

SIMPOSIO

Zucchero: nuoce gravemente alla salute?

Sugar. Is it seriously harmful to health?

M. Comoglio¹, S. Parini²

¹Diabetologo, Coordinatore per AMD del Forum Diabete del Corriere della Sera - Torino.

²U.O.C. Medicina Interna, Ospedale del Delta – AUSL Ferrara.

Corresponding author: macomog@gmail.com

Abstract

Sugars are essential for life because they represent the main source of energy for living beings. From the second post-war period their consumption has had a continuous and progressive increase for many reasons. This trend - especially with regard to the increasingly significant use of “free” sugars in beverages - can pose a serious health risk, in particular for the development of cardiovascular disease, obesity, liver cirrhosis, dementia and diabetes mellitus both of type 1 and 2. The WHO strongly recommends reducing the intake of free sugars, hoping for a reduction to <5% of daily calorie intake, and health policy interventions can help to achieve this goal by changing its free and uncontrolled use.

KEY WORDS sugar; health; diabetes; sugar sweetened beverages; cardiovascular risk.

Riassunto

Gli zuccheri sono indispensabili per la vita perché rappresentano la principale fonte di energia per gli esseri viventi. Dal secondo dopo guerra per molteplici motivi il loro consumo ha avuto un incremento continuo e progressivo. Questa tendenza – specialmente per quanto riguarda l’uso sempre più significativo di zuccheri “liberi” nelle bevande – può rappresentare un serio rischio per la salute, in particolare per lo sviluppo di malattie cardiovascolari, obesità, cirrosi epatica, demenza e diabete mellito sia di tipo 1 che 2. Il WHO raccomanda fortemente la riduzione dell’assunzione di zuccheri liberi, auspicandone una riduzione a valori <5% dell’introito calorico giornaliero, ed interventi di politica sanitaria possono aiutare a raggiungere tale obiettivo, modificando la tendenza ad un uso libero e incontrollato degli zuccheri.

PAROLE CHIAVE zucchero; salute; diabete; bevande zuccherate; rischio cardiovascolare.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation M. Comoglio, S. Parini (2020) Zucchero: nuoce gravemente alla salute? JAMD Vol. 23/3

DOI 10.36171/jamd.20.23.3.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received August, 2020

Accepted October, 2020

Published November, 2020

Copyright © 2020 Comoglio. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

I carboidrati: una preziosa fonte di energia

I carboidrati – nome con il quale vengono definiti tutti gli “zuccheri” – sono le molecole più abbondanti sulla Terra e sono elementi fondamentali nella dieta: un'alimentazione “normale” contiene una quantità di carboidrati tra il 45-65% delle calorie giornaliere totali, di cui una quota di zuccheri semplici⁽¹⁾. Gli zuccheri più semplici vengono chiamati monosaccaridi, in quanto costituiti da un unico monomero. A seconda del numero di monosaccaridi che li costituiscono, i polimeri zuccherini vengono chiamati oligosaccaridi (da 2 a 10 unità) o polisaccaridi (più di 10 unità). Il comune zucchero da cucina è il saccarosio, che è un disaccaride costituito da due differenti monomeri: il glucosio e il fruttosio. Tutti gli zuccheri naturali apportano la stessa quantità di energia (4 Kcal per grammo), ma non tutti hanno lo stesso potere dolcificante.

L'ossidazione dei carboidrati è – per le cellule viventi, in particolare quelle del mondo animale – la via principale per produrre energia: la glicolisi di una molecola di zucchero libera energia, sotto forma di molecole di ATP (adenosintrifosfato), e la presenza o meno di ossigeno (aerobiosi e anaerobiosi) condiziona la resa della glicolisi: 30-32 molecole di ATP in aerobiosi, contro le 2 molecole di ATP in anaerobiosi⁽¹⁾. Per le cellule cerebrali il glucosio è addirittura un carburante metabolico obbligato perché il cervello non è in grado di sintetizzare glucosio o immagazzinarne per più di qualche minuto sotto forma di glicogeno, né, a differenza di altri tessuti, come quello muscolare ed epatico, riesce a utilizzare gli acidi grassi liberi come substrato energetico alternativo⁽²⁾. Di conseguenza, il glucosio rappresenta la principale fonte energetica per il cervello, e una sua deprivazione, qualora protratta, può provocare un danno tissutale e conseguenze sul piano funzionale che possono risultare fatali⁽³⁾.

Quindi saccarosio e carboidrati in generale sono indispensabili per la vita, perché rappresentano la principale fonte di energia per gli esseri viventi che vivono in aerobiosi, cioè che respirano, uomo compreso.

Il problema può nascere dal loro eccessivo consumo, che è andato accrescendosi dal secondo dopo guerra per molteplici motivi, e sembra avere conseguenze importanti sulla salute dei consumatori⁽⁴⁾. Del resto in biologia qualsiasi eccesso determina un problema, perché la parola d'ordine in tale ambito è “omeostasi”, cioè equilibrio.

L'eccesso di zuccheri nell'alimentazione contemporanea

Ma dove sta l'eccesso di zuccheri nella nostra alimentazione? Tecnicamente sono definiti come “intrinseci” gli zuccheri inclusi nelle pareti cellulari di alimenti non processati e sono pertanto naturalmente presenti negli alimenti, come gli zuccheri contenuti in frutta e vegetali. Gli zuccheri “estrinseci” sono invece quelli che non si trovano all'interno della struttura cellulare dell'alimento e sono presenti allo stato libero come nei succhi di frutta, nel latte o vengono aggiunti ad alimenti trasformati. Il termine zuccheri “liberi” identifica nello specifico il glucosio, il fruttosio o il saccarosio aggiunti agli alimenti dal produttore, dal cuoco o dal consumatore, oltre a quelli naturalmente presenti nel miele, negli sciroppi e nei succhi di frutta⁽⁵⁾. Il problema parrebbe essere legato all'assunzione eccessiva di zuccheri “liberi” in quanto per gli zuccheri assunti da frutta e verdura fresca e anche dal latte non vi sono dimostrazioni di effetti negativi. Il WHO raccomanda fortemente la riduzione dell'assunzione di zuccheri liberi, ne consiglia sia nei bambini che negli adulti quantità inferiori al 10% dell'apporto calorico totale e ne auspica possibilmente la riduzione a valori <5%⁽⁶⁾.

Quindi certamente sono gli zuccheri presenti nei dolci, nelle marmellate, nelle merendine e nelle bevande zuccherate su cui dobbiamo concentrare l'attenzione dei nostri interventi.

Le Sugar Sweetened Beverages (SSB) – ovvero bevande zuccherate come: bibite non dietetiche, succhi di frutta aromatizzati, bevande sportive, bibite al tè e al caffè, bevande energetiche e reidratanti – sono la fonte primaria di zuccheri aggiunti nella dieta americana⁽⁷⁾. Le SSB di solito contengono acqua gassata (anche se alcune acque vitaminiche e limonate non sono gassate), un dolcificante e un aroma naturale o artificiale e sono chiamate “soft” in contrasto con le bevande alcoliche “hard”. Il dolcificante può essere uno zucchero, lo sciroppo di mais ad alto contenuto di fruttosio (HFSC), un succo di frutta, un sostituto dello zucchero (nel caso di bevande dietetiche) o una combinazione di questi. Nella nostra revisione faremo riferimento in particolare a questi tipi di zuccheri aggiunti perché sono esemplificative della categoria degli zuccheri aggiunti e il loro consumo è di più facile tracciabilità negli studi epidemiologici.

Nel mondo l'assunzione di questo tipo di zuccheri semplici varia ampiamente a seconda di età, setting e nazione. In Europa i tassi di assunzione negli adul-

ti variano da un 7-8% delle calorie totali in nazioni come Ungheria e Norvegia, a 16-17% come in Spagna e UK. Pur essendo l'Italia tra i Paesi europei con il minor consumo di bevande analcoliche, il consumo nel nostro Paese è diminuito del 20% dal 2009 a oggi con 51 litri/pro capite (contro una media UE di 94,5 litri). Nel caso delle bibite gassate il consumo è di circa 40 litri/pro capite (contro 67 litri di media UE), posizionando l'Italia al 23esimo posto insieme alla Grecia. In Europa i maggiori consumatori sono i danesi (106 litri pro-capite) che detengono il podio con i tedeschi (105 litri) e i bulgari/belgi, a pari merito con 94 litri⁽⁸⁾.

Come indicato in una recente revisione, a fronte di una lieve diminuzione del consumo di SSB negli USA nel 2002, nel mondo il consumo è elevato ed in molti stati eccede quelle che sono le indicazioni del WHO⁽⁹⁾. Un rapporto basato sui dati di un sondaggio condotto su adulti in 187 paesi ha riscontrato che il consumo di SSB era omogeneamente distribuito nelle varie regioni del mondo (Figura 1) con una discreta prevalenza tra le popolazioni delle cosiddette Low and Middle Income Countries (LMIC)⁽¹⁰⁾. In uno studio tra gli adolescenti in 53 LMIC il 54% di loro consumava bibite zuccherate almeno una volta al giorno e un adolescente su cinque nell'America centrale e meridionale ne consumava tre o più al giorno⁽¹¹⁾. Il Cile è stato identificato come il paese con le maggiori vendite pro capite di SSB nel 2014, seguito da Messico, Stati Uniti, Argentina e Arabia Saudita⁽¹²⁾. Le disparità nell'assunzione di SSB tendono a seguire le disparità nella prevalenza dell'obesità e del diabete mellito tipo 2 (DMT2). Ad esempio, negli Stati Uniti, i gruppi con status socio-economico inferiore tendono ad avere un consumo di SSB più elevato e questi gruppi tendono anche ad avere un rischio maggiore di sviluppare obesità e DMT2⁽¹³⁾.

L'eccesso di zucchero nuoce gravemente alla salute?

Da tempo si pensa che l'assunzione in eccesso di zucchero ed altri prodotti dolcificati abbiano effetto negativo sulla salute. Il fisiologo britannico John Yudkin sosteneva 40 anni fa nel suo libro "Pure, White and Deadly" che la assunzione in elevata quantità di zucchero era associata a malattie cardiache⁽¹⁴⁾. Ma i suoi studi erano stati fatti su confronto tra assunzione di zucchero e tassi di malattia in popolazioni diverse e pertanto le sue analisi avevano poca forza. In passato le preoccupazioni ruotavano intorno all'obesità e alla carie dentale e genericamente alle

malattie cardiovascolari (CVD)⁽¹⁵⁾, comunque l'eccesso di assunzione di zucchero veniva considerato un esempio di cattiva alimentazione.

Oggi il consumo eccessivo di zucchero viene considerato un rischio indipendente di CVD e di molte altre malattie croniche, tra cui diabete mellito, cirrosi epatica e demenza, tutte collegate ad alterazioni metaboliche che inducono dislipidemia, ipertensione e insulino-resistenza⁽¹⁶⁾.

In questo intervento prenderemo in esame le principali evidenze scientifiche sull'associazione tra l'eccesso di zuccheri presente nelle SSB e il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e/o diabete mellito.

CONSUMO DI SSB E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Le prove relative al rapporto tra assunzione di SSB e rischio cardiovascolare stanno diventando sempre più solide e i dati disponibili cominciano a dare delle conferme sul fatto che un maggiore consumo di SSB può avere un ruolo nello sviluppo di ipertensione, dislipidemia, infiammazione e coronaropatia (CHD).

In tal senso è paradigmatico lo studio di Yang e colleghi sul consumo di zucchero aggiunto dal 1988 al 2010 e la mortalità per CVD in un'ampia popolazione adulta americana. Nell'attenta analisi statistica sono stati valutati i rischi per la salute indotti dallo zucchero aggiunto indipendentemente da altri fattori di rischio legati allo stile di vita (ad esempio fumo e alcol), rischi per CVD (dislipidemia e ipertensione), calorie totali e sovrappeso. Yang e colleghi hanno rilevato una relazione significativa tra il consumo di zuccheri aggiunti, in quantitativi maggiori di quelli consigliati per una dieta salutare, e un aumentato rischio per mortalità CVD⁽¹⁷⁾.

Le maggiori evidenze riguardo l'effetto del consumo di SSB sul rischio di sviluppare ipertensione provengono da studi statunitensi: il Framingham Offspring Study, studio osservazionale di coorte, e i Nurses' Health Studies I and II, studi prospettici di coorte. Nel Framingham Offspring Study, che ha anche esaminato il consumo di SSB nel contesto dei componenti della sindrome metabolica in 6.154 adulti seguiti per 4 anni, le persone che consumavano 1 bibita al giorno avevano un'incidenza maggiore del 22% di ipertensione (135/85 mm Hg o in trattamento) rispetto ai non consumatori⁽¹⁸⁾.

Allo stesso modo, nel Nurses' Health Studies I and II le donne che avevano consumato 4 SSB al giorno presentavano un rischio di ipertensione incidente aumentato del 44% rispetto a quello del 28% delle consumatrici poco frequenti⁽¹⁹⁾.

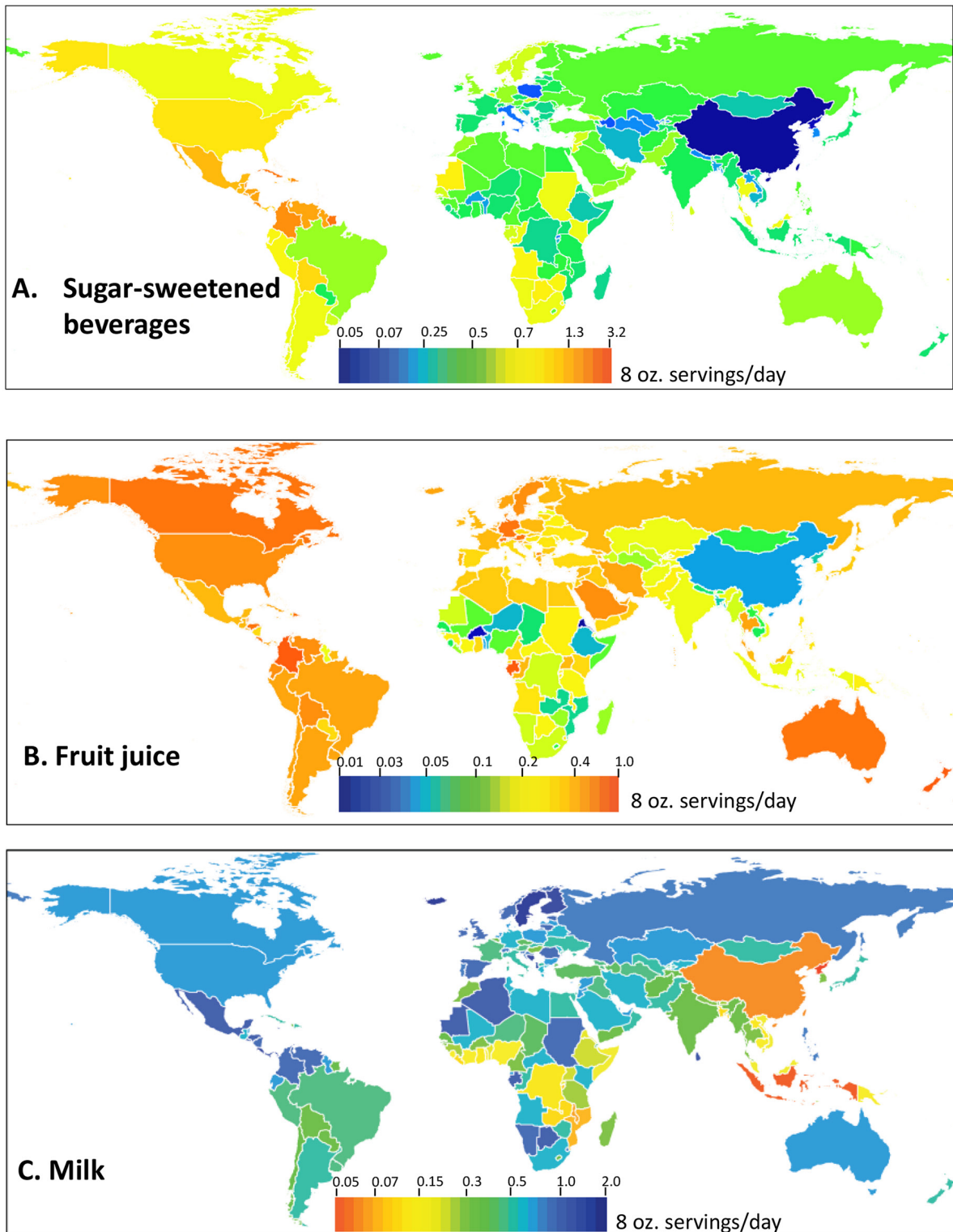


Figura 1 | Consumo di bevande non alcoliche in 187 nazioni del mondo.

I livelli medi di consumo di bevande a livello nazionale in porzioni/ giorno sono rappresentati dalle scale di colore in ciascun pannello. Notare che l'intervallo di scala è diverso in ogni pannello.

8 oz. = 227g

Per gentile concessione di: Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Lim S, Andrews KG, et al. (2015) Global, Regional, and National Consumption of Sugar-Sweetened Beverages, Fruit Juices, and Milk: A Systematic Assessment of Beverage Intake in 187 Countries. PLoS ONE 10(8): e0124845. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124845>

Anche nello studio osservazionale Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis è stata rilevata nei consumatori giornalieri di SSB, rispetto ai non consumatori, una tendenza verso un maggior rischio d'ipertensione, mentre decisamente più significativa era la correlazione delle SSB con ipertrigliceridemia e aumento delle lipoproteine a bassa densità⁽²⁰⁾.

Nel Nurses Health Study, è stata osservata un'associazione positiva tra l'assunzione di SSB e il rischio di malattia coronarica (infarto miocardico non fatale o fatale, CHD) è stato osservato anche dopo la correzione per altri fattori. In 88.000 donne seguite per 24 anni, coloro che avevano consumato 2 SSB al giorno avevano un rischio maggiore del 35% di sviluppare CHD rispetto a coloro che avevano consumato 1 SSB al mese (RR, 1,35; IC 95% 1,1-1,7; [P trend = 0,001]). Aggiustamenti successivi per BMI, apporto energetico hanno attenuato l'associazione suggerendo che l'obesità ed eccesso calorico possano mediarne l'associazione.

In uno studio osservazionale prospettico Pacheco e altri hanno esaminato l'associazione potenziale tra consumo di SSB e CVD incidente in 106.178 donne non affette da CVD e diabete mellito nel California Teachers Study, una coorte di insegnanti e amministratori donne, seguite dal 1995. I dati sono stati ottenuti mediante questionario autosomministrato sulla frequenza degli alimenti. Sono stati utilizzati modelli di rischio proporzionale di Cox per valutare l'associazione tra consumo di SSB e CVD incidente. Un totale di 8.848 casi d'incidenti CVD sono stati documentati in 20 anni di follow-up. Dopo correzione per i potenziali confondenti, nelle donne che avevano consumato ≥ 1 dose al giorno di SSB rispetto ai consumatori occasionali/nessun consumo sono stati osservati rapporti di rischio più elevati per CVD (HR 1,19; IC 95% 1,06-1,34), rivascolarizzazione cardiaca (HR 1,26; IC 95% 1,04-1,54) e ictus (HR 1,21; IC 95% 1,04-1,41). È stato inoltre osservato un rischio più elevato di CVD nelle donne che hanno consumato una dose ≥ 1 giornalmente di bevande alla frutta (HR, 1,42; IC 95% 1,00-2,01 [P trend = 0,021]) e bevande analcoliche caloriche (HR, 1,23; IC 95% 1,05-1,44 [P trend = 0,0002]), rispetto a consumatori occasionali/nessun consumo. Gli autori hanno concluso che il consumo di ≥ 1 porzione al giorno di SSB è associato a CVD, rivascolarizzazione cardiaca e ictus, e che la assunzione di SSB potrebbe essere un obiettivo dietetico modificabile per ridurre il rischio di CVD tra le donne⁽²¹⁾.

QUALI SONO I MECCANISMI BIOLOGICI ATTRAVERSO CUI SI ESPLICA IL DANNO CARDIOVASCOLARE?

Le SSB contribuiscono all'aumento di peso attraverso introduzione di calorie liquide con riduzione del senso di sazietà e ridotta compensazione delle ca-

lorie introdotte⁽²²⁾. Anche se non è chiaro il perché, esistono evidenze che supportano questo meccanismo di mancata compensazione di calorie liquide attraverso studi che hanno confermato un aumento di peso dopo consumo isocalorico di bevande confrontate con cibo solido⁽²³⁾. Le SSB inoltre inducono DMT2 e rischio cardiometabolico indipendentemente dall'aumento di peso (Figura 2).

Il consumo di SSB, bevande ad alto indice glicemico, in quantità eccessive provoca aumento del carico glicemico che è associato a insulino-resistenza⁽²⁴⁾, aumento dei marker d'infiammazione⁽²⁵⁾, rischio di DMT2⁽²⁶⁾ e cardiopatia⁽²⁷⁾.

Il fruttosio, che è un componente del saccarosio consumato in moderate quantità, viene metabolizzato dal fegato a glucosio, lattato e acidi grassi utili come substrato metabolico. L'aumento del suo consumo provoca a livello epatico un aumento della produzione di trigliceridi con liberazione di VLDL con conseguente aumento delle LDL piccole e dense, che sappiamo essere aterogene da rimodellamento delle stesse⁽²⁸⁾. Il fruttosio risulta essere l'unico zucchero in grado di aumentare la produzione di acido urico⁽²⁹⁾. La produzione di acido urico dal fegato può essere causa di riduzione dell'ossido nitrico endoteliale che risulta essere associato a SSB e CHD⁽³⁰⁾. L'iperuricemia precede lo sviluppo di obesità e DMT2 ed evidenze cliniche suggeriscono l'associazione tra assunzione di SSB, iperuricemia e malattia renale, disfunzione endoteliale e attivazione dell'asse renina-angiotensina⁽³⁰⁾.

Per quanto riguarda lo specifico del sistema cardiovascolare numerosi autori tra cui Malik e colleghi nell'analisi di dodici studi hanno osservato un'associazione positiva in dieci studi su dodici tra consumo di SSB e ipertensione. E più specificatamente in cinque studi un incremento della pressione sistolica, anche se in alcuni studi l'effetto pareva ridotto nei giovani e maggiore nelle persone più anziane⁽³¹⁾. In un successivo studio gli autori hanno evidenziato un maggior effetto del fruttosio rispetto a quantitativi equivalenti di glucosio sulla pressione arteriosa⁽³²⁾. Contrariamente al fruttosio e al glucosio, il galattosio, zucchero presente nel lattosio, pare avere minor effetto sulla pressione arteriosa rispetto a fruttosio e glucosio⁽³³⁾.

Monnard nel suo articolo: "Perspective: Cardiovascular Responses to Sugar-Sweetened Beverages in Humans: A Narrative Review with Potential Hemodynamic Mechanisms", tenta di dare una spiegazione ai possibili meccanismi attraverso cui si esplica il danno. Sovrappeso e obesità, e l'accumulo di grasso addominale, hanno un impatto negativo sulla sensi-

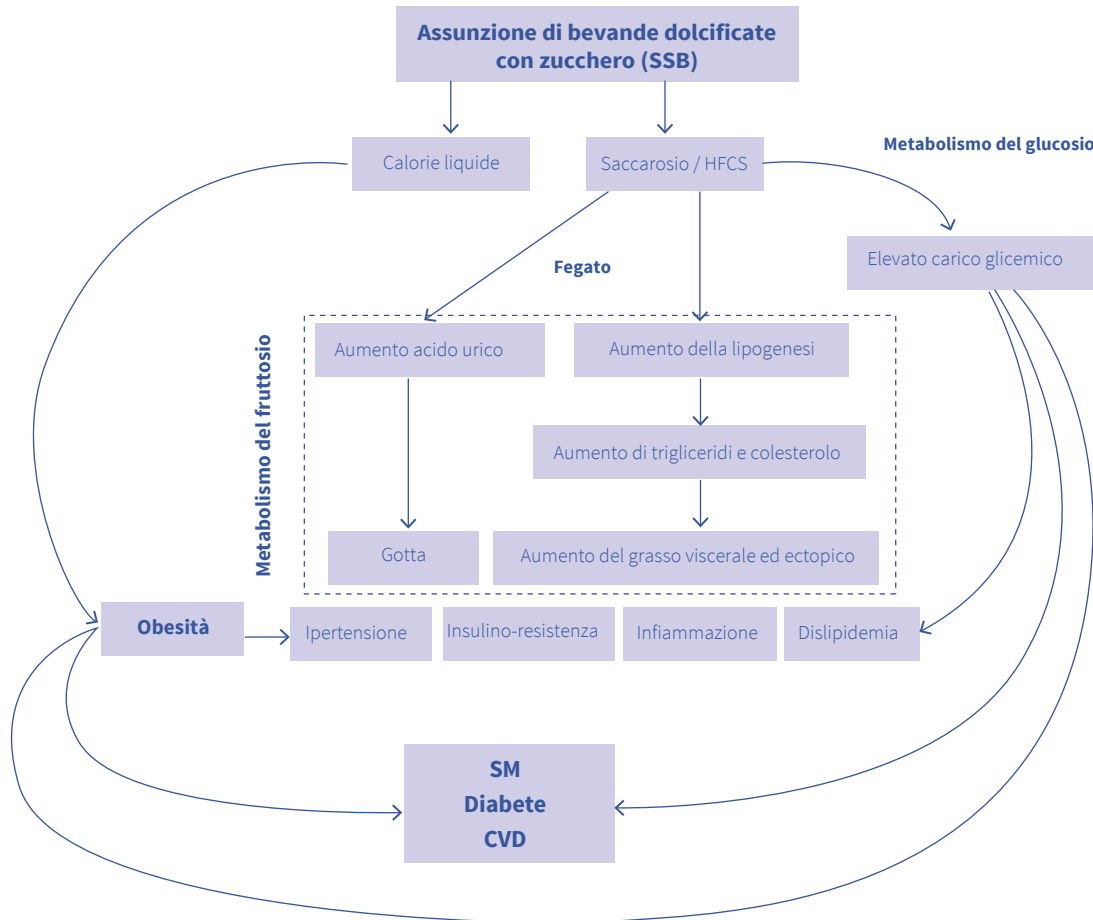


Figura 2 | Meccanismi biologici che collegano l'assunzione di bevande zuccherate (SSB) allo sviluppo di obesità, sindrome metabolica (SM), diabete e malattie cardiovascolari (CVD).

Modificata da Malik VS, Hu FB. Sugar-Sweetened Beverages and Cardiometabolic Health: An Update of the Evidence. *Nutrients*. Aug 8;11(8):1840, 2019. DOI: 10.3390/nu11081840.

bilità all'insulina e in questo contesto può derivarne una ridotta tolleranza al glucosio conseguenza dalla resistenza all'insulina e questa può causare alterazione della pressione arteriosa, prima possibile causa di danno vascolare.

Un altro potenziale meccanismo per cui gli SSB possono aumentare il rischio di CVD è l'attivazione simpatica. In studi di Young e coll.⁽³²⁾ era stato evidenziato che la assunzione orale di fruttosio induceva stimolazione simpatica attraverso chemorecettori intestinali e questo era stato rilevato da altri più in soggetti in sovrappeso rispetto a magri o normopeso.

Infine un terzo possibile meccanismo appare legato al rilascio di Fibroblast Growth Factor 21 (FGF 21) da parte del fegato dopo assunzioni aumentate di fruttosio, questo agirebbe direttamente a livello cerebrale stimolando il sistema simpatico, come dimostrato in esperimenti su animali⁽³⁴⁾.

Un recente case report prospetta una nuova azione da parte dell'eccesso di consumo di zucchero sul siste-

ma immunitario⁽³⁵⁾. Nel campo dell'immuno-metabolismo è stato scoperto il ruolo di una serina-treonina chinasi mTOR come sensore di nutrienti, integratore di signaling intracellulare e regolatore metabolico. Studi epidemiologici hanno dimostrato che un maggiore consumo di SSB è associato a un aumentato rischio di sviluppo gotta e artrite reumatoide e a peggioramento dei sintomi in alcuni pazienti con artrite reumatoide. È stato dimostrato che il metabolismo in fase anabolica favorisce la differenziazione dei linfociti T proinfiammatori, mentre in fase catabolica viene favorita la differenziazione dei linfociti T regolatori. Il rapido assorbimento di glucosio e fruttosio dall'intestino, se non controbilanciato da altri meccanismi d'interferenza mTOR, potrebbe portare a iperattivazione di serina-treonina chinasi mTOR.

LO ZUCCHERO È DIABETOGENO?

Prima di parlare di diabete esaminiamo la Sindrome Metabolica (SM) condizione clinica che generalmente precede o coincide con il DM2.

Alcuni studi prospettici hanno preso in esame il rapporto tra assunzione di zuccheri e SM. Una recente meta-analisi di tre studi di coorte di Narain et al. ha evidenziato un'associazione positiva tra assunzione di SSB e rischio di SM⁽³⁶⁾. Nello studio Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) è stata rilevata un'associazione positiva tra SSB e succo di frutta con SM tra i partecipanti ad alto rischio di CVD⁽³⁷⁾. In una coorte di adulti coreani sani, è stata osservata un'associazione positiva tra SSB e SM nelle donne, ma non tra gli uomini, secondo gli autori, la differenza sessuale potrebbe essere dovuta all'azione degli ormoni sessuali⁽³⁸⁾.

Studi che hanno preso in esame i singoli fattori della SM hanno dati più consistenti. Nello studio Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), un consumo più elevato di SSB era associato a un numero di esiti cardiometabolici: elevata circonferenza della vita (RR 1,09; IC 95% 1,04-1,14), ipercolesterolemia (RR 1,18; IC 95% 1,02-1,35), ipertrigliceridemia (RR 1,06; IC 95% 1,01-1,13) e ipertensione (RR 1,06; IC 95% 1,01-1,12)⁽³⁹⁾.

Altri risultati di studi a breve termine e studi sperimentali forniscono indicazioni su collegamenti tra assunzione di SSB e fattori di rischio cardiometabolici e forniscono supporto a prove che collegano l'assunzione di SSB a un rischio maggiore di DMT2 e CHD. Molti di questi studi hanno esplorato gli effetti degli zuccheri usati per aromatizzare le SSB come lo HFCS (~ 42-55% di fruttosio, glucosio e acqua) o il saccarosio (50% di fruttosio e glucosio) in forma liquida. Una meta-analisi di 39 studi randomizzati ha rilevato che più elevati consumi di zuccheri nella dieta o SSB aumentavano significativamente le concentrazioni di trigliceridi (differenza media (MD): 0,11 mmol/L; IC al 95%: 0,07-0,15), e di colesterolo totale (MD: 0,16 mmol/L; IC al 95% 0,10-0,24), colesterolo LDL (MD: 0,12 mmol/L; IC al 95% 0,05-0,19) e colesterolo HDL (MD: 0,02 mmol/L; IC al 95% 0,00-0,03)⁽⁴⁰⁾. Gli effetti maggiori sono stati rilevati in studi che hanno valutato il bilancio energetico, in assenza di variazione di peso, ed è stato suggerito un effetto diretto degli SSB sui lipidi in modo indipendente dal peso corporeo. Questa meta-analisi ha inoltre rilevato un significativo aumento della pressione diastolica indotto dagli zuccheri, in particolare in studi della durata di 8 settimane (MD: 6,9 mmHg; IC 95%: 3,4-10,3), e della pressione arteriosa sistolica di 5,6 mmHg; IC al 95%: 2,5-8,8⁽⁴⁰⁾.

In un altro studio è stato rilevato un incremento dell'acido urico dopo sei mesi di consumo di 1L/die di bibita dolcificata con saccarosio rispetto al consumo isocalorico di latte, acqua o bevande dieteti-

che. Tale cambiamento potrebbe essere correlato con gli incrementi dei lipidi epatici ($p = 0,005$), dei trigliceridi ($p = 0,02$) e dell'insulina ($p = 0,002$)⁽⁴¹⁾.

In uno studio di dieci settimane su partecipanti sani in sovrappeso confrontando una dieta ricca di saccarosio rispetto con una dieta ricca di dolcificanti artificiali, sono stati osservati aumenti significativi di glicemia postprandiale, insulinemia e lipidemia⁽⁴²⁾.

Uno studio crossover randomizzato tra uomini sani di peso normale ha rilevato che, dopo tre settimane, gli SSB consumati in quantità da piccole a moderate hanno provocato alterazioni del metabolismo del glucosio e dei lipidi e favorito l'infiammazione⁽⁴³⁾.

I dati sino ad ora presentati in questa rassegna supportano la relazione stretta tra fattori predisponenti al diabete come l'obesità, il sovrappeso, e l'iperinsulinismo, rappresentato dalla sindrome metabolica, e l'eccesso di zucchero nella dieta; ora per rispondere correttamente alla domanda se lo zucchero possa essere causa diretta del diabete dobbiamo prima di tutto distinguere tra diabete mellito di tipo 1 (DMT1) e DMT2.

È noto che il DMT1 è dovuto alla distruzione su base autoimmune delle β -cellule pancreatiche, tuttavia vi sono dati che indicano un ruolo non trascurabile di fattori ambientali che possono – in chi geneticamente predisposto – incidere sull'incremento nell'incidenza e sulla precocità di esordio del DMT1⁽⁴⁴⁾. L'eccesso alimentare e la sedentarietà inducendo un'incrementata richiesta d'insulina e quindi un'incrementata produzione insulinica da parte della β -cellula, portano a uno stress cellulare che favorisce sia l'apoptosi della stessa β -cellula, sia una sua maggior vulnerabilità all'attacco autoimmune⁽⁴⁵⁾.

Nel 2004 Diabetes Care pubblicava uno studio svedese caso-controllo su 100 bambini con DMT1⁽⁴⁶⁾ trovando un'associazione fra l'assunzione di saccarosio e sviluppo di DMT1. Il ruolo della dieta – intesa sia come alimentazione ad alto indice glicemico (IG) che come apporto di glucosio – sulla comparsa di DMT1, è stato valutato analizzando i dati della coorte prospettica DAISY (Diabetes Autoimmunity Study in the Young), che dal 1993 ha seguito i bambini con documentato aumentato rischio genetico per il DMT1, in quanto portatori di autoanticorpi insulari. In particolare sono stati pubblicati due studi. Il primo è del 2008⁽⁴⁷⁾ su 1776 pazienti di età inferiore agli 11,5 anni. Riscontrava come un'alimentazione ad alto IG si associasse a un più precoce esordio di DMT1 in bambini che già avevano sviluppato un'autoimmunità IA, probabilmente per un incremento nella richiesta d'insulina da parte della β -cellule. Più in particolare, mentre l'assunzione di zucchero

potrebbe non aver alcun effetto prima dello sviluppo degli anticorpi antiinsulina, una volta attivato il sistema immunitario e quindi innescato il processo autoimmune contro le cellule beta, la quantità totale di zucchero che un bambino consuma può aumentare il rischio di esordio di DMT1. Lo stesso studio non trovava alcuna relazione fra il tipo di dieta e la comparsa di autoimmunità, né con il BMI. Gli autori dello studio ipotizzavano che un'alimentazione a elevato IG potrebbe determinare il declino beta cellulare magnificando i fattori di per sé stressanti come l'aumentata richiesta insulinica, lo stress ossidativo, l'insulino-resistenza di cui è già vittima la β -cellula sottoposta a un attacco autoimmune. Ciò può spiegare perché una dieta ad alto indice glicemico si associa con una più rapida progressione verso il DMT1, ma non alla comparsa di autoimmunità. Nel 2015 *Diabetologia* ha pubblicato un secondo studio in cui gli stessi autori citati in precedenza⁽⁴⁸⁾ studiavano la stessa corte DAISY, chiedendosi questa volta se l'assunzione di zucchero nella dieta potesse aumentare lo sviluppo di DMT1 in bambini che avevano già sviluppato autoimmunità. Sono stati presi in considerazione in particolare l'apporto di specifiche forme di zucchero come fruttosio e saccarosio, carboidrati e zuccheri, oltre che bevande e succhi di frutta dolcificati con zucchero. I dati raccolti confermavano anche in questo caso come l'assunzione di zucchero possa accelerare lo sviluppo del DMT1 in bambini che hanno sviluppato l'autoimmunità specifica. Particolarmente impattanti per questa popolazione risultavano le bevande dolcificate con zucchero. Anche in questa pubblicazione veniva esclusa qualsiasi correlazione fra alimentazione ricca di zucchero e comparsa di autoimmunità per DMT1.

Dunque la suscettibilità genetica al DMT1 viene esacerbata dalla esposizione alimentare a disaccaridi e saccarosio, e fattori genetici possono interagire con i fattori ambientali dietetici nel favorire il manifestarsi del DMT1, suggerendo come cambiamenti nella dieta potrebbero ritardarne (o forse prevenire?) l'esordio.

Considerando il DMT2, una pubblicazione del 2010⁽⁴⁹⁾ si pone esattamente il nostro interrogativo, e cioè se quantità e qualità dei carboidrati possa svolgere un ruolo determinante nello sviluppo del diabete. I dati provengono da uno studio di coorte prospettico su 37.846 partecipanti allo studio EPIC-NL (European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition – Netherlands), soggetti di età media 51 anni (range tra 21 e 70 anni), seguiti per circa 10 anni, tutti all'inizio senza diabete. La raccolta dei dati sulla quo-

ta di zuccheri assunti con la dieta è stata effettuata tramite un questionario validato. Venivano quindi ricercate possibili associazioni fra IG, carico glicemico dietetico – cioè il prodotto dell'IG e la quantità di carboidrati in un alimento e riflette sia la quantità che la qualità del carboidrato –, carboidrati, assunzione di fibre ed incidenza del DMT2. Quest'ultimo dato – l'incidenza del diabete – veniva raccolto per lo più dalla autosegnalazione del singolo paziente, e poi verificata sul database dei medici di famiglia.

Nei 10 anni di follow-up medio venivano riscontrati 915 nuovi casi di diabete e si documentava una correlazione positiva per rischio di insorgenza di DMT2 con alcune caratteristiche della dieta: il carico glicemico, l'IG, l'assunzione di amido fra tutti i carboidrati; di segno inverso era invece l'assunzione di fibre. La conclusione quindi era che vi era un aumentato rischio di DMT2 con diete ad alto carico glicemico, alto IG, ricche di amido e povere di fibre. Pertanto sia la quantità che la qualità di carboidrati sembrano essere fattori importanti per la prevenzione del diabete. E per spiegare questo, gli autori suggeriscono che diete ad alto IG aumentando rapidamente i livelli di glucosio postprandiale, incrementano la richiesta d'insulina, condizione che nel tempo può portare all'esaurimento funzionale del pancreas. Inoltre, diete ad alto IG possono aumentare il rilascio post-prandiale di acidi grassi liberi, aumentando direttamente la resistenza all'insulina^(50,51).

Gli stessi autori ritengono meno definito il ruolo dell'aumento di peso indotto da diete ad alto IG, già segnalato da altri studi⁽⁵²⁾. Una metanalisi di 53 studi pubblicata nel luglio 2019 sul *BMJ*, ci obbliga a interrogarci su quanto sia in effetti appropriata la domanda che ci siamo posti con questo intervento⁽⁵³⁾. Infatti, se è vero che la dieta ha certamente un ruolo nell'incidenza di nuovi casi di diabete, non è possibile considerare in modo autonomo e a sé stante il ruolo dello zucchero rispetto all'assunzione di altri nutrienti di uso comune come cereali integrali, fibre, alcool, carne rossa, carne lavorata, pancetta e – infine – bevande dolcificate con zucchero. Distinguendo sulla base della qualità delle evidenze, questa metanalisi conclude affermando che evidenze di alta qualità confermano l'associazione sfavorevole di carne rossa, prodotti a base di carne lavorata, bevande dolcificate con zucchero sulla incidenza del DMT2.

Tornando poi alla metanalisi pubblicata dal *BMJ* nel luglio 2019, i ricercatori dichiarano la propria sorpresa nel riscontrare come il saccarosio – sulla base di prove di qualità moderata – si associ ad una ridotta incidenza del DMT2. La ragione di questa relazione

non appare chiara, ma potrebbe dipendere dal fatto che le bevande zuccherate non sono l'unica fonte di saccarosio, mentre lo stesso saccarosio è anche un componente di cereali e latticini, che sono associati a una ridotta incidenza del DMT2⁽⁵³⁾.

Riprendendo poi quanto detto poc'anzi sull'impatto che ha il consumo di bevande dolcificate, tanti sono gli studi pubblicati, tutti con lo stesso segno nell'indicare come le bevande zuccherate siano ad alto rischio per favorire l'insorgenza di DMT2^(54,55,56,57). Per brevità, citiamo solo lo studio pubblicato nel 2019 su *Diabetes Care*⁽⁵⁸⁾ che conclude indicando come proprio l'aumento del consumo di SSB ed ASB (bevande dolcificate artificialmente) è stato associato a un rischio più elevato di DMT2 indipendentemente dall'incremento ponderale. Lo studio ha seguito 76.531 donne del Nurses' Health Study (1986–2012), 81.597 donne del Nurses' Health Study II (1991–2013), e 34.224 uomini del Health Professionals' Follow-up Study (1986–2012). Dopo correzione per le covariate BMI e per i cambiamenti nella dieta e nello stile di vita, il consumo di SSB > 0,50 porzioni/giorno è risultato associato ad un aumento del rischio di diabete del 16%, mentre per il medesimo quantitativo di ASB l'aumento del rischio di diabete era 18%, sebbene quest'ultimo possa essere influenzato da causalità inversa e pregiudizi di sorveglianza. La sostituzione di una porzione giornaliera di bevanda zuccherata con acqua, caffè o tè, ma non con ASB, era associata a un rischio di diabete inferiore del 2-10%⁽⁵⁸⁾.

Non possiamo poi non considerare l'importanza delle abitudini alimentari quotidiane e il livello di consapevolezza con cui si consuma lo zucchero, come dimostra uno studio del 2019 su 400 studenti universitari degli Emirati Arabi, fra i quali viene riportata come molto diffusa la consuetudine di aggiungere zucchero agli alimenti durante i pasti. Malgrado l'alto livello di scolarità, solo il 19% del campione arruolato mostrava una adeguata conoscenza nutrizionale, mentre il 56% degli studenti risultava consumatore di zucchero "importante"; ed infine lo zucchero bianco era il dolcificante aggiunto preferito tra il 90% del campione studiato. Gli autori concludevano quindi raccomandando strategie tese a ridurre questa consuetudine di aggiungere zucchero ai pasti, per invertire la tendenza che vede in tutte le popolazioni degli Emirati Arabi Uniti un preoccupante aumento di diabete e di obesità⁽⁵⁹⁾.

Una recentissima metanalisi di 39 articoli, in fase di pubblicazione⁽⁶⁰⁾ conclude come l'aumento del consumo di bevande dolcificate sia con zucchero che con dolcificanti artificiali è associato al rischio di

obesità, DMT2, ipertensione e mortalità per qualsiasi causa, anche se tali conclusioni vanno interpretate con cautela perché le analisi si basavano solo su studi di coorte e non studi di intervento.

Per chi poi volesse approfondire ulteriormente il tema che ci siamo posti anche sotto un profilo storico e sociologico, suggeriamo la lettura di una pubblicazione svedese dell'aprile 2019⁽⁴⁾.

Conclusioni

Dopo aver presentato conoscenze di base che indicano il ruolo "necessario" dello zucchero per la vita, abbiamo proposto i tanti dati di letteratura che ci mettono in allarme circa un suo uso libero e incontrollato. Ci piace concludere questo intervento affermando che "alimentazione sana" è un concetto che deve evitare di demonizzare un singolo nutriente, come pure - al contrario - enfatizzare le proprietà di un cibo qualsiasi. Del resto, nella ricerca di un corretto apporto alimentare tante sono le variabili che vanno considerate, e non tutte in grado di essere sempre chiaramente identificate: l'apporto calorico complessivo, quello proporzionato di carboidrati - proteine - grassi, l'attività fisica grazie alla quale consumiamo queste calorie, ma anche ad altri elementi che al momento conosciamo in modo ancora superficiale come il microbiota, il contesto in cui consumiamo i pasti⁽⁶¹⁾ gli orari ed il numero di pasti abituali⁽⁶²⁾, la consapevolezza con cui ciascuno di noi si alimenta.

Si ringrazia Luca Monge per il contributo critico.

Bibliografia

1. Nelson DL, Cox MM, Ipatia PL. I principi di biochimica di Lehninger. Bologna: Zanichelli, Quinta edizione, 2010.
2. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principi di Medicina Interna. Rozzano: Casa Editrice Ambrosiana, Diciottesima edizione, 2012.
3. Rugarli C. Medicina interna sistematica. Milano: Edra Masson, Settima edizione, 2015
4. Sjöblad S. Could the high consumption of high glycaemic index carbohydrates and sugars, associated with the nutritional transition to the Western type of diet, be the common cause of the obesity epidemic and the worldwide increasing incidences of Type 1 and Type 2 diabetes? *Med Hypotheses* 125:41-50, 2019.
5. CREA. Linee Guida per una sana alimentazione. Dossier scientifico edizione 2017. https://www.crea.gov.it/documents/59764/0/Dossier+LG+2017_CAP10.pdf (accesso del 17/8/20).

6. WHO. Guideline: sugars intake for adults and children. 2015. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> (accesso del 17/8/20).
7. DeSalvo KB, Olson R, Casavale KO. Dietary Guidelines for Americans. *JAMA* 315:457-458, 2016.
8. ASSOBIBE. <http://www.assobibe.it/mercato-e-consumi/> (accesso del 17/8/20) Lustig RH, Schmidt LA, Brindis CD. Public health: The toxic truth about sugar. *Nature* 482:27-29, 2012.
9. Rosinger A, Herrick K, Gahche J, Park S. Sugar-sweetened Beverage Consumption Among U.S. Adults, 2011-2014. *NCHS Data Brief* 270:1-8, 2017.
10. Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Lim S et al. Correction: Global, Regional, and National Consumption of Sugar-Sweetened Beverages, Fruit Juices, and Milk: A Systematic Assessment of Beverage Intake in 187 Countries. *PLoS ONE* 14:e0214344, 2019.
11. Yang L, Bovet P, Liu Y et al. Consumption of Carbonated Soft Drinks Among Young Adolescents Aged 12 to 15 Years in 53 Low- and Middle-Income Countries. *Am J Public Health* 107:1095-1100, 2017.
12. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:174-186, 2016.
13. Yang L, Bovet P, Liu Y et al. Consumption of Carbonated Soft Drinks Among Young Adolescents Aged 12 to 15 Years in 53 Low- and Middle-Income Countries. *Am J Public Health* 107:1095-1100, 2017.
14. Yudkin JS. *Pure, white, and deadly*. London, Viking Penguin, 1972.
15. Watts G. Sugar and the heart: old ideas revisited. *BMJ* 346:e7800, 2013.
16. Lustig RH, Schmidt LA, Brindis CD. Public health: The toxic truth about sugar. *Nature* 482:27-29, 2012.
17. 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* 174:516-524, 2014.
18. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, D'Agostino RB, Gaziano JM, Vasan RS. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 116:480-488, 2007.
19. Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *JAMA* 294:2330-2335, 2005.
20. Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR Jr. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 32:688-694, 2009.
21. Pacheco LS, Lacey JV Jr, Martinez ME, Lemus H, Araneta MRG, Sears DD, Talavera GA, Anderson CAM. Sugar-Sweetened Beverage Intake and Cardiovascular Disease Risk in the California Teachers Study. *J Am Heart Assoc* 9:e014883, 2020.
22. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation* 121:1356-1364, 2010.
23. DiMeglio DP, Mattes RD. Liquid versus solid carbohydrate: effects on food intake and body weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:794-800, 2000.
24. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 287:2414-2423, 2002.
25. Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 75:492-498, 2002.
26. Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 100:218-232, 2014.
27. Livesey G, Livesey H. Coronary Heart Disease and Dietary Carbohydrate, Glycemic Index, and Glycemic Load: Dose-Response Meta-analyses of Prospective Cohort Studies. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 3:52-69, 2019.
28. Goran M, Tappy L, Le KA. *Dietary Sugars and Health*. Boca Raton: CRC Press, 2015.
29. Tappy L, Rosset R. Health outcomes of a high fructose intake: The importance of physical activity. *J Physiol* 597:3561-3571, 2019.
30. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 375:318-328, 2010.
31. Malik AH, Akram Y, Shetty S, Malik SS, Yanchou Njike V. Impact of sugar-sweetened beverages on blood pressure. *Am J Cardiol* 113:1574-1580, 2014.
32. Young JB, Weiss J, Boufath N. Effects of dietary monosaccharides on sympathetic nervous system activity in adipose tissues of male rats. *Diabetes* 53:1271-78, 2004.
33. Charrière N, Loonam C, Montani JP, Dulloo AG, Grasser EK. Cardiovascular responses to sugary drinks in humans: galactose presents milder cardiac effects than glucose or fructose. *Eur J Nutr* 56:2105-13, 2017.
34. Owen BM, Ding X, Morgan DA, Coate KC, Bookout AL, Rahmouni K, Klier SA, Mangelsdorf DJ. FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss. *Cell Metab* 20:670-77, 2014.
35. Moling O, Gandini L. Sugar and the Mosaic of Autoimmunity. *Am J Case Rep* 20:1364-68, 2019.
36. Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drink intake and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 71:10.1111/ijcp.12927, 2017.
37. Ferreira-Pego C, Babio N, Bes-Rastrollo M, Corella D, Estruch R, Ros E, Fitó M, Serra-Majem L, Arós F, Fiol M et al. Frequent Consumption of Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and Natural and Bottled Fruit Juices Is Associated with an Increased Risk of Metabolic Syndrome in a Mediterranean Population at High Cardiovascular Disease Risk *J Nutr* 146:1528-1536, 2016.
38. Kang Y, Kim J. Soft drink consumption is associated with increased incidence of the metabolic syndrome only in women. *Br J Nutr* 117:315-24, 2017.
39. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Steffen LM, Jacobs DR Jr, Popkin BM. Drinking caloric beverages increases the risk of adverse cardiometabolic outcomes in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* 92:954-959, 2010.
40. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr* 100:65-79, 2014.

41. Bruun JM, Maersk M, Belza A, Astrup A, Richelsen B. Consumption of sucrose-sweetened soft drinks increases plasma levels of uric acid in overweight and obese subjects: A 6-month randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 69:949–53, 2015.
42. Raben A, Moller BK, Flint A, Vasilaris TH, Moller AC, Holst JJ, 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 Nutr Res* 55:5961, 2011.
43. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, Gouni-Berthold I, Berthold HK, Spinass GA, Berneis K. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 94:479–85, 2011.
44. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends [published correction appears in *Diabetologia* 2000;43:685]. *Diabetologia* 42:1395–403, 1999.
45. Velloso LA, Björk E, Ballagi AE, et al. Regulation of GAD expression in islets of Langerhans occurs both at the mRNA and protein level. *Mol Cell Endocrinol* 102:31–37, 1994.
46. Pundziute-Lyckå A, Persson LA, Cedermark G et al. Diet, growth, and the risk for type 1 diabetes in childhood: a matched case-referent study. *Diabetes Care* 27:2784–89, 2004.
47. Lamb MM, Yin X, Barriga K et al. Dietary glycemic index, development of islet autoimmunity, and subsequent progression to type 1 diabetes in young children. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3936–42, 2008.
48. Lamb MM, Frederiksen B, Seifert JA, Kroehl M, Rewers M, Norris JM. Sugar intake is associated with progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia* 58:2027–34, 2015.
49. Sluijs I, van der Schouw YT, van der A DL et al. Carbohydrate quantity and quality and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands (EPIC-NL) study [published correction appears in *Am J Clin Nutr*. 2011 Mar;93:676]. *Am J Clin Nutr* 92:905–11, 2010.
50. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 287:414–23, 2002.
51. Willett W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 76:274S–80S, 2002.
52. Du H, van der A DL, van Bakel MM et al. Dietary glycaemic index, glycaemic load and subsequent changes of weight and waist circumference in European men and women. *Int J Obes (Lond)* 33:1280–88, 2009.
53. Neuenschwander M, Ballon A, Weber KS, et al. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *BMJ* 366:l2368, 2019.
54. 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. *Am J Clin Nutr* 106:614–22, 2017.
55. 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* 93:1321–27, 2011.
56. O'Connor L, Imamura F, Lentjes MA, Khaw KT, Wareham NJ, Forouhi NG. Prospective associations and population impact of sweet beverage intake and type 2 diabetes, and effects of substitutions with alternative beverages. *Diabetologia* 58:1474–83, 2015.
57. 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* 351:h3576, 2015.
58. Drouin-Chartier JP, Zheng Y, Li Y et al. Changes in Consumption of Sugary Beverages and Artificially Sweetened Beverages and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: Results From Three Large Prospective U.S. Cohorts of Women and Men. *Diabetes Care* 42:2181–89, 2019.
59. Khawaja AH, Qassim S, Hassan NA, Arafa EA. Added sugar: Nutritional knowledge and consumption pattern of a principal driver of obesity and diabetes among undergraduates in UAE. *Diabetes Metab Syndr* 13:2579–84, 2019.
60. Qin P, Li Q, Zhao Y 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* 35:655–71, 2020.
61. Myhre JB, Løken EB, Wandel M, Andersen LF. Eating location is associated with the nutritional quality of the diet in Norwegian adults. *Public Health Nutr* 17:915–23, 2014.
62. Wang C, Almoosawi S, Palla L. Day-Time Patterns of Carbohydrate Intake in Adults by Non-Parametric Multi-Level Latent Class Analysis-Results from the UK National Diet and Nutrition Survey (2008/09-2015/16). *Nutrients* 11:2476, 2019.