

บทความปริทัศน์

สารให้ความหวานแทนน้ำตาลกับผลต่อสุขภาพร่างกายและสุขภาพช่องปาก Sugar Substitutes and Their Effects on Systemic and Oral Health

อรณัฐ มาตังคสมบัติ¹, พนิดา ธัญญศรีสังข์¹

Oranart Matangkasombut¹, Panida Thanyasrisung¹

¹ภาควิชาจุลชีววิทยา และ หน่วยปฏิบัติการวิจัยจุลชีววิทยาช่องปากและวิทยาภูมิคุ้มกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

¹Department of Microbiology and Research Unit on Oral Microbiology and Immunology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, Bangkok

บทคัดย่อ

ในปัจจุบัน สารให้ความหวานแทนน้ำตาลหลายชนิดได้รับความนิยมมากขึ้นเรื่อย ๆ และถูกนำมาผสมในผลิตภัณฑ์อาหารและเครื่องดื่มหลากหลายชนิดจำนวนมาก ส่วนหนึ่งอาจเนื่องมาจากความต้องการของผู้บริโภคที่พยายามลดผลเสียของการบริโภคน้ำตาลต่อสุขภาพร่างกาย และสุขภาพช่องปาก โดยในแง่ของผลต่อสุขภาพร่างกาย ผู้บริโภคมักเข้าใจว่าการบริโภคสารเหล่านี้แทนการบริโภคน้ำตาลจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่สำคัญที่มีผลมาจากการบริโภคน้ำตาลมากเกินไป เช่น โรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคหัวใจ และหลอดเลือด ซึ่งมีอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องทั่วโลก แต่หลักฐานในปัจจุบันจากงานวิจัยหลายการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสังเกตการณ์ไปข้างหน้า รายงานว่าการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลในระยะยาว อาจไม่ได้ลดความเสี่ยงในการเกิดผลเสียต่อสุขภาพที่เกิดจากการบริโภคน้ำตาลได้อย่างสมบูรณ์ตามที่คาดหวัง มีการค้นพบกลไกหลากหลายที่สารให้ความหวานแทนน้ำตาลชนิดต่าง ๆ สามารถส่งผลกระทบต่อเมตาบอลิซึม และกระบวนการทางสรีระวิทยาของร่างกาย และส่งผลกระทบต่อกลุ่มจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหารซึ่งมีความสำคัญยิ่งต่อการควบคุมการดูดซึมอาหาร เมตาบอลิซึม และการทำงานของอวัยวะในระบบอื่น ๆ ส่วนในแง่ของสุขภาพช่องปาก สารให้ความหวานแทนน้ำตาลมักถูกใช้ผสมในอาหารหรือเครื่องดื่มรสหวาน เพื่อช่วยลดการก่อโรคฟันผุของอาหารนั้น เนื่องจากแบคทีเรียก่อโรคฟันผุไม่สามารถนำสารเหล่านี้ไปใช้ได้หรือใช้ได้ไม่ดี ทำให้ผลิตภัณฑ์ได้น้อยลง และมีหลักฐานว่าสารให้ความหวานบางชนิดอาจสามารถนำไปใช้เป็นการเสริมอีกวิธีหนึ่งในการป้องกันการเกิดฟันผุได้อีกด้วย บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับผลของการบริโภค สารให้ความหวานแทนน้ำตาลต่อสุขภาพร่างกายและสุขภาพช่องปาก รวมทั้งกลไกที่อาจอธิบายผลเหล่านั้น โดยเฉพาะในแง่ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อจุลินทรีย์ ข้อมูลเหล่านี้ ร่วมกับการติดตามผลการศึกษามากมายต่อไปในอนาคต เป็นข้อมูลที่ควรคำนึงถึงในการแนะนำการใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลเหล่านี้แก่ผู้ป่วยและประชาชนต่อไป

คำสำคัญ: โรคฟันผุ สารให้ความหวานแทนน้ำตาล สุขภาพช่องปาก สุขภาพร่างกาย

Abstract

Sugar substitutes have become increasingly popular and are used in a wide variety of food and beverage products in the current market. This is partly in response to consumers' demands to reduce sugar intake in an effort to reduce the risks of adverse effects on systemic and oral health due to sugar overconsumption. With regards to systemic health, most consumers assume that the use of sugar substitutes would reduce the risks for several important and increasingly prevalent chronic non-communicable diseases related to sugar overconsumption, such as,

obesity, diabetes, and cardiovascular diseases. However, several lines of evidence from animal and longitudinal cohort studies suggested that long-term consumption of sugar substitutes may not be able to reduce the risks for these diseases as expected. Numerous mechanisms have been discovered that could explain how sugar substitutes could affect metabolism and physiology. Interestingly, they may induce changes in gut microbiota, which are now known to influence nutrient absorption, metabolism, and the functions of other organ systems. With regards to oral health, sugar substitutes are widely used to reduce cariogenicity of sweet food and beverages since they are not good substrates for cariogenic bacteria. In addition, certain sweeteners may be useful as an adjunctive tool for caries prevention. This article aims to review existing literature on the effects of sugar substitutes on systemic and oral health, and the possible mechanisms underlying these effects, especially those related to microorganisms. Such information, integrating with data from future investigations, should be taken into consideration when advising patients and the population on the use of sugar substitutes.

Keywords: Dental caries, Oral health, Sugar substitutes, Sweeteners, Systemic health

Received Date: Jun 18, 2019

Revised Date: Jul 12, 2019

Accepted Date: Jul 23, 2019

doi: 10.14456/jdat.2019.46

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ:

อรนาฏ มาตังคสมบัติ, ภาควิชาจุลชีววิทยาและหน่วยปฏิบัติการวิจัยจุลชีววิทยาช่องปากและวิทยาภูมิคุ้มกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 34 ถนนอังรีดูนังต์ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 ประเทศไทย โทร. 02-2188680 E-mail: oranart.m@chula.ac.th

Correspondence to:

Oranart Matangkasombut, Department of Microbiology and Research Unit on Oral Microbiology and Immunology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University 34 Henri-Dunant Road Pathumwan Bangkok 10330 Thailand, Tel: 02-2188680, E-mail: oranart.m@chula.ac.th

บทนำ

ในปัจจุบันมีการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลอย่างแพร่หลายเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ในรูปแบบต่าง ๆ เช่น เครื่องดื่มหรือน้ำอัดลมแบบไดเอท เป็นซองหรือเม็ดเพื่อเติมในเครื่องดื่มหรือเป็นส่วนผสมในอาหารและขนม เป็นต้น เนื่องจากผู้บริโภคต้องการลดการบริโภคน้ำตาล อันเป็นสาเหตุสำคัญอย่างหนึ่งของโรคอ้วน โรคเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็นโรคเรื้อรังที่มีอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทย¹ นอกจากนั้น สารให้ความหวานแทนน้ำตาลยังเป็นที่ยอมรับในขนม ลูกอม หมากฝรั่ง หรือผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ที่ต้องการให้มีรสหวาน เพื่อลดการก่อโรคฟันผุ (cariogenicity) ของผลิตภัณฑ์นั้น และมีหลักฐานว่าสารให้ความหวานบางชนิดสามารถนำไปใช้เป็นวิธีการหนึ่งในการป้องกันการเกิดฟันผุได้อีกด้วย

การผสมสารให้ความหวานแทนน้ำตาลในอาหารและเครื่องดื่มชนิดต่าง ๆ อย่างแพร่หลาย ทำให้ประชาชนทั่วไปอาจได้รับสารเหล่านี้เข้าไปในร่างกายในชีวิตประจำวัน แม้แต่ในผู้ที่

ไม่ได้ตั้งใจเลือกบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาล และในหญิงให้นมบุตรซึ่งทำให้ทารกได้รับสารดังกล่าวผ่านน้ำนมมารดา โดยมีการศึกษาแสดงการตรวจพบสารให้ความหวานแทนน้ำตาลหลายชนิดในน้ำนมของหญิงให้นมบุตร แม้ในผู้ที่ไม่ได้ระบุว่าตั้งใจเลือกบริโภคอาหารที่ผสมสารให้ความหวานแทนน้ำตาล^{2,3} ดังนั้นสารให้ความหวานแทนน้ำตาลจึงอาจส่งผลกระทบต่อผู้บริโภคจำนวนมาก

ในขณะที่ผู้บริโภคที่เลือกใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ให้พลังงานต่ำ มักเข้าใจว่าสารเหล่านี้มีความปลอดภัย และสามารถช่วยลดน้ำหนัก และลดความเสี่ยงในการเกิดโรคต่าง ๆ ได้เทียบเท่ากับการไม่บริโภคน้ำตาล พร้อมกันนั้น สินค้าที่ผสมสารให้ความหวานแทนน้ำตาลมักโฆษณาว่าเป็น “อาหาร/เครื่องดื่มเพื่อสุขภาพ” ในปัจจุบันกลับพบว่า มีหลักฐานจากงานวิจัยหลายการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสังเกตการณ์ไปข้างหน้าที่รายงานว่า การบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลในระยะยาว อาจไม่ได้ลดความเสี่ยงในการเกิดผลเสีย

ต่อสุขภาพที่เกิดจากการบริโภคน้ำตาลได้อย่างสมบูรณ์ตามที่คาดหวัง⁴ ดังนั้น ถึงแม้ว่าสารเหล่านี้จะได้รับการรับรองว่า “ปลอดภัย” ซึ่งหมายถึงไม่เป็นพิษหรือก่อให้เกิดโรคร้ายแรง เช่น มะเร็ง เป็นต้น แต่อาจไม่ใช่อาหาร “เพื่อสุขภาพ” ซึ่งหมายถึง อาหารที่ช่วยส่งเสริมให้ร่างกายอยู่ในสภาวะที่ทำงานได้สมบูรณ์ เช่น ไม่มีภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance)² ในรายงานทางวิชาการประจำปี ค.ศ. 2015 ของคณะกรรมการที่ปรึกษาเพื่อกำหนดแนวทางโภชนาการของสหรัฐอเมริกา ได้มีการแนะนำให้คำนึงถึงความเป็นไปได้ของความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคเครื่องดื่มผสมสารให้ความหวานแทนน้ำตาลกับตัวชี้วัดชีวภาพของภาวะดื้ออินซูลิน และตัวชี้วัดอื่น ๆ ของโรคเบาหวานด้วย⁵

ในปี ค.ศ. 2012 สมาคมหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา (American Heart Association, AHA) และสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association, ADA) ได้ร่วมกันตีพิมพ์แถลงการณ์วิชาการ (scientific statement) เพื่อสรุปข้อมูลและให้คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้สารให้ความหวานที่ไม่มีคุณค่าทางโภชนาการ (non-nutritive sweeteners, NNS)¹ โดยมีข้อสรุปว่า ยังมีข้อมูลจากงานวิจัยไม่เพียงพอที่จะสรุปได้อย่างแน่ชัดว่า สารให้ความหวานที่ไม่มีคุณค่าทางโภชนาการสามารถช่วยลดการบริโภคน้ำตาลที่เติมในอาหารหรือเครื่องดื่ม (added sugar) หรือคาร์โบไฮเดรต หรือมีผลดีต่อการลดความอยากอาหาร การปรับสมดุลพลังงาน น้ำหนักกาย หรือความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและเมตาบอลิซึมหรือไม่ ส่วนการใช้เพื่อลดการบริโภคน้ำตาลเพื่อเป็นมาตรการสำคัญในการควบคุมน้ำหนักและระดับน้ำตาลในเลือดนั้น มีหลักฐานที่แสดงว่า การใช้สารให้ความหวานที่ไม่มีคุณค่าทางโภชนาการอย่างระมัดระวัง โดยใช้ทดแทนน้ำตาลที่เติมในอาหารหรือเครื่องดื่ม ร่วมกับการควบคุมอาหารอย่างเป็นระบบ อาจช่วยลดปริมาณพลังงานที่บริโภคประจำวัน และลดน้ำหนักกายได้บ้าง แต่ทั้งนี้ต้องไม่มีการบริโภคพลังงานชดเชยในรูปของอาหารชนิดอื่น อย่างไรก็ตาม ต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมถึงผลของการบริโภคสารให้ความหวานที่ไม่มีคุณค่าทางโภชนาการต่อสุขภาพในระยะยาวต่อไป

ในปี ค.ศ. 2018 สมาคมหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกาได้เผยแพร่ข้อแนะนำทางวิชาการ (scientific advisory)⁶ เกี่ยวกับการบริโภคเครื่องดื่มที่ใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาล กับผลต่อสุขภาพหัวใจและเมตาบอลิซึม โดยสรุปได้ว่า เครื่องดื่มที่ใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลอาจมีประสิทธิภาพในการช่วยควบคุมปริมาณพลังงานที่บริโภค และการลดน้ำหนัก หากไม่มีการบริโภคชดเชยด้วยอาหารและเครื่องดื่มอื่น แต่เนื่องจากปัจจุบันยังมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสรุปผลระยะยาวต่อสุขภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็ก จึง

ควรใช้อย่างระมัดระวัง และไม่แนะนำให้เด็กบริโภคเครื่องดื่มที่ใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลเป็นระยะเวลาานาน สำหรับผู้ใหญ่ที่ติดนิสัยการบริโภคเครื่องดื่มผสมน้ำตาลในปริมาณมาก อาจใช้เครื่องดื่มที่ผสมสารให้ความหวานแทนน้ำตาลเพื่อทดแทนการบริโภคเครื่องดื่มผสมน้ำตาล โดยเฉพาะในช่วงแรกของการปรับนิสัยการบริโภค อย่างไรก็ตามควรสนับสนุนการทดแทนเครื่องดื่มผสมน้ำตาลด้วยน้ำดื่ม ไม่ว่าจะป็นน้ำดื่มธรรมดา น้ำโซดา หรือน้ำดื่มที่แต่งกลิ่นรสโดยไม่ผสมน้ำตาล จะดีที่สุด

ในปัจจุบัน การศึกษาต่าง ๆ แสดงให้เห็นว่า สารให้ความหวานแทนน้ำตาลไม่ใช่สารที่ไร้รสหวานโดยไม่มีผลใด ๆ ต่อร่างกาย มีการค้นพบกลไกหลากหลายที่สารให้ความหวานแทนน้ำตาลสามารถส่งผลต่อกระบวนการทางสรีรวิทยาของร่างกาย และต่อกลุ่มจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหาร (gut microbiota)⁷ ซึ่งเป็นที่ประจักษ์แล้วว่า เชื้อจุลินทรีย์เหล่านี้มีความสำคัญยิ่งต่อการควบคุมการดูดซึมสารอาหารและเมตาบอลิซึม น้ำหนักตัว และการทำงานของอวัยวะในระบบอื่น ๆ อีกมากมาย^{8,9} กลไกทั้งหลายนี้อาจเป็นกลไกที่อธิบายความสัมพันธ์ของการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาล กับเมตาบอลิซึม น้ำหนักตัว และความเสี่ยงต่อกลุ่มอาการทางเมตาบอลิก (metabolic syndrome) ได้

บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมในปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับผลของการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลต่อสุขภาพ ทั้งในแง่ผลต่อสุขภาพร่างกาย และต่อสุขภาพช่องปาก รวมทั้งกลไกต่าง ๆ ที่อาจอธิบายปรากฏการณ์ที่พบจากการศึกษาทางระบาดวิทยา โดยเฉพาะในแง่ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อจุลินทรีย์ เพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกใช้ และให้คำแนะนำในการใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลเหล่านี้แก่ผู้ป่วยและประชาชน รวมทั้งเป็นข้อมูลเบื้องต้นเพื่อติดตามผลการศึกษาดังกล่าวในอนาคตต่อไป

1. ชนิดของสารให้ความหวานแทนน้ำตาล

สารให้ความหวานแทนน้ำตาลมีหลายชนิด โดยสามารถจัดเป็นกลุ่มหลัก 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เป็นน้ำตาลแอลกอฮอล์ (sugar alcohols) ซึ่งสามารถให้พลังงานได้ และกลุ่มที่เป็นสารให้ความหวานที่ไม่มีคุณค่าทางโภชนาการ (NNS) ซึ่งไม่ให้พลังงาน หรือให้พลังงานต่ำ (low-calorie sweeteners, LCS)

1.1. น้ำตาลแอลกอฮอล์ (sugar alcohols) หรือโพลิออล (polyols) เป็นสารให้ความหวานที่ให้พลังงาน มักมีรสหวานน้อยกว่าหรือเท่ากับน้ำตาลซูโครส แต่เนื่องจากสารเหล่านี้ถูกดูดซึมได้ช้ากว่าและไม่สมบูรณ์ บางส่วนของสารเหล่านี้จึงถูกขับถ่ายออกจากร่างกายก่อนที่จะมีการดูดซึมไปใช้ ทำให้ร่างกายได้รับพลังงานน้อยกว่า และไม่กระตุ้นการหลั่งอินซูลินอย่างรวดเร็วเท่ากับน้ำตาล

กลูโคส และซูโครส จึงมีการนำสารเหล่านี้มาผสมในอาหารสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวาน

แต่เนื่องจากการดูดซึมไม่สมบูรณ์ หากบริโภคสารกลุ่มนี้ในปริมาณมาก ผู้บริโภคมักมีปัญหาท้องเดิน และหรือท้องอืดได้ นอกจากนี้เชื้อแบคทีเรียก่อโรคฟันผุไม่สามารถนำสารเหล่านี้ไปใช้และสร้างกรดขึ้น หรือนำไปใช้ได้น้อย และไม่สามารถนำไปสร้างกลูแคน ซึ่งเป็นกลไกสำคัญในการยึดเกาะของเชื้อกับผิวฟันอย่างเหนียวแน่น เมื่อนำไปผสมในอาหารหรือเครื่องดื่มแทนน้ำตาลซูโครส จึงช่วยลดการก่อโรคฟันผุของอาหารนั้นลงได้ ตัวอย่างของน้ำตาลแอลกอฮอล์ที่มีการใช้ผสมในอาหารได้แก่ ซอร์บิทอล (sorbitol) ไซลิทอล (xylitol) อิริทริทอล (erythritol) ซึ่งแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในแง่ของเมตาบอลิซึม และประสิทธิภาพในการลดการก่อโรคฟันผุ ดังจะได้อธิบายต่อไปในหัวข้อผลต่อสุขภาพช่องปาก

1.2. สารให้ความหวานที่ไม่มีคุณค่าทางโภชนาการ (Non-nutritive sweeteners, NNS) ซึ่งอาจเรียกว่า สารให้ความหวานสังเคราะห์ (Artificial sweeteners) สารให้ความหวานที่ให้พลังงานต่ำมาก (very low-calorie sweeteners) สารให้ความหวานที่ไม่ให้พลังงาน (noncaloric sweeteners) หรือสารให้ความหวานที่ให้รสหวานจัด (intense sweeteners) เป็นสารที่ให้ความหวานมากกว่าสารให้ความหวานที่ให้พลังงาน (caloric sweeteners) เช่น น้ำตาลซูโครส น้ำเชื่อมจากข้าวโพด (corn syrup) และน้ำผลไม้เข้มข้น เป็นต้น ในปริมาณน้ำหนักที่เท่ากัน ดังนั้นเมื่อใช้สารเหล่านี้ทดแทนสารให้ความหวานที่ให้พลังงาน จึงสามารถใช้ปริมาณที่น้อยกว่า และไม่เพิ่มพลังงานในอาหารหรือเครื่องดื่ม

ในปัจจุบัน องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้รับรองให้ใช้สารให้ความหวานจัด 6 ชนิด (1.2.1-1.2.6) และสารจากธรรมชาติอีก 2 ชนิด (1.2.7-1.2.8) ผสมในอาหารได้¹⁰ ได้แก่

1.2.1. แซ็กคาริน (Saccharin) เป็นสารให้ความหวานจัดชนิดแรกที่ถูกค้นพบ และมีการใช้ผสมในอาหารมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1879 ให้ความหวานมากกว่าน้ำตาลทราย 200-700 เท่า และไม่ให้พลังงาน แต่มีรสขมด้วย จึงมักมีการใช้ผสมกับสารให้ความหวานแทนน้ำตาลชนิดอื่น เช่น แอสปาร์แตม เป็นต้น ในช่วงปี ค.ศ. 1970 เคยมีรายงานว่าแซ็กคารินทำให้เกิดมะเร็งในหนูทดลอง จึงมีข้อกำหนดให้มีคำเตือนเกี่ยวกับการก่อมะเร็งปรากฏบนบรรจุภัณฑ์แต่ต่อมาได้มีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่าแซ็กคารินไม่มีผลก่อมะเร็งในมนุษย์ ในปัจจุบันจึงไม่ต้องมีคำเตือนดังกล่าวแล้ว

1.2.2. แอสปาร์แตม (Aspartame) เป็นสารประกอบไดเปปไทด์ (dipeptide) ของกรดแอส-แอสปาร์ติก (L-aspartic acid) และ แอล-ฟีนิลอะลานีน (L-phenylalanine) จึงสามารถ

ให้พลังงานได้เท่ากับกรดอะมิโน แต่เนื่องจากแอสปาร์แตมให้ความหวานมากกว่าน้ำตาลทราย 200 เท่า จึงใช้ในปริมาณน้อยมาก ทำให้พลังงานที่ได้รับน้อยมากไปด้วย

อนึ่ง ไม่ควรใช้แอสปาร์แตมในผู้ป่วยโรคฟีนิลคีโตนูเรีย (Phenylketonuria, PKU) เพราะผู้ป่วยไม่สามารถสลาย ฟีนิลอะลานีน ซึ่งเป็นองค์ประกอบของแอสปาร์แตมได้ ดังนั้นจึงต้องมีคำเตือนสำหรับผู้ป่วยโรคฟีนิลคีโตนูเรีย บนฉลากอาหารหรือเครื่องดื่มที่ผสมแอสปาร์แตมเสมอ

1.2.3. อะซีซัลเฟมโพแทสเซียม (Acesulfame potassium, Ace-K) ให้ความหวานมากกว่าน้ำตาลทราย 200 เท่า และไม่ให้พลังงาน มักใช้ร่วมกับสารให้ความหวานชนิดอื่น ทนความร้อนได้ จึงสามารถใช้ผสมในขนมอบต่าง ๆ ได้

1.2.4. ซูคราโลส (Sucralose) ผลิตจากการดัดแปลงโครงสร้างโมเลกุลของน้ำตาลซูโครสด้วยวิธีทางเคมี ให้ความหวานมากกว่าน้ำตาลทราย 600 เท่า ไม่มีรสขม ซูคราโลสสามารถทนความร้อน จึงสามารถใช้ผสมในขนมอบต่าง ๆ ได้ และเป็นที่ยอมรับในการนำมาผสมเครื่องดื่มเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ

1.2.5. นีโอแทม (Neotame) มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายแอสปาร์แตม แต่ถูกย่อยเป็นฟีนิลอะลานีนได้น้อย จึงปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยโรคฟีนิลคีโตนูเรีย นีโอแทมให้ความหวานมากกว่าน้ำตาลทราย 7,000-13,000 เท่า

1.2.6. แอดวานแทม (Advantame) โครงสร้างทางเคมีคล้ายนีโอแทม ให้ความหวานมากกว่าน้ำตาลทราย 20,000 เท่า และทนความร้อน จึงสามารถใช้ผสมในขนมอบต่าง ๆ ได้

1.2.7. สตีวียอลไกลโคไซด์ (Steviol glycosides) ได้แก่ สตีวียอไซด์ (Stevioside) และ เรบาดีอไซด์ เอ (Rebaudioside A) เป็นองค์ประกอบของใบของหญ้าหวาน (*Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni) ซึ่งเป็นพืชประจำถิ่นในทวีปอเมริกาใต้ สารนี้ให้ความหวานมากกว่าน้ำตาลทราย 600 เท่า ทั้งนี้องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกายังไม่รับรองการใช้ใบหญ้าหวาน หรือสารสกัดหายจากใบหญ้าหวานเป็นสารให้ความหวานแทนน้ำตาลในอาหาร

1.2.8. สารสกัดจากผลหล่อฮังก้วย (Luo Han Guo fruit extracts (*Siraitia grosvenorii*), Swingle fruit extract (SGFE) มีองค์ประกอบคือ โมโกรไซด์ (mogrosides) เป็นสารที่ให้รสหวาน ให้ความหวานมากกว่าน้ำตาลทราย 100-250 เท่า

ในปัจจุบัน สารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่แพร่หลายมากที่สุดในตลาดสหรัฐอเมริกาได้แก่ ซูคราโลส อะซีซัลเฟม โพแทสเซียม และ แอสปาร์แตม ถึงแม้ว่าสารเหล่านี้จะให้รสหวานโดยไม่ให้

พลังงาน หรือให้พลังงานต่ำเหมือนกัน แต่ต่างก็มีองค์ประกอบทางเคมีแตกต่างกัน จึงถูกย่อยสลาย ดูดซึม หรือขับออกจากร่างกายต่างกัน และอาจมีผลต่อเมตาบอลิซึมของร่างกาย และของเชื้อจุลินทรีย์แตกต่างกันด้วย²

สำหรับในประเทศไทย ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 381) พ.ศ. 2559 เรื่อง วัตถุเจือปนอาหาร (ฉบับที่ 4) ได้กำหนดให้สารให้ความหวานแทนน้ำตาล ซึ่งจัดเป็นวัตถุเจือปนอาหาร (Food additive) ต้องเป็นวัตถุเจือปนอาหารที่มีข้อกำหนดคุณภาพหรือมาตรฐานและค่าความปลอดภัยไว้แล้วอย่างสมบูรณ์ตามที่กำหนดไว้ใน Codex Advisory Specification for the Identity and Purity of Food Additives ฉบับล่าสุด หรือประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาว่าด้วย เรื่องการกำหนดคุณภาพหรือมาตรฐานของวัตถุเจือปนอาหาร และได้มีการกำหนดให้ต้องใช้ตามชื่อวัตถุเจือปนอาหาร หมวดยา หรือชนิดอาหาร หน้าที่ทางด้านเทคโนโลยีการผลิต และปริมาณสูงสุดที่อนุญาตที่กำหนดไว้ ตามบัญชีท้ายประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 389) พ.ศ. 2561 เรื่อง วัตถุเจือปนอาหาร (ฉบับที่ 5) ซึ่งในรายการวัตถุให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ปรากฏในบัญชีท้ายประกาศดังกล่าว มีสารที่ไม่ได้อยู่ในรายการที่องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาให้การรับรอง ได้แก่ อะลิทาม (Alitame) ซึ่งเป็นไดเปปไทด์คล้ายแอสปาร์แตม และไซคลาเมต (cyclamates) ซึ่งประกอบด้วยกรดไซคลามิก และ เกลือโซเดียมหรือแคลเซียมของกรดไซคลามิก ไซคลาเมตให้ความหวานมากกว่าซูโครสประมาณ 30-50 เท่า มักใช้ผสมกับสารให้ความหวานแทนน้ำตาลชนิดอื่นเช่น แซ็กคาริน เป็นต้น ไซคลาเมตไม่ได้รับการรับรองในสหรัฐอเมริกาเนื่องจากเคยมีการศึกษาพบว่า ไซคลาเมตอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในสัตว์ทดลอง แต่การศึกษาในภายหลังได้แสดงหลักฐานว่าไซคลาเมตไม่ได้เป็นสารก่อมะเร็ง ทำให้ไซคลาเมตได้รับการรับรองให้ใช้ในหลายประเทศ¹¹ แต่ยังคงถูกห้ามใช้ในสหรัฐอเมริกาจนถึงปัจจุบัน

2. ผลของสารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ไม่มีคุณค่าทางโภชนาการต่อสุขภาพ

มีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับผลของการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ไม่มีคุณค่าทางโภชนาการต่อสุขภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในด้านที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึม ทั้งในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์ ซึ่งการศึกษาแต่ละรูปแบบ มีข้อดีและข้อจำกัด แตกต่างกันไป จึงควรพิจารณาถึงข้อควรคำนึงถึงเหล่านี้ในการวิเคราะห์ผลของการศึกษาด้วย

สำหรับการศึกษาในสัตว์ทดลอง และการศึกษาทางคลินิกแบบทดลองที่มีกลุ่มควบคุมและมีการจัดกลุ่มตัวอย่าง

แบบสุ่ม (randomized controlled trials, RCTs) นั้น จะสามารถศึกษาถึงผลของสารให้ความหวานแทนน้ำตาลชนิดใดชนิดหนึ่งที่กำหนดได้ การศึกษาทางคลินิกแบบ RCT สามารถให้หลักฐานระดับสูงสำหรับการนำไปใช้ในทางคลินิก สามารถแสดงการเป็นเหตุและผลได้ชัดเจนกว่าการศึกษาแบบสังเกตการณ์ แต่มีข้อจำกัดคือไม่สามารถติดตามผลระยะยาวมาก เช่น มากกว่า 1-2 ปี ได้ เป็นต้น หรือทำได้ยากมาก มักทำการศึกษาได้เฉพาะในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก และไม่สามารถติดตามประเมินอัตราการเกิดโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง เช่น โรคเบาหวาน หรือโรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น ซึ่งโรคเหล่านี้ต้องใช้เวลานานที่จะแสดงอาการ หรือภาวะแทรกซ้อน จึงต้องอาศัยตัววัดแทน (surrogate outcomes) เช่น ระดับน้ำตาลในเลือด เป็นต้น นอกจากนี้ ลักษณะการบริโภคอาหารหรือเครื่องดื่มในการทดลองมักถูกควบคุม จึงอาจไม่เหมือนกับลักษณะการบริโภคจริงในชีวิตประจำวัน

ส่วนในการศึกษาแบบสังเกตการณ์แบบเหตุไปหาผล (cohort study) มีข้อดีคือสามารถสังเกตผลในระยะเวลานานมาก เช่น มากกว่า 10 ปี เป็นต้น สามารถทำการศึกษาในอาสาสมัครจำนวนมาก และสามารถติดตามประเมินอัตราการเกิดโรคไม่ติดต่อเรื้อรังตามที่เกิดขึ้นจริง แม้จะเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์ต่ำ แต่มีข้อจำกัดคือ มักไม่สามารถระบุได้จำเพาะเจาะจงว่าเป็นสารให้ความหวานแทนน้ำตาลชนิดใด เพราะเป็นการศึกษาโดยรวมตามที่ใช้บริโภคใช้จริง การเก็บข้อมูลปริมาณและความถี่ของการบริโภคโดยใช้แบบสอบถาม จึงอาจมีความไม่แม่นยำอยู่บ้าง การติดตามในระยะเวลายาวนานก็อาจมีการเปลี่ยนแปลงของลักษณะการบริโภครวมทั้งชนิดและความหลากหลายของผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดในแต่ละช่วงเวลา เช่น การศึกษาที่ติดตามผลมากกว่า 10 ปี อาจมีการเก็บข้อมูลการบริโภคตั้งแต่ก่อนปี ค.ศ. 2000 ซึ่งในเวลาหลังจากนั้นมีผลิตภัณฑ์อาหารที่ผสมสารให้ความหวานแทนน้ำตาลหลากหลายชนิดเพิ่มขึ้นอีกมาก และข้อจำกัดที่สำคัญคือไม่อาจสรุปความเป็นเหตุและผลได้อย่างชัดเจน อาจมีปัจจัยกวนที่ไม่ได้วัดเหลืออยู่ และความสัมพันธ์อาจเป็นเหตุผลแบบย้อนกลับ (reverse causality) เช่น การพบความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลกับการเกิดโรคเบาหวาน อาจเนื่องมาจากผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคเบาหวานจึงเลือกบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาล เป็นต้น

นอกจากนี้ ในการอ่านวิเคราะห์ผลการศึกษาต่าง ๆ อย่างไม่ครบถ้วนใด ควรต้องพิจารณาถึงการควบคุมปัจจัยกวนที่เกี่ยวข้อง คำนึงถึงกลุ่มเปรียบเทียบที่ใช้ในการวิเคราะห์ (เช่น เปรียบเทียบกับการบริโภคเครื่องดื่มที่มีน้ำตาลทราย กับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาล หรือกับการบริโภคน้ำดื่ม)

และข้อจำกัดในการแปลผลเสมอ โดยเฉพาะในแง่ของเหตุและผล (cause and effect) และลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง เช่น เพศ อายุ (เด็ก หรือผู้ใหญ่) เป็นต้น ซึ่งจำเป็นต่อการพิจารณาในการขยายผลไปสู่ประชากร (generalization)

2.1. ผลต่อน้ำหนัก และ/หรือ ดัชนีมวลกาย

เนื่องจากวัตถุประสงค์หลักของผู้บริโภคในการเลือกใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลคือ ผลในการควบคุมหรือลดน้ำหนัก และโรคอ้วน จึงมีการศึกษาทางคลินิกจำนวนมาก ทั้งในรูปแบบของการศึกษาแบบทดลอง RCT และ การศึกษาแบบสังเกตการณ์ และมีผู้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของผลการศึกษาเหล่านี้ ตัวอย่างเช่น

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในปี ค.ศ. 2014 โดย Miller และ Perez¹² ได้ทำการรวบรวมผลการศึกษาเกี่ยวกับการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลแบบไม่ให้พลังงาน กับน้ำหนักและองค์ประกอบของร่างกายของ RCT จำนวน 15 การศึกษาที่มีระยะเวลาในการศึกษาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และ การศึกษาสังเกตการณ์แบบเหตุไปหาผลแบบไปข้างหน้า จำนวน 9 การศึกษาที่มีระยะเวลาศึกษาอย่างน้อย 6 เดือน ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการศึกษา RCT ในการทบทวนวรรณกรรมนี้ พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่บริโภคเครื่องดื่มที่ใช้น้ำตาล หรืออาหารปกติที่มีส่วนประกอบของน้ำตาล กลุ่มที่ใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลมีการลดลงของน้ำหนัก ดัชนีมวลกาย (Body mass index, BMI) ปริมาณไขมัน และ เส้นรอบวงเอวเล็กน้อย ส่วนผลการศึกษาแบบไปข้างหน้า ไม่พบความสัมพันธ์ของการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลกับน้ำหนักหรือรอบเอว แต่พบว่าสัมพันธ์กับดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อย

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในปี ค.ศ. 2016 โดย Rogers และคณะ¹³ พบว่าในการศึกษาแบบจากเหตุไปหาผล จำนวน 12 การศึกษา มีผลการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกัน แต่การวิเคราะห์ห่อภิมาณของ RCT ระยะสั้น และระยะเวลา 4 สัปดาห์ถึง 40 เดือน พบว่าการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาล สัมพันธ์กับปริมาณพลังงานบริโภคและน้ำหนักกายที่ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับการบริโภคอาหารหรือเครื่องดื่มที่ผสมน้ำตาลก่อนมื้ออาหาร

แต่การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Azad และคณะ ในปี ค.ศ. 2017¹⁴ ซึ่งได้รวบรวมผลของการศึกษาแบบ RCT จำนวน 7 การศึกษา และแบบจากเหตุไปหาผล จำนวน 30 การศึกษาที่มีระยะเวลาศึกษาอย่างน้อย 6 เดือน จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลจากการศึกษาแบบ RCT จำนวน 3 การศึกษาที่ศึกษาค่าดัชนีมวลกาย พบว่า NNS ไม่มีผลต่อค่าดัชนีมวลกายอย่างมี

นัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มไม่บริโภค NNS (ความแตกต่างเฉลี่ยเท่ากับ -0.37 กก./เมตร² ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -1.10 - 0.36, 12.9 %, n=242) แต่การวิเคราะห์ผลจากการศึกษาแบบไปข้างหน้า พบว่า NNS สัมพันธ์กับค่าดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อย (mean correlation 0.05, ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 0.03-0.06, 12.0 %, n=21,256) และกับน้ำหนักและรอบเอว และอัตราที่เพิ่มขึ้นของการเกิดโรคอ้วน ความดันเลือดสูง กลุ่มอาการเมตาบอลิก โรคเบาหวาน และ โรคหัวใจและหลอดเลือด ทั้งนี้การศึกษา RCT ในรายงานฉบับนี้ ส่วนใหญ่มีอคติ (bias) สูง และมีการติดตามผลในระยะเวลาไม่นานมากนัก (ค่ามัธยฐาน 6 เดือน) ส่วนในการศึกษาแบบจากเหตุไปหาผล มีการเก็บข้อมูลระยะยาว (ค่ามัธยฐาน 10 ปี) จึงเอื้อให้สามารถศึกษาผลในระยะยาวคล้ายกับสภาวะจริงได้ แต่ก็ยังมีข้อจำกัด เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับการบริโภค NNS ซึ่งได้จากการรายงานด้วยตนเองนั้นอาจไม่สมบูรณ์ และการศึกษาส่วนมากจำกัดการวิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับการบริโภคเครื่องดื่มหรือน้ำอัดลมที่ผสมสารให้ความหวานแทนน้ำตาลโดยเฉพาะ โดยไม่ได้คำนึงถึงการได้รับสารเหล่านี้จากแหล่งอื่น และอาจมีปัจจัยกวนที่ยังไม่ได้รับการควบคุมอย่างเพียงพอ ถึงแม้จะมีการควบคุมปัจจัยกวนที่สำคัญ เช่น ดัชนีมวลกายหรือน้ำหนักเริ่มต้น และภาวะโภชนาการ เป็นต้น และในการวิเคราะห์นี้ ได้มีการเลือกเฉพาะการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่มีการเก็บข้อมูลการบริโภคก่อนการวัดการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก หรือการเกิดโรค เพื่อให้ทราบลำดับของเหตุการณ์ (temporality) แล้วก็ตาม ผู้วิจัยจึงเสนอว่าในอนาคตควรต้องมีการพัฒนาเครื่องมือใหม่ ๆ หรือตัววัดชีวภาพที่จะทำให้ตรวจวัดระดับการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลได้แม่นยำขึ้น และมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม โดยมีการควบคุมปัจจัยกวนอย่างระมัดระวังด้วย

ส่วนการศึกษาเกี่ยวกับผลของการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลในเด็กนั้น มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในปี 2016¹⁵ ซึ่งได้รวบรวมผลของการศึกษาในเด็กตั้งแต่ในครรภ์จนถึงอายุ 12 ปี และมีการติดตามผลอย่างน้อย 6 เดือน พบการศึกษาแบบจากเหตุไปหาผลจำนวน 6 การศึกษา และ RCT จำนวน 2 การศึกษา (n=15,641) พบว่ายังมีการศึกษาค่อนข้างจำกัด และผลจากการศึกษาต่าง ๆ ไม่สอดคล้องกัน โดยครั้งหนึ่งของการศึกษาแบบจากเหตุไปหาผล พบความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภค NNS ที่เพิ่มขึ้นกับน้ำหนักและมวลไขมันที่เพิ่มขึ้น และการวิเคราะห์ผลรวมจากการศึกษาแบบจากเหตุไปหาผล จำนวน 2 การศึกษา พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ส่วนการศึกษาแบบ RCT จำนวน 2 การศึกษานั้น รายงานผลต่อน้ำหนักที่ตรงข้ามกัน แต่เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างมี

ความแตกต่างกันในแง่ภาวะโภชนาการ จึงไม่สามารถทำการวิเคราะห์ข้อมูลรวมกันได้ ดังนั้น จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลระยะยาวของการบริโภค NNS ในเด็ก นอกจากนั้น ในการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้ ยังไม่พบการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร ซึ่งเป็นกลุ่มตัวอย่างที่ควรมีการศึกษา เพราะมีหลักฐานว่าในสัตว์ทดลองที่ได้รับ NNS ระหว่างตั้งครรภ์ ส่งผลให้ลูกมีโรคอ้วนเพิ่มขึ้นได้ และมีการตรวจพบ NNS ในน้ำนมมารดา จึงอาจทำให้ทารกได้รับ NNS ตั้งแต่อายุน้อยโดยไม่รู้ตัว

จากการทบทวนวรรณกรรมในปี ค.ศ. 2018 พบว่ามีการศึกษาในมนุษย์อยู่น้อยมากที่ศึกษาผลของการได้รับ NNS ในครรภ์ ซึ่งพบผลที่ต่างกัน¹⁶ ซึ่งจะได้กล่าวเพิ่มเติมในส่วนของผลต่อการตั้งครรภ์และสุขภาพของบุตร จะเห็นได้ว่าหลักฐานจากการศึกษาต่างๆ ที่มีอยู่ในปัจจุบัน มีความหลากหลายทั้งในแง่ของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา การออกแบบการศึกษา กลุ่มเปรียบเทียบ และผลที่พบ โดยยังไม่สามารถสรุปถึงผลในระยะยาวต่อน้ำหนัก หรือดัชนีมวลกายได้อย่างชัดเจน และยังมีข้อจำกัดอีกหลายประการ ดังนั้นจึงยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยอาศัยการศึกษาทั้งในแบบการทดลอง และสังเกตการณ์ในระยะยาวต่อไป และผู้บริโภครควรติดตามผลของการศึกษาในอนาคตต่อไปด้วย¹⁷

2.2. ผลต่อกลุ่มอาการเมตาบอลิก โรคเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases)

การบริโภคน้ำตาลมากเกินไปและโรคอ้วน เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดกลุ่มอาการเมตาบอลิก โรคเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือด จึงเป็นที่น่าสนใจว่าการบริโภค NNS แทนน้ำตาลจะสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคเหล่านี้ได้หรือไม่ แต่เนื่องจากการเกิดโรคเหล่านี้ต้องอาศัยระยะเวลาอันยาวนานก่อนที่ผู้ป่วยจะแสดงอาการและสามารถวินิจฉัยโรคได้ การศึกษาที่จะสามารถวัดผลการเกิดโรคต่าง ๆ นี้ได้โดยตรง จึงต้องอาศัยการศึกษาแบบสังเกตการณ์ไปข้างหน้าขนาดใหญ่ที่มีการเก็บข้อมูลการบริโภคอาหารต่าง ๆ และมีการติดตามผลอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน

ในปี ค.ศ. 2014 มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และวิเคราะห์อภิมานของการศึกษาแบบไปข้างหน้า ที่ศึกษาผลของการบริโภคเครื่องดื่มรสหวานที่ใช้น้ำตาล และที่ใช้ NNS กับความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus) โดย Greenwood และคณะ¹⁸ ได้รวบรวมผลของการศึกษาแบบไปข้างหน้าจำนวน 11 บทความที่ศึกษาในการศึกษาแบบเหตุไปหาผลจำนวน 9 การศึกษา พบว่าการบริโภคเครื่องดื่มรสหวานที่ใช้น้ำตาล เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน (ความเสี่ยงสัมพัทธ์สรุป (summary RR)=1.20/330 มล./วัน (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.12-1.29)) แต่อาจมีผลจากดัชนีมวลกาย

ร่วมด้วย ส่วนเครื่องดื่มรสหวานที่ใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลแบบสังเคราะห์ มีความเสี่ยงสัมพัทธ์ 1.13/330 มล./วัน (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.02-1.25) แต่ผลการศึกษามีความหลากหลาย ความสัมพันธ์นี้จึงยังไม่ชัดเจน และอาจเกิดจากการเป็นเหตุผลแบบย้อนกลับหรือปัจจัยกวนอื่น

ในปี ค.ศ. 2015 Imamura และคณะ รายงานการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมาน¹⁹ ผลการศึกษาจากการศึกษาจากเหตุไปผลแบบไปข้างหน้าจำนวน 17 การศึกษา พบว่าการบริโภคเครื่องดื่มรสหวานที่ใช้น้ำตาลในปริมาณมาก สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยความเสี่ยงดังกล่าวเพิ่มขึ้นประมาณ ร้อยละ 18 ต่อหน่วยบริโภคต่อวัน (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ ร้อยละ 9-28) และ หลังจากปรับปัจจัยกวนจากความอ้วน (adjust for adiposity) แล้วทำให้ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวถูกลดลงเหลือร้อยละ 13 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ ร้อยละ 6-21)

ส่วนเครื่องดื่มรสหวานที่ใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลแบบสังเคราะห์ สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยความเสี่ยงเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 25 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ ร้อยละ 18-33) และ ร้อยละ 8 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ ร้อยละ 2-15) ส่วนน้ำผลไม้ ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นร้อยละ 5 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 จากลดลงร้อยละ 1 ถึงเพิ่มขึ้นร้อยละ 11) และ ร้อยละ 7 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ ร้อยละ 1-14) ก่อน และ หลังการปรับปัจจัยกวน ตามลำดับ โดยผลการศึกษาในส่วนสารให้ความหวานแทนน้ำตาล ยังอาจมีปัจจัยกวนและอคติคงเหลืออยู่ แต่ถึงกระนั้นผลการวิเคราะห์นี้แสดงว่า เครื่องดื่มที่ใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาล และน้ำผลไม้ ไม่น่าจะเป็นทางเลือกที่ดีต่อสุขภาพเพื่อการป้องกันโรคเบาหวานชนิดที่ 2

นอกจากการวิเคราะห์แบบอภิมานแล้ว มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวนมาก และมีการติดตามผลเป็นระยะเวลานานที่น่าสนใจ ได้แก่ การศึกษาในกลุ่ม Health Professionals Follow-up study (อาสาสมัครเพศชายจำนวน 40,389 คน)²⁰ ได้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของการบริโภคเครื่องดื่มที่ใช้น้ำตาล และเครื่องดื่มที่ใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาล กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จากการติดตามผลเป็นเวลา 20 ปี พบว่า กลุ่มที่มีบริโภคเครื่องดื่มที่ใช้น้ำตาล ปริมาณมากที่สุด (ในช่วงควอไทล์แรก) มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่ากลุ่มที่บริโภคปริมาณน้อยที่สุด (ในช่วงควอไทล์สุดท้าย) 1.25 เท่า (Hazard ratio, HR) (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.11-1.39) และ 1.24 เท่าภายหลังจากการ

ปรับปัจจัยกวน (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.09-1.40) ส่วนในกลุ่มที่บริโภคเครื่องดื่มที่ใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาล มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานหลังปรับปัจจัยอายุแล้วคิดเป็น 1.91 เท่า (age-adjusted HR; ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.72-2.11) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในการวิเคราะห์พหุตัวแปร (HR 1.09; ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 0.98-1.21) ซึ่งแสดงว่า ความสัมพันธ์นี้ส่วนใหญ่อธิบายได้ด้วยภาวะสุขภาพ การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวก่อนเข้าการศึกษา โภชนาการ และดัชนีมวลกาย

ในการศึกษาแบบไปข้างหน้าในอาสาสมัครหญิงจำนวน 61,440 คน ใน E3N-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study²¹ พบว่าผู้ที่บริโภค NNS ในรูปแบบของหรือเม็ด เป็นประจำ หรือเกือบประจำ มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากกว่าผู้ที่ไม่เคยบริโภคเลย หรือบริโภคน้อยมาก โดยมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 1.83 เท่า (HR, ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.66-2.02) และ ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเมื่อปรับควบคุมค่าดัชนีมวลกายคิดเป็น 1.33 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.20-1.47) สำหรับผู้ที่บริโภค NNS เป็นเวลานานกว่า 10 ปี ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่ไม่ได้บริโภคเช่นกัน (HR 2.10, ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.83-2.40; และ HR 1.15, ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.00-1.33 เมื่อปรับควบคุมค่าดัชนีมวลกาย) ซึ่งแสดงว่าการบริโภค NNS เป็นประจำ และเป็นเวลานานมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน ซึ่งความสัมพันธ์นี้บางส่วนเกิดจากภาวะไขมันสูง (adiposity) ดังนั้นผู้วิจัยจึงเสนอให้ควรระมัดระวังการส่งเสริมการใช้ NNS แทนน้ำตาลเพื่อสุขภาพ

ผลจากการศึกษา Northern Manhattan Study ซึ่งติดตามกลุ่มตัวอย่างจำนวน 2,019 คนที่ตรวจไม่พบโรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือดเมื่อเริ่มการศึกษา พบว่าผู้ที่ดื่มน้ำตาลเป็นประจำทุกวัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะทางหลอดเลือด (vascular events) สูงกว่าผู้ที่ไม่ได้ดื่ม (HR = 1.43, ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.06-1.94) หลังจากควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจเป็นปัจจัยกวน เช่น ดัชนีมวลกาย ปริมาณอาหารที่บริโภคต่อวัน เป็นต้น²² และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานสูงขึ้น ซึ่งความสัมพันธ์นี้ดัชนีมวลกายเป็นปัจจัยกวนที่สำคัญ แต่ยังคงมีนัยสำคัญโดยเฉพาะในผู้ที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรืออ้วน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่บริโภคเป็นประจำทุกวัน กับผู้ที่ดื่มน้อยกว่า 1 ครั้งต่อเดือน (HR = 1.63, ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.04 - 2.55)²³ ดังนั้นการทดแทนเครื่องดื่มผสมน้ำตาล

ด้วยเครื่องดื่มที่ใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลอาจไม่สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานได้

หลักฐานเหล่านี้แสดงถึงความเป็นไปได้ที่การบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลอาจสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเหล่านี้ได้ สารเหล่านี้จึงอาจไม่ใช่ทางเลือกที่ดีที่สุดที่จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจากการบริโภคน้ำตาล และควรต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป

2.3. ผลต่อสมอง และระบบประสาท

เนื่องจากการบริโภคน้ำตาลสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และกลุ่มอาการเมตาบอลิกซึ่งสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และโรคสมองเสื่อม (dementia) จึงมีผู้สนใจศึกษาผลของการบริโภคน้ำตาลและสารให้ความหวานแทนน้ำตาลต่อโรคทางระบบประสาทดังกล่าว ซึ่งใช้เวลานานในการดำเนินโรคเช่นเดียวกับโรคหัวใจและหลอดเลือด และเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์ค่อนข้างน้อย จึงต้องอาศัยการศึกษาแบบไปข้างหน้าขนาดใหญ่ที่มีอาสาสมัครจำนวนมากเช่นกัน ตัวอย่างการศึกษา ได้แก่ การศึกษาโดย Bernstein และคณะ²⁴ ซึ่งศึกษาในกลุ่มอาสาสมัครในการศึกษา The Nurses' Health Study และ Health Professionals Follow-Up Study รายงานว่า การบริโภคเครื่องดื่มที่ใช้น้ำตาล หรือ สารให้ความหวานแทนน้ำตาล เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด stroke ภายในระยะเวลา 28 ปีของการศึกษาในผู้หญิงจำนวน 84,085 คน และ 22 ปีของการศึกษาในผู้ชายจำนวน 43,371 คน โดยมีความเสี่ยงสัมพัทธ์รวม (pooled RR) ของการเกิด stroke ทั้งหมด เป็น 1.16 เท่าต่อ 1 หน่วยการบริโภคของเครื่องดื่มที่ใช้น้ำตาลต่อวัน เมื่อเปรียบเทียบกับที่ไม่ดื่มเครื่องดื่มดังกล่าวเลย (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.00-1.34) และ เป็น 1.16 เท่าต่อ 1 หน่วยการบริโภคกับกลุ่มที่ไม่ดื่มเครื่องดื่มเหล่านั้นเลย (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.05-1.28) โดยที่ความสัมพันธ์นี้ไม่ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เป็นที่ทราบกันดี รวมทั้งดัชนีมวลกาย และปริมาณพลังงานที่บริโภค

การศึกษาแบบเหตุไปหาผลแบบไปข้างหน้าใน Framingham heart study offspring cohort²⁵ ซึ่งทำการศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 2,888 คนที่มีอายุมากกว่า 45 ปี และ 1,484 คน ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี พบว่าผู้ที่รายงานว่าดื่มเครื่องดื่มที่ใช้น้ำตาลเป็นประจำ มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (ischemic stroke) โรคสมองเสื่อม และโรคอัลไซเมอร์ส (Alzheimer's disease) มากกว่าผู้ที่ไม่ได้ดื่ม โดยมีอัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายเป็น 2.96 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ

การศึกษามีความแตกต่างกัน และผลการศึกษาก็ไม่สอดคล้องกัน โดยมีผลการศึกษาพบว่าในระยะสั้น หลังการบริโภคอาหารรสหวาน มักจะทำให้มีความต้องการรับประทานอาหารลดลง แต่มีการศึกษาน้อยมากที่ติดตามผลในระยะยาว และได้ผลที่ได้ไม่สอดคล้องกัน ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อตอบคำถามนี้ต่อไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งการวิจัยทางคลินิกที่มีจำนวนตัวอย่างมากพอ

3. สมมติฐานที่อธิบายความสัมพันธ์ของการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ให้พลังงานต่ำ กับผลต่อสุขภาพร่างกาย

ในขณะที่หลักฐานจากงานวิจัยหลายการศึกษาพบว่า การบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ให้พลังงานต่ำสัมพันธ์กับความเสียน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น การเกิดกลุ่มอาการเมตาบอลิซึมเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือด ความสัมพันธ์ที่พบในการศึกษาเหล่านี้ อาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ ซึ่งอาจเกิดขึ้นพร้อมกันก็ได้

เนื่องจากการพบความสัมพันธ์ในการศึกษาแบบสังเกตการณ์ ไม่ได้บ่งบอกถึงการเป็นสาเหตุและผล ดังนั้นความสัมพันธ์ที่พบอาจอธิบายได้ด้วยข้อจำกัดของรูปแบบการศึกษา ปัจจัยกวน หรืออาจเกิดจากผลของสารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ให้พลังงานต่ำต่อกลไกการทำงานทางชีวภาพ ของร่างกายจริง หรืออาจเป็นผลรวมของหลายสาเหตุก็ได้ ข้อสันนิษฐานหลักที่อธิบายความสัมพันธ์นี้ได้แก่

3.1. เกิดจากการที่ผู้บริโภคใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ให้พลังงานต่ำ แต่ไม่ได้ลดปริมาณพลังงานรวมที่บริโภคต่อวัน โดยบริโภคอาหารที่ให้พลังงานสูงเป็นการชดเชย และอาจชดเชยมากเกินไป ทำให้ปริมาณแคลอรีรวมที่ได้รับกลับมากขึ้น เช่น คิดว่าดื่มน้ำอัดลมแบบไดเอทแล้ว จึงรับประทานขนมเค้กก้อนใหญ่เพิ่มได้ เป็นต้น จึงทำให้ผู้บริโภคที่เลือกใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ให้พลังงานต่ำอาจมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นได้

3.2. เกิดจากความเป็นเหตุผลแบบย้อนกลับ (reverse causation) นั่นคือ ผู้ที่เลือกใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ให้พลังงานต่ำ เป็นกลุ่มคนที่มีความเสี่ยงต่อกลุ่มอาการเมตาบอลิซึมเหล่านี้มากกว่าผู้ที่ไม่ใช่ เช่น เป็นผู้ที่น้ำหนักเกิน หรืออ้วน เป็นต้น จึงทำให้เห็นความสัมพันธ์นี้ ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการศึกษาแบบสังเกตการณ์อย่างหนึ่ง ที่ทำให้ไม่สามารถระบุได้อย่างแน่ชัดว่า การบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ให้พลังงานต่ำเป็นสาเหตุของการเพิ่มขึ้นของน้ำหนัก หรือความเสี่ยงต่อการเกิดโรค จึงต้องอาศัยการศึกษาแบบทดลองเพิ่มเติม ซึ่งก็ทำได้ยาก และไม่สามารถวัดผลการเกิดโรคโดยตรงในระยะเวลายาวมาก ๆ ได้

3.3. เกิดจากผลของสารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ให้พลังงานต่ำ ต่อกระบวนการทางชีวภาพที่มีผลต่อการควบคุมการใช้พลังงาน และสมดุลของกลูโคสในร่างกาย⁷ ได้แก่

3.3.1. เนื่องจาก NNS ไปรบกวนกลไกการตอบสนองที่เกิดจากการเรียนรู้ (Learned responses) ในการควบคุมสมดุลของการใช้กลูโคสและพลังงาน: โดยปกติการรับรู้รสหวานจะสัมพันธ์กับการได้รับพลังงาน และชักนำให้เกิดการตอบสนองของร่างกายแบบอัตโนมัติที่จะเตรียมระบบทางเดินอาหารสำหรับการย่อยและดูดซึมอาหาร และลดการบริโภคอาหารลงเมื่อได้รับพลังงานแล้ว การทดลองในหนูแสดงให้เห็นว่าเมื่อหนูได้รับ NNS การตอบสนองนี้จะถูกรบกวน ทำให้หนูมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น สดใสไขมันมากขึ้น ลดการชดเชยเมื่อได้รับพลังงานก่อนมื้ออาหาร และมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) เมื่อได้รับน้ำตาลในมื้ออาหารหรือใน glucose tolerance test แม้จะยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์ แต่มนุษย์ก็มีการตอบสนองต่อน้ำตาลในลักษณะคล้ายกันนี้ จึงมีความเป็นไปได้ที่กลไกนี้อาจเกิดขึ้นในมนุษย์ได้เช่นกัน ซึ่งหากการตอบสนองที่เหมาะสมนี้ถูกรบกวน อาจทำให้มีการบริโภคอาหารเพิ่มขึ้น อันสามารถนำไปสู่ภาวะอ้วนได้³²

3.3.2. สารให้ความหวานแทนน้ำตาลไปจับกับตัวรับรสหวาน (sweet taste receptor) ที่อยู่ในอวัยวะอื่น ๆ ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการดูดซึมของกลูโคส และการหลั่งของอินซูลิน: มีการค้นพบว่าในส่วนต่าง ๆ ของระบบทางเดินอาหารที่ไม่ได้เป็นอวัยวะรับรส เช่น ในลำไส้ เป็นต้น มีตัวรับรสหวานอยู่ การศึกษาในหนูและในเซลล์มนุษย์ พบว่า ตัวรับรสหวานเหล่านี้ทำหน้าที่ตรวจจับน้ำตาลในทางเดินอาหาร ควบคุมการหลั่งอินครีติน (incretin) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่กระตุ้นเบต้าเซลล์ในตับอ่อนให้หลั่งอินซูลิน ลดความอยากอาหาร และควบคุมการดูดซึมน้ำตาลจากลำไส้ โดยการควบคุม Sodium-dependent glucose transporter isoform 1 (SGLT1) และการส่งกลูโคสผ่าน glucose transporter 2 (GLUT2) ของเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ นอกจากนี้ การกระตุ้นตัวรับรสหวานในเซลล์ enteroendocrine และเบต้าเซลล์ ส่งผลให้เกิดการหลั่งอินครีตินและอินซูลิน ตามลำดับ ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ที่สารให้ความหวานแทนน้ำตาลอาจสามารถจับกับตัวรับรสหวานเหล่านี้ และกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของฮอร์โมนต่าง ๆ ได้⁷ แต่ก็มีการศึกษาที่พบว่าสารให้ความหวานแทนน้ำตาลต่างชนิดกัน อาจส่งผลต่อการกระตุ้นตัวรับรสหวานและการหลั่งฮอร์โมนที่แตกต่างกัน และผลต่อการหลั่งฮอร์โมนอาจไม่ได้เกิดจากการกระตุ้นตัวรับรสหวานเท่านั้น³³

มีรายงานการศึกษาในมนุษย์ ที่แสดงว่าการบริโภค NNS อาจส่งผลต่อการควบคุมระดับกลูโคส (glucose homeostasis) แต่ผลการศึกษาก็มีในปัจจุบันให้ผลที่แตกต่างกัน เช่น มีการศึกษาพบว่าการบริโภคน้ำอัดลมแบบไดเอท หรือ ซูคราโลส ทันทีก่อนได้รับกลูโคส จะเพิ่มการหลั่ง GLP1 ในเด็กที่สุขภาพดี และในผู้ใหญ่ที่น้ำหนักเกินหรืออ้วน และเพิ่มระดับความเข้มข้นสูงสุด

ของกลูโคสในเลือด (peak plasma glucose concentration) และการหลังอินซูลินในผู้ที่มีโรคอ้วน แต่บางการศึกษาก็ไม่พบผลดังกล่าว⁷ ทั้งนี้ผลที่แตกต่างกันอาจเนื่องมาจากการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีความแตกต่างกัน หรือ อาจเกิดจากสาเหตุอื่น จึงยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

3.4. เกิดจากการรบกวนสมดุลของกลุ่มเชื้อจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหาร (gut microbiota)

เนื่องจากเชื้อจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหารมีความสำคัญต่อการทำงานของร่างกายมนุษย์ การเปลี่ยนแปลงของชนิดปริมาณ และสัดส่วนของจุลินทรีย์ชนิดต่าง ๆ ในระบบทางเดินอาหาร จึงสามารถส่งผลถึงเมตาบอลิซึมของมนุษย์ได้ การทดลองในหนูแสดงให้เห็นว่าการบริโภค NNS ส่งผลต่อระบบต่อกลุ่มจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหาร^{34,35} โดยพบว่าหนูที่ได้รับ แซ็กคาริน ซูคราโลส หรือแอสปาร์แตม เป็นเวลา 11 สัปดาห์ จะมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังได้รับกลูโคสสูงกว่าหนูที่ไม่ได้รับสารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ให้พลังงานต่ำ โดยผลนี้จะหายไปถ้าหนูได้รับยาปฏิชีวนะ ซึ่งแสดงว่าเชื้อจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารอาจเป็นต้นเหตุของผลดังกล่าว และการเปลี่ยนแปลงนี้สามารถถูกถ่ายทอดไปยังหนูที่ปลอดเชื้อ (germ free mice) ได้โดยการถ่ายทอดจุลินทรีย์ในอุจจาระของหนูที่ได้รับแซ็กคาริน³⁴ นอกจากนี้การศึกษาในมนุษย์ก็พบความแตกต่างของเชื้อจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารบางกลุ่ม ในผู้ที่บริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลเป็นประจำเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้บริโภค และการทดลองเบื้องต้นในอาสาสมัครจำนวน 7 คนที่ได้รับแซ็กคารินในปริมาณสูงสุดที่บริโภคได้ต่อวัน เป็นเวลา 7 วัน พบว่าในอาสาสมัครจำนวน 4 คน มีการเปลี่ยนแปลงของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดสอดคล้องกับผลการทดลองในหนู และการถ่ายทอดเชื้อจากอุจจาระของอาสาสมัครที่มีการตอบสนองนี้ ก็สามารถชักนำให้เกิด glucose intolerance ในหนูปลอดเชื้อได้เช่นกัน³⁴ การทดลองนี้เป็นหลักฐานสำคัญที่แสดงให้เห็นถึงบทบาทของการเปลี่ยนแปลงเชื้อจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหาร ในการทำให้เกิด glucose intolerance เมื่อได้รับแซ็กคารินได้ แต่ยังคงเป็นการศึกษาเบื้องต้น และยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการศึกษานี้ต่อไป

สำหรับสารให้ความหวานแทนน้ำตาลชนิดอื่น ยังมีการศึกษาไม่มากนัก โดยมีการศึกษาในหนูทดลอง พบว่าการบริโภคอะซีซัลแฟม โพลแทสเซียมเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเชื้อจุลินทรีย์ในทางเดินอาหาร และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในหนูเพศผู้ แต่ไม่เพิ่มขึ้นในหนูเพศเมีย³⁶ และในอีกการศึกษาหนึ่งพบว่ากรบริโภคซูคราโลสเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลง

สัดส่วนของเชื้อบางกลุ่มในทางเดินอาหาร และมีการเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมของคอเลสเตอรอล แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงนี้ในหนูที่ได้รับอะซีซัลแฟม โพลแทสเซียม³⁷

เนื่องจากกลุ่มเชื้อจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารมีความสำคัญต่อสรีระวิทยาของมนุษย์เป็นอย่างมาก การศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของเชื้อจุลินทรีย์ดังกล่าวจึงเป็นที่มาสนใจ หลักฐานการศึกษาที่มีในปัจจุบันชี้ให้เห็นความเป็นไปได้ที่สารให้ความหวานแทนน้ำตาลชนิดต่าง ๆ อาจส่งผลต่อเชื้อจุลินทรีย์เหล่านี้ ซึ่งอาจเป็นกลไกหนึ่งซึ่งส่งผลต่อเมตาบอลิซึมและสุขภาพของร่างกาย แต่ยังเป็นเพียงหลักฐานเบื้องต้น เนื่องจากส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในหนูทดลอง ซึ่งอาจมีความแตกต่างจากมนุษย์ นอกจากนั้นสารให้ความหวานแต่ละชนิดก็อาจให้ผลที่แตกต่างกัน เพราะมีคุณสมบัติทางเคมี และเมตาบอลิซึมที่แตกต่างกัน จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม และเป็นที่น่าสนใจติดตามผลการศึกษาด้านนี้ต่อไป

4. สารให้ความหวานแทนน้ำตาลกับสุขภาพช่องปาก

ตามที่ทราบกันดีว่า การบริโภคอาหารหวานเป็นประจำ เป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคฟันผุ แบคทีเรียที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคฟันผุสามารถนำน้ำตาลไปใช้ในการสร้างพลังงาน และปล่อยผลิตภัณฑ์เป็นกรดแลคติก นอกจากนั้นแบคทีเรียเหล่านี้สามารถสร้างกลูแคนจากน้ำตาลซูโครส ซึ่งนำไปสู่การสร้างคราบจุลินทรีย์หรือไบโอฟิล์มที่แนบติดผิวฟัน กรดที่ถูกสร้างจากแบคทีเรียจะสะสมอยู่ในคราบจุลินทรีย์ ทำให้เพิ่มความเป็นกรดภายในคราบจุลินทรีย์ ซึ่งส่งผลให้แบคทีเรียก่อโรคฟันผุซึ่งทนกรดได้ดีเติบโตมากขึ้น ในขณะที่แบคทีเรียชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ก่อโรคไม่สามารถคงอยู่ได้ในสภาวะที่เป็นกรดมากเช่นนั้น ส่งผลให้สัดส่วนของเชื้อในคราบจุลินทรีย์มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ส่งเสริมการเกิดโรคฟันผุ นอกจากนี้ การเจริญของจุลินทรีย์ในรูปแบบไบโอฟิล์มยังเป็นเกราะป้องกันน้ำลายไม่ให้เข้าไปปรับสมดุลความเป็นกรดต่างในคราบจุลินทรีย์ ทำให้ผิวฟันสัมผัสกับกรดซึ่งสะสมอยู่ในคราบจุลินทรีย์ตลอดเวลา เกิดการเสียมวลระหว่างกราดสลวยแร่ธาตุและการคืนกลับแร่ธาตุของผิวฟันบริเวณนั้น นำไปสู่การเกิดฟันผุได้ในที่สุด

การเกิดกรดเป็นผลพลอยได้จากการทำงานของแบคทีเรียในช่องปากนำน้ำตาลไปใช้เพื่อสร้างพลังงานให้มีชีวิตอยู่ได้ แบคทีเรียที่ถูกศึกษามากที่สุดคือแบคทีเรียในกลุ่มมิวแทนส์ สเตรปโตคอคโค (mutans streptococci) โดยเฉพาะ สเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ (*Streptococcus mutans*) เนื่องจากเป็นเชื้อแบคทีเรียที่มีข้อมูลชัดเจนมานานว่า สัมพันธ์กับการเกิดฟันผุ โดยเฉพาะในเด็กเล็ก

มีหลายงานวิจัยที่ศึกษาไกลโค รวมถึงผลของการใช้สารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่มีต่อเชื้อนี้ ดังนี้

4.1. ผลของน้ำตาลแอลกอฮอล์

4.1.1. ไซลิตอล (xylitol) เป็นสารให้ความหวานแทนน้ำตาลกลุ่มน้ำตาลแอลกอฮอล์ที่ได้รับการศึกษาอย่างมาก การศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่า ไซลิตอลเข้าสู่เซลล์ของสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ ได้โดยผ่านระบบหลักของการขนส่งน้ำตาลซึ่งได้แก่ระบบพอสฟออินอลไพรูเวท พอสฟอทรานซ์เฟอเรส (phosphoenolpyruvate phosphotransferase (PEP-PTS)) แล้วเปลี่ยนเป็นไซลิตอล-5-ฟอสเฟต (xylitol-5-phosphate) ไปยับยั้งเอนไซม์ในกระบวนการไกลโคไลซิส (glycolysis) ทำให้น้ำตาลนี้ไม่ถูกเปลี่ยนไปเป็นพลังงาน และไม่เกิดการปล่อยผลิตภัณฑ์ซึ่งรวมถึงกรดแลคติก (lactic acid) ออกมาด้วย หลังจากนั้นไซลิตอลจะถูกขับออกจากเซลล์ซึ่งกระบวนการนี้ต้องใช้พลังงาน แต่เชื้อนี้ไม่สามารถใช้ไซลิตอลได้ จึงขาดแคลนพลังงาน ซึ่งทำให้เชื้อหยุดการเจริญเติบโต ดังนั้น การนำไซลิตอลมาใช้ทดแทนน้ำตาลทราย จึงให้ผลดีทั้งในแง่การยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อและลดการผลิตกรดด้วย³⁸ เมื่อกรดไม่ถูกผลิตขึ้น ความเป็นกรดต่ำในคราบจุลินทรีย์จะไม่เปลี่ยนแปลงไปจากค่าปกติที่เป็นกลาง ส่งผลให้เชื้อที่เติบโตในคราบจุลินทรีย์เป็นเชื้อกลุ่มที่ไม่ก่อโรคฟันผุ³⁹

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ไซลิตอลลดการยึดเกาะของเชื้อกลุ่มมิวแทนส์ สเตรปโตคอคโค และสเตรปโตคอคโคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่มิวแทนส์ สเตรปโตคอคโค (non-mutans streptococci) บนพื้นผิวกระจก และการลดลงนี้ไม่ได้สัมพันธ์กับการยับยั้งการเจริญของเชื้อด้วย⁴⁰ นอกจากนี้ มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า การบริโภคไซลิตอลเป็นประจำของมารดา มีความสัมพันธ์กับการลดการส่งผ่านมิวแทนส์ สเตรปโตคอคโคจากมารดาไปสู่บุตรได้ด้วย⁴¹

อนึ่ง มีการศึกษาที่พบเชื้อกลุ่มมิวแทนส์ สเตรปโตคอคโคที่ดื้อต่อไซลิตอล (xylitol-resistant mutans streptococci) ในคนที่บริโภคไซลิตอลเป็นประจำ และมีรายงานว่าเชื้อกลุ่มที่ดื้อต่อไซลิตอล มักจะมีความสามารถในการก่อโรคฟันผุได้น้อยกว่าปกติ⁴² อย่างไรก็ตาม ข้อมูลทางคลินิกทั้งหมดนี้ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน เนื่องจากมีอีกหลายการศึกษาที่ให้ผลตรงข้ามกัน และเป็นการยากที่จะนำผลการศึกษานี้มาเปรียบเทียบกัน เนื่องจากสถานะที่ใช้ในการศึกษาในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน⁴³

จากผลการศึกษาในห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับคุณสมบัติของไซลิตอลที่เชื้อไม่สามารถนำไปใช้สร้างพลังงานได้ ซึ่งส่งผลที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อและลดการผลิตกรด และยังลดการสร้างพอลิแซ็ก

คาไรด์นอกเซลล์ (extracellular polysaccharides) นั้น ทำให้ไซลิตอลถูกจัดเป็นสารให้ความหวานแทนน้ำตาลในกลุ่มที่ทั้งไม่ก่อให้เกิดฟันผุ และป้องกันฟันผุได้ด้วย เมื่อบริโภคในปริมาณและความถี่ที่เหมาะสม แต่ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลทางคลินิก

4.1.2. อิริทริทอล (erythritol) เป็นน้ำตาลแอลกอฮอล์อีกชนิดที่ได้รับความสนใจมากขึ้น มีการศึกษาในห้องปฏิบัติการที่แสดงให้เห็นว่า อิริทริทอลสามารถยับยั้งการเจริญเติบโต และการยึดเกาะบนพื้นผิวเรียบของเชื้อมิวแทนส์ สเตรปโตคอคโค และสเตรปโตคอคโคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่มิวแทนส์ สเตรปโตคอคโคได้ โดยการยึดเกาะที่ลดลงมีแนวโน้มที่จะเกี่ยวข้องกับการยับยั้งการเจริญของเชื้อ แต่ไม่ชัดเจนอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ ยังพบว่า อิริทริทอลยับยั้งการผลิตกรด การสร้างคราบจุลินทรีย์ และการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของน้ำตาล (sugar metabolism) ของเชื้อ สเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ เช่น กลูโคซิลทรานซ์เฟอเรส (glucosyltransferase) และ ฟรุคโตซิลทรานซ์เฟอเรส (fructosyltransferase) เป็นต้น โดยพบว่าเมื่อความเข้มข้นมากขึ้น (มากกว่าร้อยละ 4) ประสิทธิภาพการยับยั้งจะมากขึ้นด้วย^{40,44-46}

มีรายงานการศึกษาบางเรื่องที่แสดงให้เห็นว่า อิริทริทอลมีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อก่อโรคฟันผุได้ดีกว่าไซลิตอล ซึ่งอาจเป็นเพราะอิริทริทอลมีขนาดเล็กกว่าไซลิตอล ทำให้แทรกซึมเข้าไปในคราบจุลินทรีย์ได้เร็วกว่า และเข้าไปได้ดีกว่า⁴⁶ แต่บางการศึกษาแสดงให้เห็นว่า สารทั้งสองตัวนี้มีประสิทธิภาพไม่ต่างกัน^{40,44}

จากการศึกษาผลของไซลิตอล และอิริทริทอลต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์สายพันธุ์ต่าง ๆ มีข้อน่าสังเกตว่า น้ำตาลแอลกอฮอล์ทั้งสองน่าจะมกลไกการยับยั้งการเจริญของเชื้อแตกต่างกัน โดยไซลิตอลจะยับยั้งตลอดช่วงการเจริญเติบโตของเชื้อ ในขณะที่อิริทริทอลยับยั้งช่วงท้ายของการเจริญเติบโต⁴⁷ จากการศึกษาในเด็กวัยรุ่นพบว่า ในกลุ่มเด็กที่ได้รับลูกอมร่วมกับยาสีฟันผสมไซลิตอล และในกลุ่มเด็กที่ได้รับแบบเดียวกันแต่ผสมอิริทริทอลในปริมาณ 7 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 เดือน มีปริมาณเชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ ในน้ำลาย และในคราบจุลินทรีย์ รวมถึงปริมาณคราบจุลินทรีย์ลดลงจากตอนเริ่มการศึกษา⁴⁷

มีการศึกษาในเด็กประถม ซึ่งจัดแบ่งเด็กเป็น 3 กลุ่ม แล้วให้ลูกอมผสมไซลิตอล อิริทริทอล และ ซอร์บิทอล (sorbitol) ในปริมาณ 7.5 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 200 วัน ร่วมกับการให้ความรู้เรื่องการทำความสะอาดช่องปากและอาหาร และให้แปรงสีฟัน

และยาสีฟันผสมฟลูออไรด์ด้วย โดยมีการตรวจฟันในตอนเริ่มต้น และทุกปีเป็นเวลา 3 ปี พบว่าตลอด 3 ปี เด็กกลุ่มที่ได้รับอิทธิพล มีฟันที่ผุใหม่หรือผุลุกลามน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับซอร์บิทอลอย่างมีนัยสำคัญ ยิ่งไปกว่านั้น กลุ่มที่ได้รับอิทธิพล มีระยะเวลาก่อนการเกิด หรือการลุกลามของโรคฟันผุ นานกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำตาลแอลกอฮอล์อื่นอย่างมีนัยสำคัญ⁴⁸ นอกจากนี้พบว่า หลังการบริโภคเป็นเวลา 3 ปี ปริมาณเชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ในน้ำลาย และในคราบจุลินทรีย์ รวมถึงปริมาณคราบจุลินทรีย์ และระดับของกรดอินทรีย์ ซึ่งได้แก่ กรดอะซิติก (acetic acid) กรดโพรไพโอนิก (propionic acid) และกรดแลคติก (lactic acid) ในกลุ่มที่ได้รับอิทธิพลลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับโซลิทอล และซอร์บิทอล⁴⁹ และหลังจากครบ 3 ปี เมื่อตรวจเชื้อในน้ำลายของอาสาสมัคร พบว่าองค์ประกอบของเชื้อในน้ำลายจากอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับโซลิทอล และกลุ่มที่ได้รับซอร์บิทอลมีความคล้ายกัน แต่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับอิทธิพล ซึ่งในกลุ่มที่ได้รับอิทธิพลนี้ เชื้อส่วนใหญ่เป็นกลุ่มเวลโลเนลลา (*Veillonella* spp.), สเตรปโตคอคคัส (*Streptococcus* spp.) และฟูโซแบคทีเรียม (*Fusobacterium* spp.)⁴⁶

จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการ พบว่า อิทธิพลและโซลิทอลมีประสิทธิภาพที่คล้ายกัน และในบางการศึกษาแสดงถึงประสิทธิภาพของอิทธิพลที่เหนือกว่าโซลิทอล ในการยับยั้งการเจริญของเชื้อก่อโรคฟันผุ ลดการสร้างกรด ลดการแสดงออกของยีนกลูโคซิลทรานซ์เฟอเรส และฟรุกโตซิลทรานซ์เฟอเรส และลดการยึดเกาะของเชื้อ ทำให้ได้ข้อสรุปว่าอิทธิพลไม่ก่อให้เกิดฟันผุ และน่าจะป้องกันการเกิดโรคได้ด้วย^{44,46} อย่างไรก็ตาม ยังต้องมียุทธศาสตร์การศึกษาในทางคลินิกมาสนับสนุนค่ากล่าวนี้

4.1.3. ซอร์บิทอล (sorbitol) เป็นน้ำตาลแอลกอฮอล์อีกชนิดที่มีใช้กันอย่างแพร่หลาย จากรายงานการศึกษาในห้องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลอง พบว่าเชื้อในช่องปากรวมถึงเชื้อก่อโรคฟันผุ เช่น มิวแทนส์ สเตรปโตคอคคัส และ แลคโตแบซิลไล (*Lactobacilli*) สามารถนำน้ำตาลซอร์บิทอลไปใช้ และเกิดการสร้างกรดขึ้น แต่ปริมาณและอัตราการผลิตกรดจากซอร์บิทอลต่ำกว่าน้ำตาลอื่น ๆ ที่ใช้เป็นประจำ เช่น กลูโคส ฟรุกโตส และซูโครส เป็นต้น

เมื่อซอร์บิทอลถูกย่อยสลายผ่านกระบวนการไกลโคไลซิสจนได้ไพรูเวท ซึ่งต่อมาถูกเปลี่ยนเป็น ฟอर्मेट (formate) อะซิเตท (acetate) และเอทานอล (ethanol) ผ่านไพรูเวท-ฟอर्मेट ไลเอส (pyruvate-formate lyase, PFL) ซึ่งเป็นกระบวนการที่เกิดในภาวะปราศจากออกซิเจน (anaerobic condition) อันเป็นภาวะในคราบจุลินทรีย์ กระบวนการนี้ช้ากว่าการผ่านแลคเตท ดีไฮโดรจีเนส (lactate dehydrogenase) ที่ใช้ในการย่อยสลายกลูโคส และ

ซูโครส จึงเป็นเหตุผลที่อัตราการเกิดกรดจากการย่อยสลายซอร์บิทอลช้ากว่ากลูโคส และซูโครส^{50,51} ดังนั้นซอร์บิทอลจึงจัดเป็นน้ำตาลแอลกอฮอล์ที่เพื่อนำไปสร้างกรดได้น้อย (hypoacidogenic sugar alcohol)^{50,52,53}

มีการศึกษาในห้องปฏิบัติการที่สนับสนุนว่า ซอร์บิทอลเป็นน้ำตาลแอลกอฮอล์ที่เพื่อนำไปสร้างกรดได้น้อย โดย Durso และคณะ รายงานการศึกษาที่ทดสอบผลของซูโครส กลูโคส ซอร์บิทอล และซูคราโลส กับการสร้างไบโอฟิล์มของเชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ ซึ่งพบว่าเชื้อที่เลี้ยงในซอร์บิทอลเป็นเวลา 72 และ 96 ชั่วโมง มีมวลชีวภาพ (biomass) ของไบโอฟิล์ม สูงกว่าเชื้อที่เลี้ยงในกลูโคส หรือซูคราโลสอย่างมีนัยสำคัญ แต่ก็ยังน้อยกว่าเชื้อที่เลี้ยงในซูโครสอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งค่าความเป็นกรดต่างลดต่ำกว่าค่ากรดต่างวิกฤตของเคลือบฟันตั้งแต่ 24 ชั่วโมงแรกในระดับเดียวกับซูโครส และกลูโคส แต่เมื่อวัดความลึกของรอยโรค (lesion depth) ในชั้นเคลือบฟันที่แช่ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่ผสมสารทั้งสี่เป็นเวลา 7 วัน พบว่าชั้นเคลือบฟันที่แช่ในซอร์บิทอลมีรอยโรคลึกใกล้เคียงกับที่แช่ในกลูโคส แต่มีน้อยกว่าที่แช่ในซูโครสอย่างมีนัยสำคัญ⁵⁴

มีการศึกษาผลของการเคี้ยวหมากฝรั่ง เปรียบเทียบระหว่างหมากฝรั่งที่มีส่วนผสมของ 70 % โซลิทอล, 35 % โซลิทอล + 35 % ซอร์บิทอล, 17.5 % โซลิทอล + 52.5 % ซอร์บิทอล และ 70 % ซอร์บิทอล ต่อปริมาณเชื้อ มิวแทนส์ สเตรปโตคอคคัสในน้ำลาย โดยให้อาสาสมัครเคี้ยวหมากฝรั่งแบบต่าง ๆ ครั้งละ 5 นาที 12 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 25 วัน พบว่า กลุ่มที่เคี้ยวหมากฝรั่งผสม 70 % ซอร์บิทอล มีปริมาณเชื้อมิวแทนส์ สเตรปโตคอคคัสในน้ำลายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับตอนเริ่มการทดลอง ในขณะที่กลุ่มอื่น ๆ ไม่มีความแตกต่างของเชื้อระหว่างก่อนและหลังการทดลอง อีกทั้งการศึกษานี้ พบว่า เมื่อให้บ้วนปากด้วยซอร์บิทอล อาสาสมัครที่เคี้ยวหมากฝรั่งผสม 70 % ซอร์บิทอลจนครบ 25 วันแล้ว มีค่าความเป็นกรดต่างในคราบจุลินทรีย์ลดลง ในขณะที่อาสาสมัครในกลุ่มอื่น ๆ มีค่าความเป็นกรดต่างในคราบจุลินทรีย์ลดลงเพียงเล็กน้อย เมื่อนำผลต่างของค่าความเป็นกรดต่างในคราบจุลินทรีย์ ระหว่างก่อนและหลังบ้วนซอร์บิทอลในกลุ่มต่าง ๆ มาเปรียบเทียบกับพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่เคี้ยวหมากฝรั่งผสม 70 % โซลิทอล กับกลุ่มที่เคี้ยวหมากฝรั่งผสม 70 % ซอร์บิทอล ซึ่งเป็นไปได้ว่าเชื้อในคราบจุลินทรีย์มีการปรับตัวให้ใช้ซอร์บิทอลได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างในทางคลินิกโดยภาพรังสีในทุกกลุ่มการทดลอง⁵⁵

นอกจากนี้ มีการศึกษาในอาสาสมัครเพื่อดูการปรับตัวของเชื้อในคราบจุลินทรีย์กับซูโครส ซอร์บิทอล โซลิทอล และมอลทิทอล (maltitol) โดยมีการวัดค่าความเป็นกรดต่างในคราบ

จุลินทรีย์ ก่อนและหลังได้รับลูกอมที่มีส่วนผสมของน้ำตาลที่ใช้ในการทดสอบ เป็นเวลา 14 วัน ซึ่งพบว่าคราบจุลินทรีย์ของอาสาสมัครที่ได้รับลูกอมซูโครส และซอร์บิทอล มีค่าความเป็นกรดต่างลดลงภายหลัง 14 วัน และแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับไซลิทอล หรือมอลทิทอลอย่างมีนัยสำคัญ⁵⁶

มีการศึกษาที่เปรียบเทียบอาสาสมัครที่มีน้ำตาลปกติกับกลุ่มที่มีน้ำตาลน้อย โดยให้บ้วนปากด้วยสารละลาย 10% ซอร์บิทอลเป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วทำการวัดค่าความเป็นกรดต่างในคราบจุลินทรีย์ ซึ่งพบว่ามีความเป็นกรดต่างลดลงในทั้งสองกลุ่ม โดยเฉพาะกลุ่มอาสาสมัครที่มีน้ำตาลน้อยซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดฟันผุได้ง่าย และเป็นกลุ่มที่มักจะบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลเป็นประจำ ซึ่งจากผลการทดลองทั้งหมดนี้แสดงให้เห็นว่าหากเชื้อสัมผัสกับน้ำตาลแอลกอฮอล์ในระยะเวลาหนึ่ง เชื้ออาจมีการปรับตัวให้สามารถใช้สารเหล่านี้บางชนิดได้ดีขึ้น ซึ่งจะนำไปสู่การผลิตกรดได้ ผู้วิจัยให้ข้อเสนอแนะว่าควรพิจารณาอย่างรอบคอบในการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลโดยเฉพาะกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงในการเกิดฟันผุสูง ซึ่งมักได้รับคำแนะนำให้บริโภคสารเหล่านี้เป็นประจำ⁵⁷ จากการศึกษาทั้งหมดที่กล่าวถึงนี้ บ่งชี้ว่าซอร์บิทอลจัดเป็นสารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่มีศักยภาพที่จะทำให้เกิดฟันผุได้บ้างเล็กน้อย⁵⁸

4.2. ผลของสารให้ความหวานแทนน้ำตาลกลุ่มที่ให้ความหวานจัด

4.2.1. หญ้าหวาน หรือสตีเวีย (stevia) ในรูปแบบที่ถูกนำมาใช้ในการบริโภค 2 ชนิด ได้แก่ สตีวิโอไซด์ (Stevioside) และรีบาดีโอไซด์ เอ (Rebaudioside A) มีการศึกษาในห้องปฏิบัติการที่นำสารสกัดหยาบจากใบหญ้าหวานมาทดสอบฤทธิ์การฆ่าเชื้อกลุ่มสเตรปโตคอคคัส และแลคโตแบซิล พบว่า สารสกัดหยาบที่ได้มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อที่ทดสอบทั้งหมดในระดับที่แตกต่างกัน⁵⁹

มีการศึกษาในห้องปฏิบัติการเพื่อวัดความสามารถในการก่อก่อนฟันผุของผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดที่มีส่วนผสมของสารให้ความหวานแทนน้ำตาลหลายชนิด รวมถึงหญ้าหวาน โดยใช้โมเดลไปโอฟิล์มบนชิ้นเคลือบฟันพบว่าผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของหญ้าหวานลดความเป็นกรดต่างของไปโอฟิล์มเพียงเล็กน้อย และต่างจากซูโครสที่ลดลงอย่างมากมีนัยสำคัญ และพบว่าปริมาณเชื้อที่มีชีวิตในไปโอฟิล์มลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับซูโครส ถึงแม้ว่ามวลชีวภาพของไปโอฟิล์มจะไม่แตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มลดลง นอกจากนี้การสร้างพอลิแซ็กคาไรด์นอกเซลล์ที่ไม่ละลายน้ำ (water-insoluble extracellular polysaccharide) ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญในการสร้างไปโอฟิล์ม ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับซูโครส⁶⁰

จากการศึกษาในหนูทดลองโดยใช้เชื้อสเตรปโตคอคคัส ซอบรีนัส (*Streptococcus sobrinus*) ในช่องปาก แล้วให้อาหารที่เติมซูโครส สตีวิโอไซด์ หรือ รีบาดีโอไซด์ เอ เปรียบเทียบกับการให้อาหารที่ไม่เติมสารเหล่านั้นเลย พบว่า มีเพียงกลุ่มที่ได้รับอาหารที่เติมซูโครสเท่านั้น ที่มีปริมาณเชื้อสเตรปโตคอคคัส ซอบรีนัสมากกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ และพบฟันผุเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับซูโครสเท่านั้น⁶¹

จากการศึกษาของ Brambilla และคณะ ที่ทำในห้องปฏิบัติการโดยการเลี้ยงเชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีส่วนผสมของสารสกัดสตีวิโอไซด์ รีบาดีโอไซด์ เอ หรือซูโครส ในปริมาณร้อยละ 1 พบว่า เชื้อในอาหารทั้งสามชนิดสามารถสร้างไบโอฟิล์มได้ แต่ปริมาณไบโอฟิล์มของเชื้อที่เลี้ยงในอาหารที่มีซูโครสมีปริมาณมากกว่าสารอื่นอย่างมีนัยสำคัญ คณะผู้วิจัยนี้ ในทำการศึกษาในอาสาสมัครด้วย โดยให้อาสาสมัครบ้วนปากเป็นเวลา 1 นาที ด้วยสารสกัดสตีวิโอไซด์ หรือ รีบาดีโอไซด์ เอ เปรียบเทียบกับซูโครส แล้ววัดค่าความเป็นกรดต่างในคราบจุลินทรีย์ ณ เวลาที่ 5, 10, 15, 30, 45 และ 60 นาทีหลังบ้วนปาก ซึ่งพบว่ามีเพียงกลุ่มที่บ้วนปากด้วยซูโครสเท่านั้น ที่มีค่าความเป็นกรดต่างในคราบจุลินทรีย์ลดต่ำกว่าค่าความเป็นกรดต่างวิกฤตของผิวเคลือบฟันในช่วง 10-15 นาทีหลังบ้วน⁶²

จากการศึกษาเท่าที่มีในปัจจุบัน สรุปได้ว่า หญ้าหวานจัดเป็นสารให้ความหวานทดแทนน้ำตาลที่ไม่ก่อให้เกิดฟันผุ แต่ก็ยังต้องการการศึกษาในทางคลินิกเพื่อสนับสนุนข้อสรุปนี้⁶³

4.2.2. สารให้ความหวานแทนน้ำตาลสังเคราะห์ที่มีการศึกษาในห้องปฏิบัติการโดยทำการทดสอบผลของสารให้ความหวานแทนน้ำตาลกลุ่มที่ให้ความหวานจัด ซึ่งได้แก่ แอสปาร์แตม แซ็กคาริน อะซีซัลเฟม โฟแทสเซียม และซัยคลาเมต ต่อการเจริญและเมตาบอลิซึมของเชื้อจากคราบจุลินทรีย์ และเชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ โดยพบว่าเชื้อจากคราบจุลินทรีย์ที่นำมาเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีแอสปาร์แตมที่มีความเข้มข้น 2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มีปริมาณเชื้อน้อยกว่าเชื้อที่เลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อที่ปราศจากน้ำตาลอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ เมื่อทดสอบฤทธิ์ฆ่าเชื้อโดยวิธีเวลล์ ดิฟฟิวชัน (well diffusion assay) ต่อเชื้อจากคราบจุลินทรีย์ พบว่า แอสปาร์แตมสามารถฆ่าเชื้อได้ดีที่สุดใน 4 กลุ่มทดลอง แต่เมื่อใช้เชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ กลับพบว่าแอสปาร์แตมมีประสิทธิผลการฆ่าเชื้อเป็นอันดับสองรองจากแซ็กคาริน แต่ผลในการสร้างกรดกลับตรงกันข้าม ซึ่งผู้วิจัยได้วิจารณ์ว่าควรมีการทดลองเพิ่มเติมต่อไป⁶⁴

ในการศึกษาในห้องปฏิบัติการเพื่อวัดความสามารถในการก่อก่อนฟันผุของผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด ซึ่งเป็นการศึกษาเกี่ยวกับการ

การศึกษาที่ได้กล่าวถึงในเรื่องหญ้าหวาน พบว่าแอสปาร์แตมลดค่าความเป็นกรดต่างในคราบจุลินทรีย์ลงได้ต่ำกว่าค่าความเป็นกรดต่างวิกฤตของเคลือบฟันภายใน 32 ชั่วโมงเช่นเดียวกับซูโครส แต่ที่ 104 ชั่วโมง ค่าความเป็นกรดต่างเมื่อมีซูโครสจะลดลงมากที่สุดตามด้วยฟรุคโตส และแอสปาร์แตม ทั้งนี้ไม่พบการละลายแร่ธาตุในผิวเคลือบฟันจากการเติมแอสปาร์แตม เมื่อเทียบกับซูโครส นอกจากนี้ แอสปาร์แตมยังลดการสร้างพอลิแซ็กคาไรด์นอกเซลล์ที่ไม่ละลายน้ำเมื่อเทียบกับซูโครสอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม แอสปาร์แตมไม่ลดมวลชีวภาพของไบโอฟิล์ม ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าผลิตภัณฑ์นี้มีองค์ประกอบของน้ำตาลแลคโตสที่อาจจะมีผลต่อการสร้างไบโอฟิล์มได้อยู่ด้วย⁶⁰

มีการศึกษาผลของแอสปาร์แตมต่อปริมาณเชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ และการเกิดฟันผุในหนูทดลอง โดยหนูทดลองได้รับเชื้อ สเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ และได้รับอาหารที่ผสมแอสปาร์แตมอย่างเดียว แอสปาร์แตมร่วมกับซูโครส หรือซูโครสอย่างเดียวเป็นเวลา 8 สัปดาห์ หลังจากนั้น ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ปริมาณเชื้อและฟันผุ ซึ่งพบว่าในกลุ่มที่ได้รับอาหารผสมแอสปาร์แตมอย่างเดียวมีปริมาณเชื้อน้อยมาก และไม่พบฟันผุ และกลุ่มที่ได้รับอาหารผสมแอสปาร์แตมร่วมกับซูโครส มีฟันผุน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารผสมซูโครสอย่างเดียว แต่ทั้งสองกลุ่มมีปริมาณเชื้อไม่แตกต่างกัน⁶⁵ และผู้วิจัยกลุ่มนี้ทำการทดลองเช่นเดียวกันโดยใช้เชื้อสเตรปโตคอคคัส ซอบรินัส เมื่อวัดผลที่สัปดาห์ที่ 6 และ 12 พบว่าได้ผลในลักษณะเดียวกันทั้งในแง่ปริมาณเชื้อ และการเกิดฟันผุ⁶⁶

จากการศึกษาที่มีในปัจจุบัน สรุปได้ว่าแอสปาร์แตมจัดเป็นสารให้ความหวานทดแทนน้ำตาลที่ไม่ก่อให้เกิดฟันผุ แต่ยังคงต้องการการศึกษาทั้งในห้องปฏิบัติการ และในทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน สำหรับซูคราโลสนั้น จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการเดียวกับที่ศึกษาซอร์บิทอล เพื่อวัดผลของซูโครส กลูโคส ซอร์บิทอล และซูคราโลส ต่อการสร้างไบโอฟิล์มของเชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ พบว่าเมื่อเลี้ยงเชื้อในอาหารที่มีซูคราโลส มวลชีวภาพของไบโอฟิล์มน้อย และไม่เพิ่มขึ้นเลยตลอดการทดสอบเป็นเวลา 96 ชั่วโมง และค่าความเป็นกรดต่างของคราบจุลินทรีย์ที่เกิดจากการเลี้ยงเชื้อในอาหารที่มีซูคราโลส มีค่าประมาณ 7 ตลอด 96 ชั่วโมงของการทดสอบ นอกจากนี้ ยังพบว่าความลึกของรอยโรคในชั้นเคลือบฟันน้อยที่สุดอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่นจากการศึกษานี้ ผู้วิจัยสรุปว่าการใช้ซูคราโลสนำไปสู่การเกิดคราบจุลินทรีย์ที่มีอันตรายต่อการเกิดฟันผุลดลง⁵⁴ นอกจากนี้ มีการศึกษาในหนูทดลองที่มีน้ำตาลน้อย โดยให้อาหารที่ผสมซูโครส ฟรุคโตส ซอร์บิทอล แอสปาร์แตม ซูคราโลส หรือน้ำเปล่า พบว่า

หนูที่ได้รับอาหารผสมซูคราโลสไม่มีฟันผุนิวฟันที่เรียบเลย และพบปริมาณฟันผุในหลุมร่องฟันเท่ากับที่เกิดในกลุ่มที่ได้รับน้ำเปล่า⁶⁷ มีรายงานการศึกษาในอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงในการเกิดฟันผุสูง โดยให้อาสาสมัครบ้วนสารทดสอบ 5 ชนิด ซึ่งได้แก่ ขาไม่หวาน ชาผสมซูคราโลส ชาผสมซูคราโลส และมอลโตเด็กซ์ทริน ชาผสมซูคราโลส มอลโตเด็กซ์ทรินและเด็กซ์โตรส และชาผสมซูโครส เป็นเวลา 1 นาที พบว่าค่าความเป็นกรดต่างในคราบจุลินทรีย์ในอาสาสมัครที่บ้วนชาผสมซูคราโลสอยู่ในระดับกลางตั้งแต่ต้นจนครบ 60 นาทีที่วัด เช่นเดียวกับในอาสาสมัครที่บ้วนด้วยขาไม่หวาน ในขณะที่กลุ่มอื่น มีค่าความเป็นกรดต่างลดต่ำลงในช่วง 5 นาทีแรกแล้วค่อย ๆ กลับคืนสู่ค่าเป็นกลาง⁶⁸ ข้อมูลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าซูคราโลสจัดเป็นสารให้ความหวานทดแทนน้ำตาลที่ไม่ก่อให้เกิดฟันผุ แต่ยังคงต้องการการศึกษาทั้งในห้องปฏิบัติการ และในทางคลินิกเพิ่มเติม

สำหรับแซ็กคาริน ในการศึกษาที่วัดความสามารถในการก่อฟันผุของผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด พบว่าแซ็กคารินทำให้ค่าความเป็นกรดต่างในคราบจุลินทรีย์ลดลงได้ แต่น้อยกว่าซูโครส นอกจากนี้ยังพบว่ามวลชีวภาพของคราบจุลินทรีย์ในกลุ่มที่ได้รับแซ็กคารินน้อยกว่าทุกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือซึ่งเป็นกลุ่มควบคุม และยังพบว่าปริมาณเชื้อที่มีชีวิตในคราบจุลินทรีย์และปริมาณพอลิแซ็กคาไรด์นอกเซลล์ที่ไม่ละลายน้ำในกลุ่มที่ได้แซ็กคารินน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับซูโครสอย่างมีนัยสำคัญ⁶⁰ การศึกษาในหนูทดลองโดยการใส่เชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ สองสายพันธุ์ ในช่องปาก และให้อาหารที่มีส่วนผสมของแซ็กคารินหรือแอสปาร์แตม เปรียบเทียบกับอาหารที่ไม่ผสมสารเหล่านี้ พบว่าหนูที่ได้รับอาหารผสมแซ็กคารินมีปริมาณเชื้อทั้งสองสายพันธุ์ที่แยกได้จากช่องปากน้อยที่สุดในช่วง 14 วันแรก แต่หลังจากนั้นไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม นอกจากนี้พบว่าหนูที่ได้รับอาหารผสมแซ็กคารินมีคาร์บอนของฟันผุน้อยกว่าอีกสองกลุ่มด้วย⁶⁹ นอกจากนี้มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า แซ็กคารินสามารถยับยั้งการผลิตรกรดจากซูโครสของเชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุด เมื่อเทียบกับอะซีซัลเฟม โฟแทสเซียม และซัยคลาเมต⁷⁰ และมีรายงานว่า แซ็กคารินสามารถยับยั้งการนำกลูโคสไปใช้ของเชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ โดยขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้กลูโคส ซึ่งส่งผลต่อการเจริญของเชื้อ และการผลิตรกรดด้วย⁷¹ ผลการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าแซ็กคารินจัดเป็นสารให้ความหวานทดแทนน้ำตาลที่ไม่ก่อให้เกิดฟันผุ ทั้งนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมทั้งในห้องปฏิบัติการ และในทางคลินิก

สำหรับอะซีซัลเฟม โพลีแซ็กคาไรด์ มีการศึกษาในห้องปฏิบัติการ โดยทำการทดสอบผลของสารให้ความหวานแทนน้ำตาลกลุ่มนี้ ให้ความหวานจัด ซึ่งได้แก่ แอสปาร์แตม แซ็กคาริน อะซีซัลเฟม โพลีแซ็กคาไรด์ และซัคคาโลส ต่อการเจริญ และเมตาบอลิซึมของเชื้อ ในคราบจุลินทรีย์ และเชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ พบว่าอะซีซัลเฟม โพลีแซ็กคาไรด์ ไม่มีผลยับยั้งการเจริญของเชื้อ⁶⁴ การศึกษาเกี่ยวกับ อะซีซัลเฟม โพลีแซ็กคาไรด์ ต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ หรือ เชื้อก่อโรคฟันผุอื่น ๆ รวมถึงต่อการเกิดฟันผุมีจำกัด และส่วนใหญ่ เป็นการศึกษามากกว่า 30 ปีที่แล้ว ซึ่งได้ข้อสรุปว่า อะซีซัลเฟม โพลีแซ็กคาไรด์ จัดเป็นสารให้ความหวานแทนน้ำตาลที่ไม่ก่อให้เกิด ฟันผุ อย่างไรก็ตาม ควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

โดยสรุป การศึกษาเกี่ยวกับสารให้ความหวานแทนน้ำตาล ชนิดต่าง ๆ พบว่า ในกลุ่มของน้ำตาลแอลกอฮอล์มีทั้งชนิดที่ทำให้เชื้อ สร้างกรดได้เล็กน้อย (hyposiderogenic sugar alcohol) ซึ่งได้แก่ ซอร์บิทอล และชนิดที่ไม่ก่อให้เกิดฟันผุ (non-cariogenic sugar alcohol) ซึ่งได้แก่ ซิลิทอล และอิริทริทอล โดยซิลิทอลได้รับการศึกษามากที่สุด มีผลการศึกษาระบุให้เห็นว่าซิลิทอลสามารถ ป้องกันฟันผุได้ (anticariogenic) ทั้งในห้องปฏิบัติการและในคลินิก แต่ก็มีหลายงานวิจัยที่ให้ผลแตกต่างกัน จึงยังมีหลักฐานไม่เพียงพอ ในการสนับสนุนให้ใช้ซิลิทอลแทนการใช้ฟลูออไรด์ในการป้องกันฟัน ผุ แต่แนะนำให้ใช้ซิลิทอลร่วมกับวิธีการป้องกันฟันผุวิธีอื่นได้ สำหรับการ ศึกษาเกี่ยวกับอิริทริทอล แสดงให้เห็นว่า อิริทริทอลมีแนวโน้ม ที่จะมีประสิทธิภาพเหนือกว่าซิลิทอล แต่ก็ยังต้องการการศึกษา ในทางคลินิกเพิ่มเติม สำหรับสารให้ความหวานแทนน้ำตาลกลุ่มที่ ให้ความหวานจัดนั้น จากการศึกษาที่มีแสดงให้เห็นว่า สารเหล่านี้ ไม่ก่อให้เกิดฟันผุ แต่ไม่มีหลักฐานชัดเจนในเรื่องการป้องกันฟันผุ

สรุป

ในปัจจุบัน มีการบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาล อย่างแพร่หลาย และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทั้งในรูปแบบของสารทดแทนน้ำตาล และที่ผสมในอาหารและเครื่องดื่ม มีสารให้ความหวานแทนน้ำตาลหลายชนิดที่ได้รับการรับรองจาก องค์การของรัฐบาล มีความปลอดภัยที่จะบริโภคได้ในปริมาณที่ไม่ เกินปริมาณสูงสุดที่กำหนดต่อวัน และอาจมีประโยชน์ในการช่วย ควบคุมน้ำหนักเมื่อใช้แทนการบริโภคน้ำตาลและไม่มีการบริโภค ชดเชย ช่วยให้สามารถลดปริมาณพลังงานที่บริโภคประจำวันได้

แต่ทั้งนี้ การบริโภคสารเหล่านี้เป็นประจำ อาจมีผลต่อ ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคในระยะยาว โดยมีหลักฐานจากการวิจัย ในสัตว์ทดลอง และการศึกษาในมนุษย์แบบสังเกตการณ์หลายการ

ศึกษา รวมทั้งการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการ วิเคราะห์หือภิมานที่แสดงให้เห็นว่า การบริโภคสารให้ความหวาน แทนน้ำตาลที่ไม่ให้พลังงานเป็นประจำในระยะยาว อาจมีความ สัมพันธ์กับการเพิ่มน้ำหนักหรือดัชนีมวลกาย และการเพิ่มความ เสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือด สมอง และโรคสมองเสื่อมได้ ซึ่งความสัมพันธ์เหล่านี้ยังไม่ สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดว่าเป็นความสัมพันธ์เชิงสาเหตุและผลได้ เนื่องจากข้อจำกัดของรูปแบบการศึกษา แต่มีหลักฐานว่า สารเหล่านี้สามารถมีผลต่อกระบวนการทางชีวภาพต่าง ๆ ของร่างกาย รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของกลุ่มจุลินทรีย์ในทางเดินอาหาร

ในขณะที่มีการส่งเสริมการขายอาหารและเครื่องดื่มที่ ผสมสารให้ความหวานแทนน้ำตาลว่า เป็น “อาหารเพื่อสุขภาพ” ซึ่งทำให้ผู้บริโภคเข้าใจว่า การบริโภคอาหารหรือเครื่องดื่มเหล่านี้ จะส่งผลดีต่อสุขภาพ และช่วยลดผลเสียต่อสุขภาพที่เกิดจากการ บริโภคน้ำตาลได้อย่างสมบูรณ์ ดังนั้นการให้คำแนะนำแก่ผู้บริโภค ในการเลือกบริโภคสารให้ความหวานแทนน้ำตาลเป็นประจำใน ระยะยาว เพื่อการควบคุมน้ำหนัก และลดความเสี่ยงของการเกิด โรคต่าง ๆ เหล่านี้ จึงควรคำนึงถึงความเป็นไปได้ของผลเสียต่อ สุขภาพด้วย โดยควรสนับสนุนให้ผู้บริโภคทดแทนเครื่องดื่มผสม น้ำตาลด้วยน้ำดื่มที่ไม่ได้ปรุงรสหวานมากกว่า

อนึ่ง ต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อศึกษาถึงผลของการบริโภค สารให้ความหวานแทนน้ำตาลชนิดต่าง ๆ ในระยะยาวต่อสุขภาพ การเลือกบริโภคอาหาร และกลไกในการทำให้เกิดผลเหล่านั้น ซึ่ง เป็นที่น่าติดตามต่อไป ส่วนผลต่อสุขภาพช่องปาก สารให้ความ หวานแทนน้ำตาลส่วนใหญ่ไม่ก่อให้เกิดฟันผุ และมีหลักฐาน สนับสนุนประสิทธิภาพของการใช้ซิลิทอลในการลดหรือป้องกัน การเกิดฟันผุได้ รวมทั้งเริ่มมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของอิริทริทอล แต่ยังคงแนะนำให้ใช้ร่วมกับวิธีอื่น ๆ เช่น ฟลูออไรด์ การทำความสะอาด โดยการแปรงฟันและใช้ไหมขัดฟันที่ถูกวิธี เพื่อกำจัดการ บจุลินทรีย์ไม่ให้สะสม ซึ่งยังคงเป็นสิ่งที่จะต้องทำเป็นประจำสม่ำเสมอ และควรมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการใช้สารเหล่านี้ ในการลดการก่อโรค หรือป้องกันการเกิดฟันผุในกลุ่มประชากร ต่าง ๆ ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณการสนับสนุนจากเครือข่ายเด็กไทยไม่ กินหวาน สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ และ ทพญ.ปิยะดา ประเสริฐสม สำนักทันตสาธารณสุข กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข และขอขอบคุณ รศ.ทพญ.ดร. วรานุช ชาติพัฒน์

สาขาวิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น พญ.ช่อทิพย์ นาดสุภา พัฒนะศรี อายุรแพทย์โรคต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม รพ.บำรุงราษฎร์ และ รศ.พญ.ดร.นลินี จงวิริยะพันธุ์ สาขาวิชาโภชนวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล สำหรับคำแนะนำที่มีคุณค่ายังต่อการจัดเตรียมบทความนี้

Funding Resource: เครือข่ายเด็กไทยไม่กินหวาน สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.)

เอกสารอ้างอิง

- Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, et al. Nonnutritive sweeteners: Current use and health perspectives: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2012;126(4):509-19.
- Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J. Reshaping the gut microbiota: Impact of low-calorie sweeteners and the link to insulin resistance? *Physiol Behav* 2016;164(Pt B):488-93.
- Sylvetsky AC, Gardner AL, Bauman V, Blau JE, Garraffo HM, Walter PJ, et al. Nonnutritive sweeteners in breast milk. *J Toxicol Environ Health A* 2015;78(16):1029-32.
- Fowler SPG. Low-calorie sweetener use and energy balance: Results from experimental studies in animals, and large-scale prospective studies in humans. *Physiol Behav* 2016;164(Pt B):517-23.
- Millen BE, Abrams S, Adams-Campbell L, Anderson CA, Brenna JT, Campbell WW, et al. The 2015 dietary guidelines advisory committee scientific report: Development and major conclusions. *Adv Nutr* 2016;7(3):438-44.
- Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Carson JA, Despres JP, Hu FB, et al. Low-calorie sweetened beverages and cardiometabolic health: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138(9):e126-e40.
- Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiol Behav* 2015;152(Pt B):450-5.
- Bouter KE, van Raalte DH, Groen AK, Nieuwdorp M. Role of the gut microbiome in the pathogenesis of obesity and obesity-related metabolic dysfunction. *Gastroenterology* 2017;152(7):1671-8.
- Jonsson AL, Backhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2017;14(2):79-87.
- Additional information about high-intensity sweeteners permitted for use in food in the United States [Internet]. United States Food and Drug Administration; 2018 [updated 2018 August 2; cited 2019 June 6]. Available from: <http://www.fda.gov/food/ingredientpackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm397725.htm>
- Ahmed FE, Thomas DB. Assessment of the carcinogenicity of the nonnutritive sweetener cyclamate. *Crit Rev Toxicol* 1992;22(2):81-118.
- Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014;100(3):765-77.
- Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, Higgs S, Lluch A, Ness AR, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes (Lond)* 2016;40(3):381-94.
- Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 2017;189(28):E929-E39.
- Reid AE, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, Mann A, et al. Early exposure to nonnutritive sweeteners and long-term metabolic health: A systematic review. *Pediatrics* 2016;137(3):e20153603.
- Archibald AJ, Dolinsky VW, Azad MB. Early-life exposure to non-nutritive sweeteners and the developmental origins of childhood obesity: Global evidence from human and rodent studies. *Nutrients* 2018;10(2).
- Sylvetsky AC, Rother KI. Nonnutritive sweeteners in weight management and chronic disease: A review. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26(4):635-40.
- Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, 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(5):725-34.
- Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, 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.
- 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(6):1321-7.
- Fagherazzi G, Gusto G, Affret A, Mancini FR, Dow C, Balkau B, et al. Chronic consumption of artificial sweetener in packets or tablets and type 2 diabetes risk: Evidence from the e3n-european prospective investigation into cancer and nutrition study. *Ann Nutr Metab* 2017;70(1):51-8.
- Gardener H, Rundek T, Markert M, Wright CB, Elkind MS, Sacco RL. Diet soft drink consumption is associated with an increased risk of vascular events in the northern Manhattan study. *J Gen Intern Med* 2012;27(9):1120-6.

23. Gardener H, Moon YP, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL. Diet soda and sugar-sweetened soda consumption in relation to incident diabetes in the northern manhattan study. *Curr Dev Nutr* 2018; 2(5):nzy008.
24. Bernstein AM, de Koning L, Flint AJ, Rexrode KM, Willett WC. Soda consumption and the risk of stroke in men and women. *Am J Clin Nutr* 2012;95(5):1190-9.
25. Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, Aparicio HJ, Satizabal CL, Vasani RS, 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.
26. Halldorsson TI, Strom M, Petersen SB, Olsen SF. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: A prospective cohort study in 59,334 danish pregnant women. *Am J Clin Nutr* 2010;92(3):626-33.
27. Englund-Ogge L, Brantsaeter AL, Haugen M, Sengpiel V, Khatibi A, Myhre R, et al. Association between intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and preterm delivery: A large prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2012;96(3):552-9.
28. Azad MB, Sharma AK, de Souza RJ, Dolinsky VW, Becker AB, Mandhane PJ, et al. Association between artificially sweetened beverage consumption during pregnancy and infant body mass index. *JAMA Pediatr* 2016;170(7):662-70.
29. Zhu Y, Olsen SF, Mendola P, Halldorsson TI, Rawal S, Hinkle SN, et al. Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy, and offspring growth through 7 years of age: A prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2017;46(5):1499-508.
30. Appleton KM, Tuorila H, Bertenshaw EJ, de Graaf C, Mela DJ. Sweet taste exposure and the subsequent acceptance and preference for sweet taste in the diet: Systematic review of the published literature. *Am J Clin Nutr* 2018;107(3):405-19.
31. Mennella JA. Ontogeny of taste preferences: Basic biology and implications for health. *Am J Clin Nutr* 2014;99(3):704S-11S.
32. Davidson TL, Sample CH, Swithers SE. An application of pavlovian principles to the problems of obesity and cognitive decline. *Neurobiol Learn Mem* 2014;108:172-84.
33. Saltiel MY, Kuhre RE, Christiansen CB, Eliassen R, Conde-Frieboes KW, Rosenkilde MM, et al. Sweet taste receptor activation in the gut is of limited importance for glucose-stimulated gip-1 and gip secretion. *Nutrients* 2017;9(4)pii:E418.
34. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014;514(7521):181-6.
35. Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: Findings and challenges. *Gut Microbes* 2015;6(2):149-55.
36. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in cd-1 mice. *PLoS One* 2017;12(6):e0178426.
37. Uebanso T, Ohnishi A, Kitayama R, Yoshimoto A, Nakahashi M, Shimohata T, et al. Effects of low-dose non-caloric sweetener consumption on gut microbiota in mice. *Nutrients* 2017;9(6)pii:E560
38. Miyasawa-Hori H, Aizawa S, Takahashi N. Difference in the xylitol sensitivity of acid production among streptococcus mutans strains and the biochemical mechanism. *Oral Microbiol Immunol* 2006;21(4):201-5.
39. Nayak PA, Nayak UA, Khandelwal V. The effect of xylitol on dental caries and oral flora. *Clin Cosmet Invest Dent* 2014;6:89-94.
40. Soderling EM, Hietala-Lenkkeri AM. Xylitol and erythritol decrease adherence of polysaccharide-producing oral streptococci. *Curr Microbiol* 2010;60(1):25-9.
41. Lin HK, Fang CE, Huang MS, Cheng HC, Huang TW, Chang HT, et al. Effect of maternal use of chewing gums containing xylitol on transmission of mutans streptococci in children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Paediatr Dent* 2016;26(1):35-44.
42. Lee SH, Choi BK, Kim YJ. The cariogenic characters of xylitol-resistant and xylitol-sensitive streptococcus mutans in biofilm formation with salivary bacteria. *Arch Oral Biol* 2012;57(6):697-703.
43. Riley P, Moore D, Ahmed F, Sharif MO, Worthington HV. Xylitol-containing products for preventing dental caries in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;26(3):CD010743.
44. Park YN, Jeong SS, Zeng J, Kim SH, Hong SJ, Ohk SH, et al. Anti-cariogenic effects of erythritol on growth and adhesion of streptococcus mutans. *Food Sci Biotechnol* 2014;23(5):1587-91.
45. Saran S, Mukherjee S, Dalal J, Saxena RK. High production of erythritol from candida sorbosivorans sse-24 and its inhibitory effect on biofilm formation of streptococcus mutans. *Bioresour Technol* 2015;198:31-8.
46. de Cock P. Erythritol functional roles in oral-systemic health. *Adv Dent Res* 2018;29(1):104-9.
47. Makinen KK, Saag M, Isotupa KP, Olak J, Nommela R, Soderling E, et al. Similarity of the effects of erythritol and xylitol on some risk factors of dental caries. *Caries Res* 2005;39(3):207-15.
48. Honkala S, Runnel R, Saag M, Olak J, Nommela R, Russak S, et al. Effect of erythritol and xylitol on dental caries prevention in children. *Caries Res* 2014;48(5):482-90.
49. Runnel R, Makinen KK, Honkala S, Olak J, Makinen PL, Nommela R, et al. Effect of three-year consumption of erythritol, xylitol and sorbitol candies on various plaque and salivary caries-related variables. *J Dent* 2013;41(12):1236-44.
50. Hogg SD, Rugg-Gunn AJ. Can the oral flora adapt to sorbitol? *J Dent* 1991;19(5):263-71.
51. Takahashi-Abbe S, Abbe K, Takahashi N, Tamazawa Y, Yamada T. Inhibitory effect of sorbitol on sugar metabolism of strepto-

- coccus mutans in vitro and on acid production in dental plaque in vivo. *Oral Microbiol Immunol* 2001;16(2):94-9.
52. Haukioja A, Soderling E, Tenovou J. Acid production from sugars and sugar alcohols by probiotic lactobacilli and bifidobacteria in vitro. *Caries Res* 2008;42(6):449-53.
53. Mayo JA, Ritchie JR. Acidogenic potential of "sugar-free" cough drops. *Open Dent J* 2009;3:26-30.
54. Durso SC, Vieira LM, Cruz JN, Azevedo CS, Rodrigues PH, Simionato MR. Sucrose substitutes affect the cariogenic potential of streptococcus mutans biofilms. *Caries Res* 2014;48(3):214-22.
55. Wennerholm K, Arends J, Birkhed D, Ruben J, Emilson CG, Dijkman AG. Effect of xylitol and sorbitol in chewing-gums on mutans streptococci, plaque ph and mineral loss of enamel. *Caries Res* 1994;28(1):48-54.
56. Maguire A, Rugg-Gunn AJ, Wright WG. Adaptation of dental plaque to metabolise maltitol compared with other sweeteners. *J Dent* 2000;28(1):51-9.
57. Kalfas S, Svensater G, Birkhed D, Edwardsson S. Sorbitol adaptation of dental plaque in people with low and normal salivary-secretion rates. *J Dent Res* 1990;69(2):442-6.
58. Roberts MW, Wright JT. Nonnutritive, low caloric substitutes for food sugars: Clinical implications for addressing the incidence of dental caries and overweight/obesity. *Int J Dent* 2012;2012:625701.
59. Gamboa F, Chaves M. Antimicrobial potential of extracts from stevia rebaudiana leaves against bacteria of importance in dental caries. *Acta Odontol Latinoam* 2012;25(2):171-5.
60. Giacaman RA, Campos P, Munoz-Sandoval C, Castro RJ. Cariogenic potential of commercial sweeteners in an experimental biofilm caries model on enamel. *Arch Oral Biol* 2013;58(9):1116-22.
61. Das S, Das AK, Murphy RA, Punwani IC, Nasution MP, Kinghorn AD. Evaluation of the cariogenic potential of the intense natural sweeteners stevioside and rebaudioside a. *Caries Res* 1992;26(5):363-6.
62. Brambilla E, Cagetti MG, Ionescu A, Campus G, Lingstrom P. An in vitro and in vivo comparison of the effect of stevia rebaudiana extracts on different caries-related variables: A randomized controlled trial pilot study. *Caries Res* 2014;48(1):19-23.
63. Ferrazzano GF, Cantile T, Alcidi B, Coda M, Ingenito A, Zarrelli A, et al. Is stevia rebaudiana bertonii a non cariogenic sweetener? A review. *Molecules* 2015;26(21):E38.
64. Grenby TH, Saldanha MG. Studies of the inhibitory action of intense sweeteners on oral microorganisms relating to dental health. *Caries Res* 1986;20(1):7-16.
65. Das S, Das AK, Murphy RA, Worawongvasu R. Aspartame and dental caries in the rat. *Pediatr Dent* 1991;13(4):217-20.
66. Das S, Das AK, Murphy RA, Warty S. Cariostatic effect of aspartame in rats. *Caries Res* 1997;31(1):78-83.
67. Bowen WH, Pearson SK, Falany JL. Influence of sweetening agents in solution on dental caries in desalivated rats. *Arch Oral Biol* 1990;35(10):839-44.
68. Meyerowitz C, Syrrakou EP, Raubertas RF. Effect of sucralose--alone or bulked with maltodextrin and/or dextrose--on plaque ph in humans. *Caries Res* 1996;30(6):439-44.
69. Tanzer JM, Slee AM. Saccharin inhibits tooth decay in laboratory models. *J Am Dent Assoc* 1983;106(3):331-3.
70. Ziesenitz SC, Siebert G. Nonnutritive sweeteners as inhibitors of acid formation by oral microorganisms. *Caries Res* 1986;20(6):498-502.
71. Brown AT, Best GM. A proposed mechanism for the effects of saccharin on glucose metabolism by streptococcus mutans. *Caries Res* 1986;20(5):406-18.