



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS

Tapasztalatok a mesterséges édesítőszer fogyasztásának hatásáról bélmikrobiomra és testösszetételre

Dr. Polyák Éva

**Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola**

A Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Kiss István az MTA doktora
egyetemi tanár

Pécs, 2023.11.29.

Problémafelvetés

Az energiát nem adó édesítőszer használata világszerte elterjedt, a testtömeg csökkentésére vagy megtartására szolgáló energiaszegény étrend részeként, vagy a cukorbetegség étrendi kezelésében.

Előzmények

A szacharin mindkét nemben szignifikánsan növelte a testtömeget, táplálékfelvétel nem változott.

A ciklamát a hímekben szignifikánsan növelte a testtömeget, táplálék és folyadékfogyasztás nem változott.

Az aceszulfam-K fogyasztás a hímeknél szignifikánsan nagyobb mennyiségű folyadékfogyasztást eredményezett, testtömeg nem változott.

**ICV adagolt intenzív
édesítőszeres hatásának
vizsgálata**

Célkitűzés

- ▶ Short term vizsgálatunk célja volt feltérképezni az agyba injektált édesítőszer anyagcserét befolyásoló hatásait.
- ▶ Célunk vizsgálni, hogy az emelkedett aceszulfam-K-t/ciklamát/aszpartám szint hogyan befolyásolja a táplálékfelvételt.
- ▶ Célunk vizsgálni, hogy az ICV adagolt édesítőszer befolyásolja-e a testhőmérsékletet.

Vizsgálati minta előkészítése

- ▶ **Wistar patkányokat ketamin-xilazin** (13 mg/kg) keverékkel (Richter Gedeon, Budapest, Magyarország, Eurovet Animal Health BV, Bladel, Hollandia) altattunk amit antibiotikum injekció követett (**gentamycin**, 6 mg/kg).
- ▶ **ICV kanül behelyezés:** Intracerebroegy 22 gauge átmérőjű fém kanült helyeztünk a patkányok oldalsó, nucleus preopticus **ventrolateralis** területére. A kanüloket fogászati cementtel és miniatűr csavarokkal rögzítettük a koponyacsomthoz, majd a kialakított lument drót mandrin behelyezésével zártuk le.
- ▶ A kanülok és az anyagadás megfelelő helyre történő behelyezéséről a kísérletek végén az állatok elaltatása után a kanülokon 5 µl metilén-kék vizes oldatának (6mg/ml) beadásával bizonyosodtunk meg.

Vizsgálati minta és módszer

Protokoll

- 3-4 hónapos hím Wistar patkányok (25 db)
- **1.csoport** (aceszulfam-K): 16 mg/kg dózisban
- **2. csoport** (ciklamát): 3 mg/kg dózisban
- **3.csoport** (aszpartám) 10 mg/kg dózisban
- **4. csoport** (kontroll): fiziológiás sóoldat

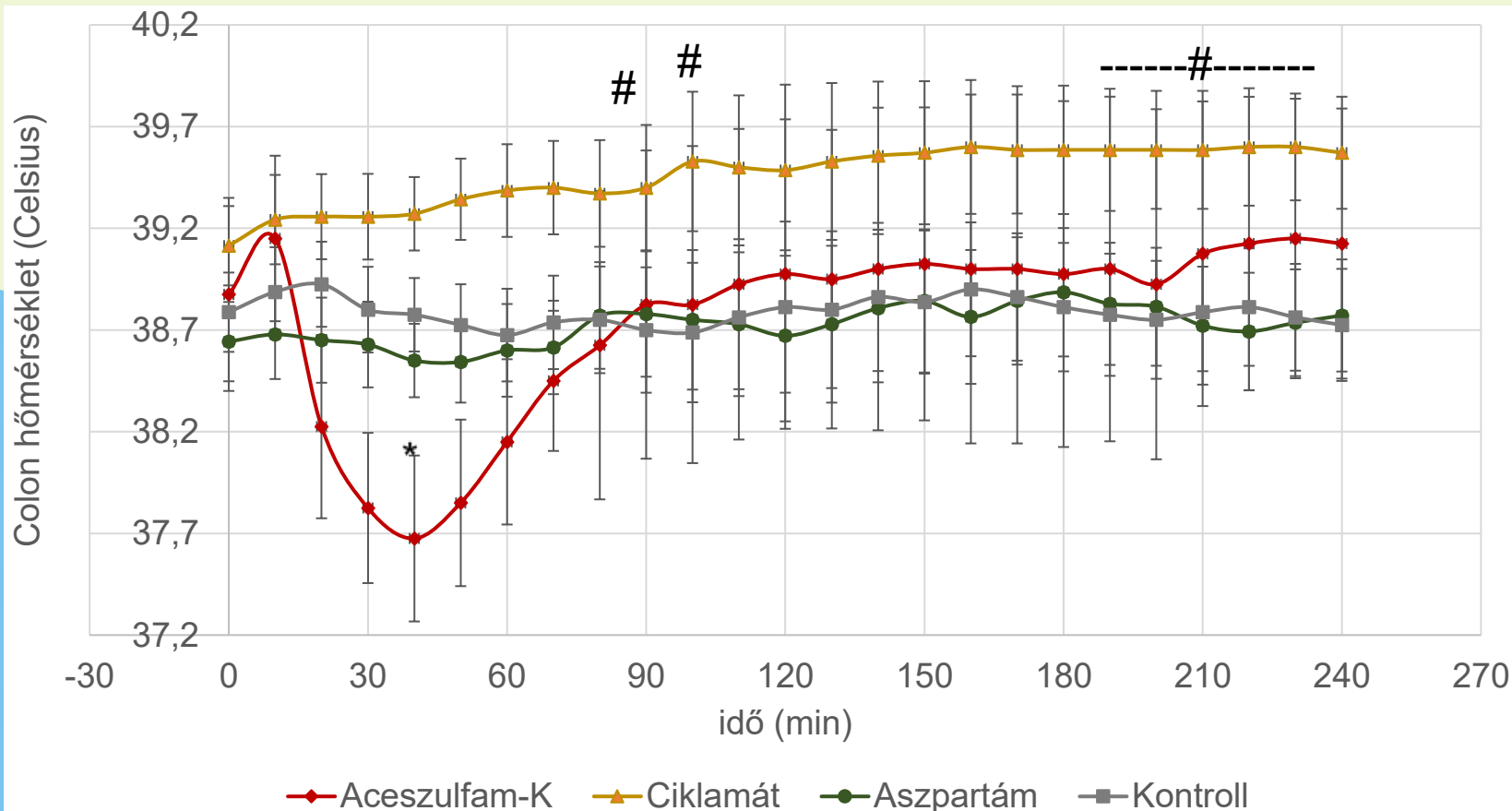
Módszerek

- A réz-konstantán termoelemeket a maghőmérséklet megállapításához a colonba és farokbőrre illesztve helyeztük el a patkányok anyagadása után és a BioBase gépbe történő behelyezése előtt.
- ICV injekciót 09:00 órakor adtuk be, majd ettől számítva 4 órán keresztül rögzítettük az állatok táplálékfelvételét.
MÁB engedély: BA02/2000-8/2018

Statisztika

- ANOVA, Fisher-féle LSD post hoc teszt segítségével történt, MS Excell és SigmaPlot szoftverek segítségével. ($p < 0,05$)

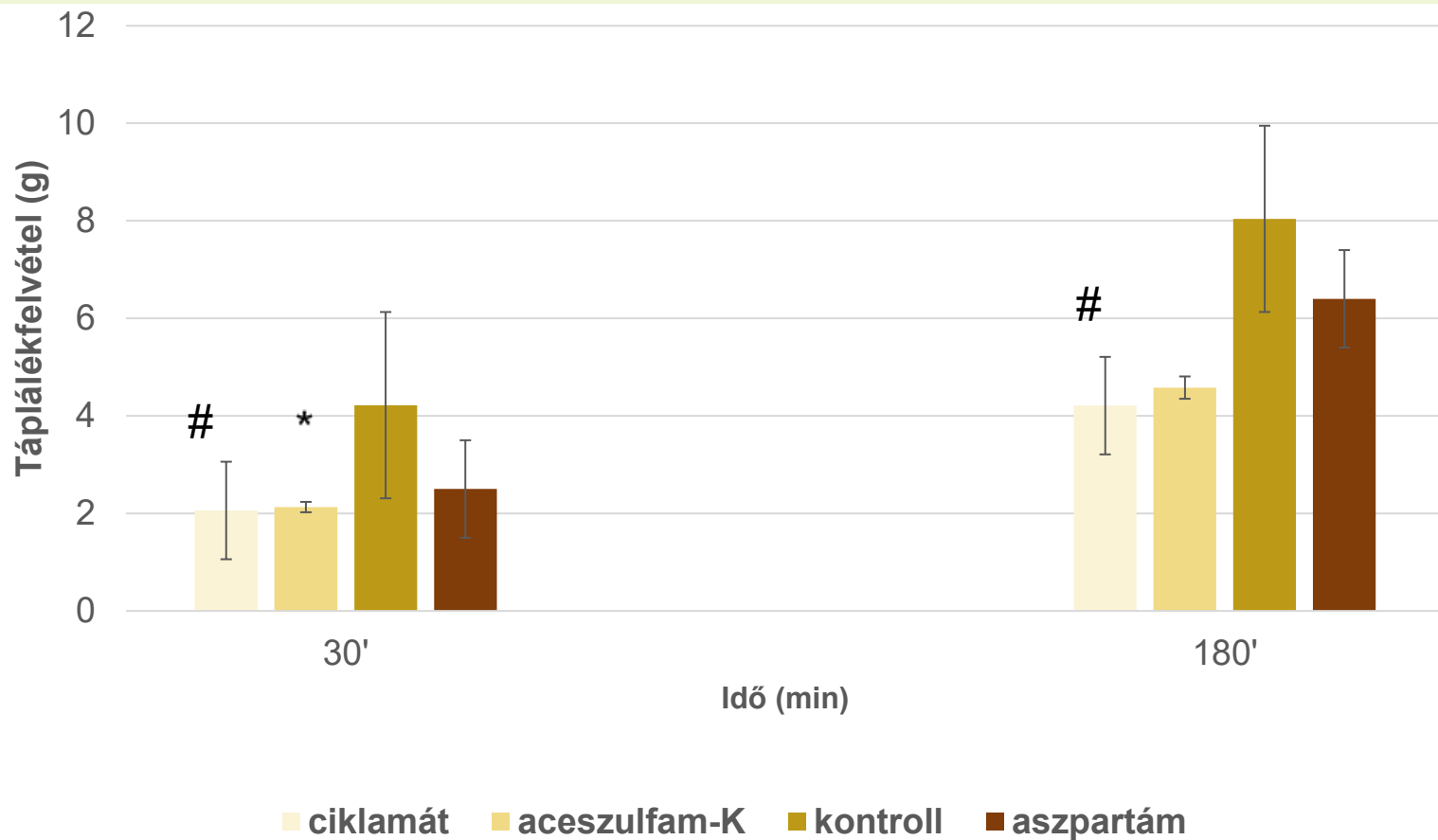
ICV adott édesítőszer hatása a testhőmérsékletre



* $p < 0,05$ aceszulfam-K vs kontroll

$p < 0,05$ ciklamát vs kontroll

ICV adott édesítőszerek hatása az össz-táplálékfelvételre

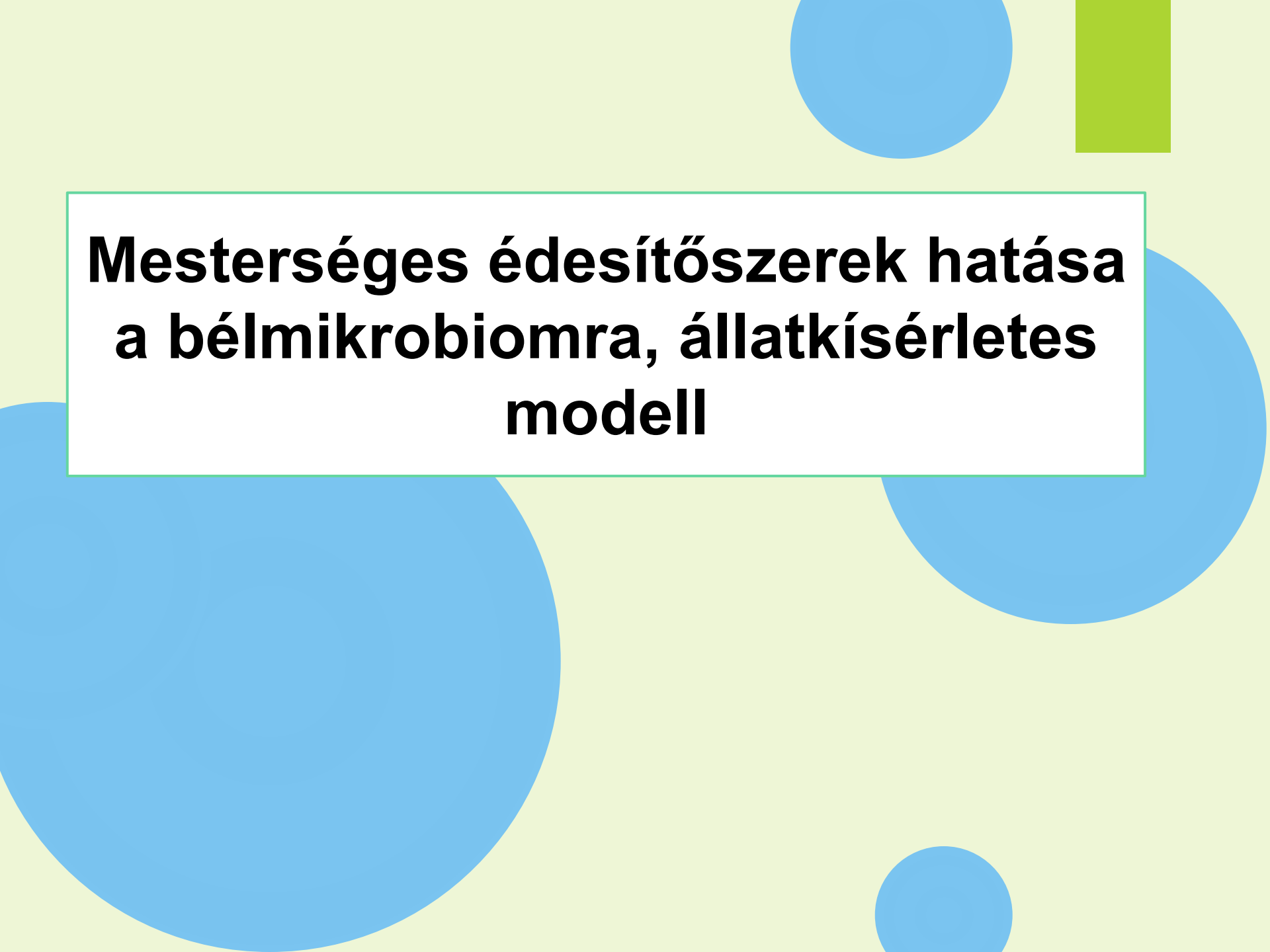


* $p < 0,05$ aceszulfam-K vs kontroll

$p < 0,05$ ciklamát vs kontroll

Következtetések

- ▶ A centrális úton adagolt aceszulfam-K és ciklamát csökkentette a táplálékfelvételt.
- ▶ A centrális anyagadás után az aceszulfam-K csökkentette a testhőmérsékletet a kezdeti értékekhez képest, feltehetően az **aceszulfam-K nincs hatással** az energetikai egyensúlyra.
- ▶ Centrálisan adagolt ciklamát csökkentette a táplálékfelvételt és növelte testhőmérsékletet, feltehetően **hosszútávon részt vehet a testtömeg-csökkentésben**.
- ▶ A ventrolaterális agyi régióba injektált aszpartám **nem volt hatással** a táplálékfelvételre és testhőmérsékletre.



Mesterséges édesítőszer hatása a bélmikrobiomra, állatkísérletes modell

Problémafelvetés

- ▶ Állatkísérletes vizsgálatok szerint, az étrendi szacharin bevitel képes megváltoztatni a bélbaktériumok metabolizmusát, úgy, hogy számos bakteriális enzim aktivitását befolyásolja.
- ▶ A ciklamát krónikus fogyasztása növelte a *Clostridium* sp mennyiségét patkányokban.
- ▶ Az aszpartám növelte az össz baktériumok, valamint az *Enterobacteriaceae* gyakoriságát.

Célkitűzés

- ▶ A kereskedelmi forgalomban kapható, szacharin és ciklamát tartalmú és aszpartám alapú asztali édesítőszer rendszeres fogyasztása hatással van-e a bél mikrobióta összetételére in vivo állatkísérletes rendszerben.
- ▶ Összehasonlítani, a nemek között okoz-e különbségeket az édesítőszer expozíció.

Vizsgálati módszerek

Protokoll

- 60 db, 6-8 hetes hím és nőstény beltenyésztett NMRI egértörzs
- 1. csoport: kontroll csoport
- 2. csoport: S. édesítőszeres csoport
- 3. csoport A. édesítőszeres csoport

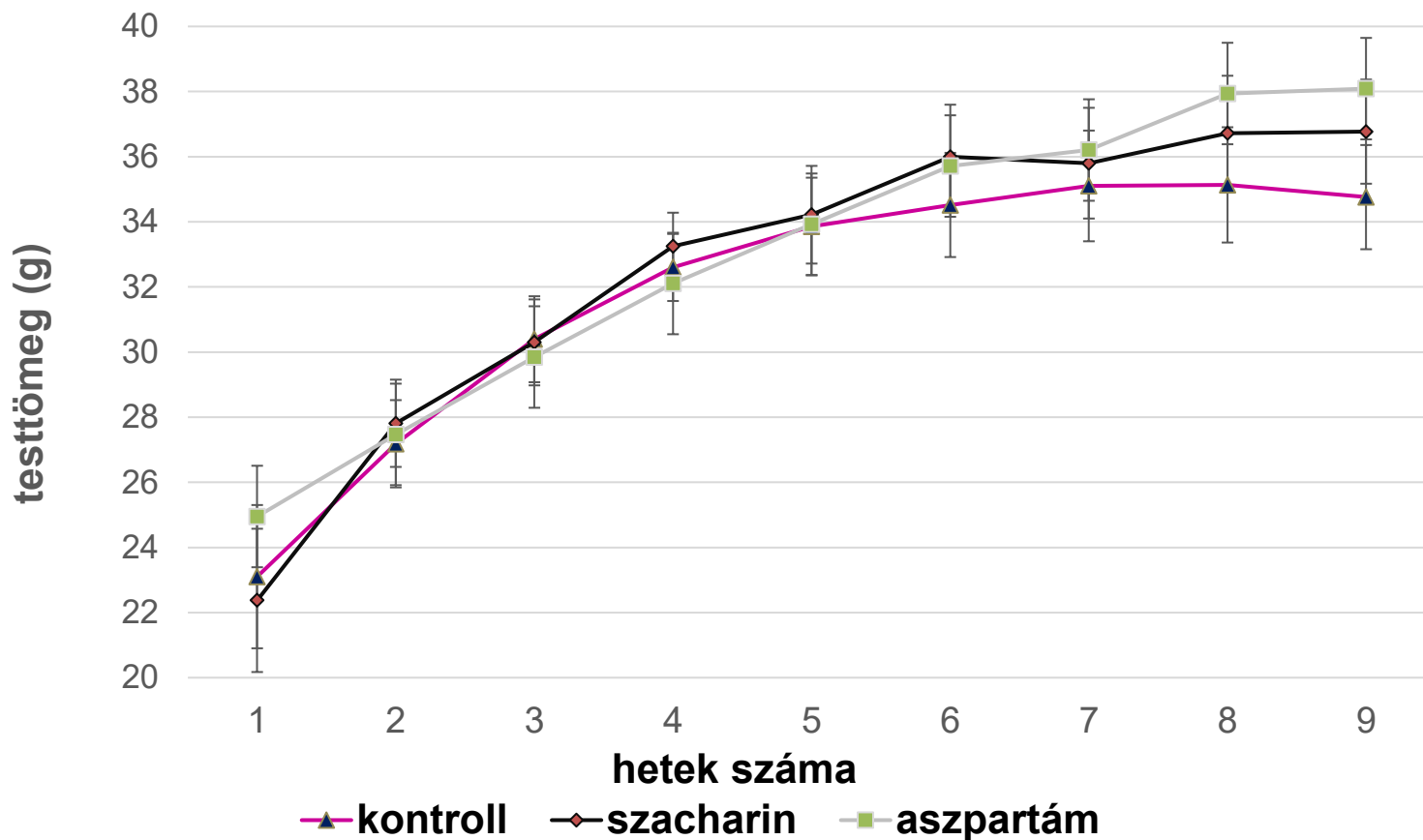
Módszerek

- Testtömeg változás, táplálékfelvétel mérése
- 10 hét után az állatokat leöltük, vastagbelet eltávolítottuk
- széklet szuszpenzióból 10^{-2} -szeres hígítást készítettünk,, oldatból 100-100 μ l-t mennyiséget mértünk ki véres agar, és eozin-metilénkék táptalajra felszínére
- tenyésztett baktérium telepeket megszámoltuk és a különböző morfológiájú telepeket MALDI-TOF-MS segítségével azonosítottuk fakultatív anaerob baktériumokat vizsgáltuk. [MÁB engedély: 29173-2/2018.](#)

Statisztika

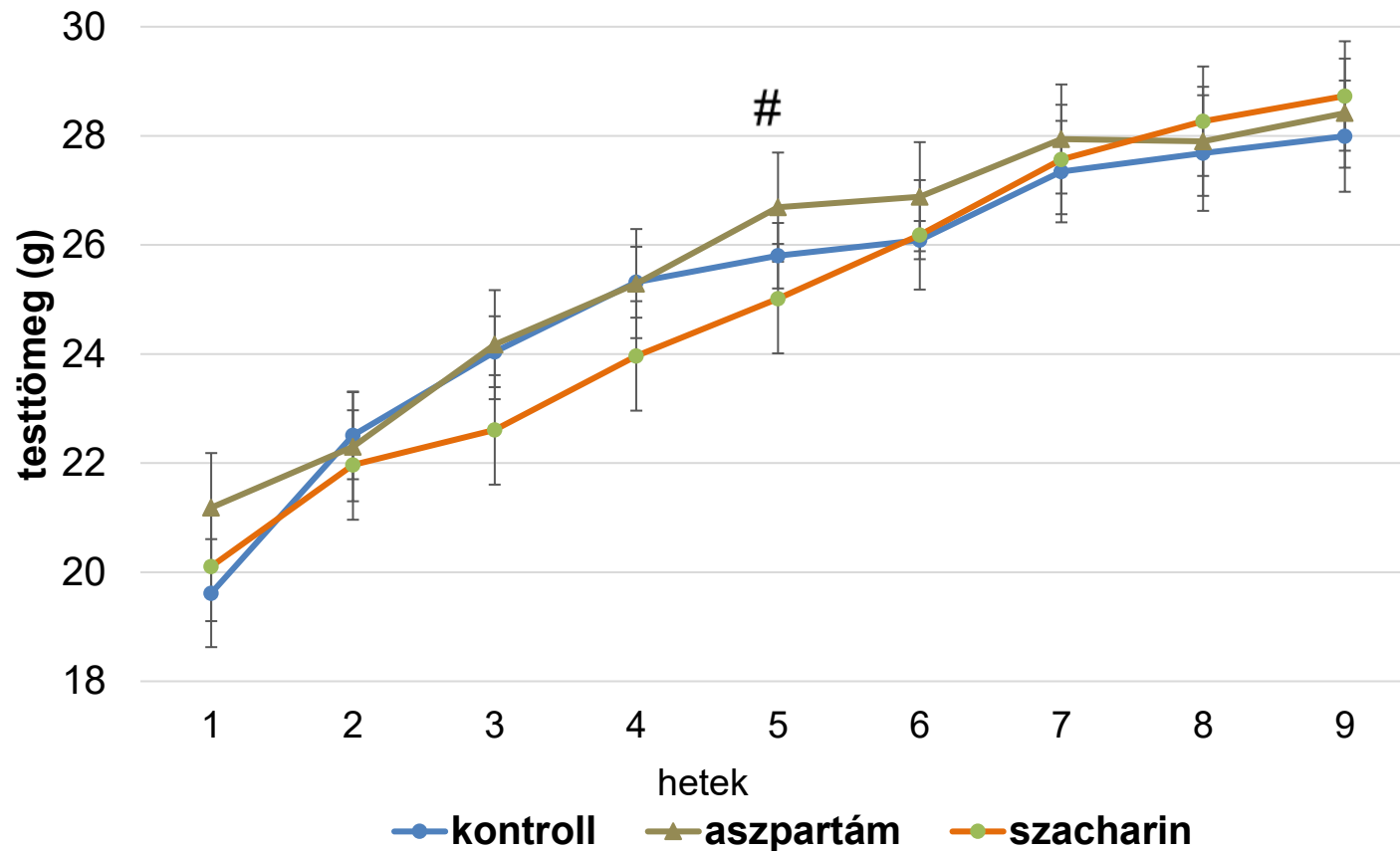
- ANOVA, Student-féle t-próbát, leíró statisztikát, korreláció számítást SPSS 21.0 szoftverek segítségével. ($p < 0,05$)

Hím egyedek testtömegváltozása



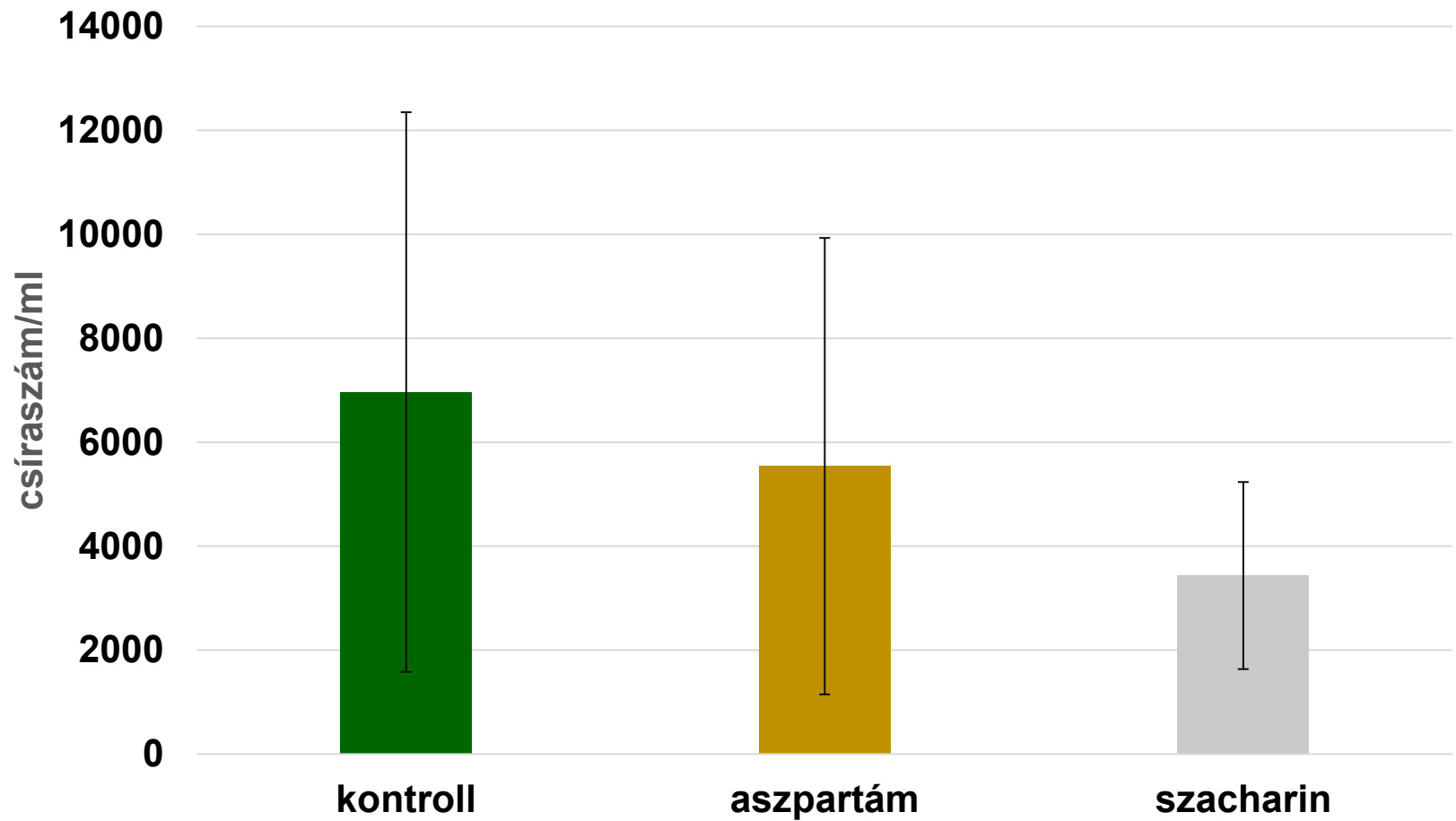
* $p < 0,05$ szacharin vs kontroll

Nőstény egyedek testtömegváltozása

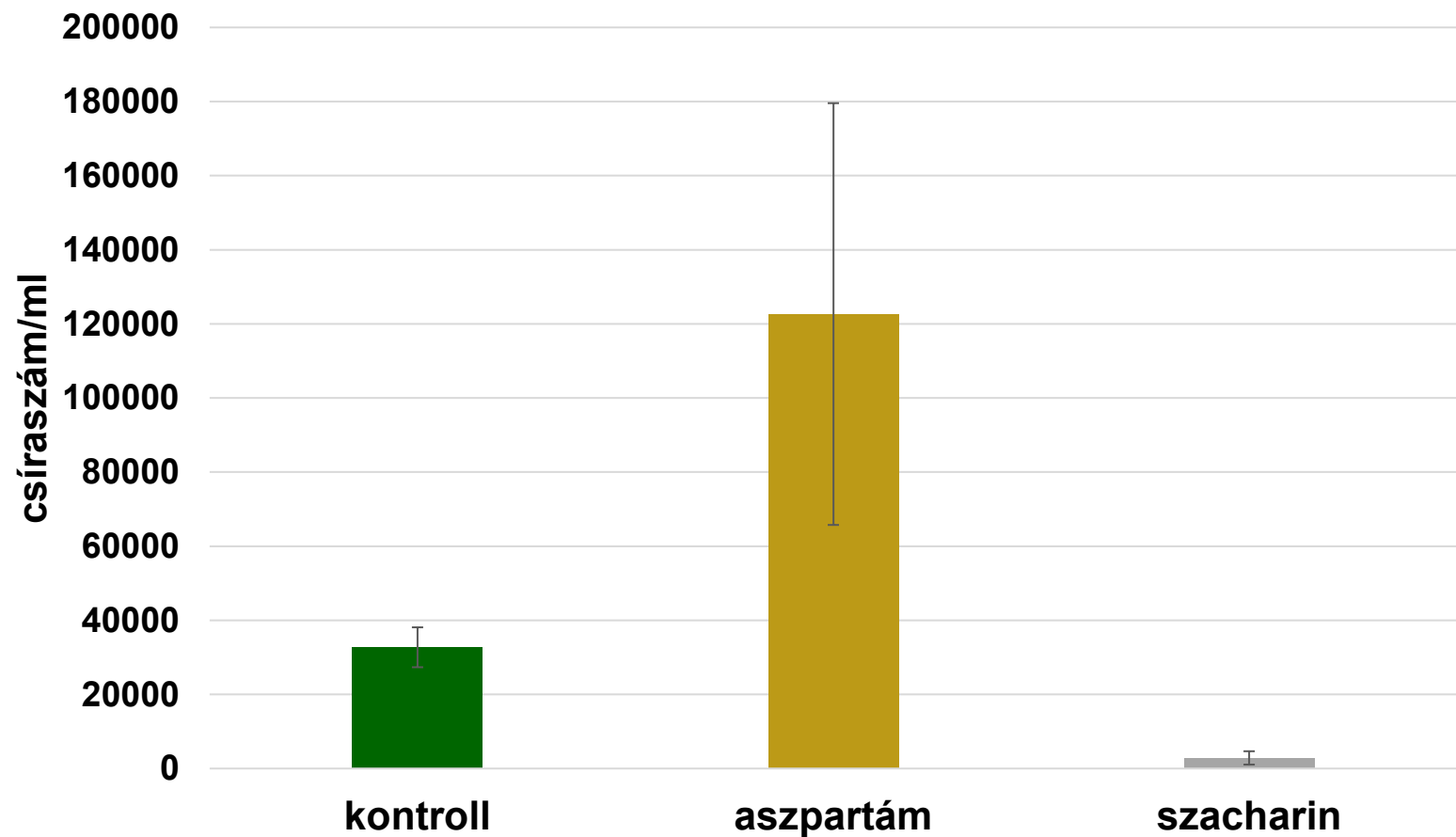


$p < 0,05$ aszpartám vs kontroll 5. hét

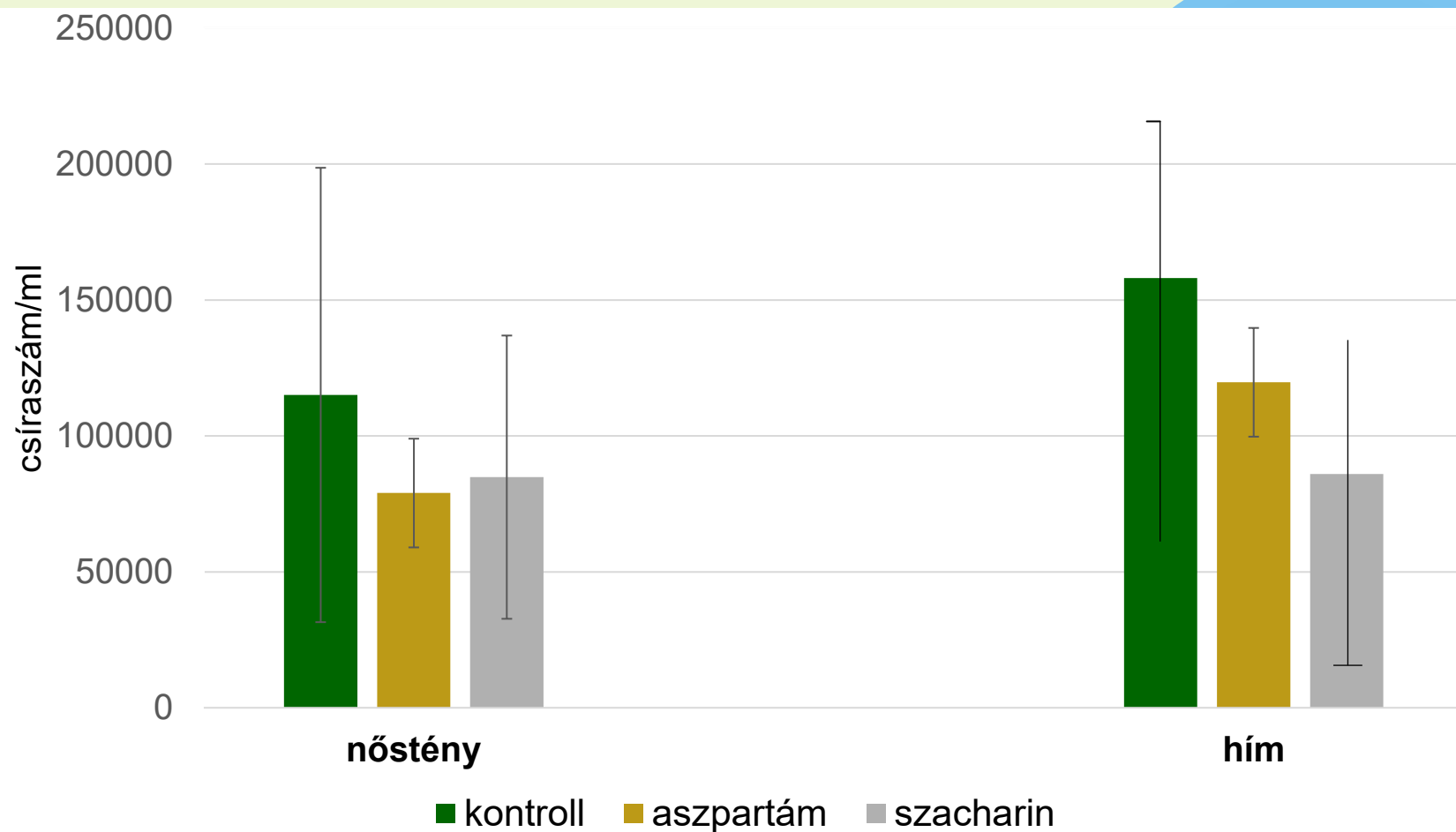
Az *E. coli* átlagos mennyisége a kezelt és kontroll nöstény csoportokban



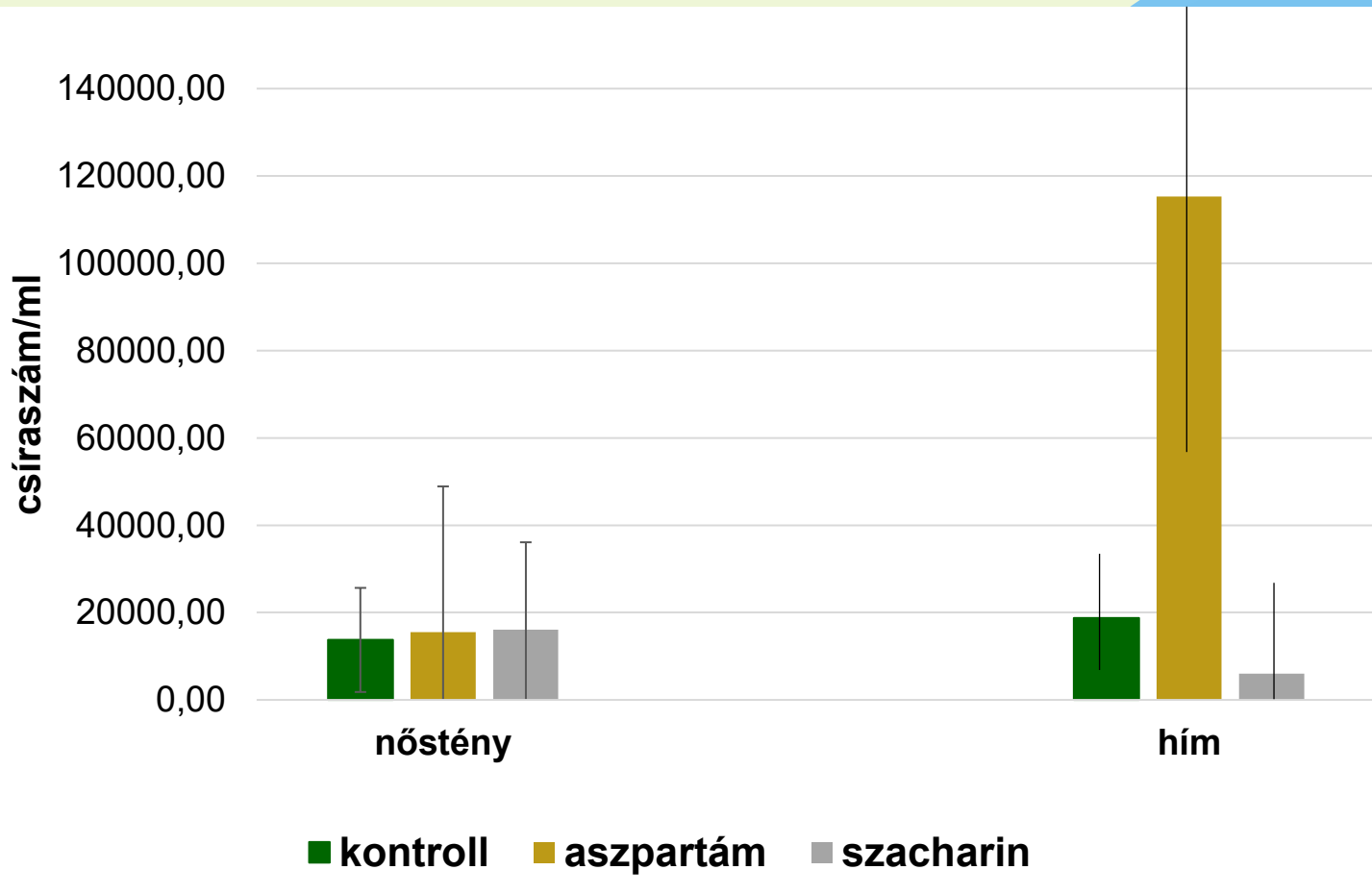
Az *E. coli* átlagos mennyisége a kezelt és kontroll hím csoportokban



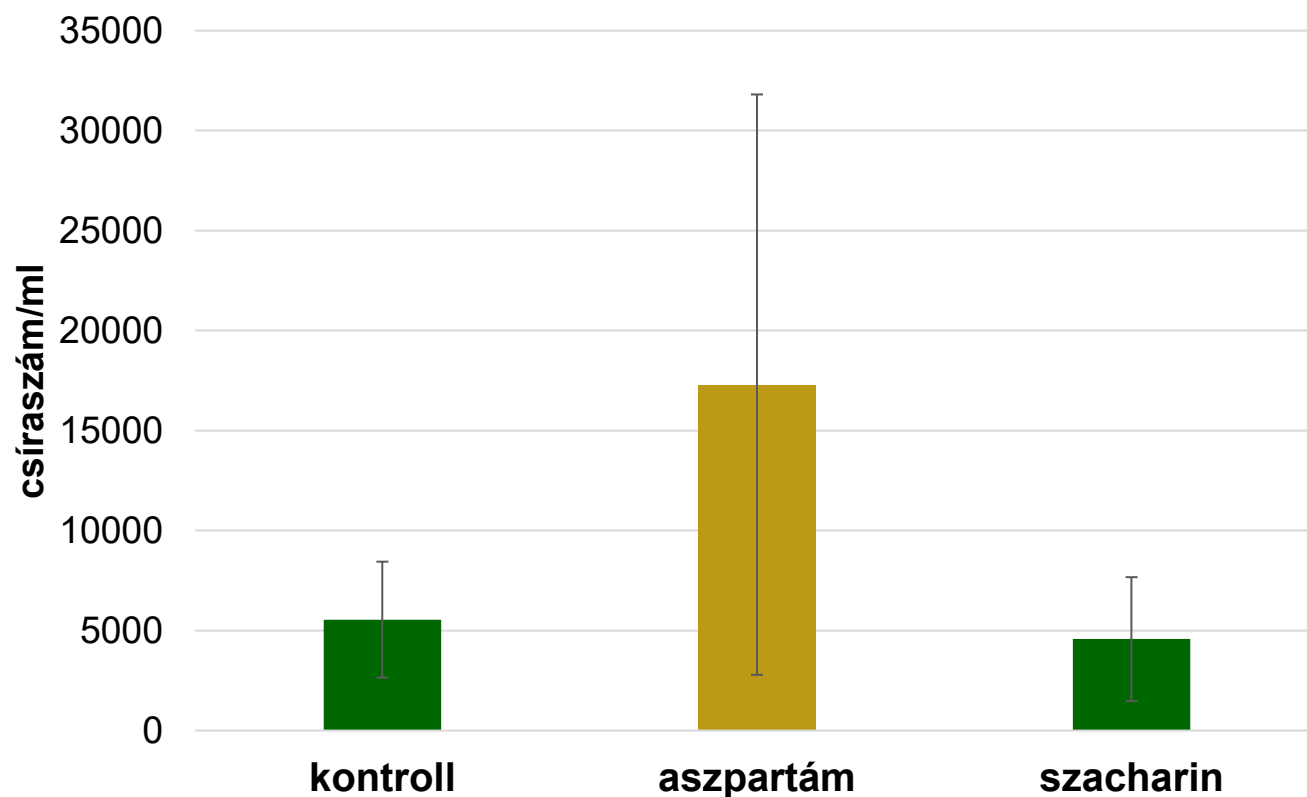
***Enterococcus sp* átlagos mennyisége kezelt és kontroll egyedeknél**



***L. garvie* átlagos mennyisége kezelt és kontroll egyedeknél**



***Lactobacillus sp* átlagos mennyisége
kezelt és kontroll nőstény egyedeknél**

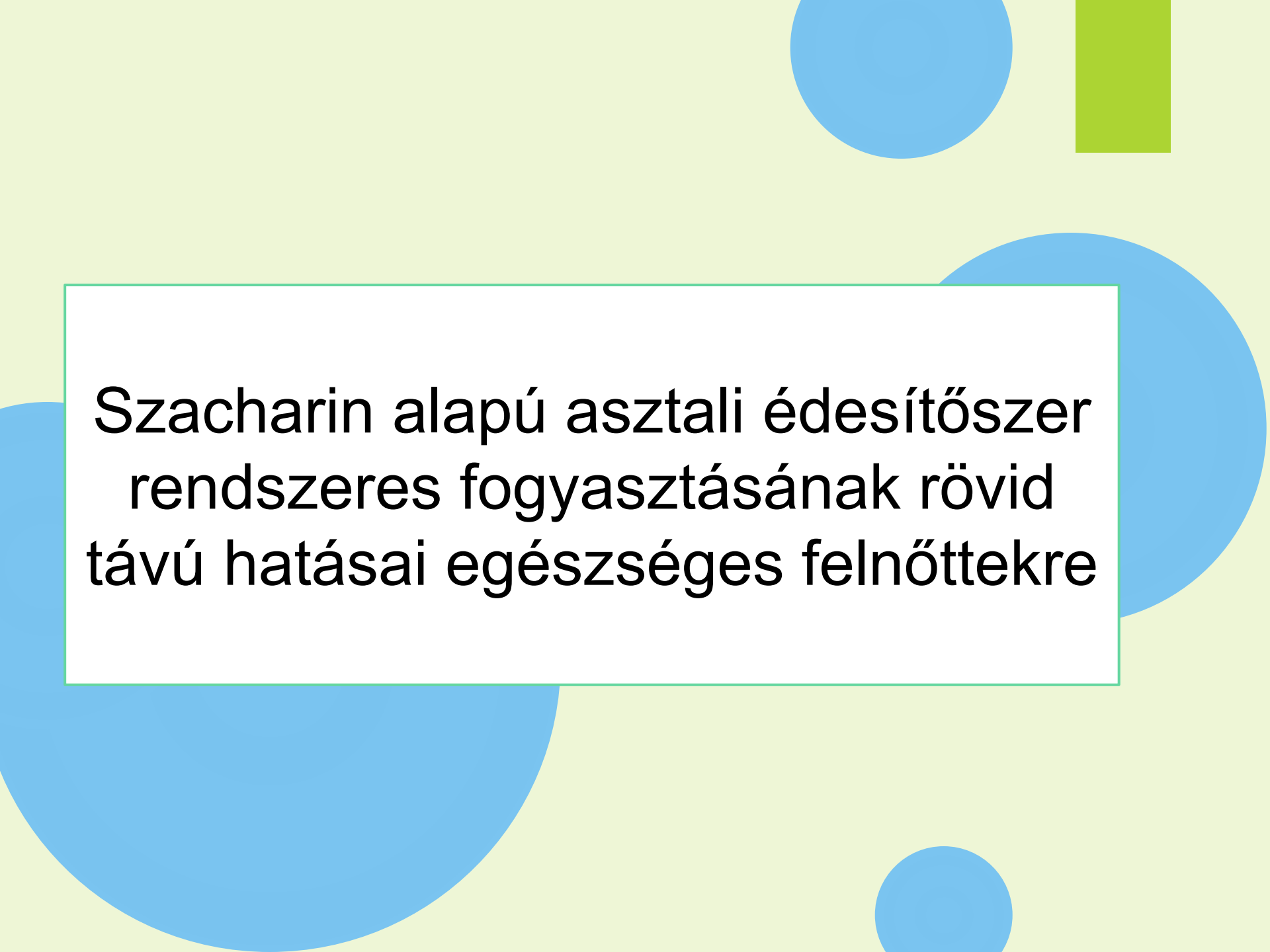


Limitáció

- MALDI Biotyper szoftver adatbázisa limitált, emellett humán patogének identifikálására alkalmas.
- Csak tenyészthető mikrobiótákat tudtuk vizsgálni, számos mikrobióta a hagyományos módszerrel nem tenyészthető, jelenlétüket legpontosabban 16S rRNS gén szekvenálásával lehet detektálni.
- A szelektív, differenciáló táptalajjal csak fakultatív anaerob fajokat tudtunk kimutatni.

Következtetések

- ▶ A metabolizmus hiánya, azonban nem zárja ki annak a lehetőségét, hogy a vegyületek kölcsönhatásba lépnek a bélmikrobiótákkal.
- ▶ Ez a kölcsönhatás közvetett lehet, de bélmikrobióta indukált következményeket okozhat a gazdaszervezetben, aminek jelentős metabolikus hatása lehet.
- ▶ Az aszpartám metabolizációja során, az összetevői felszívódnak a vékonybélben, ezért nem világos milyen mechanizmussal befolyásolták a vizsgált baktériumokat.



Szacharin alapú asztali édesítőszer
rendszeres fogyasztásának rövid
távú hatásai egészséges felnőttekre

Problémafelvetés

- ▶ Sok egészségtudatos ember inkább az energiamentes édesítőszereket fogyasztja a cukor alternatívájaként az egészség megőrzése, valamint a súlygyarapodás és az elhízás megelőzése érdekében.
- ▶ Számos tanulmány azonban ellentmondásos eredményeket szolgáltatott a testtömegre, testösszetételre gyakorolt hatásokról.*

*Mooradian AD, Smith M, Tokuda M. The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review. Clin Nutr ESPEN. 2017 Apr;18:1-8. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.01.004

Célkitűzések

- ▶ Kis mennyiségű asztali édesítőszer rendszeres fogyasztása milyen hatással van a normál tápláltsági állapotú felnőttek:
 - ▶ energia-, makrotápanyag-bevitelére,
 - ▶ antropometriai paramétereire,
 - ▶ étkezési attitűdjére,
 - ▶ fizikai teljesítményére.

Minta és módszerek

Célcsoport

- Egészséges, normál tápláltsági állapotú (testtömegindex 18,6-25 kg/m² között) felnőtt, legalább 2 hónapig nem fogyasztott asztali édesítőszert vagy intenzív édesítőszert tartalmazó élelmiszert, italt, vitaminkészítményt, asztali édesítőszert,

Módszerek

- Három faktoros evési kérdőív, 3 napos étrendi napló NutriComp® szoftver, teljesítménymérés (Jaeger MasterScreen CPX (CareFusion, Hoechberg, Germany), Woodway PP5 55 MED) , testtömeg és, testösszetétel mérés Inbody 770;

Statisztika

- Leíró statisztikát, Shapiro–Wilk tesztet, páros T-próbát, Pearson-féle korrelációt, lineáris regressziót, Wilcoxon rangkorrelációs tesztet végeztem. Az eredményeket akkor tekintettem szignifikánsnak ha $p \leq 0,05$ volt.
- Etikai engedély száma: 6969-PTE 2017

Protokoll

Egy ciklamát és szacharin alapú, kereskedelmi forgalomban kapható, tablettá formájában kapható édesítőszert használtam.

A résztvevők az egyes édesítőszerek ADI-értékének (elfogadható napi bevitel) nagyon kis részét, összesen 104,1 mg Na-ciklamátot (**az ADI 23,6%-a**) és 27,9 mg Na-szacharinátot (**az ADI 8,91%-a**) fogyasztottak naponta.

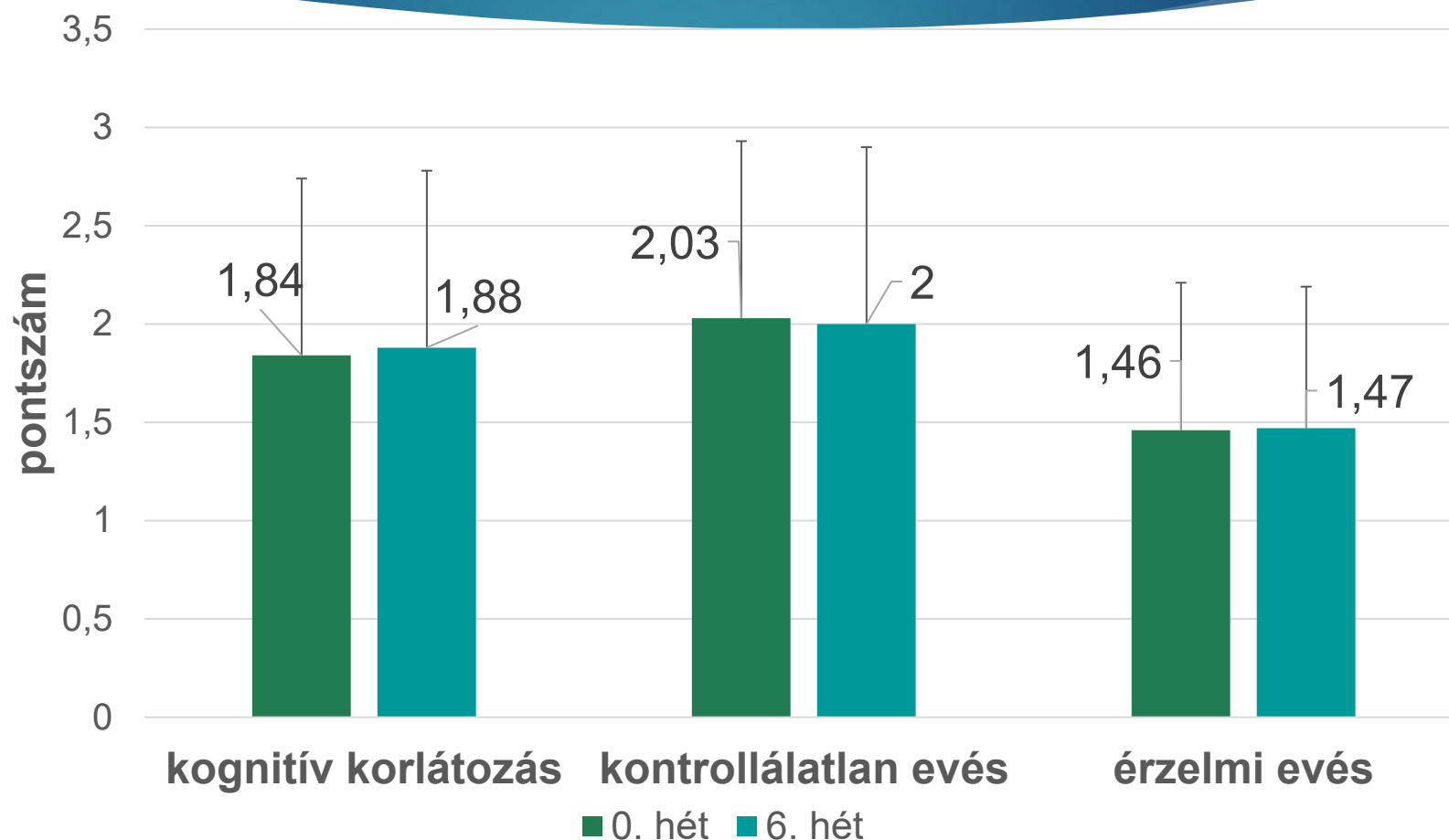
A résztvevők 6 héten keresztül minden nap 3 db édesítőszer-tablettát oldottak fel egy tetszőleges mennyiségű folyadékban, amelyet reggel kellett elfogyasztaniuk.

Az étrendet nem ellenőriztük az egyes kísérleti időszakok alatt, de a résztvevőket arra kértük, hogy az egyes időszakok alatt tartsák viszonylag állandónak az étrendjüket, és ne változtassanak a fizikai aktivitásukon.

3 napos étrendi napló eredményei

Változók	0. hét	6. hét	p érték
Energy bevitel (kcal)	2327,80±1022	2229,75±653	0,628
Fehérje bevitel (g)	93,96±52,21	94,48±34,53	0,946
Fehérje bevitel (% E)	17,19±5,17	18,35±5,76	0,172
Zsírbevitel (g)	87,75±47,97	74,64±27,46	0,297
Zsírbevitel (% E)	33,93±9,16	31,39±6,94	0,336
Szénhidrát bevitel (g)	284,69±115,56	287,89±93,36	0,877
Szénhidrát bevitel (% E)	52,15±10,45	53,29±8,22	0,580
Hozzáadott cukor bevitele (% E)	11,01±5,17	9,50±4,34	0,098

21 tételes három faktoros evési kérdőív eredményei



Antropometriai eredmények

Antropometriai paraméterek	0. hét	6. hét	p érték
Testmagasság (cm)	172,3±10,07		
Testtömeg (kg)	64,73±11,63	64,90±11,49	0,96
BMI (kg/m ²)	21,65±2,43	21,75±2,29	0,83
Testzsír (kg)	16,39±4,89	16,97±4,60	0,013*
Testzsír (%)	25,85±7,68	26,74±7,58	0,005*
Testizom (kg)	21,25±7,58	20,73±7,40	0,081
Testizom (%)	32,11±6,33	31,23±6,30	0,039*
Viscerális zsír (%)	4,42± 2,21	4,06±2,15	0,923

Teljesítménymérés eredményei

Változók	0. hét	6. hét	p érték
Oxigén felvétel (mL/min)	2821,71±650,47	3073,41±866,34	0,54
Maximális pulzusszám (/perc)	190,71±6,63	188,92±6,31	0,27
Maximális zsír felhasználás (g/nap)	1128,57±254	1021,42 ±202	0,10
Anaerob kapacitás (min)	2,94±0,64	3,13±0,87	0,37

Összefüggések elemzése

Maximális zsír oxidáció

- testzsír% ($p=0,149$)
- testzsír kg ($p=0,615$)
- testizom % ($p=0,119$)

Maximális zsír oxidáció- testizom kg

($R=0,675$, $p=0,046$)

V. Zsírbevitel (g) - testtömeg ($p=0,637$)

**Hozzáadott cukor bevitel (g) - testzsír
növekedés mértéke ($p=0,263$)**

Következtetések

- ▶ A testzsírtömeg növekedését nehéz megmagyarázni, mivel nem volt összefüggést a táplálékbevitel és a testösszetétel változása között.
- ▶ Simon és munkatársai az adipogenezis fokozódását és a lipolízis csökkenését figyelték in vitro vizsgálatukban.*

*Simon BR, Parlee SD, Learman BS, Mori H, Scheller EL, Cawthorn WP, Ning X, Gallagher K, Tyrberg B, Assadi-Porter FM, Evans CR, MacDougald OA. Artificial sweeteners stimulate adipogenesis and suppress lipolysis independently of sweet taste receptors. J Biol Chem. 2013 Nov 8;288(45):32475-32489. doi: 10.1074/jbc.M113.514034.

Összefoglalás

- ▶ Eredményeinket fontosnak kell tekinteni, mivel az édesítőszeres kis mennyiségű rövid távú rendszeres fogyasztása hatással volt a testösszetételre, ezért hosszú távon elképzelhető, hogy befolyásolhatja a fizikai teljesítményt.
- ▶ A energiamentes élelmiszerek iránti növekvő érdeklődés miatt további vizsgálatokra van szükség a mesterséges édesítőszeres hatásainak és mechanizmusának tisztázására.

Köszönetnyilvánítás

Prof. Dr. Ember István

Prof Dr. Verzár Zsófia

Prof. Dr. Figler Mária

Dr. Bátainé Dr. Kerényi Mónika

**PTE ETK Táplálkozástudományi és Dietetikai Intézet
összes munkatársa**

Családom