωρίς²⁵ διαταραχή απόσπασης προσοχής (attention deficit disorder), ως αποτέλεσμα ημερήσιας κατανάλωσης ασπαρτάμης ίσης με 34 mg/kg σώματος. Συνολικά, οι περισσότερες ευρωπαϊκές έρευνες έχουν δείξει ότι η υπέρβαση των επιπέδων ADI των ολιγοθερμιδικών γλυκαντικών ουσιών σε παιδιά και εφήβους είναι ελάχιστη. Η κατανάλωση ασπαρτάμης κάτω των επιτρεπόμενων ορίων ADI δεν φαίνεται να έχει καμία επίπτωση στη νευρολογική λειτουργία και στη συμπεριφορά των παιδιών²⁶. Σε μεγάλο αριθμό ανεξάρτητων μελετών έχει διαπιστωθεί θετική σχέση μεταξύ της υπερβολικής κατανάλωσης ασπαρτάμης και βλαβερών επιπτώσεων στην υγεία²⁷. Αυτές οι επιπτώσεις φαίνεται να σχετίζονται με την υψηλή συγκέντρωση των μεταβολικών προϊόντων της και ιδίως της φαινυλαλάνης στον εγκέφαλο.

Πρωταρχικές έρευνες που είχαν προκαλέσει ανησυχία για την κατανάλωση σακχαρίνης βασίστηκαν πάνω στη θετική συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ σακχαρίνης και της εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε ποντίκια που τους είχε χορηγηθεί πολύ μεγαλύτερη δόση από τα όρια ADI^{28,29}. Μεταγενέστερες έρευνες που έγιναν για την επίπτωση της σακχαρίνης δεν κατάφεραν να δείξουν καμία συσχέτιση με τη δημιουργία καρκίνου στην ουροδόχο κύστη σε ανθρώπους^{30,31}.

Η χορήγηση της στέβιας σε πειραματόζωα έδειξε ότι η κατανάλωσή της δεν είχε καμία βλαβερή επίπτωση στην υγεία. Μικρός αριθμός ερευνών έχει δείξει παρόμοια αποτελέσματα και σε ανθρώπους³².

Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν μελέτες που εξέτασαν την πιθανή σχέση τοξικότητας στην ακεσουλφάμη-K μέσα στα επιτρεπτά όρια ημερήσιας πρόσληψης δείχνοντας την αρνητική συσχέτισή της με βλαβερές συνέπειες στον οργανισμό. Ωστόσο το μεταβολικό της προϊόν όπως η ακετοασεταμίνη σε υψηλή συγκέντρωση θεωρείται τοξική. Όμως, η ακεσουλφάμη-K θεωρείται ασφαλής για τον γενικό πληθυσμό καθώς βρίσκεται σε πολύ μικρές ποσότητες, με αποτέλεσμα να θεωρείται σχεδόν απίθανο να ξεπεράσει τα επιτρεπόμενα όρια η κατανάλωσή της.

Γενικά Συμπεράσματα

Οι αρμόδιες αρχές έχουν αξιολογήσει το σύνολο των επιστημονικών δεδομένων και έχουν καταλήξει στο ότι οι ολιγοθερμιδικές γλυκαντικές ουσίες είναι ασφαλείς για κατανάλωση, τόσο για τον γενικό πληθυσμό και τις εγκύους όσο και για τα άτομα με διαβήτη. Οι επιστήμονες είναι καθησυχαστικοί σε ό,τι αφορά το ενδεχόμενο να καταναλώσει κανείς περιστασιακά ποσότητα μεγαλύτερη από την ADI. Λόγω της διαδικασίας που ακολουθείται κατά τον προσδιορισμό των τιμών ADI, η οποία βασίζεται στη διαθέσιμη εκτεταμένη επιστημονική έρευνα και στη συνεκτίμηση ενός μεγάλου περιθωρίου ασφάλειας, οι τιμές ADI είναι σημαντικό εργαλείο που διαθέτουν οι επιστήμονες στην πράξη, για να εξασφαλίζουν την κατάλληλη και ασφαλή χρήση των ολιγοθερμιδικών γλυκαντικών υλών.

Abstract

Kranou I. Safety and metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Hellenic Diabetol Chron* 2016; 1: 31-35.

In this article we examine the effect on safety of using non-nutritive sweeteners such as aspartame, saccharin, acesulfame-K, cyclame, sucralose and stevia, which are widely used in food and other products. Numerous studies especially from then 1970s and 1980s showed some concern for safety in their use by the general population such as pregnant women, children, diabetics and PKU patients. These concerns focussed on consumption of saccharine by pregnant women and on general headache and dizzying caused by the consumption of aspartame. Later studies that have

examined the adverse effect of NNS in the population have failed to find such adverse effects. Recent research on safety of NNS consumption has showed that consumption of NNS below the ADI levels (according to Food and Drugs Administration and European Food Safety Authority) is safe for general use by the population.

Βιβλιογραφία

1. *Renwick AG*. Intake of low-calorie sweeteners. *World Rev Nutr Diet*. 1999; 85: 178-200.
2. *American Dietetic Association*. Position of the American Dietetic Association: Use of nutritive and non-nutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 255-75.
3. *London RS*. Saccharin and Aspartame. Are they safe to consume during pregnancy? *J Reprod Med* 1988; 33: 17-21.
4. *Sturtevant FM*. Use of aspartame in pregnancy. *Int J Fertil* 1985; 30: 85-7.
5. *Martins M, Azoubel R*. Effects of aspartame on fetal kidney: a morphometric and stereological study. *Int J Morphol* 2007; 25: 689-94.
6. *Gurney JG, Pogoda JM, Holly EA, et al*. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1072-4.
7. *Mann SW, Yuschak MM, Amyes SJ, et al*. A carcinogenicity study of sucralose in the CD-1 mouse. *Food Chem Toxicol* 2000; 38 (Suppl. 2): S91-S98.
8. *Kille JW, Tesh JM, McAnulty PA, et al*. Sucralose: assessment of teratogenic potential in the rat and rabbit. *Food Chem Toxicol* 2000; 38 (Suppl. 2): S43-S52.
9. *Kumar DR, Oommen V*. Stevia rebaudiana Bertani does not produce female reproductive toxic effect: Study in Swiss albino mouse. *J Endocrinol Reprod* 2008; 1: 57-60.
10. *FDA statement on European aspartame study*. CFSAN/Office of Food Additive Safety. <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm208580.htm>
11. *Whitehouse CR, Boullata J, McCauley LA*. The potential toxicity of artificial sweeteners. *AAOHN J* 2008; 56: 251-9.
12. *Fitch C, Keim KS*. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics. Use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112: 739-58.
13. *Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee*. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Nutrition therapy*. *Can J Diabetes* 2003; 27 (suppl 2): S27-S31.
14. *Nehrling JK, Kobe P, McLane MP, et al*. Aspartame use by persons with diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 415-7.
15. *Mezitis NH, Maggio CA, Koch P, et al*. Glycemic effect of a single high oral dose of the novel sweetener sucralose in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 1004-5.
16. *Cooper PL, Wahlqvist ML, Simpson RW*. Sucrose versus saccharin as an added sweetener in non-insulin-dependent diabetes: short- and medium-term metabolic effects. *Diabet Med* 1988; 5: 676-80.
17. *Horwitz DL, McLane M, Kobe P*. Response to single dose of aspartame or saccharin by NIDDM patients. *Diabetes Care* 1988; 11: 230-4.
18. *Chantelau EA, Gosseringer G, Sonnenberg GE, et al*. Moderate intake of sucrose does not impair metabolic control in pump-treated diabetic out-patients. *Diabetologia* 1985; 28: 204-7.
19. *Duffy VB, Anderson GH*. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 580-7.
20. *Toledo MC, Ioshi SH*. Potential intake of intense sweeteners in Brazil. *Food Addit Contam* 1995; 12: 799-808.
21. *Garnier-Sagne I, Leblanc JC, Verger P*. Calculation of the intake of three intense sweeteners in young insulin-dependent diabetics. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 745-9.
22. *Frey GH*. Use of aspartame by apparently healthy children and adolescents. *J Toxicol Environ Health* 1976; 2: 401-15.
23. *Shaywitz BA, Sullivan CM, Anderson GM, et al*. Aspartame, behavior, and cognitive function in children with attention deficit disorder. *Pediatrics* 1994; 93: 70-5.
24. *Frey GH*. Use of aspartame by apparently healthy children and adolescents. *J Toxicol Environ Health* 1976; 2: 401-15.
25. *Shaywitz BA, Anderson GM, Novotny EJ, et al*. Aspartame has no effect on seizures or epileptiform discharges in epileptic children. *Ann Neurol* 1994; 35: 98-103.
26. *Roberts SS*. Aspartame. *Diabetes forecast* 2001; 54: 14.
27. *Arnold DL, Krewski D, Munro IC*. Saccharin: a toxicological and historical perspective. *Toxicology* 1983; 27: 179-256.
28. *Cohen SM*. Saccharin: past, present, and future. *J Am Diet Assoc* 1986; 86: 929-31.
29. *Walker AM, Dreyer NA, Friedlander E, et al*. An independent analysis of the National Cancer Institute study on non-nutritive sweeteners and bladder cancer. *Am J Public Health* 1982; 72: 376-81.
30. *Armstrong B, Lea AJ, Adelstein AM, et al*. Cancer mortality and saccharin consumption in diabetics. *Br J Prev Soc Med* 1976; 30: 151-7.
31. *Wasuntarawat C, Temcharoen P, Toskulkao C, et al*. Developmental toxicity of steviol, a metabolite of stevioside, in the hamster. *Drug Chem Toxicol* 1998; 21: 207-22.
32. *Kroger M, Meister K, Kava R*. Low calories sweeteners and other sugar substitutes: A review of the safety issues. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2006; 5: 35-7.

Λέξεις-κλειδιά:

Ολιγοθερμιδικές γλυκαντικές ουσίες
 Ασπαράμη
 Σακχαρίνη
 Στέβια
 Ακε σουλφάμη-Κ

Key-words:

Non nutritive sweeteners
 Aspartame
 Saccharin
 Stevia
 Acesulfame-K