

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

**Syntetická sladidla v potravinách a jejich vliv na
organismus**

Bakalářská práce

**Monika Zikánová
Výživa a potraviny**

Ing. Zuzana Hroncová, Ph.D.

© 2022 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Syntetická 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 21. 4. 2022

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Zuzaně Hroncové, Ph.D. za velice profesionální vedení práce, za její čas a velmi cenné rady.

Syntetická sladidla v potravinách a jejich vliv na organismus

Souhrn

Syntetická sladidla byla vyvinuta s cílem snížit příjem cukru a s ním spojené onemocnění, jako je obezita, diabetes mellitus, zubní kaz či kardiovaskulární onemocnění. V této práci jsou hodnocena pozitiva a negativa spojována s použitím syntetických sladidel.

Tato práce byla koncipována formou literární rešerše a jejím cílem bylo vyhodnotit možná zdravotní rizika vzniklá po konzumaci syntetických sladidel. První část práce se zabývá obecnou charakteristikou sladidel, popisem jednotlivých syntetických sladidel, jejich historií, výrobou, použitím v potravinářství, sladivostí a jejich doporučeným denním příjmem. Další část práce se zaměřuje na vztah syntetických sladidel ke zdraví spotřebitele. U diabetes mellitus se řeší, zdali jsou sladidla vhodná pro diabetiky nebo dokonce diabetes způsobují. S tím je i spojené téma obezity. Jestli nekalorická sladidla zvyšují chuť k jídlu a tím i přibírání na váze. Nechybí ani studie potvrzující/popírající karcinogenitu a toxicitu u jednotlivých druhů syntetických sladidel. Poslední části se zabývají vlivem sladidel na střevní mikrobiom a zubní kaz, kde syntetická sladidla oproti cukrům, působí pozitivně.

V závěru je uvedeno, že diabetici a lidé trpící obezitou, by měli kontrolovat denní příjem syntetických sladidel, dle hodnoty ADI. Při vyšších dávkách má člověk vyšší riziko vzniku diabetu. Některé studie se domnívají, že konzumace syntetických sladidel vyvolává větší chuť k jídlu, což způsobuje i přibírání na váze. S tím souvisí i změna střevního mikrobiomu, při požití některých sladidel. Karcinogenita a toxicita byla zjištěna při vyšších dávkách, než je hodnota ADI. Výhodou těchto sladidel je, že nezpůsobují zubní kaz.

Klíčová slova: Umělá sladidla; sladivost; využití; bezpečnost; rizika.

Artificial sweeteners in food and their effect on organism

Summary

Artificial sweeteners have been developed with the goal to reduce sugar intake and related diseases such as obesity, diabetes mellitus, dental caries, or cardiovascular disease. In this thesis, the positives and negatives associated with the use of artificial sweeteners are evaluated.

This thesis was conceived in the form of a literature search, and it aimed to evaluate the possible health risks arising after consuming artificial sweeteners. The first part deals with the general characteristics of sweeteners, a description of individual artificial sweeteners, their history, production, use in the food industry, sweeteners, and their recommended daily intake. The next part of the thesis focuses on the relationship of artificial sweeteners to consumers' health. Diabetes mellitus addresses whether sweeteners are suitable for diabetics or even cause diabetes. Related to this is also the topic of obesity. Whether non-caloric sweeteners increase appetite and thus weight gain. There are also studies confirming/denying the carcinogenicity and toxicity of individual types of artificial sweeteners. The last parts deal with the effect of sweeteners on the intestinal microbiome and tooth decay, where artificial sweeteners have a positive impact in contrast with sugars.

In conclusion, it is mentioned that people with diabetes and obese people should control their daily intake of artificial sweeteners according to the ADI values. At higher doses, a person has a higher risk of developing diabetes. Some studies believe that consuming artificial sweeteners causes more appetite, which also drives weight gain. The intestinal microbiome change at ingesting certain sweeteners is also related. Carcinogenicity and toxicity were observed at higher doses than the ADI. The advantage of these sweeteners is that they do not cause dental caries.

Keywords: Artificial sweeteners; sweetness; use; safety; risks.

Obsah

1 Úvod	7
2 Cíl práce.....	8
3 Literární rešerše.....	9
3.1 Syntetická sladidla v potravinách.....	9
3.1.1 Sacharin	11
3.1.2 Cyklamát.....	12
3.1.3 Acesulfam – K	13
3.1.4 Aspartam.....	13
3.1.5 Neotam.....	14
3.1.6 Sukralosa.....	15
3.1.7 Neohesperidin DC	16
3.1.8 Advantam.....	16
3.1.9 Alitam	17
3.2. Syntetická sladidla v potravinách a jejich vliv na organismus	18
3.2.1 Syntetická sladidla a Diabetes Mellitus	18
3.2.1.1 Syntetická sladidla a DM I. typu u dětí	20
3.2.1.2 Syntetická sladidla a DM II. typu.....	21
3.2.2 Syntetická sladidla a obezita.....	24
3.2.3 Syntetická sladidla a jejich potencionální karcinogenita.....	27
3.2.4 Syntetická sladidla a jejich potencionální toxicita.....	30
3.2.5 Vliv syntetických sladidel na střevní mikrobiom	31
3.2.6 Syntetická sladidla a zubní kaz.....	34
4 Závěr	35
5 Literatura.....	36
6 Seznam použitých zkratk a symbolů	47
7 Seznam obrázků a tabulek	48

1 Úvod

Existuje mnoho důvodů, proč se lidé snaží vyhýbat cukru. Je dáván do souvislosti s mnoha chorobami, jako je obezita, diabetes mellitus 2. typu, tvorba zubního kazu. Proto je samozřejmé, že lidé začali vyhledávat jiné formy slazení. Touto jinou formou jsou syntetická sladidla. Zákon definuje syntetická sladidla jako látky, které udělují potravinám sladkou chuť a které nepatří mezi monosacharidy a disacharidy. V České republice je nyní přibližně milion osob trpící diabetem. Obezitou trpí 18,5 % Čechů, z toho přibližně 20 % mužů a 18 % žen, mírná nadváha trápí 47 % mužů a 33 % žen. Zubní kaz postihuje až 80 % Čechů. Tento problém měla vyřešit právě syntetická sladidla, která jsou nekalorická, tudíž by měla lidem pomoci zhubnout. Jejich výhodou je, že nezpůsobují tvorbu zubního kazu. Zcela odlišnou skupinou jsou lidé trpící diabetem, kterým syntetická sladidla umožňují těšit se ze sladké chuti, kterou my ostatní považujeme za samozřejmost.

Spotřeba sladidel je rok od roku vyšší, protože jsou obsaženy v mnoha potravinách. Lidé konzumují více sladidel, než je pro organismus zdravé. Proto bychom si měli položit otázku, zdali jsou pro spotřebitele vhodná. Jestli nenavyšují tělesnou hmotnost tím, že vyvolávají větší chuť k jídlu. Nebo dokonce nezvyšují riziko vzniku diabetu 2. typu. Byla u sladidel dostatečně prozkoumána jejich karcinogenita a toxicita? Nebo je potřeba provést více takových studií?

2 Cíl práce

Cílem této bakalářské práce je zpracovat přehlednou literární rešerši zaměřenou na syntetická sladidla používané v potravinářském průmyslu a rizika spojená s jejich konzumací.

3 Literární rešerše

3.1 Syntetická sladidla v potravinách

Umělá sladidla jsou chemické látky intenzivně sladké chuti, vyráběné chemickými syntézami z různých přírodních organických či anorganických látek. Finálními produkty jsou vysoce čisté látky, které jsou zdravotně nezávadné a jako takové povolené příslušnými hygienickými orgány. Před povolením je bezpečnost těchto umělých sladidel testována řadu let (Klescht et al. 2006).

Ve větším měřítku se používání těchto látek uplatnilo v potravinářství, původně při výrobě potravin pro diabetiky, kteří mají sacharosu v dietě vyloučenu. Stále častěji se dnes nízkokalorická sladidla používají v potravinářství s cílem omezit spotřebu především sacharosy, protože její nadměrný příjem má negativní důsledky na lidské zdraví (především zubní kaz, metabolický syndrom, obezita, kardiovaskulární choroby) (Doležal 2009). V České republice je spotřeba cukru kolem 35 kg na osobu ročně, což je jedna z nejvyšších hodnot v rámci Evropské unie (ČSÚ 2020). V České republice se seznam povolených (tab. 1) a zakázaných (tab. 2) sladidel pro použití v potravinách řídí vyhláškou č. 122/2011 Sb., kterou se mění vyhláška č. 408/2008 Sb., která stanoví druhy a podmínky použití přídatných látek a extrakčních rozpouštědel při výrobě potravin, ve znění vyhlášky č. 130/2010 Sb. a jejich označení.

Tabulka 1 Seznam všech povolených sladidel v České republice

Vyhláška č. 122/2011 Sb., kterou se mění vyhláška č. 408/2008 Sb., kterou se stanoví druhy a podmínky použití přídatných látek a extrakčních rozpouštědel při výrobě potravin, ve znění vyhlášky č. 130/2010 Sb.

Číslo E	Přídatná látka	Číslo E	Přídatná látka
E950	Acesulfam	E955	Sukralosa
E951	Aspartam	E957	Thaumatococcus
E961	Neotam	E959	Neohesperidin
E420	Sorbitol	E965	Maltitol
E421	Mannitol	E 966	Laktitol
E952	Kyselina cyklamová	E967	Xylitol
E953	Isomalt	E968	Erytritol
E954	Sacharin	E962	Sůl aspartamu - acesulfamu

Tabulka 2 Seznam zakázaných sladidel v České republice (Klescht et al. 2006)

Číslo E	Přídatná látka
E956	Alitam
E958	Glycyrrhizin

Sladidla můžeme rozdělit podle původu, sladivosti, energetické hodnoty (tab. 3) nebo chemické struktury. Podle původu na přírodní (thaumatin, steviosid), syntetická identická s přírodními (polyalkoholy) a syntetická (sacharin, cyklamát). Dále podle jejich energetické hodnoty na nízkokalorická a kalorická. Nízkokalorickými umělými sladidly jsou např. aspartam, sacharin, cyklamáty či acesulfam draselný. Znamená to, že tato sladidla nemají žádnou kalorickou hodnotu a na rozdíl od cukru nepodporují růst bakterií v ústní dutině a tím také nezpůsobují tvorbu zubního kazu. Nízkokalorická sladidla také neovlivňují glykémii. Naproti tomu kalorická sladidla (např. xylitol) mají určitou kalorickou hodnotu (Klescht et al. 2006).

Tabulka 3 Energetická hodnota sladidel (Wee et al. 2018)

Sladidlo	Energetická hodnota (kcal/g)
Acesulfam-K	0
Aspartam	4
Erythritol	0,2
Fruktosa	3,7
Maltitol	2,7
Mannitol	1,5
Sorbitol	2,5
Sukralosa	0
Sacharosa	4
Xylitol	2,5

Další vlastností sladidel je sladivost. Vnímaná sladkost závisí na mnoha faktorech a může být nimi ovlivněna. Intenzita a chuť sladidla závisí na chemickém a fyzikálním složení potraviny, ve kterém je sladidlo obsaženo. Důležitá je také koncentrace sladidla, teplota, při které se potravina konzumuje, pH a další složky potraviny. Intenzita sladkosti dané látky se udává ve vztahu k sacharose (tab. 4) (O'Brien-Nabors 2012).

Tabulka 4 Přehled sladivosti vybraných sloučenin přírodního a syntetického původu (Doležal 2009)

Sladidlo	Ekvivalent sladivosti
Glukosa	0,5-0,6
Erythritol	0,6-0,7
Sacharosa	1
Fruktosa	0,7-1,8
Cyklamát sodný	30-60
Acesulfam	200
Aspartam	180 - 200
Steviosid	200 – 300
Sacharin	400 – 550
Sukralosa	500 - 650
Alitam	2000
Neotam	8000

Výrobci často používají směsi různých sladidel. Tyto směsi mají často větší sladivost než jednotlivá sladidla (tzv. synergický efekt), a proto je jejich použití ekonomicky výhodné. Dalším důvodem je fakt, že vhodnou volbou složek směsi lze přiblížit chuť co nejvíce chuti cukru a minimalizovat nepříjemnou pachů, kterou má mnoho umělých sladidel (Vrbová 2001).

U každé schválené látky se určuje hodnota NOAEL, tedy hladina látky, u které nejsou pozorovány žádné negativní vlivy na testovaném organismu. Pro vznik hodnoty ADI se hodnota NOAEL podělí bezpečnostním faktorem, obvykle číslem 100. Tato hodnota znamená množství přídatné látky, znázorněné mg/kg tělesné hmotnosti, které může být přijato denně po celý život bez rizika na zdraví člověka. Hladina ADI (tab. 5) neznázorňuje hladinu toxicity, ale hladinu bezpečného příjmu dané látky (Klescht et al. 2006).

Tabulka 5 Hodnoty ADI některých sladidel (O'Brien-Nabors 2012)

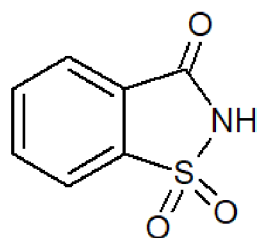
Sladidla	ADI
Aspartam	40 mg/kg
Cyklamát	0-11 mg/kg
Neohesperidin DC	0-5 mg/kg
Neotam	0-2 mg/kg
Steviol	0-4 mg/kg
Sukralosa	15 mg/kg
Acesulfam-K	0-15 mg/kg

3.1.1 Sacharin

E-kód: E954

Sumární vzorec: $C_7H_5NO_3S$

Systematický název: 2H-1λ⁶,2-benzothiazol-1,1,3-trion



Obrázek 1 Strukturní vzorec Sacharinu

Sacharin je nejstarší sladidlo, objevené v 19. století (Klescht et al. 2006). Bylo objeveno v roce 1878 Remsenem a Fahlbergem na Univerzitě v Baltimoru (O'Brien-Nabors 2012). Existují dva základní postupy výroby sacharinu. Remsenův a Fahlbergův proces a Maumeeho proces. Remsenův a Fahlbergův proces začíná zpracováním toluenu kyselinou chlorsulfonovou. Jehož výsledkem je ortho- a para-toluensulfonylchlorid. Zpracování amoniakem vede ke vzniku toluensulfonamidů. Ortho-toluensulfonamid se oddělí od para-toluensulfonamidu a oxiduje

se za vzniku sacharinu. Maumeeho proces byl vyvinut počátkem 50. let 20. století. Výchozím materiálem je methylantranilát (Warner 2008).

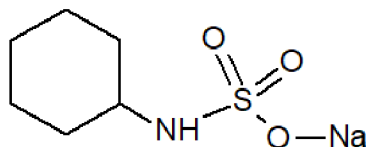
Toto levné sladidlo je 200-700krát sladší než cukr, je stabilní během vaření a pečení. Jeho chuť je slabě nahořklá či kovová. Tato pachut' se může zamaskovat kombinací sacharinu s jinými sladidly nebo glukonolaktonem (E 575). Směs sacharinu s jinými sladidly má umocněnou sladivost (tzv. synergický efekt) (Vrbová 2001). Pro 70 kg vážícího člověka se za bezpečnou konzumaci považuje 0,35 g sacharinu denně, což je při jeho sladivosti ekvivalentní asi 155 g cukru. Sacharin obsahují stolní sladidla, nealkoholické nápoje, mléčné výrobky, dezerty, pekařské výrobky, žvýkačky, konzervovaná zelenina, džemy, zubní pasty a léčiva (Klescht et al. 2006).

3.1.2 Cyklamát

E-kód: E952

Sumární vzorec: $C_6H_{12}NNaO_3S$

Systematický vzorec: natrium-cyklohexylsulfamát



Obrázek 2 Strukturní vzorec cyklamátu

Cyklamát syntetizoval v roce 1937 student Illinoiské univerzity, Michael Sveda, který náhodou objevil jeho sladkou chuť (Audrieth & Sveda 1944). Cyklamát sodný se používá jako nízkokalorické sladidlo a analogická vápenatá sůl se používá zejména při dietách s nízkým obsahem sodíku. Cyklamát je 30krát sladší než sacharosa, má hořkou příchut'. Je rozpustný ve vodě a jeho rozpustnost může být zvýšena přípravou sodné nebo vápenaté soli (Das et. al 2016). Nejrozšířenějším syntetickým sladidlem 60. let v USA byly cyklamáty, které odstartovaly výrobu dietních potravin. Poté byly roku 1970 v USA (poté i v dalších zemích) zakázány, proto se zhoršila chuť nízkokalorických nápojů a vzrostla poptávka po nových syntetických sladidlech. Cyklamáty jsou stále povoleny v některých zemích (Vrbová 2001).

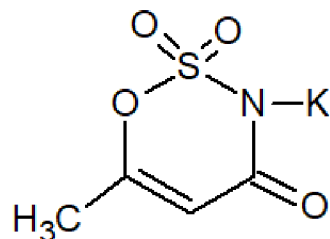
Bez zdravotních rizik může člověk vážící 70 kg přijmout 0,5 g cyklamátu za den, což je ekvivalent 17 g cukru. Vzhledem k poměrně nízké sladivosti, se od jeho použití ustupuje. Obsahují ho stolní sladidla, nealkoholické nápoje, sladkosti, léky (Klescht et al. 2006).

3.1.3 Acesulfam – K

E-kód: E950

Sumární vzorec: $C_4H_4KNO_4S$

Systematický název: 6-methyl-2,2-dioxo-2H-1,2λ⁶,3-oxathiazin-4-olat draselný



Obrázek 3 Strukturní vzorec Acesulfamu – K

Acesulfam K byl vyvinut jako sladidlo společností Hoechst v roce 1967. Je to bílý krystalický prášek, 120krát sladší než sacharosa a má vysokou rozpustnost ve vodě. Acesulfam K je tepelně stabilní, takže může být používán při vaření a pečení. Může mít hořkou pachut', pokud je používán samostatně ke slazení potravin nebo nápojů (Das et al. 2016). Sladivost dalších syntetických sladidel (aspartam, cyklamát) a příjemnou chuť cukerných alkoholů zesiluje právě acesulfam-k (Vrbová 2001). Akceptovatelná denní dávka při pravidelném užívání je 15 mg/kg hmotnosti člověka (Klescht et. al 2006). Množství acesulfamu K přidávaného do potravin je vzhledem k jeho intenzivní sladivé síle velmi malé, protože se často používá v kombinaci s jinými sladidly. Denní příjem se odhaduje na 20 % ADI kvůli jeho intenzivnímu sladivému účinku (Das et al. 2016).

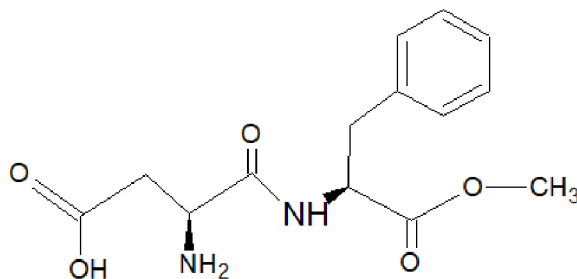
Acesulfam K se přidává do mražených krémů, dezertů, žvýkaček a ochucených nápojů. Také se může používat ke zlepšení aroma do stolních sladidel, salátů, vitaminových přípravků majonéz, hořčic, některých druhů piva i nealkoholického (Vrbová 2001).

3.1.4 Aspartam

E-kód: E951

Sumární vzorec: $C_{14}H_{18}N_2O_5$

Racionální název: N-L- α -aspartyl-L-fenylalanin 1-methylester



Obrázek 4 Strukturní vzorec Aspartamu

Aspartam je syntetické sladidlo z výrazným aroma. Sladidlo bylo objeveno náhodou při vývoji léku na žaludeční vředy. Původně byl považován za dokonalé syntetické sladidlo a přispěl k vzestupu průmyslu nízkokalorických potravin (Vrbová 2001). Chuť aspartamu je čistá, sladká jako u cukru, ale bez hořkých nebo kovových pachutí, které jsou často spojovány s některými jinými vysoce intenzivními sladidly (Mazur et al. 1969). Aspartam je 160-220krát sladší než sacharosa. Střevní esterázy hydrolyzují aspartam na kyselinu asparagovou, metanol a fenylalanin. Tyto složky se nacházejí v mnohem větším množství v ovoci, zelenině, mase a jiných potravinách (Das et al. 2016). Lidé trpící metabolickou poruchou fenylketonurií, nejsou schopni metabolizovat L-fenylalanin, který vzniká v důsledku fenylalanurie. Doporučuje se jim vyhýbat tomuto sladidlu (Yebra-Biurrun 2005). JECFA stanovila přijatelný denní příjem (ADI) aspartamu na 40 mg/kg/den (US FDA 1984). Sladidla na bázi aspartamu se prodávají ve světě pod značkami NutraSweet, Canderel, Equal, v ČR jsou to značky Fansweet nebo Irbis (Klescht et al. 2006).

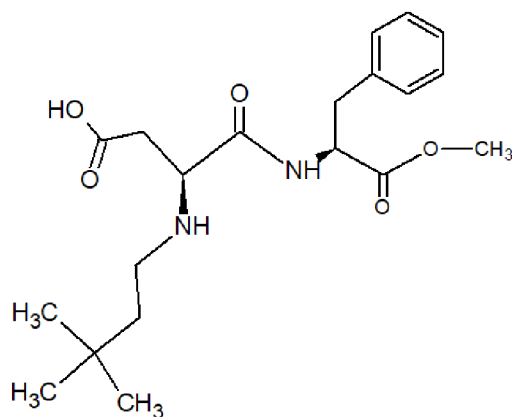
Sůl aspartamu s acesulfamem představuje zdvojenou molekulou dvou různých sladidel, výsledkem je 350krát sladší sloučenina než sacharosa (Doležal 2009).

3.1.5 Neotam

E-kód: E961

Sumární vzorec: $C_{20}H_{30}N_2O_5$

Systematický název: *N*-(*N*-(3,3-Dimethylbutyl)-*L*- α -aspartyl)-*L*-phenylalanine 1-methylester



Obrázek 5 Strukturní vzorec Neotamu

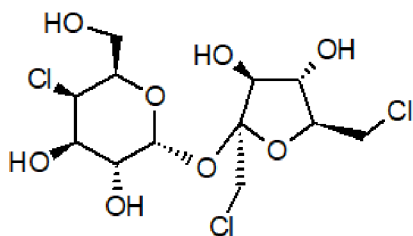
Neotam je derivátem dipeptidu složeného z aminokyselin kyseliny asparagové a fenylalaninu (Yebra-Biurrun 2005). Neotam byl vyvinut jako sladidlo s vysokým stupněm sladivosti a získává se *N*-alkylací aspartamu. Stupeň sladivosti se liší podle druhu potraviny a složení směsi. Je 7000-13000krát sladší než cukr a 30-60krát sladší než aspartam (Das et al. 2016). Toto sladidlo s nulovým obsahem kalorií má čistou sladkou chuť, bez nežádoucích chuťových vlastností, je funkční a stabilní v široké škále sladidel, která se mohou používat i v potravinách. Nevyžaduje žádné zvláštní označení pro fenylketonurii (O'Brien-Nabors 2012).

3.1.6 Sukralosa

E-kód: E955

Sumární vzorec: $C_{12}H_{19}Cl_3O_8$

Systematický název: 1,6-dideoxy-1,6-dichlor- β -D-fruktofuranosyl-4-deoxy-4-chlor- α -D-galaktopyranosid



Obrázek 6 Strukturní vzorec Sukralosy

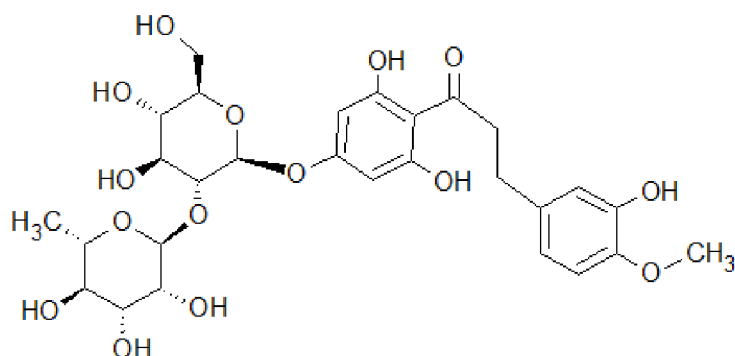
Vysoce kvalitní sladivost sukralosy byla objevena v Londýně v 70. letech 20. století (Hough & Khan 1978). Hough a jeho kolegové zjistili, že selektivní chlorace cukru může vést intenzivně k sladkosti sloučeniny. Tento objev vedl k identifikování sukralosy (1,6-dichlor-1,6-dideoxy- β -D-fruktofuranosyl-4-chlor-4-deoxy- α -Dgalaktopyranosid) jako nejslibnější ideální sladidlo (Jenner 1989). Sukralosa se vyrábí ze sacharosy (běžný stolní cukr) selektivní náhradou tří hydroxylové skupiny chlorem. Výsledkem je sladidlo, které se od sacharosy výrazně liší intenzitou sladkosti a stabilitou, ačkoli má srovnatelnou chuť (O'Brien-Nabors 2012). Sukralosa je 600krát sladší než cukr. Chuť podobná cukru, dobrá rozpustnost ve vodě, stabilita během skladování, vaření, v kyselém prostředí a odolnost vůči reakcím s ostatními složkami potravin. Sukralosa je vhodná pro nealkoholické nápoje, sušené mléčné výrobky, mražené potraviny, žvýkačky, pekařské výrobky a sirupy (Vrbová 2001).

Bezpečnost sukralosy lze předvídat její molekulární strukturou a fyzikálně-chemickými vlastnostmi. Sukralosa má disacharidovou bázi s chlorovými substitucemi za 3 hydroxylové skupiny. Jako taková, stejně jako sacharosa a další disacharidy, je to relativně malá molekula a je polyhydroxylovaná, takže je pochopitelně vysoce rozpustná ve vodě, není lipofilní a neočekává se, že bude bioakumulativní (Baird et al. 2000). Po konzumaci se většina sukralosy (přibližně 85 %) neabsorbuje a je vyloučena v nezměněné podobě ve stolici (Grice & Goldsmith 2000). V roce 1999 byla sukralosa schválena jako univerzální sladidlo. Úřad FDA dospěl k závěru, že na základě přezkoumání více než 110 studií u lidí a zvířat, že toto sladidlo nepředstavuje karcinogenitu, reprodukční ani neurologické riziko. Podle úřadu EFSA, je ADI sukralosy 40 mg/kg tělesné hmotnosti denně (Das et al. 2016).

3.1.7 Neohesperidin DC

E-kód: E959

Sumární vzorec: $C_{28}H_{36}O_{15}$



Obrázek 7 Strukturální vzorec Neohesperidinu dyhydrochalkonu

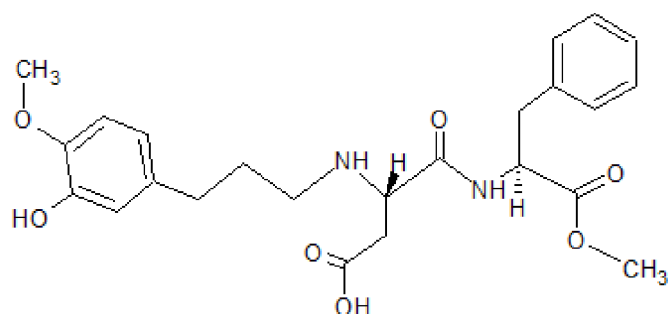
Sladkou chuť neohesperidinu dihydrochalkonu (neohesperidin DC) objevili Horowitz a Gentili v roce 1963 při studiu vztahů mezi strukturou a hořkou chutí u citrusových fenolických glykosidů. K jejich překvapení byl produktem hydrogenace hořkého flavanonu neohesperidinu, intenzivně sladká látka: neohesperidin DC (Horowitz & Gentili 1963). Látka je řádově tisíckrát sladší než cukr a vykazuje pomalu nastupující a zvolna odeznívající chuť připomínající menthol (Vrbová 2001). Vzhledově připomíná mouku a používá se i pro zvýraznění příchutí, maskuje hořkou chuť některých přísad. Je velmi termostabilní, a proto speciálně vhodný pro přípravu pečených, vařených a pasterizovaných pokrmů. Dosahuje vysokých synergických efektů s jinými sladidly (Klescht et al. 2006). Používá se v pivovarnictví, při výrobě nealkoholických nápojů, cukrovinek, žvýkaček, zubních past a ústních vod. V hořkých lécích a grapefruitových džusech může snižovat hořkost a dodávat sladkou chuť (Vrbová 2001).

3.1.8 Advantam

E-kód: E969

Sumární vzorec: $C_{24}H_{30}N_2O_7$

Systematický vzorec: *N*-[*N*-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]- α -L-aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester



Obrázek 8 Strukturální vzorec Advantamu

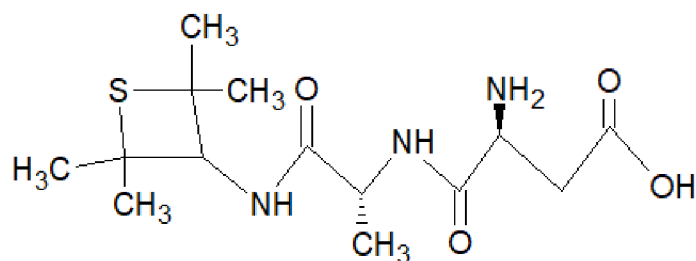
Advantam je N-substituovaný derivát (část kyseliny asparagové) aspartamu, který je svou strukturou podobný neotamu. Advantam se používá jako nízkokalorické sladidlo (Grotz & Munro 2009). Uvádí se, že advantam je 7000-47 000krát sladší než sacharosa a 70-120krát sladší než aspartam. Kvalita sladkosti je popisována jako čistá, sladká a podobná aspartamu, slabě hořká a jsou přítomny slabé a kyselé tóny. Zvýraznění chuti bylo zjištěno u řady ovocných příchutí a vanilky při velmi vysoké koncentraci (asi 0,005 mg/100 ml) (Weerasinghe & DuBois 2008). Bylo prokázáno, že advantam se velmi dobře osvědčil jako sladidlo v kávě, ledovém čaji, práškových nápojích, jako příchut' v nápojích s vysokým obsahem cukru, žvýkačkách a jogurtech. (Otabe et al. 2011). Advantam je stabilní v suchých podmínkách. Ve vodných potravinových systémech je jeho stabilita podobná jako u aspartamu, přičemž je větší stabilita předpokládána při vyšším a neutrálním pH, i při vyšších teplotách (např. pečení) a jiných dlouhodobých procesech zahřívání. (O'Brien-Nabors 2012). Advantam je také vhodnou alternativou sladidla pro diabetiky, protože konzumací bylo prokázáno, že advantam neovlivňuje homeostázu glukosy. Stránky chuťové a sladivé vlastnosti advantamu spolu s dobrou stabilitou znamenají, že tento výrobek je vhodný pro použití v široké škále potravinářských výrobků a může fungovat jako víceúčelové sladidlo (Otabe et al. 2011). EFSA (Evropský úřad pro bezpečnost potravin) posoudil bezpečnost advantamu a stanovil přijatelný denní limit na 5 mg/kg tělesné hmotnosti na den.

3.1.9 Alitam

E-kód: E956

Sumární vzorec: $C_{14}H_{25}N_3O_4S$

Systematický název: L-alpha-Aspartyl-N-(2,2,4,4-tetramethyl-3-thietanyl)-D-alaninamide



Obrázek 9 Strukturní vzorec Alitamu

Alitam, objevený společností Pfizer Inc., je vysoce intenzivní sladidlo vytvořené z aminokyseliny L-asparagové, D-alaninu a aminu odvozeného od thietanu. Složka kyseliny asparagové se metabolizuje a amid alaninu není dále hydrolyzován (Bassoli & Merlini 2003). Alitam vykazuje vynikající stabilitu za různých podmínek, díky jeho jedinečné amidové skupině. Alitam byl schválen pro použití v některých zemích, např. v Austrálii, Mexiku, Novém Zélandu a Číně (Yebera-Biurrun 2005). V ČR ani EU není zatím povoleno použití alitamu v potravinách (Vrbová 2001). Má vynikající stabilitu při vysokých teplotách, a proto se může používat při vaření a pečení. Při dlouhodobém skladování mohou některé nealkoholické nápoje slazené alitamem získat nepříjemnou chuť (Bassoli & Merlini 2003). Alitam je 2 000krát sladší

než sacharosa, bez hořkých nebo kovových vlastností. Akceptovatelný denní příjem 0-1 mg/kg tělesné hmotnosti byl přidělen na základě údajů o nepozorovaných nežádoucích účincích při studii na psech (Das & Chakraborty 2016).

Alitam je snadno absorbován v gastrointestinálním traktu a poté rychle metabolizován a vylučován. Má dvě hlavní složky, kyselinu asparagovou a alaninamid. Složka kyseliny asparagové se normálně metabolizuje a alaninamid prochází tělem s minimálními metabolickými změnami. U lidí je hlavním metabolitem v moči glukuronový derivát D-alanin tetramethylthietanamidu (Kroger et al. 2006).

V případě legalizace lze očekávat široké používání této látky zejména v nealkoholických nápojích. Vzhledem ke kladnému postoji organizace Codex Alimentarius k této látce je možné, že bude v budoucnu povolena v ČR a EU (Vrbová 2001).

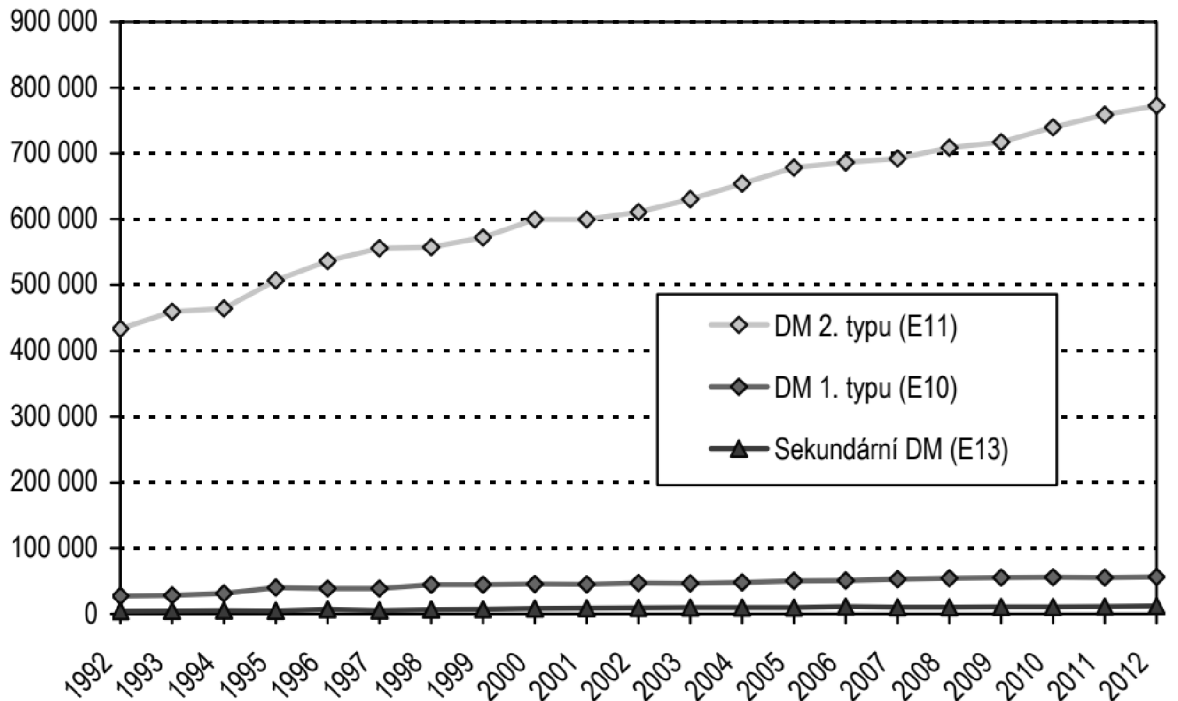
3.2 Syntetická sladidla v potravinách a jejich vliv na organismus

Umělá sladidla se stala důležitou součástí každodenního života a v současnosti se stále více používají v různých dietních a léčivých přípravcích. Tvrdí se, že podporují hubnutí a jsou považovány za bezpečné pro konzumaci diabetiky, nicméně, existují neprůkazné důkazy na podporu většiny jejich použití. Celkové používání umělých sladidel zůstává kontroverzní a spotřebitelé by měli být dostatečně informováni o potenciálních rizicích jejich používání (Sharma et al. 2016). Účinky na lidské zdraví byly rozporuplné, přičemž byly hlášeny jak příznivé, tak nepříznivé výsledky (Bian et al. 2017). Od zavedení syntetických sladidel masmédiá informovala o potenciálních rizicích nádorového onemocnění, což přispělo k podkopání pocitu bezpečí veřejnosti (Weihrauch & Diehl 2004). V poslední době je těmto látkám věnována zvýšená pozornost kvůli jejich účinkům na regulaci glukosy (Whitehouse et al. 2008). Obezita a diabetes 2. typu se v posledních dvou desetiletích dramaticky zvýšily. Ukázalo se, že důležitou roli při kontrole tělesné hmotnosti hraje střevní mikrobiom (Bian et al. 2017).

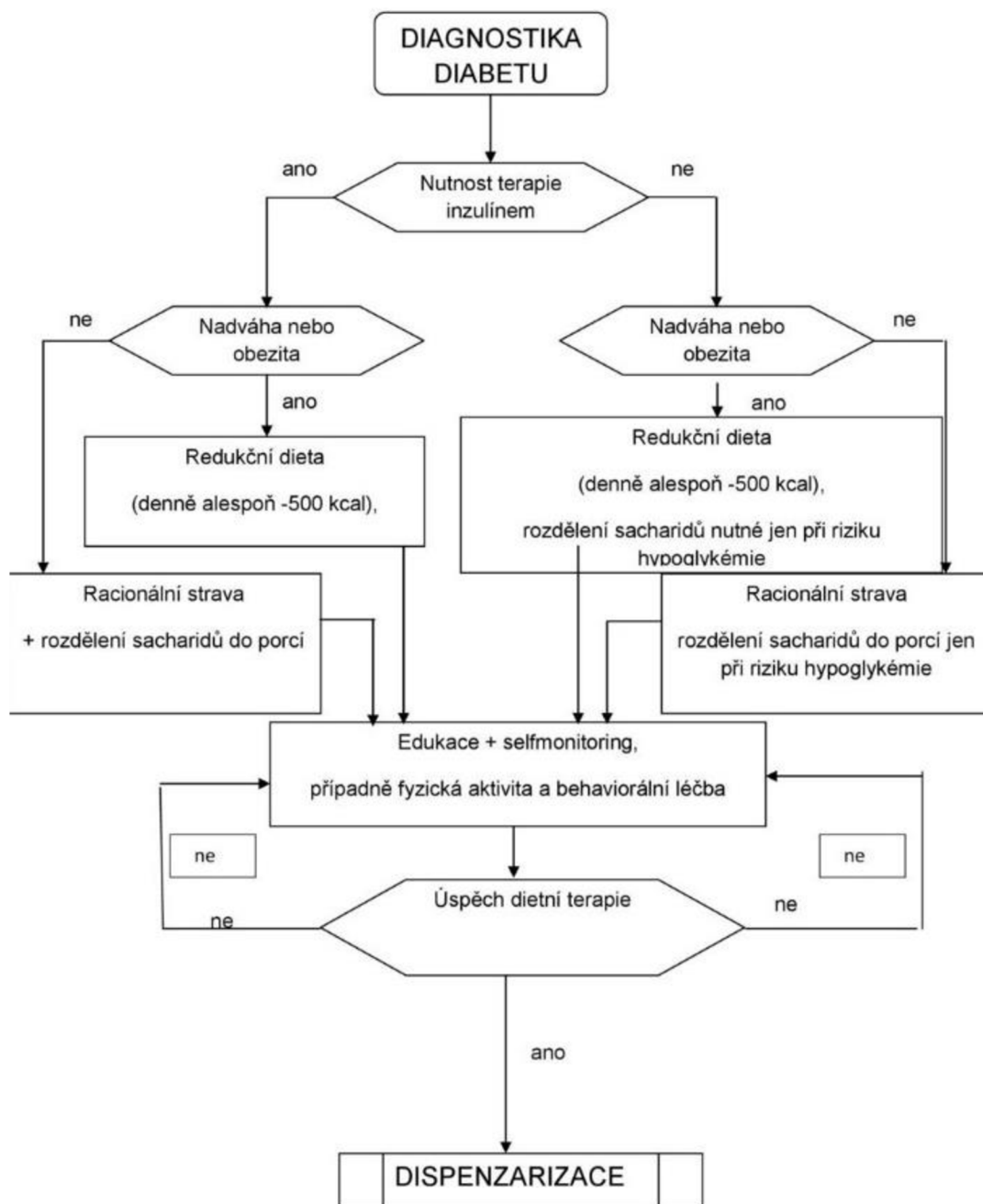
3.2.1 Syntetická sladidla a Diabetes Mellitus

Diabetes 1. typu je způsoben autoimunitní destrukcí buněk ostrůvků slinivky břišní a začíná obvykle v dětství. Druhý typ je způsoben insulinovou rezistencí, bývá častější u obézních pacientů. Dříve se mělo za to, že postihuje především dospělé, nyní je diabetes 2. typu diagnostikován častěji u dětí a dospívajících s obezitou (Pippitt et al. 2016). Nastal dramatický celosvětový nárůst v posledních třiceti letech v počtu dospělých trpících diabetem 2. typu (obr. 10). Mezi 1980 a 2008 se prevalence diabetu 2. typu více než zdvojnásobila a odhaduje se, že do roku 2030 bude jeho výskyt přesahovat 500 milionů. Kromě toho má diabetes 2. typu značné náklady na zdravotní péči a významně ovlivňuje kvalitu života. Všechny tyto faktory vedly ke zvýšenému zaměření na prevenci a léčbu diabetu (obr. 11) (Johnston et al. 2010). Průměrné náklady na léčbu jednoho pacienta s diabetem 2. typu za rok 2018 v ČR činily 32 467 Kč (ZP MV ČR 2018). Předpokládá se, že hlavní příčinou nárůstu diabetu je vznik rezistence organismu vůči insulinu. Důležitým faktorem, o němž se dnes předpokládá, že se na něm podílí, je chybný nebo nevhodný stravovací návyk - nezdravá strava, strava s vysokým obsahem tuků a sacharidů s nízkým obsahem vlákniny (Mathur 2020). Jedním

z klíčových prvků nutriční terapie diabetu 1. (a 2.) typu je přizpůsobení dávek insulinu příjmem sacharidů tak, aby se dosáhlo konstantní hladiny glukosy v krvi. Vzhledem k tomu, že nenutritivní sladidla poskytují intenzivní sladkou chuť, aniž by měla vliv na glykemické reakce a bez souvisejícího vysokého energetického obsahu kalorických cukrů. Pacienti nemusí jejich užívání zahrnovat do celkového příjmu sacharidů, aniž by si regulovali optimální hladinu glukosy v krvi (Dewinter et al. 2015).



Obrázek 10 Vývoj počtu léčených diabetiků podle typu onemocnění v letech 1992-2012, ČR (ÚZIS 2012)



Obrázek 11 Schéma dietní léčby diabetu (Česká diabetologická společnost 2012)

3.2.1.1 Syntetická sladidla a DM I. typu u dětí

Byl proveden průzkum (od března 2014 do května 2014) v univerzitních nemocnicích v Lovani. Provedeného průzkumu se zúčastnili pacienti s diabetem 1. typu na pediatrickém oddělení. Univerzitní nemocnice Leuven sledovala 250 dětí, u kterých byla diagnostikována DM I. Sledování byli pacienti ve věku od 1 do 18 let. Cílem průřezové studie bylo zhodnotit příjem aspartamu, cyklamátu, acesulfamu-k, neohesperidinu dihydrochalkonu, sukralosu, sacharinu, steviol-glykosidů a neotamu u dětí s diabetes mellitus 1. typu. Porovnat získané příjmy s příslušnými hodnotami přijatelného denního příjmu (ADI) a provést analýzu k získání

praktických pokynů pro bezpečnou konzumaci nenutričních sladidel u dětí s DM 1. typu. Cílem bylo dosáhnout celkového příjmu sladidel nižšího nebo rovného ADI. Odhadovaný celkový příjem vyšší než ADI byl zjištěn pouze u acesulfamu-k, cyklamátu a glykosidů steviolu. Analýza vytvořila dietní pokyny pro každou věkovou kategorii pro dietní sodu, pomazánky na chleba a mléčné nápoje (Dewinter et al. 2015). Další studie byla provedena v Diabetes Clinic at The Hospital for Sick Children v Kanadě. Autoři provedli průřezovou deskriptivní studii průměrného příjmu sladidel u dětí s onemocněním DM 1. typu ve věku od 2 do 6 let. Tento věk byl vybrán na základě výsledků jiné studie, která ukázala, že tato věková skupina má nejvyšší spotřebu sladidel v přepočtu na mg/kg tělesné hmotnosti. Subjekty byly rozděleny do 1 ze 4 kategorií na základě BMI: podvýživa, normální váha, riziko nadváhy nebo nadváha. Byly vypočteny jednotlivé hodnoty BMI, aby se získal standardizovaný průměr pro porovnání tělesné velikosti dětí napříč zeměmi různých věkových skupin. Na základě klasifikace BMI nebyl žádný ze studovaných jedinců s podvýživou, 69 % dětí bylo klasifikováno s normální hmotností a 31 % dětí mělo buď riziko nadváhy, nebo nadváhu. Aspartam byl nejrozšířenějším sladidlem, protože ho konzumovalo 42,9 % studované populace. Maximální příjem aspartamu však činil 15,9 mg/kg tělesné hmotnosti/den, což je pouze 39,7 % ADI, což ukazuje, že příjem aspartamu byl nižší než ADI 40 mg/kg tělesné hmotnosti. Příjem acesulfamu draselného byl hlášen u 25,0 % dětí v této studii. Maximální příjem byl 4,3 mg/kg tělesné hmotnosti/den a odpovídal 28 % z celkového ADI. Pouze 12,5 % dětí konzumovalo sukralosu a 1,8 % dětí konzumovalo cyklamát. Maximální příjem sukralosy byl 2,3 mg/kg tělesné hmotnosti/den, což odpovídá 25 % ADI. Maximální příjem cyklamátu byl 2,5 % denně a činil 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti/den, což je 0,9 % ADI (Devitt 2004).

Děti konzumují více jídla než dospělí (vyjádřeno na základě tělesné hmotnosti) a diabetici častěji konzumují výrobky, ve kterých byl cukr nahrazen intenzivním sladidlem. Protože diabetici mohou být vystaveni vyššímu než průměrnému množství sladidel po dlouhou dobu, je důležité kontrolovat, zda tento příjem zůstává v rámci ADI, zejména v případě dětí (Evropská komise 1998). Spotřeba potravin u malých diabetiků byla zjišťována pomocí výhledového, pěti denního deníkového záznamu, který vyplňovali sami teenageři. Pokud jde o tři intenzivní sladidla (aspartam, sacharin a acesulfam K) vybraných pro tuto studii, nepozorovali jsme žádný příjem převyšující ADI, navzdory velmi konzervativním předpokladům v naší metodologii (Garnier-Sagne 2001). Toto zjištění je v souladu s informacemi získanými na mezinárodní úrovni, navzdory rozdílům v použitých metodologiích (Renwick 1999).

3.2.1.2 Syntetická sladidla a DM II. typu

Nedávné obavy o bezpečnosti syntetických sladidel pocházely z fyziologických studiích na lidech. Ve fyziologických studiích umělých sladidel se objevily jak aspartam, tak i sukralosa. Ve srovnání se stévií byly spojeny s významnou postprandiální hyperglykemií. Postprandiální hladina insulinu byla také vysoká, což naznačovalo, že umělá sladidla mohou být spojena s metabolickými abnormalitami. Fyziologické důkazy zahrnovaly spotřebu ve formě dietních limonád/nealkoholických nápojů. V rozsáhlé metaanalýze prospektivních studií bylo zjištěno, že umělá sladidla byla spojena s rizikem vzniku diabetu mellitu 2. typu a nemusí být tak zdravou alternativou k nápojům slazeným cukrem, jak se předpokládalo. I když u umělých sladidel nelze

vyložit publikační zaujatost, byla publikovaná kohortová studie. Byla jedinečná v tom, že shromáždila desetiletá data mezi více než 10 000 ženami, spotřebitelkami nízkokalorických sladidel ve formě tablet. Tato studie skutečně prokázala souvislost mezi užíváním nízkokalorických sladidel a rizikem diabetu. Ještě důležitější je, že byly také schopny ukázat gradaci rizika v závislosti na roční spotřebě a množství spotřebovaného za den (Purohit & Mishra 2018). V další studii bylo cílem zhodnotit účinky konzumace sukralosy na proměnné metabolismu glukosy. Intervence spočívala v konzumaci sukralosy jako 15 % přijatelného denního příjmu každý den po dobu 14 dnů pomocí komerčních sáčků. Proměnné metabolismu glukosy (senzitivita na insulin, akutní insulinová odpověď na glukosu, dispoziční index a účinnost glukosy) byly hodnoceny pomocí 3hodinového modifikovaného intravenózního testu tolerance glukosy před a po období intervence. Jedinci přiřazení ke konzumaci sukralosy vykázali pokles citlivosti na insulin a zvýšenou akutní insulinovou odpověď na glukosu (Romo-Romo et al. 2018). Studie podle Mathur et al. porovnávala závislost mezi uměle slazenými nealkoholickými nápoji a rizikem vzniku diabetu mellitu 2. typu v závislosti na dávce. Tato studie se zaměřuje na vztah insulinové rezistence s konzumací umělých sladidel. Studie se prováděla v Indii, kde byli zkoumáni pacienti s DM 2. typu bez ohledu na věk. Byli rozděleni do dvou skupin: skupina A, kde se vyskytovali pacienti, kteří pravidelně konzumovali umělá sladidla, skupina B, kde pacienti nekonzumovali umělá sladidla v žádné formě. Pacientům z obou skupin byla individuálně vyšetřena hladina cukru v krvi nalačno a sérový insulin. Poté byla vypočtena insulinová rezistence. Pacienti skupiny A, kteří konzumovali umělá sladidla, měli vyšší insulinovou rezistenci ve srovnání s pacienty skupiny B, kteří umělá sladidla neužívali. K závěru o přímém vztahu umělých sladidel se sníženou citlivostí na insulin jsou však nutné další studie (Mathur et al. 2020). Švédská studie o odhadovaném příjmu umělých sladidel acesulfamu-K, aspartamu, cyklamátu a sacharinu dětmi (0-15 let) a dospělými diabetiky (typ I a II) různého věku (16-90 let). Celkem bylo 1120 účastníků požádáno o vyplnění dotazníku o jejich příjmu sladidel. Míra odpovědi byla srovnatelná napříč věkovými a genderovými skupinami. Nejkonzumovanějšími „light“ potravinami byly dietní soda, jablečný mošt, ovocný sirup, stolní prášek, stolní tablety, kapky, zmrzlina, žvýkačky, pastilky do krku, sladkosti, jogurt a vitamin C. Hlavním zdrojem příjmu sladidel byly nápoje a stolní prášek. Přibližně 70 % účastníků, rovnoměrně rozdělených do všech věkových skupin, si přečetlo specifikace výrobce týkající se obsahu potravinářských výrobků. Odhadovaný příjem ukázal, že ani muži, ani ženy nepřekročili ADI pro acesulfam-K; při použití výpočtů nejhorsích případů byl však vysoký příjem zjištěn u malých dětí (169 % ADI). Obecně byl příjem aspartamu nízký. Děti měly nejvyšší odhadovaný (nejhorší případ) příjem cyklamátu (317 % ADI). Odhadovaný příjem sacharinu dětmi jen mírně překročil ADI na úrovni 5 % pro ovocný sirup. Děti měly neočekávaně vysoký příjem stolních sladidel, která jsou ve Švédsku běžně založena na cyklamátu (Ilbäck et al. et al. 2003). Studie Young et al. se zabývala vlivem umělých sladidel na kontrolu glykémie u zdravých lidí. Bylo vybráno 27 zdravých subjektů (věk 27 ± 2 roky, index tělesné hmotnosti 24 ± 1 kg/m², 14 mužů) bylo randomizováno dvojité zaslepeným způsobem k doplnění stravy kombinací umělých sladidel (92 mg sukralosy a 52 mg acesulfam-K, ekvivalent $\sim 1,5$ l dietního nápoje/den) nebo placebo, užívané v kapslích třikrát denně před jídlem po dobu 2 týdnů. U zdravých lidí 2 týdny suplementace v potravě zvyšuje absorpci glukosy, zvyšuje odezvu glukosy v krvi na enterální glukosu a zeslabuje uvolňování GLP-1, což může odrážet sníženou expozici glukosy do vzdálenějšího okolí

lokalizované L-buňky. Tato studie podporuje koncept, že umělá sladidla mají zhoubný dopad na akutní kontrolu glykémie, a zdůrazňuje potenciál přehnaných postprandiálních glykemických exkurzí u vysoce obvyklých konzumentů sladidel, které by mohly predisponovat k diabetu 2. typu (Young et al. 2017).

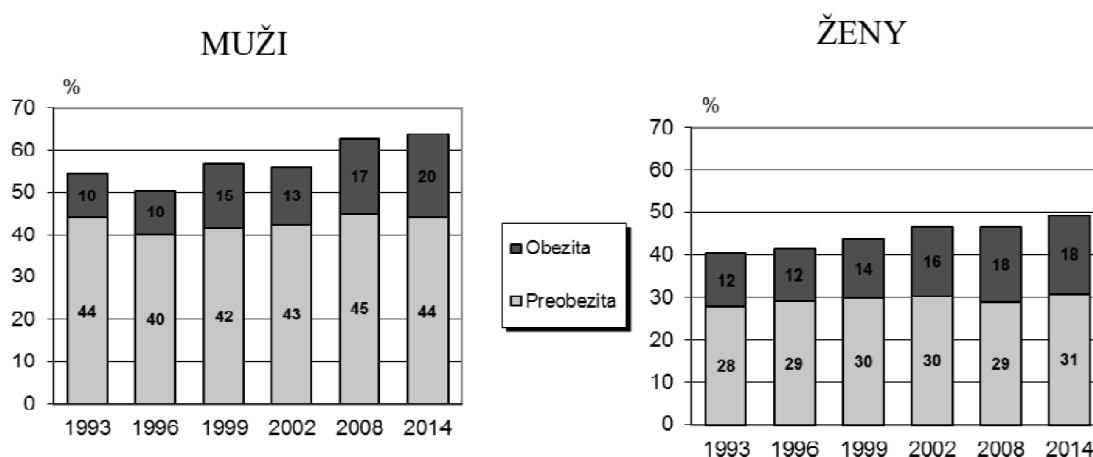
Ačkoli náhradní sladidla zní jako skvělá alternativa cukru, nedávný výzkum ukázal, že chronická konzumace může vést ke změně metabolismu glukosy. Konzumace je spojována se zvýšeným rizikem přibírání na váze, obezitou a diabetem II. typu (Sanyaolu et al. 2018). Jedním z těchto sladidel je aspartam. Přestože se jedná o nízkokalorické sladidlo a nemá žádný vliv na kontrolu glykémie, diabetickým pacientům se doporučuje konzumovat pouze minimální množství, protože studie prokázaly, že aspartam má škodlivé i příznivé účinky na životní styl a metabolismus diabetických pacientů, kteří jsou na něm závislí (Hanin et al, 2018). Dalším sladidlem je sacharin. Studie prokázaly, že konzumace většího množství sacharinu vede ke snížení hyperinsulinémie, snížení insulinové rezistence a zlepšení celkové kontroly hladiny cukru v krvi u myších subjektů ve srovnání s kontrolními subjekty (Bailey et al. 1997). Výzkumná studie, kterou provedli Suez et al. ukazuje, že pravidelná konzumace umělých sladidel mění glukosovou toleranci změnou střevního mikrobiomu. Dále také uvádějí, že při dávce 5 mg/kg doporučené FDA vykazoval sacharin nejvyšší míru změny intolerance glukosy u štíhlých i obézních myší ve srovnání s kontrolními modely (Suez et al. 2014). Acesulfam draselný sám o sobě nemá žádné glykemické účinky a je široce komerčně dostupný pod obchodními názvy jako Sweet and Safe a Sunett. V těle není metabolizován, a proto je vylučován ledvinami v nezměněné podobě (Shwide-Slavin et al. 2012). Studie bezpečnosti sukralosy zkoumala vliv denní spotřeby sukralosy na glykemickou kontrolu u pacientů s diabetem 2. typu. Tato studie nezjistila žádný významný rozdíl v hemoglobinu A1c (HbA1c) – míra krevního cukru/glukosy, která je připojena k hemoglobinu, plazmatické glukose nalačno nebo změnám C-peptidu v séru nalačno od výchozí hodnoty mezi studovanou skupinou a kontrolní skupinou (Grotz et al. 2004). Další klinická studie byla provedena v Íránu. Této studii se zúčastnilo 30 pacientů s diabetem 2. typu. Kritéria byla následující: věk mezi 25 a 70 lety, nejméně s šesti měsíční diabetickou anamnézou a bez užívání umělých sladidel v průběhu třech měsíců před vyšetřením. Všem pacientům byly odebrány vzorky na začátku a na konci každé fáze studie. Bylo zdůrazněno, že všichni pacienti se musí vyhýbat potravinám obsahujícím umělá sladidla, jako jsou sušenky, čokoláda, cukr, nápoje a užívat předepsané léky na diabetes doprovázející diabetickou dietu po dobu prvního trimestru. Ve druhém trimestru byly potraviny obsahující umělá sladidla, mezi něž patřil cukr, sušenky a čokolády, používány pod dohledem nutričního specialisty. Cukrovinky, sušenky a cukr obsahovaly acesulfam draselný a sacharin. Dávkování a typy léků se během studie neměnily. Po druhém trimestru byly odebrány konečné vzorky krve. Došlo k významnému zvýšení hladiny krevního cukru na lačno, dvouhodinové postprandiální glykémie a zvýšení hladiny glykovaného hemoglobinu v krvi na konci druhého trimestru (Najafipour et al. 2017).

Vliv umělých sladidel na metabolická onemocnění je kontroverzní. Uměle slazené nápoje byly spojovány se zvýšeným rizikem diabetu 2. typu, ale existuje podezření, že pozorovanou souvislost ovlivnily předsudky a obrácená příčinná souvislost. Kromě toho bylo navrženo, že je nutné zkoumat vztah mezi četností a délkou konzumace umělých sladidel v balení nebo tabletách a rizikem diabetu 2. typu. V této studii byla použita data od 61 440 žen z prospektivní studie European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, prováděné

v letech 1993 až 2011. Ve srovnání s „nikdy nebo vzácnými“ spotřebiteli umělých sladidel měli ti, kteří je používali „vždy nebo téměř vždy“, zvýšené riziko diabetu 2. typu. Ženy konzumující umělá sladidla v balíčcích nebo tabletách déle než 10 let, měly také zvýšené riziko diabetu 2. typu ve srovnání s nikdy nebo vzácně užívajícími. Data naznačují, že jak vyšší frekvence, tak delší konzumace umělých sladidel v balíčcích nebo tabletách byla spojena s rizikem diabetem 2. typu, nezávisle na hlavních rizikových faktorech diabetu 2. typu. Na propagaci těchto produktů, které jsou stále z velké části doporučovány jako zdravé náhražky cukru, by se měla uplatňovat zásada předběžné opatrnosti (Fagherazzi et al. 2017).

3.2.2 Syntetická sladidla a obezita

Epidemie obezity přitahuje v poslední době rostoucí pozornost médií, protože výskyt nadváhy a obezity neustále roste (obr. 12). S tím souvisí i zvýšený příjem umělých sladidel v potravinářských výrobcích (Cabral et al. 2018). Obezitou trpí 18,5 % Čechů, z toho přibližně 20 % mužů a 18 % žen (ČSÚ 2017). Obezita je hlavním problémem veřejného zdraví, který nemá žádné hranice. Postihuje děti i dospělé a týká se všech etnik a ras.



Obrázek 12 Podíl osob (15+ let) s preobezitou a obezitou v letech 1993 - 2014, ČR (ÚZIS 2014)

Některé faktory, které přispívají k obezitě, zahrnují, ale nejsou omezeny na konzumaci energeticky bohatých potravin, velké porce, fyzickou nečinnost, změny ve střevním mikrobiomu hostitele, konzumaci převážně stravy s vysokým obsahem tuku nebo cukru a používání umělých sladidel (Pearlman et al. 2017). Naše strava je bohatá na kalorie, převážně z přidaných cukrů, což vede k nerovnováze v příjmu a výdeji energie. Cukrem slazené nápoje jsou největším zdrojem přidaných dietních cukrů a jsou jediným největším zdrojem kalorií ve stravě. Je logické dospět k závěru, že nahrazení cukru za nekalorická sladidla by vedlo ke snížení kalorií a menšímu přibírání nebo dokonce hubnutí. Klíčové je, zda nedochází ke kompenzaci energie, to znamená, že spotřeba dalších kalorií převyšuje úsporu kalorií z nekalorických sladidel (Roberts 2015). Před méně než 30 lety byla sladidla používána pouze pro diabetiky nebo pacienty s lékařem doporučeným omezením cukru. S mediální explozí a kultem k „dokonalému tělu“ se tyto látky začaly používat jako náhražky konvenčního cukru,

ve stejnou dobu výrazně vzrostla epidemie obezity po celém světě. Tato epidemie se tedy shoduje s nárůstem používání umělých sladidel (Cabral et al. 2018). Umělá sladidla, jako je aspartam, sukralosa a sacharin, se běžně používají jako alternativa k nižším kaloriím v mnoha typech nápojů, včetně nealkoholických nápojů, ovocných šťáv a energetických nápojů jako pravděpodobně zdravější volby. Proto se může zdát logické, že umělá sladidla by zajistila menší přírůstek hmotnosti a zabránila kardiometabolickým rizikům (Ruanpeng et al. 2017). Existují však dlouhodobé obavy, že nápoje slazené umělými sladidly mohou spustit kompenzační mechanismy, které by mohly kompenzovat snížení příjmu energie a cukru poskytované jejich nahrazením. Hlavním navrhovaným mechanismem je, že umělá sladidla stimulují receptory sladké chuti, což by teoreticky mohlo zvýšit chuť k jídlu, vyvolat preferenci sladké chuti a modulovat sekreci střevních hormonů, nebo vést k nadměrné konzumaci pevných potravin kvůli povědomí o nízkém obsahu kalorií ve sladidlech (Borges et al. 2017).

Umělá sladidla se nacházejí v nepoživatelných produktech a jsou často požívány nebo používány bez povědomí spotřebitelů, takže je extrémně obtížné stanovit jasnou kauzalitu ve studiích na lidech, které využívají dotazníky pro zaznamenání stravy. Studie hodnotící účinky umělých sladidel na metabolické parametry se tomuto dilematu vyhýbá použitím modelů hlodavců, kde jsou všechny proměnné přísně kontrolovány. Ačkoli modely hlodavců získávají určitý náhled na účinky umělých sladidel, výsledky jsou u lidí nekompletní (Pearlman et al. 2017). Průřezová studie prokázala celkovou souvislost spotřeby nekalorických sladidel a obezity, zatímco jiné nikoli. Reverzní kauzalita pravděpodobně přispívá k těmto pozorovaným asociacím, kde je spotřeba nekalorických sladidel vyšší u obézních jedinců. V těchto případech jsou nekalorická sladidla spíše používána jako nástroj na hubnutí obézními jedinci a nikoli jako příčina jejich obezity. Potvrzují to odpovědi z průzkumu z roku 2012, kde 40 % lidí konzumujících nekalorická sladidla tak učinilo, aby dosáhli úbytku hmotnosti a 41 % tak učinilo pro snížení kalorií (Anderson et al. 2012).

Zdá, že oblast neurobiologie našla známky a metabolické cesty, které mohou přidat k těm, kteří věří, že sladidla zvyšují hmotnost. Jedna z hypotéz by se týkala odměny za jídlo. Jaké mechanismy regulují chuť k jídlu? Jaké mechanismy se podílejí na systému odměn mozku? Behaviorální a neurochemické účinky příjmu cukru vedou k otázkám, zda je cukr návykovou látkou nebo zda může vést k určité formě chemické závislosti. Odpověď se zdá věrohodná, protože mechanismy odměny v mozku aktivované při požití cukru jsou stejně aktivované při užívání nelegálních drog. Nervové adaptace nalezené na zvířecích modelech jsou exprese enkefalinové mRNA, uvolňování opioidů, dopaminu a acetylcholinu v nucleu accumbens. To se může přenést do lidských podmínek jako poruchy příjmu potravy a obezita (Avena et al. 2008). Když jíme chutné nebo sladké jídlo, systém odměn mozku také zakóduje kalorickou hodnotu jídla. Studie s potkany ukázala, že tato signalizace je nezávislá na signalizaci chuti. Potkanům, kterým byl umlčen receptor sladké chuti, byly krmeny sacharosou, aktivovaly svůj mozkový systém odměn založený výhradně na kalorické hodnotě potravy (Smeets et al. 2005). Důkazy ukazují, že nekalorická umělá sladidla neaktivují systém odměn jako přírodní sladidla. Nedostatek kalorického příspěvku eliminuje aktivaci hypotalamických jader. Umělá a přírodní sladidla také aktivují chuťové receptory odlišně. Receptor sladké chuti je dvoureceptorový heterodimer spojený s proteiny (Cui et al. 2006). Na praktických úrovních byl příjem cukru zodpovědný za větší aktivaci chuťových oblastí mozku ve srovnání se sacharinem, u kterého byla aktivace méně výrazná (Haase et al. 2009).

Umělá sladidla aktivují orální chuťové receptory, pouze částečně aktivují dráhu odměny za jídlo a neaktivují dráhu po požití kvůli nedostatku kalorické energie. Změny v těchto drahách nakonec vedou ke zvýšené chuti k jídlu a větší spotřebě kalorií (Pearlman et al. 2017). Studie na hlodavcích ukazuje, že když jsou krmeni umělými sladidly, konzumují více kalorií a přibírají více na váze ve srovnání s jejich protějšky, kterým byly poskytovány doplňky se skutečným cukrem (Davidson 2011). Další studie s podobnými zjištěními prokázala, že hlodavci krmení potravinami nebo nápoji obsahujícími buď sacharin nebo acesulfam K, měli zvýšený příjem potravy, větší přírůstek hmotnosti a zvýšenou adipozitu ve srovnání s hlodavci, kteří byli krmeni dietami obsahující glukosu (Swithers 2010).

Sacharin a aspartam zvyšují produkci butyrátu v těle a vedou ke zvýšení počtu *Bacteroidetes* ve střevě. Tyto bakterie jsou přímo spojeny s přibíráním na váze. Sladidla jako sukralosa a sacharin nestimulují oblast hypotalamu. Mají další oblasti odměn. Vedou k typickému zánětu při obezitě a zhoršení reakce na příjem cukru (Cabral et al. 2018).

Přehled zveřejněný v roce 2012, financovaný International Life Sciences Institute (ILSI), nevládní organizací, uvedl, že nahrazení cukru za umělá sladidla vedlo k mírnému úbytku hmotnosti (Borges et al. 2017). Umělá sladidla mohou mít také negativní vliv na biologické mechanismy, jako je klidová rychlost metabolismu, a také na střevní mikrobiální prostředí. Tyto změny mohou způsobit nesprávné vstřebávání a ukládání energie, což vede k nárůstu hmotnosti. Sociologické účinky umělých sladidel vedly spotřebitele k tomu, aby si užívali produkty, které jsou super sladké. Také přesvědčili spotřebitele, že mohou jíst více (jídla), ale spotřebovat méně (kalorií), což je mylná představa, která světu způsobila velký „problém s tukem“ (Frisch 2016). Nedávný objev struktury ústního receptoru sladké chuti vedl k pochopení, jak je aktivován kalorickými a nekalorickými molekulami sladké chuti. Další vývojem byla identifikace sladkého receptoru na střevních buňkách. Aktivace na těchto buňkách nutričními sladidly a nenutričními sladidly způsobuje uvolňování střevních hormonů, které zvyšují střevní transport glukosy a sekreci insulinu vyvolanou glukosou. Toto zjištění vedlo k domněnce, že uvolňování těchto hormonů nenutričních sladidel v nepřítomnosti požitých cukrů může vést k tomu, že se může snižovat hladina glukosy v krvi a stimulovat chuť k jídlu a příjem potravy, a tím podporovat přibývání na váze (Fernstrom 2015). Azad et al. prokázali, že konzumace uměle slazených nápojů matkou během těhotenství byla spojena s vyšším indexem tělesné hmotnosti kojenců (BMI). Studie zahrnovala 3 033 zdravých matek v letech 2009 až 2012 a hodnotila spotřebu umělých sladidel a nápojů slazených cukrem na základě dietního hodnocení během těhotenství. Studie ukázala, že každodenní konzumace uměle slazených nápojů byla spojena s dvojnásobně vyšším rizikem nadváhy dítěte ve věku 1 roku (Azad et al. 2016). Rogers et al. zkoumali možnost, že aspartam potlačuje hlad a příjem potravy. Účinky na motivaci k jídlu a příjem potravy podávaný v malých množstvích aspartamu (234 až 470 mg: nižší dávka aspartamu obsaženého v 1-2 plechovkách některých nealkoholických nápojů) v kapslích podávané dobrovolníkům. Výsledky poskytly jasný důkaz výrazného postingestivního inhibičního účinku aspartamu na chuť k jídlu. Konzumovaný aspartam v kapslích snižoval následný příjem potravy a v menší míře motivaci k jídlu. Mechanismus tohoto účinku musí být ještě objasněn. Možnost je, že se účastní uvolňování cholecystokininu fenylalaninem, složkou aspartamu. Dalším důsledkem těchto výsledků je, že nelze předpokládat, že všechna intenzivní sladidla budou mít ekvivalentní účinky na chuť k jídlu (Rogers et al. 1990). Zatímco studie Stellmana a Garfinkela (1986) a Blackburna (1999)

jsou často uváděny jako podpora protichůdných názorů na roli nekalorických sladidel v regulaci tělesné hmotnosti. Ve skutečnosti vyvozují v podstatě stejné závěry. První skupina uvedla: „Tyto údaje nepodporují hypotézu, že dlouhodobé užívání aspartamu buď pomáhá při hubnutí, nebo zabraňuje přibírání na váze,“ zatímco druhá uvedla, „Užívání potravin a nápojů obsahujících aspartam je efektivní při podpoře hubnutí jako dieta, cvičení a program bez produktů obsahujících aspartam. Tento nedostatek jasných důkazů o účinnosti nebo exacerbaci přibírání na váze spolu s rostoucími obavami o roli tuku ve stravě odvedl pozornost od tohoto problému (Mattes & Popkin 2009).

Nutriční označování umožňuje spotřebitelům činit informovaná rozhodnutí o nutriční kvalitě jejich stravy, ale to může být kontraproduktivní, pokud informace nejsou správně interpretovány. Označování potravin jako potravin s nižším obsahem energie by mohlo spotřebitele vést ke změně jejich stravovacího chování a paradoxně ke zvýšení energetického příjmu. K tomu může dojít, pokud očekávané úspory energie připisované náhradě energeticky zředěného produktu jsou větší než jakákoli následná shovívavost racionalizovaná předchozími úsporami. To může platit i tehdy, pokud informace o snížení energie vedou k mylnému přesvědčení, že takové produkty mohou být přidány do stravy bez následků. Názory na energetický obsah potravin mohou mít na hlad silnější účinky, než je jejich skutečná energetická hodnota (Wooley et al. 1972).

3.2.3 Syntetická sladidla a jejich potenciaální karcinogenita

Dnes má mnoho lidí při používání umělých sladidel smíšené pocity, protože si s těmito látkami spojují zprávy o možných rizicích vzniku nádorového onemocnění. Zejména v 80. letech 20. století, kdy byla řada sladidel nově syntetizována a uvedena na trh s potravinami, veřejný tisk informoval o zdánlivých karcinogenních účincích sladidel. Zpravodajské články často postrádaly základní vědecké zázemí nebo byly nepozorně zkoumány a přispívaly k veřejné nejistotě (Weihrauch & Diehl 2008).

Sacharin je nejstarší chemická náhražka cukru a nejlépe prozkoumaná ze všech sladidel (Fukushima et al. 1983). Jsou k dispozici studie ze starších dob (Whysner & Williams 1996; Taylor et al. 1980; Squire 1985; Lessel 1970), které byly základem pro další novější studie (Cohen et al. 2008). Ve studii z roku 1996 byly použity krysy, které jsou často infikovány parazitem močového měchýře *Trichosomoides crassicauda*, a proto jsou náchylné k sacharinem indukované proliferaci buněk močového měchýře (Whysner & Williams 1996). Byla provedena „dvougenerační“ studie krměním rodiče (F₀) a následující generace (F₁) sacharinem. V této studii bylo možné trvale prokázat zvýšené riziko karcinomu močového měchýře u generace F₁. Taylor et al. ukázali, že zejména u samců potkanů, se vyvinuly nádory močového měchýře až u 30 % všech zvířat při dávce 7,5 % sacharinu v jejich stravě (Taylor et al. 1980). Pozdější pokus, největší s 2500 krysami F₁ generace zjistili, že riziko karcinomu močového měchýře se zvyšuje s koncentrací sacharinu o 4 %. Kvůli těmto výsledkům byl sacharin v Kanadě zakázán. V USA musí být od roku 1981 produkty obsahující sacharin označeny varováním, že sacharin může způsobit karcinom u laboratorních zvířat (Squire 1985). Chronickou/karcinogenní biologickou zkoušku provedl Lessel v roce 1970. V této studii byly použity skupiny 20 samců a 20 samic potkanů, kterým byla podávána strava obsahující 0,005, 0,05, 0,5 nebo 5% sacharinu po dobu 2 let. Mortalita byla vyšší ve skupině s 5 % sacharinem.

Čtyři samci a jedna samice potkana v 5% skupině měli kameny v močovém měchýři a další samec měl ledvinové kameny (Lessel 1970). Nedávný výzkum se také soustředil na pochopení mechanismu spojení sacharinu a zvýšenou tvorbou nádorů u samců potkanů. Tato studie ukázala, že tento jev je výsledkem sledu událostí, které začínají podáním vysokých dávek sacharinu sodného. To vede k vytvoření prostředí v moči, které je příznivé pro vznik sraženiny obsahující fosforečnan vápenatý, který je cytotoxický pro urotel potkana. To následně vede k regenerativní hyperplazii, která přetrvává po celý život zvířete. Pokud podávání sacharinu sodného pokračuje, vede to k tvorbě nádorů močového měchýře (Cohen et al. 2008). Takayama et al. v roce 1998 publikoval dlouhodobou studii na 20 opicích tří druhů, které byly léčeny sodnou solí sacharinu (25 mg ve stravě/kg denně po dobu 5 dnů v týdnu) po dobu až 24 let. Během posledních 2 let jejich života byla od vybraných léčených a kontrolních zvířat odebírána moč a hodnocena na různé chemické vlastnosti moči a na přítomnost kamenů, mikrokrystalurie a sraženiny. U žádného ze zvířat se nevyvinul karcinom močového měchýře nebo uroteliální proliferace (Takayama et al. 1998). Studie byla kritizována pro malý počet opic a pro relativně nízkou dávku sacharinu, která odpovídá denní spotřebě dietní sody 1,5 l u 70kg osoby (Jacobson et al. 1998). Armstrong a Doll analyzovali 19 709 úmrtních listů z Velké Británie v letech 1966 až 1972 a porovnávali úmrtnost na karcinom močového měchýře mezi diabetiky, kteří častěji používali umělá sladidla, a nediabetiky. Mezi skupinami nenašli žádné významné rozdíly (Armstrong & Doll 1975).

Cyklamáty byly zakázány jako složky potravin, protože bylo prokázáno, že směs cyklamátů způsobuje karcinom u laboratorních potkanů. Hlavní obavou bylo, že by mohly být toxické pro některé jedince, kteří zřejmě metabolizují cyklamát na cyklohexylamin (Das et al. 2016). Cyklamát se přeměňuje na metabolit, cyklohexylamin, o kterém se uvádí, že je spíše toxický (Renwick 1986). Cyklohexylamin byl v jedné studii podáván orální sondou samcům potkanů (200 mg/kg/den) a samcům bíglů (250 mg/kg/den) po dobu 9 týdnů. Následně byla některá z těchto zvířat udržována bez dávky po dobu 13 týdnů, aby se vyhodnotilo zotavení. Cyklohexamin nepříznivě ovlivnil přírůstek tělesné hmotnosti a spotřebu potravy u obou druhů. Kvantitativní hodnocení testikulární spermatogeneze ukázalo, že podávání cyklohexaminu snížilo počty pachytenových spermatocytů a časných i pozdních spermatid u obou druhů. Tyto účinky byly zjevně reverzibilní u psů, ale ne u potkanů (James et al. 1981). Takayama et al. provedli dlouhodobou studii toxicity s cyklamátem u subhumánních primátů. V cyklamátové skupině tři zvířata vykazovala malignity, zatímco u kontrol nebylo nalezeno žádné. Nádorová stadia a histologie karcinomů byly metastatický adenokarcinom tlustého střeva (500 mg/kg), metastatický hepatocelulární karcinom (500 mg/kg) a lokální dobře diferencovaný papilární adenokarcinom prostaty (100 mg/kg). Kromě toho byly v léčené skupině nalezeny tři benigní nádory, adenom štítné žlázy a dva myomy dělohy, zatímco kontrolní skupina zůstala bez nádorů. Autoři dospěli k závěru, že neexistuje žádný důkaz pro karcinogenitu cyklamátu sodného, protože nádory v léčených skupinách měly různou histologii a nádory se vyskytovaly v míře často pozorované u opic (Takayama et al. 2000).

Aspartam vstoupil na trh v roce 1981 jako třetí umělé sladidlo a nevzniklo žádné podezření ohledně karcinogenity (Weihrauch & Diehl 2008). Olney et al. předpokládali, že rostoucí počet mozkových nádorů u lidí od roku 1980 by mohl být vysvětlen zavedením aspartamu. Svou hypotézu podpořili studií FDA na 320 kryších Sprague-Dawley. U dvanácti potkanů se vyvinuly zhoubné nádory mozku poté, co dostávaly krmivo obsahující aspartam

po dobu 2 let (Olney et al. 1996). V úvodníku Ross ukázal slabiny studie Olney. Vysvětlil, že Olney et al. spojili dvě události, které se náhodně vyskytly během zhruba stejného časového období: nárůst mozkových nádorů a zavedení aspartamu. Tato korelace není v epidemiologii přípustná a nazývá se „ekologický omyl“. Nebyly dostupné žádné informace o tom, zda jedinci, u kterých se vyvinul mozkový nádor, konzumovali aspartam (Ross 1998). U dětí s mozkovými nádory byla skutečně provedena kontrolní studie konzumace aspartamu. Studijní skupina porovnávala 56 pacientů s 94 kontrolami z hlediska užívání aspartamu a dalších známých a podezřelých rizikových faktorů, jako je konzumace vitaminů u matek, příjem uzeného masa, pasivní kouření, rentgenové záření a rodinná anamnéza karcinomu mozku. Nepozorovali žádné zvýšené riziko mozkového nádoru u dětí v důsledku konzumace aspartamu matkou během těhotenství, ani nezjistili zvýšené riziko v žádném trimestru těhotenství nebo během kojení (Gurney et al. 1997).

U acesulfamu-k byla zjištěna nízká akutní orální toxicita, proto ho lze považovat za prakticky netoxický. Smrtelná dávka (LD50) byla perorálně stanovena na 6,9-8,0 g/kg tělesné hmotnosti. Nitrobřišní LD50 je 2,2 g/kg tělesné hmotnosti. Subchronické toxické účinky byly zkoumány v 90denní studii na potkanech. Zvířatům byly podávány koncentrace 0-10 % acesulfamu K v potravě. Potenciální karcinogenita a chronická toxicita byly studovány na potkanech, kterým bylo podáváno až 3 % acesulfamu K ve stravě. Studie karcinogenity byla provedena u myši, kterým byly podávány koncentrace až 3 % acesulfamu K a chronické toxické účinky acesulfamu K byly studovány u psů plemene bígl po dobu 2 let. Sladidlo nemělo žádný vliv na přežití, průměrnou tělesnou hmotnost nebo spotřebu krmiva. Byl učiněn závěr, že nedošlo k žádné karcinogenní aktivitě, které by byly přisuzovány acesulfamu K (O'Brien-Nabors 2012).

Bezpečnost neotamu byla stanovena v studiích na potkanech, myších a psech. Neotam byl ve všech studiích dobře snášen a byl bez nežádoucích účinků, a to i při velmi vysokých dávkách (3000 mg/kg/den u potkanů, 8000 mg/kg/den u myši a 1200 mg/kg/den u psů). Nebyla zaznamenána žádná úmrtnost a nedošlo k žádným změnám vzhledu, chování ani jiných parametrů (O'Brien-Nabors 2012). Provedená studie u sukralosy ukazuje, že je bezpečná pro použití během těhotenství a od početí a po celý život. Studie na potkanech a nevedly k žádným důkazům toxicity nebo zvýšenému výskytu, typu nebo nástupu nádorů s příjmem stokrát vyšším, než je odhadované maximum expozice člověka (Mann et al. 2000). Další sladidlo, neohesperidin DC, byl ověřen na mutagenitu v Amesově testu, kde bylo zjištěno, že není mutagenní, bez ohledu na to, který z různých testovacích kmenů salmonel je použit. U myši nezvyšoval normální frekvenci mikrojaderných polychromatických erytrocytů v kostní dřeni (MacGregor 1979). Ani advantam nevykazoval žádné známky mutagenní aktivity ve zkoušce v Amesově testu provedené s testovacími kmeny. Schopnost advantamu indukovat mutace byla zkoumána *in vitro* na myších lymfomech. Bylo zjištěno, že advantam neprokázal mutagenní účinky. Genotoxický potenciál advantamu byl zkoumán *in vivo* na základě jeho schopnosti vyvolat tvorbu mikrojader v buňkách kostní dřeni myši. Nebyl nalezen žádný genotoxický potenciál v mikrojaderných buňkách myši v dávkách 2000 mg/kg tělesné hmotnosti. Výsledky této studie naznačují, že advantam není mutagenní ani genotoxický (Otabe et al. 2011).

Případová-kontrolní studie byla publikována Sturgeonem et al. s 1860 pacienty s karcinomem močového měchýře a 3934 kontrolami. Zkoumali různé faktory, mezi které

patřilo kouření, infekce močových cest, konzumace kávy, anamnéza cystolitiázy a genetická predispozice pro riziko vyvolání karcinomu močového měchýře. Spotřeba umělých sladidel byla klasifikována jako „nízká“ (<1680 mg denně) nebo „těžká“ (>1680 mg denně). Riziko karcinomu močového měchýře nebylo spojeno s nízkým užíváním sladidel u 966 pacientů a 3410 kontrol. Velká konzumace sladidel (31 pacientů, 78 kontrol) vedla k signifikantně zvýšenému relativnímu riziku. Také vysoká spotřeba kávy > 50 šálků za týden byla spojena s relativním rizikem, a proto byla srovnatelná s těžkým používáním umělých sladidel nebo s jednou až dvěma infekcemi močových cest v anamnéze. Autoři zkoumali histologii karcinomu močového měchýře (Sturgeon et al. 1994)

3.2.4 Syntetická sladidla a jejich potencionální toxicita

Existuje poptávka po rychlých a jednoduchých přístupech, které poskytnou hodnocení toxicity umělých sladidel. Pokrok v oblasti genetického inženýrství umožňuje nejen „ušítí“ mikroorganismů na míru pro určení identity cílového analytu, ale také umožňuje sledování biologické aktivity těchto chemikálií analýzou různých buněčných odpovědí (Eltzov et al. 2008). Relativní toxicita umělých sladidel schválených FDA (aspartam, sukralosa, sacharin, neotam, advantam a acesulfam-k) byla testována pomocí tří různých kmenů *Escherichia coli* (Eltzov et al. 2010). Logika této metody spočívá v tom, že během luminiscenční aktivace se promotory spojí s reportérovými geny lux a nejenže ukáží možné toxické účinky umělých sladidel, ale také vytvoří specifický vzor. Ze všech testovaných umělých sladidel pouze sukralosa a neotam inhibovaly bioluminiscenční reakce bioreportérských bakterií. Neotam snižoval světelnou odezvu pouze u jednoho kmene, zatímco sukralosa ji inhibovala u všech testovaných kmenů. Navíc u sukralosy byl tento inhibiční účinek pozorován nejen u luminiscence, ale také u bakteriálního růstu (Harpaz et al. 2018). Výzkum *in vitro* prováděný na lidských jaterních buňkách umožnil zjistit, že sukralosa reaguje s redukováným vitamínem B12, tyto reakce byly považovány za příčinu metabolismus tohoto vitamínu (Eriksson et al. 2014). Studie toxikologie prokázala, že neotam nebyl mutagenní v šesti bakteriálních kmenech v Amesově testu. Test byl prováděn s použitím neotamu i bez něj a nebyla prokázána žádná mutagenní aktivita v myším lymfomu. U buněk vaječníků čínského křečka nebyly zjištěny žádné chromozomové aberace (O'Brien-Nabors 2012).

Přehled Arnolda (1984) poskytl informace o dvougeneračních sacharinových biologických zkouškách. Tyto studie jasně prokázaly, že pokud byli potkani vystaveni stravě obsahující 5% nebo 7,5% sacharin, od doby početí až do smrti. Bylo zjištěno, že sacharin nebyl metabolizován, je nukleofilní a neváže se na DNA (Arnold 1984). V roce 1994 byla publikována případová studie hepatotoxicity sacharinu. U pacienta byly zjištěny zvýšené sérové koncentrace jaterních enzymů. Potvrdila patogenezi jaterního poškození (Negro et al. 1994).

Aspartam při vysokých dávkách u hlodavců způsoboval neurotoxické účinky. V těle se částečně rozkládá na methanol, který je nebezpečný převážně pro těhotné, kojící ženy a děti. FDA neprokázali zvýšené hodnoty methanolu v krvi po požití aspartamu u pokusných jedinců (Vrbová 2001). Zdaleka je aspartam nejkontroverznějším umělým sladidlem, kvůli své potenciální toxicitě. Výzkum Soffrittiho et al. v roce 2007 přináší důkazy o toxicitě. U samců potkanů byl zjištěn zvýšený výskyt lymfomů a leukemií (Soffritti et al. 2007). Blumenthal et al. uvedli případovou studii, v níž ženy prodělaly migrénu při žvýkání žvýkačky

s přídavkem aspartamu. Po ukončení užívání výrobku se migrény zmírnily (Blumenthal & Vance 1997). Kromě toho zpráva o případu z roku 2007 odhalila 4 osoby s trombocytopenií, která byla přičítána výrobkům obsahující aspartam (Roberts 2007). Bylo prokázáno, že když byl aspartam přidáváný do pitné vody po dobu 2 měsíců, vedl k poškození jater potkanů. V důsledku akumulace různých lipidů při oxidačním stresu (Lebda et al. 2017). Studie cytogenetiky acesulfamu-k ukázala, že při vyšších dávkách podávaným potkanům, byl acesulfam-k klastogenní a genotoxický. Jejich výsledky tedy jednoznačně ukazují, že v závislosti na dávce, acesulfam-k interaguje s DNA a způsobuje genetické poškození. Dávky schopné vyvolat poškození jsou však výrazně vyšší než ADI (Mukherjee & Chakrabarti 1997).

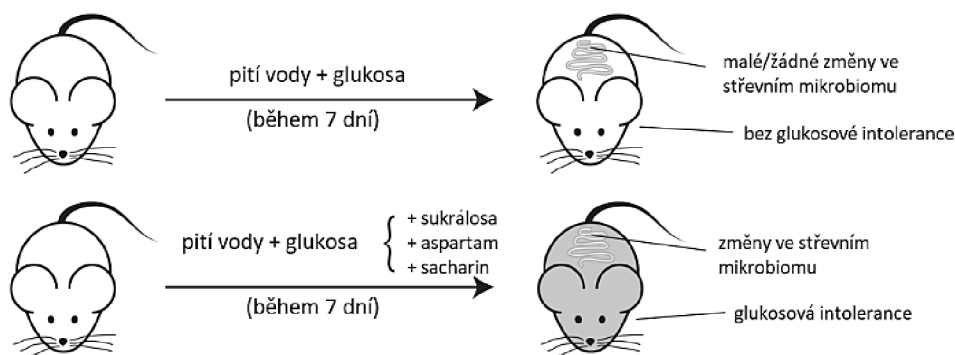
Cyklohexylamin je podstatně toxicitější než cyklamát a jeho toxicita omezuje použití sladidla. Protože studie toxicity s cyklohexylaminem byly důkladně přezkoumány v oblasti testikulární atrofie a kardiovaskulární účinky (Bopp et al. 1986). Toxikologická studie prokázala, že varlata potkanů jsou orgány nejcitlivější na působení toxinů a tento účinek byl základem pro stanovení ADI pro cyklamát. Výsledky tří 90denních studií na potkanech, kterým byl podáván cyklohexylamin v potravě, ukázaly, že varlata nebyla nepříznivě ovlivněna při koncentraci 0,2 % (přibližně 100 mg/kg/den) a nižších, ale při koncentracích 0,6 % (300 mg/kg/den a více) došlo k atrofii varlat, která je charakterizována snížením hmotnosti orgánů, snížení spermatogeneze a degenerací tubulárního epitelu (Mason & Thompson 1977). Další významnou otázkou ohledně bezpečnosti cyklohexylaminu je jeho možný vliv na krevní tlak. Cyklohexylamin je nepřímo působící sympatomimetikum, podobně jako tyramin, ale více než 100krát méně účinný než tyramin (Bopp et al. 1986). Intravenózní podání cyklohexylaminu anestetizovaným zvířatům způsobuje vazokonstrikci a zvyšuje krevní tlak i srdeční frekvenci. Navzdory těmto akutním účinkům nebylo zvýšení krevního tlaku pozorováno u subchronických nebo chronických studiích toxicity s perorálně podávaným cyklohexylaminem u potkanů, a to ani při vysokých dávkách (0,4-1 % v potravě nebo přibližně 200-400 mg/kg/den) (Schmähl 1973). V letech 1985-1986 byla provedena podrobná studie subchronické perorální toxicity neohesperidinu DC u potkanů. Byla provedena v Institutu toxikologie a výživy TNO-CIVO v Nizozemsku. Neohesperidin DC byl podáván skupinám 20 samců a 20 samic potkanů kmene Wistar v dávkách 0 %, 0,2 %, 1,0 % a 5,0 % po dobu 91 dnů. Pouze při 5% úrovni se projeví účinky související s léčbou, tj. okrajové změny tělesné hmotnosti a množství potravy. Tyto jevy byly vyhodnoceny jako málo toxikologicky významné, pokud vůbec nějaké. Nevykazovaly žádné oftalmoskopické, hematologické nebo histopatologické změny (Lina et al. 1990). V další studii byla embryotoxicita/teratogenita neohesperidinu DC zkoumána u potkanů rodu Wistar. Neohesperidin DC byl podáván v koncentracích 0 %, 1,25 %, 2,5 % nebo 5 % skupinám 28 spářených samic potkanů od 0. do 21. dne březosti. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky neohesperidinu DC, ani při nejvyšší testované dávce, při které potkani zkonzumovali přibližně 3,3 g/kg/den (Waalkens-Berendsen et al. 2004).

3.2.5 Vliv syntetických sladidel na střevní mikrobiom

Většina umělých sladidel je z těla savce vylučována v nezměněné podobě, a proto je považována za metabolicky inertní (Roberts et al. 2000). Mikrobiom, hustý a rozmanitý

mikrobiální ekosystém, obývá naše tělo od narození až do smrti a je spojován s mnoha fyziologickými rolemi a indukcí náchylnosti k mnoha patofyziologickým stavům (Clemente et al. 2012). Bylo zjištěno, že odlišné složení a funkce mikrobiomu mají kauzální roli v přírůstku hmotnosti u myši (Ridaura et al. 2013) a lidí (Turnbaugh et al. 2006) a spojené se sklonem k diabetu 2. typu (Qin et al. 2012).

První zpráva o interakcích umělých sladidel s mikrobiomem od Andersona a Kirklanda pochází z počátku 80. let 20. století, ještě před adekvátní dostupností technik sekvenování DNA. V této zprávě bylo prokázáno, že sacharin mění poměr aerobů k anaerobům v mikrobiomu potkanů (Anderson & Kirkland 1980). Pozdější studie Schiffmana et al., kde použili kultivační techniky k charakterizaci účinků umělých sladidel na některé komenzální střevní mikroby a naznačovali, že spotřeba sukralosy byla spojena s nedostatečným zastoupením několika komenzálních členů krysího mikrobiomu (Abou-Donia et al. 2008). Suez et al. zahájili doplněním pitné vody myši o vysoké dávky komerčních přípravků sacharinu, sukralosy nebo aspartamu (obr. 13). Překvapivě po 11 týdnech expozice každá ze skupin myši konzumujících sladidla nezávisle vykazovala výraznou intoleranci glukosy ve srovnání s různými kontrolami, včetně myši konzumujících vodu, sacharosu nebo glukosu. Zdá se, že fenotyp souvisí s mikrobiomem, protože 2 různé režimy antibiotik, zaměřené na grampozitivní nebo gramnegativní bakterie, zrušily intoleranci glukosy vyvolanou sladidly (Suez et al. 2014).



Obrázek 13 Změna střevního mikrobiomu u myši po požití umělého sladidla (upraveno dle Suez et al. 2014)

V souladu s experimenty s antibiotiky sekvenování další generace mikrobiomu ukázalo, že myši pijící sacharin měly odlišné složení než kontroly. Tento odlišný mikrobiom byl charakterizován obohacením taxonů patřících do rodu *Bacteroides* nebo řádu *Clostridiales* s nedostatečným zastoupením *Lactobacilli* a dalších členů rodu *Clostridiales*. Několik bakteriálních taxonů, které se změnilo po konzumaci sacharinu, bylo dříve spojeno s diabetem 2. typu u lidí (Qin et al. 2012). Zatímco změny mikrobiomu mohou přímo souviset s intolerancí glukosy, mohou být také „pasažérským“ efektem spotřeby umělých sladidel, bez ohledu na fenotyp. Abychom stanovili kauzalitu, transplantovali jsme fekální mikrobiomy z myši pijících čistý nebo komerční sacharin do bezmikrobních myši. Za těchto podmínek „bez hostitele“ sacharin změnil složení mikrobiomu, což po transplantaci bezmikrobním myším

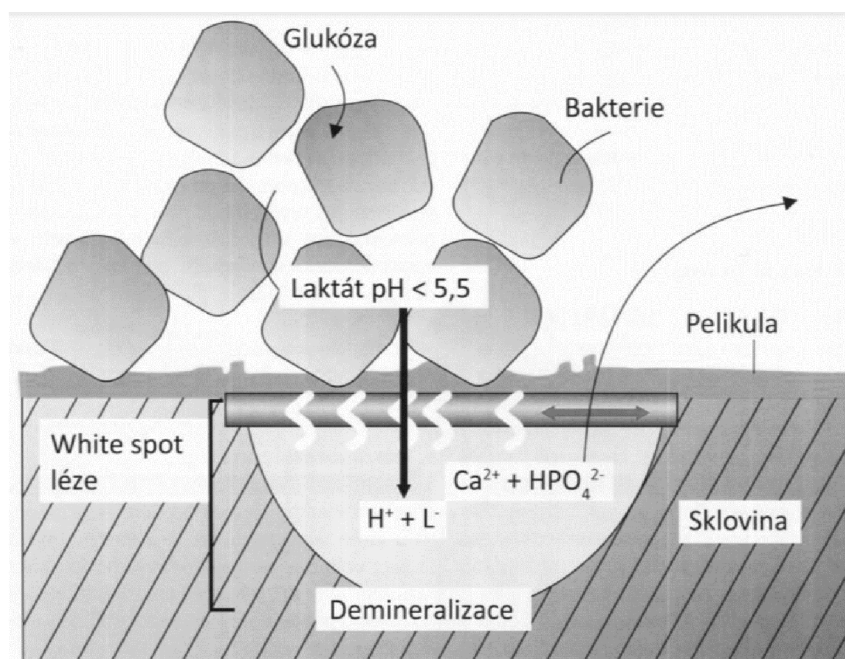
vyvolalo intoleranci glukosy (Suez et al. 2015). V případě umělých sladidel lze uvažovat o přímém účinku, při kterém se daří bakteriím, které mohou metabolizovat sladidla jako zdroj energie, zatímco jiné mohou zažívat toxicitu. Takový přímý účinek je skutečně pravděpodobný v případě sacharinu a sukralosy, protože obě z velké části nejsou metabolizovány tělem hostitele (Clemente et al. 2012).

Účinky acesulfamu K nebyly spojeny s funkční schopností střevních mikrobů (Frankenfeld et al. 2015). Studie na myších, které dostávaly destilovanou vodu a 15 mg acesulfamu K/kg, ukázala, že celkový počet bakterií *Firmicutes*, *Bacteroidetes* a několik dalších rodů, byl mezi těmito 2 skupinami podobný, což prokázalo, že konzumace acesulfamu-K měla jen malý vliv na střevní mikrobiom u myši (Uebanso et al. 2017). Naproti tomu Bian et al. zjistili opak. Konzumace acesulfamu-K po dobu 4 týdnů narušila střevní mikrobiom myši. *Bakteroidy* byly vysoce zvýšené u samic myši léčených acesulfamem-K a došlo také k významným změnám v populacích *Anaerostipes* a *Sutterella*. Naopak u samic myši léčba acesulfamem-K snížila relativní množství *Lactobacillus* a *Clostridium*. Tyto změny v populacích střevního mikrobiomu po konzumaci acesulfamu-K naznačují, že účinky jsou specifické pro pohlaví (Bian et al. 2017). Hlavní důvod těchto protichůdných výsledků pravděpodobně souvisí s dávkou acesulfamu K podávanou v každé studii. V první studii byla použita dávka 15 mg acesulfamu-k/kg (Uebanso et al. 2017) a ve druhé studii byla použita dávka 37,5 mg acesulfamu-k/kg (Bian et al. 2017).

Pokud je nám známo, neexistují žádné údaje o potenciálních vlivech aspartamu na lidský střevní mikrobiom. Je těžké pochopit, jak aspartam ovlivňuje střevní mikrobiom, protože toto sladidlo je rychle hydrolyzováno v tenkém střevě. Ve skutečnosti ani při požití velmi vysokých dávek aspartamu (>200 mg/kg) se v krvi nenachází žádný aspartam kvůli jeho rychlému rozkladu (Magnuson et al. 2007). Při požití se aspartam rozkládá na zbytkové složky, včetně kyseliny asparagové, fenylalaninu a metanolu, které se snadno vstřebávají, takže se nedostanou do tlustého střeva (Magnuson et al. 2016). Neotam ani advantam nebyly hodnoceny u zvířat ani u lidí, protože ke slazení potravin jsou zapotřebí pouze stopová množství advantamu nebo neotamu. Množství metanolu získaného střevní hydrolýzou neotamu je mnohem nižší než v běžných potravinách, proto je nepravděpodobné, že by neotam nebo advantam měly nějaký vliv na střevní mikrobiom (Ruiz-Ojeda et al. 2019). První nález změn střevního mikrobiomu způsobených cyklamátem byl popsán ve studii Drasara et al. Autoři pozorovali, že ke konverzi cyklamátu na cyklohexylamin u potkanů nedochází ani po parenterálním podání cyklamátu, ani po inkubaci cyklamátu s přípravky z jater, sleziny, ledvin nebo krve. Hlavní hypotézou bylo, že k tvorbě cyklohexylaminu dochází výhradně ve střevě jako výsledek metabolismu mikroorganismů (Drasar et al. 1972). V roce 1985 Mallett et al. testovali metabolickou adaptaci cyklamátu na střevní mikrobiom potkana udržované *in vitro* v anaerobním kultivačním systému. Zjistili maximální tvorbu cykloheximidu po 8 týdnech a zvýšené hladiny sulfamatázové aktivity ve fekálním obsahu. Autoři nenalezli žádné taxonomické změny ve fekální mikrobiotě kultivované v systému *in vitro* po podání cyklamátu (Mallett et al. 1985).

3.2.6 Syntetická sladidla a zubní kaz

Strava hraje hlavní roli ve zdraví zubů. Nadbytek cukru ve stravě oslabuje imunitní systém a vytváří kyselé prostředí, tím trpí orální zdraví. Většina ústních bakterií je benigních, ale když cukr vstoupí na scénu, vyživuje destruktivní kmeny a umožňuje jim množit se. Parodontální onemocnění je v podstatě způsobeno bakteriemi (Gupta et al. 2012). Hlavní výhodou nízkokalorických sladidel je udržování dobré ústní hygieny (Grenby 1991). I když si zuby nelze čistit po každém jídle, nízkokalorická sladidla nezpůsobí zubní kaz. Je to proto, že nejsou fermentovány na škodlivé kyseliny ústními bakteriemi. Za neutrálních podmínek je zubní sklovina velmi odolná. Všechny sacharidy, které lze rozložit, jsou však fermentovány na kyseliny bakteriemi v plaku, který se přirozeně tvoří v ústech (obr. 14) (Swithers & Davidson 2008). Protože nízkokalorická sladidla neobsahují fermentovatelné sacharidy, nepříspěvají k produkci kyselin ústními bakteriemi. Nízkokalorická sladidla se ve skutečnosti používají také ke zlepšení chuti produktů pro dentální a ústní hygienu, čímž přispívají k prevenci zubního kazu. Je dobře známo, že zubní pasty a ústní vody s příjemnou chutí jsou zejména dětmi používány důsledněji a častěji než výrobky s "lékařskou" chutí (Gupta et al. 2012).



Obrázek 14 Schéma vzniku zubního kazu (Minčík et al. 2014)

Účelem studie bylo porovnat účinky sukralosy v ledovém čaji (samotné nebo ve směsi s maltodextrinem nebo s maltodextrinem/dextrosou) na pH plaku se sacharosou v ledovém čaji. Lze učinit závěr, že sukralosa samotná nebo v kombinaci s maltodextrinem nebo s maltodextrinem/dextrosou je výrazně méně acidogenní než sacharosa, pokud je použita jako sladidlo v ledovém čaji (Meyerowitz et al. 1996). To potvrzuje i studie, kde bylo cílem porovnat účinek oplachování vodným roztokem sukralosy na pH plaku s účinkem oplachování vodným roztokem sacharosy. Průměrné delta pH (rozdíl mezi klidovým a minimálním pH) pro oplachování sukralosou (0,45) bylo významně nižší ve srovnání s oplachy sacharosou (1,69) (Steinberg et al. 1995).

4 Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo sestavit souhrnný přehled syntetických sladidel používaných v potravinách a zjistit potenciální rizika způsobená jejich konzumací.

Vzhledem k současnému nárůstu diabetu a obezity lze předpokládat, že lidé vyhledávají náhražky cukru, dokonce se diabetikům doporučuje sladit syntetickými sladidly. Důležité je kontrolovat denní příjem jednotlivých sladidel a nepřekračovat ho, to platí zejména pro diabetiky a lidi s vyšší tělesnou hmotností. Avšak v několika studiích bylo potvrzeno, že lidé konzumující vysoké množství sladidel v potravinách, mají vysoké riziko vzniku diabetu. Dále bylo zjištěno, že lidé používající náhražky cukru měli vyšší insulinovou rezistenci, ve srovnání s lidmi, kteří je nekonzumovali, s tím souvisí i zvýšená postprandiální glykemická odpověď. Vyšší konzumace sladidel bývá rovněž spojována s obezitou. Bylo objeveno, že obézní lidé často konzumují nekalorická sladidla, kvůli tomu, že je nemusí zaznamenávat do svého dietního plánu a používají je s cílem zhubnout. Naopak se někteří domnívají, že syntetická sladidla stimulují receptory sladké chuti a tím vyvolávají větší chuť k jídlu. Některé studie i připouští fakt, že nárůst obezity souvisí se zavedením těchto sladidel. Tyto tvrzení ale nemusí platit pro všechna syntetická sladidla. Například u aspartamu bylo zjištěno, že tlumí chuť k jídlu. S přírůstkem hmotnosti je spojena i funkce střevního mikrobiomu, kdy některá sladidla způsobují jeho změnu a tím vytvářejí intoleranci na glukosu. To platí například u sacharinu a sukralosy, protože nejsou metabolizovány tělem hostitele. Zatímco u aspartamu ani neotamu, nebylo zjištěno, že by měli nějaký vliv na střevní mikrobiom. Dále byla v rozsáhlých studiích zkoumána potencionální karcinogenita a toxicita jednotlivých sladidel. U sacharinu bylo zjištěno zvýšené riziko nádorového onemocnění močového měchýře u potkanů, avšak pouze při vyšších dávkách. Naopak u opic nebyl nalezen žádný výskyt nádorového onemocnění. Karcinogenita u lidí nebyla dostatečně prokázána, protože se jednalo vždy o studie na zvířatech. To platí také o toxicitě, která byla hodnocena též pouze u zvířat a byla prokázána jen při vysokých dávkách. Díky tomuto mohla být stanovena hodnota ADI, která je bezpečná pro spotřebitele. Pozitivní vlastností sladidel je, že nepřispívají ke vzniku zubního kazu a to kvůli tomu, protože neobsahují fermentované sacharidy, které tvoří škodlivé kyseliny ústními bakteriemi.

Závěrem bych chtěla říct, že by tato rizika měla být více prozkoumána. Lidé by měli být více informováni o složení a nutričním označením potravin, protože ve většině případech ani nevědí, že nějaké sladidlo zkonsumovali. Doporučovala bych, hlavně diabetikům a lidem trpící obezitou, aby nepřekračovali bezpečnou hodnotu denního příjmu sladidel (ADI) a celkově se vyhýbali sladkému.

5 Literatura

1. Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. 2008. Splenda Alters Gut Microflora and Increases Intestinal P-Glycoprotein and Cytochrome P-450 in Male Rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* **71**:1415–1429.
2. Anderson GH, Foreyt J, Sigman-Grant M, Allison DB. 2012. The Use of Low-Calorie Sweeteners by Adults: Impact on Weight Management. *The Journal of Nutrition* **142**:1163–1169.
3. Anderson RL, Kirkland JJ. 1980. The effect of sodium saccharin in the diet on caecal microflora. *Food and Cosmetics Toxicology* **18**:353–355.
4. Armstrong B, Doll R. 1975. Bladder cancer mortality in diabetics in relation to saccharin consumption and smoking habits. *Journal of Epidemiology & Community Health* **29**:73–81.
5. Arnold DL. 1984. Toxicology of Saccharin. *Toxicological Sciences* **4**:674–685.
6. Audrieth LF, Sveda M. 1944. Preparation and properties of some N-substituted sulfamic acids. *The Journal of Organic Chemistry* **09**:89–101.
7. Avena NM, Rada P, Hoebel BG. 2008. Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **32**:20–39.
8. Azad MB, Sharma AK, De Souza RJ, Dolinsky VW, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Subbarao P, Lefebvre DL, Sears MR. 2016. Association Between Artificially Sweetened Beverage Consumption During Pregnancy and Infant Body Mass Index. *JAMA Pediatrics* **170**:662–670.
9. Bailey CJ, Day C, Knapper JME, Turner SL, Flatt P. 1997. Antihyperglycaemic effect of saccharin in diabetic ob/ob mice. *British Journal of Pharmacology* **120**:74–78.
10. Baird IM, Shephard NW, Merritt RJ, Hildick-Smith G. 2000. Repeated dose study of sucralose tolerance in human subjects. *Food and Chemical Toxicology* **38**:123–129.
11. Bassoli A, Merlini L. 2003. Sweeteners – Intensive. *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* 5688-5695.

12. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. 2017. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *Plos One* (e0178426). DOI: 10.1371/journal.pone.0178426.
13. Blackburn GL. 1999. Sweeteners and Weight Control. *Low-Calories Sweeteners: Present and Future* 77–87.
14. Blumenthal HJ, Vance DA. 1997. Chewing Gum Headaches. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* **37**:665–666.
15. Bopp BA, Sonders RC, Kesterson JW, Renwick AG. 1986. Toxicological aspects of cyclamate and cyclohexylamine. *Critical Reviews in Toxicology* **16**:213–306.
16. Borges MC, Louzada ML, de Sá TH, Lavery AA, Parra DC, Garzillo JMF, Monteiro CA, Millett C. 2017. Artificially Sweetened Beverages and the Response to the Global Obesity Crisis. *PLoS Medicine* (e1002195). DOI: 10.1371/journal.pmed.1002195.
17. Cabral TM, Pereira MGB, Falchione AEZ, Sá DAR, Correa L, Fernandes D da M, Sá LBPC, Arbex AK. 2018. Artificial Sweeteners as a Cause of Obesity: Weight Gain Mechanisms and Current Evidence. *Health* **10**:700–717.
18. Carlson J, Page A. 2016. Aspartame: An Investigation of the Use of Artificial Sweeteners. *Journal of Health Disparities Research and Practice*.
19. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. 2012. The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell* **148**:1258–1270.
20. Cohen SM, Arnold LL, Emerson JL. 2008. Safety of saccharin. *Agro Food Industry Hi-Tech* **19**:24–28.
21. Cui M, Jiang P, Maillet E, Max M, Margolskee R, Osman R. 2006. The Heterodimeric Sweet Taste Receptor has Multiple Potential Ligand Binding Sites. *Current Pharmaceutical Design* **12**:4591–4600.
22. ČSD (Česká diabetologická společnost). 2012. Doporučený postup dietní léčby pacientů s diabetem. *Diabetologie* **4**:235-242.

23. ČSÚ (Český statistický úřad). 2017. JAK JSOU NA TOM ČEŠI S CHUDOBOU, OBEZITOU ČI SPORTOVÁNÍM? Available from <https://www.czso.cz/csu/stoletistatistiky/jak-jsou-na-tom-cesi-s-chudobou-obezitou-ci-sportovanim>.
24. ČSÚ (Český statistický úřad). 2020. Spotřeba potravin a nealkoholických nápojů (na obyvatele za rok) (online tabulka). Available from <https://www.czso.cz/documents/10180/143060175/2701392101.pdf/2ce49a95-08ea-47c0-92b2-e5db7c812165?version=1>.
25. Das A, Chakraborty R. 2016. Sweeteners: Classification, Sensory and Health Effects. *Encyclopedia of Food and Health* 234–240.
26. Davidson TL, Martin AA, Clark K, Swithers SE. 2011. Intake of High-Intensity Sweeteners Alters the Ability of Sweet Taste to Signal Caloric Consequences: Implications for the Learned Control of Energy and Body Weight Regulation. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* **64**:1430–1441.
27. Devitt L, Daneman D, Buccino J. 2004. Assessment of Intakes of Artificial Sweeteners in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *Canadian Journal of Diabetes* **28**.
28. Dewinter L, Casteels K, Corthouts K, van de Kerckhove K, van der Vaerent K, Vanmeerbeeck K, Matthys C. 2015. Dietary intake of non-nutritive sweeteners in type 1 diabetes mellitus children. *Food Additives & Contaminants: Part A* **33**:19–26.
29. Doležal M. 2009. Sladidla používaná ve farmacii a potravinářství. *Praktické Lékařství* **5**:29-31.
30. Drasar BS, Renwick AG, Williams RT. 1972. The role of the gut flora in the metabolism of cyclamate. *Biochemical Journal* **129**:881–890.
31. Eltzov E, Ben-Yosef DZ, Kushmaro A, Marks R. 2008. Detection of sub-inhibitory antibiotic concentrations via luminescent sensing bacteria and prediction of their mode of action. *Sensors and Actuators B: Chemical* **129**:685–692.
32. Eltzov E, Marks RS. 2009. Fiber-Optic Based Cell Sensors. *Whole Cell Sensing Systems I* 131–154.
33. Eriksson AK, Adolfsson-Erici M, Liewenborg B, Gorokhova E. 2014. Sucralose Induces Biochemical Responses in *Daphnia magna*. *PLoS One* (e92771). DOI: 10.1371/journal.pone.0092771.

34. Evropská komise. 1998. Zpráva o metodice sledování příjmu potravinářských přídatných látek v Evropské unii. Zpráva o vědecké spolupráci, úkol 4.2 SCOOP/INT/REPORT/2. Evropská komise Generální ředitelství III, Brusel.
35. Fagherazzi G, Gusto G, Affret A, Mancini FR, Dow C, Balkau B, Clavel-Chapelon F, Bonnet F, Boutron-Ruault MC. 2017. Chronic Consumption of Artificial Sweetener in Packets or Tablets and Type 2 Diabetes Risk: Evidence from the E3N-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Annals of Nutrition and Metabolism* **70**:51–58.
36. Fernstrom JD. 2015. Non-Nutritive Sweeteners and Obesity. *Annual Review of Food Science and Technology* **6**:119–136.
37. Frankenfeld CL, Sikaroodi M, Lamb E, Shoemaker S, Gillevet PM. 2015. High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. *Annals of Epidemiology* **25**:736-742.
38. Frisch S. 2016. Artificial Sweeteners and Weight Gain: Fighting or Feeding the Obesity Epidemic? *The Science Journal of the Lander College of Arts and Sciences*.
39. Fukushima S, Arai M, Nakanowatari J, Hibino T, Okuda M, Ito N. 1983. Differences in susceptibility to sodium saccharin among various strains of rats and other animal species. *Gan* **74**:8–20.
40. Gallus S, Scotti L, Negri E, Talamini R, Franceschi S, Montella M, Giacosa A, Dal Maso L, la Vecchia C. 2007. Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. *Annals of Oncology* **18**: 40–44.
41. Garnier-Sagne I, Leblanc JC, Verger P. 2001. Calculation of the intake of three intense sweeteners in young insulin-dependent diabetics. *Food and Chemical Toxicology* **39**:745–749.
42. Garth Fitzhugh O, Nelson AA, Frawley JP. 1951. A Comparison of the Chronic Toxicities of Synthetic Sweetening Agents. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific Ed.)* **40**:583–586.
43. Godshall MA. 2007. The expanding world of nutritive and non-nutritive sweeteners. *Sugar Journal* **69**:12–20.
44. Grenby TH. 1991. Update on low-calorie sweeteners to benefit dental health. *International Dental Journal* **41**:217–224.
45. Grice H, Goldsmith LA. 2000. Sucralose - an overview of the toxicity data. *Food and Chemical Toxicology* **38**:1–6.

46. Grotz V, Henry R, McGill J, Prince M, Shamooh H, Trout R, Pi-Sunyer X. 2004. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes (T2DM). *Journal of the American Dietetic Association* **103**:1607–1612.
47. Gupta C, Prof D, Gupta S, Goyal S. 2012. Role of Low Calorie Sweeteners in Maintaining Dental Health. *Middle East Journal of Scientific Research* **11**:342-346.
48. Gurney JG, Pogoda JM, Holly EA, Hecht SS, Preston-Martin S. 1997. Aspartame Consumption in Relation to Childhood Brain Tumor Risk: Results From a Case-Control Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **89**:1072–1074.
49. Haase L, Cerf-Ducastel B, Murphy C. 2009. Cortical activation in response to pure taste stimuli during the physiological states of hunger and satiety. *NeuroImage* **44**:1008–1021.
50. Hanin SM, Priya VV, Gayathri RGR. 2018. Awareness of health effects of aspartame among diabetic patients. *Drug Invention Today* **10**:1063–1066.
51. Harpaz D, Yeo LP, Cecchini F, Koon THP, Kushmaro A, Tok AIY, Marks RS, Eltzov E. 2018. Measuring Artificial Sweeteners Toxicity Using a Bioluminescent Bacterial Panel. *Molecules* **23**:2454.
52. Horowitz RM, Gentili B. 1963. Dihydrochalcone derivatives and their use as sweetening agents. The United States Patent and Trademark Office, USA. US 3087821 A.
53. Hough L, Khan R. 1978. Intensification of sweetness. *Trends in Biochemical* **3**:61–63.
54. Ilbäck NG, Alzin M, Jahrl S, Enghardt-Barbieri H, Busk L. 2003. Estimated intake of the artificial sweeteners acesulfame-K, aspartame, cyclamate and saccharin in a group of Swedish diabetics. *Food Additives & Contaminants* **20**:115–126.
55. Jacobson MF, Farber E, Clapp R. 1998. Re: Long-Term Feeding of Sodium Saccharin to Nonhuman Primates: Implications for Urinary Tract Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **90**:934–934.
56. James RW, Heywood R, Crook D. 1981. Testicular responses of rats and dogs to cyclohexylamine overdosage. *Food and Cosmetics Toxicology* **19**:291–296.
57. Jenner MR. 1989. Sucralose: unveiling its properties and applications. *Progress in Sweeteners*, Grenby TH 121-141.
58. Johnston CA, Stevens B, Foreyt JP. 2010. The Role of Low-calorie Sweeteners in Diabetes. *European Endocrinology* **9**:96.
59. Klescht V, Hrnčířiková I, Mandelová L. 2006. *Éčka v potravinách*. Computer Press, Brno.

60. Kroger M, Meister K, Kava R. 2006. Low-calorie Sweeteners and Other Sugar Substitutes: A Review of the Safety Issues. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **5**:35–47.
61. Lebda M A, Tohamy HG, El-Sayed YS. 2017. Long-term soft drink and aspartame intake induces hepatic damage via dysregulation of adipocytokines and alteration of the lipid profile and antioxidant status. *Nutrition Research* **41**:47–55.
62. Lessel B. 1970. Carcinogenic and teratogenic aspects of saccharin. Third International Congress, Food Science and Technology, Proceedings, Washington D.C. 764-770.
63. Lina BAR, Dreef-van der Meulen HC, Leegwater DC. 1990. Subchronic (13 - week) oral toxicity of neohesperidin dihydrochalcone in rats. *Food and Chemical Toxicology* **28**:507–513.
64. MacGregor JT. 1979. Mutagenicity studies of flavonoids *in vivo* and *in vitro*. *Toxicol Appl Pharmacol* **48**, A47.
65. Magnuson BA, Burdock GA, Doull J, Kroes RM., Marsh GM, Pariza MW, Spencer PS, Waddell WJ, Walker R, Williams GM. 2007. Aspartame: A Safety Evaluation Based on Current Use Levels, Regulations, and Toxicological and Epidemiological Studies. *Critical Reviews in Toxicology* **37**:629–727.
66. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. 2016. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutrition Reviews* **74**:670–689.
67. Mallett AK, Rowland IR, Bearne CA, Purchase R, Gangolli SD. 1985. Metabolic adaptation of rat faecal microflora to cyclamate *in vitro*. *Food and Chemical Toxicology* **23**:1029–1034.
68. Mann SW, Yuschak MM, Amyes SJG, Aughton P, Finn JP. 2000. A carcinogenicity study of sucralose in the CD-1 mouse. *Food and Chemical Toxicology* **38**:91–97.
69. Mason PL, Thompson GR. 1977. Testicular effects of cyclohexylamine hydrochloride in the rat. *Toxicology* **8**:143–156.
70. Mathur K, Agrawal R, Nagpure S, Deshpande D. 2020. Effect of artificial sweeteners on insulin resistance among type-2 diabetes mellitus patients. *Journal of Family Medicine and Primary Care* **9**:69.
71. 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.
72. Mazur RH, Schlatter JM, Goldkamp AH. 1969. Structure-taste relationships of some dipeptides. *Journal of the American Chemical Society* **91**:2684–2691.

73. Meyerowitz CM, Syrrakou EP, Raubertas RF. 1996. Effect of Sucralose – Alone or Bulked with Maltodextrin and/or Dextrose – on Plaque pH in Humans. *Caries Research* **30**:439–444.
74. Minčík J, Šatanková M, Alexejenko M, Novotný R, Stošek M, Svoboda M. 2014. *Kariologie*. StomaTeam, Praha.
75. Ministerstvo zemědělství. 2008. Vyhláška č. 4 ze dne 3. ledna 2008, kterou se stanoví druhy a podmínky použití přídatných a extrakčních rozpouštědel při výrobě potravin. Pages 258-340 in *Sbírka zákonů České republiky, 2008, částka 3*. Česká republika.
76. Ministerstvo zemědělství. 2010. Vyhláška č. 130 ze dne 6. května 2010, kterou se mění vyhláška 4/2008 Sb. kterou se stanoví druhy a podmínky použití přídatných a extrakčních rozpouštědel při výrobě potravin. Pages 1699- in *Sbírka zákonů České republiky, 2010, částka 46*. Česká republika.
77. Ministerstvo zemědělství. 2011. Vyhláška č. 122 ze dne 2. května 2011, kterou se mění vyhláška 4/2008 Sb., kterou se stanoví druhy a podmínky použití přídatných a extrakčních rozpouštědel při výrobě potravin, ve znění vyhlášky č. 130/2010 Sb. Pages 1221-1246 in *Sbírka zákonů České republiky, 2011, částka 47*. Česká republika.
78. Mukherjee A, Chakrabarti J. 1997. *In vivo* cytogenetic studies on mice exposed to acesulfame-K - A non-nutritive sweetener. *Food and Chemical Toxicology* **35**:1177–1179.
79. Najafipour M, Mohammad MB, Najafipour F, Razaghi Z, Mehdizadeh A, Roshanravan N. 2017. The effect of artificial sweeteners on glycemic parameters of type 2 diabetes. *Journal of Nutritional Sciences and Dietetics* **3**:26-30.
80. Negro F, Mondardini A, Palmas F. 1994. Hepatotoxicity of Saccharin. *New England Journal of Medicine* **331**:134–135.
81. O'Brien-Nabors L. 2012. *Alternative Sweeteners*. Taylor & Francis Group, Florida.
82. Olney JW, Farber NB, Spitznagel E, Robins LN. 1996. Increasing Brain Tumor Rates: Is There a Link to Aspartame? *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* **55**:1115–1123.
83. Otabe A, Fujieda T, Masuyama T, Ubukata K, Lee C. 2011. Advantame – An overview of the toxicity data. *Food and Chemical Toxicology : An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* **49**:2-7.
84. Pearlman M, Obert J, Casey L. 2017. The Association Between Artificial Sweeteners and Obesity. *Current Gastroenterology Reports* **19**:64.
85. Pippitt K, Li M, Gurgle HE. 2016. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *American Family Physician* **93**:103–109.

86. Purohit V, Mishra S. 2018. The truth about artificial sweeteners – Are they good for diabetics? *Indian Heart Journal* **70**:197–199.
87. Qin J, et al. 2012. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* **490**:55–60.
88. Renwick AG. 1986. The metabolism of intense sweeteners. *Xenobiotica* **16**:1057–1071.
89. Renwick AG. 1999. Intake of intense sweeteners. *World Rev Nutr Diet* **85**:178–200.
90. Ridaura VK, et al. 2013. Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice. *Science* **341**.
91. Roberts JR. 2015. The Paradox of Artificial Sweeteners in Managing Obesity. *Current Gastroenterology Reports* **17**:1.
92. Roberts HJ. 2007. Aspartame-induced Thrombocytopenia. *Southern Medical Journal* **100**:543.
93. Roberts A, Renwick AG, Sims J, Snodin DJ. 2000. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. *Food and Chemical Toxicology* **38**:31–41.
94. Rogers PJ, Fleming HC, Blundell JE. 1990. Aspartame ingested without tasting inhibits hunger and food intake. *Physiology & Behavior* **47**:1239–1243.
95. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez-Díaz RA, Almeda-Valdes P. 2018. Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* **108**:485–491.
96. Ross JA. 1998. Brain tumors and artificial sweeteners? A lesson on not getting soured on epidemiology. *Medical and Pediatric Oncology* **30**:7–8.
97. Ruanpeng D, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harindhanavudhi T. 2017. Sugar and artificially sweetened beverages linked to obesity: a systematic review and meta-analysis. *QJM: An International Journal of Medicine* **110**:513–520.
98. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. 2019. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. *Advances in Nutrition* **10**:31–48.
99. Sanyaolu A, Marinkovic A, Gosse J, Likaj L, Ayodele O, Okorie C, Verner O. 2018. Artificial sweeteners and their association with Diabetes: A review. *Journal of Public Health and Nutrition* **1**:86-88.

100. Sharma A, Amarnath S, Thulasimani M, Ramaswamy S. 2016. Artificial sweeteners as a sugar substitute: Are they really safe?. *Indian journal of pharmacology* **48**:237–240.
101. Shwide-Slavin C, Swift C, Ross T. 2012. Nonnutritive Sweeteners: Where Are We Today? *Diabetes Spectrum* **25**:104–110.
102. Schmähl D. 1973. Absence of carcinogenic activity of cyclamate, cyclohexylamine, and saccharin in rats. *Arzneim-Forsch/Drug Research* **23**:1466-1470.
103. Smeets PAM, de Graaf C, Stafleu A, van Osch MJP, van der Grond J. 2005. Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories. *The American Journal of Clinical Nutrition* **82**:1011–1016.
104. Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M. 2007. Life-Span Exposure to Low Doses of Aspartame Beginning during Prenatal Life Increases Cancer Effects in Rats. *Environmental Health Perspectives* **115**:1293–1297.
105. Squire RA. 1985. Histopathological evaluation of rat urinary bladders from the IRDC two-generation bioassay of sodium saccharin. *Food and Chemical Toxicology* **23**:491–497.
106. Steinberg LM, Odusola F, Yip J, Mandel ID. 1995. Effect of aqueous solutions of sucralose on plaque pH. *American Journal of Dentistry* **8**:209–211.
107. Stellman SD, Garfinkel L. 1986. Artificial sweetener use and one-year weight change among women. *Preventive Medicine* **15**:195–202.
108. Sturgeon SR, Hartge P, Silverman DT, Kantor AF, Linehan WM, Lynch C, Hoover RN. 1994. Associations between Bladder Cancer Risk Factors and Tumor Stage and Grade at Diagnosis. *Epidemiology* **5**:218–225.
109. Suez J, et al. 2014. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* **514**:181–186.
110. Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E. 2015. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. *Gut Microbes* **6**:149–155. Available from <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1017700>.
111. Swithers SE, Davidson TL. 2008. A Role for Sweet Taste: Calorie Predictive Relations in Energy Regulation by Rats. *Behavioral Neuroscience* **122**:161-173.
112. Swithers SE, Martin AA, Davidson TL. 2010. High-intensity sweeteners and energy balance. *Physiology & Behavior* **100**:55–62.

113. Takayama S, Sieber SM, Adamson RH, Thorgeirsson UP, Dalgard DW, Arnold LL, Cano M, Eklund S, Cohen SM. 1998. Long-term Feeding of Sodium Saccharin to Nonhuman Primates: Implications for Urinary Tract Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **90**:19–25.
114. Takayama S, Renwick AG, Johansson SL. 2000. Long-Term Toxicity and Carcinogenicity Study of Cyclamate in Nonhuman Primates. *Toxicological Sciences* **53**:33–39.
115. Taylor JM, Weinberger MA, Friedman L. 1980. Chronic toxicity and carcinogenicity to the urinary bladder of sodium saccharin in the in utero-exposed rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* **54**:57–75.
116. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* **444**:1027–1031.
117. Uebanso T, Ohnishi A, Kitayama R, Yoshimoto A, Nakahashi M, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A. 2017. Effects of Low-Dose Non-Caloric Sweetener Consumption on Gut Microbiota in Mice. *Nutrients* **9**:560.
118. US Food and Drug Administration. 1984. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption: Aspartame. Federal register 48:31376-31382.
119. ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR). 2012. Péče o nemocné cukrovkou 2012. Available from <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/diab2012.pdf>.
120. ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR). 2014. Evropské výběrové šetření o zdravotním stavu v ČR - EHIS CR Index tělesné hmotnosti, fyzická aktivita, spotřeba ovoce a zeleniny. Available from <https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy--tematicke-rady&id=997>.
121. Vrbová T. 2001. Víme, co jíme? aneb: Průvodce ěčky v potravinách. EcoHouse, Česká republika.
122. Waalkens-Berendsen DH, Kuilman-Wahls MEM, Bär A. 2004. Embryotoxicity and teratogenicity study with neohesperidin dihydrochalcone in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **40**:74–79.
123. Warner DJ. 2008. Ira Remsen, Saccharin, and the Linear Model. *Ambix* **55**:50–61.
124. Wee M, Tan V, Forde C. 2018. A Comparison of Psychophysical Dose-Response Behaviour across 16 Sweeteners. *Nutrients* **10**:1632.

125. Weerasinghe D, DuBois G. 2008. Sweetnes and Sweeteners: Biology, Chemistry, and Psychophysics. American Chemical Society, USA.
126. Weihrauch MR, Diehl V. 2008. Artificial sweeteners—do they bear a carcinogenic risk? *Annals of Oncology* **15**:1460–1465.
127. Whitehouse CR, Boullata J, McCauley LA. 2008. The Potential Toxicity of Artificial Sweeteners. *AAOHN Journal* **56**:251–259.
128. Whysner J, Williams GM. 1996. Saccharin mechanistic data and risk assessment: Urine composition, enhanced cell proliferation, and tumor promotion. *Pharmacology & Therapeutics* **71**:225–252.
129. Wooley OW, Wooley SC, Dunham RB. 1972. Can calories be perceived and do they affect hunger in obese and nonobese humans? *Journal of Comparative and Physiological Psychology* **80**:250–258.
130. Yebra-Biurrun MC. 2005. Sweeteners. *Encyclopedia of Analytical Science* 562–572.
131. Young RL, Isaacs NJ, Schober G, Wu T, Cvijanovic N, Pezos N, Bound M, Keating DJ, Rayner CK, Horowitz M. 2017. Impact of artificial sweeteners on glycaemic control in healthy humans. *European Association for the Study of Diabetes* **193**.
132. ZP MV ČR (Zdravotní pojišťovna Ministerstva vnitra ČR). 2018. Analýza ZP MV ČR: Náklady na léčbu diabetu přesáhly dvě miliardy Kč a vzrostly tak o 103 %. Za posledních pět let se zdvojnásobily. Available from <https://www.zpmvcr.cz/o-nas/aktuality/analyza-zp-mv-cr-naklady-na-lecbu-diabetu-presahly-dve-miliardy-kc-a-vzrostly-tak-o-103--za-poslednich-pet-let-se-zdvojnashobily> (accessed September 2018).

6 Seznam použitých zkratk a symbolů

ADI	Acceptable daily intake
BMI	Body mass index
ČR	Česká republika
DM I	Diabetes Mellitus 1. typu
DM II	Diabetes Mellitus 2. typu
EU	Evropská Unie
EFSA	European Food Safety Authority
FDA	Food and Drug Administration
IARC	International Agency for Research on Cancer
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
NOAEL	No observed adverse effect level
USA	Spojené státy americké

7 Seznam obrázků a tabulek

Tabulka 1 Seznam všech povolených sladidel v České republice

Tabulka 2 Seznam zakázaných sladidel v České republice

Tabulka 3 Energetická hodnota sladidel

Tabulka 4 Přehled sladivosti vybraných sloučenin přírodního a syntetického původu

Tabulka 5 Hodnoty ADI některých sladidel

Obrázek 1 Strukturní vzorec Sacharinu

Obrázek 2 Strukturní vzorec Cyklamátu

Obrázek 3 Strukturní vzorec Acesulfamu - K

Obrázek 4 Strukturní vzorec Aspartamu

Obrázek 5 Strukturní vzorec Neotamu

Obrázek 6 Strukturní vzorec Sukralosy

Obrázek 7 Strukturní vzorec Neohesperidinu DC

Obrázek 8 Strukturní vzorec Advantamu

Obrázek 9 Strukturní vzorec Alitamu

Obrázek 10 Vývoj počtu léčených diabetiků podle typu onemocnění v letech 1992-2012, ČR

Obrázek 11 Schéma dietní léčby diabetu

Obrázek 12 Podíl osob (15+ let) s preobezitou a obezitou v letech 1993 - 2014, ČR

Obrázek 13 Změna střevního mikrobiomu u myši po požití umělého sladidla

Obrázek 14 Schéma vzniku zubního kazu