

Aktuelle, evidente Forschungsergebnisse zu den Auswirkungen des Zuckerkonsums auf nichtübertragbaren Krankheiten (NCDs)

PD Dr. med. Bettina Wölnerhanssen, Basel ^{a b}

Die folgenden Ausführungen beschreiben ausführlich aktuelle, evidente Forschungsergebnisse zu Zucker und deren Auswirkung auf die Gesundheit. Die Arbeiten sind Ergebnis einer zielgerichteten Literaturrecherche und geben einen kritischen Überblick über das derzeit vorhandene Wissen.

In der Schweiz leiden heute 2.2 Mio. Menschen an nichtübertragbaren Krankheiten (NCDs), wie Adipositas, Diabetes Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen (BAG). Das Risiko an diesen NCDs zu erkranken, kann mit einer gesunden Ernährung reduziert werden. Bei gewissen NCDs kann eine gesunde Ernährung den Verlauf günstig beeinflussen. Zu einer gesunden Ernährung zählt eine möglichst geringe Menge an freiem Zucker nebst einem vielseitigen Angebot an frisch zubereiteten, wenig verarbeiteten Lebensmitteln mit einer hohen Qualität der Ausgangsprodukte.

Ein überhöhter Zuckerkonsum – insbesondere deutlich zu beobachten beim Konsum von zuckerhaltigen Getränken – kann gemäss einer Fülle von epidemiologischen Untersuchungen und klinischen Interventionsstudien mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden. Darunter befinden sich Adipositas, Diabetes, arterielle Hypertonie, Blutfettstoffwechselstörungen, Leberverfettung, Gicht, Herzkreislauferkrankungen, Demenz und Krebs. Durch diese Folgeerkrankungen ist nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen eingeschränkt, sondern effektiv kann auch eine erhöhte Sterblichkeit im Zusammenhang mit überhöhtem Zuckerkonsum beobachtet werden (sowohl bezüglich Gesamtmortalität als auch bezüglich der spezifischen Sterblichkeit im Zusammenhang mit Herzkreislauferkrankungen und Krebs). Viele der beschriebenen Erkrankungen können durch intensive medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungen gemildert und teilweise geheilt werden. Allerdings ist die Beeinträchtigung der Lebensqualität und die durch diese Erkrankungen entstehenden Kosten enorm. Demgegenüber ist eine Reduktion des Zuckerkonsums eine einfache, effektive und kostengünstige Massnahme, die sowohl präventiv als auch therapeutisch eingesetzt werden kann.

Zugrundeliegende Mechanismen

Die den schädlichen Auswirkungen vom Zuckerkonsum zugrundeliegenden Mechanismen sind vielfältig, beeinflussen sich gegenseitig und betreffen diverse Organsysteme. Teilweise sind direkte, teilweise indirekte Effekte beschrieben. Gewisse Effekte sind abhängig von der

^a Leiterin St. Clara Forschung AG/St. Clara Research Ltd, Kleinriehenstrasse 43, 4058 Basel

^b Dieses Dokument unterstützt durch die AG Zucker der Allianz Ernährung und Gesundheit, der folgende Personen angehören: Marianne Honegger, Josef Laimbacher, Anette Matzke, Anne Christin Meyer-Gerspach, Barbara Pfenniger, Christof Senn, Heinrich von Grünigen, Bettina Wölnerhanssen
Allianz Ernährung und Gesundheit
c/o Public Health Schweiz, Dufourstrasse 30
3005 Bern

Zuckerart. Die am häufigsten konsumierten Zuckerarten sind Saccharose (die aus Glukose und Fruktose besteht), sowie Glukose und Fruktose.

Glukose führt zu einem starken Anstieg des Blutzuckerspiegels mit nachfolgender Insulinausschüttung, während Fruktose keinen Einfluss auf den Blutzuckerspiegel hat und daher auch keine Insulinausschüttung anregt.

Fruktose gelangt vom Dünndarm über die Pfortader in die Leber und wird dort zu Fett umgewandelt, weshalb bei akutem Fruktosekonsum ein Anstieg der Blutfette beobachtet werden kann. Regelmässiger, erhöhter Fruktosekonsum wird mit Blutfettstörungen und Leberverfettung in Verbindung gebracht. Die Leberverfettung wiederum begünstigt die Entwicklung der Insulinresistenz, welche eine wichtige treibende Kraft hinter vielen NCDs ist. Der Anstieg von Triglyceriden und Cholesterin im Blut durch einen regelmässigen, erhöhten Fruktosekonsum erhöht das kardiovaskuläre Risiko. Beim Abbau von Fruktose entstehen Purine, die zu Harnsäure weiter abgebaut werden. Der Anstieg der Harnsäure im Blut kann Gicht auslösen, schädigt aber auch die Nieren und führt über verschiedene Mechanismen zu arteriellem Bluthochdruck, der ebenfalls ein kardiovaskulärer Risikofaktor ist.

Weitere Unterschiede zwischen Glukose und Fruktose ergeben sich in der Stimulation unseres Sättigungssystems: Nach der Aufnahme von Glukose wird die Ausschüttung von Sättigungshormonen aus dem Dünndarm angeregt, die ins Blut abgegeben werden und u. a. zentralnervöse Belohnungszentren aktivieren. Im Gegensatz dazu führt der Verzehr von Fruktose kaum zu einer Ausschüttung von Sättigungshormonen. Beobachtungen in Tier- und Humanstudien liefern Hinweise darauf, dass Fruktosekonsum kaum ein Sättigungsgefühl auslöst und darüber hinaus sogar zu einer Verstärkung des Hungergefühls führen kann.

Fettleibigkeit ist eine weitere wichtige Folge des Zuckerkonsums. Ursprünglich wurde die kalorische Dichte des Zuckers als Hauptverursacher angesehen, inzwischen liegt der Fokus auf den direkten biochemischen Folgen. Ein Lebensstil mit regelmässigem Verzehr von zuckerhaltigen Lebensmitteln über den Tag verteilt führt zu einer ständigen Hyperglykämie mit entsprechender Insulinausschüttung. Insulin senkt den Blutzucker, hemmt dabei gleichzeitig sowohl die Glykogenolyse als auch die Fettverbrennung. Das bedeutet, dass diese angesammelten Energiereserven dem Körper nur dann zur Verfügung stehen, wenn der Insulinspiegel wieder absinkt. Ein ständig erhöhter Insulinspiegel wie es bei ständiger Zuckereexposition der Fall ist, fördert also die Entstehung von Übergewicht – unabhängig vom kalorischen Gehalt. Werden innerhalb kurzer Zeit grössere Mengen Zucker konsumiert, kann dies ausserdem zu einer reaktiven übermässigen Insulinausschüttung und in der Folge zu Unterzuckerung sowie erneuten Heisshungerattacken führen. Wichtig ist es zu betonen, dass Adipositas ein Marker für die Pathophysiologie von NCDs ist (z. B. Insulinresistenz), aber keine primäre Ursache. Es gibt auch normalgewichtige Menschen, die an NCDs erkranken, während ein gewisser Prozentsatz der Menschen mit Adipositas metabolisch durchaus gesund ist.

Ein systemischer, nicht reversibler schädlicher Effekt des überhöhten Zuckerkonsums wird durch die Bildung von fortgeschrittenen Glykierungs-Endprodukten («advanced glycation endproducts» = AGEs) verursacht. Das sind Protein-Zucker-Komplexe, die sich spontan bilden, wenn Proteine mit Zuckern in Kontakt kommen («Maillard»-Reaktion). Diese Zuckergruppen können die Proteinfunktion einschränken. Das bekannteste Beispiel für ein AGE in der Klinik ist der HbA1c ("Langzeitzucker"), der bei Diabetikern Auskunft über den Blutzuckerspiegel der letzten Wochen gibt. Das Protein ist in diesem Fall das Hämoglobin, und der Blutzuckerspiegel liefert die Zuckerexposition. Im Falle von Hämoglobin ist die Komplexbildung funktionell von untergeordneter Bedeutung und nur von diagnostischem Interesse. Im Falle eines anderen Proteins hingegen - des Kollagens, das unter anderem in den Gefässwänden, in der Haut und der Linse vorkommt - führen die Komplexe jedoch zu einem wichtigen Funktionsverlust: dem Verlust der Elastizität. Ein erhöhter Blutzuckerspiegel über einen längeren Zeitraum führt somit zu einer vorzeitigen Alterung der Haut und der Gefässwände sowie zu einer Linsentrübung. Ein Erhalt der Gefässelastizität ist für die kardiovaskuläre Gesundheit von grosser Bedeutung, während die beschleunigte Hautalterung eher ein kosmetisches Problem darstellt. Epidemiologische Studien zeigen ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei steigendem Zuckerkonsum, was durch die vielfältigen negativen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risikoprofil (arterielle Hypertonie, AGEs, Blutfette etc.) erklärbar wird. In Observationsstudien konnte ausserdem eine Zunahme der spezifischen Sterblichkeit im Zusammenhang mit Krebserkrankungen bei überhöhtem Zuckerkonsum festgestellt werden. Indirekte Effekte, die dies erklären, sind zahlreich beschrieben. Beispielsweise stellt die Adipositas ein unabhängiger Risikofaktor für diverse Krebserkrankungen dar. Da der Zuckerkonsum Adipositas begünstigt, trägt er als indirekter Faktor zur Krebsprävalenz bei. Auch die Entstehung einer Leberverfettung wird durch Zuckerkonsum begünstigt. Eine Leberverfettung kann in eine Leberzirrhose münden und diese ist wiederum mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms vergesellschaftet.

Die Mundgesundheit gewinnt zunehmend an Bedeutung, da sich inzwischen die Hinweise mehren, dass nicht nur lokale Auswirkungen - wie Karies und Parodontitis – beobachtet werden können, sondern auch systemische Effekte – wie beispielsweise allgemeine inflammatorische Prozesse, Auswirkungen auf den Blutdruck - entscheidend sind. Der regelmässige Zuckerkonsum führt zu einem Anstieg der kariogenen Bakterien in der Mundhöhle, die dann den Zucker zu Säuren metabolisieren, was lokal zu einem pH-Abfall und in der Folge zu einer Demineralisation und Karies führt. Der Zusammenhang zwischen Zuckerexposition und dem Auftreten von Karies ist seit Jahrzehnten bekannt. Allerdings zeigt sich, dass orale Erkrankungen ausserdem mit einer Reihe anderer NCDs verbunden sind, wie Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Demenz vom Alzheimer Typ. Einige dieser Beziehungen scheinen in beide Richtungen zu verlaufen: Zum Beispiel haben Menschen mit Diabetes ein erhöhtes Risiko für Zahnfleischerkrankungen, und die Behandlung von Zahnfleischerkrankungen verbessert den Blutzuckerspiegel.

Oft manifestieren sich mehrere NCDs bei der gleichen Person, die sich gegenseitig beeinflussen. Dies kann auftreten, weil diese Krankheiten die gleichen Risikofaktoren aufweisen, oder aber, weil einige Krankheiten für die Entwicklung anderer Erkrankungen prädisponieren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten:

Der Zuckerkonsums ist ein wichtiger gemeinsamer Nenner, der bei all diesen zusammenhängenden Krankheiten eine Rolle spielt und unterstreicht das grosse Potenzial, die eine Reduktion des Zuckerkonsums im Bestreben NCDs zu bekämpfen, mit sich bringt.

REFERENZEN

Alwahsh SM, Gebhardt R. Dietary fructose as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Arch Toxicol* 2017;91:1545-1563.

Aragno M. Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. *Nutrients* 2017;9(4):385. doi: 10.3390/nu9040385.

Bale Bradley Field, Amy Lynn Doneen, David John Vigerust. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. *Postgrad Med J* 2017;93(1098):215-220. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134279.

Basu S, McKee M, Galea G, Stuckler D. Relationship of soft drink consumption to global overweight, obesity, and diabetes: a cross-national analysis of 75 countries. *Am J Public Health* 2013;103:2071–2077.

Bejarano E, Allen Taylor. Too sweet: Problems of protein glycation in the eye. *Exp Eye Res* 2019;178:255-262. doi: 10.1016/j.exer.2018.08.017.

Bostick RM, Potter JD, Kushi LH et al. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5(1):38–52. doi: 10.1007/bf01830725.

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625–1638. doi: 10.1056/NEJMoa021423

Castro V. Pure, white and deadly...expensive: A bitter sweetness in health care expenditure. *Health Econ* 2017;26:1644–1666. doi: 10.1002/hec.3462.

Chazelas E, Srour B, Desmetz E, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ* 2019;366:l2408. doi: 10.1136/bmj.l2408.

Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Edmonds PJ et al. Sugar and artificially sweetened soda consumption linked to hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Clin Exp Hypertens* 2015 ;37(7):587–593. doi: 10.3109/10641963.2015.1026044.

Chun S, Choi Y, Chang Y et al. Sugar-sweetened carbonated beverage consumption and coronary artery calcification in asymptomatic men and women. *Am Heart J* 2016;177:17-24. doi: 10.1016/j.ahj.2016.03.018.

Collin LJ, Judd S, Safford M et al. Association of Sugary Beverage Consumption With Mortality Risk in US Adults: A Secondary Analysis of Data From the REGARDS Study. *JAMA Netw Open* 2019;2(5): e193121. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3121.

De Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sugar- sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1321-1327. doi: 10.3945/ajcn.110.007922.

Debras C et al. Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr* 2020;112(5):1267-1279. doi: 10.1093/ajcn/nqaa246.

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

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

Higgins KA, Richard D Mattes. A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity. *Am J Clin Nutr* 2019;109(5):1288-1301. doi: 10.1093/ajcn/nqy381.

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

Huang C, Huang J, Tian Y et al. Sugar sweetened beverages consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2014;234(1):11–16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.037.

Imamura F, O'Connor L, Ye Z et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015;351:h3576. doi: 10.1136/bmj.h3576.

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

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

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

Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2006 ;84(5):1171–1176. doi: 10.1093/ajcn/84.5.1171

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

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

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

Malik VS, Li Y, Pan A et al. Long-Term Consumption of Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Mortality in US Adults. *Circulation* 2019;139(18):2113-2125. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037401.

Malik VS, Pan A, Willett WC et al. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;(4):1084-1102. doi: 10.3945/ajcn.113.058362.

Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:2477-2483. <https://doi.org/10.2337/dc10-1079>.

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

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

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

Miao H, K Chen, X Yan, F Chen. Sugar in Beverage and the Risk of Incident Dementia, Alzheimer's Disease and Stroke: A Prospective Cohort Study *J Prev Alzheimers Dis* 2021;8(2):188-193. doi: 10.14283/jpad.2020.62.

Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2016;70(10): 791-805. doi: 10.1111/ijcp.12841

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

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

Pan A, Malik VS, Hao T et al. Changes in water and beverage intake and longterm weight changes: results from three prospective cohort studies. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(10): 1378-1385. doi: 10.1038/ijo.2012.225.

Pei Qin et al. Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2020;35(7):655-671. doi: 10.1007/s10654-020-00655-y.

- Schernhammer ES, Hu FB, Giovannucci E et al. Sugar-sweetened soft drink consumption and risk of pancreatic cancer in two prospective cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2098–2105. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0059.
- Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004;292:927–934. doi: 10.1001/jama.292.8.927.
- Shin Sangah. Sugar-Sweetened Beverage Consumption in Relation to Obesity and Metabolic Syndrome among Korean Adults: A Cross-Sectional Study from the 2012–2016 Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Nutrients* 2018;10(10):1467. doi: 10.3390/nu10101467.
- Shunming Zhang et al. Soft drink consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: results from the Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) cohort study. *Am J Clin Nutr* 2021;113(5):1265-1274. doi: 10.1093/ajcn/nqaa380.
- Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322-1334.
- Steinert RE, Frey F, Töpfer A, Drewe J, Beglinger C. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr* 2011; 105:1320-1328. doi: 10.1017/S000711451000512X.
- Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V et al. Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. *Eur J Nutr* 2016;55(1):7–20. doi: 10.1007/s00394-014-0818-5.
- Taskinen M-R, Söderlund S, Bogl LH et al. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med* 2017;282(2):187–201. doi: 10.1111/joim.12632.
- Taylor Matthew. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(6):1463-1470. doi: 10.3945/ajcn.117.162263.
- Teff KL, Elliott SS, Tschöp M et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6): 2963–2972. doi: 10.1210/jc.2003-031855.
- Teff KL, Grudziak J, Townsend RR et al. Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1562–1569. doi: 10.1210/jc.2008-2192.
- Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health* 2007;97:667–675. doi: 10.2105/AJPH.2005.083782.
- Vasanti S Malik, Yanping Li, An Pan, Lawrence De Koning, Eva Schernhammer, Walter C Willett, Frank B Hu. Long-Term Consumption of Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Mortality in US Adults. *Circulation* 2019;139(18):2113-2125. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037401.

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

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

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

Zhiying Zhang, Dongjuan Liu, Sai Liu, Shuwei Zhang, Yaping Pan. The Role of Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;10:585917. doi: 10.3389/fcimb.2020.585917.

Süssungsmittel als Zuckerersatz

PD Dr. phil. II Dr. habil. **Anne Christin Meyer-Gerspach, Basel**^{a b}

Die folgenden Ausführungen beschreiben ausführlich aktuelle, evidente Forschungsergebnisse zu Zuckeralternativen und deren Auswirkung auf die Gesundheit. Die Arbeiten sind Ergebnis einer zielgerichteten Literaturrecherche und geben einen kritischen Überblick über das derzeit vorhandene Wissen.

Der Ersatz von Zucker durch andere süssschmeckende Substanzen, die weniger schädlich sind, ist eine Möglichkeit dem Ziel Zuckerreduktion näher zu kommen. Die Eigenschaft die Süssrezeptoren zu stimulieren ist einer Vielzahl von Substanzen gegeben. Diese Substanzen unterscheiden sich aber erheblich bezüglich Struktur, Kaloriengehalt und möglichen gesundheitlichen sowie metabolen Effekten. Neben den künstlichen, kalorienfreien Süssstoffen (Bsp. Aspartam, Cyclamat, Sucralose) bieten sich auch die aus der Stevia-Pflanze extrahierten Steviolglycoside und die kalorienarmen bis kalorienfreien Zuckeraustauschstoffe (Bsp. Xylitol, Erythritol, Isomalt) an. Seltene, ebenfalls kalorienarme „seltene Zuckerarten“ (Bsp. Allulose (= D-Psicose), D-Tagatose) sind noch wenig erforscht und sind zum Teil in der Schweiz und Europa noch nicht zugelassen.

Süssstoffe

Die meisten Süssstoffe werden künstlich hergestellt, inklusive die Steviolglycoside, welche ursprünglich aus den Blättern der Steviapflanze isoliert wurden. Süssstoffe werden als Zuckerersatz eingesetzt, liefern keine oder nur wenig Energie und haben eine Vielfach höhere Süskraft im Vergleich zu Haushaltszucker. Typische Vertreter sind u.a.: Sucralose, Saccharin, Acesulfam-K, Aspartam, Cyclamate, Steviolglycoside. Für Süssstoffe wurden bei der gesundheitlichen Bewertung jeweils akzeptable tägliche Aufnahmemengen (Acceptable Daily Intake, ADI) abgeleitet. Ein grosser Vorteil gegenüber dem Zucker ist, dass Süssstoffe zahnschonend sind: Mundbakterien können die Süssstoffe nicht zu Säuren verstoffwechseln, welche die Zähne angreifen und Karies verursachen. Obwohl die Süssstoffe einzeln auf ihre Sicherheit getestet wurden, sind die physiologischen Wirkungen einer regelmässigen Einnahme von einzelnen Süssstoffen noch unzureichend erforscht. Derzeit wird der Einfluss auf den Stoffwechsel und die damit möglichen gesundheitlichen Folgen kontrovers diskutiert. Es wird allgemein angenommen, dass alle Süssstoffe in ihren physiologischen Wirkungen

^a Stellvertretende Leiterin [St. Clara Forschung AG](#); Gruppenleiterin «Übergewichts-, Diabetes- und Stoffwechselforschung»/«Chirurgische und gastroenterologische Forschung», St. Claraspital AG, Kleinriedenstrasse 30, CH-4058 Basel

^b Dieses Dokument unterstützt durch die AG Zucker der Allianz Ernährung und Gesundheit, der folgende Personen angehören: Marianne Honegger, Josef Laimbacher, Anette Matzke, Anne Christin Meyer-Gerspach, Barbara Pfenniger, Christof Senn, Heinrich von Grünigen, Bettina Wölnerhanssen
Allianz Ernährung und Gesundheit
c/o Public Health Schweiz, Dufourstrasse 30
3005 Bern

ähnlich sind, allerdings hat jede Substanz eine eigene chemische Struktur, die den Stoffwechsel individuell beeinflussen kann. Neben Effekte auf die Glukosehomöostase sind dies u.a. mögliche Effekte auf das Darmmikrobiom, das Belohnungssystem, die Appetitregulation, oder das Körpergewicht.

Immer wieder wird die Frage aufgeworfen, ob der süsse Geschmack gepaart mit fehlenden Kalorien nicht erst recht den **Appetit** anregt und zum Essen motiviert. Begründet wird dies meistens mit dem sogenannten cephalischen Insulinreflex, d.h., dass durch Aktivierung des Süsrezeptors im Mund der Körper auf Kalorieneinnahme eingestellt wird, es folgt die Ausschüttung von Insulin in der Peripherie und der Blutzuckerspiegel sinkt. Dieses Absinken des Blutzuckerspiegels führt zu einem Heisshungergefühl. In Humanstudien konnte diese Theorie aber nie abschliessend belegt werden. Saccharin und Sucralose bewirken eine geringe Freisetzung von Insulin bei gewissen Teilnehmenden, für Aspartame, Steviolglycoside und Cyclamate konnte dies jedoch nicht gezeigt werden und andere Süsstoffe wurden bis jetzt nicht getestet.¹ Was hingegen in verschiedensten Humanstudien gezeigt werden konnte ist, dass Süsstoffe nicht in der Lage sind die Freisetzung von Sättigungshormonen auszulösen oder die Ausschüttung von hungerauslösenden Hormonen zu reduzieren.²⁻⁴ Nebst der Eigenschaft, dass das Sättigungssystem nicht angeregt wird, zeigen ersten Studien, dass einzelne Süsstoffe im Vergleich zu kalorischem Zucker nur einen abgeschwächten Effekt auf das Belohnungssystem im Gehirn haben.^{1,5,6}

Ob die beschriebenen Effekte auf das Appetit- und Belohnungssystem sich langfristig auf das **Körpergewicht** und somit die Entstehung von **Übergewicht** auswirken muss noch abschliessend geklärt werden. Metaanalysen von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) und prospektiven Kohortenstudien deuten darauf hin, dass Süsstoffe vermutlich einen neutralen Effekt, sprich weder Zu- noch Abnahme, auf die langfristige Regulierung des Körpergewichts haben.^{1,6-8} Allerdings gilt es zu beachten, dass der Effekt der einzelnen Süsstoffe individuell untersucht werden sollte: Die Einnahme von Aspartam, Steviolglycoside (Rebaudiosid A), Saccharin oder Sucralose über 12 Wochen zeigte beispielsweise für Saccharin eine leichte Erhöhung des Körpergewichts, Sucralose reduzierte das Körpergewicht minim und Rebaudiosid A/Aspartam hatte keinen Effekt. Die tägliche Einnahme von Saccharin führte zu einem grösseren Hungergefühl im Vergleich zu den anderen Gruppen.⁹

Neben dem Gewicht ist ein zentraler Aspekt der mögliche Effekt von Süsstoffen auf die **Glukosehomöostase**, sprich, den Blutzucker- und Insulinspiegel, die Glukosetoleranz und Insulinsensitivität, sowie das Risiko für die Entstehung von **Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM)**. Aus *in vitro* und *in vivo* Tierstudien geht ganz klar ein negativer Effekt verschiedenster Süsstoffe auf die Glukosehomöostase hervor.⁶ Auch Observationsstudien beim Menschen deuten darauf hin, dass das Risiko für eine Diabetesentwicklung erhöht sein könnte.¹⁰ Noch werden die Auswirkungen für den Menschen kontrovers diskutiert. Systematische Reviews

und Meta-Analysen, basierend auf RCTs oder prospektiven Kohortenstudien erbrachten keinen endgültigen Nachweis, dass künstliche Süsstoffe das Risiko für die Entwicklung eines T2DM erhöhen^{6,11,12} – es muss aber festgehalten werden, dass diese Aussage auch nie widerlegt werden konnte.¹³ Diskrepanzen werden vor allem aufgrund der unterschiedlichen Wirksamkeit der einzelnen Süsstoffe vermutet und aufgrund der Art und Weise wie die Süsstoffe eingenommen wurden, alleine oder in Kombination mit Kohlenhydraten. Humanstudien zeigen, dass die verschiedensten Süsstoffe isoliert eingenommen keinen Effekt auf den Blutzucker- und Insulinspiegel haben.^{2,3,6} In der Realität relevant ist aber vor allem die Frage inwiefern Süsstoffe den Zuckerstoffwechsel beeinflussen, wenn sie in Kombination mit Kohlenhydraten eingenommen werden. Für Sucralose wurde beispielsweise gezeigt, dass der Blutzucker- und Insulinspiegel ansteigt und die Insulinsensitivität abnimmt, wenn es zusammen mit Glukose oder Maltodextrin eingenommen wird.^{14,15} Die Gründe dafür können im Moment nur aus dem Tiermodell abgeleitet werden: dort wurde gezeigt, dass Süsstoffe die Glukosetransporter im Darm hochregulieren und somit die Aufnahme von Glukose im Darm erhöhen können.^{15,16} Ob dies auch beim Menschen so ist muss weiter untersucht werden, auch ob neben Sucralose noch andere Süsstoffe einen solchen Effekt zeigen.

Insbesondere das **Darmmikrobiom** könnte eine zentrale Rolle bei den physiologischen Effekten von Süsstoffen spielen. Veränderungen in Vielfalt, Zusammensetzung und Funktion des Darmmikrobioms kann zu einer Dysbiosis führen und die Gesundheit negativ beeinflussen, Übergewicht und Diabetes begünstigen. Erste Erkenntnisse aus Tierstudien lassen darauf deuten, dass Süsstoffe negative Veränderungen des Darmmikrobioms hervorrufen.¹ Die Datenlage im Menschen ist derzeit noch unzureichend erforscht, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien über einen längeren Zeitraum gibt es kaum. Saccharin über sieben Tage verabreicht hatte einen negativen Effekt auf den Blutzuckerspiegel und führte zu negativen Veränderungen der Darmflora.¹⁷ Allerdings konnten diese Daten in einer kürzlich publizierten, besser designten Studien nicht bestätigt werden: Die Einnahme der maximal täglich erlaubten Menge von Saccharin über 2 Wochen führte zu keiner Veränderung des Darmmikrobioms, auch gab es keinen Effekt auf die Glukosetoleranz.¹² Neben Saccharin gibt es auch Untersuchungen zu Sucralose: Die tägliche Einnahme (75 % des ADI-Wertes) über 7 Tage hatte keinen Effekt auf die glykämische Kontrolle, die Insulinsensitivität und führte zu keiner Veränderung des Darmmikrobioms.¹⁸ In einigen Querschnittsstudien werden Veränderungen in der Zusammensetzung und Vielfalt des Darmmikrobioms beschrieben. Ob diese Unterschiede allerdings tatsächlich auf die Süsstoffe zurückzuführen und nicht aufgrund von unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten der Studienteilnehmenden sind, muss noch abschliessend geklärt werden.¹

Epidemiologische Studien zeigen, dass die regelmässige Einnahme von Süsstgetränken mit künstlichen Süsstoffen das Risiko für **kardiovaskuläre Erkrankungen** erhöhen könnte und mit dem vermehrten Auftreten von Schlaganfall assoziiert werden kann.^{19,20} In einer kürzlich

publizierten Kohortenstudie war das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung bei Konsumenten von künstlich gesüssten Getränken im Vergleich zu Nicht-Konsumenten erhöht.²¹

Die Frage, ob der Konsum von künstlichen Süsstoffen mit einem erhöhten **Krebsrisiko** verbunden ist oder nicht, wird derzeit sowohl untersucht als auch kontrovers diskutiert. Einzelne Studien deuten an, dass das Risiko für die Entstehung von einem Hepatokarzinom²², Schilddrüsen-²³ oder Bauspeicheldrüsenkrebs²⁴ durch den regelmässigen Konsum von Süsstoffen erhöht werden könnte. Eine kürzlich publizierte Kohortenstudie kommt zum Schluss, dass die Einnahme von Süsstgetränken mit künstlichen Süsstoffen das Risiko an Krebs zu erkranken nicht erhöht.²⁵ Um eine abschliessende, fundierte Antwort geben zu können braucht es aber zwingend weitere Studienergebnisse.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Datenlage äusserst kontrovers ist, was unter anderem daran liegt, dass zu selten berücksichtigt wurde, dass die einzelnen Süsstoffe unterschiedlich verstoffwechselt werden und somit individuelle physiologische Auswirkungen haben. Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien am Menschen welche die Auswirkungen von jedem einzelnen Süsstoff über einen längeren Zeitraum untersuchen werden dringend benötigt. Bis die Ergebnisse solcher Studien vorliegen sollte ein chronischer Konsum von Süsstoffen in grösseren Mengen zumindest kritisch betrachtet werden. Getränke mit künstlichen Süsstoffen sollten nicht als Ersatz für zuckerhaltige Getränke empfohlen werden und Wasser sollte weiterhin die Hauptquelle der Flüssigkeitsaufnahme sein.

Zuckeraustauschstoffe

Beispiele für Zuckeraustauschstoffe sind u.a. Sorbitol, Mannitol, Maltitol, Isomalt, Xylitol oder Erythritol. Chemisch betrachtet handelt es sich bei diesen Stoffen um Zuckeralkohole, sogenannte Polyole. Für diese Stoffe wurden keine numerischen ADI-Werte abgeleitet, da keine gesundheitlichen Bedenken gegen ihre Verwendung vorliegen.

Xylitol und Erythritol sind natürlich vorkommende Substanzen, die aus Harthölzern und Pflanzenresten extrahiert beziehungsweise über Fermentation aus Glukose hergestellt werden können. Bekannt geworden sind sie vor allem durch ihre positive Wirkung auf die Mundflora und Zahngesundheit (Reduktion der plaque-bildenden Bakterien bzw. der kariogenen Streptococcus mutans Population, Anregung des Speichelflusses, Säureregulation, vermehrte Schmelzmineralisierung, verbesserte Knochenmineralisierung), was bereits seit den 1970ern in Finnland untersucht wird.²⁶

Zuckeralkohole werden mit eher positiven metabolen Effekten in Zusammenhang gebracht. Xylitol und Erythritol stimulieren beim Menschen die Freisetzung von **Sättigungshormonen** trotz der geringen Kalorienzahl – ein Effekt der das Paradigma in Frage stellt, dass für eine Stimulation des Sättigungssystems Kalorien vorhanden sein müssen.^{2,27} Bei Einnahme von Xylitol steigt der **Blutzucker- und Insulinspiegel** nur gering an, während Erythritol keinen Effekt auf den Blutzuckerspiegel aufweist.²⁷ Die beiden Polyole haben keinen Effekt auf die **Blutfette**.^{28,29} Diese zwei Zuckerersatzstoffe verfügen also über eine günstige Kombination von Eigenschaften: praktisch kein Effekt auf das Glukose-/Insulinsystem, keine Kalorien und dennoch eine sättigende Wirkung. Im Tiermodell erweisen sich diese beiden Süssungsmittel ebenfalls als günstig: so wird bei diabetischen Ratten durch die regelmässige Einnahme die Glukosetoleranz verbessert, unter anderem durch gesteigerte Aufnahme der Glukose ins Muskelgewebe und Hemmung der α -Glukosidase im Dünndarm mit verminderter Glukoseabsorption.³⁰⁻³³ Im Mausmodell konnte bei Einnahme von Xylitol eine Abnahme des viszeralen Fettes beobachtet werden.³⁴ Ob diese Effekte auf den Menschen übertragbar sind, ist noch nicht untersucht. Hingegen zeigt sich in einem Pilotversuch, dass die regelmässige Einnahme von Erythritol die **Gefässelastizität** bei Diabetikern verbessert³⁵, was sich möglicherweise durch den antioxidativen Effekt erklärt.³⁶ Einige Tierstudien zeigen zudem positive Effekte von Xylitol auf den **Knochenstoffwechsel** (Verminderung von Osteoporose)³⁷ und das Kollagen in der Haut.^{38,39} Die **gastrointestinale Toleranz** von Erythritol ist im Vergleich zu Xylitol besser, da der osmotische Effekt auf den Dickdarm durch die Resorption im Dünndarm wegfällt. Werden größere Mengen in kurzer Zeit konsumiert, können beide Substanzen zu Blähungen und Diarrhoe führen. Allerdings gibt es Studien die zeigen, dass sich der Darm nach einer gewissen Zeit adaptiert und die Toleranz für Zuckeralkohole steigt. In den Turku-Studien wurden am Ende Dosen bis 200g pro Tag vertragen.⁴⁰ Über ihren Effekt auf das **Darmmikrobiom** ist noch relativ wenig bekannt.⁴¹ Erste *in vitro* Studien zeigen, dass Erythritol und Xylitol die Produktion von kurzkettigen Fettsäuren (vor allem Buttersäure) erhöhen, was darauf hindeutet, dass sie einen positiven Einfluss auf das menschliche Darmmikrobiom haben könnten.⁴²⁻⁴⁵ Es ist bekannt, dass kurzkettige Fettsäuren, allen voran Buttersäure, positive Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und die Blutfette haben können.⁴⁶ Weitere, insbesondere *in vivo* Studien am Menschen sind notwendig um die Auswirkungen eines regelmässigen Verzehrs von Xylitol und Erythritol auf das Darmmikrobiom zu untersuchen.

Referenzen

1. Hunter SR, Reister EJ, Cheon E, Mattes RD. Low Calorie Sweeteners Differ in Their Physiological Effects in Humans. *Nutrients* 2019; **11**(11).
2. 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. *The British journal of nutrition* 2011; **105**(9): 1320-8.
3. Ma J, Bellon M, Wishart JM, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2009; **296**(4): G735-9.
4. Meyer-Gerspach AC, Biesiekierski JR, DeLoose E, et al. Effects of caloric and noncaloric sweeteners on antroduodenal motility, gastrointestinal hormone secretion and appetite-related sensations in healthy subjects. *The American journal of clinical nutrition* 2018; **107**(5): 707-16.
5. van Opstal AM, Kaal I, van den Berg-Huysmans AA, et al. Dietary sugars and non-caloric sweeteners elicit different homeostatic and hedonic responses in the brain. *Nutrition* 2019; **60**: 80-6.
6. Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The Impact of Artificial Sweeteners on Body Weight Control and Glucose Homeostasis. *Front Nutr* 2020; **7**: 598340.
7. Rogers PJ, Appleton KM. The effects of low-calorie sweeteners on energy intake and body weight: a systematic review and meta-analyses of sustained intervention studies. *Int J Obes (Lond)* 2021; **45**(3): 464-78.
8. Lee HY, Jack M, Poon T, et al. Effects of Unsweetened Preloads and Preloads Sweetened with Caloric or Low-/No-Calorie Sweeteners on Subsequent Energy Intakes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Human Intervention Studies. *Adv Nutr* 2021.
9. Higgins KA, Mattes RD. A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity. *The American journal of clinical nutrition* 2019; **109**(5): 1288-301.
10. Huang M, Quddus A, Stinson L, et al. Artificially sweetened beverages, sugar-sweetened beverages, plain water, and incident diabetes mellitus in postmenopausal women: the prospective Women's Health Initiative observational study. *The American journal of clinical nutrition* 2017; **106**(2): 614-22.
11. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Non-nutritive Sweeteners and Glycaemic Control. *Curr Atheroscler Rep* 2019; **21**(12): 49.
12. Serrano J, Smith KR, Crouch AL, et al. High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. *Microbiome* 2021; **9**(1): 11.
13. Daher MI, Matta JM, Abdel Nour AM. Non-nutritive sweeteners and type 2 diabetes: Should we ring the bell? *Diabetes Res Clin Pract* 2019; **155**: 107786.
14. Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes care* 2013; **36**(9): 2530-5.
15. Dalenberg JR, Patel BP, Denis R, et al. Short-Term Consumption of Sucralose with, but Not without, Carbohydrate Impairs Neural and Metabolic Sensitivity to Sugar in Humans. *Cell Metab* 2020; **31**(3): 493-502 e7.
16. Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; **104**(38): 15075-80.
17. Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014; **514**(7521): 181-6.

18. Thomson P, Santibanez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *The British journal of nutrition* 2019; **122**(8): 856-62.
19. Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, 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.
20. Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2016; **70**(10): 791-805.
21. Chazelas E, Debras C, Srour B, et al. Sugary Drinks, Artificially-Sweetened Beverages, and Cardiovascular Disease in the NutriNet-Sante Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2020; **76**(18): 2175-7.
22. Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, et al. Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. *Eur J Nutr* 2016; **55**(1): 7-20.
23. Singh N, Singh Lubana S, Arora S, Sachmechi I. A Study of Artificial Sweeteners and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Med Res* 2020; **12**(8): 492-8.
24. Llahi F, Gil-Lespinaud M, Unal P, de Villasante I, Castaneda J, Zamora-Ros R. Consumption of Sweet Beverages and Cancer Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* 2021; **13**(2).
25. Chazelas E, Srour B, Desmetz E, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Sante prospective cohort. *Bmj* 2019; **366**: l2408.
26. Makinen KK. Sugar alcohol sweeteners as alternatives to sugar with special consideration of xylitol. *Med Princ Pract* 2011; **20**(4): 303-20.
27. Wolnerhanssen BK, Cajacob L, Keller N, et al. Gut hormone secretion, gastric emptying, and glycemic responses to erythritol and xylitol in lean and obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; **310**(11): E1053-61.
28. Meyer-Gerspach AC, Drewe J, Verbeure W, et al. Effect of the Natural Sweetener Xylitol on Gut Hormone Secretion and Gastric Emptying in Humans: A Pilot Dose-Ranging Study. *Nutrients* 2021; **13**(1).
29. Wolnerhanssen BK, Drewe J, Verbeure W, et al. Gastric emptying of solutions containing the natural sweetener erythritol and effects on gut hormone secretion in humans: A pilot dose-ranging study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2021.
30. Chukwuma CI, Islam MS. Effects of xylitol on carbohydrate digesting enzymes activity, intestinal glucose absorption and muscle glucose uptake: a multi-mode study. *Food Funct* 2015; **6**(3): 955-62.
31. Chukwuma CI, Mopuri R, Nagiah S, Chuturgoon AA, Islam MS. Erythritol reduces small intestinal glucose absorption, increases muscle glucose uptake, improves glucose metabolic enzymes activities and increases expression of Glut-4 and IRS-1 in type 2 diabetic rats. *Eur J Nutr* 2018; **57**(7): 2431-44.
32. Islam MS, Indrajit M. Effects of xylitol on blood glucose, glucose tolerance, serum insulin and lipid profile in a type 2 diabetes model of rats. *Ann Nutr Metab* 2012; **61**(1): 57-64.
33. Chukwuma CI, Ibrahim MA, Islam MS. Maltitol inhibits small intestinal glucose absorption and increases insulin mediated muscle glucose uptake ex vivo but not in normal and type 2 diabetic rats. *Int J Food Sci Nutr* 2017; **68**(1): 73-81.
34. Amo K, Arai H, Uebanso T, et al. Effects of xylitol on metabolic parameters and visceral fat accumulation. *J Clin Biochem Nutr* 2011; **49**(1): 1-7.
35. Flint N, Hamburg NM, Holbrook M, et al. Effects of erythritol on endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Acta Diabetol* 2014; **51**(3): 513-6.
36. den Hartog GJ, Boots AW, Adam-Perrot A, et al. Erythritol is a sweet antioxidant. *Nutrition* 2010; **26**(4): 449-58.
37. Mattila PT, Knuutila ML, Svanberg MJ. Dietary xylitol supplementation prevents osteoporotic changes in streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism: clinical and experimental* 1998; **47**(5): 578-83.

38. Knuutila ML, Kuoksa TH, Svanberg MJ, Mattila PT, Karjalainen KM, Kolehmainen E. Effects of dietary xylitol on collagen content and glycosylation in healthy and diabetic rats. *Life Sci* 2000; **67**(3): 283-90.
39. Mattila PT, Pelkonen P, Knuutila ML. Effects of a long-term dietary xylitol supplementation on collagen content and fluorescence of the skin in aged rats. *Gerontology* 2005; **51**(3): 166-9.
40. Makinen KK, Ylikahri R, Makinen PL, Soderling E, Hamalainen M. Turku sugar studies XXIII. Comparison of metabolic tolerance in human volunteers to high oral doses of xylitol and sucrose after long-term regular consumption of xylitol. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1982; **22**: 29-49.
41. Plaza-Diaz J, Pastor-Villaescusa B, Rueda-Robles A, Abadia-Molina F, Ruiz-Ojeda FJ. Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. *Nutrients* 2020; **12**(4).
42. Mahalak KK, Firrman J, Tomasula PM, et al. Impact of Steviol Glycosides and Erythritol on the Human and Cebus apella Gut Microbiome. *J Agric Food Chem* 2020; **68**(46): 13093-101.
43. Salminen S, Salminen E, Koivistoinen P, Bridges J, Marks V. Gut microflora interactions with xylitol in the mouse, rat and man. *Food Chem Toxicol* 1985; **23**(11): 985-90.
44. Sato T, Kusuhara S, Yokoi W, Ito M, Miyazaki K. Prebiotic potential of L-sorbose and xylitol in promoting the growth and metabolic activity of specific butyrate-producing bacteria in human fecal culture. *FEMS Microbiol Ecol* 2017; **93**(1).
45. Makelainen HS, Makivuokko HA, Salminen SJ, Rautonen NE, Ouwehand AC. The effects of polydextrose and xylitol on microbial community and activity in a 4-stage colon simulator. *J Food Sci* 2007; **72**(5): M153-9.
46. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013; **54**(9): 2325-40.