

I dolcificanti come sostitutivi dello zucchero

PD Dr. phil. II Dr. habil. **Anne Christin Meyer-Gerspach, Basilea**^{1 2}

Le seguenti argomentazioni descrivono in dettaglio risultati di ricerche attuali ed evidenti relativi alle alternative dello zucchero e al loro effetto sulla salute. Questi lavori sono il risultato di una ricerca mirata nella letteratura e offrono una panoramica critica sulle conoscenze disponibili al momento.

La sostituzione dello zucchero con altre sostanze dal sapore dolce che sono meno nocive è un'opzione per avvicinarsi all'obiettivo di riduzione dello zucchero. La proprietà di stimolazione dei recettori del sapore dolce si trova in una grande quantità di sostanze. Tuttavia, queste sostanze si contraddistinguono in modo considerevole per quanto ne riguarda la struttura, il tenore calorico e i possibili effetti sulla salute e metabolici. Oltre agli edulcoranti artificiali e privi di calorie (ad es., aspartame, ciclamato, sucralosio) sono disponibili anche i glicosidi steviolici estratti dalla pianta della stevia e i sostituti dello zucchero, da quelli ipocalorici a quelli privi di calorie (ad es., xilitolo, eritritolo, isomalto). "Rari tipi di zucchero", anche ipocalorici (ad es., allulosio [= D-psicosio], D-tagatosio) sono ancora poco studiati e in parte non sono ancora consentiti in Svizzera e in Europa.

Edulcoranti

La maggior parte degli edulcoranti viene prodotta artificialmente, compresi i glicosidi steviolici, che originariamente venivano isolati dalle foglie della pianta della stevia. Gli edulcoranti vengono impiegati come sostituti dello zucchero, forniscono nessuna o solo poca energia e hanno un potere zuccherino molto più elevato rispetto allo zucchero alimentare. I tipici sostituti dello zucchero sono fra gli altri: il sucralosio, la saccarina, l'acesulfame K, l'aspartame, il ciclamato e i glicosidi steviolici. In quanto alla classificazione sanitaria, per gli edulcoranti sono state sviluppate, di volta in volta, assunzioni giornaliere accettabili (Acceptable Daily Intake, ADI). Un grande vantaggio rispetto allo zucchero è che gli edulcoranti non fanno male ai denti: infatti, i batteri della bocca non possono trasformare gli edulcoranti in acidi, che attaccano i denti e causano la carie. Sebbene gli edulcoranti siano stati testati singolarmente per verificarne la sicurezza, gli effetti fisiologici di un'assunzione regolare di determinati edulcoranti non sono ancora stati studiati a sufficienza. Al momento vi sono opinioni controverse riguardo alla loro influenza sul metabolismo e quindi sulle possibili

¹ Co-direttrice Ricerca metabolica, [St. Clara Forschung AG](#), St. Claraspital, Kleinriedenstrasse 30, 4058 Basilea

² Questo documento è supervisionato dal gruppo di lavoro zucchero dell'alleanza alimentazione e salute, del quale fanno parte le seguenti persone: Marianne Honegger, Josef Laimbacher, Anette Matzke, Anne Christin Meyer-Gerspach, Barbara Pfenniger, Christof Senn e Bettina Wölnerhanssen.

conseguenze per la salute. In generale, si suppone che tutti gli edulcoranti siano simili riguardo ai loro effetti fisiologici, tuttavia, ogni sostanza presenta una propria struttura chimica in grado di influenzare il metabolismo in modo individuale. Oltre agli effetti sulla regolazione della glicemia, si tratta, fra l'altro, dei possibili effetti sul microbioma intestinale, sul sistema di compensazione, sulla regolazione dell'appetito o sul peso corporeo.

Ci chiediamo continuamente se il sapore dolce abbinato a zero calorie non invogli ancora di più l'**appetito** e stimoli a mangiare. Alla base di questo si trova per lo più il cosiddetto riflesso insulinico cefalico, ovvero, tramite l'attivazione dei recettori del sapore dolce nella bocca, il corpo viene orientato all'assunzione di calorie e di conseguenza l'insulina viene rilasciata nel sistema periferico e la glicemia si abbassa. Questo abbassamento della glicemia porta a un senso di gran fame. Ma negli studi sull'uomo non è mai stato possibile dimostrare in modo definitivo questa teoria. La saccarina e il sucralosio causano uno scarso rilascio di insulina in determinati soggetti; tuttavia, per l'aspartame, i glicosidi steviolici e il ciclamato, non è stato possibile dimostrarlo, mentre altri edulcoranti finora non sono stati testati.¹ Invece, in studi sull'uomo più vari è stato dimostrato che gli edulcoranti non sono in grado di scatenare il rilascio di ormoni di sazietà o di ridurre il rilascio di ormoni che causano fame.²⁻⁴ Insieme alla mancata proprietà di stimolazione del sistema di sazietà, studi iniziali hanno dimostrato che, rispetto allo zucchero calorico, determinati edulcoranti hanno solo un effetto indebolito sul sistema di compensazione cerebrale.^{1, 5, 6}

Deve essere ancora chiarito definitivamente se gli effetti descritti sul sistema dell'appetito e di compensazione si ripercuotono a lungo termine sul **peso corporeo** e quindi sullo sviluppo del **sovrappeso**. Metanalisi di studi randomizzati controllati (RCT) e studi di coorte prospettici indicano che gli edulcoranti hanno presumibilmente un effetto neutro, ossia né di aumento né di abbassamento, sulla regolazione a lungo termine del peso corporeo.^{1, 6-8} Tuttavia, è importante notare che l'effetto dei singoli edulcoranti dovrebbe essere studiato individualmente: l'assunzione di aspartame, glicosidi steviolici (rebaudioside A), saccarina o sucralosio per dodici settimane ha dimostrato, ad esempio, per la saccarina un leggero aumento del peso corporeo, per il sucralosio una minima riduzione del peso corporeo e per il rebaudioside A/aspartame nessun effetto. L'assunzione giornaliera di saccarina ha causato un senso di fame più elevato rispetto agli altri gruppi.⁹

Oltre al peso, è presente un aspetto centrale del possibile effetto degli edulcoranti sulla **regolazione della glicemia**, ossia i livelli glicemici e di insulina, la tolleranza al glucosio e la sensibilità all'insulina, nonché sul rischio di sviluppo del **diabete mellito di tipo 2 (T2DM)**. Da studi *in vitro* e *in vivo* sugli animali emerge chiaramente un effetto negativo di diversi edulcoranti sulla regolazione della glicemia.⁶ Anche studi osservazionali sull'uomo indicano

che il rischio di sviluppo di diabete potrebbe aumentare.¹⁰ Le opinioni sugli effetti sull'uomo sono ancora controverse. Revisioni e metanalisi sistematiche basate su RCT o studi di coorte prospettici non hanno fornito alcuna evidenza definitiva secondo la quale gli edulcoranti artificiali aumenterebbero il rischio di sviluppo di T2DM^{6, 11, 12}; ma bisogna ricordare che queste affermazioni potrebbero anche non essere mai confutate.¹³ Si presumono discrepanze soprattutto sulla base della diversa efficacia dei singoli edulcoranti e in base al tipo e al modo in cui gli edulcoranti sono stati assunti, da soli o in combinazione con carboidrati. Studi sull'uomo dimostrano che i diversi edulcoranti assunti da soli non hanno alcun effetto sui livelli glicemici e di insulina.^{2, 3, 6} In realtà, è importante soprattutto chiedersi in che misura gli edulcoranti influenzano il metabolismo degli zuccheri se vengono assunti in combinazione con carboidrati. Ad esempio, per il sucralosio è stato dimostrato che i livelli glicemici e di insulina aumentano mentre la sensibilità all'insulina diminuisce se viene assunto insieme al glucosio o alla maltodestrina.^{14, 15} I motivi al momento possono essere dedotti solo dal modello animale: in questo caso è stato dimostrato che gli edulcoranti regolano verso l'alto la proteina trasportatrice del glucosio nell'intestino e quindi l'assimilazione di glucosio nell'intestino potrebbe aumentare.^{15, 16} Se questo si verifica anche nell'uomo, bisogna anche studiare ulteriormente se, oltre al sucralosio, altri edulcoranti dimostrano un tale effetto.

In special modo, il **microbioma intestinale** potrebbe svolgere un ruolo centrale fra gli effetti fisiologici degli edulcoranti. Alterazioni nella varietà, composizione e funzione del microbioma intestinale potrebbero portare a una disbiosi, influenzare negativamente la salute e favorire il sovrappeso e il diabete. I risultati iniziali dagli studi sugli animali sembrano indicare che gli edulcoranti provochino alterazioni negative del microbioma intestinale.¹ La situazione dei dati riguardanti l'uomo al momento non è ancora stata studiata a sufficienza e sono rari gli studi clinici controllati e randomizzati di più lunga durata. La saccarina, che è stata somministrata per sette giorni, ha avuto un effetto negativo sulla glicemia e ha portato ad alterazioni negative della flora intestinale.¹⁷ Tuttavia, non è stato possibile confermare questi dati in uno studio con migliore progettazione e pubblicato di recente: l'assunzione della quantità massima giornaliera consentita di saccarina per due settimane non ha portato ad alcuna alterazione del microbioma intestinale e inoltre non ha avuto alcun effetto sulla tolleranza al glucosio.¹² Oltre alla saccarina vi sono anche studi sul sucralosio: l'assunzione giornaliera (75% del valore ADI) per sette giorni non ha avuto alcun effetto sul controllo glicemico, come pure sulla sensibilità all'insulina, e non ha portato ad alcuna alterazione del microbioma intestinale.¹⁸ In alcuni studi trasversali vengono descritte alterazioni nella composizione e nella varietà del microbioma intestinale. Tuttavia, deve essere ancora chiarito definitivamente se queste differenze siano in effetti da ricondursi agli edulcoranti e non siano causate dalle diverse abitudini alimentari dei partecipanti agli studi.¹

Studi epidemiologici mostrano che l'assunzione regolare di bevande dolci con edulcoranti artificiali potrebbe aumentare il rischio di **malattie cardiovascolari** e può essere associata alla comparsa aumentata di ictus cerebrali.^{19, 20} In uno studio di coorte pubblicato di recente il rischio di malattia cardiovascolare fra i consumatori di bevande dolcificate artificialmente era elevato rispetto ai non consumatori.²¹

Al momento vi sono sia studi sia opinioni controversi per scoprire se il consumo di edulcoranti artificiali sia legato o meno a un maggiore **rischio di tumori maligni**. Singoli studi indicano che il consumo regolare di edulcoranti potrebbe aumentare il rischio di sviluppo di epatocarcinoma,²² carcinoma della tiroide²³ o tumore pancreatico²⁴. Uno studio di coorte pubblicato di recente ha concluso che l'assunzione di bevande dolci con edulcoranti artificiali non aumenta il rischio di ammalarsi di cancro.²⁵ Tuttavia, per poter fornire una risposta definitiva e fondata sono assolutamente necessari ulteriori risultati di studi.

Riassumendo, diciamo che la situazione dei dati è estremamente controversa, il che, fra l'altro, dipende dal fatto che raramente viene considerato che i singoli edulcoranti vengono trasformati diversamente e quindi causano effetti fisiologici individuali. Occorre assolutamente eseguire studi clinici controllati randomizzati sull'uomo, che prendano in esame gli effetti di ogni singolo edulcorante assunto per un periodo di tempo più lungo. Finché non otterremo i risultati di tali studi, il consumo cronico di edulcoranti in quantità maggiori dovrebbe essere perlomeno contemplato con attenzione. Le bevande con edulcoranti artificiali non dovrebbero essere consigliate in sostituzione delle bevande che contengono zuccheri e, inoltre, l'acqua dovrebbe essere la fonte principale di assunzione di liquidi.

Sostituti dello zucchero

Esempi di sostituti dello zucchero sono, fra l'altro, il sorbitolo, il mannitolo, il maltitolo, l'isomaltosio, lo xilitolo o l'eritritolo. Da un punto di vista chimico queste sostanze sono alcol esosi, i cosiddetti polioli. Per queste sostanze non è stato sviluppato alcun valore ADI numerico, poiché non vi sono dubbi relativi alla salute riguardo al loro utilizzo.

Lo xilitolo e l'eritritolo sono sostanze che esistono in natura e che, rispettivamente, possono essere estratte dai legni duri e dai residui delle piante o prodotte dal glucosio tramite fermentazione. Sono diventati noti soprattutto grazie al loro effetto positivo sulla flora orale e sulla salute dentale (riduzione dei batteri che formano la placca, ovvero della popolazione di *Streptococcus mutans* cariogeni, stimolazione della salivazione, regolazione degli acidi, maggiore mineralizzazione dello smalto, migliore mineralizzazione delle ossa), che viene studiato in Finlandia già dagli anni '70.²⁶

Gli alcol esosi sono associati maggiormente a effetti metabolici positivi. Lo xilitolo e l'eritritolo stimolano nell'uomo il rilascio di **ormoni di sazietà** nonostante il basso contenuto calorico, un effetto per cui il paradigma mette in discussione se dovrebbero esserci calorie per stimolare il sistema di sazietà.^{2, 27} Con l'assunzione dello xilitolo, **i livelli glicemici e di insulina** aumentano solo esiguamente, mentre l'eritritolo non presenta alcun effetto sui livelli glicemici.²⁷ Entrambi i polioli non hanno alcun effetto sui lipidi **nel sangue**.^{28, 29} Queste due alternative allo zucchero possiedono quindi una combinazione vantaggiosa di proprietà: praticamente nessun effetto sul sistema del glucosio/dell'insulina e nessuna caloria ma un effetto saziante. Nel modello animale entrambi i dolcificanti risultano ugualmente vantaggiosi: infatti, nei ratti diabetici viene migliorata la tolleranza al glucosio tramite un'assunzione regolare, fra l'altro attraverso una maggiore assimilazione di glucosio nel tessuto muscolare e l'inibizione dell'alfa glicosidasi nell'intestino tenue con un ridotto assorbimento di glucosio.³⁰⁻³³ Nel modello murino, durante l'assunzione di xilitolo è stata osservata una riduzione del grasso viscerale.³⁴ Non è ancora stato studiato se questi effetti possano essere trasmessi all'uomo. Invece, un esperimento pilota ha rivelato che l'assunzione regolare di eritritolo migliora l'**elasticità dei vasi** fra i diabetici,³⁵ il che è dovuto probabilmente all'effetto antiossidante.³⁶ Alcuni studi sugli animali hanno dimostrato inoltre l'effetto positivo dello xilitolo sul **metabolismo osseo** (riduzione dell'osteoporosi)³⁷ e sul collagene della pelle.^{38, 39} La **tolleranza gastrointestinale** dell'eritritolo è migliore rispetto allo xilitolo, poiché l'effetto osmotico sull'intestino crasso viene soppresso tramite il riassorbimento nell'intestino tenue. Se quantità maggiori vengono consumate in breve tempo, entrambe le sostanze potrebbero causare flatulenza e diarrea. Tuttavia, vi sono studi che dimostrano che dopo un certo periodo di tempo l'intestino si adatta e la tolleranza agli alcol esosi aumenta. Negli studi di Turku, alla fine venivano tollerate dosi fino a 200 g al giorno.⁴⁰ Riguardo al loro effetto sul **microbioma intestinale** sappiamo ancora relativamente poco.⁴¹ Studi *in vitro* iniziali mostrano che l'eritritolo e lo xilitolo aumentano la produzione degli acidi grassi a catena corta (soprattutto l'acido butirrico), il che indica che potrebbero avere un'influenza positiva sul microbioma intestinale umano.⁴²⁻⁴⁵ È noto che gli acidi grassi a catena corta, in particolare l'acido butirrico, potrebbero avere effetti positivi sul controllo glicemico e sui grassi nel sangue.⁴⁶ Sono necessari altri particolari studi *in vivo* sull'uomo per esaminare gli effetti sul microbioma intestinale di un consumo regolare di xilitolo ed eritritolo.

Riferimenti

1. Hunter SR, Reister EJ, Cheon E, Mattes RD. Low Calorie Sweeteners Differ in Their Physiological Effects in Humans. *Nutrients* 2019; **11**(11).
2. Steinert RE, Frey F, Topfer A, Drewe J, Beglinger C. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *The British journal of nutrition* 2011; **105**(9): 1320–8.
3. Ma J, Bellon M, Wishart JM, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2009; **296**(4): G735–9.
4. Meyer-Gerspach AC, Biesiekierski JR, DeLoose E, et al. Effects of caloric and noncaloric sweeteners on antroduodenal motility, gastrointestinal hormone secretion and appetite-related sensations in healthy subjects. *The American journal of clinical nutrition* 2018; **107**(5): 707–16.
5. van Opstal AM, Kaal I, van den Berg-Huysmans AA, et al. Dietary sugars and non-caloric sweeteners elicit different homeostatic and hedonic responses in the brain. *Nutrition* 2019; **60**: 80–6.
6. Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The Impact of Artificial Sweeteners on Body Weight Control and Glucose Homeostasis. *Front Nutr* 2020; **7**: 598340.
7. Rogers PJ, Appleton KM. The effects of low-calorie sweeteners on energy intake and body weight: a systematic review and meta-analyses of sustained intervention studies. *Int J Obes (Lond)* 2021; **45**(3): 464–78.
8. Lee HY, Jack M, Poon T, et al. Effects of Unsweetened Preloads and Preloads Sweetened with Caloric or Low-/No-Calorie Sweeteners on Subsequent Energy Intakes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Human Intervention Studies. *Adv Nutr* 2021.
9. Higgins KA, Mattes RD. 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**(5): 1288–301.
10. Huang M, Quddus A, Stinson L, et al. 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**(2): 614–22.
11. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Non-nutritive Sweeteners and Glycaemic Control. *Curr Atheroscler Rep* 2019; **21**(12): 49.
12. Serrano J, Smith KR, Crouch AL, et al. High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. *Microbiome* 2021; **9**(1): 11.
13. Daher MI, Matta JM, Abdel Nour AM. Non-nutritive sweeteners and type 2 diabetes: Should we ring the bell? *Diabetes Res Clin Pract* 2019; **155**: 107786.
14. Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes care* 2013; **36**(9): 2530–5.
15. Dalenberg JR, Patel BP, Denis R, et al. Short-Term Consumption of Sucralose with, but Not without, Carbohydrate Impairs Neural and Metabolic Sensitivity to Sugar in Humans. *Cell Metab* 2020; **31**(3): 493–502 e7.
16. Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; **104**(38): 15075–80.
17. Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014; **514**(7521): 181–6.

18. Thomson P, Santibanez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *The British journal of nutrition* 2019; **122**(8): 856–62.
19. Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and the Risks of Incident Stroke and Dementia: A Prospective Cohort Study. *Stroke* 2017; **48**(5): 1139–46.
20. Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2016; **70**(10): 791–805.
21. Chazelas E, Debras C, Srouf B, et al. Sugary Drinks, Artificially-Sweetened Beverages, and Cardiovascular Disease in the NutriNet-Sante Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2020; **76**(18): 2175–7.
22. Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, et al. Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. *Eur J Nutr* 2016; **55**(1): 7–20.
23. Singh N, Singh Lubana S, Arora S, Sachmechi I. A Study of Artificial Sweeteners and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Med Res* 2020; **12**(8): 492–8.
24. Llaha F, Gil-Lespinaud M, Unal P, de Villasante I, Castaneda J, Zamora-Ros R. Consumption of Sweet Beverages and Cancer Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* 2021; **13**(2).
25. Chazelas E, Srouf B, Desmetz E, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Sante prospective cohort. *Bmj* 2019; **366**: l2408.
26. Makinen KK. Sugar alcohol sweeteners as alternatives to sugar with special consideration of xylitol. *Med Princ Pract* 2011; **20**(4): 303–20.
27. Wolnerhanssen BK, Cajacob L, Keller N, et al. Gut hormone secretion, gastric emptying, and glycemic responses to erythritol and xylitol in lean and obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; **310**(11): E1053–61.
28. Meyer-Gerspach AC, Drewe J, Verbeure W, et al. Effect of the Natural Sweetener Xylitol on Gut Hormone Secretion and Gastric Emptying in Humans: A Pilot Dose-Ranging Study. *Nutrients* 2021; **13**(1).
29. Wolnerhanssen BK, Drewe J, Verbeure W, et al. Gastric emptying of solutions containing the natural sweetener erythritol and effects on gut hormone secretion in humans: A pilot dose-ranging study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2021.
30. Chukwuma CI, Islam MS. Effects of xylitol on carbohydrate digesting enzymes activity, intestinal glucose absorption and muscle glucose uptake: a multi-mode study. *Food Funct* 2015; **6**(3): 955–62.
31. Chukwuma CI, Mopuri R, Nagiah S, Chuturgoon AA, Islam MS. Erythritol reduces small intestinal glucose absorption, increases muscle glucose uptake, improves glucose metabolic enzymes activities and increases expression of Glut-4 and IRS-1 in type 2 diabetic rats. *Eur J Nutr* 2018; **57**(7): 2431–44.
32. Islam MS, Indrajit M. Effects of xylitol on blood glucose, glucose tolerance, serum insulin and lipid profile in a type 2 diabetes model of rats. *Ann Nutr Metab* 2012; **61**(1): 57–64.
33. Chukwuma CI, Ibrahim MA, Islam MS. Maltitol inhibits small intestinal glucose absorption and increases insulin mediated muscle glucose uptake ex vivo but not in normal and type 2 diabetic rats. *Int J Food Sci Nutr* 2017; **68**(1): 73–81.
34. Amo K, Arai H, Uebanso T et al. Effects of xylitol on metabolic parameters and visceral fat accumulation. *J Clin Biochem Nutr* 2011; **49**(1): 1–7.
35. Flint N, Hamburg NM, Holbrook M, et al. Effects of erythritol on endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Acta Diabetol* 2014; **51**(3): 513–6.
36. den Hartog GJ, Boots AW, Adam-Perrot A et al. Erythritol is a sweet antioxidant. *Nutrition* 2010; **26**(4): 449–58.
37. Mattila PT, Knuutila ML, Svanberg MJ. Dietary xylitol supplementation prevents osteoporotic changes in streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism: clinical and experimental* 1998; **47**(5): 578–83.

38. Knuutila ML, Kuoksa TH, Svanberg MJ, Mattila PT, Karjalainen KM, Kolehmainen E. Effects of dietary xylitol on collagen content and glycosylation in healthy and diabetic rats. *Life Sci* 2000; **67**(3): 283–90.
39. Mattila PT, Pelkonen P, Knuutila ML. Effects of a long-term dietary xylitol supplementation on collagen content and fluorescence of the skin in aged rats. *Gerontology* 2005; **51**(3): 166–9.
40. Makinen KK, Ylikahri R, Makinen PL, Soderling E, Hamalainen M. Turku sugar studies XXIII. Comparison of metabolic tolerance in human volunteers to high oral doses of xylitol and sucrose after long-term regular consumption of xylitol. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1982; **22**: 29–49.
41. Plaza-Diaz J, Pastor-Villaescusa B, Rueda-Robles A, Abadia-Molina F, Ruiz-Ojeda FJ. Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. *Nutrients* 2020; **12**(4).
42. Mahalak KK, Firrman J, Tomasula PM, et al. Impact of Steviol Glycosides and Erythritol on the Human and Cebus apella Gut Microbiome. *J Agric Food Chem* 2020; **68**(46): 13093–101.
43. Salminen S, Salminen E, Koivistoinen P, Bridges J, Marks V. Gut microflora interactions with xylitol in the mouse, rat and man. *Food Chem Toxicol* 1985; **23**(11): 985–90.
44. Sato T, Kusuhara S, Yokoi W, Ito M, Miyazaki K. Prebiotic potential of L-sorbose and xylitol in promoting the growth and metabolic activity of specific butyrate-producing bacteria in human fecal culture. *FEMS Microbiol Ecol* 2017; **93**(1).
45. Makelainen HS, Makivuokko HA, Salminen SJ, Rautonen NE, Ouwehand AC. The effects of polydextrose and xylitol on microbial community and activity in a 4-stage colon simulator. *J Food Sci* 2007; **72**(5): M153-9.
46. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013; **54**(9): 2325–40.