

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra chemie



Sladidla v potravinách a jejich vliv na organismus

Bakalářská práce

**Tereza Procházková
Výživa a potraviny**

Ing. Zora Kotíková, Ph.D.

© 2019 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Sladidla v potravinách a jejich vliv na organismus" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Zoře Kotíkové, Ph.D. za cenné rady, poskytnutí konzultací, mimořádnou ochotu a trpělivost při vedení mé bakalářské práce.

Sladidla v potravinách a jejich vliv na organismus

Souhrn

Bakalářská práce se zabývá nejpoužívanějšími sladidly v potravinářském průmyslu a jejich vlivem na organismus člověka. Dle výživové hodnoty byla sladidla rozdělena na skupinu nutričních a nenuutričních sladidel. Mezi nutriční sladidla byla zahrnuta sacharóza, fruktóza, glukózo-fruktózový sirup a cukerné alkoholy - xylitol, sorbitol a erythritol. Ze skupiny nenuutričních sladidel byla diskutována sukralóza, sacharin, cyklamát sodný, aspartam a acesulfam K. V první části práce byla u sladidel popsána chemická struktura, metabolismus v lidském těle a využití v potravinářském průmyslu, včetně uvedení sladivosti, kalorické hodnoty a ADI. Ve druhé části bakalářské práce byly představeny nejvýznamnější účinky jednotlivých sladidel na organismus člověka. V kapitolách byl diskutován vliv sladidel na glykémii, na vznik obezity a diabetu mellitu 2. typu, včetně vlivu na rozvoj zubních kazů. Popsány byly i specifické účinky jednotlivých sladidel.

Cílem bakalářské práce bylo podat informace o sladidlech, nejčastěji využívaných v potravinářském průmyslu, které ovlivňují organismus člověka. Na základě zpracovaných informací poté navrhnout doporučení, která ze sladidel z hlediska bezpečnosti a eliminace negativních vlivů na zdraví používat.

Klíčová slova: přírodní sladidla, glykémie, obezita, syntetická sladidla, ADI, metabolismus, bezpečnost

The role of sweeteners in food, diet and their effects on human body

Summary

The bachelor thesis deals with the most used sweeteners in the food industry and their influence on the human body. According to the nutritional value, the sweeteners were divided into a group of nutritive and non-nutritive sweeteners. Nutritive sweeteners included sucrose, fructose, glucose-fructose syrup, and sugar alcohols - xylitol, sorbitol and erythritol. Among the non-nutritive sweeteners, sucralose, saccharin, sodium cyclamate, aspartame, and acesulfame K were discussed. In the first part of the thesis, the chemical structure, metabolism in the human body and its use in the food industry were described, including sweetness, caloric value and ADI. In the second part of the thesis the most significant effects of individual sweeteners on the human organism were introduced. The chapters discussed the influence of sweeteners on glycemia, on the development of obesity and type 2 diabetes, including the influence on the development of caries. The specific effects of individual sweeteners have also been described.

The aim of this bachelor thesis was to provide information about sweeteners, most often used in food industry, which influence human organism. On the basis of processed information then propose a recommendation which of the sweeteners to use in terms of safety and elimination of negative health effects.

Keywords: natural sweeteners, glycemia, obesity, artificial sweeteners, ADI, metabolism, safety

Obsah

1	Úvod	1
2	Cíl práce	2
3	Sladidla	3
3.1	Rozdělení sladidel	3
3.2	Nutriční sladidla	3
3.2.1	Sacharóza	4
3.2.2	Fruktóza	7
3.2.3	Glukózo-fruktózový sirup	8
3.2.4	Cukerné alkoholy	9
3.3	Nenutriční sladidla	13
3.3.1	Aspartam	14
3.3.2	Acesulfam K	15
3.3.3	Sacharin	16
3.3.4	Cyklamát sodný	17
3.3.5	Sukralóza	19
3.4	Sladivost sladidel	20
3.5	Kalorická hodnota sladidel	20
3.6	ADI	21
3.7	Vliv sladidel na organismus	22
3.7.1	Vliv sladidel na glykémii	23
3.7.2	Vliv sladidel na vznik obezity	25
3.7.3	Vliv sladidel na rozvoj diabetu mellitu 2. typu	29
3.7.4	Vliv sladidel na kariogenitu	33
3.7.5	Specifické vlivy sladidel na organismus	36
4	Závěr	40
5	Seznam literatury	42

1 Úvod

Sladidla se v potravě člověka vyskytují již od konce paleolitu. Původním a nejpoužívanějším sladidlem byl med, což dokládá kresba v jeskyni Arana, nacházející se ve španělské Valencii. Výběr sladidel se v průběhu historie postupně rozšiřoval. Sladilo se sladkou mízou ze stromů či sušeným ovocem, později se vyráběly i ovocné sirupy. Avšak žádné sladidlo se nerozšířilo natolik jako cukr. Cukr, jak ho známe dnes, má kořeny v Indii. Již v prvním tisíciletí před naším letopočtem se získával z cukrové třtiny, zatímco poznatky o přítomnosti cukru v bulvách cukrové řepy se datují až do 18. století. Původním cukrem byl tedy cukr třtinový. Cukr nebyl vždy považován za běžnou surovinu. Naopak v některých obdobích historie byl považován za komoditu, kterou si mohly dopřát pouze vyšší vrstvy a tak se objevoval převážně v jídelníčku šlechty. S rozvojem cukrovarnictví se z luxusní komodity změnil v běžnou součást stravy a jeho spotřeba rostla (Beranová, 2005). S rostoucí konzumací cukru se začal zvyšovat i výskyt civilizačních onemocnění, především obezity a diabetu mellitu 2. typu. Rozvoji těchto onemocnění měla zabránit nově objevená syntetická sladidla, kterými se cukr začal nahrazovat. V průběhu let se ale v souvislosti s jejich masivním rozšířením začaly objevovat pochybnosti o jejich bezpečnosti a účincích na organismus a jejich používání začalo budit kontroverzi. Některá náhradní sladidla byla dokonce zakázána, neboť byla označena za potenciální karcinogeny. Přes prvotní pochybnosti však byla sladidla o několik let později opětovně uznána za bezpečná a schválena jako potravinová aditiva. Dnes jsou syntetická neboli nenutriční sladidla hojně využívána v terapii obezity a jsou doporučována jako vhodná náhrada cukru nejen pro diabetiky. Navzdory jejich používání se však prevalence obezity a diabetu mellitu 2. typu stále zvyšuje. Názory na konzumaci nenutričních sladidel se různí a jejich úloha v lidské výživě se tedy zdá být nejasná (Lohner et al., 2017).

Sladidla dnes tvoří podstatnou složku lidské stravy, a proto můžeme volbu toho správného a jeho používání ve vhodném množství považovat za důležitý krok, který může významně ovlivnit zdraví jedince. Z tohoto důvodu i vzhledem ke vzrůstající konzumaci je důležité se tématem sladidel a jejich možných vlivů na organismus člověka zabývat. Tato práce přináší přehled o sladidlech, která jsou v potravinářském průmyslu nejčastěji používána a jsou tak v největší míře zastoupena v lidské výživě. Práce poskytuje informace o chemickém složení, o možnostech použití sladidel v potravinářství a také o jejich degradaci v lidském těle. Podstatnou částí jsou také kapitoly o vlivu jednotlivých sladidel na organismus člověka.

2 Cíl práce

Cílem bakalářské práce bylo podat informace o sladidlech, nejčastěji využívaných v potravinářském průmyslu, které ovlivňují organismus člověka. Na základě zpracovaných informací poté navrhnout doporučení, která ze sladidel z hlediska bezpečnosti a eliminace negativních vlivů na zdraví používat.

3 Sladidla

Sladidla jsou přírodní či syntetické sloučeniny, lišící se chemickým složením. Většina sladidel jsou sloučeniny s malou molekulovou hmotností, nicméně existují i sladidla, která mají charakter proteinů a jedná se tak o makromolekuly. Po jejich požití je v ústech pocíťována sladká chuť, která je vyvolána prostřednictvím interakcí sladidel s chuťovými receptory (Shetty et al., 2005). Sladká chuť patří mezi základní chutě, které lidské tělo pocíťuje a jejíž vnímání se vyvine již v začátcích života. Sladkost je organismus schopen rozpoznat prostřednictvím chuťových receptorů, z nichž je sladký vjem převáděn centrální nervovou soustavou do mozku, kde dojde k porovnání intenzity sladivosti požitého sladidla. Intenzita sladivosti závisí na:

- rozpustnosti sladidla v ústech (ve vodě)
- počtu hydroxylových skupin, které sladidlo obsahuje
- schopnosti molekul sladidla proniknout do chuťových receptorů
- síle vytvořených chemických vazeb mezi molekulou sladidla a chuťovými receptory.

Na základě teorie sladkosti, je podstatou vzniku sladké chuti chemické propojení mezi molekulami sladidla a chuťovými receptory. Toto chemické propojení představují vazby mezi hydroxylovou skupinou sladidla a dusíkem proteinových molekul v chuťovém receptoru (Asadi, 2006).

3.1 Rozdělení sladidel

Velisek (2013) rozděluje sladidla podle různých hledisek. Dle jejich původu je autor rozděluje na:

- přírodní sladidla
- syntetická sladidla identická s přírodními
- syntetická sladidla.

Z nutričního hlediska je členění na:

- nutriční sladidla
- nenutriční sladidla.

Pro potřeby bakalářské práce bude použito členění na nutriční a nenutriční sladidla.

3.2 Nutriční sladidla

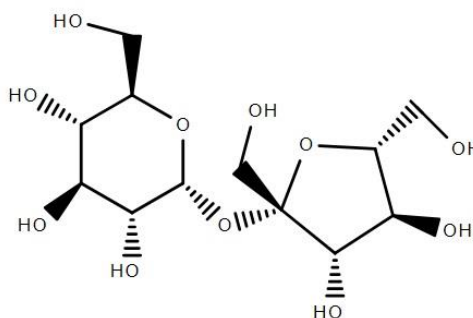
Mezi nutriční sladidla patří monosacharidy, disacharidy, cukerné alkoholy a další látky odvozené od sacharidů (Velisek, 2013). Nutriční sladidla jsou zdrojem energie. V potravě se nachází přirozeně nebo jsou do potravin přidávány v procesu výroby. Zvýšený přísun některých

cukrů, jak se tato sladidla často označují, je spojen se zvýšeným energetickým příjmem a sníženou nutriční hodnotou potravy. Většina těchto sladidel také zvyšuje hladinu cukru v krvi a tím i inzulínovou odpověď organismu. To přispívá ke zvýšení rizika rozvoje obezity, diabetu 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění. Do skupiny nutričních sladidel se řadí i polyoly, neboli cukerné alkoholy. Polyoly jsou často používány jako náhražka jiných nutričních sladidel, neboť mají nižší kalorickou hodnotu a jen malý vliv na hladinu krevního cukru. Některé mají i další pozitivní účinky, jako je snížení rizika vzniku zubního kazu. Potraviny, u kterých bylo dosaženo sladké chuti přidáním cukerných alkoholů, mohou být označovány jako produkty „bez cukru“ (Barclay et al., 2014).

Ze skupiny nutričních sladidel bude věnována pozornost sacharóze, fruktóze, glukózo-fruktózovému sirupu a cukerným alkoholům - xylitolu, sorbitolu a erythritolu.

3.2.1 Sacharóza

Dle chemické nomenklatury je sacharóza α -D-glukopyranosyl- β -D-fruktofuranosid se sumárním vzorcem $C_{12}H_{22}O_{11}$. Sacharóza je sloučenina náležící do skupiny sacharidů, tvořená molekulou glukózy a fruktózy. Jedná se o chemický název pro cukr, nejpoužívanější sladidlo v potravinářském průmyslu. Jednotlivé monosacharidy jsou navzájem spojeny glykosidickou vazbou mezi aldehydickou skupinou glukózy a ketonovou skupinou fruktózy (Obrázek 1). Sacharóza je neredukujícím sacharidem, neboť nemá žádnou volnou karbonylovou funkční skupinu mezi šestičlenným cyklem glukopyranózy a pětičlenným cyklem fruktofuranózy a nemůže tak dojít k přeměně na necyklickou podobu. Tato skutečnost dává sacharóze specifické vlastnosti neredukujících sacharidů, mezi které patří neschopnost působit jako redukční činidlo. K dalším vlastnostem sacharózy náleží nestálost v kyselých roztocích, ve kterých se rozkládá na glukózu a fruktózu. Tato reakce se označuje jako inverze, při níž dochází ke změně optické otáčivosti cukerných roztoků (Velisek, 2013).



Obrázek 1 - Sacharóza

Sacharóza přirozeně vzniká v některých druzích ovoce (banány 7 %, pomeranče 5 %), ale pro průmyslovou výrobu se získává z cukrové řepy či cukrové třtiny. V rostlinách je formována v procesu fotosyntézy spojením dvou primárních monosacharidů za současného odštěpení vody. Reakce je katalyzována enzymem sacharóza-fosfát syntázou (2.4.1.14). Hlavními zdroji sacharózy pro průmyslovou výrobu cukru jsou cukrová řepa a cukrová třtina. Ty se příliš neliší v obsahu sacharózy (cukrová řepa 18 %, cukrová třtina 15 %), ale jsou rozdílné v obsahu minerálních látek a vlákniny. To je důvodem odlišného postupu při výrobě. Hlavní funkcí cukru v potravě je dodání sladké chuti, proto je sacharóza především sladidlem. Kromě bílého krystalického cukru existují i další formy:

- práškový cukr
- hnědý cukr
- kostkový cukr.

Práškový cukr je směs mletého cukru a protispékavé látky, kterou je nejčastěji škrob. Je tvořen jemnými amorfními částicemi s velikostí asi 0,05 mm, mající vysokou absorpční schopnost. Tento typ cukru je přidáván především do čokoládových a jiných cukrářských výrobků. Dalším typem je hnědý cukr. Jedná se o cukr s různým podílem melasy či cukr obarvený karamellem. Pro svou jemnou chuť se využívá při výrobě sušenek a bonbónů. Jako kostkový se označuje cukr za vlhka lisovaný ve formách kubického či jiného tvaru. Rozměry kostkového cukru jsou obvykle 20 x 20 x 12 mm a váží okolo pěti gramů. Kostkový cukr je určen převážně pro použití v domácnostech. Vyjma sladidla má cukr v potravinách mnoho dalších funkcí:

- slouží jako konzervant
- pozitivně ovlivňuje uvolňování pektinu z ovoce v džemech
- zrychluje ohřev potrawy v mikrovlnné troubě
- zlepšuje texturu potravin
- urychluje kynutí pečiva
- umožňuje vaření při vyšších teplotách díky zvýšení bodu varu
- zvyšuje aktivitu kvasinek a umožňuje tak fermentaci
- snižuje teplotu tuhnutí mražených potravin
- podílí se na zachování vlastností potravinářských výrobků
- dodává jiskru cukrárenským produktům (Asadi, 2006).

3.2.1.1 Metabolismus sacharózy

Sacharóza, patřící mezi disacharidy, se vyznačuje rychlým metabolismem. V zažívacím traktu je účinkem enzymu sacharázy (3.2.1.26) rozštěpena na molekulu glukózy a molekulu fruktózy.

Fruktóza je dále metabolizována v játrech (Asadi, 2006). Metabolismus fruktózy je podrobněji probrán v kapitole 3.2.2.1.

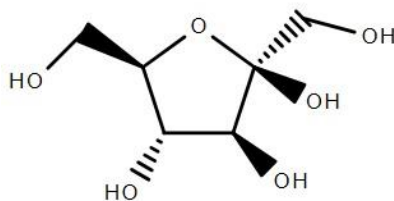
Glukóza je odbourávána v procesu glykolýzy, který představuje řetězec reakcí, ve kterých je glukóza přeměněna na dvě molekuly pyruvátu. Pyruvát je dále v podmínkách anaerobního prostředí redukován na laktát nebo je za aerobních podmínek oxidován v mitochondriích (Preedy, 2012).

Poté, co je glukóza vstřebána v proximální části tenkého střeva, vstupuje 15 až 30 % glukózy portální žilou do jater. Následný průnik glukózy do hepatocytů umožňuje membránový přenašeč GLUT2. V buňkách pak dochází k fosforylaci glukózy na glukózu-6-fosfát účinkem glukokinázy (2.7.1.2). Glukóza-6-fosfát je izomerován na fruktózu-6-fosfát a následně fosforylován na fruktózu-1,6-bisfosfát alosterickým enzymem fosfofruktokinázou (2.7.1.11). Fruktóza-1,6-bisfosfát je enzymem aldolázou A (2.1.1.259) rozštěpen na dva triózafosfáty, které jsou v dalších reakcích glykolýzy přeměněny až na pyruvát. Dekarboxylací a oxidací pyruvátu vzniká acetylkoenzym A, který vstupuje do cyklu trikarboxylových kyselin, tedy sekvence reakcí, vedoucích k zisku energie. Vzniklá energie je využita k tvorbě ATP a NADH, které se uplatňují v buněčných procesech. V případě absence kyslíku je glukóza metabolizována na kyselinu mléčnou a vzniká tak méně molekul ATP a NADH. Zhruba 20-30 % celkové glukózy metabolizují mozkové tkáně. Denně v mozku dochází k oxidaci cca 120 g glukózy. Většina je konvertována na energii v podobě molekul ATP, jež slouží k udržení normálních mozkových funkcí. Klíčovým regulátorem, umožňujícím transport glukózy z a do mozku skrze hematoencefalickou bariéru, je GLUT1. Glukóza je v mozku odbourávána v procesu glykolýzy nebo je uložena v astrocytech v podobě glykogenu. Metabolismus glukózy je regulován inzulínem, který ovlivňuje modulaci exprese glukokinázy, ale také aktivitu glykolytických enzymů (Farooqui, 2013). Energie, která vznikne přeměnou glukózy, je mnohem vyšší, než tělo potřebuje pro výkon jednotlivých funkcí. K činností organismu je spotřebována asi polovina vzniklé energie a zbývající část je v podobě tepla využita k udržování stálé tělesné teploty. Část glukózy se v podobě polysacharidu glykogenu ukládá v játrech a ve svalech a odtud může být využita v případě potřeby (Asadi, 2006).

Většina glukózy je odbourávána v procesu glykolýzy, nicméně malé množství vstupuje do pentózo-fosfátového cyklu a hexosaminové biosyntetické dráhy. Pentózo-fosfátová dráha má několik funkcí, mezi které patří tvorba ribózy pro syntézu RNA, deoxyribózy pro syntézu DNA a poskytování NADPH pro lipogenezi *de novo*. Hexosaminová dráha zase produkuje UDP-glukosamin, jež se uplatňuje jako substrát při reverzní O-glykosylaci proteinů (Preedy, 2012).

3.2.2 Fruktóza

Fruktóza (Obrázek 2), nazývaná též jako levulóza či ovocný cukr, je přirozeně se vyskytující sacharid. Jedinou známou krystalickou formou fruktózy je fruktopyranóza, která je pravděpodobně nejsladším přirozeně se vyskytujícím cukrem. Bylo zjištěno, že fruktóza je o 15 až 80 % sladší než sacharóza, v závislosti na pH, koncentraci a teplotě (Reiser, 2018). Fruktóza je monosacharid, nejjednodušší forma sacharidu, se sumárním vzorcem $C_6H_{12}O_6$. Je to bílá krystalická látka, ve vodě dobře rozpustná. Svou chemickou strukturou se řadí mezi ketohexózy, u kterých se karbonylová funkční skupina nachází na druhém uhlíku řetězce. Stejně jako všechny šestiuhlíkaté monosacharidy (hexózy) může existovat jak v cyklické, tak necyklické podobě. Jsou rozlišovány dva enantiomery fruktózy, podle toho, zda stáčí rovinu polarizovaného světla doprava či doleva: L-fruktóza a D-fruktóza. V přírodě se vyskytuje výhradně v D-formě. V roztocích a v krystalické podobě se fruktóza nachází z 99 % v cyklickém tvaru, který vzniká v důsledku intramolekulárních reakcí mezi karbonylovou a hydroxylovou skupinou (Preedy, 2012).



Obrázek 2 - Fruktóza

Přirozeným zdrojem fruktózy je bobulovité, ale i další ovoce. I zelenina běžně obsahuje okolo 1 až 2 % volné fruktózy. V luštěninách se fruktóza vyskytuje v podobě trisacharidu rafinózy a tetrasacharidu stachyózy. Jako polymer inulin je součástí sladkých brambor a čekanky. Lze ji nalézt také v medu a sacharóze. Čistá fruktóza je již od roku 1874 využívána jako sladidlo určené pro diabetiky, kterými je lépe tolerována než glukóza a sacharóza. Fruktóza je oproti sacharóze lépe rozpustná ve vodě. Z tohoto důvodu je přidávána především do nápojů. S vyšší rozpustností souvisí i to, že je fruktóza více hygroskopická, což může v případě jejího použití v cukrářských výrobcích, jako jsou různé bonbóny, vést ke snížení jejich kvality - ty jsou poté lepkavé a mazlavé. Fruktóza se v nápojích a cukrovinkách vyskytuje i ve formě glukózo-fruktózového sirupu, který je nazývaný též jako vysoko fruktózový kukuřičný sirup. Toto sladidlo je společně s cukrem hlavním zdrojem fruktózy ve stravě (Reiser, 2018).

V džusech, ovocných šťávách a dalších sladkých nápojích se vyskytuje nadměrné množství fruktózy. Konzumováním těchto nápojů je snadno vyčerpána denní metabolická kapacita pro tento cukr, která činí 12 až 18 gramů fruktózy (Lyons II., 2010).

3.2.2.1 Metabolismus fruktózy

Transport fruktózy z jejunu do portální krve je usnadněn přenašečem GLUT5. Portální žilou fruktóza vstupuje do jater, kde je transportována do hepatocytů přenašečem GLUT2. V hepatocytech dochází k fosforylaci fruktózy na fruktózu-1-fosfát enzymem fruktokinázou (2.7.1.3). Enzym fruktokináza existuje ve dvou izoformách - fruktokináza C a fruktokináza A. Fruktokináza C, která je považována za primární enzym zapojený do metabolismu fruktózy, se vyskytuje v játrech, ledvinách a střevech, naopak fruktokináza A je všudypřítomná. Fosforylovaná fruktóza následně vstupuje do glykolytické dráhy. Fruktóza-1-fosfát se účinkem aldolázy B (4.1.2.13) štěpí na dihydroxyacetonfosfát a glycerinaldehyd. Některé z těchto vzniklých molekul jsou konvertovány na glukózu v procesu glukoneogeneze nebo se transformují v triacylglyceroly (TAG). Kromě jaterní metabolizace je fruktóza zpracovávána také extrahepatální cestou, která se odehrává například ve svalech. V extrahepatálním metabolismu je fruktóza fosforylována na šestém uhlíku a vzniká tak fruktóza-6-fosfát (stejně jako je tomu i v případě metabolismu glukózy), který vstupuje do glykolýzy. Vzniklé tříuhlíkaté molekuly (dihydroxyacetonfosfát a glycerinaldehyd-3-fosfát) mohou být nakonec využity k syntéze glycerolu a mastných kyselin, ze kterých esterifikací vznikají triacylglyceroly. Metabolismus fruktózy má určité zvláštnosti, kterými se liší od metabolismu ostatních cukrů. Například dochází ke zvýšení hladiny kyseliny močové v organismu, což může působit na rozvoj dny. Fruktóza také neindukuje uvolňování inzulínu ze slinivky břišní, protože její vstup do buněk je umožněn přenašečem GLUT2, který je inzulín-nezávislý (Farooqui, 2013).

3.2.3 Glukózo-fruktózový sirup

Dalším sladidlem, jehož spotřeba prudce stoupá, je glukózo-fruktózový sirup, nazývaný též jen jako glukózový sirup či vysoko fruktózový kukuřičný sirup (HFCS). Tento sirup se získává ze škrobu kyselou či enzymovou hydrolyzou. Výchozí surovinou je nejčastěji škrob kukuřičný, protože může být kompletně hydrolyzován na glukózu. Glukózo-fruktózový sirup vzniká z glukózového sirupu, ve kterém je část glukózy izomerizována na fruktózu, působením enzymu glukóza izomerázy (5.3.1.5) (Hui, 2006).

Glukózo-fruktózový sirup je hustá kapalina tvořená volnými molekulami glukózy a fruktózy, které na rozdíl od sacharózy nejsou spojené glykosidickou vazbou. Glukóza

a fruktóza jsou v tekutině zastoupeny v různém poměru. Nejvíce je využíván sirup se 42% a 55% obsahem fruktózy, kde se poměr fruktózy a glukózy nejvíce podobá sacharóze. Glukózo-fruktózový sirup se nejčastěji využívá jako náhražka běžného stolního cukru. Jelikož se jedná o kapalinu, je manipulace s ním jednodušší než v případě sacharózy. Výroba sirupu je i daleko levnější, což snižuje výsledné náklady na výrobu daného produktu. Sladivost sirupu může být vyšší než u sacharózy a to v závislosti na obsahu fruktózy. K dosažení stejné sladkosti jako u cukru se pak může použít menší množství, čímž se i sníží výsledná energetická hodnota výrobku. Mezi hlavní odběratele glukózo-fruktózového sirupu patří výrobci sladkých nápojů, pekárny, výrobci mléčných produktů a cukrářský průmysl (Ruth Kava, 2013).

Glukózo-fruktózový sirup má z hlediska potravinářského průmyslu mnoho pozitivních vlastností. Jeho použití je univerzální, zvyšuje trvanlivost produktů a snadno se mísí s ostatními cukry. Je také stálý v kyselém prostředí. V pekařských výrobcích udržuje vlhkost a podporuje tvorbu hnědého zbarvení (Albala, 2015).

3.2.3.1 Metabolismus glukózo-fruktózového sirupu

Stejně, jako je tomu u sacharózy, je glukózo-fruktózový sirup vstřebáván v duodenu a jejunu. Jelikož je sirup tvořený volnými molekulami glukózy a fruktózy, nemusí být enzymaticky štěpen. Z pohledu metabolismu je jedno, zda fruktóza a glukóza pochází ze sacharózy či glukózo-fruktózového sirupu, neboť jejich metabolická cesta je stejná (Ruth Kava, 2013). Metabolismus glukózy a fruktózy je podrobněji popsán v kapitolách 3.2.1.1 a 3.2.2.1.

3.2.4 Cukerné alkoholy

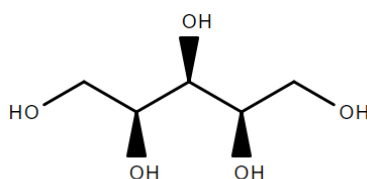
Cukerné alkoholy jsou sloučeniny získané redukcí aldo a keto skupin cukrů na hydroxylové skupiny. Cukerné alkoholy jsou také označovány jako polyoly, polyalkoholy či vícesytné alkoholy. Některé z polyolů se přirozeně vyskytují v mnoha druzích ovoce a zeleniny, nicméně pro potravinářské odvětví jsou vyráběny průmyslově katalytickou hydrogenací či fermentací. Cukerné alkoholy svými chemickými, fyzikálními a biologickými vlastnostmi připomínají cukry. Z tohoto důvodu se některé z nich používají jako náhražky cukru, neboť sladce chutnají a mohou mít i nižší kalorickou hodnotu. Kromě nižší kalorické hodnoty také jen zanedbatelně ovlivňují hladinu krevního cukru (deMan et al., 2018).

Ze skupiny cukerných alkoholů bude věnována pozornost xylitolu, sorbitolu a erythritolu.

3.2.4.1 Xylitol

Xylitol je cukerný alkohol pentitolové řady, mající pět uhlíků a pět hydroxylových skupin (Obrázek 3). Některými vlastnostmi, jako je například sladivost, se podobá sacharóze, a proto je často používán jako její náhražka. Jedná se o přírodní produkt, který je denně přijímán v poměrně malém množství, avšak u lidí, kteří konzumují velké kvantum ovoce a zeleniny, jsou jeho dávky vyšší. Xylitol je přirozenou součástí veškerého rostlinného materiálu. Nejvíce xylitolu se nachází ve švestkách, jahodách a kvěťáku, kde dosahuje množství až 1,0 g na 100 gramů sušiny. Jelikož se volný xylitol v přírodě vyskytuje v malém množství, je vyráběn průmyslově z rostlinných materiálů bohatých na xylany. Xylany jsou v prvním kroku hydrolyzovány na xylózu, jejíž následnou redukcí vzniká čistý krystalický xylitol. Krystalický xylitol byl poprvé připraven v roce 1942, nicméně tato látka byla chemikům známa přinejmenším od roku 1890. Navzdory jeho dlouhé historii v organické chemii, je dnes považován za nově přichozí látku, která má perspektivu v medicíně a ve výživě. Xylitol má stejně jako další acyklické polyoly dvě identické CH_2OH skupiny a neobsahuje žádnou karbonylovou skupinu, díky čemuž je stabilnější a nevstupuje do Maillardových reakcí (Mäkinen, 2013).

Xylitol byl používán již během druhé světové války, kdy sloužil jako náhrada sacharózy, jejíž dostupnost byla velice nízká. V tomto období byl získáván především z břízy. Dnes je sladidlem určeným především pro diabetiky, neboť má jen minimální efekt na hladinu krevního cukru. Pro jeho antikariogenní účinky (zabraňující rozvoji zubního kazu) se přidává do žvýkaček, ale i bonbonů. Xylitol se také může vyskytovat v čokoládě, pudincích, sirupech a dietních nápojích určených pro sportovce (Khan & Hooser, 2012). V Evropě byl xylitol schválen jako potravinové aditivum s označením E 967 (Tiefenbacher, 2017).



Obrázek 3 - Xylitol

3.2.4.1.1 Metabolismus xylitolu

Enzymy nutné pro metabolizování xylitolu jsou kromě jater přítomny také v ledvinách a varlatech. Nicméně největší množství těchto enzymů je přítomno v jaterních buňkách a proto

jsou hlavním místem metabolismu xylitolu. Xylitol může být v játrech metabolizován dvěma způsoby. Buď je oxidován specifickou NADP-polyol dehydrogenázou (1.1.1.139) na L-xylulózu nebo nespecifickou NAD-polyol dehydrogenázou (1.1.1.4) na D-xylulózu. Oxidace na D-xylulosu je preferována (Goran et al., 2014).

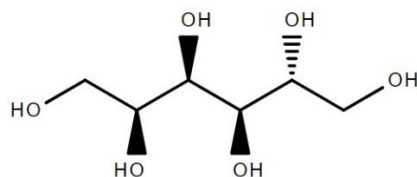
Xylitol je z tenkého střeva absorbován pasivní difuzí, pravděpodobně jedním z glukózových přenašečů. Následně je transportován, dosud neznámým mechanismem, portální krví do jater. V játrech dochází nejdříve k oxidaci xylitolu na D-xylulózu působením NAD-polyol dehydrogenázy. D-xylulóza je v následujícím kroku fosforylována hořčík-dependentní xylulokinásou (2.7.1.17) na D-xylulózu-5-fosfát. Takto vzniklý xylulóza-5-fosfát vstupuje do pentózo-fosfátového cyklu. Následující reakce pentózo-fosfátového cyklu jsou katalyzovány transketolázami a transaldolázami. Transketoláza (2.2.1.1) je enzym s kovalentně navázaným thiamin-difosfátem katalyzující dvě přesmykové reakce. V první reakci dochází k interakci mezi xylulóza-5-fosfátem a ribóza-5-fosfátem, čímž vzniká sedoheptulóza-7-fosfát a glyceraldehyd-3-fosfát. Na reakci katalyzovanou transketolázou navazuje enzym transaldoláza (2.2.1.2), který konvertuje sedoheptulózu-7-fosfát a glyceraldehyd-3-fosfát v erytrózu-4-fosfát a fruktózu-6-fosfát. V další reakci je z nově přichozího xylulóza-5-fosfátu a erytróza-4-fosfátu enzymem transketolázou syntetizován glyceraldehyd-3-fosfát a fruktóza-6-fosfát. Ze zbylého glyceraldehyd-3-fosfátu, vzniklého účinkem transketolázy, se enzymem trióza-fosfátizomerázou (5.3.1.1) vytváří dihydroxyacetonfosfát. Ten poté kondenzuje s další molekulou glyceraldehyd-3-fosfátu a vzniká fruktóza-1,6-bisfosfát. Enzymem fruktóza-bisfosfatázou (3.1.3.11) je odštěpen anorganický fosfát a vzniká fruktóza-6-fosfát (Kohlmeier, 2015). Fruktóza-6-fosfát je meziproduktem glykolýzy a glukoneogeneze a může být dále metabolizován na glukózu a glykogen nebo pyruvát a laktát (Goran et al., 2014).

3.2.4.2 Sorbitol

Sorbitol, nazývaný též jako glucitol, je dalším sladidlem ze skupiny cukerných alkoholů. Přestože se přirozeně vyskytuje v mnoha druzích ovoce, je komerčně vyráběn z kukuřice, pšenice, brambor a tapioky. Vzniklý sirup je pak upravován do krystalické nebo práškové podoby. Sorbitol dosahuje asi 60% sladivosti sacharózy a je používán jako náhražka cukru v redukčních dietách a diabetických výrobcích (Barclay et al., 2014).

Sorbitol je cukerný alkohol hexitolové řady se šesti uhlíky a šesti hydroxylovými skupinami (Obrázek 4). Je vyráběn katalytickou hydrogenací glukózy, při které vzniká i malé množství mannitolu, což je další alkoholický cukr hexitolové řady. Přirozeně je sorbitol formován

v listech a ovoci jako meziprodukt syntézy škrobu, celulózy, sorbízy či vitamínu C. Nachází se především ve švestkách, hruškách a broskvích. Ve formě prášku se sorbitol uplatňuje jako sladidlo v potravinách pro diabetiky, žvýkačkách a čokoládě. Sorbitolový sirup se využívá jako stabilizátor vlhkosti v cukrářských výrobcích, majonézách a dresincích, rybích produktech, kandovaném ovoci a zmrzlinách. Sirup se používá v 5-10% koncentraci, zatímco práškový v 10-100% koncentraci (Varzakas et al., 2012). Sorbitol je potravinovým aditivem a na obalech výrobků nese označení E 420 (Tiefenbacher, 2017).



Obrázek 4 - Sorbitol

3.2.4.2.1 Metabolismus sorbitolu

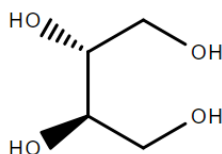
Sorbitol se v lidském těle nachází v podobě meziproduktu polyolové dráhy, která přeměňuje glukózu na fruktózu. Funkce polyolové dráhy, jež je aktivní v mnoha orgánech nervové soustavy a také v placentě, není dosud plně objasněna. Aktivace polyolové dráhy je stimulována hyperglykemií, která je předpokladem pro vznik mikrovaskulárních a nervových komplikací diabetu. Sorbitol může být metabolizován pouze intracelulárně po přeměně na fruktózu či glukózu. Předpokládá se, že je sorbitol primárně konvertován na fruktózu a pouze malé množství je metabolizováno na glukózu. Přeměnu sorbitolu na fruktózu umožňuje sorbitol-dehydrogenáza (1.1.1.14) nacházející se v játrech a spermích. Konverze sorbitolu na glukózu je zprostředkována aldosa-reduktázou (1.1.1.21) (Goran et al., 2014).

3.2.4.3 Erythritol

Erythritol je dalším sladidlem ze skupiny cukerných alkoholů. Vyskytuje se přirozeně v některých druzích ovoce a fermentovaných potravinách. Vyráběn je průmyslově fermentací glukózy. V některých státech, jako je Japonsko nebo státy Evropské Unie, může být jeho kalorická hodnota redukována na 0 kcal/g. Jeho sladivost se rovná asi 60% sladivosti sacharózy (Tiefenbacher, 2017).

Erythritol je acyklický cukerný alkohol tvořený čtyřmi uhlíky, z nichž každý nese hydroxylovou skupinu (Obrázek 5). Jedná se o achirální molekulu bez optické rotace. Je to bílá krystalická látka bez zápachu, která nepoutá a neudrzuje vzdušnou vlhkost. Erythritol je používán jako nízkokalorické sladidlo v mléčných produktech, zmrzlinách, pudincích,

bonbonech a cereálních tyčinkách, kde nahrazuje cukr. V dietních výrobcích může být kombinován i s jinými sladidly, především s aspartamem a acesulfamem K. Je přidáván do žvýkaček a bonbonů, neboť stejně jako xylitol evokuje v ústech chladivý pocit. Erythritol také zvyšuje stabilitu výrobků při pečení a prodlužuje skladovatelnost (Varzakas et al., 2012). Jako potravinové aditivum nese označení E 968 (Tiefenbacher, 2017).



Obrázek 5 - Erythritol

3.2.4.3.1 Metabolismus erythritolu

Metabolismus erythritolu je odlišný od ostatních cukrů a cukerných alkoholů. Erythritol je díky svému nízkému molekulovému objemu rychle vstřebán v duodenu pasivní difuzí. Na rozdíl od glukózy, která je po vstřebání metabolizována za účelem zisku energie, erythritol není v těle metabolizován vůbec a je beze změny vyloučen močí. Díky tomu nemá erythritol vliv na hladinu krevního cukru. Pokud nedojde k úplnému vstřebání v duodenu, vstupuje erythritol do tlustého střeva, kde ale nemůže být fermentován mikrobiotou a je vyloučen stolicí (O'Brien-Nabors, 2016).

3.3 Nenutriční sladidla

Nenutriční sladidla představují skupinu sladce chutnajících sloučenin, jež po požití v podstatě nepřispívají energetickou hodnotou. Nenutriční sladidla jsou často nazývána jako syntetická, nízkokalorická či nekalorická. Tento druh sladidel se vyznačuje vysokou intenzitou sladivosti, která může být v porovnání s cukrem až 11000krát vyšší. Z tohoto důvodu jsou přidávány do nápojů a potravin ve velice malé koncentraci. Nenutriční sladidla jsou definována jako potravinová aditiva a proto je jejich používání upraveno legislativou. Používání umělých sladidel se za poslední desetiletí dramaticky zvýšilo. Na trhu je dnes více než 6000 výrobků a počet spotřebitelů po celém světě přesahuje 200 milionů. Nejpoužívanějším umělým sladidlem je sukralóza, jež dávno předstihla aspartam, který byl na trhu dominantní. Mezi výrobky slazené umělými sladidly patří především dietní nápoje, jogurty, žvýkačky, mražené dezerty, pekařské výrobky, cereálie a cukrářské výrobky. Sladidla se navzájem odlišují chuťovým profilem, fyzikálními a chemickými vlastnostmi, a proto se jejich použití různí.

Například sukralóza je vhodná k pečení, neboť je teplotně stabilní. Oproti tomu aspartam za vysoké teploty degraduje (Goran et al., 2014).

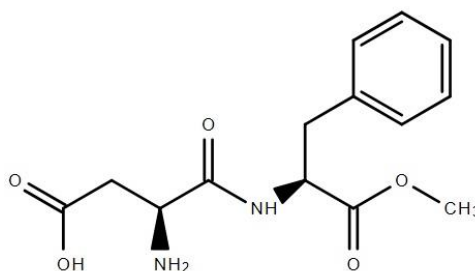
Ze skupiny nenutričních sladidel se tato práce věnuje aspartamu, acesulfamu K, sukralóze, sacharinu a cyklamátu.

3.3.1 Aspartam

Aspartam patří k nejprobádanějším a nejvíce testovaným potravinovým aditivům. Je součástí více než 6000 potravin a nápojů, včetně produktů Coca-Coly a Pepsi. Aspartam byl objeven již v roce 1965. Tehdy James Schlatter pracoval na výzkumu léku na peptické vředy, přičemž byla náhodně vyvinuta prášková látka sladké chuti. V roce 1981 byla v USA tato látka schválena Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a uvedena na trh pod názvem Aspartam. V Evropě je aspartam schválen též jako potravinové aditivum a na obalech se značí kódem E 951 (Barclay et al., 2014).

Aspartam je methylester dvou aminokyselin - fenylalaninu a kyseliny asparagové (Obrázek 6). Jeho syntéza probíhá za použití L enantiomeru fenylalaninu. L enantiomer je separován z racemátu, tedy směsi obsahující L i D enantiomer fenylalaninu, reakcí s anhydridem kyseliny octové a hydroxidem sodným. Vzniklý produkt této reakce je upraven enzymem acylázou, izolovaným z prasečích ledvin. L-fenylalanin následně reaguje s methanolem a kyselinou chlorovodíkovou, čímž dochází k esterifikaci karboxylové skupiny fenylalaninu. Esterifikovaný L-fenylalanin poskytuje reakcí s kyselinou asparagovou aspartam, tedy methylester kyseliny asparagové a fenylalaninu se vzorcem N-L-aspartyl-L-fenylalanin-1-methylester (Myers, 2007).

Aspartam se jako umělé sladidlo prodává pod názvem NutraSweet či Equal. Potravinový průmysl jej používá především v dietních nápojích, kde z důvodu jeho toxicity pro jedince s fenylketonurií musí být jeho přítomnost označena. Aspartam je teplotně nestálý. Zahříváním se aspartam rozkládá na výchozí sloučeniny a ztrácí tak svou sladkou chuť. Proto nemůže být přidáván do pekařských výrobků (McGuire & Beerman, 2012).



Obrázek 6 - Aspartam

3.3.1.1 Metabolismus aspartamu

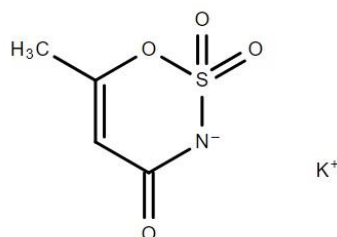
Aspartam je po požití velmi účinně hydrolyzován. Hydrolyzou tak vzniká fenylalanin, asparagová kyselina a metanol. Asparagová kyselina je neesenciální aminokyselina, zatímco fenylalanin je aminokyselina esenciální. Za normálních okolností je fenylalanin dále konvertován na tyrosin enzymem fenylalanin hydroxylázou (1.14.16.1). U jedinců postižených fenylketonurií však tento enzym chybí a nemůže tak dojít k jaterní hydroxylaci na tyrosin. U těchto jedinců je fenylalanin přeměněn na fenylpyruvát, který obsahuje ketonovou skupinu. Metanol, další produkt hydrolyzy aspartamu, je v těle metabolizován na formaldehyd a kyselinu mravenčí. Jedná se o toxické látky, avšak dle studií se při normální konzumaci aspartamu toxické hladiny metanolu nedosáhne (Myers, 2007). O'Donnell a Kearsley (2012) udávají, že toxická hladina metanolu je 200-500 mg/kg tělesné váhy. Autoři dále uvádějí, že nápoj o objemu 330 ml slazený aspartamem v koncentraci 550 mg/l, v těle vyprodukuje 18,3 mg metanolu. To je v průměru 0,26 mg metanolu na kilogram tělesné váhy u člověka vážícího 70 kg. Pro srovnání, rajčatový džus o objemu 220 ml v těle vytvoří 47 mg metanolu. Asi 40 % molekuly aspartamu tvoří kyselina asparagová. Je absorbována lumenem střeva a hraje důležitou roli v energetickém metabolismu mitochondrií a také zasahuje do metabolismu dusíku.

3.3.2 Acesulfam K

Acesulfam K je bílý krystalický prášek. Po chemické stránce se jedná o draselnou sůl, kde K je chemická značka draslíku. Systematický název acesulfamu K je 6-methyl-2,2-dioxo-2H-1,2λ6,3-oxathiazin-4-olát draselný (Obrázek 7). Stejně jako aspartam byl acesulfam objeven náhodou a to v roce 1967. Tehdy Karl Clauss pracoval ve společnosti Hoechst (dnes Nutrinova), vyrábějící potravinové komponenty. Aby pozvedl papír z laboratorního pultu, olízl si prsty a pocítil sladkou chuť. Tato událost položila základy vývoji nového syntetického sladidla. Acesulfam K je dnes součástí mnoha potravin, nápojů, přípravků pro ústní hygienu či farmaceutických produktů. Často je míchán s jinými sladidly (především s aspartamem), aby bylo docíleno ideální sladkosti daného produktu. Je přidáván do výrobků pro diabetiky, jako jsou cukrovinky, pudinky, konzervy a pečivo. Na rozdíl od aspartamu je teplotně stabilní a tedy vhodný pro vaření a pečení. Jelikož se jedná o potravinové aditivum, je na obalech značen jako E950 (Barclay et al., 2014).

Acesulfam K byl poprvé schválen FDA v roce 1992 a to jako přísada do žvýkaček. Teprve v roce 1998 bylo schváleno jeho použití v nápojích. Dnes je acesulfam K používán po

celém světě ve více než 40 zemích. Komerčně je prodáván pod názvem Sunette, Sweet One nebo Swiss Sweet (Newton, 2009).



Obrázek 7 - Acesulfam K

3.3.2.1 Metabolismus acesulfamu K

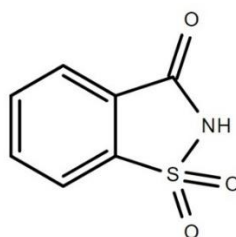
V lidském těle je acesulfam K rychle absorbován a také je rychle vyloučen. Po jednorázové dávce je vyloučení z těla močí dokončeno do 24 hodin a to v nezměněné formě. Proto je acesulfam nekalorickým sladidlem. Acesulfam K není metabolizován jak střevními, tak ani bakteriemi v dutině ústní. Díky tomu nemohou v dutině ústní vznikat kyseliny, jež by narušily zubní sklovinu (O'Donnell & Kearsley, 2012).

3.3.3 Sacharin

Sacharin je nejstarším syntetickým sladidlem. Tato chemická látka byla vytvořena již v roce 1879 Irou Remsenem, avšak sladkou chuť sloučeniny objevil až jeho spolupracovník Constantin Fahlberg, který se potřísnil studovanou chemikálií a po čase zjistil, že sladce chutná. Sacharin byl poprvé vyroben firmou Monsanto a od roku 1901 byl všechn vyrobený sacharin dodáván do společnosti Coca-Cola. Počátkem 20. století byla nezávadnost sacharinu zpochybněna a jeho používání bylo omezeno. To se však změnilo s příchodem 1. světové války, kdy poklesla nabídka cukru a sacharin tak byl opět plně využíván. V roce 1977 byla vydána studie, jež spojovala sacharin s výskytem rakoviny močového měchýře u krys krmených sacharinem. Ještě tentýž rok byl sacharin zakázán americkým kongresem a mohl být používán jen diabetiky. Tento zákaz platil 14 let a teprve v roce 1991 byl zrušen. V roce 2000 NTP (National Toxicology Program) vyškrtl sacharin ze seznamu karcinogenů (Newton, 2009).

Sacharin je bílá pevná krystalická látka se sumárním vzorcem $C_7H_5NO_3S$. Po chemické stránce se jedná o imid 2-sulfobenzoové kyseliny (Obrázek 8). Je teplotně stabilní a chemicky nereaguje s ostatními potravinovými ingrediencemi. Ve své kyselé formě je ve vodě nerozpustný, ale jeho sodná sůl, jež se používá jako sladidlo, je ve vodě vysoce rozpustná. Sacharin lze syntetizovat prvotní reakcí mezi toluenem a chlorsulfonovou kyselinou, při které vzniká sulfonamid. Jeho oxidací vzniká kyselina benzoová, jejímž zahříváním vzniká cyklický

imid. Při použití sacharinu ve vyšších koncentracích se objevuje hořká, až kovová pachů, a proto je kombinován s jinými sladidly (Okoduwa et al., 2013).



Obrázek 8 - Sacharin

Sacharin je dnes schválen jako potravinové aditivum ve více než 100 zemích světa. Na obalech potravin je značen kódem E 954 a komerčně se vyrábí pod názvem Sweet'N Low nebo Sugar Twin. Přidává se do nápojů, marmelád, salátových dresinků, sterilované zeleniny a cukrovinek. Vyrábí se jak ve formě tablet, tak i roztoku (Barclay et al., 2014).

3.3.3.1 Metabolismus sacharinu

Sacharin je pomalu a neúplně vstřebán v tenkém střevě. Některé studie prokázaly, že se až 95 % sacharinu vstřebává a dostává do oběhu. Zbylých 5 % je vyloučeno stolicí (Mitchell, 2008). Po požití sacharin prochází lidským zažívacím traktem, aniž by byl metabolizován. Z tohoto důvodu je v nezměněné podobě vyloučen ledvinami a v menší míře i stolicí. Přestože sacharin nemá žádnou kalorickou hodnotu, může kvůli své intenzivní sladké chuti způsobovat vyplavování inzulínu (Okoduwa et al., 2013). Jak udává Just et al. (2008), dochází po perorálním podání sacharinu ke zvýšení koncentrace plazmatického inzulínu a to v důsledku podráždění chuťových receptorů a následné aktivaci cefalické fáze sekrece inzulínu (CPIR).

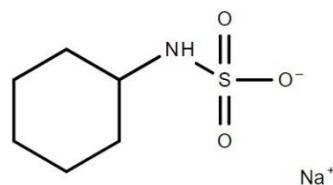
3.3.4 Cyklamát sodný

Cyklamát byl poprvé syntetizován v roce 1937 na University of Illionis studentem Michaelem Svedou. Po objevení jeho sladké chuti byl prodáván ve formě tablet, určených pro diabetiky a ostatní s restrikcí cukru. V roce 1958 bylo americkým úřadem FDA schváleno jeho používání jako bezpečné, díky čemuž se začala zvyšovat konzumace nápojů s cyklamátem. Nicméně v sedmdesátých letech 20. století byl objeven jeho metabolit cyklohexylamin. Díky dalším toxikologickým studiím byl cyklamát označen za karcinogen, jenž způsobuje rakovinu močového měchýře u myší. Na základě provedených studií byl cyklamát v roce 1970 v USA zakázán. Nicméně v jiných zemích k zákazu nedošlo. V průběhu let byly studie opakovány a v žádné z nich se nepodařilo prokázat karcinogenitu cyklamátu. Z tohoto důvodu výrobce

sladidla Abbott Laboratories podal žádost o přezkoumání s cílem opětovného povolení, nicméně došlo k zamítnutí a do dnešní doby je cyklamát v USA zakázán. Dnes jsou největšími výrobci a exportéry cyklamátu Čína, Indonésie, Taiwan a také Španělsko (Barclay et al., 2014).

Cyklamát sodný je sodná sůl kyseliny cyklohexylsulfamové se sumárním vzorcem $C_6H_{12}NO_3S-Na$ (Obrázek 9). Vyrábí se sulfonací cyklohexylaminu do podoby bílých krystalů či bílého prášku. Je dobře rozpustný ve vodě a jeho roztok je teplotně stabilní. Jeho sladká chuť nastupuje pomalu, ale déle přetrvává. Ve velmi vysokých koncentracích může být pocíťována hořkost. Cyklamát sodný je nekalorické sladidlo, jež může být kombinováno i s jinými sladidly. Nejčastěji se kombinuje se sacharinem a aspartamem. Je přidáván do dietních nápojů, žvýkaček, želé, bonbonů, marmelád a dresinků. Cyklohexylamin, vstupní surovina pro výrobu cyklamátu a také jeho metabolit, má ve srovnání s cyklamátem sodným rozdílné vlastnosti. Má hořkou chuť a také rybí odér (O'Brien-Nabors, 2016).

Cyklamát je teplotně stabilní a může být přidáván do pekařských produktů. Pro domácí použití je dodáván ve formě tablet, roztoku nebo bílého prášku. Na obalech potravin je přítomnost cyklamátu značena kódem E 952 (Barclay et al., 2014).



Obrázek 9 - Cyklamát sodný

3.3.4.1 Metabolismus cyklamátu

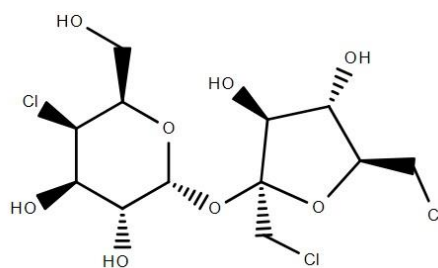
Cyklamát sodný je pomalu a neúplně absorbován trávicím traktem, přičemž vstřebatelnost tvoří v průměru 37 %. Poté, co je cyklamát vstřebán, je v nezměněné podobě vyloučen močí. Prochází tedy jak glomerulární filtrací, tak i tubulární sekrecí. Přestože bylo naznačováno, že cyklamát není metabolizován, a to v jakémkoliv množství, byl v roce 1966 objeven po podání cyklamátu v moči psů a lidí cyklohexylamin. Následně byl tento metabolit objeven i v moči myší, králíků, prasat a opic. Nicméně cyklamát není metabolizován na cyklohexylamin savčími tkáněmi, ale vzniká činností mikroflóry. Nejdůležitějším rysem metabolismu cyklamátu je variabilita v tvorbě cyklohexylaminu. Ne všichni jedinci jsou schopni přeměny cyklamátu na cyklohexylamin a množství vytvořeného metabolitu je také dosti rozdílné. Cyklohexylamin je na rozdíl od cyklamátu kompletně absorbován trávicím traktem a to i tlustým střevem, kde se formuje. Z těla je převážně vyloučen v nezměněné podobě močí, ale část může být hydroxylována na 3 nebo 4-aminocyklohexanol. Nicméně v lidském

těle je takto hydroxylováno zanedbatelné množství cyklohexylaminu. Vzniklý (3)4-aminocyklohexanol může být dále deaminován za vzniku cyklohexanolu a trans-cyklohexan-1,2-diolu (O'Brien-Nabors, 2016).

3.3.5 Sukralóza

Sukralóza byla objevena v roce 1976. Při zkoumání netradičních použití cukru bylo zjištěno, že chloridový derivát je až šestsetkrát sladší než sacharóza. Toto náhodné objevení chemikem Shashikantem Phadnisem položilo základy výroby nového syntetického sladidla sukralózy. Po více než dvaceti letech vývoje a testování, FDA schválila sukralózu jako bezpečné syntetické sladidlo a dnes se používá ve více než osmdesáti zemích světa. Na trhu se prodává pod obchodním názvem Splenda a na obalech potravin se její přítomnost značí kódem E 955 (Barclay et al., 2014).

Sukralóza je bílý krystalický prášek se sumárním vzorcem $C_{12}H_{19}Cl_3O_8$ (Obrázek 10). Je vysoce rozpustná ve vodě a ethanolu, přičemž má pouze zanedbatelný vliv na pH roztoku. Má příjemnou sladkou chuť, podobnou sacharóze. Sukralóza se vyrábí selektivní chlorací v pozici 1 a 6 molekuly fruktózy a v pozici 4 molekuly glukózy. Chlorace způsobuje vyšší odolnost glykosidické vazby vůči kyselé a enzymatické hydrolýze. Odolnost glykosidické vazby je také důvodem neschopnosti lidského těla metabolizovat sukralózu jako zdroj energie. Proto je sukralóza nekalorická. Je vysoce teplotně stabilní, přidává se do pekařských výrobků, nápojů a dietních potravin (O'Brien-Nabors, 2016).



Obrázek 10 - Sukralóza

3.3.5.1 Metabolismus sukralózy

Převážná část perorálně podané sukralózy není vstřebána a je vyloučena stolicí v nezměněné podobě. Zbývající část je vyloučena močí. Sukralóza je absorbována pasivní difúzí v horní části trávicího traktu, přičemž množství absorbované sukralózy je značně variabilní napříč jedinci. Nicméně v průměru dojde k absorbování 15 % přijaté sukralózy. Více jak 90 % absorbované sukralózy je následně vyloučeno v nezměněné podobě. Kromě sukralózy se v moči objevují i její metabolity - glukuronidové konjugáty. Žádné studie dosud neprokázaly,

že by v organismu člověka a dalších živočichů docházelo k hydrolýze či dechloraci sukralózy (Grice & Goldsmith, 2000).

3.4 Sladivost sladidel

Nejdůležitější vlastností sladidel je nepochybně jejich sladkost. Sladkost je měřena ve vztahu k sacharóze, jež je měřítkem k určení sladivosti ostatních sladidel. K tomuto účelu se používá roztok sacharózy o koncentraci 30 g/l při teplotě 20 °C, jehož sladivost je rovna jedné. Minimální prahová koncentrace pro detekci cukru přitom činí 1 až 4 mmol. Aby mohla být vnímána intenzita sladké chuti, musí být látka nejdříve rozpuštěna ve slinách a následně musí dojít ke kontaktu látky s receptory v dutině ústní. Mezi parametry, které ovlivňují sladkou chuť, patří pH, teplota a přítomnost jiných látek, jež mohou působit na receptory. Pocit sladkosti také závisí na uspořádání molekuly sladidla. Například u jednoduchých cukrů je sladká chuť dána pravotočivou konformací, nikoliv levotočivou. Většina sladidel má v porovnání s referenční hodnotou sacharózy daleko vyšší sladivost (viz Tabulka 1). U skupiny syntetických sladidel je pozorován nárůst sladivosti v hodnotách několika stovek procent (Carocho et al., 2017).

Tabulka 1 - Sladivost sladidel (Carocho et al., 2017)

Sladidlo	Sladivost
Sacharóza	1
Fruktóza	1,1-1,5
HFCS	0,4-1,3
Xylitol	1
Erythritol	0,6
Sorbitol	0,6
Aspartam	200
Acesulfam	150-200
Cyklamát	30-80
Sacharin	240-300
Sukralóza	400-800

3.5 Kalorická hodnota sladidel

Kalorie (cal) je energie potřebná k tomu, aby se teplota 1 g vody zvýšila o jeden stupeň, konkrétně z 14,5 °C na 15,5 °C. V potravinářství se nejčastěji používají kilokalorie (kcal), tedy tisícinásobek jedné kalorie, které slouží k vyjádření výživové hodnoty potravin. Ke zjištění kalorické hodnoty potravin se používá „rovnice 4-4-9“, jejíž podstatou je kalorická hodnota jednoho gramu sacharidů, bílkovin a tuků:

- Sacharidy 4 kcal/g

- Bílkoviny 4 kcal/g
- Tuky 9 kcal/g (Asadi, 2006).

Kalorickou hodnotu sladidel udává Tabulka 2.

Tabulka 2 - Kalorická hodnota sladidel (Barclay et al., 2014)

Sladidlo	Kcal/g
Sacharóza	4
Fruktóza	2,5
HFCS	4
Xylitol	2,5
Erythritol	0,2
Sorbitol	2,5
Aspartam	4
Acesulfam	0
Cyklamát	0
Sacharin	0
Sukralóza	0

3.6 ADI

Zkratka ADI (Acceptable Daily Intake) udává denní přípustné množství potravinářského aditiva, jež je považováno za bezpečné a může být denně přijímáno bez negativních zdravotních následků. Jednotlivci, kteří zkonsumují v krátkém časovém intervalu množství vyšší, než je ADI, nemusí být nutně vystaveni nebezpečným účinkům látky. ADI je pouze odhad bezpečné míry aditiva stanovený pro celou populaci po celou dobu expozice. Nemělo by tedy být interpretováno jako horní bezpečná hranice příjmu u jednotlivce v jakémkoli jednotlivém dni či sérii dní (O'Brien-Nabors, 2016).

Při posuzování zdravotní nezávadnosti potravinářských přísad, včetně náhražek cukru, je vždy stanovováno ADI. Hodnota stanovená ADI je pouze konzervativní údaj založený na nejlepších dostupných důkazech o zdravotní nezávadnosti. Obsahuje stonásobné bezpečnostní rozpětí, což znamená, že když byla aditiva testována v laboratoři ve stonásobném množství ADI, nebyly zpozorovány žádné toxické účinky. V USA stanovuje ADI Food and Drug Administration (FDA), v jiných zemích jsou zřízeny odborné úřady pro potravinářské přídatné látky: Food and Agriculture Organization of the UN (FAO), Expert Committee on Food Additives (JECFA) či World Health Organization (WHO). V Evropské unii se jedná o úřad European Food Safety Authority (EFSA). Hodnoty ADI jsou stanovovány na kilogram tělesné hmotnosti (Barclay et al., 2014).

Hodnoty ADI stanovené úřadem European Food Safety Authority (EFSA) pro potravinová aditiva udává Tabulka 3.

Tabulka 3 - ADI sladidel (Barclay et al., 2014)

Sladidlo	ADI
Xylitol	Nespecifikováno
Erythritol	Nespecifikováno
Sorbitol	Nespecifikováno
Aspartam	40 mg
Acesulfam	9 mg
Cyklamát	7 mg
Sacharin	5 mg
Sukralóza	15 mg

3.7 Vliv sladidel na organismus

Svět dnes čelí pandemii obezity, která se vyskytuje mezi všemi segmenty společnosti, napříč bohatými i chudými státy. Obezita je způsobena chronickou nerovnováhou mezi příjmem a výdejem energie, tedy mezi konzumací kalorií a fyzickou aktivitou. Hlavními hnacími silami rozvoje obezity je celosvětová změna ve stravování a v potravinovém systému. Je produkováno a konzumováno více průmyslově zpracovaných potravin, které obsahují nadbytek cukrů, tuků a dochucovadel. Marketing potravin a nápojů je často orientován na dětské spotřebitele, což je spojeno se zvyšujícím se výskytem obezity u dětí (Gortmaker et al., 2011).

Rozvoj obezity a s ní souvisejících onemocnění, jako je například metabolický syndrom, je dáván do souvislosti s nadměrným příjmem cukrů. Obezita i metabolický syndrom jsou komplexní stavy, vycházející ze stravy, fyzické aktivity a genetických dispozic. Nicméně z dostupných informací vyplývá, že sacharóza a ostatní cukry mají v nadměrném množství vliv na rozvoj metabolického syndromu, včetně zvýšení krevního tlaku, inzulinové rezistence a ztukovatění jater (Johnson et al., 2017). Dle WHO by měl denní příjem přidaných cukrů představovat méně než 10 % denní energetické potřeby jedince. Toto množství je považováno za bezpečné a zdraví neohrožující (World Health Organization, 2015).

Nadměrný příjem cukrů je silně spojen s obezitou a výskytem dalších chorob u dětí i dospělých, zatímco nenutriční sladidla jsou vnímána jako zdravá alternativa. V posledních desetiletích se potraviny slazené syntetickými sladidly stávají stále oblíbenější a jejich spotřeba

roste. To může souviset jak s výživovými doporučeními, která říkají, že by se lidé měli vyvarovat konzumace potravin bohatých na cukry, tak i s obecným povědomím o negativních vlivech cukrů. Nenutriční sladidla jsou sladší než běžný cukr a mají také zanedbatelnou kalorickou hodnotu. Souběžně s rostoucí konzumací sladidel však byly vzneseny obavy ohledně jejich možných nepříznivých účinků na zdraví. Celkově již bylo publikováno mnoho studií, popisujících široké spektrum prospěšných, ale i negativních vlivů nenutričních sladidel na zdraví (Lohner et al., 2017).

Účinky na zdraví a bezpečnost potravin patří v posledních letech mezi velmi diskutovaná témata, která se dostala do popředí zájmu dnešních spotřebitelů. Ačkoli platí všeobecný názor, že potraviny dostupné na trhu nepředstavují pro konzumenty riziko, je stále více lidí skeptických ohledně nezávadnosti některých potravinářských přísad, mezi které se řadí i nenutriční sladidla. Všechna nenutriční sladidla povolená v Evropské unii byla podrobena komplexnímu přezkoumání pro případné toxikologické účinky. Cílem toxikologického testování je určit, zda by látka, jež byla použita navrhovaným způsobem a v navrhovaném množství, představovala zdravotní riziko pro průměrného spotřebitele. Bezpečnost sladidel následně vyhodnocuje EFSA, FAO, WHO a JECFA (Mortensen, 2006).

3.7.1 Vliv sladidel na glykémii

Koncentrace glukózy v krvi (glykémie) je udržována v úzkém rozmezí. Glukóza není pouze energetickým substrátem nutným k přežití, ale slouží i jako signální molekula k vlastní regulaci. Vysoká koncentrace glukózy v krvi stimuluje sekreci inzulínu beta-buňkami ve slinivce břišní, zatímco nízká koncentrace glukózy vede k uvolnění glukagonu z alfa-buněk pankreatu a následnému uvolnění glukózy z jater, potřebné k zajištění homeostáze. Hladina glukózy v krvi během dne kolísá v závislosti na kvantitě přijaté potravy, načasování a složení potravy, ale i vlivem dalších faktorů. Za normální hodnotu glykémie je považováno rozmezí od 3,9 mmol/l do 5,4 mmol/l (Joshi, 2015).

Po požití sacharidů vždy dochází ke zvýšení glykémie. Toto zvýšení vyvolá uvolnění inzulínu, jehož hlavní funkcí je snížit hladinu glukózy v krvi zvýšenou absorbcí glukózy do buněk kosterního svalstva a adipocytů. Sekrecí inzulínu se inhibuje uvolňování glukózy z jater a dochází ke stabilizaci glykémie. K hodnocení vlivu sacharidů na hladinu glukózy v krvi je používán glykemický index. Sacharidy, které jsou rychle štěpeny v průběhu trávení a rapidně uvolňují glukózu do krve, mají vysoký glykemický index (Preedy, 2012).

Glykemický index potravin je ovlivněn mnoha faktory - obsahem vlákniny, typem sacharidů, obsahem bílkovin, obsahem tuků či kulinární úpravou. Konzumace potravin

s vysokým glykemickým indexem, provázená vysokým množstvím vyplaveného inzulínu, je spojována s přibýváním na váze a následným vznikem obezity. Zvýšené množství inzulínu v krvi totiž způsobuje přednostní ukládání živin do tuků namísto jejich oxidace ve svalech. Potraviny s vysokým glykemickým indexem také stimulují pocit hladu a podporují tak příjem potravy (Ludwig, 2000).

3.7.1.1 Nutriční sladidla

Sacharóza s glykemickým indexem 68 ± 5 patří mezi sacharidy se středně vysokým až vysokým glykemickým indexem. Sacharóza rychle zvyšuje hladinu glukózy v krvi, což má za následek vyplavení inzulínu a následný rychlý pokles glykémie. Stejný účinek mají však i škroby, které mají dokonce vyšší glykemický index než sacharóza (O'Donnell & Kearsley, 2012).

Fruktóza je sladidlem s nízkým glykemickým indexem ($GI = 19$), což je dáno jejím metabolismem v lidském těle. Fruktóza je absorbována pomaleji než glukóza, neboť je k její absorpci využívána usnadněná difúze namísto aktivního transportu. Následně je přeměněna v játrech na glukózu. Tento proces přeměny výrazně zpomaluje uvolňování glukózy do krve (Manore et al., 2009). Fruktóza také nevyvolává sekreci inzulínu z beta-buněk pankreatu a to díky nedostatku fruktózového transportéru GLUT5 v beta-buňkách (Kwon et al., 2008).

Glykemický index glukózo-fruktózového sirupu nebyl dosud publikován. Nicméně glykemický index Coca-Coly slazené tímto sirupem byl stanoven na hodnotu 63. Účinek na glykémii je tedy téměř indentický s účinkem sacharózy, což vyplývá z jejich srovnatelného složení (Varzakas et al., 2012). Identický vliv sacharózy a glukózo-fruktózového sirupu na hladinu glukózy v krvi potvrzuje i studie Melanson et al. (2007).

Cukerné alkoholy mají díky své nízké absorpci v těle minimální vliv na hladinu glukózy v krvi. U sorbitolu je udáván glykemický index 9, u xylitolu je roven 13. Erythritol má dokonce nulový glykemický index (Livesey, 2003).

3.7.1.2 Nenutriční sladidla

Nenutriční sladidla jsou využívána jako náhrada cukru a dalších kalorických sladidel, především u pacientů s diabetem. Důvodem jejich používání diabetiky je obecné přesvědčení, že umělá sladidla nepůsobí na hladinu glukózy v krvi a nezpůsobují vyplavování inzulínu. Nicméně se začínají objevovat informace o tom, že nenutriční sladidla nejsou fyziologicky inertní, jak bylo původně tvrzeno (Pepino et al., 2013).

Dle Nichol et al. (2018) nenuutriční sladidla nezvyšují hladinu cukru v krvi, díky čemuž se jeví jako potenciálně vhodné dietní pomůcky při hubnutí a diabetu. Avšak studie Leibowitz et al. (2018) potvrdila, že nenuutriční sladidlo sacharin zvyšuje hladinu glukózy v krvi u myši. Mechanismus účinku sacharinu na zvýšení glykémie nebyl v této studii popsán.

Dle Jang et al. (2007) může nenuutriční sladidlo sukralóza způsobovat hypoglykémii prostřednictvím GLP-1. Peptid podobný glukagonu GLP-1 je uvolňován ze střevních endokrinních L-buněk. Tento peptid reguluje chuť k jídlu, zvyšuje sekreci inzulínu a inhibuje sekreci glukagonu. Jelikož sukralóza nepůsobí na zvýšení glykémie, tak může vyplavený inzulín způsobovat hypoglykémii, která se může rozvinout v důsledku inhibice glukagonu prostřednictvím GLP-1.

Je zřejmé, že účinek nenuutričních sladidel na glykémii není úplně jasný a v této oblasti bude potřeba provést další studie, jež by s jistotou potvrdily či vyvrátily vliv těchto sladidel na glykémii.

3.7.2 Vliv sladidel na vznik obezity

Obezita je definována jako nadměrná tělesná adipozita, tedy nadměrné zmnožení tukové tkáně. Od roku 1980 je k hodnocení obezity využíván index tělesné hmotnosti (BMI). Dle indexu tělesné hmotnosti je za obézního považován jedinec s BMI větším než 30 kg/m². Za jediný způsob akumulace tělesné hmotnosti je považována pozitivní energetická bilance (Caballero, 2007). Uložená energie se bude zvyšovat tehdy, pokud příjem energie přesáhne celkové energetické nároky organismu. Energetický výdej organismu představuje fyzická aktivita, bazální metabolismus či adaptivní termogeneze. Adaptivní termogeneze se vztahuje na energii, která se rozptýlí ve formě tepla v reakci na změnu prostředí, například vystavení chladu. Bazální metabolismus je definován jako energetický výdej subjektu v klidovém stavu, při termoneutralitě, 8-12 hodin od posledního požití potravy (Spiegelman & Flier, 2001).

Z dlouhodobého hlediska přinese pozitivní energetická bilance obezitu. Lidé získávají energii z požitých jídel a nápojů a ukládají je jako vysoko-energetické molekuly. V rovnovážném stavu vyvažuje energetické vstupy součet energetických výstupů. Pokud energetický příjem překročí výdaje na energii, je 60-80 % energetického přebytku uloženo ve formě tuku. Zbývající část je uložena ve formě glykogenu. Prevalence obezity se celosvětově dramaticky zvýšila a představuje vážnou hrozbu pro lidské zdraví. Obezita je pro organismus vyčerpávající zdravotní kondicí spojenou s řadou metabolických poruch, mezi které patří dyslipidémie, hypertenze, hyperglykémie, souhrnně označované jako metabolický syndrom. Tato konstelace s sebou přináší až pětinasobné riziko vzniku diabetu 2. typu. V současné době

je postiženo obezitou či nadváhou 1,3 miliardy lidí na celém světě, což z obezity činí jednu z nejdůležitějších příčin nepřenositelných nemocí (Oussaada et al., 2019).

3.7.2.1 Nutriční sladidla

Zvýšený příjem fruktózy je dáván do souvislosti s rostoucím výskytem nadváhy a obezity, neboť za poslední tři dekády došlo k dramatickému nárůstu její konzumace (Cox et al., 2012).

Mechanismus účinku fruktózy na obezitu je vysvětlován jejím specifickým metabolismem a vlivem na hormony regulující energetickou bilanci. Fruktóza nepůsobí na uvolňování inzulínu, přitom inzulín je klíčovým elementem zajišťujícím sytost. V důsledku zvýšení hladiny glukózy v krvi po požití sacharidů zajišťuje zvýšená cirkulace inzulínu sytost prostřednictvím stimulace sekrece leptinu. Zatímco inzulín je vylučován bezprostředně po příjmu potravy, leptinová stimulace je zpožděna po dobu několika hodin. Leptin je považován za střednědobý až dlouhodobý regulátor energetické bilance. Leptin redukuje příjem energie a zvyšuje energetický výdej, neboť působí skrze hypotalamus, ve kterém je umístěno centrum sytosti. Leptin také pravděpodobně tlumí účinek orexigenního hormonu ghrelinu. Jelikož v případě fruktózy nedochází ke stimulaci inzulínu, je předpokládáno, že tento řetězec reakcí zajišťující sytost nenastává, což může vést ke zvýšenému příjmu potravy. Oproti fruktóze orálně podaná glukóza snižuje pocit hladu a má inhibiční účinek na příjem potravy. Díky obsahu glukózy dochází po pozření sacharózy a glukózo-fruktózového sirupu ke zvýšení hladiny glykémie a tedy i inzulínu. Proto je sacharóza a glukózo-fruktózový sirup účinnější v navození pocitu sytosti, než je tomu u samotné fruktózy (Melanson et al., 2008).

Fruktóza může působit na obezitu také skrze zvýšenou lipogenezi. Příkladem může být výsledek po deseti týdnech nadměrné konzumace fruktózy, kdy fruktóza představovala 25 % denního energetického příjmu jedince. Po pouhých deseti týdnech došlo k nárůstu jaterní *de novo* lipogeneze a zvýšení akumulace intra-abdominálního tuku, zatímco u skupiny konzumující stejné kalorický podíl v glukóze k tomuto nedošlo (Cox et al., 2012).

Faktorem, ovlivňujícím vznik obezity, je i glykemický index. Potraviny s vysokým glykemickým indexem značně zvyšují postprandiální hyperglykémii a hyperinzulinémii. Mohutná glykemická odpověď organismu podporuje oxidaci sacharidů na úkor oxidace tuků, což může přispívat k tloušťnutí. Oxidace tuků je snížena jak při klidovém režimu, tak i v průběhu cvičení. U stravy založené na konzumaci potravin s vysokým glykemickým indexem bylo také zaznamenáno zvýšení energetického příjmu, který následně vede k přebytku energie a tedy k přibírání na váze. Při porovnání stravy s vysokým glykemickým indexem

a nízkým glykemickým indexem byl následný příjem energie o 53 % vyšší u stravy s vysokým glykemickým indexem (Pawlak et al., 2002). Kaur et al. (2016) udává, že za dvě až čtyři hodiny po konzumaci potravy s vysokým glykemickým indexem dochází k poklesu absorpce živin z gastrointestinálního traktu, ale vysoké hladiny inzulínu přetrvávají. Vysoké hladiny inzulínu mohou snížit glykémii až do hypoglykemického rozmezí, což následně evokuje příjem potravy. Fyziologický význam této hypoglykémie spočívá ve snížení rychlosti oxidace glukózy po přijetí potravy s vysokým glykemickým indexem. Sacharóza i glukózo-fruktózový sirup jsou sladidla se středně vysokým až vysokým glykemickým indexem, která indukují postprandiální hyperglykémii s odpovídající sekrecí inzulínu (Hwang et al., 2018). Hyperglykémii však navozují i škrobové potraviny, jako jsou brambory či loupaná rýže. Díky tomu je účinek takovýchto potravin na vznik obezity srovnatelný s účinkem sacharózy a glukózo-fruktózového sirupu (Pawlak et al., 2002).

Dle Rippe a Angelopoulos (2013) má sacharóza a glukózo-fruktózový sirup srovnatelné účinky na obezitu. Obě sladidla obsahují téměř totožné množství fruktózy, jejich kalorická hodnota se neliší a metabolizovány jsou stejně. U obou sladidel byla zjištěna i srovnatelná sekrece leptinu, ghrelinu a inzulínu.

Cukerné alkoholy mají nižší energetickou hodnotu, než ostatní nutriční sladidla, a proto jsou často používány v terapii obezity (Grembecka, 2015). Oproti umělým sladidlům nebyla u cukerných alkoholů zjištěna žádná nepříjemná pachuť a jejich sladivost je blízká sacharóze. Proto jsou některými konzumenty upřednostňovány před syntetickými sladidly (Mooradian et al., 2017). U xylitolu bylo též zjištěno, že dlouhodobá konzumace vede k potlačení akumulace viscerálního tuku a naopak stimuluje expresi oxidačních genů mastných kyselin v játrech a podporuje degradaci lipidů v tukové tkáni. Bylo též zjištěno, že xylitol dokáže snížit postprandiální hyperglykémii vyvolanou konzumací sacharózy (Amo et al., 2011). Náhrada cukru a ostatních kalorických sladidel cukernými alkoholy je však limitována, neboť ve větším množství mohou způsobovat osmotické průjemy. Tolerované množství je velice individuální. Může se odvíjet od tělesné hmotnosti a od náchylnosti jedince ke gastrointestinálním obtížím (El-Marakby et al., 2017).

3.7.2.2 Nenutriční sladidla

Konzumace nenutričních sladidel se rok od roku zvyšuje. Mezi konzumenty nepatří pouze jedinci s diabetem, ale i lidé, snažící se redukovat hmotnost. Nenutriční sladidla jsou však v posledních letech spojována s možnými vlivy na příjem potravy a apetit, které jsou v kontrastu s důvodem jejich používání. Na metabolické úrovni nebyly objeveny žádné efekty

či vlastnosti nenutričních sladidel, které by zapříčinily snížení hmotnosti. Naopak může být konzumace nenutričních sladidel doprovázena zvýšeným pocitem hladu, především pokud jsou konzumovány v produktech, které neposkytují žádnou energii, tedy hlavně v dietních nápojích (Mattes & Popkin, 2009).

Napříč veřejností panuje přesvědčení, že náhradou cukru nenutričními sladidly dojde ke snížení energie. Logika tohoto tvrzení je jednoduchá, pokud produkt neobsahuje energii, nebude existovat možnost, že by se energie uložila do tukové tkáně. Avšak potenciálně existují způsoby, kterými organismus dokáže vykompenzovat snížený příjem energie, způsobený konzumací sladidel (Benton, 2005). Například ve studii Hassan (2016), prováděné na mladých křečcích, bylo po požití aspartamu prokázáno zvýšení příjmu potravy a přibírání na váze. Studie Steinert et al. (2011) porovnávající účinky různých nutričních a nenutričních sladidel, došla k závěru, že nenutriční sladidla (aspartam, sukralóza a acesulfam K) nepůsobí na sekreci GLP-1 a peptidu PYY. GLP-1 a PYY snižují příjem potravy sníženou chutí k jídlu. Nenutriční sladidla tedy dle výsledků studie nenavozují pocit sytosti, což může být důvodem zvýšeného příjmu potravy po jejich požití. Výsledky této studie jsou však v protikladu se studií Jang et al. (2007), která prokázala, že nenutriční sladidlo sukralóza působí na sekreci GLP-1.

Nárůst hmotnosti byl zaznamenán i ve studii de Matos Feijó et al. (2013) prováděné na laboratorních myších. Zde autoři studie porovnávali účinek potravy se sacharózou s účinkem potravy slazené sacharinem a aspartamem. Výsledkem je, že v případě aspartamu a sacharinu došlo k vyššímu nárůstu hmotnosti, než u myší konzumujících sacharózu a to bez rozdílu v kalorickém příjmu. Autoři se domnívají, že by nárůst hmotnosti mohl být způsoben hyperinsulinémií, kterou mohou sladidla indukovat.

Konzumace nenutričních sladidel může vést k uvolňování inzulínu prostřednictvím cefalické fáze sekrece. Organismus začne v reakci na sladkou chuť sladidel uvolňovat inzulín, neboť je očekáváno zvýšení glykémie. Ke zvýšení glykémie u většiny nenutričních sladidel nedochází, a proto se může rozvinout hyperinsulinémie - zvýšená hladina inzulínu v krvi, která patří, krom jiného, mezi hlavní ukazatele inzulínové rezistence (Ballantyne, 2017). Corkey (2012) udává, že aspartam, sukralóza a sacharin způsobují zvýšení bazální sekrece inzulínu, z nichž u sacharinu byl zjištěn účinek největší. Zvýšení hladiny inzulínu bylo zaznamenáno i u acesulfamu K (Sylvetsky et al., 2016) a cyklamátu sodného (Kojima, 2018). Hyperinzulinémie způsobuje přibírání na váze, neboť podporuje lipogenezi a inhibuje lipolýzu. Dochází ke zvětšení tukových buněk a nárůstu tuku především v abdominální oblasti (Lifshitz, 2006). Hyperinzulinémie, způsobená konzumací sladidel, se ukázala být důvodem nárůstu hmotnosti u indiánských dětí kmene Pima (Lakka et al., 2002).

3.7.3 Vliv sladidel na rozvoj diabetu mellitu 2. typu

Diabetes mellitus je onemocnění, při kterém dochází k narušení metabolismu glukózy. Existují různé formy tohoto onemocnění, přičemž za nejčastější je považován diabetes mellitus 1. a 2. typu. Diabetes mellitus 1. typu vzniká v důsledku autoimunitního poškození beta-buněk Langerhansových ostrůvků slinivky břišní a tedy nedochází k tvorbě a uvolňování inzulínu v dostatečném množství. Tímto typem je postiženo zhruba 8-10 % populace a diagnostikován může být kdykoliv, nejčastěji však v dětském věku.. Diabetes mellitus 2. typu se objevuje především v dospělosti, nicméně v posledních letech dochází k masivnímu nárůstu tohoto onemocnění i u dětí a dospívajících. Mezi faktory, které významně ovlivňují rozvoj diabetu 2. typu, patří obezita a nedostatek pohybu. U tohoto typu diabetu je inzulín produkován, nicméně dochází k narušení syntézy a inzulínové rezistenci cílových buněk. Léčba diabetu 1. typu spočívá v pravidelném podávání inzulínu, zatímco u diabetu 2. typu se za primární léčbu považují dietní a režimová opatření, včetně podávání antidiabetik. V případě, že díky těmto opatřením nedojde u jedince s diabetem 2. typu ke snížení glykémie, je aplikován inzulín. Inzulín je hlavním hormonem, který se podílí na regulaci homeostáze glukózy. Za fyziologických podmínek dochází k jeho tvorbě a vyplavování neustále, ale pouze v malém množství. Tento stav se označuje jako bazální sekrece inzulínu. Ve větším množství je vyplavován po požití potravy, kdy dojde ke zvýšení glykémie. Hlavní funkcí inzulínu je pak snížení glykémie, následkem zvýšení přenosu glukózy do buněk pomocí aktivace inzulínového receptoru. Inzulín se také podílí na urychlení glykolýzy a syntézy glykogenu v hepatocytech (Martin et al., 2012).

U jedinců s diabetem 2. typu není inzulín schopen snížit hladinu glukózy v krvi a ta tak zůstává zvýšená. Inzulínová senzitivita může být testována standardizovanou dávkou s obsahem 75 gramů glukózy, po jejímž podání je sledována glykémie. U diabetiků zůstává hladina glukózy v krvi po 2 hodinách od podání dávky stále zvýšená. V případě diabetu 2. typu se glukóza nedostává do buněk a inzulín tak není schopen zajistit oxidaci glukózy a inzulínem-stimulovaná syntéza glykogenu v kosterním svalstvu je též narušena (Goldstein & Mueller-Wieland, 2016).

Globální prevalence diabetu mellitu 2. typu se za posledních 30 let více než zdvojnásobila. Diabetes mellitus a prediabetes se stále častěji vyskytuje u dětí, adolescentů a mladých dospělých. Odhaduje se, že do roku 2045 stoupne počet jedinců s tímto onemocněním na 629 milionů. Mezi hlavní rizikové faktory podmiňující rozvoj diabetu patří

inzulínová rezistence, obezita, fyzická inaktivita a zvýšená hladina TAG. Diabetes 2. typu může vést až k rozvinutí ischemické choroby srdeční a mrtvice (Forouhi & Wareham, 2019).

3.7.3.1 Nutriční sladidla

Konzumace nutričních sladidel, jako je sacharóza, glukózo-fruktózový sirup a fruktóza, je obecně považována za příčinu rozvoje diabetu mellitu 2. typu a jeho epidemie. Diabetes je však komplexní stav, který je způsoben kombinací několika faktorů (Spijkerman et al., 2010). Diabetes mellitus 2. typu vzniká zejména v důsledku nárůstu tělesné hmotnosti a fyzické inaktivity. Vysoká konzumace sacharózy a glukózo-fruktózového sirupu vede k nárůstu hmotnosti a koncentrace lipidů. Tyto účinky však vznikají především v důsledku přítomnosti fruktózy v těchto sladidlech, nikoliv díky glukóze. Vysoká konzumace fruktózy se může na vzniku diabetu mellitu 2. typu podílet více způsoby. První způsob je skrze obezitu. Fruktóza zvyšuje syntézu triacylglycerolů v játrech a koncentraci volných mastných kyselin, vedoucí ke zvýšení příjmu lipidů periferními tkáněmi. Zvýšený příjem lipidů může narušit absorpci glukózy zprostředkovanou inzulínem v periferních tkáních. Druhým způsobem, kterým se fruktóza může podílet na vzniku diabetu, je prostřednictvím inzulínové rezistence (Lean & Te Morenga, 2016).

Inzulínová rezistence je fyziologický jev, při kterém tkáně vykazují sníženou citlivost na inzulín, což má za následek sníženou biologickou odpověď. Mezi tkáně, nejčastěji postižené inzulínovou rezistencí, patří játra, kosterní svalovina a tuková tkáň. Inzulínový receptor může regulovat svou vlastní aktivitu prostřednictvím negativní zpětné vazby, která je spojena s poklesem receptorové afinity k inzulínu. Inzulínový receptor má dvě heterogenní vazebná místa pro inzulín, kdy je první molekula inzulínu vázána s vysokou afinitou a druhá s nízkou afinitou. Afinita k inzulínu klesá se zvýšenou obsazeností receptorových míst, když jsou zvýšeny hladiny inzulínu. Konstantní expozice inzulínu vede k degradaci inzulínových receptorů a k jejich sníženému výskytu na povrchu buněk. Chronicky zvýšené hladiny inzulínu v plazmě pak snižují senzitivitu inzulínových receptorů na povrchu buněk a dochází k narušení inzulínové signalizace v tkáních. Příjem glukózy cílovými buňkami je snížen, načež se rozvíjí hyperglykémie. Na hyperglykémii organismus reaguje zvýšenou syntézou inzulínu, která může vést až k vyčerpání slinivky břišní a inzulinopenii, tedy nedostatku inzulínu (Chen et al., 2017).

Fruktóza působí na vznik inzulínové rezistence prostřednictvím zvýšené *de novo* lipogeneze. Fruktóza zvyšuje lipogenezi aktivací ketohexokinázy a aldolázy B, které poskytují substrát pro syntézu mastných kyselin. Chronicky zvýšenou konzumací fruktózy dochází k navýšení kapacity jaterního metabolismu fruktózy aktivací několika klíčových faktorů, které

zvyšují expresi lipogenních enzymů, zapříčiňujících hypertriglyceridemii a jaterní steatózu neboli nealkoholické ztukovatění jater. Steatóza jater je přitom klíčovým rysem inzulínové rezistence (Samuel, 2011).

Inzulínová rezistence typicky předchází nástupu diabetu 2. typu a to o 10 až 20 let. Podle Lowndes et al. (2015) při denní konzumaci sacharózy a glukózo-fruktózového sirupu do 18 % denního energetického příjmu, nedochází ke vzniku inzulínové rezistence. Studie Faeh et al. (2005), zabývající se účinkem fruktózy na vznik inzulínové rezistence, prokázala, že již během 6 dní nadměrná konzumace fruktózy vyvolala vznik inzulínové rezistence v jaterní a tukové tkáni. Nicméně těchto výsledků bylo dosaženo konzumací fruktózy nad denní kalorický limit v množství, představujícím 25 % doporučeného denního příjmu kalorií. Studie tedy prokázala pozitivní vliv fruktózy na inzulínovou rezistenci, ale pouze za současné pozitivní energetické bilance.

Největším zdrojem přidaných cukrů ve stravě jsou slazené nápoje, které zahrnují široké spektrum výrobků. Chronická konzumace těchto nápojů je spojena s rizikem rozvoje diabetu. Předpokládá se, že slazené nápoje díky vysokému obsahu rychle vstřebatelných cukrů v tekuté podobě, nenavozují takový pocit sytosti, jakého by bylo dosaženo při konzumaci pevné stravy se stejnou kalorickou hodnotou, a proto je snadné překročit denní doporučený příjem kalorií. Studie, která se zabývala závislostí mezi konzumací slazených nápojů a rizikem vzniku diabetu, potvrdila o 26 % větší riziko při konzumaci jednoho či dvou slazených nápojů denně, oproti konzumaci maximálně jednoho nápoje měsíčně. Zvýšené riziko diabetu vyplývá především z nárůstu hmotnosti, který je při konzumaci slazených nápojů snadný. Jelikož slazené nápoje dramaticky zvyšují hladinu glykémie a inzulínu a jsou konzumovány ve velkém množství, zapříčiňují též vysokou glykemickou nálož. Vysoká glykemická nálož je spojena se vznikem inzulínové rezistence a tedy i s diabetem 2. typu (Malik et al., 2010).

Glykemická nálož je výsledkem násobení mezi glykemickým indexem a množstvím sacharidů v gramech v jedné porci, následně vydělená 100. Glykemická nálož stanovuje očekávaný vzrůst postprandiální glykémie a následný odpovídající vzrůst sekrece inzulínu beta-buňkami Langerhansových ostrůvků. Každá jednotka glykemické nálože je výsledkem porovnání metabolického účinku 1 gramu sacharidu z přijaté potraviny s metabolickým účinkem 1 gramu čisté glukózy. Glykemická nálož tedy stanovuje jak kvalitu, tak i kvantitu sacharidů (Giovannucci et al., 2004).

Potraviny s vysokým glykemickým indexem, následně i vysokou glykemickou náloží, způsobují rychlý nárůst glukózy a vysokou potřebu inzulínu. Nadměrná konzumace takovýchto

potravin, mezi které patří slazené nápoje, může v konečném důsledku vést k vyčerpání pankreatických beta-buněk a vzniku diabetu (He et al., 2018).

Xylitol, sorbitol a erythritol jsou považovány za vhodnou náhradu cukrů při diabetu, udržující stálou hladinu glukózy a lipidů v krvi (Lugani et al., 2017). Nicméně sorbitol může vést v nadměrném množství k degeneraci oční čočky a vzniku katarakty (Bhadania, 2016). Katarakta je onemocnění oka zapříčiněné opacitou nebo optickou dysfunkcí krystalické čočky. Objevuje se u diabetiků (osmotická katarakta), ale i pacientů bez diabetu (senilní katarakta) (Moemen et al., 2014). Akumulace sorbitolu v oční čočce způsobuje zvýšenou hydrataci a otok buněk vláken čočky. Tento stav je považován za počáteční fázi katarakty. Následně se mohou vytvářet vakuoly, jež způsobují poruchy v indexu lomu a narušení přenosu světla přes čočku (Snow et al., 2015).

3.7.3.2 Nenutriční sladidla

Dietní nápoje jsou často prezentovány jako neškodná součást lidské stravy, neboť nejsou zdrojem energie. Nicméně se v posledních letech začíná spekulovat o jejich možné asociaci s diabetem. Biologické mechanismy, které by vysvětlovaly tuto asociaci, nejsou často známy. Většinou jsou účinky sladidel na rozvoj diabetu vysvětlovány zvýšenou chutí na sladké a jiné energeticky bohaté potraviny, která se objevuje po jejich konzumaci. Z tohoto pohledu se nenutriční sladidla mohou podílet na vzniku diabetu zvýšením příjmu energie, které může vést k obezitě a následně k diabetu. Studie, zabývající se vlivem dietních nápojů se sladidly na riziko vzniku diabetu 2. typu, prokázala o 67 % vyšší riziko u jedinců, kteří konzumovali dietní nápoje každý den než u jedinců, kteří nápoje nekonzumovali. Tyto výsledky vycházejí z nálezů zvýšené hladiny glukózy na lačno a zvýšení obvodu pasu u zkoumaných jedinců. Autoři se domnívají, že tyto efekty dietních nápojů jsou výsledkem zvýšeného příjmu energie, který sladidla podporují (Nettleton et al., 2009).

Dalším způsobem, kterým se nenutriční sladidla mohou podílet na vzniku diabetu, je skrze hyperinzulinémii, kterou mohou sladidla způsobovat. Hyperinzulinémie může indukovat nárůst hmotnosti vedoucí k obezitě a je hlavním ukazatelem inzulínové rezistence. Oba tyto faktory se podílejí na vzniku diabetu mellitu 2. typu (Lifshitz, 2006). Problematika hyperinzulinémie byla již diskutována v kapitole 3.7.2.2.

Inzulínová rezistence je z biologického pohledu snížený účinek inzulínu v jedné či více cílových tkáních, který vede ke kompenzačnímu zvýšení koncentrace inzulínu v krvi za účelem dosažení původního zamýšleného účinku. Rovnováha mezi sekrecí inzulínu a jeho účinkem má za následek vymizení nadměrného množství glukózy z plazmy a zamezení vzniku

hypoglykémie (Weiss & Hagman, 2018). Snížení inzulínové senzitivity je popsáno u sukralózy. Studie Romo-Romo et al. (2018) prokázala, že při konzumaci sukralózy v množství 15 % ADI, došlo během čtrnácti dnů ke snížení inzulínové senzitivity u zdravých dospělých jedinců. Mechanismus účinku autoři vysvětlují působením sukralózy na sekreci GLP-1, který zapříčiňuje zvýšení hladiny inzulínu.

Glukózová intolerance je též rizikový faktor pro vznik diabetu. Glukózová intolerance neboli prediabetes představuje zvýšení hladiny glukózy nad normální rozsah, ale pod hodnotu stanovující klinický diabetes. Zjednodušeně řečeno se jedná o oblast mezi normální hladinou glukózy a diabetickou hladinou glukózy v krvi (Kant et al., 2016). Glukózová intolerance také zapříčiňuje vznik volných radikálů, které pomocí několika biologických cest vyvolávají vznik oxidačního stresu a následně způsobují kardiovaskulární onemocnění (Mahat et al., 2019).

Dle Suez et al. (2014) se nenuitriční sladidla aspartam, sacharin a sukralóza podílejí na vzniku glukózové intolerance prostřednictvím změn ve složení komenzální střevní mikrobioty. Tato studie, které se zúčastnilo 7 zdravých dobrovolníků, byla prováděna prostřednictvím fekální transplantace. Po transplantaci stolice jedinců, kteří konzumovali výše uvedená sladidla, byla v myším hostiteli zjištěna významná glukózová intolerance. U myší, kterým byla transplantována stolice jedinců nekonzumující sladidla, byla glukózová tolerance v normě. Z výsledků studie vyplývá, že zjištěná glukózová intolerance silně koreluje se změnou v mikrobiomu indukovanou konzumací sladidel. Ze všech tří uvedených sladidel vykazoval sacharin největší vliv na změnu složení a funkce mikrobiomu. Mechanismus účinku sladidel na změnu ve složení mikrobiomu a na vznik glukózové intolerance však v této studii nebyl objasněn.

3.7.4 Vliv sladidel na kariogenitu

Zubní kazy patří mezi nejběžnější přenosné infekční onemocnění, které představují trvalý a významný problém ústní hygieny ve světě. Mezi postižené tímto onemocněním patří především děti a mladí dospělí. Zubní kaz vzniká činností bakterií, především druhu *Streptococcus mutans* Clarke, 1924, které fermentují přijaté sacharidy, čímž dochází k tvorbě kyselin. Kyseliny následně způsobují demineralizaci zubní skloviny, načež vzniká zubní kaz. Mezi hlavní faktory, které ovlivňují rozvoj zubních kazů, patří přítomnost acidogenních bakterií, dysfunkce tvorby slin, ústní hygiena a příjem cukrů ve stravě (Ahmadi-Motamayel et al., 2013).

3.7.4.1 Nutriční sladidla

Sacharóza je považována za nejvíce kariogenní sacharid, neboť je fermentovatelná ústní mikroflórou a slouží jako substrát pro syntézu extracelulárních a intracelulárních polysacharidů v zubním plaku. Nízké pH, jenž je indukováno fermentací sacharózy, narušuje rovnováhu ve složení ústní mikroflóry a podporuje rozvoj kariogenních bakterií. Extracelulární polysacharidy, pro které je sacharóza substrátem, pak podporují adhezi kariogenních bakterií na povrch zubů. Sacharóza také zpřičiňuje snížení koncentrace iontů vápníku, fosforu a fluoridu, které jsou důležité pro udržení rovnováhy mezi povrchem zubů a orálním prostředím. Mechanismus účinku sacharózy na snížení těchto iontů však zatím nebyl objasněn (Paes Leme et al., 2006).

Ve studii Ma et al. (2013) byla porovnána acidogenita glukózo-fruktózového sirupu a jeho vliv na přilnavost *S. mutans*, se substrátem tvořeným sacharózou. Vliv sacharózy a glukózo-fruktózového sirupu na acidogenitu se ukázal být dosti odlišným. V médiu obsahujícím glukózo-fruktózový sirup pokleslo pH rychleji, než v médiu obsahujícím sacharózu. *Streptococcus mutans* tak produkuje více kyselin a mnohem rychleji, než je tomu u sacharózy. Důvodem může být to, že je sirup tvořený volnými molekulami glukózy a fruktózy, které mohou být metabolizovány *S. mutans* přímo. Oproti tomu sacharóza musí být nejdříve rozštěpena sacharázou. Acidogenita je spojována s demineralizací zubní skloviny, nicméně je nutné provést další studie, jež by prokázaly zvýšenou míru demineralizace v přítomnosti glukózo-fruktózového sirupu. Přilnavost *S. mutans* na povrch zubu je důležitým aspektem při vývoji kazu. Testování přilnavosti *S. mutans* ukázalo, že procento přilnavosti bylo vyšší v médiu se sacharózou než s glukózo-fruktózovým sirupem. Z výsledků studie není možné říci, zda je kariogenita glukózo-fruktózového sirupu nižší či vyšší než u sacharózy, avšak stále zůstává faktem, že glukózo-fruktózový sirup je kariogenní.

Fruktóza je též kariogenní. Ze studie, zaměřené na demineralizaci zubů, vyplývá, že hloubka demineralizace zubu byla v případě fruktózy vyšší než u glukózy a může tak mít větší vliv na tvorbu zubního kazu než glukóza (Ahmadi-Motamayel et al., 2013).

Xylitol je nekariogenním sladidlem, používaným v prevenci zubních kazů a zánětů dásní. Tato schopnost xylitolu spočívá v nemožnosti fermentace ústní mikroflórou. Xylitol snižuje výskyt zubních kazů zvýšením průtoku slin, vedoucím ke zvýšení pH. Snižuje též počet kariogenních bakterií, především *S. mutans* a to tím, že narušuje procesy tvorby energie bakterií. Následkem toho dochází k pozměnění energetických cyklů a buněčné smrti. Přilnavost bakterií na povrch zubu je též snížena, včetně jejich produkčního potenciálu. Optimální inhibice

S. mutans je docíleno při celkové denní spotřebě 5-6 g xylitolu. Nejběžnější způsob podávání xylitolu je ve formě žvýkací gumy, která podporuje remineralizaci zubní skloviny vychytáváním molekul fosforečnanu vápenatého. Slouží tedy jako nástroj prevence před zubními kazy. Doporučená délka žvýkání po jídle je přibližně 20 minut. Xylitol působí preventivně též ve formě ústních vod či zubních past (Nayak et al., 2014).

Sorbitol je méně efektivní v oblasti prevence zubních kazů než xylitol. Nicméně díky své nižší ceně je nejvíce používaným polyolem ve žvýkačkách a dalších produktech s označením bez cukru. Sorbitol je, narozdíl od nekariogenního xylitolu, nízkokariogenním sladidlem, neboť ve větším množství zvyšuje tvorbu kyselin v plaku a množství bakterií, které jsou schopny sorbitol fermentovat. Mezi tyto bakterie patří i *S. mutans* (Burt, 2006).

Erythritol je stejně jako xylitol nekariogenním sladidlem. Erythritol nemůže být využíván *S. mutans* ani ostatními bakteriemi v ústní dutině a tedy nedochází ke tvorbě kyselin. Toto sladidlo též snižuje tvorbu zubního plaku a množství *S. mutans* v ústní dutině. Studie Honkala et al. (2014) porovnávající dlouhodobé účinky konzumace erythritolu a xylitolu na tvorbu zubních kazů, prokázala silnější preventivní účinek u skupiny konzumující erythritol.

3.7.4.2 Nenutriční sladidla

Aspartam je dle některých zdrojů prezentován jako nefermentovatelné a nekariogenní sladidlo, které může inhibovat tvorbu zubního plaku (O'Donnell & Kearsley, 2012). Nicméně ze studie Giacaman et al. (2013), která se zabývala kariogenním potenciálem sladidel, vyplývá, že je aspartam schopen snížit pH na kritickou hodnotu, která je spjata s demineralizací zubní skloviny. Hodnota pH indukovaná působením aspartamu byla stejná jako u sacharózy a fruktózy. Nárůst biomasy *S. mutans* v přítomnosti aspartamu byl též srovnatelný s množstvím biomasy vytvořené působením fruktózy. Z výsledků této studie vyplývá, že by se aspartam mohl podílet na tvorbě zubních kazů. Nicméně pro potvrzení této hypotézy bude potřeba provést další studie.

O'Donnell & Kearsley (2012) udávají, že dle laboratorních studií provedených na potkanech, je acesulfam schopen inhibovat růst *S. mutans* a nepodílí se na tvorbě zubního kazu. Acesulfam též zasahuje do hexitolového metabolismu *S. mutans* a tlumí tak tvorbu kyselin vznikajících fermentací sorbitolu či manitolu. Dle autorů je acesulfam nekariogenní.

Jacob et al. (2016) udává, že cyklamát není fermentovatelný orální mikroflórou, v důsledku čehož nedochází k poklesu pH. Cyklamát je tedy považován za nekariogenní sladidlo. V jiné studii byly porovnány změny pH v zubním plaku po opláchnutí roztokem se sacharózou a roztokem s obsahem cyklamátu, sacharinu a sorbitolu. Hodnoty pH po 1 hodině

od aplikace roztoků vykazovaly signifikantní rozdíl. U roztoku se sacharózou pokleslo pH pod 5,7, zatímco u roztoku bez obsahu cukru nekleslo pH pod 5,8. Z této studie tedy také vyplývá, že je cyklamát sodný nekariogenní, neboť nesnižuje pH pod kritickou hodnotu spojenou s demineralizací a následnou tvorbou zubního kazu (Mentes, 2001).

Sukralóza nepodporuje růst orálních bakteriálních kmenů, včetně *S. mutans*, neboť nemůže být využívána jako zdroj energie. Bakterie tedy nejsou schopny produkce kyselin, jež by se podílely na demineralizaci zubní skloviny. Z tohoto důvodu je sukralóza považována za nekariogenní sladidlo (Mandel & Grotz, 2002).

O'Donnell & Kearsley (2012) udávají, že sacharin je schopen inhibovat bakteriální růst a metabolismus kariogenních a ostatních streptokoků, pěstovaných na substrátu tvořeném glukózou. Autoři popisují tuto schopnost jako inhibici laktát-dehydrogenázy pomocí kompetitivní vazby.

3.7.5 Specifické vlivy sladidel na organismus

3.7.5.1 Nutriční sladidla

Nádorové onemocnění je jednou z hlavních příčin úmrtí obyvatelstva na světě. Jedná se o komplexní onemocnění zahrnující mutace, proliferace a aberantní buněčný růst. Specifické genetické mutace jsou příčinou vzniku pouze malého procenta karcinomů u lidí, avšak faktory prostředí a stravy jsou spojené až s 90 % veškerých případů nádorových onemocnění. Karcinogeny mohou být chemické látky, viry, hormony, ionizující záření nebo pevné materiály. Tyto látky indukují vznik nádorového onemocnění modifikací DNA v buňkách, které následně proliferují (Klaunig & Wang, 2018). Strava je jedním z faktorů podílejících se na vzniku karcinomu prsu. Karcinom prsu je jednou z nejčastějších malignit vyskytujících se u žen v západních zemích, jejíž výskyt se nadále zvyšuje. Jednou z možných příčin může být konzumace stravy bohaté na sacharidy. U žen v premenopauzálním období bylo zjištěno výrazné zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu při zvýšené konzumaci sacharózy. Co se týče celkového množství sacharidů ve stravě, bylo u žen v menopauze pozorováno 2,2 krát vyšší riziko vzniku karcinomu při vysokém příjmu, než u žen konzumujících menší množství sacharidů. Zvýšení rizika při konzumaci sacharidů je vysvětlováno inzulínovou dráhou. Příjem sacharidů vede ke zvýšení hladiny glukózy v krvi, která následně vyvolává sekreci inzulínu. Zvýšená hladina inzulínu snižuje v plazmě a tkáních koncentrace vazebných proteinů pro inzulínu-podobné růstové faktory, což může zvýšit dostupnost somatomedinu C. Somatomedin

C je inzulínu-podobný růstový faktor, který může zapříčinit zvýšení proliferace buněk a ovlivnit tak karcinogenitu (Romieu et al., 2004).

Nealkoholické ztučnění jater je onemocnění zahrnující steatózu, nealkoholickou steatohepatitidu a cirhózu, z nichž nealkoholická steatohepatitida nejvíce zvyšuje riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu. Hepatocelulární karcinom je šestým nejčastějším typem rakoviny na světě. Jedná se také o hlavní histologický podtyp primárních jaterních malignit a je třetí nejčastější příčinou smrti související s rakovinou. Mezi hlavní faktory podmiňující vznik hepatocelulárního karcinomu patří diabetes mellitus 2. typu, obezita a inzulínová rezistence. Jelikož má vliv na všechny tyto faktory konzumace cukrů, jsou sacharóza, fruktóza a glukózo-fruktózový sirup považovány za možnou příčinu vzniku tohoto typu karcinomu. Fruktóza patří mezi sacharidy s největším lipogenetickým účinkem a je tedy předpokládáno, že její vliv na hepatocelulární karcinom bude nejmarkantnější, neboť hromadící se tuk v játrech může způsobit záněty a následně oxidační stres (Laguna et al., 2014).

Acetaldehyd je vysoce toxická, mutagenní a karcinogenní látka, která je meziproduktem alkoholové fermentace. U rodu *Candida* Berkhout, 1923, byla prokázána schopnost produkce signifikantního množství acetaldehydu, který jsou schopny vytvářet prostřednictvím alkoholového kvašení glukózy, neboť disponují enzymem alkoholdehydrogenázou. Tento rod kvasinek je běžnou součástí orální mikroflóry a jejich produkce mikrobiálního acetaldehydu je klíčovým mechanismem v kumulaci této toxické látky v organismu. Při působení xylitolu bylo zjištěno, že xylitol je schopen redukovat tvorbu acetaldehydu. V přítomnosti xylitolu došlo ke snížení produkce acetaldehydu a to pod hranici mutagenity. Xylitol silně inhibuje aktivitu kvasinkové alkoholdehydrogenázy pravděpodobně prostřednictvím zablokování vazebného místa enzymu (Uittamo et al., 2011).

Angiogeneze představuje tvorbu nových cév z již existujících. Za normálních okolností je angiogeneze důsledně řízeným procesem růstu a vývoje, avšak v některých případech může dojít ke ztrátě kontroly, což může vyústit v nadměrný či naopak nedostatečný růst cév. Nadměrná angiogeneze je, krom jiných onemocnění, spojena s nádorovými onemocněními, neboť se při vzniku nádoru vytvářejí nové cévy pro zajištění výživy. Diabetes patří mezi stavy výrazně podporující rozvoj angiogeneze, neboť vysoká hladina glukózy v krvi, která je pro diabetes typická, vyvolává rychlejší růst endotelových buněk. U erythritolu bylo zjištěno, že je tento proces vyvolaný vysokou hladinou glukózy schopen zmírnit a má tak anti-angiogenní účinky. Erythritol by se tedy mohl v budoucnu uplatňovat při terapii novotvorby cév (Boesten et al., 2014).

U sorbitolu byly zjištěny účinky na apoptózu a inhibici růstu nádorových buněk HCT116 kolorektálního karcinomu. Sorbitol je schopen vyvolat apoptózu prostřednictvím aktivace mitochondriální smrtelné kaskády. Díky těmto vlastnostem by se sorbitol mohl uplatnit při vývoji nových chemoterapeutických činidel pro léčbu kolorektálního karcinomu (Lu et al., 2014).

3.7.5.2 Nenutriční sladidla

Osteoblasty se podílejí na tvorbě kostní matrice a procesu mineralizace kostí. Poškození osteoblastů jako výsledek osteoporózy, nádorů a infekcí je jedním z největších problémů zdraví lidských kostí. Při vystavení osteoblastů cyklamátu sodnému bylo zjištěno, že cyklamát mění morfologickou strukturu osteoblastů a způsobuje jejich zploštění. Následkem změny struktury došlo ke zkroucení mikrofilament a mikrotubulů a tím k narušení proliferace a diferenciaci osteoblastů. Byla také zaznamenána zvýšená apoptóza osteoblastů v přítomnosti cyklamátu. Autoři se domnívají, že dlouhodobá konzumace cyklamátu sodného může vést k osteoporóze (Chen et al., 2019).

Nenutriční sladidlo aspartam je spojováno s behaviorálními a kognitivními obtížemi. Mezi možné neurofyziologické příznaky patří problémy s učením, bolesti hlavy, podrážděnost, deprese a nespavost. Tyto příznaky jsou vysvětlovány působením degradačních produktů aspartamu - fenylalaninu a kyseliny asparagové na snížení produkce katecholaminů, jako je dopamin a serotonin (Choudhary & Lee, 2018). Ve studii Lindseth et al. (2014) která se zabývala výzkumem neurobehaviorálních dopadů konzumace aspartamu, bylo zjištěno, že při konzumaci aspartamu v množství 25 mg/kg se u zkoumaných jedinců objevila zvýšená podrážděnost, deprese a prostorová orientace účastníků se zhoršila. Zajímavé je, že množství podávaného aspartamu bylo nižší, než stanovuje ADI.

Ve studii Moya & Reynoso Silva (2018) byly lidské lymfocyty vystaveny účinkům sacharinu, acesulfamu K a aspartamu po dobu dvou hodin a následně podrobeny testovacímu systému. Sacharin a acesulfam společně s aspartamem vykazovaly významnou genotoxickou aktivitu, která vycházela z poškození DNA. Sacharin a kombinace acesulfamu s aspartamem představují dle výsledků genetické riziko pro spotřebitele, z nichž u sacharinu byla zjištěna genotoxicita nejvyšší.

Sukralóza prochází organismem, aniž by byla metabolizována, avšak ve studii Bian et al. (2017) prováděné na myších bylo zjištěno, že může ovlivnit intestinální mikrobiom, včetně jeho metabolických funkcí. Konzumace sukralózy v délce 6 měsíců způsobila změnu kompozice mikrobiomu a zapříčinila též expresi prozánětlivého genu v játrech. Autoři se

domnívají, že konzumace sukralózy může ovlivnit zánětlivý vývoj v těle včetně dalších metabolických funkcí. Zajímavé je, že těchto výsledků bylo docíleno při podávání sukralózy v množství, které stanovuje ADI.

4 Závěr

Cílem bakalářské práce bylo podat informace o sladidlech, nejčastěji využívaných v potravinářském průmyslu, které ovlivňují organismus člověka. Na základě zpracovaných informací poté navrhnout doporučení, která ze sladidel z hlediska bezpečnosti a eliminace negativních vlivů na zdraví používat.

Dle výsledků zpracované rešerše by snahou mělo být snížení konzumace sladidel s obsahem fruktózy, neboť v nadměrném množství má fruktóza nepříznivé účinky ohrožující zdraví člověka. Nadměrná konzumace těchto sladidel totiž přispívá ke vzniku obezity a tím i k rozvoji diabetu mellitu 2. typu. Náhrada sacharózy fruktózou je tedy zcela nevhodná a to nejen u diabetiků. Dle doporučení by měl denní příjem přidaných cukrů tvořit méně než 10 % energetické potřeby jedince. Toto množství je dle WHO považováno za bezpečné a zdraví neohrožující. Není tedy třeba cukry ze stravy zcela eliminovat, ale je důležité konzumovat je v rozumném množství a nepřejídat se jimi.

Významné množství cukrů ve stravě pochází ze sladkých nápojů, jejichž konzumace představuje vysoké riziko pro vznik obezity a diabetu mellitu 2. typu. Sladké nápoje mají nízkou schopnost zasytit, díky čemuž může snadno docházet k energetickému přebytku a tloustnutí. Proto by jejich konzumace měla být co nejvíce snížena a to především u dětí.

Xylitol a erythritol se jeví jako možná alternativa k používání ostatních nutričních sladidel, neboť mají jen malý vliv na glykémii a jejich kalorická hodnota je nižší. Jsou tedy vhodné pro diabetiky a taktéž mohou být součástí redukčních diet. Xylitol a erythritol také disponují antikariogenními účinky a mohou se uplatňovat v prevenci zubních kazů. Naopak příjem sorbitolu by měl být omezován a to především u diabetiků, neboť ve velkém množství může vést ke vzniku katarakty. Sorbitol může být též využíván orálními bakteriemi, a proto není účinný v prevenci zubních kazů. Přestože mají cukerné alkoholy řadu benefitů, je jejich používání limitováno gastrointestinálními obtížemi, mezi které patří především osmotické průjemy a nadýmání. Výskyt těchto obtíží je však u konzumentů dosti variabilní a tolerované množství cukerných alkoholů se může mezi jedinci lišit. Nelze tedy s jistotou určit množství, které by bylo vhodné pro všechny, neboť tolerance cukerných alkoholů je velice individuální.

Zcela zásadním zjištěním, vycházejícím z této práce, je, že přestože většina nenutričních sladidel není v organismu metabolizována, tak ale není inertní, což znamená, že na organismus určitým způsobem působí a ovlivňuje jej. Z uvedených informací v této práci vyplývá, že jejich používání jako náhražek cukru a ostatních kalorických sladidel může být ve

většině případů kontraproduktivní a jejich konzumace by měla být omezována, neboť nejsou pro organismus výrazným přínosem, naopak mohou organismus poškozovat.

Pozitivem nenutričních sladidel může být nekariogenita či nepůsobení většiny sladidel na zvýšení glykémie. Nicméně proti používání sladidel je celá škála jejich negativních účinků. Sladidla mohou indukovat obezitu a podporovat rozvoj diabetu mellitu 2. typu. Sladidla aspartam, acesulfam K a sacharin se též vyznačují genotoxickými účinky. Aspartam může také negativně ovlivňovat kognitivní a behaviorální funkce a dlouhodobá konzumace cyklamátu sodného může vést ke vzniku osteoporózy. Taktéž byl zaznamenán negativní účinek sukralózy na intestinální mikrobiom, vedoucí k zánětlivým změnám. Zajímavé je, že některých negativních účinků sladidel bylo docíleno i při výrazně nižších hodnotách, než jaké stanovuje ADI.

V každém případě jsou nenutriční sladidla syntetické sloučeniny, které nejsou přirozenou složkou potravy člověka a jejichž účinky na organismus nejsou ještě zcela probádány. Z tohoto důvodu by měla být upřednostňována sladidla z přirozených zdrojů, avšak je důležité konzumovat je ve vhodném množství.

5 Seznam literatury

- Ahmadi-Motamayel F, Rezaei-Soufi L, Kiani L, Alikhani M. Y, Poorolajal J, Moghadam M. 2013. Effects of honey, glucose, and fructose on the enamel demineralization depth. *Journal of Dental Sciences* **8**:147-150.
- Albala, K. 2015. *The SAGE Encyclopedia of Food Issues*. SAGE Publications. Thousand Oaks.
- Amo, K., Arai, H., Uebanso, T., Fukaya, M., Koganei, M., Sasaki, H., Yamamoto, H., Taketani, Y., Takeda, E. 2011. Effects of xylitol on metabolic parameters and visceral fat accumulation. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. **49**:1-7.
- Asadi M. 2006. *Beet-Sugar Handbook*. Wiley. Chicester.
- Ballantyne S. 2017. *Paleo Principles: The Science Behind the Paleo Template, Step-by-Step Guides, Meal Plans, and 200+ Healthy & Delicious Recipes for Real Life*. Victory Belt Publishing. Las Vegas.
- Barclay A, Sandall P, Shwide-Slavin C. 2014. *The ultimate guide to sugars and sweeteners: Discover the taste, use, nutrition, science, and lore of everything from agave nectar to xylitol*. The Experiment. New York.
- Benton D. 2005. Can artificial sweeteners help control body weight and prevent obesity? *Nutrition Research Reviews* **18**:63-76.
- Beranová M. 2005. *Jídlo a pití v pravěku a ve středověku*. Academia. Praha.
- Bhadania, M. 2016. A review: Cataract, a common ocular complication in Diabetes. *International Journal of Pharmacological Research* **6**:189-194.
- Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. 2017. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. *Frontiers in physiology* **8**:487.
- Boesten DM, den Hartog GJ, de Cock P, Bosscher D, Bast A. 2014. *Potential anti-angiogenic effects of erythritol. Polyols and polyphenols against glucotoxicity*. Maastricht University. Maastricht.
- Burt BA. 2006. The use of sorbitol-and xylitol-sweetened chewing gum in caries control. *The Journal of the American Dental Association* **137**:190-196.
- Caballero B. 2007. The Global Epidemic of Obesity: An Overview. *Epidemiologic Reviews* **29**:1-5.
- Carocho M, Morales P, Ferreira ICFR. 2017. Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come. *Food and Chemical Toxicology* **107**:302-317.
- Corkey BE. 2012. Banting Lecture 2011. *Diabetes* **61**:4.

- Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, Graham JL, Hatcher B, Griffen SC, Bremer AA, Berglund L, McGahan JP, Havel PJ. 2012. Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks reduces net fat oxidation and energy expenditure in overweight/obese men and women. *European journal of clinical nutrition* **66**:201-208.
- de Matos Feijó F, Ballard CR, Foletto KC, Batista BAM, Neves AM, Ribeiro MFM, Bertoluci MC. 2013. Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. *Appetite* **60**:203-207.
- deMan JM, Finley JW, Hurst WJ, Lee CY. 2018. *Principles of Food Chemistry*. Springer International Publishing. Cham.
- El-Marakby AM, Al-Sabri FA, Mohamed SG, Labib LM. 2017. Anti-Cariogenic Effect of Five-Carbon Sugar: Xylitol. *Journal of Dental and Oral Health* **5**:5-6.
- Faeh D, Minehira K, Schwarz JM, Periasamy R, Park S, Tappy L. 2005. Effect of Fructose Overfeeding and Fish Oil Administration on Hepatic De Novo Lipogenesis and Insulin Sensitivity in Healthy Men. *Diabetes* **54**:1907-1913
- Farooqui AA. 2013. *Metabolic Syndrome: An Important Risk Factor for Stroke, Alzheimer Disease, and Depression*. Springer Publishing. New York.
- Forouhi, N. G., Wareham, N. J. 2019. Epidemiology of diabetes. *Medicine* **47**:22-27.
- Giacaman, R. A., Campos, P., Munoz-Sandoval, C., Castro, R. J. 2013. Cariogenic potential of commercial sweeteners in an experimental biofilm caries model on enamel. *Archives of oral biology* **58**:1116-1122.
- Giovannucci E, Rimm EB, Ma J, Rifai N, Hankinson SE, Pischon T, Wu T. 2004. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. *The American Journal of Clinical Nutrition* **80**:1043-1049.
- Goldstein BJ, Mueller-Wieland D. 2016. *Type 2 Diabetes: Principles and Practice*, Second Edition. CRC Press. Bosa Roca.
- Goran MI, Tappy L, Lê KA. 2014. *Dietary Sugars and Health*. CRC Press. Bosa Roca.
- Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D, Carter R, Mabry PL, Finegood DT, Huang T, Marsh T, Moodie ML. 2011. Changing the future of obesity: science, policy, and action. *The Lancet* **378**:838-847.
- Grembecka M. 2015. Sugar alcohols—their role in the modern world of sweeteners: a review. *European Food Research and Technology* **241**:1-14.
- Grice HC, Goldsmith LA. 2000. Sucralose—an overview of the toxicity data. *Food and Chemical Toxicology* **38**:1-6.
- Hassan MI. 2016. Low Intake of Aspartame Induced Weight Gain and Damage of Brain & Liver Cells in Weanling Syrian Hamsters. *Journal of Food and Nutrition Research* **4**:152-156.

- He F, Chen C, Lin D, Lin X, Qi Y, Yan L. 2018. A greater glycemic load reduction was associated with a lower diabetes risk in pre-diabetic patients who consume a high glycemic load diet. *Nutrition Research* **53**:77-84.
- Honkala S, Runnel R, Saag M, Olak J, Nömmela R, Russak S, Mäkinen PL, Vahlberg T, Falony G, Mäkinen K. 2014. Effect of erythritol and xylitol on dental caries prevention in children. *Caries research* **48**:482-490.
- Hui YH. 2006. *Handbook of Food Science, Technology, and Engineering*. Taylor & Francis.
- Hwang D, Park HR, Lee SJ, Kim HW, Kim JH, Shin KS. 2018. Oral administration of palatinose vs sucrose improves hyperglycemia in normal C57BL/6J mice. *Nutrition Research* **59**:44-52.
- Chen W, Balland E, Cowley MA. 2017. Hypothalamic insulin resistance in obesity: effects on glucose homeostasis. *Neuroendocrinology* **104**:364-381.
- Chen Z, Chen G, Zhou K, Zhang P, Ren X, Mei X. 2019. Toxicity of food sweetener-sodium cyclamate on osteoblasts cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **508**:507-511.
- Choudhary AK, Lee YY. 2018. Neurophysiological symptoms and aspartame: What is the connection? *Nutritional Neuroscience* **21**:306-316.
- Jacob M, Tripathi AM, Yadav G, Saha S. 2016. Nutritive and Non-Nutritive Sweeteners: A review. *International Journal of Oral Health and Medical Research* **5**:149-153.
- Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M. 2007. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104**:15069-15074.
- Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Andrews P, Lanaspa MA. 2017. Perspective: A Historical and Scientific Perspective of Sugar and Its Relation with Obesity and Diabetes. *Advances in Nutrition* **8**:412-422.
- Joshi M. 2015. *Blood Sugar Self-management: Type 1 and Type 2 Diabetes*. CreateSpace Independent Publishing Platform. Scotts Walley.
- Just T, Pau HW, Engel U, Hummel T. 2008. Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation? *Appetite* **51**:622-627.
- Kant M, Akiş M, Çalan M, Arkan T, Bayraktar F, Dizdaroglu M, İşlekel H. 2016. Elevated urinary levels of 8-oxo-2'-deoxyguanosine, (5'R)- and (5'S)-8,5'-cyclo-2'-deoxyadenosines, and 8-iso-prostaglandin F2 α as potential biomarkers of oxidative stress in patients with prediabetes. *DNA Repair* **48**:1-7.

- Kaur B, Quek Yu Chin R, Camps S, Henry CJ. 2016. The impact of a low glycaemic index (GI) diet on simultaneous measurements of blood glucose and fat oxidation: A whole body calorimetric study. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* **4**:45-52.
- Khan SN, Hooser SB. 2012. *Common Toxicologic Issues in Small Animals, An Issue of Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. Elsevier Health Sciences. London.
- Klaunig JE, Wang Z. 2018. Carcinogenicity. Pages 233-254 in McQueen CA, editor. *Comprehensive Toxicology (Third Edition)*. Oxford. Elsevier. Oxford.
- Kohlmeier M. 2015. *Nutrient Metabolism: Structures, Functions, and Genes*. Elsevier Science. San Diego.
- Kojima I. 2018. *Glucose-sensing Receptor in Pancreatic Beta-cells*. Springer Singapore. Singapore.
- Kwon S, Kim YJ, Kim MK. 2008. Effect of fructose or sucrose feeding with different levels on oral glucose tolerance test in normal and type 2 diabetic rats. *Nutrition research and practice* **2**:252-258.
- Laguna JC, Alegret M, Roglans N. 2014. Simple sugar intake and hepatocellular carcinoma: epidemiological and mechanistic insight. *Nutrients* **6**:5933-5954.
- Lakka HM, Salonen JT, Tuomilehto J, Kaplan GA, Lakka TA. 2002. Obesity and weight gain are associated with increased incidence of hyperinsulinemia in non-diabetic men. *Hormone and metabolic research* **34**:492-498.
- Lean MEJ, Te Morenga L. 2016. Sugar and Type 2 diabetes. *British Medical Bulletin* **120**:43-53.
- Leibowitz A, Bier A, Gilboa M, Peleg E, Barshack I, Grossman E. 2018. Saccharin Increases Fasting Blood Glucose but Not Liver Insulin Resistance in Comparison to a High Fructose-Fed Rat Model. *Nutrients* **10**:341.
- Lifshitz F. 2006. *Pediatric Endocrinology, Two Volume Set*. CRC Press. Bosa Roca.
- Lindseth GN, Coolahan SE, Petros TV, Lindseth PD. 2014. Neurobehavioral effects of aspartame consumption. *Research in nursing & health* **37**:185-193.
- Livesey G. 2003. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutrition Research Reviews* **16**:163-191.
- Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. 2017. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: Analysis of the research landscape. *Nutrition journal* **16**:55.
- Lu X, Li C, Wang YK, Jiang K, Gai XD. 2014. Sorbitol induces apoptosis of human colorectal cancer cells via p38 MAPK signal transduction. *Oncology letters* **7**:1992-1996.
- Ludwig DS. 2000. Dietary Glycemic Index and Obesity. *The Journal of Nutrition* **130**:280-283.

- Lugani Y, Oberoi S, Sooch BS. 2017. Xylitol: a sugar substitute for patients of diabetes mellitus. *World Journal of Pharmaceutical Sciences* **6**:741-749.
- Lyons II MF. 2010. *Fructose Exposed*. Xulon Press. Longwood.
- Ma R, Sun M, Wang S, Kang Q, Huang L, Li T, Xia WW. 2013. Effect of high-fructose corn syrup on the acidogenicity, adherence and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *Australian Dental Journal* **58**:213-218.
- Mahat RK, Singh N, Rathore V, Arora M, Yadav T. 2019. Cross-sectional correlates of oxidative stress and inflammation with glucose intolerance in prediabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* **13**:616-621.
- Mäkinen K. 2013. *Biochemical Principles of the Use of Xylitol in Medicine and Nutrition with Special Consideration of Dental Aspects*. Springer Basel. Basel.
- Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB. 2010. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care* **33**:2477-2483.
- Mandel I, Grotz V. 2002. Dental considerations in sucralose use. *The Journal of Clinical Dentistry* **13**:116-118.
- Manore M, Meyer NL, Thompson J. 2009. *Sport Nutrition for Health and Performance. Human Kinetics*. Champaign.
- Martin F, Libor V, Jaroslav B, Marián H, Tomáš R a kolektiv. 2012. *Biologická léčiva: Teoretické základy a klinická praxe*. Grada Publishing a.s. Praha.
- Mattes RD, Popkin BM. 2009. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition* **89**:1-14.
- McGuire M, Beerman KA. 2012. *Nutritional Sciences: From Fundamentals to Food*. Cengage Learning. Florence.
- Melanson KJ, Angelopoulos TJ, Nguyen V, Zukley L, Lowndes J, Rippe JM. 2008. High-fructose corn syrup, energy intake, and appetite regulation. *The American Journal of Clinical Nutrition* **88**:1738-1744.
- Melanson KJ, Zukley L, Lowndes J, Nguyen V, Angelopoulos TJ, Rippe JM. 2007. Effects of high-fructose corn syrup and sucrose consumption on circulating glucose, insulin, leptin, and ghrelin and on appetite in normal-weight women. *Nutrition* **23**:103-112.
- Mentes A. 2001. pH changes in dental plaque after using sugar-free pediatric medicine. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* **25**:307-312.
- Mitchell H. 2008. *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology*. Wiley. Oxford.

- Moemen LA, Mahmoud AM, Mostafa AM, Ghaleb F, Aziz MA, Abdelhamid MA, Farrag MY, Fahmy IA. 2014. The Relation Between Advanced Glycation End Products and Cataractogenesis in Diabetics. *World Journal of Medical Sciences* **10**:368-374.
- Mooradian AD, Smith M, Tokuda M. 2017. The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review. *Clinical nutrition* **18**:1-8.
- Mortensen A. 2006. Sweeteners permitted in the European Union: safety aspects. *Scandinavian Journal of Food and Nutrition* **50**:104-116.
- Moya C, Reynoso Silva M. 2018. Genotoxic Activity of Saccharin, Acesulfame-K, Stevia and Aspartame- Acesulfame-K in Commercial Form. *Journal of Clinical Toxicology* **8**:385.
- Myers RL. 2007. *The 100 Most Important Chemical Compounds: A Reference Guide*. Greenwood Press. Westport.
- Nayak PA, Nayak UA, Khandelwal V. 2014. The effect of xylitol on dental caries and oral flora. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry* **6**:89-94.
- Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR. 2009. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes care* **32**:688-694.
- Newton DE. 2009. *Food Chemistry. Facts On File, Incorporated*. New York.
- Nichol AD, Holle MJ, An R. 2018. Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition* **72**:796-804.
- O'Brien-Nabors L. 2016. *Alternative Sweeteners*. CRC Press. Boca Roca.
- O'Donnell K, Kearsley M. 2012. *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology*. Wiley. Hoboken.
- Okoduwa SIR, Ebiloma GU, Baba J, Ajide S. 2013. The Metabolism and Toxicology of Saccharin. *Info* **1**:14-19.
- Oussaada, S. M., van Galen, K. A., Cooman, M. I., Kleinendorst, L., Hazebroek, E. J., van Haelst, M. M., ter Horst, K. W., Serlie, M. J. 2019. The pathogenesis of obesity. *Metabolism* **92**:26-36.
- Paes Leme AF, Koo H, Bellato CM, Bedi G, Cury JA. 2006. The role of sucrose in cariogenic dental biofilm formation-new insight. *Journal of Dental Research* **85**:878-887.
- Pawlak DB, McMillan J, Holt SH, Brand-Miller JC. 2002. Glycemic index and obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition* **76**:281-285.
- Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. 2013. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes care* **36**:2530-2535.

- Preedy VR. 2012. *Dietary Sugars: Chemistry, Analysis, Function and Effects*. Royal Society of Chemistry. Cambridge.
- Reiser S. 2018. *Metabolic Effects Of Dietary Fructose*. CRC Press. Boca Raton.
- Rippe JM, Angelopoulos TJ. 2013. Sucrose, High-Fructose Corn Syrup, and Fructose, Their Metabolism and Potential Health Effects: What Do We Really Know? *Advances in Nutrition* **4**:236-245.
- Romieu I, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Willett W, Hernandez-Avila M. 2004. Carbohydrates and the Risk of Breast Cancer among Mexican Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* **13**:1283-1289.
- Romo-Romo A, Brito-Córdova GX, Almeda-Valdes P, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz RA. 2018. Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* **108**:485-491.
- Ruth Kava PDRD. 2013. *High-Fructose Corn Syrup: Separating Facts from Myths*. American Council on Science and Health. New York.
- Samuel VT. 2011. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* **22**:60-65.
- Shetty K, Paliyath G, Pometto A, Levin RE. 2005. *Food biotechnology*. 2nd Edition. CRC Press. Boca Raton.
- Snow A, Shieh B, Chang KC, Pal A, Lenhart P, Ammar D, Ruzycski P, Palla S, Reddy GB, Petrash JM. 2015. Aldose reductase expression as a risk factor for cataract. *Chemico-biological interactions* **234**:247-253.
- Spiegelman BM, Flier JS. 2001. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* **104**:531-543.
- Spijkerman AM, van der A DL, Grobbee DE, Hu FB, Beulens JW, van der Schouw YT, Sluijs I. 2010. Carbohydrate quantity and quality and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Netherlands (EPIC-NL) study. *The American Journal of Clinical Nutrition* **92**:905-911.
- Steinert RE, Frey F, Töpfer A, Drewe J, Beglinger C. 2011. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *British Journal of Nutrition* **105**:1320-1328.
- Suez J, et al. 2014. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* **514**:181-186.
- Sylvetsky AC, Brown RJ, Blau JE, Walter M, Rother KI. 2016. Hormonal responses to non-nutritive sweeteners in water and diet soda. *Nutrition & metabolism* **13**:71.
- Tiefenbacher KF. 2017. *The Technology of Wafers and Waffles I: Operational Aspects*. Academic Press. San Diego.

Uittamo J, Nieminen MT, Kaihovaara P, Bowyer P, Salaspuro M, Rautemaa R. 2011. Xylitol inhibits carcinogenic acetaldehyde production by *Candida* species. *International Journal of Cancer* **129**:2038-2041.

Varzakas T, Labropoulos A, Anestis S. 2012. *Sweeteners: Nutritional Aspects, Applications, and Production Technology*. Taylor & Francis. Bosa Roca.

Velisek J. 2013. *The chemistry of food*. John Wiley & Sons. New York.

Weiss R, Hagman E. 2018. Pathogenesis of insulin resistance and glucose intolerance in childhood obesity. Pages 379-391 in Freemark MS, editor. *Pediatric obesity*. Humana Press. Cham.

World Health Organization 2015. *Guideline: Sugars Intake for Adults and Children*. World Health Organization. Geneva.