

Risultati di ricerche attuali ed evidenze relative agli effetti del consumo di zucchero sulle malattie non trasmissibili (MNT)

PD Dr. med. Bettina Wölnerhanssen, Basilea^{1,2}

Le seguenti argomentazioni descrivono in dettaglio risultati di ricerche attuali ed evidenze relative allo zucchero e al suo effetto sulla salute. Questi lavori sono il risultato di una ricerca mirata nella letteratura e offrono una panoramica critica sulle conoscenze disponibili al momento.

Oggi giorno in Svizzera 2,2 milioni di persone sono affette da malattie non trasmissibili (MNT), come obesità, diabete di tipo 2, malattie cardiocircolatorie, cancro e malattie neurodegenerative (UFSP). Il rischio di ammalarsi di queste (MNT) può essere ridotto con un'alimentazione sana, che può influenzare favorevolmente il decorso di determinate (MNT). Un'alimentazione sana comprende un apporto minore possibile di zucchero insieme a una varietà di generi alimentari preparati freschi, poco elaborati industrialmente e con prodotti alimentari di alta qualità.

Secondo un gran numero di ricerche epidemiologiche e studi clinici interventistici, un consumo eccessivo di zucchero, includendo anche il consumo di bevande zuccherate, in particolare, del consumo di bevande zuccherate, può essere associato a un rischio maggiore di diverse malattie. Tra queste si annoverano l'obesità, il diabete, l'ipertensione arteriosa, i disturbi del metabolismo dei lipidi del sangue, La steatosi epatica, la gotta, le malattie cardiocircolatorie, la demenza e le malattie tumorali. Queste malattie conseguenti non limitano soltanto la qualità di vita di chi ne è affetto; in effetti, possiamo osservare anche un aumento della mortalità in relazione a un consumo eccessivo di zucchero (sia riguardo alla mortalità complessiva sia riguardo alla mortalità specifica in relazione alle malattie cardiocircolatorie e ai tumori). Molte delle malattie citate possono essere migliorate o curate almeno in parte con trattamenti farmacologici e altre terapie. Tuttavia, il danno per la qualità di vita e i costi derivanti da queste malattie sono enormi. D'altra parte, una riduzione del consumo di zucchero rappresenta un accorgimento semplice, efficace e a basso costo, che può essere messo in pratica da un punto di vista sia preventivo sia terapeutico.

¹ Co-direttrice Ricerca metabolica, St. Clara Forschung AG, St. Claraspital, Kleinriedenstrasse 43, 4058 Basilea

² Questo documento è sovvenzionato dalla AG Zucker della Allianz Ernährung und Gesundheit supervisionato dal gruppo di lavoro sullo zucchero dell'alleanza Alimentazione e salute, della quale fanno parte le persone seguenti: Marianne Honegger, Josef Laimbacher, Anette Matzke, Anne Christin Meyer-Gerspach, Barbara Pfenniger, Christof Senn e Bettina Wölnerhanssen.

Meccanismi di base

I meccanismi di base degli effetti nocivi del consumo di zucchero sono molteplici, si influenzano a vicenda e riguardano diversi sistemi di organi. In parte si tratta di effetti diretti e in parte di effetti indiretti. Determinati effetti dipendono dal tipo di zucchero. I tipi di zucchero che vengono consumati più spesso sono il saccarosio (che è costituito da glucosio e fruttosio), nonché il glucosio e il fruttosio.

Il glucosio porta a un forte aumento della glicemia e di conseguenza a un rilascio di insulina, mentre il fruttosio non ha alcuna influenza sulla glicemia e quindi non stimola nemmeno il rilascio di insulina.

Il fruttosio giunge nel fegato dall'intestino tenue tramite la vena porta e lì si trasforma in grasso, per cui con un alto consumo di fruttosio si può osservare un aumento di grassi nel sangue. Un regolare consumo elevato di fruttosio è associato a disturbi del metabolismo dei grassi e steatosi epatica adiposi epatica. La steatosi epatica, d'altra parte, favorisce lo sviluppo dell'insulino-resistenza, che rappresenta un'importante forza motrice dietro molte MNT. L'aumento di trigliceridi e colesterolo nel sangue tramite un regolare consumo elevato di fruttosio aumenta il rischio cardiovascolare. Dalla degradazione del fruttosio derivano le purine, che vengono ridotte a loro volta in acido urico. L'aumento dell'acido urico nel sangue può scatenare la gotta, ma anche nuocere ai reni e portare, tramite diversi meccanismi, all'ipertensione arteriosa, che è altresì un fattore di rischio cardiovascolare.

Ulteriori differenze tra il glucosio e il fruttosio vengono dimostrate dalla stimolazione del nostro sistema di sazietà: dopo l'assunzione di glucosio, viene stimolato il rilascio di ormoni di sazietà dall'intestino tenue, che vengono distribuiti nel sangue e, fra l'altro, attivano i centri di compensazione nervosa centrale. Al contrario, per giunta, il consumo di fruttosio difficilmente porta a un rilascio di ormoni di sazietà. Osservazioni negli studi sugli animali e sull'uomo indicano che il consumo di fruttosio difficilmente scatena un senso di sazietà e che, inoltre, può persino rafforzare il senso di fame.

L'obesità è un'altra conseguenza importante del consumo di zucchero. Originariamente la apporto calorico dello zucchero era considerato motivo principale mentre oggi l'attenzione è sulle conseguenze biochimiche dirette. Uno stile di vita con un consumo regolare di alimenti ricchi in zucchero durante la giornata porta a un'iperglicemia permanente con conseguente rilascio di insulina. L'insulina abbassa la glicemia e contemporaneamente inibisce sia la glicogenolisi sia il metabolismo dei lipidi. Ciò significa che queste riserve di energia accumulate sono a disposizione del corpo solo quando il livello di insulina si abbassa di nuovo. Un livello di insulina permanentemente elevato, come nel caso di un'esposizione permanente allo zucchero, incrementa anche lo sviluppo del sovrappeso, indipendentemente dal tenore calorico. Se entro un breve periodo di tempo vengono consumate quantità elevate di

zucchero; questo può portare anche a un eccessivo rilascio di insulina reattivo e in seguito a ipoglicemia nonché a nuovi attacchi di gran fame. È importante sottolineare che l'obesità è un marcatore per la fisiopatologia delle MNT (per es., insulino-resistenza), ma non è una causa primaria. Vi sono anche persone con un peso normale che si ammalano di MNT mentre una certa percentuale di persone obese è assolutamente sana da un punto di vista metabolico.

Un effetto nocivo, non reversibile e sistemico dell'eccessivo consumo di zucchero è causato dalla formazione di prodotti finali della glicazione avanzata ("advanced glycation endproducts" = AGE). Si tratta di complessi di proteine e zuccheri che si vengono a creare spontaneamente quando le proteine entrano in contatto con gli zuccheri (Reazione di "Maillard"). Questi gruppi di zuccheri possono diminuire la funzione di una proteina. L'esempio clinico più noto per un AGE è l'HbA1c ("emoglobina glicata"), che offre ai diabetici le informazioni delle ultime settimane sulla glicemia. In questo caso la proteina è l'emoglobina e la glicemia rivela l'esposizione allo zucchero. Nel caso dell'emoglobina, è la complessazione funzionale di importanza secondaria e con interesse esclusivamente diagnostico. Nel caso di un'altra proteina invece, il collagene, che fra l'altro si trova nelle pareti vascolari, nella pelle e nel cristallino, questi complessi portano, tuttavia, a un'importante perdita funzionale: la perdita di elasticità. Una glicemia elevata per un periodo di tempo più lungo porta quindi a un invecchiamento precoce della pelle e delle pareti vascolari nonché alla torbidità del cristallino. L'elasticità dei vasi riveste una grande importanza per la salute cardiovascolare, mentre l'invecchiamento accelerato della pelle rappresenta un problema piuttosto cosmetico. Studi epidemiologici hanno dimostrato un rischio cardiovascolare chiaramente elevato e una mortalità cardiovascolare elevata a causa di un consumo di zucchero crescente, spiegabile attraverso molteplici effetti negativi sul profilo di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, AGE, grassi nel sangue, ecc.). Inoltre, in studi osservazionali è stato determinato un incremento della mortalità specifica in relazione a malattie tumorali dovute a un consumo eccessivo di zucchero. Gli effetti indiretti, illustrati da tali studi, sono numerosi. Per esempio, l'obesità rappresenta un fattore di rischio indipendente per tumori. Poiché il consumo di zucchero favorisce l'obesità, contribuisce come fattore indiretto alla prevalenza dei tumori. Anche lo sviluppo di adiposi epatica viene favorito dal consumo di zucchero. La steatosi epatica si può trasformare in cirrosi epatica e questa, a sua volta, è associata a un rischio elevato di sviluppo di carcinoma epatocellulare.

La salute orale riveste un'importanza crescente poiché stanno aumentando le indicazioni secondo le quali potrebbero essere osservati non solo effetti locali, come carie e parodontite, ma anche effetti sistemici cruciali, come ad esempio processi infiammatori generali ed effetti sulla pressione arteriosa. Un consumo regolare di zucchero porta a un aumento dei batteri cariogeni nel cavo orale, che metabolizzano lo zucchero in acidi, il che a livello locale porta a un abbassamento del pH e di conseguenza a una demineralizzazione e alla carie. Il rapporto tra l'esposizione allo zucchero e la comparsa della carie è noto da decenni. Tuttavia, sembra che le malattie orali siano anche legate a una serie di altre MNT, come il diabete, le malattie

cardiocircolatorie e la demenza di tipo Alzheimer. Alcuni di questi legami sembrano svolgersi in entrambe le direzioni: per esempio, le persone affette da diabete corrono un rischio elevato di malattie gengivali e il trattamento delle malattie gengivali migliora la glicemia.

Spesso si manifestano nella stessa persona diverse MNT che si influenzano a vicenda. Ciò può insorgere perché tali malattie presentano gli stessi fattori di rischio, ovvero perché alcune patologie predispongono allo sviluppo di altre malattie.

In conclusione si desidera ricordare che:

Il consumo di zucchero è un importante denominatore comune che svolge un ruolo in tutte queste malattie correlate e ribadiamo il grande potenziale che una riduzione del consumo di zucchero comporta nell'impegno alla lotta contro le MNT.

RIFERIMENTI

- Alwahsh SM, Gebhardt R. Dietary fructose as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Arch Toxicol* 2017;91:1545–1563.
- Aragno M. Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. *Nutrients* 2017;9(4):385. doi: 10.3390/nu9040385.
- Bale B, Doneen AL, Vigerust DJ. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. *Postgrad Med J* 2017;93(1098):215–220. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134279.
- Basu S, McKee M, Galea G, Stuckler D. Relationship of soft drink consumption to global overweight, obesity, and diabetes: a cross-national analysis of 75 countries. *Am J Public Health* 2013;103:2071–2077.
- Bejarano E, Taylor, A. Too sweet: Problems of protein glycation in the eye. *Exp Eye Res* 2019;178:255–262. doi: 10.1016/j.exer.2018.08.017.
- Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, et al. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5(1):38–52. doi: 10.1007/bf01830725.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625–1638. doi: 10.1056/NEJMoa021423
- Castro V. Pure, white and deadly... expensive: A bitter sweetness in health care expenditure. *Health Econ* 2017;26:1644–1666. doi: 10.1002/hec.3462.
- Chazelas E, Srour B, Desmetz E, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ* 2019;366:l2408. doi: 10.1136/bmj.l2408.
- Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Edmonds PJ, et al. Sugar and artificially sweetened soda consumption linked to hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Clin Exp Hypertens* 2015 ;37(7):587–593. doi: 10.3109/10641963.2015.1026044.

Chun S, Choi Y, Chang Y, et al. Sugar-sweetened carbonated beverage consumption and coronary artery calcification in asymptomatic men and women. *Am Heart J* 2016;177:17–24.

doi: 10.1016/j.ahj.2016.03.018.

Collin LJ, Judd S, Safford M, et al. Association of Sugary Beverage Consumption With Mortality Risk in US Adults: A Secondary Analysis of Data From the REGARDS Study. *JAMA Netw Open* 2019;2(5):

e193121. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3121.

De Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1321–1327.

doi: 10.3945/ajcn.110.007922.

Debras C, et al. Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr* 2020;112(5):1267–1279.

doi: 10.1093/ajcn/nqaa246.

EPIC-Interact Consortium. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: Results from EPIC-InterAct. *Diabetologia* 2013;56:1520–1530. doi: 10.1007/s00125-013-2899-8.

Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CEL, et al. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr* 2014;112:725–734. doi: 10.1017/S0007114514001329.

Higgins KA, 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. *Am J Clin Nutr* 2019;109(5):1288–1301. doi: 10.1093/ajcn/nqy381.

Hu FB. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obes Rev* 2013;14(8):606–619. doi: 10.1111/obr.12040.

Huang C, Huang J, Tian Y, et al. Sugar sweetened beverages consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2014;234(1):11–16.

doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.037.

Imamura F, O'Connor L, Ye Z, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015;351:h3576. doi:

10.1136/bmj.h3576.

Jameel F, Phang M, Wood LG, Garg ML. Acute effects of feeding fructose, glucose and sucrose on blood lipid levels and systemic inflammation. *Lipids Health Dis* 2014;13:195. doi: 10.1186/1476-511X-13-195.

Jayalath VH, de Souza RJ, Ha V, et al. Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *Am J Clin Nutr* 2015;102(4):914–921. doi: 10.3945/ajcn.115.107243.

Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Nakagawa T. The effect of fructose on renal biology and disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2036–2039. doi: 10.1681/ASN.2010050506.

Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2006 ;84(5):1171–1176.

doi: 10.1093/ajcn/84.5.1171

Llaha F, et al. Consumption of Sweet Beverages and Cancer Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* 2021;13(2):516. doi: 10.3390/nu13020516.

Lofvenborg JE, Andersson T, Carlsson PO, et al. Sweetened beverage intake and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2016;175:605–614. doi: 10.1530/EJE-16-0376.

Malik VS, Hu FB. Sweeteners and risk of obesity and type 2 diabetes: The role of sugar-sweetened beverages. *Curr Diab Rep* 2012;12:195–203. doi: 10.1007/s11892-012-0259-6.

Malik VS, Li Y, Pan A, et al. Long-Term Consumption of Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Mortality in US Adults. *Circulation* 2019;139(18):2113–2125.

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037401.

Malik VS, Pan A, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;(4):1084–1102.

doi: 10.3945/ajcn.113.058362.

Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:2477–2483.

<https://doi.org/10.2337/dc10-1079>.

Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84:274–288. doi: 10.1093/ajcn/84.1.274.

Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(1):13–27. doi: 10.1038/nrendo.2012.199.

Meneses-León J, et al. Sugar-sweetened beverage consumption and risk of hyperuricemia: a longitudinal analysis of the Health Workers Cohort Study participants in Mexico. *Am J Clin Nutr* 2020;112(3):652–660. doi: 10.1093/ajcn/nqaa160.

Miao H, K Chen, X Yan, F Chen. Sugar in Beverage and the Risk of Incident Dementia, Alzheimer's Disease and Stroke: A Prospective Cohort Study *J Prev Alzheimers Dis* 2021;8(2):188–193.

doi: 10.14283/jpad.2020.62.

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.

doi: 10.1111/ijcp.12841

Olsen NJ, Heitmann BL. Intake of calorically sweetened beverages and obesity. *Obes Rev* 2009;10:68–75. doi: 10.1111/j.1467-789X.2008.00523.x.

Page KA, Chan O, et al. Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA* 2013;309:63–70. doi: 10.1001/jama.2012.116975.

- Pan A, Malik VS, Hao T, et al. Changes in water and beverage intake and longterm weight changes: results from three prospective cohort studies. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(10):1378–1385. doi: 10.1038/ijo.2012.225.
- Pei Qin, et al. Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2020;35(7):655–671. doi: 10.1007/s10654-020-00655-y.
- Schernhammer ES, Hu FB, Giovannucci E, et al. Sugar-sweetened soft drink consumption and risk of pancreatic cancer in two prospective cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2098–2105. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0059.
- Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004;292:927–934. doi: 10.1001/jama.292.8.927.
- Shin S. Sugar-Sweetened Beverage Consumption in Relation to Obesity and Metabolic Syndrome among Korean Adults: A Cross-Sectional Study from the 2012–2016 Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Nutrients* 2018;10(10):1467. doi: 10.3390/nu10101467.
- Shunming Z, et al. Soft drink consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: results from the Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) cohort study. *Am J Clin Nutr* 2021;113(5):1265–1274. doi: 10.1093/ajcn/nqaa380.
- Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322–1334.
- Steinert RE, Frey F, Töpfer A, Drewe J, Beglinger C. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr* 2011; 105:1320–1328. doi: 10.1017/S000711451000512X.
- 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. doi: 10.1007/s00394-014-0818-5.
- Taskinen M-R, Söderlund S, Bogl LH, et al. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med* 2017;282(2):187–201. doi: 10.1111/joim.12632.
- Taylor M. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(6):1463–1470. doi: 10.3945/ajcn.117.162263.
- Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6): 2963–2972. doi: 10.1210/jc.2003-031855.
- Teff KL, Grudziak J, Townsend RR, et al. Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1562–1569. doi: 10.1210/jc.2008-2192.
- Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health* 2007;97:667–675. doi: 10.2105/AJPH.2005.083782.

Malik VS, Li Y, Pan A, De Koning L, Schernhammer E, Willett WC, Hu FB. Long-Term Consumption of Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Mortality in US Adults. *Circulation* 2019;139(18):2113–2125. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037401.

Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie C, Vos MB. Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA* 2010;303:1490–1497. doi: 10.1001/jama.2010.449.

Xi B, Huang Y, Reilly KH, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of hypertension and CVD: a dose-response meta-analysis. *Br J Nutr* 2015;113(5): 709–717. doi: 10.1017/S0007114514004383.

Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014;174:516-524. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13563.

Zhang Z, Liu D, Liu S, Zhang S, Pan Y. The Role of Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;10:585917. doi: 10.3389/fcimb.2020.585917.