

UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS – UNISINOS
UNIDADE ACADÊMICA DE EDUCAÇÃO CONTINUADA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

GABRIELA SORANÇO SALAZAR

ADOÇANTES NÃO CALÓRICOS:
INFLUÊNCIA NA SACIEDADE E NO GANHO DE PESO

SÃO LEOPOLDO
2013

GABRIELA SORANÇO SALAZAR

ADOÇANTES NÃO CALÓRICOS:
INFLUÊNCIA NA SACIEDADE E NO GANHO DE PESO

Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Nutrição Clínica, pelo Curso de Especialização em Nutrição Clínica da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

SÃO LEOPOLDO

2013

ADOÇANTES NÃO CALÓRICOS: INFLUÊNCIA NA SACIEDADE E NO GANHO DE PESO

RESUMO

Mudanças nos padrões alimentares estão diretamente correlacionadas com o aumento da incidência de obesidade. Nos últimos anos têm crescido a oferta e o consumo de alimentos com baixo teor de energia, acrescidos de adoçantes dietéticos como forma de controle do peso corporal. Acredita-se que o uso de produtos *diets* ou a substituição da sacarose por estes adoçantes, por indivíduos não diabéticos, auxiliaria na redução de peso por reduzir o valor energético mantendo o sabor doce dos alimentos. No entanto, não há consenso nas evidências a respeito da eficiência destes produtos em promover a perda e/ou manutenção do peso corporal. Estudos sugerem que o uso de adoçantes não calóricos poderia gerar compensação ou aumento da ingestão energética, além de reduzir o metabolismo basal e aumentar a adiposidade. Deste modo, esta revisão tem por objetivo esclarecer a influência dos adoçantes não calóricos nos mecanismos relacionados à saciedade, metabolismo energético e o seu impacto no ganho de peso a longo prazo.

Unitermos: adoçantes dietéticos, ganho de peso, metabolismo energético, resposta de saciedade.

NON-CALORIC SWEETENER: INFLUENCE ON SATIETY AND WEIGHT GAIN

SUMMARY

Changes in dietary patterns are directly correlated with increased incidence of obesity. Recent years have grown to supply and consumption of foods with low energy, plus artificial sweeteners as a way to control weight. It is believed that the use of products diets or replacement of sucrose by these sweeteners, for nondiabetic individuals, help in weight reduction by reducing the energy keeping the sweet taste of foods. However, there is no consensus on the evidence about the effectiveness of these products promote the loss and/or maintenance of body weight. Studies suggest that the use of non-caloric sweeteners could generate compensation or increased energy intake, and reduce the basal metabolism and increase adiposity. Thus, this review aims to clarify the influence of non-caloric sweeteners in the mechanisms related to satiety, energy metabolism and in the long-term these impacts on weight gain.

Keywords: Dietetic sweeteners, weight gain, energy metabolism, satiety response.

Introdução

Nos últimos 30 anos, a incidência de sobrepeso e obesidade tem aumentado drasticamente. Entre as diversas mudanças no comportamento alimentar relacionadas historicamente ao curso da obesidade, a introdução em larga escala de adoçantes não calóricos tem sido foco de preocupação. Estas substâncias são consumidas principalmente na forma de refrescos *diets*¹⁻⁷ e são encontradas em uma variedade de alimentos com propósito de reduzir a ingestão calórica na tentativa de auxiliar no tratamento da obesidade. Estudos experimentais e epidemiológicos demonstram que pode haver uma associação positiva entre o uso destes adoçantes e o aumento da prevalência de obesidade. Por este motivo o uso de adoçantes artificiais passou a ser questionado em relação aos possíveis efeitos como indutor de ganho de peso.¹⁻³

O uso racional destas substâncias tem sido baseado na redução do valor energético da dieta. Seu efeito esperado é manter o sabor doce dos alimentos sem adicionar calorias. No entanto, os adoçantes apresentam efeitos distintos sobre o apetite. O mecanismo de controle da fome e da saciedade dependem da natureza e da densidade dos nutrientes consumidos simultaneamente.^{3,8}

Na natureza, o sabor doce é conhecido como estímulo orosensório preditor de consequências calóricas. Este estímulo é incitado precocemente, desde o primeiro contato com o leite materno. Portanto, alimentos naturalmente adoçados são normalmente preceptores de maior densidade calórica do que aqueles menos doces.^{4,9,10}

A presente revisão tem por objetivo abordar a questão do potencial ganho de peso associado aos adoçantes não calóricos ou de baixas calorias. Foram revisados estudos onde estão envolvidos os possíveis mecanismos associados ao ganho de peso. Os descritores adoçantes dietéticos, ganho de peso, metabolismo energético, resposta de saciedade, diabetes, e indicadores cardiometabólicos, foram utilizados de forma isolada ou combinada, nas bases de dados do Pubmed, Lilacs, Scielo e Bireme e o presente estudo foi realizado com a revisão de 77 artigos.

Adoçantes Dietéticos: Conceitos, Definições e Classificação

Os adoçantes dietéticos são produtos considerados “Alimentos para Fins Especiais” e têm como finalidade atender às necessidades de dietas com restrição de sacarose, glicose (dextrose) ou frutose.¹¹

Estes adoçantes podem ser classificados como naturais ou artificiais (produzidos sinteticamente), ou ainda quanto ao conteúdo energético (**Tabela 1**). Outra classificação importante é quanto ao fornecimento ou não de calorias. Os adoçantes não calóricos não fornecem calorias (ou calorias insignificantes no caso do aspartame), e devido à capacidade de adoçar com pouco volume também são chamados de adoçantes de alta intensidade. Os adoçantes calóricos fornecem energia e textura aos alimentos, geralmente contêm valor calórico semelhante ao açúcar (sacarose) e são utilizados em quantidades maiores em relação aos não calóricos.⁶

Tabela 1: Classificação dos adoçantes dietéticos

	Não-calóricos	Calóricos
Artificiais	Sacarina Ciclamato [†] Acessulfame-k Sucralose Neotame Aspartame	Maltitol Lactitol Isomaltitol
Naturais	Stévia [#]	Xilitol Sorbitol Eritritol Manitol

[†]: Comercialização não aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*).

[#]: Comercialização aprovada pelo FDA, mas não como adoçante não calórico.

Sabor doce e estimulação da Fase Cefálica

Estímulos orosensórios, como paladar, gosto e textura do alimento, estão fortemente associados à ingestão alimentar. Estudos experimentais verificaram associação destes estímulos e a consequente ingestão de alimentos.¹²⁻¹⁴

Substâncias com sabor doce têm sido identificadas como fortes iniciadores de reflexos pré-ingestivos da fase cefálica.¹⁵⁻¹⁸ Os reflexos da fase

cefálica preparam e antecipam o trato gastrointestinal para a chegada de nutrientes, aumentando a eficiência na utilização desses nutrientes e minimizando alterações na homeostase, visando o balanço energético positivo.¹⁹⁻²¹ Pequenas mudanças na evocação destas respostas podem alterar a eficiência na utilização de energia, e levar a um aumento significativo da ingestão alimentar com ganho de peso corporal em longo prazo.^{22,23}

A **Figura 1** mostra esquematicamente uma rede de interações entre fatores psíquico-fisiológicos que controlam a ingestão alimentar.

Resistência à insulina hipotalâmica e fase cefálica

Indivíduos obesos por sua vez, parecem ter uma resposta cefálica atenuada quando comparados aos controles não obesos em resposta ao um teste de refeição.²⁴

Pode ser que a magnitude da resposta térmica dos alimentos seja mediada pela liberação de insulina.²⁵ Na sustentação desta possibilidade Storlien e Bruce (1989) propuseram que falhas nas respostas da fase cefálica eventualmente levem a um aumento da hiperglicemia pós-prandial e diminuição da termogênese. A hiperglicemia persistente leva à resistência insulínica (pois a insulina não disponibiliza a glicose de forma eficaz). A redução da termogênese pós-prandial conduz ao ganho de peso baseado na redução do gasto energético.^{1,3,27} A insulina de fase cefálica diminui a termogênese pós-prandial e pode ter um papel na gênese da obesidade.^{28,29} Teff e cols. (1993) verificaram uma associação entre a glicemia de jejum elevada e a insulinemia com respostas atenuadas da insulina de fase cefálica em obesos.

Além disso, a ingestão de carboidratos, como a sacarose, estimula a secreção de uma série de hormônios gastrintestinais: amilina^{31,32}, incretinas, *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP)^{33,34} e insulina.³⁵ Todos estes hormônios têm mostrado sinais de saciedade,³⁶⁻³⁹ com exceção do GIP.⁴⁰

Influência dos Adoçantes Não calóricos na Saciedade

A ingestão de alimentos com maior poder de saciedade pode favorecer o controle da ingestão calórica por não determinar o aumento da sensação de fome entre os intervalos prandiais. Deste modo, pode contribuir para o melhor gerenciamento do peso corporal em longo prazo.⁴¹ Ao passo que alimentos hipocalóricos, acrescidos de adoçantes não calóricos, podem induzir à ativação de mecanismos centrais relacionados ao aumento da fome e à diminuição da taxa metabólica basal.⁴²

Mesmo antes do contato do alimento com a cavidade oral, sinais fisiológicos são gerados pelo olfato e pela visão. Tais eventos constituem a fase cefálica do apetite, que se traduz em respostas geradas a partir do trato gastrointestinal, antecipando desta forma, o processo alimentar. Sinais pré-ingestivos fornecem um *feedback* positivo, enquanto que estímulos pós-ingestivos provenientes do estômago e do intestino delgado, produzem *feedback* negativo. Deste modo, os fatores pós-ingestivos parecem desempenhar papel fundamental na saciedade através da secreção de peptídeos em resposta aos diferentes alimentos ingeridos.⁴³

Tanto a composição como a estrutura físico-química dos alimentos afeta a liberação de peptídeos gastrintestinais de diversas maneiras. Muitos destes também estão envolvidos na inibição da motilidade gastrointestinal, especialmente os peptídeos grelina, colecistoquinina (CCK), peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e peptídeo YY (PYY).⁴⁴

Assim, o alimento ingerido evoca saciedade especialmente através de processos mecânicos (estimulação de terminações nervosas) e de liberações de peptídeos mediados pelos efeitos químicos dos alimentos, originados no trato gastrointestinal.^{43,44}

Recentemente, Steinert e cols. (2011) evidenciaram que as soluções com mesmo teor de doçura contendo glicose, frutose ou adoçantes não calóricos têm efeitos diferentes sobre a secreção de peptídeos intestinais. Foi demonstrado que apenas a glicose estimulou potencialmente a secreção de GLP-1e PYY e diminuiu a secreção de grelina. A frutose foi muito menos eficaz, enquanto que os adoçantes não calóricos não apresentaram efeito

algum. Sugerindo assim, que a falha dos adoçantes não calóricos na liberação de peptídeos poderia resultar em menor saciedade e ingestão calórica aumentada.

Em outro estudo experimental, Swithers e Davidson (2008), avaliaram o impacto do sabor doce *versus* o efeito calórico, no qual o sabor doce apresentava como resposta a diminuição ou o aumento da ingestão calórica (preditivo ou não). Os resultados demonstraram que os ratos que receberam o sabor doce não calórico (sacarina, não preditivo de calorias), em relação sabor doce calórico (glicose, preditivo de calorias), apresentaram maior ganho de peso, maior ingestão calórica total, maior aumento de adiposidade, e um prejuízo na habilidade de compensar o conteúdo calórico de um novo alimento doce, com ingestão menor na refeição subsequente. O uso da sacarina promoveu também um pequeno aumento na temperatura corporal central seguida do consumo de um novo alimento doce de alta densidade calórica, quando comparados com aqueles onde o sabor doce (glicose) era capaz de prever um aumento calórico. A conclusão do estudo deste grupo foi que o consumo de adoçantes não calóricos poderia induzir o ganho de peso e a adiposidade por alterar os mecanismos de regulação da saciedade e da homeostase energética.⁴⁶⁻⁴⁸ Desta forma a ingestão de substâncias doces não calóricas poderia levar a um balanço energético positivo através de um aumento da ingestão alimentar ou a uma redução no gasto energético.³

Em outro estudo, também experimental, Feijó e col. (2013) compararam o efeito da sacarina, aspartame e sacarose no ganho de peso corporal e na ingestão calórica de ratos. Os resultados mostraram que a adição de qualquer adoçante, como a sacarina ou o aspartame ao iogurte, resultou em ganho de peso em relação ao aumento da adição de sacarose. No entanto, a ingestão calórica total foi semelhante entre os grupos. Os autores concluíram que o maior ganho de peso foi promovido pela utilização de sacarina ou aspartame, em comparação à sacarose, e este aumento de peso foi relacionado com a ingestão calórica. Provavelmente, associado a uma diminuição no gasto de energia e ao aumento da retenção de fluidos.

Outros estudos experimentais também mostraram uma correlação positiva entre o uso de adoçantes não calóricos, o ganho de peso corporal e o aumento da ingestão alimentar, enfraquecendo a relação preditiva entre o sabor doce e as consequências da ingestão calórica.⁵⁰⁻⁵²

Efeito da Densidade Energética na Saciedade

A concentração de glicose tem um papel importante no controle do apetite, e diversos tipos de açúcares têm sido investigados por seus efeitos sobre a saciedade.⁵³ Mudanças agudas nas concentrações de glicose plasmática são associadas às variações recíprocas nas sensações do apetite e na ingestão de alimentos.^{23,54-56}

A glicose atua como biomarcador de saciedade principalmente devido à sua regulação metabólica, estoque limitado e por ser substrato energético fundamental para o sistema nervoso central. Em resposta à elevação dos níveis glicêmicos, receptores hipotalâmicos enviam sinais para o centro da saciedade, inibindo a ingestão alimentar. Por outro lado, quando a glicemia está baixa, o centro da fome é ativado, induzindo à ingestão alimentar.⁵⁷

A densidade energética dos alimentos, ao contrário de seu teor em açúcar e gordura, é considerada um fator importante na regulação do consumo de energia.⁵⁸ O consumo superior a 50g de sacarose, 20 a 60 minutos antes de uma refeição, resulta na redução do consumo alimentar na refeição seguinte,^{59,60} sugerindo que o centro regulador do apetite responde ao conteúdo energético do açúcar. Substituindo-se o açúcar por adoçante não calórico o centro regulador não responde com abstenção energética,^{61,62,63} havendo compensação calórica, principalmente por alimentos ricos em lipídios.^{4,62}

Adoçantes não calóricos e regulação da termogênese e do consumo energético

A ingestão de alimentos também evoca uma resposta termogênica reflexa,^{64,65} e esta forma de produção de calor pode ser mediada por estímulos

pré-absortivos (orosensórios). Em humanos e em cães, quando o alimento é provado, mas não ingerido, a resposta térmica pode exceder a produzida pela refeição normal.^{66,67} Em contraste, quando os nutrientes passam por uma via secundária à cavidade orofaríngea (gavagem ou sonda), a resposta termogênica desencadeada pela fase cefálica não é observada ou está muito enfraquecida quando comparada com aquela produzida pela ingestão normal.⁶⁸ Deste modo, o aumento pré-absortivo na temperatura corporal pode indicar a evocação de respostas condicionadas da fase cefálica que antecipam e promovem o aumento da utilização de calorias através do aumento da absorção de nutrientes.^{66,68}

A evocação destas respostas depende do sabor doce em predizer estas consequências calóricas e nutritivas pós-absortivas. Portanto, as interferências que interrompam ou degradem a relação entre o sabor doce e o conteúdo calórico também podem interferir na habilidade de evocar respostas térmicas e outras respostas de fase cefálica. Esta interferência pode levar a uma redução na utilização energética, e em última instância, a um aumento no ganho de peso.¹⁻³

Portanto, a degradação da relação preditiva entre o sabor doce sem calorias pode levar ao excesso de ingestão alimentar e ao ganho de peso, resultantes de alterações fisiológicas que diminuem o gasto energético e que estão associados à degradação da resposta térmica.^{1,3}

Estudos Epidemiológicos Relacionando o Consumo de Adoçantes Não calóricos e Obesidade

Nos últimos anos tem crescido a oferta e o consumo de alimentos com baixo teor de energia, acrescidos de adoçantes não calóricos, como forma de controle do peso corporal. Alguns estudos mostram, contudo, que o consumo de adoçantes não está necessariamente associado à perda ponderal.⁶⁹

Stellman e Gafinkel (1986) avaliaram, durante um ano, a mudança de peso em mais de 78 mil mulheres com idades entre 50 e 69 anos, e verificaram que as usuárias de aspartame foram significativamente mais propensas a

ganhar peso, independentemente do peso inicial. A diferença média de ganho ou perda de peso entre os grupos variou em torno de 2 Kg.

Em um estudo observacional, Fowler e cols. (2008) verificaram que o consumo de bebidas *diets* superior a 21 doses por semana em indivíduos eutróficos ou com sobrepeso esteve associado ao dobro do risco de desenvolver obesidade ao longo de 7 a 8 anos de uso, quando comparados aos não usuários de produtos *diets*.

Blum e cols. (2005) em uma coorte, acompanharam 166 crianças por 2 anos. Foi aplicado um recordatório alimentar de 24 h para avaliar a ingestão calórica total e o consumo de bebidas (leite, suco, refrigerante dietético e refrigerante adoçado com açúcar). Os indivíduos do estudo foram pesados no início e no final da pesquisa. Os resultados demonstraram que os jovens com peso normal e com sobrepeso diminuíram a ingestão de leite e a ingestão calórica total à medida que o consumo de refrigerante dietético aumentou ao longo dos 2 anos. Àqueles que ganharam peso tiveram um aumento significativo no consumo de refrigerantes dietéticos ($p < 0,001$), enquanto os jovens que perderam peso não demonstraram mudanças nos padrões de consumo de bebidas durante o período da pesquisa. Houve alteração na ingestão calórica total entre os grupos, de modo que os jovens que diminuíram de peso apresentaram um aumento na ingestão calórica total e os indivíduos com sobrepeso que ganharam peso demonstraram uma diminuição na ingestão calórica total desde o início da pesquisa até o final. Como a subnotificação por jovens com sobrepeso é bem conhecida, os resultados finais quando se trata do registro alimentar podem ter ficado comprometidos.

Estudos prospectivos (**tabela 2**) também têm sugerido uma ligação entre os indivíduos que consomem alimentos (tais como refrigerantes *diets*) fabricados com adoçantes não calóricos e aumento do risco de obesidade, síndrome metabólica e aumento da pressão arterial^{1,71,73-77} como observado no estudo de Dhingra e cols. (2007), que relacionou a incidência da síndrome metabólica e seus componentes para o consumo de refrigerantes em participantes do *Framingham Heart Study*. Este estudo que contou com 6 mil indivíduos observados durante 4 anos, mostrou uma prevalência

significativamente maior de síndrome metabólica em adultos de meia-idade que consumiram doses ≥ 1 refrigerante por dia. Além disso, o consumo de refrigerante por dia foi associado com uma incidência mais elevada de cada componente da síndrome metabólica.

Tabela 2: Estudos prospectivos e consumo de adoçantes não calóricos

<i>Estudo</i>	<i>n</i>	<i>ANCs</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Desfecho</i>	<i>Resultado</i>
Colditz et al., 1990	31.940 mulheres	Sacarina	8 anos	Ganho de peso	0,37 \pm 1,5kg/ano (não usuárias) vs. 0,57 \pm 2,5kg/ano (usuárias), p<0,05
Lutsey, Steffen e Stevens, 2008	9.514	Refrigerantes diets	9 anos	Síndrome metabólica (SM)	HR=1,2 (IC 95%: 1,11 – 1,29), p<0,001
Berkey et al., 2004	10.000 crianças (9 à 14 anos)	Refrigerantes diets	1 ano	Aumento do IMC	Aumento de peso: ≥ 2 doses/dia (meninos: + 0,14, p=0,01, meninas: 0,10, p=0,046)

Conclusão

Embora haja evidências crescentes de associação entre adoçantes não calóricos e ganho de peso corporal em estudos epidemiológicos e experimentais, não há, até o momento, estudos longitudinais que sustentem uma relação causa-efeito entre ambos em seres humanos. Os estudos disponíveis até o momento não são suficientes para uma recomendação contra o uso destas substâncias no tratamento da obesidade. Entretanto, como a

causa do excesso de peso é multifatorial, o uso destes adoçantes deve ser incorporado a uma estratégia complexa e multidisciplinar para prevenção e tratamento da obesidade.

Referências

1. Swithers SE, Martin AA, Davidson TL. High-intensity sweeteners and energy balance. *Physiol Behav* 2010;100:55-62.
2. Swithers SE, Baker CR, Davidson TL. General and persistent effects of high-intensity sweeteners on body weight gain and caloric compensation in rats. *Behav Neurosci* 2009;123:772-80.
3. Swithers SE, Davidson TL. A role for sweet taste: calorie predictive relations in energy regulation by rats. *Behav Neurosci* 2008;122:161-73.
4. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1-14.
5. Association AD. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc* 2004;104:255-75.
6. ADA. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc* 2004;104:255-75.
7. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev* 2001;2:239-54.
8. Swithers SE, Doerflinger A, Davidson TL. Consistent relationships between sensory properties of savory snack foods and calories influence food intake in rats. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1685-92.
9. Davidson TL, Swithers SE. Food viscosity influences caloric intake compensation and body weight in rats. *Obes Res* 2005;13:537-44.
10. Davidson TL, Swithers SE. A Pavlovian approach to the problem of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:933-5.
11. MS/SVS. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. In. Portaria nº 29, de 13 de janeiro de 1998.
12. Welzl H, D'Adamo P, Lipp HP. Conditioned taste aversion as a learning and memory paradigm. *Behav Brain Res* 2001;125:205-13.
13. Sclafani A. Learned controls of ingestive behaviour. *Appetite* 1997;29:153-8.
14. Sclafani A. Post-ingestive positive controls of ingestive behavior. *Appetite* 2001;36:79-83.
15. Teff KL, Devine J, Engelman K. Sweet taste: effect on cephalic phase insulin release in men. *Physiol Behav* 1995;57:1089-95.
16. Tordoff MG. How do non-nutritive sweeteners increase food intake? *Appetite* 1988;11 Suppl 1:5-11.
17. Bruce DG, Storlien LH, Furler SM, Chisholm DJ. Cephalic phase metabolic responses in normal weight adults. *Metabolism* 1987;36:721-5.
18. Berthoud HR, Trimble ER, Siegel EG, Bereiter DA, Jeanrenaud B. Cephalic-phase insulin secretion in normal and pancreatic islet-transplanted rats. *Am J Physiol* 1980;238:E336-40.
19. Teff K. Nutritional implications of the cephalic-phase reflexes: endocrine responses. *Appetite* 2000;34:206-13.
20. Mattes RD. Physiologic responses to sensory stimulation by food: nutritional implications. *J Am Diet Assoc* 1997;97:406-13.

21. Powley TL, Berthoud HR. Diet and cephalic phase insulin responses. *Am J Clin Nutr* 1985;42:991-1002.
22. Cooling J, Blundell JE. Lean male high- and low-fat phenotypes--different routes for achieving energy balance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1561-6.
23. MAYER J. Regulation of energy intake and the body weight: the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 1955;63:15-43.
24. Hashkes PJ, Gartside PS, Blondheim SH. Effect of food palatability on early (cephalic) phase of diet-induced thermogenesis in nonobese and obese man. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:608-13.
25. Laville M, Cornu C, Normand S, Mithieux G, Beylot M, Riou JP. Decreased glucose-induced thermogenesis at the onset of obesity. *Am J Clin Nutr* 1993;57:851-6.
26. Storlien LH, Bruce DG. Mind over metabolism: the cephalic phase in relation to non-insulin-dependent diabetes and obesity. *Biol Psychol* 1989;28:3-23.
27. Watanabe T, Nomura M, Nakayasu K, Kawano T, Ito S, Nakaya Y. Relationships between thermic effect of food, insulin resistance and autonomic nervous activity. *J Med Invest* 2006;53:153-8.
28. Calles-Escandon J, Robbins DC. Loss of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. *Diabetes* 1987;36:1167-72.
29. Teff KL. How neural mediation of anticipatory and compensatory insulin release helps us tolerate food. *Physiol Behav* 2011; 103(1): 44–50.
30. Teff KL, Mattes RD, Engelman K, Mattern J. Cephalic-phase insulin in obese and normal-weight men: relation to postprandial insulin. *Metabolism* 1993;42:1600-8.
31. van Hulst KL, Nieuwenhuis MG, Höppener JW, Lips CJ, Blankenstein MA. Lack of islet amyloid polypeptide/amylin-immunoreactivity in urine collected from healthy volunteers after ingestion of a carbohydrate-rich meal. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:177-9.
32. Mitsukawa T, Takemura J, Asai J, et al. Islet amyloid polypeptide response to glucose, insulin, and somatostatin analogue administration. *Diabetes* 1990;39:639-42.
33. Burcelin R. The incretins: a link between nutrients and well-being. *Br J Nutr* 2005;93 Suppl 1:S147-56.
34. Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, et al. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. *J Clin Invest* 1996;97:92-103.
35. Lavin JH, Wittert GA, Andrews J, et al. Interaction of insulin, glucagon-like peptide 1, gastric inhibitory polypeptide, and appetite in response to intraduodenal carbohydrate. *Am J Clin Nutr* 1998;68:591-8.
36. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4382-9.
37. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgård Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in

meal-induced satiety--effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1206-14.

38. Turtton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996;379:69-72.

39. Tempel DL, Leibowitz SF. Adrenal steroid receptors: interactions with brain neuropeptide systems in relation to nutrient intake and metabolism. *J Neuroendocrinol* 1994;6:479-501.

40. Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology* 2005;128:175-91.

41. Holt SH, Miller JB. Increase insulin response to ingested foods are associated with lessened satiety. *Appetite* 1995; 24:43-54.

42. Rogers PJ. Eating habits and appetite control: a psychobiological perspective. *Proc Nutr Soc* 1999;58:59-67.

43. Dye L, Blundell J. Functional foods: psychological and behavioural functions. *BR J Nutr* 2002; 88(2):187-211.

44. Juvonen KR, Purhonen AK, Karhunen LJ, Herzig KH, Poutanen KS. Regulation of food intake by gastrointestinal peptides. *Duodecim* 2009; 125:2067-74.

45. Steinert RE, Frey F, Topfer A, Drewe J, Beglinger C. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *BR J Nutr* 2011; 105:1320-8.

46. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007;117:13-23.

47. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* 2006;444:854-9.

48. Seeley RJ, York DA. Fuel sensing and the central nervous system (CNS): implications for the regulation of energy balance and the treatment for obesity. *Obes Rev* 2005;6:259-65.

49. Feijó FM, Ballard CR, Foletto KC, Batista BAM, Neves AM, Ribeiro MFM, Bertoluci MC. Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. *Appetite* 2013; 60:203-207.

50. Davidson TL, Martin AA, Clark K, Swithers SE. Intake of high-intensity sweeteners alters the ability of sweet taste to signal caloric consequence: Implications for the learned control of energy and body weight regulation. *Q J Exp Psychol* 2011; 64(7):1430-41.

51. Polyák E, Gombos K, Hajnal B, Müller KB, Szabó SZ, et al. Effects of artificial sweeteners on body weight, food and drink intake. *Acta Physiol Hung* 2010; 97(4):401-7.

52. Pierce WD, Heth CD, Owczarczyk JC, Russel JC, Proctor SD. Overeating by young obesity-prone and lean rats caused by tastes associated with low energy foods. *Obesity* 2007; 15(8):1969-79

53. Saris WH. Sugars, energy metabolism, and body weight control. *Am J Clin Nutr* 2003;78:850S-7S.

54. de Graaf C, Blom WA, Smeets PA, Stafleu A, Hendriks HF. Biomarkers of satiation and satiety. *Am J Clin Nutr* 2004;79:946-61.

55. Andrews JM, Rayner CK, Doran S, Hebbard GS, Horowitz M. Physiological changes in blood glucose affect appetite and pyloric motility during intraduodenal lipid infusion. *Am J Physiol* 1998;275:G797-804.
56. Raben A, Holst JJ, Christensen NJ, Astrup A. Determinants of postprandial appetite sensations: macronutrient intake and glucose metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:161-9.
57. Stubbs RJ. Peripheral signals affecting food intake. *Nutrition* 1999;15:614-25.
58. Rolls BJ, Bell EA, Thorwart ML. Water incorporated into a food but not served with a food decreases energy intake in lean women. *Am J Clin Nutr* 1999;70:448-55.
59. Woodend DM, Anderson GH. Effect of sucrose and safflower oil preloads on short term appetite and food intake of young men. *Appetite* 2001;37:185-95.
60. Lavin JH, French SJ, Read NW. The effect of sucrose- and aspartame-sweetened drinks on energy intake, hunger and food choice of female, moderately restrained eaters. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:37-42.
61. Rogers PJ, Blundell JE. Evaluation of the influence of intense sweeteners on the short-term control of appetite and caloric intake: a psychobiological approach. *In* Grenby TH. *Progress in Sweeteners*. London: Elsevier Applied Science; 1989.
62. Blundell JE, Green SM. Effect of sucrose and sweeteners on appetite and energy intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20 Suppl 2:S12-7.
63. Anderson GH, Woodend D. Consumption of sugars and the regulation of short-term satiety and food intake. *Am J Clin Nutr* 2003;78:843S-9S.
64. Tappy L. Thermic effect of food and sympathetic nervous system activity in humans. *Reprod Nutr Dev* 1996;36:391-7.
65. Jequier E. Thermogenic responses induced by nutrients in man: their importance in energy balance regulation. *Experientia Suppl* 1983;44:26-44.
66. LeBlanc J, Cabanac M. Cephalic postprandial thermogenesis in human subjects. *Physiol Behav* 1989;46:479-82.
67. Diamond P, Brondel L, LeBlanc J. Palatability and postprandial thermogenesis in dogs. *Am J Physiol* 1985;248:E75-9.
68. LeBlanc J, Cabanac M, Samson P. Reduced postprandial heat production with gavage as compared with meal feeding in human subjects. *Am J Physiol* 1984;246:E95-101.
69. Arsenault JE, Cline AD. Nutrient intakes and characteristics of normal weight, female military personnel consuming foods reduced in fat or energy content. *Appetite* 2000;34:227-33.
70. Stellman SD, Garfinkel L. Artificial sweetener use and one-year weight change among women. *Prev Med* 1986;15:195-202.
71. Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1894-900.
72. Blum JW, Jacobsen DJ, Donnelly JE. Beverage consumption patterns in elementary school aged children across a two-year period. *J Am Coll Nutr* 2005;24(2):93-8.

73. Nettleton JA, Polak JF, Tracy R, Burke GL, Jacobs DR. Dietary patterns and incident cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2009;90:647-54.
74. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 2008;117:754-61.
75. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007;116:480-8.
76. Berkey CS, Rockett HR, Field AE, et al. Sugar-added beverages and adolescent weight change. *Obes Res* 2004;12(5):778–88.
77. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, London SJ, Segal MR, Speizer FE. Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:1100-5.

Figura 1

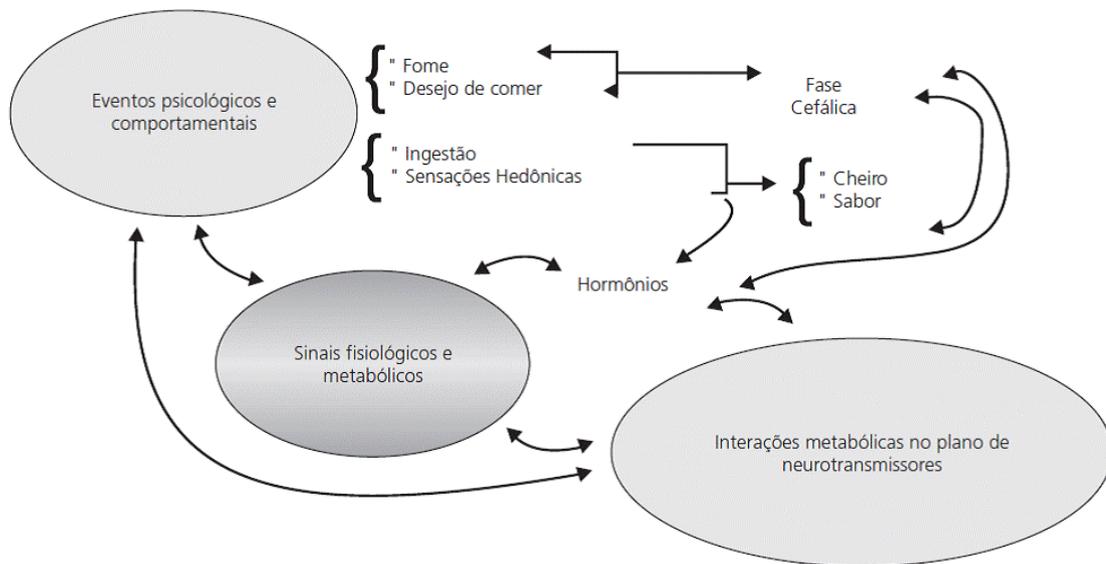


Figura 1. Rede de interações de um sistema psíquico-fisiológico (Mourão, 2009).