

ENERGIATTOMAT MAKEUTUSAINEET JA PAINO,
GLUKOOSIN HOMEOSTAASI SEKÄ DIABETEKSEN RISKI

Penttilä Neea
Kandidaatin tutkielma
Ravitsemustiede
Lääketieteen laitos
Terveystieteiden tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto
Elokuu 2019

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
Ravitsemustiede
PENTTILÄ NEEA R: Energiattomat makeutusaineet ja paino, glukoosin homeostaasi sekä diabeteksen riski
Kandidaatin tutkielma, 44 sivua
Ohjaaja: FT, yliopisto-opettaja Taisa Sallinen
Elokuu 2019

Avainsanat: makeutusaineet, paino, painonhallinta, glukoosi, diabetes

ENERGIATTOMAT MAKEUTUSAINET JA PAINO, GLUKOOSIN HOMEOSTAASI SEKÄ DIABETEKSEN RISKI

Energiattomien makeutusaineiden käyttö on kasvanut viime vuosikymmenten aikana kaikissa väestöryhmissä. Lihavuus on lisääntynyt sekä aikuisilla että lapsilla kovaa vauhtia, ja tämä on herättänyt kiinnostusta sokerin korvaajana toimivia energiattomia makeutusaineita kohtaan. Makeutusaineiden laajeneva käyttö on nostanut esiin myös huolia niiden terveysvaikutuksista. Makeutusaineet ovat makeaa makua tuovia lisäaineita, jotka jaotellaan vähäenergisiksi sokerialkoholeiksi ja energiattomiksi synteettisiksi makeutusaineiksi. Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan yleisimpien energiattomien makeutusaineiden mahdollisia vaikutuksia ja vaikutusmekanismeja painoon sekä niiden aiheuttamia muutoksia glukoosin homeostaasissa ja diabetesriskissä.

Energiattomien makeutusaineiden on hypoteettisesti arveltu vaikuttavan painoon ja glukoosiaineenvaihduntaan monen eri mekanismin välityksellä. On arvioitu, että luonnollisen makean maun ja energiapitoisuuden yhteyden rikkominen vaikuttaisi fysiologiseen ja psykologiseen nälänsäätelyyn, ruoan hedoniseen palkintoarvoon ja ruokahaluun. Makeutusaineiden on todettu aiheuttavan aivoissa erilaista aktivaatiota sokereihin verrattuna, ja joissain tutkimuksissa niiden on nähty aiheuttavan myös syömiskäyttäytymiseen mahdollisesti vaikuttavia psyykkisiä muutoksia. Vaikka energiattomat makeutusaineet eivät nimensä mukaisesti sisällä energiaa, niiden on arveltu näin epäsuorasti lisäävän energiansaantia pitkällä aikavälillä johtaen painonnousuun. Tutkimusnäyttö energiattomien makeutusaineiden ja painon yhteydestä on ristiriitaista, sillä kokeellisten ja havainnoivien tutkimusten tuloksissa on esiintynyt huomattavia eroja.

Veren glukoositason pitäytymistä tiettyjen viiterajojen sisällä kutsutaan glukoosin homeostaasiksi. Homeostaasin ylläpitoon osallistuu monia veren glukoositason reagoivia fysiologisia ja biokemiallisia palautusmekanismeja. Energiattomia makeutusaineita on tarkasteltu mahdollisina glukoosin homeostaasissa olennaisten tekijöiden säätelijöinä, ja joissain tutkimuksissa energiattomien makeutusaineiden on nähty suoraan lisäävän tyyppin 2 diabeteksen riskiä. Useimmissa tutkimuksissa on kuitenkin todettu mahdollisten vaikutusten glukoosin homeostaasiin tai diabetesriskiin tapahtuvan todennäköisesti makeutusaineiden käyttäjille tyyppisten muiden tekijöiden, kuten suuremman painoindeksin, välityksellä.

Tähän katsaukseen sisällytettyjen satunnaistettujen ja kontrolloitujen kokeellisten tutkimusten ja havainnoivien kohorttitutkimusten perusteella energiattomien makeutusaineiden vaikutus painoon ja glukoosin homeostaasin tekijöihin vaikuttaisi olevan melko neutraali. Koska tutkimusnäyttö on monilta osin ristiriitaista, laadukasta tutkimusta tarvitaan vielä lisää.

SISÄLTÖ

1.	JOHDANTO	4
2.	ENERGIATTOMAT MAKEUTUSAINEEET.....	5
2.1	Aspartaami.....	5
2.2	Asesulfaami K	7
2.3	Syklamaatti.....	7
2.4	Sakariini	8
2.5	Sukraloosi.....	8
2.6	Stevioliglykosidit.....	8
3.	ENERGIATTOMAT MAKEUTUSAINEEET JA PAINO.....	11
3.1	Nälänsäätely ja ruoan hedoninen vaste	11
3.2	Painonpudotus ja -hallinta.....	12
4.	ENERGIATTOMAT MAKEUTUSAINEEET JA GLUKOOSIN HOMEOSTAASI SEKÄ DIABETEKSEN RISKI	20
4.1	Glukoosin homeostaasi	20
4.2	Diabeteksen riski	27
5.	POHDINTA	30
5.1	Energiattomat makeutusaineet ja paino	31
5.2	Energiattomat makeutusaineet ja glukoosin homeostaasi sekä diabeteksen riski	35
6.	JOHTOPÄÄTÖKSET	38
	LÄHTEET	39

1. JOHDANTO

Makeutusaineet kehitettiin alun perin sokerin korvikkeeksi yleistyvän lihavuuden ja lihavuuteen liittyvien sairauksien pienentämiseksi (Pearlman ym. 2017). Energiattomat makeutusaineet eivät ole aivan uusi keksintö, sillä vanhin keinotekoinen makeutusaine, sakariini, keksittiin Yhdysvalloissa jo 1800-luvun loppupuolella. Monet yleisimmistä energiattomista makeutusaineista, kuten aspartaami ja sukraloosi, on kuitenkin otettu käyttöön vasta noin sata vuotta myöhemmin 1960- ja 1970-luvuilla (Chattopadhyay ym. 2014).

Makeutusaineiden käyttö on viime vuosikymmeninä kasvanut, sillä makeutusaineita käytetään nykyään laajasti maito- ja viljatuotteissa, juomissa, välipalatuotteissa, mausteissa, lääkkeissä sekä hygieniatarvikkeissa (Sylvetsky ja Rother 2018). Koska makeutusaineita on elintarvikkeiden lisäksi monissa muissa tuotteissa, niille altistutaan usein myös tahattomasti (Pearlman ym. 2017). Kuluttajien tiedostamaton altistuminen makeutusaineille on aiheuttanut tutkimuksissa vaikeuksia osoittaa kausaliteettia makeutusaineiden ja terveystulosten välillä.

Makeuden aikaansaaminen ilman energian lisääntymistä on herättänyt kiinnostusta, sillä ihminen on luontaisesti mieltynyt makean makuun (Pepino ym. 2013, Bonnet ym. 2018). Runsas sokerinkulutus on laajalti yhdistetty negatiivisiin muutoksiin terveydentilassa, ja tämän tiedon valossa makeutusaineet sokerin korvaajana voisivat olla osana yleistyvän ylipainoisuuden ongelman ratkaisua (Pepino ym. 2013, Sørensen ym. 2014, Lavery ym. 2015, Sylvetsky ja Rother 2018). Ylipaino on nykyään kasvava ongelma maailmalla niin aikuisilla kuin lapsillakin (Pearlman ym. 2017). Edelleen makeutusaineiden vaikutuksista ihmisen terveyteen on kuitenkin ristiriitaista tutkimusnäyttöä (Pearlman ym. 2017, Bonnet ym. 2018, Sylvetsky ja Rother 2018). Makeutusaineiden huomion kasvaessa 1950-luvulta lähtien on tasaisesti ilmestynyt tutkimuksia, jotka ovat havainneet makeutusaineiden olevan yhteydessä lihavuuteen ja kroonisten sairauksien riskiin (Pearlman ym. 2017). Vaikka eläimillä tehdyissä kokeellisissa tutkimuksissa on todettu yhteyksiä makeutusaineiden, lihavuuden ja diabeteksen välillä, eläinmallinuksissa havaittuja metabolisia vaikutuksia ei ole kyetty luotettavasti osoittamaan ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa (Pepino ym. 2013, Lavery ym. 2015, Chia ym. 2016, Pearlman ym. 2017). Tässä tutkielmassa keskitytään 2000- ja 2010-luvuilla ihmisillä tehtyihin interventioihin ja havainnoiviin tutkimuksiin yleisimpien energiattomien makeutusaineiden käytön vaikutuksista energiansaantiin, painoon, glukoosin homeostaasiin sekä diabetesriskiin.

2. ENERGIATTOMAT MAKEUTUSAIINEET

Makeutusaineiksi määritellään ryhmä lisäaineita, jotka antavat elintarvikkeelle tai pöytämakeuttajalle makean maun (Parkkinen ja Rautavirta 2006). Ne eivät kuitenkaan ole sokereita. Makeutusaineet jaotellaan vain vähän energiaa sisältäviksi sokerialkoholeiksi eli polyoleiksi ja kokonaan energiattomiksi makeutusaineiksi.

Energiattomiksi makeutusaineiksi luokitellaan asesulfaami K (E950), aspartaami (E951), aspartaamiasesulfaamisuola (962), syklaamihappo ja sen natrium-, kalium- ja kalsiumsuolat (E952), sakariini ja sen natrium-, kalium- ja kalsiumsuolat (E954), sukraloosi (E955), taumatiini (E957), neohesperidiini DC (E959) sekä stevioliglykosidit (E960) (Parkkinen ja Rautavirta 2006, Aro ja Ruuskanen 2018). Energiattomat makeutusaineet ovat synteettisesti valmistettuja ja näin täysin keinotekoisia (Elintarviketurvallisuusvirasto 2009). Energiattomista makeutusaineista vain stevioliglykosidit, taumatiini ja neohesperidiini DC ovat kasvipäisiä, mutta näidenkin jalostus varsinaisiksi makeutusaineiksi tapahtuu kemiallisten prosessien kautta (Elintarviketurvallisuusvirasto 2009, Ruokavirasto c). Useimmiten elintarvikkeessa käytetään makeuttajana vähintään kahta eri energiattonta makeutusainetta, sillä se vähentää turvallisen käyttö määrän ylittymisen riskiä (Elintarviketurvallisuusvirasto 2009). Makeutusaineilla on myös taipumus korostaa toistensa makeutta, mikä vähentää yksittäisen makeutusaineen tarvetta ja käyttö määrää. Lisäksi makeutusaineet voivat yhdessä käytettynä peittää toistensa ei-toivottuja makuvivahteita, kuten kitkeryyttä (Chattopadhyay ym. 2014). Yleisimmät energiattomat makeutusaineet on koottu taulukkoon 1.

Energiattomille makeutusaineille määritetään ADI-arvo (Acceptable Daily Intake), jonka avulla arvioidaan aineen turvallisuutta (Törrönen ja Mykkänen 2016). ADI-arvo ilmoittaa suurimman hyväksyttävän ainemäärän, jolle ihminen voi päivittäin altistua ilman terveydellisiä haittavaikutuksia. Lasketuissa ADI-arvoissa on suuri turvamarginaali, jolla pyritään varmistamaan aineen haittattomuus (Parkkinen ja Rautavirta 2006). ADI-arvo ilmoitetaan milligrammoina painokiloa kohti.

2.1 Aspartaami

Aspartaami on vuonna 1965 ensimmäisen kerran syntetisoitu makea aminohappojohdannainen, joka koostuu asparagiinihaposta ja fenyylialaniinista (Taulukko 1) (Parkkinen ja Rautavirta 2006, Chattopadhyay ym. 2014). Aminohapposisältönsä vuoksi aspartaami sisältää energiaa,

mutta pieni käyttöannos tekee siitä käytännössä energiattoman (Elintarviketurvallisuusvirasto 2009). Aspartaamin hajoamistuotteena syntyy sen sisältämien aminohappojen lisäksi pieni määrä metanolia (Ruokavirasto a). Syntyvä metanoli muuttuu aineenvaihdunnassa formaldehydin kautta metaanihakoksi ja edelleen formiaatti- ja vetyioniksi (Clary 2013). Formiaatti muodostaa komplekseja tetrahydrofolaatin kanssa, ja kompleksi hajoaa formiaattidehydrogenaasin toiminnan myötä hiilidioksidiksi ja vedeksi. Metanolin toksisuus perustuu formiaattidehydrogenaasin saturoitumiseen suurilla annoksilla, ja tämän myötä formiaatin ja vedyn pitoisuuden kasvuun veressä, mikä aiheuttaa asidoosin ja myrkytystilan. Normaaleilla käyttömäärillä aspartaamin hajoamisessa vapautuva metanoli hajoaa nopeasti ja täydellisesti, eikä veressä havaita mitattavia määriä metanolia. Metanolia voidaan mitata veressä ainoastaan huomattavan runsailla käyttömäärillä (50 mg/vrk aspartaamia) (Ruokavirasto). Metanolia esiintyy myös luontaisesti kasviksissa sekä hedelmissä ja niistä tehdyissä hedelmämehuissa (Chattopadhyay ym. 2014). Lasillisen appelsiinimehua on arvioitu sisältävän enemmän metanolia verrattuna aspartaamilla makeutettuun juomaan (Elintarviketurvallisuusvirasto 2009).

Aspartaami on 100–200-kertaisesti tavallista sokeria makeampaa (Parkkinen ja Rautavirta 2006). ADI-arvo aspartaamille on 40 mg painokiloa kohden vuorokaudessa (Taulukko 1). Aspartaamia käytetään makeuttajana kylmissä ruoissa ja juomissa, sillä se ei kestä kuumennusta. Useimmiten aspartaamia käytetään yhdessä asesulfaami K:n kanssa, koska ne toimivat yhdessä toistensa makeutta korostaen. Aspartaami on lisäksi herkkä happamille ja emäksisille olosuhteille, ja normaalissa huoneenlämmössä sen liukenevuus veteen on vähäinen (Chattopadhyay ym. 2014).

Synnyinäistä fenyyliketonuriaa eli PKU-tautia sairastavilla fenyylialaniinin aineenvaihdunnassa oleellisessa fenyylialaniinihydroksylaasissa on sen normaalin toiminnan estävä mutaatio, jonka vuoksi fenyylialaniini ei hajoa elimistössä (Blau ym. 2010). Fenyyliketonuriaa sairastavien tulee rajoittaa fenyylialaniinia ruokavaliossaan, sillä vakavissa hyperfenyylialaninemia tapauksissa neuropsykologisten komplikaatioiden riski on suuri. Fenyyliketonuriaa sairastavien fenyylialaniinirajoitteisuuden vuoksi aspartaamilla makeutetuissa tuotteissa tulee olla merkintä ”sisältää fenyylialaniinin lähteen” (Parkkinen ja Rautavirta 2006).

2.2 Asesulfaami K

Asesulfaami K (kalium) on kaliumsuola, jota voidaan sen kuumankestävyyden ansiosta käyttää monenlaisissa tarkoituksissa elintarvikkeista pöytämakeuttajaan (Parkkinen ja Rautavirta 2006). Makeuttajana toimimisen lisäksi sitä käytetään elintarvikkeissa myös arominvahventeena (Elintarviketurvallisuusvirasto 2009). Asesulfaami K keksittiin vuonna 1967 (Mooradian ym. 2017). Aspartaamista poiketen asesulfaami K ei hajoa herkästi happamissa olosuhteissa, ja se liukenee veteen hyvin (Chattopadhyay ym. 2014). Asesulfaami K ei hajoa myöskään elimistössä, joten se on täysin energiaton, eikä vaikuta elimistön kaliumaineenvaihduntaan.

Asesulfaami K:n ADI-arvo on 9 mg/kg vuorokaudessa, ja sen suhteellinen makeus sakkaroosiin verrattuna on sama kuin aspartaamilla (Taulukko 1). Asesulfaami K on jälkimaultaan kitkeräkö, minkä vuoksi sitä käytetään harvemmin makeuttajana yksinään (Chattopadhyay ym. 2014). Useimmiten asesulfaami K:n kanssa yhdistetään aspartaamia tai sukraloosia.

2.3 Syklamaatti

Syklamaatti on yhteisnimitys syklaamihapolle ja sen muodostamille suoloille (Elintarviketurvallisuusvirasto 2009). Syklamaatti on kuluttajalle saatavilla monien eri elintarvikkeiden lisäksi pöytämakeuttajana, ja sen käyttö makeutusaineena keksittiin vuonna 1937 (Parkkinen ja Rautavirta 2006, Chattopadhyay ym. 2014). Syklamaatti liukenee itsessäänkin veteen, mutta liukenevuutta voidaan parantaa muodostamalla suoloja (Chattopadhyay ym. 2014).

Syklamaatin makeus on vähäisempi verrattuna muihin energiattomiin synteettisiin makeuttajiin, sillä sen suhteellinen makeus on vain 30-kertainen sakkaroosiin verrattuna (Taulukko 1) (Parkkinen ja Rautavirta 2006). Syklamaatti käyttäytyy synergisesti erityisesti sakariinin kanssa, jolloin ne korostavat toistensa makeutta (Chattopadhyay ym. 2014). Yksinään käytettynä syklamaatin sivumaku on kitkerä. ADI-arvo syklamaatille on 7 mg/kg vuorokaudessa (Chattopadhyay ym. 2014, Ruokavirasto d).

2.4 Sakariini

Sakariini on synteettinen makeutusaine, jonka suhteellinen makeus sakkaroosiin verrattuna on 300–500-kertainen (Taulukko 1) (Parkkinen ja Rautavirta 2006). Sakariini kestää kuumennusta, ja sitä käytetään monissa elintarvikkeissa. Energiattomista makeutusaineista sakariini on vanhin, sillä se on keksitty Yhdysvalloissa jo vuonna 1878 (Chattopadhyay ym. 2014). Useimmiten sakariinia käytetään hyvin liukenevina natrium- tai kalsiumsuoloina, sillä sakariini liukenee yksinään huonosti veteen.

Sakariinilla on karvas ja metallimainen sivumaku (Chattopadhyay ym. 2014). ADI-arvo sakariinille on 5 mg/kg/vrk (Ruokavirasto b).

2.5 Sukraloosi

Sukraloosi on sakkaroosista valmistettava makeutusaine, jonka valmistusprosessissa sokerimolekyylin hydroksyyliiryhmiä korvataan kloorilla (Chattopadhyay ym. 2014). Sen valmistus keksittiin vuonna 1976. Sukraloosin makeus sakkaroosiin verrattuna on 300–600-kertainen (Taulukko 1) (Parkkinen ja Rautavirta 2006). Maultaan sukraloosi on sokerimainen, eikä sillä ole mainittavaa jälkimakua. Myös maun intensiteetti on lähellä sokeria (Chattopadhyay ym. 2014). Kuumennusta ja happamuutta sukraloosi kestää hyvin, ja sen liukenevuus veteen on suuri.

Sukraloosi ei hajoa elimistössä, sillä elimistö ei tunnista sitä sokeriksi kemiallisesti muunnetun rakenteen vuoksi (Chattopadhyay ym. 2014). Näin ollen se on täysin energiaton. Suurin osa sukraloosista kulkeutuu ruoansulatuskanavassa imeytymättä ulosteeseen, ja vain pieni osa (11–27%) imeytyy elimistöön. Imeytynyt sukraloosi poistetaan verestä pääosin virtsaan munuaisten toimesta. Sukraloosin ADI-arvo on 15 mg/kg vuorokaudessa (Parkkinen ja Rautavirta 2006).

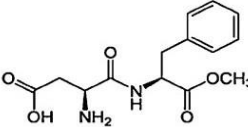
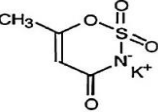
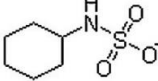
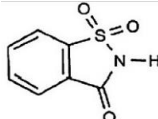
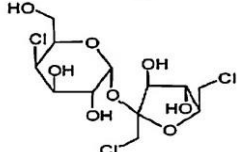
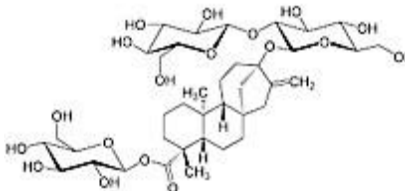
2.6 Stevioliglykosidit

Stevioliglykosidit ovat *Stevia rebaudiana* -kasvin lehdestä uutettuja makeita yhdisteitä (Ruokavirasto). Steviakasvin kokonaisia osia tai niistä valmistettuja tuotteita ei saa käyttää makeutuksessa, eikä sanaa stevia tai steviauute saa käyttää elintarvikkeissa stevioliglykosidien kuvaamisessa. Markkinoilla olevien makeutuksessa käytettävien stevioliglykosidien puhtautta valvotaan tarkasti, ja vaatimukset täyttääkseen niiden tulee sisältää vähintään 95 %

hyväksytyjä yhdisteitä. Näitä ovat steviosidit, rebaudiosidit A, B, C, D, E ja F, steviolibiosidit, rubusosidit sekä dulkosidit. Yleisempiä käytettyjä stevioliglykosideja ovat steviosidit ja rebaudiosidi A (Paakkari 2017). Stevioliglykosidit löydettiin vuonna 1931, kun steviosidi eristettiin ensimmäisen kerran (Ceunen ja Geuns 2013). Steviosidin uskottiin pitkään olevan ainoa stevioliglykosidi, kunnes muut yhdisteet löydettiin vuosikymmeniä myöhemmin. Stevioliglykosidien eri muodot ovat edelleen tutkimuksen kohteena, ja yhdisteiden todellinen määrä onkin todennäköisesti paljon nykyistä tietoa suurempi. Stevioliglykosidit eivät hajoa elimistössä, mikä tekee niistä täysin energiattomia (Chattopadhyay ym. 2014). Stevioliglykosidit kestävät hyvin kuumennusta, mikä tekee niistä soveltuvia ruoanlaitossa ja leivonnassa käytettäväksi.

Stevioliglykosidit ovat 250–300-kertaisesti sokeria makeampia (Taulukko 1) (Paakkari 2017). Jälkimmäisistä stevioliglykosidit, erityisesti steviosidi, ovat karvaita. Stevioliglykosidien ADI-arvo on 4 mg painokiloa kohden vuorokaudessa.

Taulukko 1. Yleisimmät energiattomat makeutusaineet.

	ADI-arvo (mg/painokilo/vrk)	Makeus verrattuna sakkaroosiin	Kuumennuksenkestävyys	Happamuudenkestävyys	Keksitty/ löydetty	Kemiallinen kaava
Aspartaami	40	100–200	Ei kestä kuumennusta	Hajoaa happamissa olosuhteissa	1965	
Asesulfaami K	9	100–200	Kestää kuumennusta	Kestää happamuutta	1967	
Syklamaatti	7	30	-	-	1937	
Sakariini	5	300–500	Kestää kuumennusta	-	1878	
Sukraloosi	15	300–600	Kestää kuumennusta	Kestää happamuutta	1976	
Stevioliglykosidit	4	250–300	Kestävät kuumennusta	-	1931*	

ADI-arvo = Acceptable Daily Intake

Kuvat: Chattopadhyay ym. 2014, Panagiotou ym. 2018

* Steviosidi

3. ENERGIATTOMAT MAKEUTUSAINHEET JA PAINO

3.1 Nälänsäätely ja ruoan hedoninen vaste

Makeus on ollut ihmiselle energiapitoisuuden mittari läpi historian, sillä makean maku on luonnossa yhdistynyt tavallisesti korkeaan energiapitoisuuteen (Hill ym. 2014). Tämän perusteella on päätelty, että makean maun ja energiapitoisuuden yhteyden rikkominen energiattomilla makeutusaineilla voisi häiritä elimistön nälänsäätelyyn, ruokahuuun ja ruoanvalintaan liittyviä säätelymekanismeja (Rudenga ja Small 2012). Hypoteettisesti on arveltu, että energiaton makeus voisi sekoittaa elimistön mekanismeja johtaen lopulta suurempaan energian- ja sokerinsaantiin (Fantino ym. 2018).

Frank ym. (2008), Rudenga ja Small (2012) sekä Van Opstal ym. (2019) ovat osoittaneet sokereiden ja makeutusaineiden aiheuttavan erilaista aktivaatiota aivoissa. Eri alueilla ja voimakkuuksilla tapahtuva aivostimulaatio voi vaikuttaa nälänsäätelyyn ja ruokahuuun, ja tämän myötä aiheuttaa muutoksia myös energiansaannissa ja painossa. Rudenga ja Small (2012) havaitsivat, että sokeri ja makeutusaineet aiheuttavat aivojen manteliumakkeessa ja aivosaaressa toisiinsa verrattuna käänteisen reaktion. Manteliumake ja aivosaaressa ovat osallisena nälänsäätelyssä vaikuttamalla suun aistien signaaleihin sekä homeostaattisiin signaaleihin. Frank ym. (2008) ja Van Opstal ym. (2019) osoittivat sukraloosin aktivoivan aivoja eri alueilla verrattuna sakkaroosiin sekä glukoosiin ja fruktoosiin. Crézé ym. (2018) havaitsivat makeutusaineita sisältävän aterian vasteissa eroja myös verrattuna vettä sisältävän aterian vasteisiin. Näissä tutkimuksissa arveltiin, että krooninen makeutusaineiden käyttö voisi vaikuttaa nälänsäätelyyn ja syömiskäyttäytymiseen (Frank ym. 2008, Rudenga ja Small 2012, Crézé ym. 2018, Van Opstal ym. 2019).

Makeutusaineiden on joissain tutkimuksissa nähty muuttavan psyykkisiä prosesseja aivoissa siten, että energiansaanti pitkällä aikavälillä lisääntyy (Hill ym. 2014). Erilaisen hedonisen vasteen sokereihin verrattuna on havaittu vaikuttavan kylläisyyden tunteeseen ja ruoanvalintaan. Hill ym. (2014) loivat kolmiosaisen kokeellisen tutkimusasetelman, jossa verrattiin sokerilla ja makeutusaineella makeutettujen juomien vaikutuksia ruoanvalintaan liittyvissä psyykkisissä prosesseissa. Havaittiin, että makeutusaineella makeutettuja juomia kuluttaneilla reaktioaika korkeaaenergisille elintarvikkeille oli lyhyempi, ja he myös valitsivat korkeaaenergisien tuotteiden sokerijuomia kuluttaneita useammin. Eri juomien kulutus ei näyttänyt

olevan yhteydessä suoraan energiansaantiin, mutta makeutusaineita sisältäviä juomia kuluttaneiden havaittiin olevan keskimäärin tyytymättömämpiä syömäänsä ruokaan. Tästä pääteltiin makeutusaineiden vaikuttavan ruoanottoa sääteleviin psyykkisiin reitteihin ja ruoan hedoniseen vasteeseen. Vaikka heikompi hedoninen vaste ja suurempi todennäköisyys korkeaenergisten tuotteiden valinnalle oli nähtävissä tässä tutkimuksessa, arveltiin kuitenkin niiden vaikutuksen heijastuvan painoon vain marginaalisesti (Hill ym. 2014).

Kaikki tutkimukset eivät ole havainneet sokerin ja makeutusaineiden erilaista hedonista vastetta tai eroa nälkä-kylläisyysignaaleissa. Anton ym. (2010) tutkivat stevian, aspartaamin ja sokerin vaikutusta ennen aterialla otettuna aterialla syötyyn energiamäärään. Tuloksena havaittiin, että tutkittavat eivät kompensoineet makeutusaineiden aiheuttamaa energiavajetta aterialla. Makeutusaineiden vaikutusta syömiskäyttäytymiseen selvittivät myös Fantino ym. (2018) ja Crézé ym. (2018), ja näissä tutkimuksissa ei nähty eroa makeutusaineiden ja veden nauttimisen välillä *ad libitum* -ruoanotossa lyhyellä aikavälillä. Suurimmaksi osaksi ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole kyetty osoittamaan makeutusaineiden vaikutuksia myöskään ruokahalun muutoksiin (Sørensen ym. 2014, Fantino ym. 2018, Higgins ym. 2018). Makeutusaineiden vaikutus energiansaantiin ja painoon aivoissa tapahtuvien fysiologisten ja psyykkisten prosessien välityksellä voi vaihdella hyvin yksilöllisesti, riippuen muun muassa yksilön metabolisesta tilasta ja kognitiivisista prosesseista (Hill ym. 2014).

3.2 Painonpudotus ja -hallinta

Nykyinen tutkimusnäyttö makeutusaineiden suorista vaikutuksista painoon on ristiriitaista (Peters ym. 2016). Monissa kokeellisissa seurantatutkimuksissa on havaittu makeutusaineiden olevan edullisia tai neutraaleja painonpudotuksessa ja -hallinnassa (Raben ym. 2002, de Ruyter ym. 2012, Tate ym. 2012, Peters ym. 2016, Higgins ym. 2018, Bonnet ym. 2018, Higgins ja Mattes 2019). Jotkut havainnoivat tutkimukset ovat sen sijaan nähneet epäedullisia vaikutuksia painoon ja arvioineet makeutusaineiden olevan yhteydessä lihavuuteen, erityisesti keskivartalolihavuuteen (Fowler ym. 2008, Chia ym. 2016). Tutkimukset energiattomista makeutusaineista ja painosta on koottu taulukkoon 2.

Useimmat satunnaistetut ja kontrolloidut tutkimukset ovat nähneet makeutusaineet neutraalina tai edullisena painon kannalta. Peters ym. (2016) tutkivat veden ja energiattomien makeutusaineiden vaikutusta painonpudotukseen ja -hallintaan. Vuoden seuranta-ajan aikana yhteensä 222 tervettä ylipainoista ja lihavaa (BMI 27–40 kg/m²) kävivät läpi 12 viikon

painonpudotusjakson sekä 40 viikon painonpudotuksen jälkeisen ylläpitojakson. Tutkittavat jaettiin satunnaisesti energiattomilla makeutusaineilla makeutettuja juomia käyttävään ryhmään ja vettä käyttävään ryhmään. Tutkittavia ohjeistettiin käyttämään vähintään 710 ml ryhmänsä mukaisia juomia vuorokaudessa. Molempien juomien energiattomuudesta huolimatta havaittiin, että energiattomien makeutusaineiden ryhmässä painonpudotus oli suurempi, ja useampi tutkittava pudotti vähintään 5% painostaan tutkimusaikana. Myös vyötärönympäryys pieneni makeutusaineryhmässä vesiryhmää enemmän. Lisäksi näläntuntemuksia raportoitiin selvästi enemmän lähtötasoon verrattuna vesiryhmässä, kun taas makeutusaineryhmässä eroa lähtötasoon ei havaittu. Molemmissa ryhmissä paino nousi uudelleen ylläpitovaiheessa, mutta makeutusaineryhmässä painonnousu oli vähäisempää (Peters ym. 2016).

Energiattomia makeutusaineita sisältävää ja makeuttamatonta hiilihapotettua vettä vertailivat myös Bonnet ym. (2018). Tarkoituksena oli tutkia makeutusaineiden vaikutuksia insuliinisensitiivisyyteen sekä painoon ja vyötärönympärykseen. Tutkimuksessa tutkittavat (n=50) jaettiin satunnaisesti aspartaamilla ja asesulfaami K:lla makeutettua kivennäisvettä tai tavallista makeuttamatonta kivennäisvettä käyttäviin ryhmiin. Juomia ohjeistettiin käyttämään 330 ml kahdesti vuorokaudessa. Makeutusaineiden määrä juomissa vastasi tavallisissa sokerittomissa virvoitusjuomissa esiintyvää määrää, ja päivittäiseksi saanniksi muodostui 258 mg aspartaamia ja 26 mg asesulfaami K:ta. Ensimmäisen 12 viikon koejakson jälkeen tutkittavat kävivät läpi neljän viikon washout-jakson, jolloin tutkittavat eivät käyttäneet makeutusaineilla makeutettuja juomia. Tämän jälkeen tutkittavat vaihdettiin alkuperäisestä ryhmästään päinvastaiseen ryhmään toisen 12 viikon koejakson ajaksi. Tutkittavien painossa ja vyötärönympäryksessä ei havaittu muutoksia interventiojaksojen aikana. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Myöskään kokonaisenergiansaannissa ei havaittu eroa ryhmien välillä (Bonnet ym. 2018).

Tate ym. (2012) vertasivat energiaa sisältävien juomien vaihtamista veteen tai energiattomilla makeutusaineilla makeutettuihin juomiin painonpudotuksessa. Tutkimus toteutettiin kuuden kuukauden interventiona kolmea eri tutkimusryhmää seuraamalla. Tutkittavat (n=318) jaettiin satunnaisesti energiattomia juomia kuluttaviin interventioryhmiin [makeutusaineita sisältäviä juomia kuluttavat (n=105) ja vettä kuluttavat (n=108)] sekä kontrolliryhmään (n=105). Molempia interventioryhmiä ohjeistettiin käyttämään juomia ≥ 2 annosta (355–500 ml) päivässä. Kontrolliryhmälle annettiin yleistä laihdutusohjausta, mutta ei ohjattu muuttamaan juomien kulutusta, eikä asetettu energiaan tai liikuntaan liittyviä tavoitteita. Kaikissa ryhmissä paino oli laskenut sekä kolmen kuukauden että kuuden kuukauden jälkeen, ja kummassakaan

interventioryhmässä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa kontrolliryhmään verrattuna. Kuitenkin havaittiin, että makeutusaineryhmässä 5 % painonpudotus oli todennäköisempää verrattuna kontrolliryhmään. Vyötärön ympärys laski kaikissa ryhmissä. Ero makeutusaineryhmän ja kontrolliryhmän välillä ei ollut merkitsevä, mutta sen sijaan vesiryhmässä tilastollinen ero kontrolliryhmään verrattuna oli merkitsevä sekä kolmen että kuuden kuukauden jälkeen (Tate ym. 2012).

Makeutusaineita ja sokeria verrattiin 4–11-vuotiaiden (n=477) terveiden lasten painonkehityksessä ja pituuskasvussa puolitoistavuotisessa DRINK -tutkimuksessa (de Ruyter ym. 2012). Tutkittavat lapset satunnaistettiin makeutusaineilla, sukraloosilla ja asesulfaami K:lla, makeutettuja juomia kuluttavaan ryhmään ja sokeria sisältäviä juomia kuluttavaan ryhmään. Tutkimusaikana lapset kuluttivat 250 ml ryhmänsä mukaista juomaa päivässä, ja päivittäinen annos sisälsi joko 26 g sakkaroosia tai 34 mg sukraloosia ja 12 mg asesulfaami K:ta. Tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero makeutusaineita ja sokeria sisältäviä juomia kuluttavien ryhmien välillä painonnousussa ja rasvamassassa. Sokeriryhmään kuuluvilla lapsilla painoindeksi nousi enemmän verrattuna makeutusaineryhmään. Painonnousu oli keskimäärin $7,37 \pm 3,35$ kg sokeriryhmässä ja $6,35 \pm 3,07$ kg makeutusaineryhmässä (keskimääräinen ero 0,82 kg suhteutettuna pituuteen). Rasvamassan lisääntymä oli sokeriryhmässä 1,82 kg ja makeutusaineryhmässä 1,47 kg. Sokeriryhmään kuuluvilla lapsilla pituuskasvu oli hieman suurempaa, mutta painoindeksiin suhteutettuna ero ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä (de Ruyter ym. 2012).

Aikuisilla sokerin ja makeutusaineiden vaikutuksia painoon ja *ad libitum* -ruoanottoon selvittivät Raben ym. (2002) kymmenen viikon vertailevassa tutkimuksessaan. Tutkittaville (n=41) annettiin tutkimusaikana joko sokerilla tai makeutusaineella makeutettuja ruokia ja juomia. Päivittäiseksi sokerinsaanniksi asetettiin n. 2 g/kg/vrk, minkä vuoksi tutkittavat jaettiin saannin suhteen kolmeen eri painoluokkaan [60–75 kg (125 g), 75–90 kg (150 g) ja >90 kg (175 g)]. Makeutusaineryhmässä vastaavien ryhmien päivittäinen makeutusaineiden määrä oli 0,48 g, 0,57 g ja 0,67 g. Tästä määrästä 54 % oli aspartaamia, 22 % asesulfaami K:ta, 23 % syklimaattia ja 1 % sakariinia. *Ad libitum* -ruoanottoa analysoitaessa huomattiin, että energiansaanti oli kasvanut huomattavasti sokeriryhmässä, mutta pysynyt samana makeutusaineryhmässä verrattuna tutkittavien tavanomaiseen energiansaantiin. Samansuuntainen tulos oli nähtävissä myös painossa, sillä sokeriryhmässä paino lisääntyi (keskimääräinen lisääntymä $1,6 \pm 0,4$ kg) ja makeutusaineryhmässä puolestaan väheni (keskimääräinen vähentymä $-1,0 \pm 0,4$ kg). Muutos rasvamassassa oli sokeriryhmässä

keskimäärin $+1,3 \pm 0,5$ kg ja makeutusaineryhmässä $-0,3 \pm 0,4$ kg (Raben ym. 2002). Samansuuntainen tulos nähtiin myös yhdeksän vuotta myöhemmin tehdyssä jatkotutkimuksessa makeutusaineiden ja sokerin käytön seurauksista aterianjälkeiseen metaboliseen profiiliin (Raben ym. 2011). Sokeriryhmään kuuluneilla energiansaanti lisääntyi ja oli 32 % suurempi makeutusaineryhmään kuuluviin verrattuna. Myös paino lisääntyi sokeriryhmällä ($1,4 \pm 0,6$ kg). Makeutusaineryhmään kuuluvilla eroa energiansaannissa ja painossa ei havaittu seurannan alku- ja loppuarvojen välillä. Tutkimus on käsitelty laajemmin myöhemmin tässä katsauksessa.

Maersk ym. (2012) vertasivat kuuden kuukauden satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessaan ($n=47$) tavallisen sokerilla makeutetun kolajuoman, aspartaamilla makeutetun kolajuoman, kevytmaidon ja hiilihapottoman kivennäisveden vaikutuksia rasvamassassa ja metabolisessa riskissä tapahtuviin muutoksiin. Tutkittavat satunnaistettiin kuluttamaan yhtä edellä mainituista juomista yhden litran päivässä. Muu ruokavalio ja fyysinen aktiivisuus sekä näissä tapahtuvat muutokset havainnoitiin seitsemän päivän ruokapäiväkirjojen avulla sekä aktiivisuuskyselyllä alussa, kolmen ja kuuden kuukauden jälkeen. Seurannan jälkeen nähtiin tilastollisesti merkitsevä ero tavallista kolajuomaa kuluttaneiden ja muiden ryhmien välillä viskeraalisen, maksan ja lihaksen rasvan suurenemisessa. Aspartaamilla makeutetun kolajuoman, kevytmaidon ja kivennäisveden välillä ei havaittu eroa vastaavissa arvoissa. Edellä mainituista tuloksista huolimatta kokonaisrasvamassassa ja painossa ei havaittu eroa missään ryhmässä. Tämän arveltiin johtuvan pienestä otoskoosta, joka heikensi tutkimuksen tilastollista voimaa (Maersk ym. 2012).

Edellisistä tutkimusasetelmista eroten Higgins ym. (2018) tutkivat aspartaamin erisuuruisten annosten vaikutuksia painoon, ruokahaluun ja veren glukoosipitoisuuksiin. Tutkimuksessa 100 tutkittavaa satunnaistettiin kolmeen ryhmään aspartaamin kulutuksen suhteen; 0 mg/vrk ($n=33$), 350 mg/vrk ($n=33$) ja 1050 mg/vrk ($n=34$). Tutkimuksen suoritti loppuun 93 tutkittavaa. Tutkimuksen 12 viikon interventiovaiheen aikana tutkittavat nauttivat vuorokaudessa 500 ml juomaa ja neljä kapselia, jotka sisälsivät ryhmän mukaisesti aspartaamia yhteensä 0, 350 tai 1050 mg. Eri määrän aspartaamia käyttäneiden ryhmissä ei nähty muutosta painossa tai rasvamassassa, eikä tuloksissa havaittu eroa myöskään ryhmien välillä (Higgins ym. 2018).

Kohorttitutkimuksissa makeutusaineiden yhteyden painoon on nähty useammin olevan epäedullinen. Chia ym. (2016) tutkivat energiattomien makeutusaineiden ja

keskivartalolihavuuden riskin yhteyttä. Tutkittavien (n=1454) keskimääräinen seuranta-aika oli 10 vuotta. Makeutusaineiden käyttö määritettiin seitsemän päivän ruokapäiväkirjojen perusteella, ja huomioon otettiin kaikki energiattomia makeutusaineita sisältävät elintarvikkeet. Seurannassa havaittiin, että makeutusaineita käyttävillä oli suurempi painoindeksi, vyötärönympäryys sekä keskivartalolihavuuden riski. Samansuuntaiseen tulokseen päätyivät myös Fowler ym. (2008) havainnoidessaan makeutusaineilla makeutettujen juomien yhteyttä pitkällä aikavälillä tapahtuvaan painonnousuun (n=3682). Tutkittavien ravitsemustila ja fyysinen aktiivisuus arvioitiin seurannan alussa ja lopussa. Seuranta-ajan (7–8 vuotta) jälkeen nähtiin, että makeutusaineita sisältävien juomien käyttö oli annosvasteisesti yhteydessä suurempaan painoindeksiin nousuun. Laverty ym. (2015) tutkivat osana laajempaa syntymäkohorttia (The Millenium Cohort Study, MCS) sokeria ja makeutusaineita sisältävien juomien vaikutusta rasvamassan muutoksiin 7–11-vuotiailla lapsilla (n=13 170). Sokeria ja makeutusaineita sisältävien juomien käyttö perustui huoltajien täyttämiin frekvenssityyppisiin kyselyihin lasten ollessa 11-vuotiaita. Tuloksena havaittiin sekä sokeristen että makeutusaineella makeutettujen juomien olevan yhteydessä suurempaan painonnousuun ja rasvaprosentin nousuun ko. ikävuosien välillä.

Nykyinen tutkimusnäyttö sokereiden ja energiattomien makeutusaineiden vertailusta painonhallinnassa keskittyy suurilta osin vaikutuksiin energiansaannissa, mutta sen sijaan vaikutuksista energiankulutukseen ei juurikaan ole vielä tietoa (Sørensen ym. 2014). On arveltu, että makeutusaineiden vaikutus aterianjälkeiseen termogeneesiin (DIT, Diet Induced Thermogenesis) ei olisi yhtä voimakas kuin sokereilla, mikä saattaisi vähentää hieman kokonaisenergiankulutusta (Donahoo ym. 2004, Sørensen ym. 2014). Sørensen ym. (2014) vertasivat kahta interventioryhmää energiansaannin ja -kulutuksen suhteen. Tutkimus toteutettiin Raben ym. (2002) suorittaman intervention jatkona. Toinen ryhmä (n=12) käytti kymmenen viikon aikana sokerilla makeutettuja ruokia ja juomia (2 g/kg/vrk) ja toinen (n=10) makeutusaineilla makeutettuja ruokia ja juomia. Muu ruokavalio oli tutkittavien vapaasti valittavissa. Tutkimuksessa havaittiin, että paino nousi sokeria sisältäneitä tuotteita käyttäneillä ja väheni makeutusaineita sisältäneitä tuotteita käyttäneillä. Kuitenkin sokeriryhmään kuuluneet tunsivat vähemmän kylläisyyttä, ja prospektiivisen ruoankäytön arvioitiin olevan heillä suurempaa makeutusaineita käyttäneisiin verrattuna. Energiakulutusta arvioitaessa nähtiin sokeriryhmään kuuluneilla perusaineenvaihdunnan kasvua (+7,6 %), mutta vakioinnin jälkeen ryhmien välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. DIT:ssä ei havaittu eroa kymmenen viikon intervention aikana ryhmien välillä (Sørensen ym. 2014).

Higgins ja Mattes (2019) tutkivat (n=123) sokereiden ja neljän energiattoman makeutusaineen käytön vaikutusta painoon 12 viikon interventiossa. Tutkittavat satunnaistettiin käyttämään normaalin ruokavalionsa ohella sokeria, aspartaamia, sakariinia, sukraloosia tai rebaudiosidi A:ta sisältäviä juomia painonsa mukaisesti 1,25–1,75 l vuorokaudessa. Tämä määrä sisälsi 100–140 g sokeria, 0,58 g aspartaamia, 0,73 g sakariinia, 0,16 g sukraloosia tai 0,66 g rebaudiosidi A:ta. Seurannan jälkeen ero painossa oli tilastollisesti merkitsevä ryhmien välillä. Paino lisääntyi sokeri- ja sakariiniryhmässä ($1,85 \pm 0,36$ kg; $1,18 \pm 0,36$ kg), mutta muissa ryhmissä eroa lähtötilanteeseen verrattuna ei havaittu. Myös energiansaanti oli suurempaa sokeriryhmässä, mutta sen sijaan energiankulutuksessa ei havaittu eroa ryhmien välillä. Rasvamassan havaittiin lisääntyvän vain sokeria sisältäviä juomia kuluttaneilla, kun taas makeutusaineryhmissä rasvamassan määrä väheni. Rasvattoman massan määrän havaittiin kasvavan sokeri-, sakariini- ja aspartaamiryhmässä (Higgins ja Mattes 2019).

Taulukko 2. Energiattomat makeutusaineet ja paino.

Viite (maa)	Tutkimusasetelma	Tutkimusaineisto	Tutkimuksen kesto	Tärkeimmät tutkimustulokset
Raben ym. 2002 (Tanska)	Satunnaistettu vertaileva tutkimus	n = 41, terveitä naisia ja miehiä, BMI 25–30 kg/m ² , 20–50-v	10 vko	Paino lisääntyi sokeriryhmässä ja väheni makeutusaineryhmässä (1,6 ± 0,4 kg vs. -1,0 ± 0,4 kg, p < 0,001). Vastaavasti rasvamassa ja rasvaton massa lisääntyivät sokeriryhmässä ja vähenivät makeutusaineryhmässä (1,3 ± 0,5 kg/0,3 ± 0,3 kg vs. -0,3 ± 0,4 kg/-0,7 ± 0,2 kg, p < 0,01/p < 0,05).
Fowler ym. 2008 (USA)	Yhdistelmäkohortti (Kohortti 1 ja 2)	n = 3371, naisia ja miehiä, normaalipainoisia, ylipainoisia ja lihavia	7-8 v	Makeutusaineita sisältävien juomien suurempi kulutus oli yhteydessä suurempaan painoindeksiin suurenemiseen (K ₁ * p < 0,0001, K ₂ ** p < 0,0006). Lihavuuden sekä lihavuuden tai ylipainon ilmaantuvuus olivat annosriippuvaisesti yhteydessä makeutusaineita sisältävien juomien kulutukseen. Sokeristen juomien kulutuksella ei nähty yhteyttä painoindeksiin muutoksiin.
Tate ym. 2012 (USA)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 318, terveitä naisia ja miehiä, BMI 25–49,9 kg/m ² , 18–65-v	6 kk	Kaikki ryhmät pudottivat painoaan (p < 0,001), mutta pudotetun painon määrässä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa interventioyhmien (makeutusainetta sisältävät juomat -2,54 ± 0,45 %, vesi -2,03 ± 0,40 %) ja kontrolliryhmän (energiapitoiset juomat -1,76 ± 0,35 %) välillä. Myös vyötärönympäryys laski kaikissa ryhmissä (makeutusainetta sisältävät juomat p < 0,0103, vesi p < 0,0143, kontrolli p < 0,0107), eikä ryhmien välillä ei havaittu eroa.
De Ruyter ym. 2012 (Hollanti)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 477, normaalipainoisia 4–11-vuotiaita lapsia	1 v 6 kk	Sokeriryhmällä painoindeksi nousi enemmän makeutusaineryhmään verrattuna (0,02 ± 0,41 SD vs. 0,15 ± 0,42 SD, p < 0,001). Myös rasvamassa lisääntyi sokeriryhmällä enemmän (1,58 ± 2,47 kg vs. 1,01 ± 2,62 kg, p < 0,02). Pituuskasvu oli suurempaa sokeriryhmässä, mutta painoindeksiin suhteutettuna ero ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää.
Maersk ym. 2012 (Tanska)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 47, naisia ja miehiä, BMI 26–40 kg/m ² , 20–50 v	6 kk	Viskeraalisen rasvamassan sekä maksan ja lihaksen rasvan määrä suureni tavallista kolajuomaa kuluttaneilla enemmän verrattuna muihin ryhmiin (kevytmaidon, aspartaamilla makeutettu kolajuoma ja kivennäisvesi; p = 0,03, p < 0,05). Aspartaamilla makeutetun kolan, kevytmaidon ja kivennäisveden välillä ei havaittu eroa vastaavien arvojen välillä. Kokonaisrasvamassassa ja painossa ei kuitenkaan havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa.
Sørensen ym. 2014 (Tanska)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 22, terveitä naisia ja miehiä, BMI 25–30 kg/m ² , 20–50-v	10 vko	Sokeria käyttäneillä paino ja rasvamassa nousi (1,4 ± 0,6 kg, 1,2 ± 0,6 kg) ja makeutusaineita käyttäneillä laski (-1,2 ± 0,6 kg, -0,9 ± 0,6 kg). Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevää (p = 0,007). Kokonaisenergiansaanti oli sokeriryhmällä suurempi, mutta energiansaannissa <i>ad libitum</i> ei havaittu eroa ryhmien välillä. Eroa energiankulutuksessa ei havaittu kontrolloitaessa perusaineenvaihduntaa ja aterianjälkeistä termogeneesiä.

Laverty ym. 2015 (UK)	Kohortti	n = 13 170 lasta, 7–11-v	3 v	Sekä sokeristen juomien että makeutusaineita sisältävien juomien nähtiin olevan yhteydessä suurempaan nousuun painoindeksissä ja rasvaprosentissa ikävuosien 7 ja 11 välillä. Sokerisia juomia päivittäin käyttävillä painoindeksin nousu oli keskimäärin 0,22 kg/m ² ja viikoittain käyttävillä 0,20 kg/m ² . Rasvaprosentissa vastaavat erot olivat +0,57 % päivittäin ja +0,45 % viikoittain käyttävillä. Makeutusaineita sisältäviä juomia päivittäin käyttävillä suurempi painoindeksin nousu oli keskimäärin 0,17 kg/m ² ja rasvaprosentti +0,35 %.
Peters ym. 2016 (USA)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 222, terveitä naisia ja miehiä, BMI 27–40 kg/m ² , 21–65-v	1 v	Painonpudotus oli suurempi makeutusaineryhmässä verrattuna vesiryhmään (−8,39 ± 7,79 kg vs. −3,39 ± 6,33 kg, p < 0,001), ja vyötärön ympäröivän pieneneminen suurempi makeutusaineryhmässä (−8,67 ± 0,80 cm vs. −4,17 ± 0,83 cm, p < 0,001).
Chia ym. 2016 (USA)	Kohortti	n = 1454, terveitä naisia ja miehiä, yli 20-vuotiaita	0–28 v (keskimääräinen seuranta-aika 10v)	Jo tutkimuksen alussa makeutusaineita käyttävillä havaittiin suurempi painoindeksi (26,4 ± 4,5 kg/m ² vs. 25,3 ± 4,0 kg/m ² , p < 0,004) ja vyötärön ympärys (88,1 ± 13,2 cm vs. 86,2 ± 12,0 cm, p = 0,004) makeutusaineita käyttämättömiin verrattuna. Makeutusaineita käyttävillä oli myös suurempi lihavuuden (p = 0,001) ja keskivartalolihavuuden (p < 0,001) esiintyvyys. Samat tulokset toistuivat seurannan jälkeen, makeutusaineita käyttävillä oli keskimäärin 0,80 kg/m ² suurempi painoindeksi (p = 0,01) ja 2,6 cm suurempi vyötärön ympärys (p = 0,007). Makeutusaineita käyttävillä havaittiin 36,7 % suurempi keskivartalolihavuuden esiintyvyys (p = 0,004) ja myös suurempi ilmaantuvuus (HR = 1,53, p = 0,012) ei koskaan käyttöä verrattuna.
Bonnet ym. 2018 (Ranska)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 50, terveitä naisia ja miehiä, BMI = 19–29 kg/m ²	7 kk (2 x 12 vko + 4 vko washout)	Ryhmien (makeutusaineita sisältävä kivennäisvesi ja pelkkä kivennäisvesi) välillä ei havaittu merkitsevää eroa painossa tai vyötärön ympäryksessä (−0,25 ± 0,4 vs. 0,34 ± 0,4, p < 0,26 ; 0,96 ± 0,7 vs. 0,76 ± 0,6, p < 0,84). Tulokset eivät eronneet normaalipainoisten ja ylipainoisten välillä.
Higgins ym. 2018 (USA)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 93, naisia ja miehiä, BMI 18–25 kg/m ² , 18–60-v	12 vko	Ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa painossa tai rasvamassassa ryhmien (aspartaamia 0/350 mg/1050 mg/vrk) välillä.
Higgins ja Mattes 2019 (USA)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 123, terveitä naisia ja miehiä, BMI 25–40 kg/m ² , 18–60-v	12 vko	Paino lisääntyi sokeri- ja sakariiniryhmässä (1,85 ± 0,36 kg, p < 0,001 ; 1,18 ± 0,36 kg, p = 0,02). Muissa ryhmissä eroa perustasoon verrattuna ei havaittu (aspartaami 0,73 ± 0,35 kg, rebaudiosidi A 0,60 ± 0,36 kg, sukraloosi −0,78 ± 0,36 kg, p ≥ 0,07). Rasvamassa lisääntyi kuitenkin vain sokeriryhmässä (1,35 kg ± 0,25 kg, p < 0,001), ja ero makeutusaineryhmiin oli tilastollisesti merkitsevä (p < 0,01). Energiansaanti oli sokeriryhmässä suurempaa (p ≤ 0,04) verrattuna makeutusaineryhmiin, mutta energiankulutuksessa ei havaittu eroa ryhmien välillä.

BMI = Body Mass Index, painoindeksi; HR = Hazard Ratio, riskitehysuhde; SD = Standard Deviation, keskihajonta

*K₁ = Kohortti 1, *K₂ = Kohortti

4. ENERGIATTOMAT MAKEUTUSAINEET JA GLUKOOSIN HOMEOSTAASI SEKÄ DIABETEKSEN RISKI

4.1 Glukoosin homeostaasi

Glukoosin homeostaasilla tarkoitetaan veren glukoositason pitäytymistä tietyn viitealueen sisällä (Tucker ja Tan 2017). Homeostaasin ylläpitoon kuuluu veren glukoosiin reagoivia fysiologisia ja biokemiallisia palautemekanismeja, ja tässä olennaisia toimijoita ovat haimasta erittyvät hormonit insuliini ja glukagoni (Tao ja Liang 2014, Duodecim 2019b). Haiman Langerhansin saarekkeiden β -soluista erittyvä insuliini alentaa veren glukoosipitoisuutta, ja α -soluista erittyvä glukagoni toimii sen vastavaikuttajana nostaa glukoosipitoisuutta (Tao ja Liang 2014). Nämä hormonit vaikuttavat veren glukoosipitoisuuteen säätelemällä mm. glykokeenin muodostumista ja pilkkoutumista, glukoosin uudismuodostusta ja sen käyttöä energiana. Insuliini erittyy haimasta esiasteenaan proinsuliinina (Jones ja Hattersley 2013). Proinsuliini pilkotaan varsinaiseksi aktiiviseksi insuliiniksi ja C-peptidiksi, ja erittymisen määrä näissä on toisiaan vastaava. Insuliinin hajoaminen verenkierrossa on nopeaa (3–5 min), mutta C-peptidin hajoaminen paljon hitaampaa (20–30 min). Hitaamman ja vakaamman hajoamisensa vuoksi C-peptidiä käytetään haiman β -solujen toiminnan mittarina. Glukoosin homeostaasia säädelään hormonien lisäksi myös neuraalisesti ja parakriinisesti, mutta näitä reittejä ei käsitellä tässä kirjallisuuskatsauksessa (Tao ja Liang 2014).

Insuliinin eritystä stimuloivat inkretiinit ovat tärkeitä glukoosihomeostaasin säätelijöitä (Tao ja Liang 2014). Inkretiineihin kuuluu kaksi ohutsuolessa erittyvää peptidiä; glukagonin kaltainen peptidi 1 (GLP-1) ja mahan inhibitorinen peptidi (GIP). GLP-1 erittyy ohutsuolen enteroendokriinisista L-soluista suolen ontelonsisäisten ravintoaineiden stimuloimana, ja se vaikuttaa insuliininerityksen lisäksi ruoansulatukseen (Nadkarni ym. 2014, Ukkola ja Karhunen 2016). GLP-1 hajoaa nopeasti dipeptidyylipeptidaasi IV -entsyymien (DPP-IV) vaikutuksesta, ja sen vaikutusaika on vain n. 2 minuuttia. Myös ruoansulatuksen hidastajana vaikuttava GIP erittyy ohutsuolen limakalvon enteroendokriinisista K-soluista (Tao ja Liang 2014, Mutanen ja Voutilainen 2016). GLP-1:n tavoin GIP inaktivoituu nopeasti erittymisensä jälkeen (DPP-IV), mutta sen vaikutusaika on kuitenkin hieman GLP-1:tä pidempi (Tao ja Liang 2014).

Energiattomien makeutusaineiden vaikutuksesta glukoosin homeostaasiin on vielä melko vähän tietoa (Bonnet ym. 2018). Energiattomuudestaan huolimatta niiden on joissain

tutkimuksissa havaittu vaikuttavan glukoosin homeostaasin oleellisiin tekijöihin (Pepino ym. 2013, Romo-Romo ym. 2018). Makeutusaineiden mahdollisia mekanismeja glukoosin homeostaasin säätelyssä on hypoteettisesti arveltu olevan monia. Energiattomien makeutusaineiden on nähty stimuloivan maha-suolikanavassa sijaitsevien makean reseptoreiden välityksellä inkretiinien eritystä ja lisäävän glukoosin kuljetuksessa olennaisia SGLT-1- ja GLUT-2 -kuljetusproteiineja (Higgins ym. 2018). Lisäksi vaikutuksen on nähty joissain tutkimuksissa tapahtuvan myös suolistomikrobiston välityksellä. Monet satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset ovat kuitenkin päätyneet siihen tulokseen, että energiattomat makeutusaineet olisivat glukoosin homeostaasin kannalta melko neutraaleja (Grotz ym. 2017, Bonnet ym. 2018, Higgins ym. 2018). Tutkimukset energiattomista makeutusaineista ja glukoosin homeostaasin tekijöistä on koottu taulukkoon 3.

Brown ym. (2009) tutkivat kymmenen minuuttia ennen glukoosirasitustestiä (OGTT, Oral Glucose Tolerance Test) otetun makeutusaineita sisältävän juoman ja kivennäisveden vaikutusta testin jälkeen mitattuihin glukoosi-, insuliini- ja GLP-1 -pitoisuuksiin terveillä aikuisilla. Tutkittavat (n=22) toimivat omina kontrolleinaan. Juomana käytettiin 240 ml sukraloosilla ja asesulfaami K:lla makeutettua kolajuomaa sekä kontrollina sama määrä tavallista kivennäisvettä. OGTT toistettiin kahtena tutkimuskertana kymmenen päivän välein. Glukoosi- ja insuliinipitoisuuksissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa. Sen sijaan GLP-1:ssä havaittiin suurempi pitoisuus makeutusaineita sisältävän juoman nauttimisen jälkeen, ja AUC (Area Under Curve) oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi. Tästä pääteltiin, että energiattomat makeutusaineet voisivat toimia synergisesti glukoosin kanssa suoliston makean reseptoreiden välittämän GLP-1:n erityksen stimulaatiossa (Brown ym. 2009).

Bonnet ym. (2018) vertailivat tutkimuksessaan (n=50) aspartaamilla ja asesulfaami K:lla makeutettuja kivennäisvesiä sekä makeuttamattomia kivennäisvesiä insuliinin aineenvaihdunnassa. Tarkempi kuvaus tutkimuksesta on luettavissa edellisissä kappaleissa. Insuliinisensitiivisyyttä ja insuliinin eritystä mitattiin OGTT:llä. Insuliinisensitiivisyyden määrittämisessä käytettiin apuna plasman glukoosi- ja insuliinipitoisuuksien pohjalta laskettua MISI-arvoa (Matsuda Insulin Sensitivity Index), josta edelleen määritettiin HOMA-IR -indeksi (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance). Insuliinin eritystä arvioitiin insulinogeenisellä indeksillä, ja laskemalla tästä dispositioindeksi ($MISI \times$ insulinogeeninen indeksi). Insuliinisensitiivisyyttä ja insuliinin eritystä mittaavissa indikaattoreissa (MISI, HOMA-IR, insulinogeeninen indeksi, dispositioindeksi) ei havaittu eroa ryhmien välillä.

Tulokset olivat nähtävissä sekä normaali- että ylipainoisilla tutkittavilla, joilla ei aiemmin oltu todettu diabetesta (Bonnet ym. 2018).

Energiattomien makeutusaineiden vaikutusta glukoosin homeostaasiin on tutkittu myös annosvasteisesti. Kuten aiemmin mainittiin, Higgins ym. (2018) selvittivät aspartaamin päivittäin nautittujen erisuuruisten aspartaamiannosten vaikutusta painoon, ruokahaluun ja veren glukoosipitoisuuksiin 12 viikon intervention aikana. Mitattuja glukoosin aineenvaihdunnan arvoja olivat paastoglukoosi, HbA1c-sokerihemoglobiini, GLP-1, GIP sekä leptiini. Määrittämisen apuna käytettiin OGTT:tä. Missään tarkastelun kohteena olleista arvoista ei havaittu tilastollisesti merkitseviä muutoksia 12 viikon aikana. Arvot eivät eronneet eri ryhmien välillä (Higgins ym. 2018).

Grotz ym. (2017) selvittivät 12 viikon seurantatutkimuksessa aterian yhteydessä otetun sukraloosiannoksen vaikutusta glukoosimetabolialla kuvaaviin arvoihin; paastoglukoosiin, HbA1c:hen, insuliiniin ja C-peptidiin. Tutkimukseen rekrytoitiin 48 tervettä miestä, joista 47 suoritti tutkimuksen loppuun asti. Interventiovaiheessa tutkittavia ohjeistettiin nauttimaan kolme kertaa päivässä kapseli, jossa oli joko 333 mg sukraloosia (interventio-ryhmä, n=24) tai sama määrä selluloosaa (placebo-ryhmä, n=23). Muutokset tutkimuksen kohteena olevissa arvoissa mitattiin viikoittain. Viikoilla 6 ja 12 tutkittaville suoritettiin myös OGTT. Missään testausvaiheessa tutkimuksen aikana ryhmien välillä ei havaittu eroa mitattujen arvojen suhteen. Tilastollisesti merkittävää eroa ei nähty myöskään ryhmien sisällä verrattaessa lähtötason ja seuranta-ajan jälkeisiä arvoja. Lisäksi OGTT:n jälkeiset glukoosin, insuliinin ja C-peptidin AUC:t olivat samanlaisia molemmissa ryhmissä, eikä tilastollisesti merkitsevää eroa havaittu (Grotz ym. 2017).

Raben ym. (2011) vertasivat makeutusaineiden ja sokerin vaikutusta aterianjälkeiseen metaboliseen profiiliin vuonna 2002 tehdyn päätutkimuksen (Raben ym. 2002) jatkona. Tutkittavat (n=23) osallistuivat kymmenen viikon interventioon, jossa heidät satunnaistettiin käyttämään ruokavalionsa täydennyksenä joko sokeria (2g/kg/vrk) tai makeutusaineita sisältäviä juomia tai kiinteitä ruokia. Tutkittavia ohjeistettiin jatkamaan omaa tavanomaista syömistään *ad libitum*. Makeutusaineita sisältävien täydennystuotteiden rasvattomuutta kompensoitiin lisäämällä tutkittavien ruokavalioon voita ja maissiöljyä. Intervention alussa tutkittavilta mitattiin paastoarvot, ja kymmenen viikon jälkeen tutkittavat osallistuivat kahdeksan tuntia kestäväseen ateriakokeeseen aterianjälkeisten arvojen mittaamiseksi. Ateriakokeeseen kuului täydennysjuomia ja -ruokia sisältävä aamupala ja lounas, ja

aterianjälkeiset arvot (glukoosi, insuliini, glukagoni, laktaatti, GIP, GLP-1, leptiini, vapaat rasvahapot, triglyseridit, kokonaiskolesteroli ja HDL-kolesteroli) mitattiin 30, 45, 60, 120, 180, 240, 270, 285, 300, 360, 420 ja 480 minuutin päästä aamupalasta. Insuliiniresistenssin riskiä arvioitiin määrittämällä HOMA-IR -indeksi ja haiman β -solujen toimintaa määrittämällä HOMA- β -indeksi. Veren aterianjälkeinen glukoositaso, insuliini, glukagoni, laktaatti sekä GLP-1 olivat suurempia sokeriryhmässä verrattuna makeutusaineryhmään, sen sijaan GIP:ssä eroa ei havaittu. Verrattaessa lähtötason paastoarvoja viikolla 10 mitattuihin arvoihin havaittiin, että sokeriryhmässä myös paastonajan insuliini, laktaatti, GLP-1 ja GIP olivat kohonneet. Eroa ei havaittu makeutusaineryhmässä (Raben ym. 2011).

Jo aiemmin käsitellyssä tutkimuksessa Peters ym. (2016) havaitsivat, että energiattomat makeutusaineet voisivat olla edullisia painonpudotuksessa ja -hallinnassa. He vertasivat tutkimuksessaan makeutusaineita ja vettä. Sekundaarisena tuloksena ei havaittu eroa glukoosiarvoissa makeutusaineryhmän ja vesiryhmän (kontrolli) välillä vuoden kestäneen intervention aikana. Vettä ja makeutusaineita painonpudotuksessa vertailivat myös Tate ym. (2012). Kontrolliryhmänä toimi tavanomaista painonpudotusohjausta saava ryhmä, jossa sokeristen juomien käyttöä ei kontrolloitu. Veren glukoosiarvojen havaittiin parantuneen tilastollisesti merkitsevästi vesiryhmässä verrattuna kontrolliryhmään (-3,21 mg/dl vs. 0,59 mg/dl). Myös makeutusaineryhmä osoitti parannusta glukoosipitoisuuksissa, mutta ero kontrolliryhmään ei ollut tilastollisesti merkitsevä (-1,92 mg/dl vs. 0,59 mg/dl) (Peters ym. 2016).

Vaikka pääosin satunnaistettujen ja kontrolloitujen tutkimusten tulokset ovat yhteneväisiä, kaikki eivät ole päätyneet samaan tulokseen. Romo-Romo ym. (2018) tutkivat sukraloosin vaikutusta insuliinisenäisyyteen terveillä, normaalipainoisilla naisilla ja miehillä (n=61). Kahden viikon interventioaika sisälsi kolme tutkimuskertaa; lähtötason mittaukset (paastoglukoosi ja -insuliini, OGTT:n jälkeiset glukoosiarvot, lipidiprofiili, verenpaine ja syke, fyysinen aktiivisuus, ruoanotto sekä antropologiset mittaukset) ja kaksi glukoositoleranssitestistä (FSIVGTT, Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test). Ensimmäisen FSIVGTT:n jälkeen tutkittavat satunnaistettiin interventioryhmään (n=30) ja kontrolliryhmään (n=31). Interventioryhmään kuuluvat lisäsivät kahden viikon ajan sukraloosia sisältävää jauhetta aterian yhteydessä nautittuihin juomiin kolme kertaa päivässä. Lisättävä määrä arvioitiin painon mukaan siten, että vuorokausittaiseksi annokseksi tuli 15 mg/kg sukraloosia. Tutkimusajan jälkeen sukraloosin käytön vaikutukset insuliinisenäisyyteen arvioitiin toistamalla FSIVGTT. Tuloksena nähtiin selkeä insuliinisenäisyyden heikentyminen

sukraloosia käyttäneillä tutkittavilla. Keskimäärin insuliinisensitiivisyys aleni 17,7 % interventioryhmässä ja 2,8 % kontrolliryhmässä. Tämän perusteella arvioitiin, että sukraloosi saattaisi olla yhteydessä insuliinin toiminnan heikentymiseen (Romo-Romo ym. 2018).

Myös Pepino ym. (2013) havaitsivat tutkimuksessaan, että OGTT:tä edeltävä sukraloosiannos vaikuttaa testin jälkeisiin glukoosi-, insuliini- ja C-peptidiarvoihin epäedullisesti. Tutkittavat (n=17) joivat satunnaistetusti kymmenen minuuttia ennen OGTT:tä joko 60 ml sukraloosia sisältävää vettä (2 mmol/l, 48 g sukraloosia) tai saman verran tislattua vettä. Sukraloosin määrä asetettiin vastaamaan tavallisen sokerittoman sukraloosilla makeutetun virvoitusjuoman sisältämää määrää. OGTT toistettiin noin viikon kuluttua uudelleen. Sukraloosia nauttineilla todettiin suurempia vasteita glukoosissa, insuliinissa ja C-peptidissä verrattuna vettä nauttineisiin. AUC:ssä eroja veden ja sukraloosin välillä ei havaittu glukoosin ja C-peptidin osalta, sen sijaan insuliinin AUC:n havaittiin olevan 20 ± 8 % suurempi ennen OGTT:ta nautitun sukraloosin seurauksena. Myös insuliinin puhdistuma verestä heikkeni sukraloosin käytön jälkeen 7 ± 4 %. Eroja GLP1- ja GIP-vasteissa ei havaittu (Pepino ym. 2013).

Taulukko 3. Energiattomat makeutusaineet ja glukoosin homeostaasi.

Viite (maa)	Tutkimusasetelma	Tutkimusaineisto	Tutkimuksen kesto	Tärkeimmät tutkimustulokset
Brown ym. 2009 (USA)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 22, terveitä naisia ja miehiä, BMI 25,6 ± 4,6 kg/m ² , 12–25-v	Kaksi tutkimuskertaa 10 päivän välein	OGTT:n jälkeen mitatuissa glukoosi- ja insuliiniarvoissa ei havaittu eroa ennen testiä makeutusaineita sisältäviä juomia juoneiden ja kivennäisvesiä juoneiden välillä. Sen sijaan GLP-1:n erityspiikki ja AUC OGTT:n jälkeen olivat suurempia makeutusaineita sisältäviä juomia käyttäneillä verrattuna kivennäisveteen (p = 0,003).
Raben 2011 (Tanska)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 23, naisia ja miehiä, BMI 25–30 kg/m ² , 20–50-v	10 vko	Energiansaanti ja paino lisääntyivät sokeria käyttäneessä ryhmässä, mutta eivät makeutusaineita käyttäneessä ryhmässä (1,4 ± 0,6 kg vs. -1,5 ± 0,6 kg). Ryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä (p < 0,01). Aterianjälkeinen glukoosi- ja insuliinivaste olivat sokeriryhmällä huomattavasti makeutusaineryhmää suurempia (p < 0,01, p < 0,05). Myös aterianjälkeinen glukagoni ja GLP-1 olivat sokeriryhmässä korkeampia (p < 0,05), mutta GIP:ssä eroa eri havaittu. Laktaattiarvoissa sokeriryhmällä havaittiin makeutusaineryhmää suurempia arvoja (p < 0,0001). Paastoarvoissa tapahtuneet muutokset olivat vakioinnin jälkeen merkitseviä laktaatti-, insuliini-, GIP- ja GLP-1-arvoissa.
Tate ym. 2012 (USA)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 318, terveitä naisia ja miehiä, BMI 25-49,9 kg/m ² , 18–65-v	6 kk	Kontrolliryhmään verrattuna vesiryhmässä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero paastoglukoosissa (-3,21 mg/dl vs. 0,59 mg/dl), mutta makeutusaineryhmässä ei havaittu eroa (-1,92 mg/dl vs. 0,59 mg/dl).
Pepino ym. 2013 (USA)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 17, naisia ja miehiä, BMI 42,3 ± 1,6 kg/m ² , normaali insuliinisensitiivisyys	Kaksi tutkimuskertaa n.7 päivän välein	Glukoosirasitustestiä edeltänyt sukraloosiannos aiheutti suuremman glukoosipiikin testissä verrattuna veteen (p = 0,03). Myös insuliini- ja C-peptidipitoisuudet olivat korkeammat ennen testiä tapahtuneen sukraloosin nauttimisen jälkeen verrattuna veteen (p = 0,06, p < 0,01), ja insuliinin puhdistuma verestä heikkeni (p < 0,05). Erot GLP-1:ssä ja GIP:ssä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä sukraloosin ja veden välillä.
Peters ym. 2016 (USA)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 222, terveitä naisia ja miehiä, BMI 27–40 kg/m ² , 21–65-v	1 v	Plasman glukoosissa ei havaittu kummassakaan ryhmässä (makeutusaine vs. vesi) merkitseviä eroja.
Grotz ym. 2017 (USA)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 47, miehiä, normaalipainoisia, ei-diabeetikkoja, 35 ± 1-v	12 vko	Ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa makeutusaineryhmän (sukraloosi) ja placebo-ryhmän (selluloosa) välillä paastoglukoosin, insuliinin, HbA1c:n tai C-peptidin arvoissa verrattuna lähtötasoon (muutos 0,46 ± 0,037 mmol/l vs. 0,153 ± 0,034 mmol/l; 1,03 ± 0,29 µU/ml vs. 0,48 ± 0,27 µU/ml; 0,007 % ± 0,023 % vs. 0,028 % ± 0,021 %; 0,035 ± 0,015 pmol/ml vs. 0,023 ± 0,014 pmol/ml). Ryhmien välillä ei ollut eroa myöskään glukoosirasitustestin jälkeisissä arvoissa.

Bonnet ym. 2018 (Ranska)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 50, terveitä naisia ja miehiä, BMI = 19–29 kg/m ²	7 kk (2 x 12 vko + 4 vko washout)	Ryhmiä (makeutusaineita sisältävä kivennäisvesi ja makeuttamaton kivennäisvesi) välillä ei havaittu eroa insuliininerityksessä tai insuliinisensitiivisyydessä. Tulokset eivät eronneet normaalipainoisten ja ylipainoisten välillä.
Higgins ym. 2018 (USA)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 93, naisia ja miehiä, BMI 18–25 kg/m ² , 18–60-v	12 vko	Glukoositasot nousivat kaikilla ryhmillä tutkimuksen aikana (p < 0,05), mutta ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa paastoglukoosissa, insuliinissa, HbA1c:ssä, GLP-1:ssä tai GIP:ssä viikolla 12.
Romo-Romo ym. 2018 (Meksiko)	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus	n = 61, naisia ja miehiä, BMI 18,5–24,9 kg/m ² , ei diabeetikkoja, 18–55-v	2 vko	Sukraloosia käyttävässä ryhmässä insuliinisensitiivisyys heikkeni intervention aikana [keskimääräinen arvo alussa $5,8 \times 10^{-4}$ ja lopussa $4,9 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} \times (\text{mU/l})^{-1}$, p < 0,01]. Keskimäärin prosentuaalinen muutos insuliinisensitiivisyydessä oli –17,7 % interventioryhmässä ja –2,8 % kontrolliryhmässä, ja ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä (p = 0,04).

BMI = Body Mass Index, painoindeksi; OGTT = Oral Glucose Tolerance Test, glukoosirasitustesti; AUC = Area Under Curve; GLP-1 = glukoosin kaltainen peptidi 1; GIP = mahan inhibitorinen peptidi; HbA1c = sokerihiemoglobiini HbA1c

4.2 Diabeteksen riski

Diabetes mellitus (DM) on glukoosin aineenvaihdintahäiriö, jossa insuliinin absoluuttinen tai suhteellinen määrä on pienentynyt (Duodecim 2019a). Tyypillisesti oireina ovat tällöin suurentunut glukoosipitoisuus veressä, glukoosin erittyminen virtsaan sekä häiriintynyt rasva-aineenvaihdunta. DM kohdistuu useaan elimeen, mukaan lukien haima, maksa, rasvakudos ja luustolihakset (Tao ja Liang 2014). Puutteellinen insuliinin erityys haiman β -soluista ja/tai insuliinisensitiivisyyden heikentyminen perifeerisissä kudoksissa ovat keskeisiä diabeteksen puhkeamisen syitä.

Diabeteksen diagnoosin edellytyksenä on veren tai plasman glukoosin määrittäminen (Eskelinen 2016a). Heikentynyttä glukoosinsietoa testataan OGTT:lla. Veren glukoosipitoisuuden pitkänajan arvoa voidaan selvittää määrittämällä hemoglobiini HbA1c, joka kuvastaa keskimääräistä glukoosipitoisuutta viimeisen 2–8 viikon aikana (Eskelinen 2016b). Hemoglobiini HbA1c:tä kutsutaan myös sokerihemoglobiiniksi. Veressä punasolujen hemoglobiinin ja glukoosin välillä tapahtuu glykaatiota, jolloin glukoosi kiinnittyy ei-entsymaattisesti hemoglobiinimolekyylisiin (Makris ja Spanou 2011). Hemoglobiinin glykaatio on hidasta ja lisääntyy glukoosipitoisuuden kohotessa, minkä vuoksi hemoglobiini HbA1c on hyvä mittari pitkällä aikavälillä tapahtuneelle vaihtelulle veren glukoosipitoisuudessa.

Kohorttitutkimuksissa on tutkittu makeutusaineella makeutettujen juomien yhteyttä tyypin 2 diabeteksen (T2D) ilmenemiseen. Jensen ym. (2019) vertasivat makeutusaineiden kulutusta juomissa ja T2D:n ilmaantuvuutta kahdeksan vuoden seurannan aikana. Tutkittavien (n=1142) makeutusaineiden käyttöä arvioitiin frekvenssityyppisellä ruoankäyttökyselyllä (FFQ, Food Frequency Questionnaire), jonka avulla kartoitettiin makeutusaineella makeutettujen juomien kulutusta viimeisen vuoden ajalta, makeutusaineiden käyttöä makeuttajana juomissa sekä käytettyjen makeutusaineiden tyyppiä. Seuranta-aikana diabetekseen sairastuneet tutkittavat (n=98) kartoitettiin puhelinhaastattelulla ja varmennettiin potilaskertomusten avulla. Tuloksia analysoitaessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä makeutusaineiden kulutuksella ja diabeteksen ilmaantuvuudella (Jensen ym 2019). Myös de Koning ym. (2011) päätyivät 20-vuotisessa kohortissaan samansuuntaiseen tulokseen. He vertasivat sokerilla makeutettuja ja makeutusaineella makeutettuja juomia T2D-riskiin 40–75-vuotiailla terveillä miehillä (n=40 389). Sokeria ja makeutusaineita sisältävien juomien kulutusta arvioitiin FFQ:lla neljän vuoden välein. T2D -tapaukset havainnoitiin täydentävällä kyselyllä, ja 97 % tapauksista varmennettiin potilaskertomuksista. Havaittiin, että vakioinnin jälkeen ainoastaan sokeria sisältävien juomien

kulutus oli yhteydessä suurentuneeseen T2D-riskiin. Makeutusaineita sisältävien juomien kulutuksella ja tyyppin 2 diabetekseen sairastumisella yhteyttä ei havaittu (de Koning 2011). O'Connor ym. (2015) selvittivät makeutusaineella makeutettujen, sokerilla makeutettujen ja hedelmämeijerijuurien vaikutusta T2D -riskiin. Tutkimus toteutettiin osana laajempaa EPIC-tutkimusta (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). Tutkittavat (n=24 653) olivat 40–79-vuotiaita naisia ja miehiä, ja 10,8 vuoden seuranta-aikana todettiin 847 T2D -tapausta. Tutkittavien ruokavalio kontrolloitiin prospektiivisesti seitsemän päivän ruokapäiväkirjojen avulla, ja ruokapäiväkirjoja kerättiin ympärivuotisesti neljän vuoden ajan kausittaisen ruoankäytön vaihtelun vaikutuksen minimoimiseksi. Makeutusaineella makeutettujen juomien kulutuksen ei havaittu olevan yhteydessä suurentuneeseen riskiin sairastua T2D:een. Sen sijaan sokerilla makeutetuilla juomilla yhteys T2D:een oli tilastollisesti merkitsevä myös painon ja vyötärönympäryksen vakioinnin jälkeen (O'Connor ym. 2015).

Kaikki kohorttitutkimukset eivät kuitenkaan ole päätyneet samaan lopputulokseen. Fagherazzi ym. (2017) selvittivät makeutusaineiden ja T2D:n yhteyttä 18-vuotisessa seurannassa. Tutkittavien (n=61 440) makeutusaineiden käyttömäärä ja -aika havainnoitiin retrospektiivisellä FFQ:lla. Sairastumistapaukset havainnoitiin kyselyllä, sairausvakuutusten käytön tai mitattujen glukoosiarvojen perusteella. Tuloksena havaittiin, että makeutusaineiden käyttö oli yhteydessä suurempaan riskiin sairastua T2D:een. Riski lisääntyi kumulatiivisesti käyttömäärän lisääntyessä ja käyttöajan pidentyessä. Osittain suurentuneen riskin arveltiin selittyvän makeutusaineiden käyttäjien suuremmalla painoindeksillä, mutta myös painoindeksillä vakioituna riskin suureneminen nähtiin tilastollisesti merkitsevä. Tämän perusteella arvioitiin, että makeutusaineiden käyttö voisi lisätä T2D-riskiä sekä suoraan että epäsuorasti (Fagherazzi ym. 2017). Myös Huang ym. (2017) löysivät tutkimuksessaan (n=64 480) annosvasteisen yhteyden makeutusaineella makeutettujen juomien ja diabetekseen sairastumisen välillä. Tutkimuksessa vertailtiin makeutusaineella makeutettujen ja sokerilla makeutettujen juomien sekä veden vaikutusta diabeteksen ilmaantuvuuteen. Makeutusaineita sisältävien juomien käyttö ja muu ruokavalio kontrolloitiin retrospektiivisesti kolmen kuukauden ajalta käyttämällä erillisiä FFQ:ta, ja diabetestapaukset havainnoitiin kyselylomakkeilla sekä vuosittaisten seurantojen avulla. Keskimääräisen 8,4 vuoden seurannan aikana havaittiin 4675 uutta diabetestapausta. Monivakioidussa mallissa nähtiin sekä makeutusaineella makeutettujen että sokerilla makeutettujen juomien runsaan käytön nostavan riskiä sairastua diabetekseen (21 % vs. 43 % suurempi riski) (Huang ym. 2017). Kohorttitutkimukset energiattomista makeutusaineista ja diabeteksen riskistä on koottu taulukkoon 4.

Taulukko 4. Energiattomat makeutusaineet ja diabeteksen riski.

Viite	Tutkimusasetelma	Tutkimusaineisto	Tutkimuksen kesto	Tärkeimmät tutkimustulokset
De Koning ym. 2011 (USA)	Kohortti	n = 40 389, terveitä miehiä, 40–75-v	20 v	Sekä sokeristen että makeutusaineita sisältävien juomien suuren kulutuksen nähtiin olevan yhteydessä tyypin 2 diabeteksen riskiin, mutta vakioinnin jälkeen yhteys oli tilastollisesti merkitsevä ainoastaan sokerilla makeutetuilla juomilla ja tyypin 2 diabeteksen riskillä (HR = 1,24, p < 0,01).
O'Connor ym. 2015 (UK)	Kohortti	n = 24 653, naisia ja miehiä, 40–79-v	10,8 v	Makeutusaineilla makeutettujen juomien ja tyypin 2 diabeteksen ilmaantuvuuden välillä ei havaittu olevan yhteyttä (HR = 1,06). Sen sijaan sokerilla makeutettujen juomien kulutus oli yhteydessä T2D:hen myös painolla ja vyötärönympäryksellä vakioinnin jälkeen (HR = 1,14).
Chia ym. 2016 (USA)	Kohortti	n = 1454, terveitä naisia ja miehiä, >20-v	0–28 v (keskimääräinen seuranta-aika 10 v)	Makeutusaineita käyttävillä oli suurempi tyypin 2 diabeteksen (p < 0,001) esiintyvyys.
Fagherazzi ym. 2017 (Ranska)	Kohortti	n = 61 440, naisia, 40–65-v	18 v	Makeutusaineiden käyttäjillä oli suurentunut riski sairastua T2D:hen. Vakiointi painoindeksillä alensi yhteyden voimakkuutta, mutta se pysyi silti tilastollisesti merkitsevä (HR = 1,83 monivakioituna ilman painoindeksiä, HR = 1,33 monivakioituna BMI mukaan lukien).
Huang ym. 2017 (USA)	Kohortti	n = 60 480, naisia, 50–79-v	Keskimääräinen seuranta-aika 8,4 v	Makeutusaineilla makeutettujen juomien runsas käyttö lisäsi diabeteksen riskiä 21 % ja sokerilla makeutettujen juomien 43 %. Monivakioidussa mallissa annosvasteisen makeutusaineita sisältävien juomien sekä sokeria sisältävien juomien käyttö oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä diabeteksen ilmaantuvuuteen (p < 0,0001 vs. p = 0,0004).
Jensen ym. 2019 (USA)	Kohortti	n = 1142, naisia ja miehiä, 50%:lla BMI >30 kg/m ² , keskimääräinen ikä 42-v	8 v	Makeutusaineita sisältävien juomien tai makeutusaineiden käyttö juomien makeuttamisessa ei ollut yhteydessä suurentuneeseen riskiin sairastua diabetekseen.

T2D = tyypin 2 diabetes; BMI = Body Mass Index, painoindeksi; HR = Hazard Ratio, riskitehyyssuhde

5. POHDINTA

Yhteyksistä makeutusaineiden, painon ja glukoosin homeostaasin välillä on vielä rajallisesti tietoa ihmisillä tehdyistä tutkimuksista. Makeutusaineiden vaikutusten energia-aineenvaihduntaan, painoon ja glukoosin homeostaasiin on nähty eläinmalleissa ja joissain ihmistutkimuksissa tapahtuvan monen eri mekanismin, kuten hormoneiden ja välittäjäaineiden, suolistomikrobiston ja mahasuolikanavassa sijaitsevien makean reseptoreiden kautta (Pearlman ym. 2017, Higgins ym. 2018, Higgins ja Mattes 2019). Kuten aiemmin on mainittu, suurinta osaa eläimillä havaituista yhteyksistä ei kuitenkaan ole osoitettu laadukkaissa ihmisillä tehdyissä interventioissa. Eläintutkimukset tuottavat ihmisen kannalta heikkoa tutkimusnäyttöä, eikä eläimillä havaittuja tuloksia voida yleistää ihmisiin.

Tähän kirjallisuuskatsaukseen sisällytettiin pääasiassa satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia, joita pidetään luotettavana tutkimusasetelmana tekijöiden välillä vallitsevien vaikutussuhteiden arvioinnissa. Katsaus sisältää myös pitkittäisiä kohorttitutkimuksia, joiden avulla voidaan saada tietoa tekijöiden välisistä yhteyksistä. Vaikka kohorttitutkimusten perusteella ei voida arvioida suoraan energiattomien makeutusaineiden vaikutuksia terveyteen, suurissa etenevissä kohorteissa havaitut yhteydet ovat kuitenkin kohtalaisesti yleistettävissä. Tässä katsauksessa käsiteltyjen kohorttien seuranta-ajat ovat pitkiä ja otoskoot keskimäärin suuria, mikä lisää havaittujen yhteyksien luotettavuutta. Kohorttitutkimusten tulosten yleistämistä haittaa käänteisen kausaliteetin riski, jolloin vaste vaikuttaa altisteeseen, ja tämä riski havaittiin useassa tässä katsauksessa esitellyssä tutkimuksessa (de Koning ym. 2011, Laverty ym. 2015, O'Connor ym. 2015, Peters ym. 2016, Huang ym. 2017, Romo-Romo ym. 2018). Yksi käänteistä kausaliteettia aiheuttava tekijä voisi olla esimerkiksi havainto siitä, että makeutusaineiden käyttö oli suurempaa ylipainoisilla, lihavilla sekä laihduttavilla (de Koning ym. 2011, O'Connor ym. 2015, Chia ym. 2016). Tämä saattaa vaikuttaa keskeisesti havaittuihin yhteyksiin energiattomien makeutusaineiden käytön, heikomman painonhallinnan ja suurentuneen diabetesriskin välillä. Käänteisen kausaliteetin lisäksi tutkimusasetelmissa esiintyi muitakin yleistettävyyttä heikentäviä tekijöitä. Kohorttitutkimuksia ja joitain pääasiassa painoon liittyviä interventioita lukuun ottamatta tutkimusten otoskoot olivat pieniä ($n < 50$). Tutkimusten otosten välillä esiintyi rekrytointikriteerien vaihtelua, joka oli paikoin suurta terveydentilan, iän, sukupuolen sekä terveyteen liittyvien riskitekijöiden, kuten lihavuuden, suhteen. Rekrytointikriteerien vaihtelusta johtuen otoksissa saattoi esiintyä liiallista homogeenisyyttä tutkimusten sisällä (vain naisia/miehiä, vain nuoria/vanhoja, vain

normaalipainoisia/huomattavan ylipainoisia) ja puolestaan liiallista heterogeenisyyttä tutkimusten välillä. Yhdessä tutkimusasetelmien välillä esiintyvien yleisten erojen kanssa nämä heikentävät tulosten vertailukelpoisuutta ja tilastollista voimaa. Vaikka satunnaistettujen ja kontrolloitujen tutkimusten kokeellista tutkimusasetelmaa pidetään luotettavana, tässä katsauksessa käsitellyissä tutkimuksissa seuranta-ajat olivat keskimäärin lyhyitä (< 6 kk). Painon ja diabetekselle altistavien glukoosimetabolian muutosten tutkimisessa kuusi kuukautta on melko lyhyt aika, eikä mahdollisia vaikutuksia välttämättä tässä ajassa saada näkyviin. Kohorttitutkimuksissa seuranta-ajat olivat pitkiä, mutta havainnoivia tutkimuksina ne ovat kykenemättömiä osoittamaan kausaliteettia. Tähän katsaukseen sisällytettyjen tulosten yleistettävyyttä ja vertailukelpoisuutta vaikeuttaa myös vakioinnin vaihtelu, mikä saattaa vääristää havaittuja vaikutuksia ja niiden voimakkuutta. Vaihtelua esiintyi muun muassa tutkittavien ruoankäytön ja fyysisen aktiivisuuden analysoinnissa eri tutkimusasetelmien välillä. Vakioinnin puute on yleisesti ottaen ongelma erityisesti havainnoivissa tutkimuksissa (de Koning ym. 2011). Suurimpana ongelmana energiattomien makeutusaineiden terveysvaikutuksia tarkasteltaessa on kuitenkin yleisesti vanha tutkimusnäyttö. Monet laadukkaat tutkimukset ovat jopa useita vuosikymmeniä vanhoja. Vanhoja tutkimuksia on käytetty lähteenä myös uusissa systemaattisissa katsausartikkeleissa ja meta-analyyseissä, mikä vaikeuttaa uusimman tutkimustiedon löytämistä.

5.1 Energiattomat makeutusaineet ja paino

Satunnaistetut ja kontrolloidut kokeelliset tutkimukset ovat nähneet energiattomat makeutusaineet neutraalina tai edullisena painonhallinnassa, kun taas havainnoivat kohortit ovat usein osoittaneet päinvastaisia tuloksia. Peters ym. (2016) havaitsivat energiattomien makeutusaineiden käytön yhdistyvän suurempaan painonpudotukseen ja vähäisempään painonnousuun laihdutuksen jälkeisessä ylläpitovaiheessa verrattuna veteen. Koska molemmat käytetyt juomat olivat energiattomia, eikä fyysisessä aktiivisuudessa havaittu eroa ryhmien välillä, psykologisten tekijöiden rooli havaitussa tuloksessa on voinut ollut merkittävä. Energiattomien makeutusaineiden aiheuttaman energiansaannin vajeen on arveltu aiheuttavan kompensatiota lisäämällä syömistä muilla aterioilla. Koska vesiryhmään kuuluvat raportoivat enemmän näläntuntemuksia, voitaisiin kuitenkin päätellä energiattoman makeuden riittäneen tyydyttämään luonnollisen makean tarpeen makeutusaineryhmässä, eikä tarvetta kompensatiolle ole koettu. Myös Bonnet ym. (2018) havaitsivat makeutusaineilla makeutettua ja maustamatonta kivennäisvettä verratessaan, että makeutusaineiden energiaton makeus ei vaikuttanut energiansaantiin tai altistanut suurempaan energiansaantiin johtavalle

syömiskäyttäytymiselle normaalipainoisilla. Samankaltaisiin johtopäätöksiin on tultu myös verrattaessa sokerin ja makeutusaineiden saantia painonkehityksessä. De Ruyter ym. (2012) havaitsivat rasvamassan ja painon lisääntymisen olevan suurempaa sokeria sisältäviä juomia käyttävillä normaalipainoisilla lapsilla, ja samaan tulokseen on päädytty lievästi ylipainoisilla aikuisilla (Raben ym. 2002, Raben ym. 2011). Myöskään suoraan energiansaannin kompensatiota tutkineet Anton ym. (2010) eivät havainneet stevian, aspartaamin ja sokerin vaikuttavan eri tavalla syötyyn energiamäärään. Nämä tulokset eivät tue teoriaa energiattomien makeutusaineiden aiheuttamasta energiansaannin kompensoinnista. Tate ym. (2012) eivät havainneet eroa makeutusaineryhmän ja kontrolliryhmän välillä pudotetun painon määrässä, mutta vesiryhmässä ero kontrolliryhmään oli päinvastoin tilastollisesti merkitsevä. Tämä saattaisi puolestaan antaa viitteitä energiansaannin kompensatiosta. Tutkittavat käyttivät tutkimuksen alussa säännöllisesti sokeria sisältäviä juomia, ja kontrolliryhmässä sokeristen juomien kulutusta ei ohjeistettu vähentämään, jolloin voitaisiin ajatella makeutusainejuomia ja sokerisia juomia käyttäneiden tuloksen olleen tilastollisesti sama. Kontrolliryhmän saama laihdutusohjaus saattoi kuitenkin vaikuttaa sokeristen juomien käyttöön, vaikka näin ei suoraan ohjeistettu tehdä, mikä heikentää tuloksen luotettavuutta. Lyhyt kuuden kuukauden seuranta-aika sekä tutkittavien itseraportoituna arvioitu juomien käyttö ja fyysinen aktiivisuus saattavat myös vääristää tulosta. Lisäksi makeutusaineryhmässä yli 5 % painonpudotus oli tilastollisesti kontrolliryhmää yleisempää, vaikka kokonaisuudessaan eroa pudotetun painon määrässä ei havaittu. Tämän vuoksi ei voida vetää suoraa johtopäätöksiä energiansaannin kompensatiosta tässäkin tutkimuksessa.

Katsaukseen sisällytetyissä pitkittäisissä kohorteissa todettiin energiattomien makeutusaineiden olevan pikemminkin epäedulliseen painonkehitykseen johtava tekijä ruokavaliossa. Kohorteissa otoskoot olivat suuria ja seuranta-ajat useita vuosia, mikä lisää tulosten luotettavuutta. Lisäksi kaikki katsaukseen sisällytetyt kohortit olivat monivakioituja. Kohorttitutkimuksissa oli kuitenkin myös tuloksiin keskeisesti vaikuttavia puutteita. Chia ym. (2016) havaitsivat jo tutkimuksen alussa eroja energiattomien makeutusaineiden käyttäjien ja ei-käyttäjien välillä. Makeutusaineiden käyttäjillä oli keskimäärin korkeampi painoindeksi ja suurempi vyötärön ympäryys, ja heillä havaittiin olevan suurempi keskivartalolihavuuden ja T2D:n esiintyvyys. Tutkimuksessa arveltiin, että sokerin korvikkeet saattaisivat aiheuttaa vähäisempää kylläisyyttä johtaen lisääntyneeseen syömiseen. Kuitenkin samassa tutkimuksessa havaittiin, että makeutusaineiden käyttäjien kokonaisenergiansaanti, ruokavalion laatu tai fyysinen aktiivisuus eivät eronneet ei-käyttäjien vastaavista tuloksista, mikä ei tue tätä hypoteesia. Koska makeutusaineiden käyttäjillä oli tässä tutkimuksessa ei-käyttäjiä suurempi

painoindeksi, on mahdollista, että käyttäjät olivat keskimäärin useammin energiansaannin pienentämistä tavoittelevia laihduttajia. Tässä tapauksessa makeutusaineiden käyttö ei yhdistyisi lihavuuteen itsessään, vaan käyttäjät olisivat todennäköisesti olleet ylipainoisia jo ennen makeutusaineiden käytön aloittamista. Tutkimuksessa arvioitiin makeutusaineiden käyttöä kokonaisvaltaisesti seitsemän päivän kattavien ruokapäiväkirjojen ja itsearviointien avulla. Kyselyissä käytetyt makeutusaineiden käyttöä mittaavat dikotomisat asteikot (kyllä/ei) saattoivat kuitenkin olla liiallistakin vastakkainasettelua aiheuttavia. Tällaiset vastausvaihtoehdot eivät anna tietoa käytetyistä määristä, mikä voi olla johtopäätösten kannalta oleellinen tieto. Myös Fowler ym. (2008) havaitsivat makeutusaineiden käytön olevan kumulatiivisesti yhteydessä suurempaan painonnousuun. Vaikka otos oli suuri ja kattava, myös tässä tutkimuksessa oli useita puutteita. Tutkimuksessa ruoankäyttöä mitattiin hyvin rajallisella ruokavaliokyselyllä, jonka perusteella tutkittavat jaettiin kvartiileihin makeutusaineiden käyttömäärien suhteen. Kyselyssä otettiin huomioon ainoastaan juomien käyttö, mikä saattaa vääristää huomattavasti makeutusaineiden kokonaissaantia ottaen huomioon makeutusaineiden laajan käytön eri tuotteissa. Tutkittavien muu ruokavalio analysoitiin 24 tunnin ruoankäyttökyselyllä, joka on riittämätön keino mitata luotettavasti pitkäaikaista ruoankäyttöä verrattaessa yksilön ruokavalion tekijöiden vaikutusta terveysterveisiin. Tuloksesta huolimatta tutkimuksessa todettiin, että energiattomien makeutusaineiden ja painonnousun välillä ei välttämättä ole kausaaliteettia, vaan makeutusaineiden käyttäjät saattavat olla positiivisessa energiataasessa jo ennen käytön aloittamista tai siitä huolimatta, jolloin olisi kyse käänteisestä kausaaliteetista. Samoja puutteita toistui myös myöhemmin tehdyssä kohortissa, jossa sekä makeutusaineita että sokeria sisältävien juomien nähtiin olevan yhteydessä epäedullisiin muutoksiin rasvamassan määrässä (Lavery ym. 2015). Lasten kokonaisvaltaista ruokavaliota ei kuitenkaan tässä tutkimuksessa mitattu, ja painonnousulle altistavia keskeisiä tekijöitä ruokavaliosta mitattiin ainoastaan tutkimuksen alussa. Lisäksi havaittiin sekä sokeristen että makeutusaineita sisältävien juomien käytön olevan yleisempää passiivisilla ja epäedullisilla ruokailutottumuksilla omaavilla lapsilla, mikä voi aiheuttaa harhaa tulokseen. Molempien juomien käytön nähtiin olevan suurempaa alemmissa sosioekonomisissa ryhmissä ja etnisissä vähemmistöryhmissä, mikä tämäkin heikentää tuloksen yleistettävyyttä. Vaikka suuren otoksen perusteella arvioitiin artefaktin mahdollisuus epätodennäköiseksi, makeutusaineiden ja suuremman rasvamassan yhteyden pääteltiin voivan ainakin osittain johtua käänteisestä kausaaliteetista.

Energiattomien makeutusaineiden käytön vaikutuksia painoon arvioitaessa keskeistä on ottaa huomioon myös fysiologisessa ja psykologisessa nälänsäätelyssä sekä ruokahalussa tapahtuvat

muutokset. Ruoanotto ja energiansaanti määräytyvät pääasiassa kolmen eri mekanismin kautta: fysiologinen tarve ja sen säätelemä nälänsäätely, ruoan hedoninen vaste eli sen palkintoarvo sekä yksilön tietoinen kontrolli (Crézé ym. 2018). Useissa tähän katsaukseen sisällytetyissä tutkimuksissa on todettu makeutusaineiden ja sokerin vaikuttavan eri tavalla aivoissa. Frank ym. (2008), Rudenga ja Small (2012), Crézé ym. (2018) ja Van Opstal ym. (2019) osoittivat energiattomien makeutusaineiden aiheuttavan erilaista fysiologista aktivaatiota aivoissa verrattuna sokeriin, mikä voisi vaikuttaa nälänsäätelyn muuttumisen kautta painoon pitkällä aikavälillä. Hill ym. (2014) havaitsivat eroja myös sokereiden ja makeutusaineiden aiheuttamissa psyykkisissä vasteissa, ja energiattomien makeutusaineiden nähtiin aiheuttavan vähäisempää hedonista vastetta. Vaikka sekä fysiologisissa että psykologisissa reiteissä on havaittu eroja sokereiden ja makeutusaineiden välillä, monet tutkimukset eivät kuitenkaan ole havainneet eroa näläntuntemuksissa tai ruokahalussa (Anton ym. 2010, Sørensen ym. 2014, Higgins ym. 2018, Fantino ym. 2018). Näissä tutkimuksissa nälkä-kylläisyysignaaleja analysoitiin vain tutkittavien itsearviointina, mikä saattaa vääristää tulosta. Subjekttiivinen kokemus nälästä ja kylläisyydestä voi vaihdella paljon yksilöiden välillä, ja koettu näläntuntemus riippuu myös yksilön sisäisistä tekijöistä, kuten pitkän ajan metabolisesta tilasta. Vaikka tutkittavat kokivat edellä mainituissa tutkimuksissa nälkää ja ruokahalua saman verran sekä sokereiden että makeutusaineiden käytön jälkeen, tämä tulos ei poissulje makeutusaineiden vaikutusta psykologisiin tekijöihin. Anton ym. (2010) ja Hill ym. (2014) arvioivat, että lyhyellä aikavälillä makeutusaineiden vaikutus psykologisiin tekijöihin ja syömiskäyttäytymisen muutoksiin sekä niiden välityksellä energiansaantiin saattaa pysyä melko huomaamattomana, mutta pitkän ajan kuluessa vaikutus saattaa näkyä myös painossa. Frank ym. (2008) ja Van Opstal ym. (2019) havaitsivat, että makeutusaineiden aiheuttama hedoninen palkintoarvo olisi vähäisempi verrattuna sokeriin. Tämän voisi ajatella ajavan yksilöä etsimään itselleen enemmän palkintoarvoa tuottavaa ravintoa nopeammin aterian jälkeen. Ongelmana makeutusaineiden vaikutuksia psykologisiin tekijöihin mitattaessa ovat niin ikään lyhyet seuranta-ajat sekä tutkimusolosuhteet, jotka saattavat muuttaa tutkittavan syömiskäyttäytymistä tutkimustilanteessa. Kaikissa tähän katsaukseen sisällytetyissä nälänsäätelyä, hedonista vastetta ja ruokahalua havainnoivissa tutkimuksissa otoskoot olivat pieniä sekä otos melko homogeeninen, mikä heikentää tulosten yleistettävyyttä ja vertailukelpoisuutta. Lisäksi tulee huomata, että energiattomien makeutusaineiden vaikutus nälkä-kylläisyystuntemuksiin, hedoniseen vasteeseen ja ruokahaluun voivat poiketa makeutusaineita säännöllisesti käyttävillä ja ei-käyttäjillä. Aivoissa tapahtuvien vasteiden on arvioitu voivan muuttua pitkäaikaisen makeutusaineiden käytön seurauksena (Van Opstal ym. 2019).

5.2 Energiattomat makeutusaineet ja glukoosin homeostaasi sekä diabeteksen riski

Energiattomien makeutusaineiden vaikutuksia glukoosimetaboliaan sokerin korvaajana on tutkittu vielä vähän, mikä asettaa rajoitteita vaikutussuhteiden arvioinnille (Brown ym. 2009). Epäedulliset muutokset glukoosin homeostaasissa altistavat glukoosiaineenvaihdunnan häiriintymiselle ja diabeteksen kehittymiselle. Satunnaistetut ja kontrolloidut tutkimukset näyttäisivät olevan melko yhteneväisiä siitä, että energiattomat makeutusaineet eivät huomattavasti vaikuta glukoosin homeostaasissa olennaisiin tekijöihin.

Bonnet ym. (2018) eivät havainneet eroja insuliinipitoisuuksissa tai -sensitiivisyydessä verratessaan makeutusaineilla makeutettuja ja maustamattomia kivennäisvesiä. Myös makeutusaineita sisältäviä juomia ja kivennäisvettä verranneet Peters ym. (2016) näkivät painointerventiona sekundaarisena tuloksena makeutusaineiden vaikutuksen glukoosiarvoihin olevan neutraali. Higgins ym. (2018) ja Grotz ym. (2017) vertasivat sukraloosin annosvasteisia vaikutuksia OGTT:n jälkeisiin arvoihin. Kummassakaan tutkimuksessa eroja ei havaittu missään glukoosin aineenvaihduntaa mittaavassa tekijässä sukraloosia käyttäneillä verrattuna kontrolliin. Tate ym. (2012) puolestaan näkivät sokerijuomien vaihtamisen makeutusaineita sisältäviin juomiin jopa lievästi edullisena glukoosimetabolian kannalta, mutta positiivinen muutos ei ollut yhtä suuri kuin sokerijuomien vaihtuessa veteen. Makeutusaineiden ja sokerin vaikutuksia glukoosin metaboliassa havainnoivat Raben ym. (2011), jotka näkivät sokerin nostavan aterianjälkeisiä glukoosi-, insuliini-, glukagoni-, laktaatti- sekä GLP-1 -arvoja makeutusaineita enemmän. Vain GIP:ssä eroja ryhmien välillä ei havaittu. Seuranta-ajan jälkeiset tulokset olivat samansuuntaisia, sillä sokeriryhmässä myös osa paastoarvoista oli kasvanut, mutta makeutusaineryhmässä eroja lähtötasoon ei havaittu. Brown ym. (2009) havaitsivat makeutusaineilla makeutettua ja maustamatonta kivennäisvettä verratessaan, että makeutusainetta sisältävän juoman vaikutus glukoosi- ja insuliinipitoisuuksiin oli neutraali. Muista edellä mainituista poiketen he näkivät makeutusaineiden käytön aiheuttavan suuremman vasteen GLP-1:ssä OGTT:n jälkeen. Tästä pääteltiin, että energiattomat makeutusaineet toimisivat synergisesti glukoosin kanssa stimuloiden yhdessä GLP-1:n eritystä. Koska vaikutus GLP-1:een havaittiin glukoosin läsnä ollessa, tästä ei voida vetää suoraa johtopäätöstä makeutusaineiden vaikutuksesta GLP-1:een myös yksinään. Tutkimusasetelma sisälsi ainoastaan kaksi kymmenen päivän sisällä tapahtunutta tutkimuskertaa, mikä asettaa

rajoitteita vaikutusten arvioinnille pitkällä aikavälillä. Lisäksi otoskoko ja tutkittavien ikähaarukka olivat pieniä, mikä heikentää tuloksen vertailukelpoisuutta (Brown ym. 2009).

Satunnaistetuista ja kontrolloiduista tutkimuksista Romo-Romo ym. (2018) ja Pepino ym. (2013) havaitsivat negatiivisia yhteyksiä makeutusaineiden käytöllä ja glukoosin homeostaasilla. Romo-Romo ym. (2018) havaitsivat tutkimuksessaan sukraloosin aiheuttavan insuliinisensitiivisyyden heikentymistä, altistaen näin insuliinitoleranssin kehittymiselle. Arvioitiin, että makeutusaineet voisivat makean reseptorien välityksellä stimuloida inkretiinien erittymistä. Haiman aktiivisuuden lisääntyminen oli tilastollisen merkitsevyyden rajoilla, mutta tämän arvioitiin johtuvan lyhyen altistusajan aiheuttamasta tilastollisen voiman puutteesta. Mahdollinen vaikuttava tekijä voisi olla myös lisääntynyt SGLT-1- ja GLUT-2 -reseptorien ilmentyminen, joka aiheuttaisi glukoosin lisääntynyttä kuljetusta. Muista poikkeavaa tulosta voisi selittää rajallisesti kokonaisruokavaliota kuvaavat ruoankäyttökyselyt ja lyhytkestoinen interventio. Lisäksi tutkimuksessa arvioitiin, että identtisen placeboalmisteen puuttuminen olisi voinut heikentää tuloksen luotettavuutta. Interventoryhmässä käytetty valmiste sisälsi sukraloosin lisäksi dekstroosia ja maltodekstriiniä, ja tämä on saattanut vakioinnista huolimatta vaikuttaa havaittuihin muutoksiin glukoosin aineenvaihdunnassa. Huomioitavaa on myös, että interventoryhmän käyttämä vuorokausiannos oli vain 15 % sukraloosille asetetusta suurimman turvallisen päivittäisen käyttömäärän rajasta, minkä vuoksi todellinen selkeä heikentymä insuliinisensitiivisyydessä olisi ollut muiden tutkimusten tulokset huomioon ottaen epätodennäköinen. Pepino ym. (2013) havaitsivat epäedullisia vaikutuksia aterianjälkeisissä arvoissa; OGTT:tä edeltänyt sukraloosin nauttiminen aiheutti suuremmat glukoosi-, insuliini- ja C-peptidivasteet verrattuna veteen, ja insuliinin puhdistuman havaittiin hidastuvan sukraloosia käyttäneillä. Tässä tutkimuksessa tuloksen yleistämiseen ja vertailukelpoisuuteen liittyviä puutteita oli kuitenkin useita. Otoskoko pieni ja tutkittavien painoindeksi huomattavan suuri, minkä vuoksi havaittuja tuloksia ei voida yleistää keskivertoväestöön. Tutkimusasetelma sisälsi ainoastaan kaksi tutkimuskertaa viikon aikana, joten pitkän ajan vaikutuksia ei voida arvioida tämän tutkimuksen perusteella.

Energiattomien makeutusaineiden yhteyttä suoraan diabeteksen ilmaantuvuuteen on tutkittu väestökohorteissa. Näiden kohorttien tulokset ovat olleet satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia ristiriitaisempia. De Koning ym. (2011) ja O'Connor ym. (2015) totesivat pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissaan sokereiden käytön lisäävän T2D-riskiä, mutta makeutusaineilla käytön yhteyttä suurentuneeseen T2D-riskiin ei havaittu. Myöskään Jensen ym. (2019) eivät havainneet yhteyttä makeutusaineilla makeutettujen juomien käytöllä ja

T2D:n ilmaantuvuudella. De Koning ym. (2011) arvelivat makeutusaineiden käyttäjien olevan todennäköisesti ylipainoisia laihduttajia tai vaihtaneen sokerin käytön makeutusaineisiin heikentyneen glukoosiaineenvaihdunnan diagnoosin seurauksena. Lisäksi todettiin, että makeutusaineiden käyttäjien geneettinen alttius sairastua diabetekseen oli keskivertoa suurempi. Näin ollen havaitut yhteydet makeutusaineiden ja T2D:n välillä saattaisivat johtua käänteisestä kausaliteetista. O'Connor ym. (2015) näkivät selkeän positiivisen yhteyden makeutusaineilla ja T2D:llä monivakioidussa mallissa, mutta eivät enää edelleen vakioitaessa painolla. Tämän perusteella paino olisi todennäköisesti ollut merkittävä yhteyttä selittävä tekijä myös tässä tutkimuksessa. Sen sijaan päinvastaisiin tuloksiin päätyivät Fagherazzi ym. (2017) ja Huang ym. (2017), jotka havaitsivat tilastollisesti merkitsevän yhteyden energiattomien makeutusaineiden käytön ja T2D:een sairastumisen välillä. Fagherazzi ym. (2017) havaitsivat, että riski lisääntyi kumulatiivisesti annosten lisääntyessä, mutta hekin arvioivat vaikutuksen välittyvän osittain painon kautta. Huang ym. (2017) näkivät diabeteksen riskin kasvavan makeutusaineita sisältäviä juomia kuluttavilla, vaikka T2D:n ilmaantuvuuden ja sokeristen juomien kulutuksen yhteys nähtiin huomattavasti voimakkaampana. Myös tässä tutkimuksessa pohdittiin, että makeutusaineiden käyttäjien suurentunut T2D-riski voisi johtua muista yksilön terveyteen liittyvistä tekijöistä. Tätä tukee havainto T2D-riskin voimakkuudesta, sillä voimakkain yhteys nähtiin huomattavan ylipainoisilla ($BMI \geq 30$) naisilla.

Edellä mainittujen kohorttien tulosten vertailukelpoisuutta haittaavia tekijöitä on useita. Osassa tutkimuksista T2D-riskin ja energiattomien makeutusaineiden käytön yhteyttä oli analysoitu ainoastaan havainnoimalla makeutettujen juomien käyttöä, mikä saattaa vääristää makeutusaineiden kokonaiskäyttöä huomattavasti. Otosten sisäänottokriteerit ja vakioitavien tekijöiden määrä vaihtelivat monin paikoin huomattavasti. T2D -tapaukset arvioitiin monessa tutkimuksessa itseraportoituina, ja kaikissa tutkimuksissa potilastiedoista varmentamattomia sairastumisia ei poistettu tilastollisesta analyysistä. Lisäksi ruokavaliotietojen keräystavassa ja kerätyn tiedon laajuudessa esiintyi vaihtelua, mikä saattaa myös selittää tuloksissa esiintyvää ristiriitaisuutta.

6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Yhteenvetona voidaan todeta, että satunnaistettujen ja kontrolloitujen tutkimusten perusteella energiattomat makeutusaineet näyttäisivät olevan painon kannalta neutraaleja tai jopa lievästi edullisia, kun taas kohorttitutkimuksissa vaihtelua tulosten välillä esiintyy runsaammin. Ottaen huomioon havainnoivissa tutkimuksissa esiintyvän suuremman harhan esiintymisen riskin ja niiden kykenemättömyyden osoittaa kausaliteettia, energiattomien makeutusaineiden käyttö ei todennäköisesti lisää painonnousun riskiä. Energiattomat makeutusaineet vaikuttaisivat olevan glukoosin homeostaasin ja sen häiriintymisen riskin kannalta tässä kirjallisuuskatsauksessa esiteltyjen tutkimusten perusteella melko neutraaleja, ja osassa tutkimuksista havaittu yhteys diabeteksen ja makeutusaineiden käytön välillä johtunee makeutusaineiden käyttäjien muista terveydentilaan vaikuttavista tekijöistä. Kuitenkin todettakoon, että energiattomat makeutusaineet voivat vaikuttaa painoon ja glukoosin aineenvaihduntaan monen eri mekanismin kautta, minkä vuoksi kokonaisvaltaisia vaikutuksia on vaikea arvioida. Lisäksi monien laadukkaidenkin satunnaistettujen ja kontrolloitujen tutkimusten tulokset ovat yleistettävissä vain lyhyen aikavälin vaikutuksiksi. Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella voidaan myös todeta tämänhetkisen tutkimusnäytön makeutusaineiden vaikutuksista painoon, glukoosin homeostaasiin ja diabeteksen riskiin olevan riittämätöntä suoraviivaisten johtopäätösten vetämiseksi. Uutta ja laadukasta tutkimusta aiheesta tarvitaan lisää.

LÄHTEET

Anton S, Martin C, Han H, Coulon S, Cefalu W, Geiselman P, Williamson D. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite* 2010;55:37-43.

Aro E, Ruuskanen E. *Makeuttaminen*. 2018.

https://www.diabetes.fi/terveydeksi/syominen/diabeetikolle_sopiva_syominen/makeuttaminen (luettu 9.6.2019).

Blau N, van Spronsen F, Levy H. Phenylketonuria. *The Lancet* 2010;376:1417-1427.

Bonnet F, Tavenard A, Esvan M, Laviolle B, Viltard M, Lepicard E, Lainé F. Consumption of a Carbonated Beverage with High-Intensity Sweeteners Has No Effect on Insulin Sensitivity and Secretion in Nondiabetic Adults. *The Journal of Nutrition* 2018;148:1293-1299.

Brown R, Walter M, Rother K. Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care* 2009;32:2184-2186.

Ceunen S, Geuns J. Steviol glycosides: chemical diversity, metabolism, and function. *Journal of Natural Products* 2013;76:1201-1228.

Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners – a review. *Journal of Food Science and Technology* 2014;51:611-621.

Chia C, Shardell M, Tanaka T, Liu D, Gravenstein K, Simonsick E, Egan J, Ferrucci L. Chronic Low-Calorie Sweetener Use and Risk of Abdominal Obesity among Older Adults: A Cohort Study. *PLoS One* 2016;11:e0167241.

Clary J. *The Toxicology of Methanol*. John Wiley & Sons, Incorporated 2013, s. 48-51.

Crézé C, Candal L, Cros J, Knebel J, Seyssel K, Stefanoni K, Schneiter P, Murray M, Tappy L, Toepel U. The Impact of Caloric and Non-Caloric Sweeteners on Food Intake and Brain Responses to Food: A Randomized Crossover Controlled Trial in Healthy Humans. *Nutrients* 2018;10:e615.

de Koning L, Malik V, Rimm E, Willett W, Hu F. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2011;93:1321-1327.

de Ruyter J, Olthof M, Seidell J, Katan M. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:1397-1406.

Donahoo W, Levine J, Melanson E. Variability in energy expenditure and its components. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2004;7:599-605.

Duodecim. Diabetes mellitus. 2019a.

http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=ltt00539 (luettu 1.8.2019).

Duodecim. Homeostaasi. 2019b.

http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=ltt01170 (luettu 31.7.2019).

Elintarviketurvallisuusvirasto, Evira. Lisäaineopas. 2009, s. 48-53.

Eskelinen S. Diabeteksen tutkimuksia. 2016a.

http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk03090 (luettu 1.8.2019).

Eskelinen S. Hemoglobiini HbA1c (B-HbA1c). 2016b.

http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk03092 (luettu 1.8.2019).

Fagherazzi G, Gusto G, Affret A, Mancini F, Dow C, Balkau B, Clavel-Chapelon F, Bonnet F, Boutron-Ruault M. 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 Nutrition and Metabolism* 2017;70:51-58.

Fantino M, Fantino A, Matray M, Mistretta F. Beverages containing low energy sweeteners do not differ from water in their effects on appetite, energy intake and food choices in healthy, non-obese French adults. *Appetite* 2018;125:557-565.

Fowler S, Williams K, Resendez R, Hunt K, Hazuda H, Stern M. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1894-1900.

Frank G, Oberndorfer T, Simmons A, Paulus M, Fudge J, Yang T, Kaye W. Sucrose activates human taste pathways differently from artificial sweetener. *Neuroimage* 2008;39:1559-1569.

Grotz V, Pi-Sunyer X, Porte D, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2017;88:22-33.

Higgins K, Considine R, Mattes R. Aspartame Consumption for 12 Weeks Does Not Affect Glycemia, Appetite, or Body Weight of Healthy, Lean Adults in a Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition* 2018;148:650-657.

Higgins K, Mattes R. A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2019;109:1288-1301.

Hill S, Prokosch M, Morin A, Rodeheffer C. The effect of non-caloric sweeteners on cognition, choice, and post-consumption satisfaction. *Appetite* 2014;83:82-88.

Huang M, Quddus A, Stinson L, Shikany J, Howard B, Kutob R, Lu B, Manson J, Eaton C. Artificially sweetened beverages, sugar-sweetened beverages, plain water, and incident diabetes mellitus in postmenopausal women: the prospective Women's Health Initiative observational study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2017;106:614-622.

Jensen P, Howard B, Best L, O'Leary M, Devereux R, Cole S, MacCluer J, Ali T, Lee E, Yeh F, Yeh J, Umans J, Fretts A. Associations of diet soda and non-caloric artificial sweetener use with markers of glucose and insulin homeostasis and incident diabetes: the Strong Heart Family Study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2019; doi: 10.1038/s41430-019-0461-6.

Jones A, Hattersley A. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Medicine* 2013;30:803-817.

Laverty A, Magee L, Monteiro C, Saxena S, Millet C. Sugar and artificially sweetened beverage consumption and adiposity changes: National longitudinal study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2015;12:137.

Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, Pedersen S, Astrup A, Richelsen B. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the

liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2012;95:283-289.

Makris K, Spanou L. Is There a Relationship between Mean Blood Glucose and Glycated Hemoglobin? *Journal of Diabetes Science and Technology* 2011;5:1572-1583.

Mooradian A, Smith M, Tokuda M. The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review. *Clinical Nutrition ESPEN* 2017;18:1-8.

Mutanen M, Voutilainen E. Ruoansulatuselimistön toiminta ja sen säätely. Kirjassa Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Duodecim Oy 2016, s. 28-30.

Nadkarni P, Chepurny O, Holz G. Regulation of Glucose Homeostasis by GLP-1. Kirjassa Glucose Homeostasis and the Pathogenesis of Diabetes Mellitus. Oxford: Academic Press 2014, s. 23-27.

O'Connor L, Imamura F, Lentjes M, Khaw K, Wareham N, Forouhi N. Prospective associations and population impact of sweet beverage intake and type 2 diabetes, and effects of substitutions with alternative beverages. *Diabetologia* 2015;58:1474-1483.

Paakkari P. Stevia, kaloriton makeutusaine. 2017.

http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk01108 (luettu 13.6.2019).

Panagiotou C, Mihailidou C, Brauhli G, Katsarou O, Moutsatsou P. Effect of steviol, steviol glycosides and stevia extract on glucocorticoid receptor signaling in normal and cancer blood cells. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2018;460:189-199.

Parkkinen K, Rautavirta K. Aspartaamista öljyhappoon. Elintarvike- ja ravitsemustiedon sanasto. Helsinki: Restamark Oy 2006, s. 18-19, 51, 53, 82, 87, 89, 116, 119, 121.

Pearlman M, Obert J, Casey L. The Association Between Artificial Sweeteners and Obesity. *Current Gastroenterology Reports* 2017;19:64.

Pepino M, Tiemann C, Petterson B, Wice B, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care* 2013;36:2530-2535.

Peters J, Beck J, Cardel M, Wyatt H, Foster G, Pan Z, Wojtanowski A, Veur S, Herring S, Brill C, Hill J. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:297-304.

Raben A, Møller B, Flint A, Vasilaris T, Christina Møller A, Juul Holst J, Astrup A. Increased postprandial glycaemia, insulinemia, and lipidemia after 10 weeks' sucrose-rich diet compared to an artificially sweetened diet: a randomised controlled trial. *Food & Nutrition Research* 2011;55: doi: 10.3402/fnr.v55i0.5961.

Raben A, Vasilaras T, Møller A, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002;76:721-729.

Romo-Romo A, Aguilar-Salinas C, Brito-Córdova G, Gómez-Díaz R, Almeda-Valdes P. Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2018;108:485-491.

Rudenga K, Small D. Amygdala response to sucrose consumption is inversely related to artificial sweetener use. *Appetite* 2012;58:504-507.

Ruokavirasto. Aspartaami. a.

<https://www.ruokavirasto.fi/yriytykset/elintarvikeala/valmistus/yhteiset-koostumusvaatimukset/elintarvikeparanteet/lisaaineet/tietoa-yksittaisista-aineista/aspartaami/> (luettu 13.6.2019).

Ruokavirasto. Sakariinit. b.

<https://www.ruokavirasto.fi/yriytykset/elintarvikeala/valmistus/yhteiset-koostumusvaatimukset/elintarvikeparanteet/lisaaineet/e-koodit/e954/> (luettu 25.6.2019).

Ruokavirasto. Stevioliglykosidit. c.

<https://www.ruokavirasto.fi/yriytykset/elintarvikeala/valmistus/yhteiset-koostumusvaatimukset/elintarvikeparanteet/lisaaineet/tietoa-yksittaisista-aineista/stevioliglykosidit/> (luettu 13.6.2019).

Ruokavirasto. Syklamaatit. d.

<https://www.ruokavirasto.fi/yriytykset/elintarvikeala/valmistus/yhteiset-koostumusvaatimukset/elintarvikeparanteet/lisaaineet/e-koodit/e952/> (luettu 25.6.2019).

Sørensen L, Vasilaras T, Astrup A, Raben A. Sucrose compared with artificial sweeteners: a clinical intervention study of effects on energy intake, appetite, and energy expenditure after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2014;100:36-45.

Sylvetsky A, Rother K. Nonnutritive Sweeteners in Weight Management and Chronic Disease: A Review. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26:635-640.

Tao Y ja Liang X. G Protein-Coupled Receptors as Regulators of Glucose Homeostasis and Therapeutic Targets for Diabetes Mellitus. Kirjassa *Glucose Homeostasis and the Pathogenesis of Diabetes Mellitus*. Oxford: Academic Press 2014, s. 2-22.

Tate D, Turner-McGrievy G, Lyons E, Stevens J, Erickson K, Polzien K, Diamond M, Wang X, Popkin B. Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2012;95:555-563.

Törrönen R, Mykkänen H. Vierasaineet ja lisäaineet. Kirjassa Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Duodecim Oy 2016, s. 222

Tucker R, Tan S. Do non-nutritive sweeteners influence acute glucose homeostasis in humans? A systematic review. *Physiology & Behavior* 2017;182:17-26.

Ukkola O, Karhunen L. Syömisen säätely. Kirjassa Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Duodecim Oy 2016, s. 22

Van Opstal A, Hafkemeijer A, van den Berg-Huysmans A, Hoeksma M, Mulder T, Pijl H, Rombouts S, van der Grond J. Brain activity and connectivity changes in response to nutritive natural sugars, non-nutritive natural sugar replacements and artificial sweeteners. *Nutritional Neuroscience* 2019;1-11.

Ya-Xiong Tao. *Glucose Homeostasis and the Pathogenesis of Diabetes Mellitus*. Oxford: Academic Press 2014, s. 2-27.