

5.

Édulcorants, diabète et santé cardiométabolique

Les édulcorants (LNCS) ont un effet neutre sur les facteurs de risque cardiométabolique, notamment les taux de glucose et d'insuline dans le sang, la pression artérielle et le profil lipidique. Il est important de signaler qu'ils provoquent une augmentation plus faible de la glycémie postprandiale lorsqu'ils sont utilisés à la place des sucres. C'est pourquoi les LNCS sont fréquemment recommandés et appréciés par les personnes diabétiques qui doivent gérer leurs apports en glucides et en sucres, dans le cadre de leurs efforts pour maintenir un bon contrôle glycémique.

L'absence d'effet négatif sur la santé cardiométabolique et le bénéfice de l'utilisation des LNCS dans le contrôle du glucose, lorsqu'ils sont consommés à la place des sucres, ont été confirmés par des revues systématiques exhaustives d'essais contrôlés randomisés. Toutefois, il est nécessaire de poursuivre les recherches afin d'explorer l'influence de la causalité inverse dans les études d'observation, qui évaluent la relation entre la consommation de LNCS et le risque de diabète de type 2 ou d'autres maladies cardiométaboliques.

L'objectif de ce chapitre est de fournir une vue d'ensemble des preuves scientifiques qui portent sur ces sujets, et des recommandations nutritionnelles relatives à l'utilisation de LNCS dans le traitement du diabète.



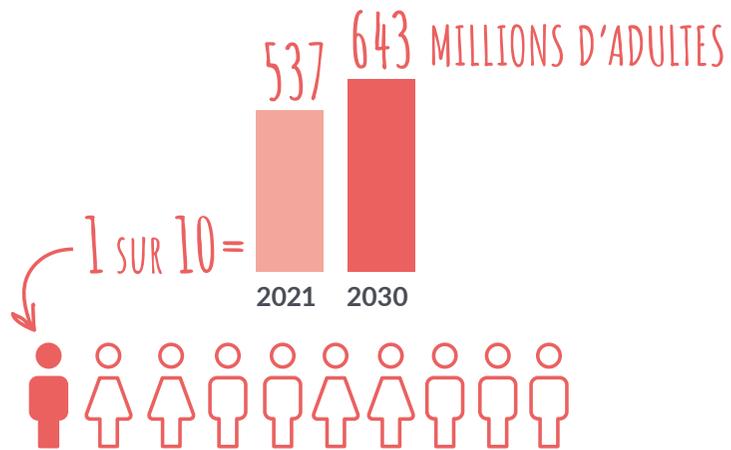


Introduction

La santé cardiométabolique est un terme qui désigne la combinaison de maladies et de facteurs de risque associés, tels que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, la stéatose hépatique non alcoolique et les maladies cardiovasculaires (MCV). Les facteurs de risque les plus courants sont le mauvais contrôle du glucose, l'hypertension, des taux élevés de lipides sanguins, une augmentation du poids corporel, ainsi que l'adoption d'un mode de vie malsain, notamment le tabagisme, le manque d'activité physique, un sommeil inadéquat et une mauvaise alimentation (Vincent et al., 2017).

Les taux de santé cardiométabolique optimale sont en baisse, comme l'indique la prévalence croissante des maladies cardiovasculaires, telles que les cardiopathies et les accidents vasculaires cérébraux, le diabète de type 2 et d'autres maladies cardiométaboliques (Fédération mondiale du cœur, 2019 ; Fédération internationale du diabète, 2021). Une étude récente a révélé que moins de 7 % de la population adulte américaine était en bonne santé cardiométabolique en 2018, ce qui représente une baisse significative par rapport à l'année 2000 (O'Hearn et al., 2022). On pense que la pandémie de COVID-19 a encore plus affecté la santé cardiométabolique, car on a constaté que l'activité physique a diminué et que les mauvaises habitudes se sont multipliées pendant les périodes de confinement (Freiberg et al., 2021).

Le diabète et les maladies cardiovasculaires (MCV) : chiffres et données



En 2021, **537 millions d'adultes** vivaient avec le diabète, soit 1 adulte sur 10 dans le monde. On estime que ce chiffre augmentera à 643 millions en 2030.

En 2019, **les MCV ont provoqué 18,6 millions de décès dans le monde**. Cela représente une **augmentation de 24 %** de la charge mondiale des MCV par rapport à l'année 2000.

Suivre un régime alimentaire sain, pratiquer une activité physique régulière, maintenir un poids corporel normal et éviter le tabagisme sont des moyens qui permettent **de prévenir ou de retarder l'apparition des maladies cardiométaboliques**.

Sources:

Fédération internationale du diabète (FID). Atlas du diabète de la FID, 10e édition, 2021. Disponible sur : <https://diabetesatlas.org/>

Fédération mondiale du cœur (FMC). Observatoire mondial du cœur. Tendances des maladies cardiovasculaires. 2019. Disponible sur : <https://worldheartobservatory.org/trends/>





1

2

3

4

5

6

7

Une alimentation saine est essentielle pour protéger la santé cardiométabolique. Une alimentation équilibrée, pauvre en graisses alimentaires, en sel et en sucres, composée d'une variété de fruits et de légumes, de légumineuses, de fruits secs et de céréales complètes, peut aider à prévenir ou à traiter les maladies cardiométaboliques, dont les MCV et le diabète de type 2 (OMS, 2020). Il est recommandé au niveau mondial de limiter la consommation excessive de sucres libres dans le cadre d'un régime alimentaire sain (OMS, 2015 ; USDA, 2020 ; EFSA, 2022).

Les LNCS peuvent aider les personnes à réduire leur consommation excessive de sucres et faire partie d'un régime alimentaire et d'un mode de vie globalement sains, y compris pour les personnes atteintes de maladies cardiométaboliques ou à risque cardiométabolique.





Édulcorants et contrôle de la glycémie

Données probantes issues des essais contrôlés randomisés

Plusieurs revues systématiques, y compris des méta-analyses d'une large série d'essais contrôlés randomisés (ECR) disponibles, ont examiné l'impact des LNCS sur le contrôle de la glycémie (Tableau 1). Ces études exhaustives, qui prennent en compte la totalité des essais cliniques contrôlés publiés, confirment que, comme ingrédients alimentaires, les LNCS ne produisent aucun effet sur la glycémie post-prandiale, c'est-à-dire après l'ingestion d'aliments (Romo-Romo et al., 2016 ; Tucker et Tan, 2017 ; Nichol et al., 2018 ; Greyling et al., 2020 ; Zhang et al., 2023), ou après une consommation à plus long terme (Lohner et al., 2020 ; McGlynn et al., 2022 ; Rios-Leyvraz et Montez, 2022). De manière similaire, les LNCS n'affectent ni la sécrétion d'insuline ni le taux d'insuline dans le sang (Greyling et al., 2020 ; Lohner et al., 2020 ; McGlynn et al., 2022 ; Rios-Leyvraz et Montez, 2022 ; Zhang et al., 2023). L'absence d'effet glycémique ou insulinémique des LNCS a été démontrée aussi bien chez les personnes en bonne santé que chez les personnes diabétiques (Greyling et al., 2020 ; Lohner et al., 2020).

En 2022, une revue systématique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui comprenait une méta-analyse de 21 ECR à moyen et long terme, et rapportant des marqueurs intermédiaires du diabète de type 2, a conclu que les LNCS ne présentaient aucun effet significatif sur les mesures du contrôle de la glycémie (glucose à jeun, insuline à jeun, HbA1c [hémoglobine glyquée], HOMA-IR [modèle homéostatique d'évaluation de la résistance à l'insuline]) chez des adultes ou des enfants en bonne santé (Rios-Leyvraz et Montez, 2022). De la même manière, une revue systématique et une méta-analyse de 9 ECR à long terme, soutenues par Cochrane et l'OMS, ont également indiqué un effet neutre des LNCS sur le contrôle de la glycémie et d'autres résultats en matière de santé, chez les personnes vivant avec un diabète de type 1 ou de type 2 (Lohner et al., 2020). Des résultats similaires ont été rapportés chez les personnes vivant avec un surpoids ou une obésité, dans une revue systématique et une méta-analyse en réseau de 17 ECR, d'une durée médiane de 12 semaines et impliquant 1733 participants (McGlynn et al., 2022). McGlynn et ses collègues ont examiné l'impact des boissons LNCS sur plusieurs facteurs de risque cardiométabolique et n'ont constaté aucun effet à long terme sur la glycémie ou d'autres résultats.

Dans le but d'examiner l'effet immédiat de la consommation de LNCS, Greyling et ses collègues (2020) ont réalisé une revue systématique et une méta-analyse d'ECR, qui ont

Qu'est-ce que le contrôle de la glycémie ?

Le contrôle de la glycémie fait référence à la régulation des niveaux de glucose dans le sang. Chez les personnes diabétiques, une grande partie des complications à long terme du diabète sont le résultat de nombreuses années marquées par des niveaux élevés de glucose dans le système sanguin. Ce phénomène est également appelé hyperglycémie. Par conséquent, un bon contrôle de la glycémie est un objectif important dans le traitement du diabète (FID, 2017).

démonstré que l'ingestion de LNCS, consommés seuls ou avec une précharge calorique, n'avait aucun effet immédiat sur les réponses glycémiques postprandiales (34 essais impliquant 452 participants) ou insulinémiques (29 essais impliquant 394 participants) par rapport à une intervention de contrôle. Les résultats ne présentaient pas de différences notables suivant le type ou la dose de LNCS consommés. Il est intéressant de noter que chez les patients atteints de diabète de type 2, les résultats ont montré un léger effet bénéfique des LNCS sur la réponse glycémique postprandiale, par rapport au groupe témoin (Greyling et al., 2020).

Zhang et ses collaborateurs (2023) ont conclu à des résultats similaires dans une revue systématique et une méta-analyse en réseau de données issues de 36 essais d'alimentation aiguë (portant sur 472 participants), qui ont examiné l'effet à court terme de la consommation de boissons LNCS sur les réponses glycémiques et endocriniennes, par rapport à l'eau ou aux boissons édulcorées au sucre (SSB). L'étude a révélé que, comme l'eau, les boissons contenant un seul ou une combinaison de LNCS n'avaient aucun effet sur les taux de glucose ou d'insuline postprandiaux, ni sur les réponses endocriniennes (c'est-à-dire le glucagon-like peptide 1 (GLP-1), le peptide insulinothrotrope dépendant du glucose (GIP), le peptide YY (PYY), la ghréline, la leptine et le glucagon), alors que les SSB augmentaient le glucose postprandial, l'insuline et les taux d'incrétines. Les résultats étaient similaires dans tous les modèles de consommation testés, c'est-à-dire lorsque les boissons LNCS étaient consommées seules, ou avec de l'énergie supplémentaire (calories) provenant de glucides, ou lorsqu'elles étaient administrées en tant que précharge, avant un apport d'énergie/de glucides (Zhang et al., 2023).





1

2

3

4

5

6

7

Des revues antérieures ont abouti à des résultats similaires. Dans leur revue systématique et leur méta-analyse de 29 ECR impliquant 741 participants, Nichol et ses collègues ont constaté que la consommation de LNCS n'augmentait pas la glycémie post-prandiale (Figure 1), et que l'impact glycémique ne présentait pas de différences selon le type de LNCS (Nichol et al., 2018). Un an plus tôt, Tucker et Tan avaient conclu qu'immédiatement après la consommation de LNCS, administrés sans une charge en glucides, on observait une baisse de la glycémie par rapport aux édulcorants caloriques tels que le sucre (Tucker et Tan, 2017). Ce résultat n'a pas été attribué à un effet direct de la consommation de LNCS, mais plutôt à l'absence d'effet et à une charge totale en glucides plus faible qui ont conduit à une réponse glycémique plus faible. La revue a également constaté que les effets des LNCS sur la glycémie ne différaient pas de ceux de l'eau. Romo-Romo et ses collègues ont également suggéré que la majorité des ECR ont rapporté des effets neutres sur les niveaux de glucose sanguin et d'insuline, mais qu'aucune méta-analyse n'a été réalisée dans le cadre de cette étude (Romo-Romo et al., 2016).

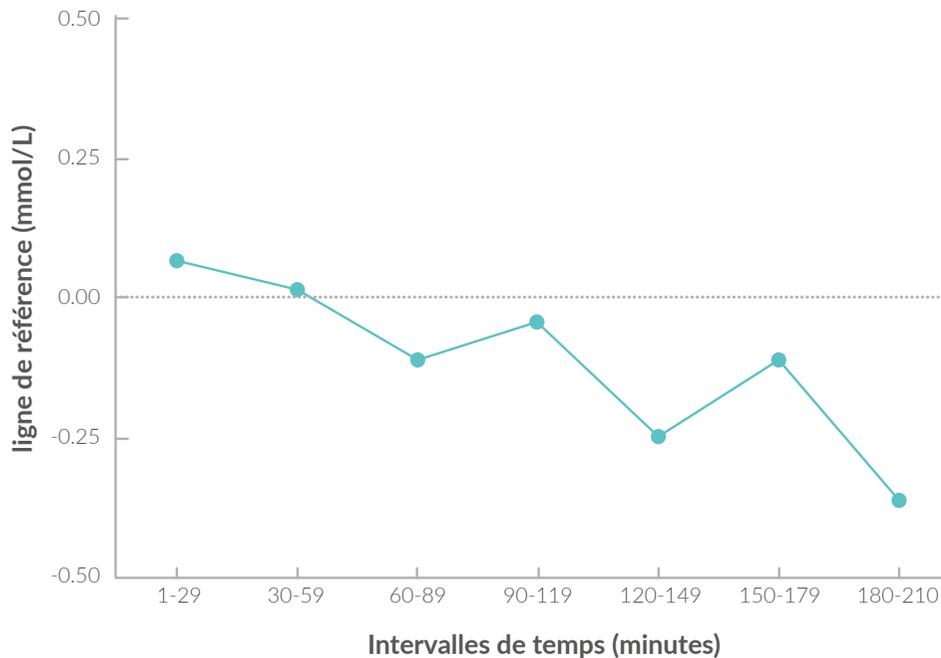


Figure 1 : Trajectoire estimée de l'impact glycémique de la consommation d'un édulcorant pendant 210 minutes après sa prise, selon les estimations de la méta-analyse de Nichol et al. (2018)

Les bénéfices des LNCS dans le contrôle du glucose, lorsqu'ils sont utilisés à la place des sucres, ont été reconnus voici plus d'une dizaine d'années. Après avoir examiné l'ensemble des preuves, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a conclu dans un avis scientifique que « **la consommation des aliments qui contiennent des édulcorants intenses à la place du sucre entraîne une augmentation plus faible de la glycémie après leur consommation, en comparaison avec les aliments contenant du sucre** » (ESFA, 2011). Cette allégation de santé a été autorisée au sein de l'UE conformément au Règlement (UE) n° 432/2012 de la Commission.

Les édulcorants provoquent un pic de glycémie post-prandiale plus faible lorsqu'ils sont utilisés à la place des sucres, et n'affectent pas le contrôle global de la glycémie.





1

2

3

4

5

6

7

Tableau 1 : Revues systématiques et méta-analyses d'essais contrôlés randomisés (ECR) examinant l'impact des édulcorants (LNCS) sur le contrôle de la glycémie.

| Revue systématique (premier auteur, année) | Nombre d'études incluses | Caractéristiques de l'étude (PICO) | | | | Conclusions |
|--|--|---|---|---|--|---|
| | | Population | Intervention | Comparaison | Résultat | |
| Romo-Romo et al., 2016* | 28 études aiguës et à long terme (dont des études non ECR) | Population adulte de tout sexe, poids et état diabétique | Tous types de LNCS, ingérés seuls, ou pendant un repas, ou en précharge | Eau ou édulcorants caloriques | Glucose, insuline, HbA1c, GLP-1, GIP, peptide C | La majorité des ECR ont rapporté des effets neutres sur les niveaux de glucose sanguin et d'insuline. Aucune comparaison n'est possible entre les essais en raison de leur hétérogénéité. Pas de méta-analyse. |
| Tucker & Tan, 2017* | 41 ECR, études aiguës | Population adulte de tout sexe, poids et état diabétique | Tous types de LNCS, ingérés seuls, ou pendant un repas, ou en précharge | Eau ou édulcorants caloriques ou placebo | Glycémie à jeun, insuline à jeun, glucagon, GLP-1, GIP, taux d'absorption du glucose | Pas d'effets aigus sur les mesures du contrôle de la glycémie lorsque les LNCS sont administrés seuls. Les LNCS provoquent une réduction de la glycémie par rapport aux édulcorants caloriques. Pas de méta-analyse. |
| Nichol et al., 2018 | 29 ECR, études aiguës | Population de tout âge, sexe, poids et état diabétique | Les LNCS examinés étaient l'aspartame, la saccharine, les stéviolosides et le sucralose. | Comparaison avec la ligne de référence (trajectoire dans le temps, à partir de la ligne de référence à 210 min après la consommation) | Variation des taux de glucose dans le sang | La consommation de LNCS n'a pas augmenté la glycémie, et sa concentration a progressivement diminué après la prise de LNCS. Aucune différence selon le type de LNCS. |
| Greyling et al., 2020 | 34 ECR pour la glycémie postprandiale et 29 ECR pour la réponse insulinaire postprandiale, études aiguës | Population de tout âge de plus de 3 ans, de tout sexe, poids et état diabétique | Exposition aiguë à un seul LNCS ; dans de l'eau, une boisson diététique ou une perfusion intragastrique ; ou avec un repas ou d'autres précharges contenant des nutriments. | Même intervention sans LNCS | iAUC du glucose, iAUC de l'insuline | La prise de LNCS, administrés seuls ou en association avec une précharge contenant des nutriments, n'a pas eu d'effet sur la variation moyenne des réponses glycémiques ou insulinémiques postprandiales. Aucune différence selon le type et la dose de LNCS. |

LNCS, édulcorants ; LNCSB, boisson contenant des édulcorants ; SSB, boisson édulcorée au sucre ; HbA1c, hémoglobine glyquée A1c ; GLP-1, glucagon-like peptide 1 ; GIP, peptide insulino-trope dépendant du glucose ; PYY, peptide YY ; iAUC, aire incrémentale sous la courbe ; HOMA-IR, modèle homéostatique d'évaluation de la résistance à l'insuline.

*Revue systématique sans méta-analyse

**Revue systématique avec méta-analyse en réseau





1

2

3

4

5

6

7

| Revue systématique (premier auteur, année) | Nombre d'études incluses | Caractéristiques de l'étude (PICO) | | | | Conclusions |
|--|---|---|--|---|--|---|
| | | Population | Intervention | Comparaison | Résultat | |
| Lohner et al., 2020 | 9 ECR d'une durée ≥ à 4 semaines | Personnes avec un diabète de type 1 ou de type 2 | Tous types de LNCS | Régime alimentaire habituel, ou pas d'intervention, ou placebo, ou eau, ou un LNCS différent, ou un édulcorant calorique | HbA1c | Les résultats n'ont montré aucune différence entre les LNCS et les sucres, ou le placebo. |
| McGlynn et al., 2022** | 19 ECR d'une durée ≥ à 2 semaines | Population adulte de tout sexe, présentant ou risquant de présenter une obésité et un diabète de type 2 | LNCSB ou SSB ou eau | LNCSB vs SSB, ou SSB vs eau, ou LNCSB vs eau | Glycémie à jeun, insuline à jeun, glycémie postprandiale à 2 heures, HbA1c, HOMA-IR | Les LNCSB n'ont pas eu des effets différents sur aucune des mesures du contrôle de la glycémie, à l'exception d'une diminution plus importante de l'HbA1c avec l'eau en comparaison avec les LNCSB. |
| Rios-Leyvraz & Montez, 2022 | 21 ECR sur des adultes et 1 ECR sur des enfants d'une durée ≥ à 7 jours | Populations saines d'adultes, d'enfants ou de femmes enceintes | Tous types de LNCS | Pas de doses ou des doses plus faibles de LNCS ou tous types de sucres, ou un placebo, ou de l'eau ou aucune intervention | Glycémie à jeun, insuline à jeun, HbA1c, HOMA-IR | Aucun effet significatif n'a été observé pour aucune mesure du contrôle de la glycémie. |
| Zhang et al., 2023** | 36 essais d'alimentation aigus | Population de tout âge, sexe, poids et état de santé | LNCSB avec un seul mélange de LNCS ou SSB ou eau | LNCSB vs SSB ou vs eau | iAUC du glucose, iAUC de l'insuline, iAUC de GLP-1, iAUC de PYY, iAUC de GIP, iAUC de ghréline, iAUC de glucagon | Aucun effet des LNCSB sur les réponses glycémiques et endocriniennes, comme l'eau. Les SSB ont augmenté la glycémie postprandiale, l'insuline et les incrétines. |

LNCS, édulcorants ; LNCSB, boisson contenant des édulcorants ; SSB, boisson édulcorée au sucre ; HbA1c, hémoglobine glyquée A1c ; GLP-1, glucagon-like peptide 1 ; GIP, peptide insulino-trope dépendant du glucose ; PYY, peptide YY ; iAUC, aire incrémentale sous la courbe ; HOMA-IR, modèle homéostatique d'évaluation de la résistance à l'insuline.

*Revue systématique sans méta-analyse

**Revue systématique avec méta-analyse en réseau



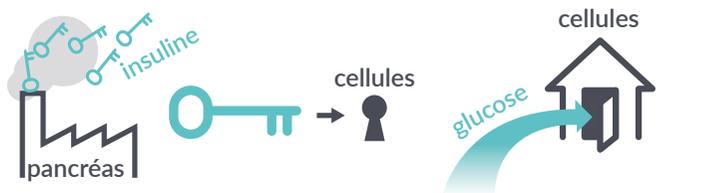


Le rôle des édulcorants dans l'alimentation des personnes diabétiques

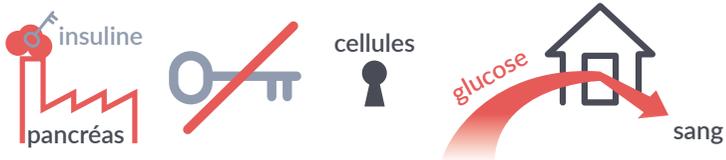
L'absence d'effet glycémique et le faible pic de glycémie postprandiale que les LNCS produisent, lorsqu'ils sont utilisés à la place des sucres alimentaires, font d'eux une aide diététique utile pour les personnes diabétiques qui doivent gérer leur consommation de glucides et de sucres.

Vivre avec le diabète implique souvent d'être préoccupé par le type et la quantité d'aliments à consommer, et d'avoir la sensation d'être privé d'aliments au goût sucré. Cependant, le diabète ne devrait pas empêcher les personnes de profiter d'une grande variété d'aliments, y compris certains de leurs aliments préférés, s'ils sont consommés avec modération.

Situation normale



Diabète de type 1



Diabète de type 2

Diabète gestationnel



Le diabète est une maladie chronique grave qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline, ou lorsque l'organisme ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Source : Atlas du diabète de la FID – 10e édition, 2021.

Chez les personnes diabétiques, les taux de glucose dans le sang se voient affectés par la quantité de glucides consommés à chaque repas (Evert *et al.*, 2019). Par conséquent, le contrôle de l'apport en glucides et la réduction de la consommation excessive de sucres sont des éléments importants du contrôle glycémique dans le cadre du traitement du diabète (EISayed *et al.*, 2023). Utiliser des LNCS à la place des sucres pourrait faciliter la planification des repas en vue du traitement du diabète. Par ailleurs, étant donné que les êtres humains ont une préférence innée pour le goût sucré (voir le [Chapitre 7](#)), le fait de disposer d'aliments palatables et savoureux peut contribuer à améliorer l'observance de la planification des repas en cas de diabète. De plus, une variété de produits contenant des LNCS peut aider les personnes diabétiques à se sentir moins privées (EISayed *et al.*, 2023). Il ne faut pas s'attendre à ce que les LNCS, en eux-mêmes, entraînent une diminution de la glycémie, car il ne s'agit pas de substances qui peuvent exercer des effets de type pharmacologique. Toutefois, **les LNCS peuvent aider à fournir aux personnes diabétiques plus d'options alimentaires et à satisfaire leur désir de sucre, sans pour autant contribuer à l'augmentation du taux de glucose dans le sang ou des besoins en insuline** (Fitch *et al.*, 2012). Aussi, l'utilisation des LNCS à la place des sucres, dans le cadre d'un régime alimentaire globalement sain, peut aider à réduire l'apport énergétique et être un outil utile dans les stratégies nutritionnelles de contrôle du poids, ce qui est particulièrement important pour les personnes vivant avec un diabète de type 2 ou un prédiabète qui ont besoin de perdre du poids ou d'éviter une prise de poids excessive supplémentaire (Diabetes UK, 2018). Cette stratégie peut être particulièrement utile pour les personnes qui consomment régulièrement des aliments sucrés et notamment des SSB. Le rôle des LNCS dans le contrôle du poids est traité dans le [Chapitre 4](#).

Pour les personnes atteintes de diabète de type 1, la planification des repas en calculant les glucides et en adaptant les doses d'insuline en fonction de l'apport en glucides, constitue un élément important dans le traitement nutritionnel du diabète. Les recommandations consensuelles de l'Association américaine du diabète sur la thérapie nutritionnelle soutiennent qu'une insulinothérapie intensive en utilisant l'approche du comptage des glucides peut entraîner une amélioration de la glycémie (Evert *et al.*, 2019). Dans ce contexte, l'utilisation des LNCS à la place des sucres dans les aliments et les boissons a le potentiel de réduire la teneur en glucides d'un repas ou d'une collation, et donc de réduire la dose d'insuline nécessaire pour cette prise alimentaire.





1

2

3

4

5

6

7

« Toute mesure diététique ayant le potentiel de limiter une augmentation excessive du taux de glucose dans le sang peut contribuer au contrôle global de la glycémie et peut donc favoriser le maintien d'un état de santé optimal. Un nombre considérable de preuves scientifiques démontre que la substitution des sucres par des édulcorants est l'un des moyens disponibles pour aider à atteindre cet objectif car, en eux-mêmes, les édulcorants ne provoquent aucune excursion glycémique. »

Dr Marc Fantino, Professeur émérite





1

Les organisations liées au diabète et à la nutrition soutiennent l'utilisation des édulcorants dans le traitement du diabète

Plusieurs organisations de santé dans le monde ont publié des lignes directrices cliniques pour la prise en charge nutritionnelle du diabète. Les recommandations nutritionnelles visent à guider les professionnels de santé dans l'éducation de leurs patients et, en fin de compte, à aider les personnes diabétiques à faire des choix plus équilibrés et plus sains dans le but d'améliorer le contrôle de leur glycémie.

2

3

Les organisations mondiales liées au diabète, notamment l'Association américaine du diabète (ADA), le Groupe d'étude « Diabète et nutrition » (DNSG) de l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD), Diabetes UK, Diabète Canada et l'Association latino-américaine du diabète (ALAD) reconnaissent **que les LNCS peuvent être utilisés en toute sécurité pour remplacer les sucres alimentaires et qu'ils constituent un moyen utile de prise en charge nutritionnelle du diabète.**

4

5

Lors de la mise à jour 2023 de ses recommandations pour la thérapie nutritionnelle médicale, l'Association américaine du diabète (ADA) a soutenu que : « L'utilisation d'édulcorants non nutritifs pour remplacer les produits édulcorés au sucre peut réduire l'apport global en calories et en glucides, tant qu'il n'y a pas d'augmentation compensatoire de l'apport énergétique provenant d'autres sources. Il existe des preuves attestant que les boissons contenant des édulcorants constituent une alternative viable à l'eau. » (ElSayed *et al.*, 2023).

6

7

La même année, le Groupe d'étude « Diabète et nutrition » (DNSG) de l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD) a publié des recommandations européennes actualisées pour le traitement nutritionnel du diabète, dans l'objectif de fournir aux professionnels de santé des lignes directrices fondées sur des données probantes (Reynolds *et al.*, 2023).





1

2

3

4

5

6

7

Les lignes directrices européennes recommandent d'utiliser des LNCS pour remplacer les sucres dans les aliments et les boissons, et de veiller à ce que l'apport en sucres libres ou ajoutés soit inférieur à 10 % de l'apport énergétique global. Les dernières recommandations européennes sur les édulcorants reposent sur une série de revues systématiques et de méta-analyses d'ECR (McGlynn *et al.*, 2022) et d'études de cohortes prospectives (Lee *et al.*, 2022), qui évaluent l'impact des boissons LNCS sur la santé cardiometabolique chez les personnes diabétiques ou à risque de développer un diabète. Ces deux études concluent que les boissons LNCS, lorsqu'elles remplacent les SSB, réduisent le poids corporel et les facteurs de risque cardiometabolique chez les personnes diabétiques ou à risque de développer un diabète. Elles sont également associées à une réduction du risque d'obésité et de problèmes cardiovasculaires chez les participants, y compris chez les personnes diabétiques, avec des réductions similaires à celles observées avec l'eau (McGlynn *et al.*, 2022 ; Lee *et al.*, 2022).

De la même manière, les lignes directrices nutritionnelles fondées sur des données probantes de Diabetes UK pour la prévention et le traitement du diabète ont soutenu que les LNCS peuvent être recommandés en cas de diabète, car ils sont sûrs et n'ont pas d'effet sur la glycémie (Dyson *et al.*, 2018). Dans sa déclaration de position sur l'utilisation des LNCS, Diabetes UK a conclu que la substitution des sucres libres par des LNCS peut être une stratégie utile pour faciliter la gestion de la glycémie et le contrôle du poids (Diabetes UK, 2018).

Conformément aux conclusions précédentes, un consensus de l'Association latino-américaine du diabète (ALAD) a également reconnu que l'utilisation des LNCS peut présenter des bénéfices en matière de réduction de l'apport énergétique, de perte de poids et de contrôle du glucose, lorsqu'ils sont utilisés pour remplacer les sucres dans le cadre d'un programme alimentaire structuré (Laviada-Molina *et al.*, 2018).

Par ailleurs, dans ses Lignes directrices de pratique clinique 2018 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada, le comité d'experts des Guides de pratique clinique de Diabète Canada a souligné que les données probantes issues de revues systématiques et de méta-analyses d'ECR, qui offrent une meilleure protection contre les biais, ont démontré que les LNCS présentent un bénéfice en matière de perte de poids, lorsqu'ils sont utilisés pour déplacer les calories excédentaires provenant des sucres ajoutés (Sievenpiper *et al.*, 2018).

Les organisations œuvrant dans le domaine du diabète reconnaissent globalement que, lorsqu'ils sont utilisés à la place des sucres, les édulcorants peuvent constituer une stratégie diététique utile dans le traitement nutritionnel du diabète





1

2

3

4

5

6

7

Les organisations actives dans le domaine de la nutrition sont parvenues à des conclusions similaires. Par exemple, l'Académie américaine de nutrition et de diététique (AND) a recommandé aux diététiciens et nutritionnistes agréés d'informer les adultes diabétiques que l'utilisation des LNCS autorisés n'affecte pas de manière significative les niveaux de glucose ou d'insuline, et qu'ils ont le potentiel de réduire l'apport global en énergie et en glucides s'ils sont utilisés à la place des édulcorants caloriques, sans compensation par l'apport de calories supplémentaires provenant d'autres sources alimentaires (Franz et al., 2017 ; MacLeod et al., 2017). Également, l'Association britannique de diététique (2016) a soutenu que le fait d'opter pour des LNCS peut aider à la gestion du poids et d'autres problèmes de santé tels que le diabète sucré, en ajoutant qu'il est nécessaire d'adopter une approche personnalisée.

Les personnes diabétiques considèrent les édulcorants comme un outil diététique utile...

- « Ils me permettent de me sentir moins privé du goût sucré, et à la fois de continuer à profiter de cette saveur dans mon alimentation. »
- « Les édulcorants peuvent remplacer facilement et rapidement le sucre. »

Source : Groupe de discussion des patients dans le cadre des activités de l'ISA pour la Journée mondiale du diabète 2017





1

Les édulcorants et les facteurs de risque cardiométabolique au-delà des marqueurs du diabète

Données probantes issues des essais contrôlés randomisés

La recherche clinique montre qu'au-delà de l'absence d'effet sur le contrôle de la glycémie, l'ingestion de LNCS a un impact neutre, voire bénéfique, sur d'autres marqueurs intermédiaires cardiométaboliques, tels que la pression artérielle et les lipides sanguins, les enzymes hépatiques, l'acide urique et les lipides intra-hépatocellulaires (Onakpoya et Heneghan, 2015 ; Pham et al., 2019 ; Toews et al., 2019 ; Movahedian et al., 2021 ; McGlynn et al., 2022 ; Rios-Leyvraz et Montez, 2022 ; Golzan et al., 2023).

2

3

La revue systématique de l'OMS a rapporté que des apports plus élevés en LNCS n'avaient pas d'effet significatif sur la pression artérielle systolique ou diastolique (méta-analyse de 14 ECR), bien qu'une tendance à la baisse de la pression artérielle systolique ait été observée avec la consommation de LNCS (Rios-Leyvraz et Montez, 2022). Par ailleurs, cette étude n'a révélé aucun effet significatif dans aucune mesure des lipides sanguins dans les ECR (méta-analyse de 14 ECR), y compris le cholestérol LDL ou les triglycérides, à l'exception d'une petite augmentation, cliniquement non significative, du cholestérol total, le cholestérol HDL.

4

5

Dans leur revue systématique et leur méta-analyse en réseau, McGlynn et ses collègues ont rapporté un effet neutre des boissons LNCS sur la glycémie, les taux de lipides sanguins, l'acide urique et les enzymes hépatiques, et un effet bénéfique des boissons LNCS utilisés pour remplacer les SSB, sur l'indice de masse corporelle (IMC), le pourcentage de graisse corporelle et les lipides intra-hépatocellulaires, résultat du déplacement des calories provenant des SSB (McGlynn et al., 2022). L'étude a également révélé que les boissons LNCS, comparées à l'eau, étaient associées à une plus grande diminution de la pression artérielle systolique.

6

7

D'autres revues systématiques sont conformes à ces conclusions (Pham et al., 2019 ; Toews et al., 2019 ; Movahedian et al., 2021 ; Golzan et al., 2023). Une revue systématique et une méta-analyse de 10 ECR, portant sur 854 participants, ont montré que la consommation de LNCS n'avait pas d'effet significatif sur les taux d'enzymes hépatiques chez les adultes (Golzan et al., 2023). Aussi, Movahedian et ses collègues ont effectué une revue systématique et une méta-analyse des données de 14 ECR, portant sur 1407 participants, pour examiner l'impact des LNCS sur les taux de triglycérides sanguins, le cholestérol total, le cholestérol LDL et le cholestérol HDL. Les résultats ont montré des effets non significatifs des LNCS sur le profil lipidique (Movahedian et al., 2021). Également, Pham et al. (2019) ont conclu que les LNCS ont démontré un effet minime ou nul sur la pression artérielle postprandiale, tandis que Toews et al. (2019) ont rapporté que les données de trois ECR ont révélé que la pression artérielle systolique et diastolique était plus faible chez les personnes recevant des LNCS que chez celles recevant des sucres ou un placebo, et que deux autres ECR ont fait état d'un effet neutre.

Dans l'ensemble, **les preuves scientifiques issues des revues systématiques des ECR, dont celles provenant de la revue de l'OMS réalisée par Rios-Leyvraz et Montez (2022), ne soutiennent pas la recommandation de l'OMS suggérant de ne pas utiliser les édulcorants sans sucre comme moyen de réduire le risque de maladies non transmissibles** (OMS, 2023). Cette recommandation reposait en grande partie sur des preuves de faible certitude, issues d'études d'observation qui présentaient d'importants problèmes méthodologiques, alors que les études cliniques chez les humains montrent systématiquement un impact neutre, voire bénéfique, et aucun effet négatif, des LNCS sur les marqueurs intermédiaires cardiométaboliques et les facteurs de risque des maladies non transmissibles (MNT).





1

Édulcorants, risque de diabète et de maladie cardiovasculaire

Données probantes issues d'études d'observation

Contrairement aux preuves issues des ECR, qui indiquent systématiquement une absence d'effet négatif des LNCS sur les facteurs de risque cardiométabolique, les recherches observationnelles font état de résultats incohérents. Ainsi, alors que certaines revues systématiques et méta-analyses d'études d'observation ont révélé une association positive entre une consommation plus élevée de LNCS et le risque de diabète ou de MCV (*Romo-Romo et al., 2016 ; Azad et al., 2017 ; Meng et al., 2021 ; Rios-Leyvraz et Montez, 2022*), cette association n'a pas été confirmée dans une revue récente qui comprenait une méta-analyse d'études de cohortes prospectives ayant utilisé des mesures répétées de la consommation de LNCS et des analyses de substitution pour atténuer l'influence de la causalité inversée (*Lee et al., 2022*).

Il est important de noter que les revues systématiques des études d'observation fournissent principalement des preuves de faible certitude en raison des limites de la recherche observationnelle. **De par leur conception, les études d'observation ne peuvent pas établir de relation de cause à effet en raison de leur incapacité à exclure les facteurs de confusion résiduels ou à atténuer les effets de la causalité inverse**, comme nous l'avons vu au [Chapitre 4](#).

La causalité inverse représente un risque majeur de biais dans la recherche observationnelle. Elle implique que des personnes qui présentent déjà un risque élevé de maladie au départ (par exemple, des facteurs de risque élevés) peuvent, par réaction, se tourner vers la consommation de LNCS ou augmenter leur consommation, ce qui conduit à une association fallacieuse entre la consommation de LNCS et l'augmentation du risque cardiométabolique (*Rios-Leyvraz et Montez, 2022*). En outre, les imprécisions résultant des méthodes utilisées pour évaluer l'utilisation alimentaire des LNCS, généralement évaluée uniquement au départ, soulèvent des doutes quant à la fiabilité et à l'interprétation des associations rapportées dans les études d'observation (*Gallagher et Logue, 2019*). Les analyses de la ligne de référence de la consommation des LNCS ne peuvent pas rendre compte de l'évolution dans le temps ou de la stratégie de remplacement prévue des SSB par des boissons LNCS, et

sont susceptibles d'entraîner une causalité inverse, ce qui se traduit par une sous-estimation des bénéfices cardiométaboliques prévus (*Lee et al., 2022*).

Les études d'observation prospectives ayant utilisé des analyses de substitution qui modélisent la stratégie de remplacement prévue pour les boissons LNCS (c'est-à-dire la substitution des SSB par des boissons LNCS) peuvent en partie surmonter ces limites méthodologiques et fournir des résultats plus cohérents. Par exemple, les résultats des analyses du Projet sur l'alimentation et les maladies coronariennes de Harvard suggèrent que le remplacement des SSB par des boissons LNCS pourrait être associé à un risque plus faible de développer des événements coronariens (*Keller et al., 2020*).

Une revue systématique et une méta-analyse du Groupe d'étude « Diabète et nutrition » de l'EASD n'ont inclus que des études d'observation prospectives ayant utilisé des analyses des variations de mesures répétées de la consommation et des analyses de substitution, afin de minimiser l'impact de la causalité inverse et de la confusion résiduelle dues à un ajustement incomplet des facteurs de confusion (*Lee et al., 2022*). Les résultats de cette méta-analyse de 14 études de cohortes prospectives (416 830 participants) ont montré que la substitution prévue des SSB par des boissons LNCS était associée à un poids corporel plus faible et à un risque plus faible d'obésité incidente, de cardiopathie coronaire, de MCV et de mortalité totale, sans association indésirable dans les autres résultats, tels que le diabète de type 2. Les résultats obtenus par *Lee et al. (2022)* confirment que les LNCS ne sont pas associés à un risque plus élevé, mais plutôt à un risque plus faible concernant d'importants résultats cardiométaboliques, dans le cadre de la substitution prévue des SSB, qui est comparable aux résultats obtenus avec l'eau, et qui sont conformes aux données probantes issues de revues systématiques et de méta-analyses d'ECR portant sur des facteurs intermédiaires de risque cardiométabolique (*McGlynn et al., 2022 ; Rios-Leyvraz et Montez, 2022*).

2

3

4

5

6

7





1

2

3

4

5

6

7

En effet, l'association entre la consommation de LNCS et le risque de diabète, rapportée dans les études d'observation, est généralement atténuée ou absente après l'ajustement des variables, notamment l'âge, l'activité physique, les antécédents familiaux de maladies, la qualité de l'alimentation, l'apport énergétique et principalement les mesures de l'adiposité, telles que l'IMC et le tour de taille (Romo-Romo *et al.*, 2017). Dans une méta-analyse de dix études d'observation qui ont effectué une estimation du risque de diabète de type 2 lié à la consommation de boissons LNCS, Imamura et son équipe sont parvenus à la conclusion que, suite à la correction de l'IMC et de l'étalement des biais d'information et de publication, le lien entre les boissons LNCS et le développement du diabète de type 2 n'est statistiquement plus significatif (Imamura *et al.*, 2015). De la même manière, les liens entre la consommation de LNCS et les MCV rapportés dans certaines études (Mossavar-Rahmani *et al.*, 2019 ; Debras *et al.*, 2022) font l'objet des mêmes critiques : les limites des études d'observation, notamment les biais de sélection, la causalité inverse et les facteurs de confusion résiduels, peuvent expliquer en partie ou en grande partie les associations rapportées (Khan *et al.*, 2019; Pyrogianni & La Vecchia, 2019).

De par leur conception, les études d'observation ne peuvent pas établir de relation de cause à effet, en raison de leur incapacité à exclure les facteurs de confusion résiduels ou à atténuer les effets de la causalité inverse





1

2

3

4

5

6

7

Comment pouvons-nous interpréter les résultats contradictoires entre les essais contrôlés randomisés et la recherche observationnelle concernant les effets des édulcorants sur la santé cardiometabolique ?

Prof. Carlo La Vecchia : Les essais contrôlés randomisés (ECR) fournissent des données probantes plus valables et plus fiables que les études d'observation (cohortes et cas-témoins), essentiellement parce qu'ils ne sont pas exposés aux biais de sélection. L'information et d'autres sources de biais peuvent également fausser gravement les résultats des études d'observation, mais elles sont peu ou pas pertinentes pour les ECR où l'attribution est randomisée. Ainsi, les preuves issues des ECR selon lesquelles les LNCS ont un effet favorable - bien que modéré - sur les facteurs de risque cardiometaboliques et, plus généralement, cardiovasculaires, doivent être considérées comme valables et pertinentes à ce sujet.

Étant donné que la plupart des ECR ont une durée limitée, ils ne peuvent pas fournir d'informations adéquates concernant les effets à long terme des LNCS sur le risque de maladie cardiovasculaire et les facteurs cardiometaboliques. Les résultats apparemment contradictoires de plusieurs études d'observation sont largement ou totalement imputables à une causalité inverse, c'est-à-dire qu'à long terme,

les LNCS tendent à être plus fréquemment utilisés par des sujets présentant un surpoids ou une obésité, une hyperglycémie, un diabète ou - plus généralement - un profil cardiometabolique défavorable. Il n'existe aucun moyen de surmonter ce biais inhérent aux études d'observation, et il n'est pas non plus possible d'estimer de manière fiable son éventuel impact sur les résultats recherchés. D'autres sources de biais et de confusion dans les études d'observation peuvent également fausser les résultats. En règle générale, un changement dans les estimations du risque relatif de l'ordre de 20 % (c'est-à-dire des RR de 0,80 à 1,20) ne permet pas de déduire un lien de causalité, car les biais et les facteurs de confusion ne peuvent pas être exclus.

En résumé, les LNCS sont associés à des schémas cardiometaboliques favorables à court terme. Dans l'hypothèse d'une observance adéquate, ces caractéristiques devraient également se maintenir à long terme, mais les données sur les effets à long terme issues des ECR sont insuffisantes pour le moment.





Examen des mécanismes proposés qui établissent un lien entre les édulcorants et les effets cardiométaboliques

1

Plusieurs mécanismes potentiels ont été suggérés et explorés, principalement dans des études in vitro et chez l'animal, pour tenter d'expliquer l'association positive signalée dans certaines études d'observation. Les mécanismes proposés incluent des altérations de l'absorption intestinale du glucose, des modifications de la capacité sécrétoire de l'insuline, une résistance à l'insuline et une dysbiose du microbiote intestinal induite par les édulcorants (Pang et al., 2021). Cependant, en 2018, un avis scientifique émis par l'Association américaine de cardiologie (AHA) sur les boissons LNCS et la santé cardiométabolique a averti qu'il fallait être prudent avant d'extraire des conclusions pour savoir si ces résultats, principalement menés chez les rongeurs, sont applicables aux êtres humains (Johnson et al., 2018). À ce jour, aucun des mécanismes proposés pour expliquer comment les LNCS pourraient agir sur l'homéostasie du glucose, ou augmenter de toute autre manière le risque cardiométabolique n'a été confirmé chez les humains (O'Connor et al., 2021 ; McGlynn et al. 2022).

2

3

4

5

Il est important de noter que les preuves issues des ECR ne confirment pas ces hypothèses et ne montrent systématiquement aucun effet négatif sur les facteurs de risque liés à la santé cardiométabolique, tels que la pression artérielle, les taux de lipides sanguins, l'homéostasie du glucose ou le poids corporel (Nichol et al., 2018 ; Pham et al., 2019 ; Toews et al., 2019 ; Greyling et al., 2020 ; Movahedian et al., 2021 ; Rogers et Appleton, 2021 ; McGlynn et al., 2022 ; Rios-Leyvraz et Montez, 2022 ; Golzan et al., 2023 ; Zhang et al., 2023).

6

Absorption intestinale du glucose

7

Il a été suggéré que les LNCS pourraient améliorer l'absorption intestinale du glucose en activant les récepteurs du goût sucré dans l'intestin, ce qui, à son tour, stimule la sécrétion d'hormones incrétiennes, la protéine de type glucagon-1 (GLP-1) et le polypeptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP), connus pour leur rôle dans la régulation de l'absorption du glucose et la stimulation de la libération de l'insuline. Néanmoins, à ce jour, aucune différence dans l'absorption intestinale du glucose chez les humains n'a été rapportée (O'Connor et al., 2021 ; Pang et al., 2021 ; Zhang et al., 2023).

L'hypothèse actuelle provient en grande partie d'expérimentations effectuées sur des cellules ou des tissus isolés (in vitro), qui utilisent habituellement des concentrations de LNCS extraordinairement élevées (Fujita et al., 2009). Et les effets observés dans ces conditions expérimentales ne garantissent pas leur fiabilité pour interpréter ce qu'il advient de l'exposition dans l'ensemble de l'organisme. Contrairement aux conclusions de ces études effectuées in vitro, la majorité des essais cliniques humains n'ont révélé aucun effet des LNCS sur les niveaux d'hormones incrétiennes circulantes (Gregersen et al., 2004 ; Ma et al., 2009 ; Ma et al., 2010 ; Ford et al., 2011 ; Steinert et al., 2011 ; Maersk et al., 2012a ; Wu et al., 2012 ; Wu et al., 2013 ; Sylvetsky et al., 2016 ; Higgins et al., 2018).

Dans quelques études portant sur les effets des boissons contenant des LNCS, les résultats ont rapporté une augmentation significative du GLP-1 chez des adultes en bonne santé et qui présentaient un surpoids et une obésité (Brown et al., 2009 ; Temizkan et al., 2015 ; Sylvetsky et al., 2016 ; Lertrit et al., 2018), ou chez des jeunes en bonne santé avec ou sans diabète de type 1 (Brown et al., 2012). Cependant, ces effets n'ont pas été retrouvés chez les patients atteints de diabète de type 2 qui ont participé aux mêmes études (Brown et al., 2012 ; Temizkan et al., 2015). On ignore si les modifications de la sécrétion endogène de GLP-1 observées dans ces études peuvent avoir des conséquences cliniquement importantes (Brown et al., 2012). Il est important de signaler que les preuves collectives, évaluées dans une revue systématique et une méta-analyse en réseau de 36 études d'alimentation aiguë, ont montré que les boissons LNCS, avec un seul LNCS ou une combinaison de plusieurs LNCS, n'avaient pas d'effet significatif sur les réponses endocriniennes, y compris le GLP-1 et le GIP, étant similaires aux contrôles avec de l'eau, lorsqu'ils sont consommés seuls, en même temps ou avant la consommation d'une charge en glucides (Zhang et al., 2023).

Dans l'ensemble, les données actuelles des études humaines ne soutiennent pas un effet stimulant cliniquement significatif des LNCS sur la sécrétion d'hormones intestinales chez les humains (Bryant and McLaughlin, 2016 ; Grotz et al, 2017 ; Ahmad et al, 2020b ; Zhang et al, 2023).





1

Sécrétion d'insuline

Un grand nombre de données, évaluées de manière exhaustive dans des revues systématiques et des méta-analyses d'ECR, confirment que les LNCS n'ont pas d'effet significatif sur les taux d'insuline dans le sang (Greyling et al., 2020 ; Zhang et al., 2023). De plus, les données humaines collectives ne confirment pas les mécanismes proposés suggérant que les LNCS peuvent affecter la sécrétion d'insuline via le déclenchement d'une réponse insulinaire de la phase céphalique (CPIR) ou en stimulant les récepteurs intestinaux du goût sucré (O'Connor et al., 2021 ; Pang et al., 2021).

2

3

4

5

6

7

La réponse insulinaire de la phase céphalique correspond à une augmentation faible et précoce de l'insuline dans le sang associée exclusivement à l'exposition orale, c'est à dire qu'elle a lieu avant l'augmentation du taux de glucose dans le plasma sanguin, qui est normalement observable lors de la prise d'aliments contenant des glucides. Le déclenchement d'une CPIR a parfois fait l'objet d'hypothèses selon lesquelles les LNCS pourraient provoquer la faim (voir [Chapitre 4](#)) ou une augmentation postérieure anormale du taux de glucose dans le sang (Mattes et Popkin, 2009). Si quelques études ont suggéré que l'exposition aux LNCS pouvait provoquer une CPIR (Just et al. 2008 ; Dhillon et al. 2017), la plupart des essais cliniques n'ont pas confirmé un tel impact (Teff et al., 1995 ; Abdallah et al., 1997 ; Morricone et al., 2000 ; Ford et al., 2011 ; Pullicin et al., 2021). Par ailleurs, d'autres recherches ont suggéré que, de manière générale, la réponse insulinaire de la phase céphalique ne constitue pas un facteur déterminant de la réponse à la faim ou au glucose (Morey et al., 2016). Récemment, une revue systématique portant sur les réponses endocriniennes de la phase céphalique aux signaux alimentaires, a conclu que les preuves de l'existence de la CPIR chez les êtres humains étaient faibles et, surtout, que les preuves de l'existence d'une CPIR physiologiquement pertinente semblaient minimes (Lasschuijt et al., 2020). Dans l'ensemble, les données humaines ne soutiennent pas l'affirmation selon laquelle les LNCS peuvent affecter de manière significative la sécrétion d'insuline et les taux d'insuline dans le sang, et ne confirment pas davantage un effet négatif des LNCS sur la régulation de l'appétit ou le métabolisme du glucose (Tucker et Tan, 2017 ; Greyling et al., 2020 ; O'Connor et al., 2021 ; Pang et al., 2021 ; Zhang et al., 2023).





1

Sensibilité à l'insuline

L'effet potentiel des LNCS sur la sensibilité à l'insuline a retenu l'attention, principalement après la publication par Suez *et al.* en 2014 d'une expérimentation animale et d'un essai humain non randomisé de petite taille mené sur 7 sujets.

2

Cette publication suggère que l'administration de doses élevées de saccharine, en respectant la dose journalière admissible (DJA), pourrait contribuer à la résistance à l'insuline en raison des effets produits sur le microbiote intestinal (Suez *et al.*, 2014). Depuis, plusieurs études cliniques contrôlées ont été réalisées sur les humains.

3

Quelques ECR ont suggéré un effet négatif potentiel du sucralose sur la sensibilité à l'insuline (Lertrit *et al.*, 2018 ; Romo-Romo *et al.*, 2018 ; Bueno-Hernández *et al.*, 2020 ; Romo-Romo *et al.*, 2020). Cependant, dans une étude, l'effet n'était pas cohérent avec la dose (Bueno-Hernández *et al.*, 2020), et une deuxième étude a rapporté

4

une augmentation de l'évaluation de la résistance à l'insuline selon le modèle homéostatique, seulement une semaine après la dose, mais pas pendant ou après la fin de l'intervention, ce qui revêt une importance clinique indéterminée, si toutefois elle existe (Romo-Romo *et al.*, 2020). En revanche, la majorité des ECR publiés

5

n'ont montré aucun impact des différentes doses de LNCS, y compris l'aspartame consommé seul (Maersk *et al.*, 2012b ; Engel *et al.*, 2018 ; Higgins *et Mattes*, 2019 ; Ahmad *et al.*, 2020a) ou en combinaison avec l'acésulfame-K (Bonnet *et al.*, 2018 ; Kim *et al.*, 2020 ; Orku *et al.*, 2022), la saccharine (Higgins *et Mattes*, 2019 ; Serrano *et al.*, 2021 ; Orku *et al.*, 2022), les glycosides de stéviol (Higgins *et Mattes*, 2019) et le sucralose

6

(Higgins *et Mattes*, 2019 ; Thomson *et al.*, 2019 ; Ahmad *et al.*, 2020a ; Orku *et al.*, 2022) sur la sensibilité à l'insuline. Une méta-analyse de 11 ECR dans la revue systématique de l'OMS a également confirmé un effet neutre des LNCS sur l'indice HOMA-IR, une méthode d'évaluation de la résistance à l'insuline (Rios-Leyvraz *et Montez*, 2022).

7





1

Microbiote intestinal

On suppose que certains composés des LNCS pourraient affecter l'homéostasie du glucose et/ou la sensibilité à l'insuline à travers la modulation du microbiote intestinal (Suez *et al.*, 2014 ; Richardson *et Frese*, 2022 ; Suez *et al.*, 2022). À ce jour, la plupart des recherches ont porté sur des études *in vitro* et des expérimentations animales. Ces essais ont souvent utilisé des doses très élevées de LNCS (Lobach *et al.*, 2019 ; Ruiz-Ojeda *et al.*, 2020 ; Plaza-Diaz *et al.*, 2020), ce qui a réduit leur pertinence biologique en raison des différences dans le microbiome intestinal des rongeurs, et des limites de l'extrapolation des concentrations testées *in vitro*, aux niveaux d'exposition humaine provenant de l'alimentation (Hughes *et al.*, 2021). Quelques ECR ont étudié les modifications potentielles du microbiote intestinal à la suite d'une exposition à différents types et doses de LNCS chez les humains et ont fait état de différents résultats incohérents (Thomson *et al.*, 2019 ; Ahmad *et al.*, 2020c ; Serrano *et al.*, 2021 ; Méndez-García *et al.*, 2022 ; Suez *et al.*, 2022).

2

3

4

5

Trois essais cliniques contrôlés n'ont trouvé aucun impact de l'aspartame (Ahmad *et al.*, 2020c), de la saccharine (Serrano *et al.*, 2021) ou du sucralose (Thomson *et al.*, 2019 ; Ahmad *et al.*, 2020c) sur le microbiote intestinal et, en définitive, sur l'homéostasie du glucose ou la sensibilité à l'insuline. Un essai contrôlé randomisé en double aveugle, mené sur 34 sujets selon un schéma d'étude parallèle, a conclu que la consommation de doses élevées de sucralose pendant 7 jours ne modifiait pas le contrôle glycémique, la résistance à l'insuline ou le microbiome intestinal chez des individus en bonne santé (Thomson *et al.*, 2019). Un autre essai contrôlé randomisé croisé portant sur 17 participants a montré que la consommation journalière répétée de l'aspartame pur ou du sucralose pendant 14 jours, et à des doses correspondant à une consommation élevée typique, n'avait aucun impact sur la composition du microbiote intestinal ou sur la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC), un sous-ensemble d'acides gras produits par le microbiote intestinal (Ahmad *et al.*, 2020c). Il est intéressant de noter qu'un essai clinique randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo et mené en parallèle auprès de 23 adultes, a également montré que la consommation de la saccharine pure à des niveaux maximum acceptables pendant 2 semaines n'a pas modifié la diversité ou la composition microbienne chez l'humain comme chez la souris, et n'a pas entraîné de changements dans les métabolites

6

7

fécaux ou les acides gras à chaîne courte (Serrano *et al.*, 2021). Les résultats n'ont pas non plus révélé d'impact de la consommation de la saccharine sur la tolérance au glucose. Ces conclusions de Serrano *et al.*, qui ont utilisé un modèle d'essai bien contrôlé, contredisent les résultats d'une petite étude de Suez *et al.* qui ne comportait pas de groupe témoin et qui suggérait que chez 4 participants sur 7, l'administration de la saccharine à des niveaux conformes à la DJA pendant 1 semaine induisait une intolérance au glucose en modifiant le microbiote intestinal (Suez *et al.*, 2014).

En revanche, deux études humaines ont rapporté des effets indésirables potentiels des LNCS sur le microbiote intestinal (Méndez-García *et al.*, 2022 ; Suez *et al.*, 2022). Un essai contrôlé randomisé ouvert, mené en parallèle auprès de 40 jeunes adultes, a révélé que la consommation de 48 mg de sucralose pendant 10 semaines entraînait une dysbiose intestinale associée à une modification des taux d'insuline et de glucose, lors d'un test de tolérance au glucose par voie orale (Méndez-García *et al.*, 2022). Cependant, dans cette étude, le régime alimentaire habituel n'a été ni contrôlé ni bien caractérisé, de sorte que tout changement signalé dans le microbiote intestinal pourrait très probablement être dû à des différences alimentaires non signalées entre le groupe sucralose et le groupe eau. Par ailleurs, un essai contrôlé randomisé en parallèle, sans insu, testant l'impact de quatre différents LNCS, de l'eau (témoin) ou du glucose, consommés pendant 2 semaines à des doses inférieures à la DJA (n=20 participants par groupe) a suggéré que certains LNCS pourraient entraîner des altérations glycémiques, dépendantes du microbiome et spécifiques à chaque personne (Suez *et al.*, 2022). La dernière étude de Suez et de ses collègues fait état d'un effet significatif sur la composition et la fonction du microbiome, lié à une réponse glycémique élevée dans les groupes sucralose et saccharine, tandis que l'aspartame et la stévia n'ont pas eu d'impact sur la glycémie bien qu'ils aient provoqué des altérations différentes de la fonction du microbiome.





1

Cependant, bien que le régime alimentaire des participants à cette étude ait été enregistré, celui-ci n'a pas été entièrement contrôlé. En effet, il est bien établi que, non seulement l'apport en énergie et en nutriments, mais également les différences dans le type d'aliments consommés peuvent rapidement modifier le microbiome intestinal humain (David *et al.*, 2014). On ne peut donc pas exclure que certains aspects de l'apport alimentaire, dont on sait qu'ils affectent le microbiote intestinal mais qui n'ont pas été enregistrés dans cet essai, aient eu un impact sur les résultats de l'étude. Lors de la réalisation d'études d'intervention alimentaire visant à évaluer les effets d'ingrédients ajoutés en petite quantité à l'alimentation, comme les LNCS, le régime alimentaire habituel des sujets doit être bien caractérisé et les régimes d'intervention doivent être soigneusement contrôlés (Lobach *et al.*, 2019). Contrairement à ces conclusions de Suez *et al.* (2022), de nombreux essais cliniques et des revues systématiques d'ECR ont systématiquement confirmé que les LNCS n'ont pas d'impact sur la réponse glycémique (Grotz *et al.*, 2017 ; Tucker *et Tan*, 2017 ; Nichol *et al.*, 2018 ; Greyling *et al.*, 2020 ; Lohner *et al.*, 2020 ; Rios-Leyvraz *et Montez*, 2022 ; Zhang *et al.*, 2023).

2

3

4

5

Il est important d'évaluer et d'interpréter les recherches sur les LNCS et le microbiote intestinal en tenant compte des différents profils d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) de chaque édulcorant, et de la plausibilité biologique de la façon dont les différents LNCS pourraient potentiellement affecter la composition ou la fonction du microbiote intestinal (Plaza-Diaz *et al.*, 2020). Il est important de souligner que l'extrapolation de l'effet d'un LNCS sur la microflore intestinale à l'ensemble des LNCS n'est pas appropriée, compte tenu des différences bien documentées dans leur composition chimique, dans leur mouvement dans l'organisme et dans la quantité de LNCS ou de métabolites qui atteignent le microbiote intestinal (Magnuson *et al.*, 2016).

6

7

L'aspartame est rapidement hydrolysé et absorbé dans l'intestin grêle, et ni l'aspartame sous forme de molécule intacte ni ses métabolites n'atteignent le côlon ou n'entrent en contact avec les bactéries intestinales (EFSA, 2013). Par conséquent, un effet direct de l'aspartame sur la synthèse ou la fonction du microbiote intestinal n'est pas biologiquement plausible. De la même manière, il est extrêmement improbable que l'acésulfame-K puisse avoir un effet direct sur le microbiote du côlon, car la concentration qui atteint le microbiote intestinal est insignifiante. Une fois ingéré, l'acésulfame-K est absorbé presque complètement dans l'intestin grêle sous forme de molécule intacte, et distribué par le sang à différents tissus sans subir aucune métabolisation, 99 % de l'acésulfame-K étant excrété dans l'urine et moins de 1 % étant éliminé par voie fécale (Magnuson *et al.*, 2016). D'autre part, le sucralose a un très faible niveau d'absorption et n'est pratiquement pas métabolisé (Roberts *et al.*, 2000). Cependant, bien que plus de 85 % du sucralose ingéré atteigne le microbiote intestinal, entre 94 % et 99 % de cet édulcorant est retrouvé dans les selles sans aucun changement structurel, ce qui indique qu'il n'est pratiquement pas métabolisé par les bactéries intestinales. Par conséquent, le sucralose ne semble pas être un substrat pour le microbiote du côlon. En ce qui concerne la saccharine, après son ingestion, plus de 85 % sont absorbés sous forme de molécule intacte et ne subissent pas de métabolisme gastro-intestinal (Renwick, 1985 ; Magnuson *et al.*, 2016). Ainsi, seul un faible pourcentage de saccharine non absorbée est excrété dans les matières fécales, ce qui indique que seules des doses élevées de cet édulcorant pourraient entraîner des changements dans la composition de la population microbienne intestinale. Enfin, les glycosides de stéviol pénètrent dans le côlon sous forme de molécules intactes et ont besoin de bactéries pour être métabolisés en stéviol (Magnuson *et al.*, 2016). Cependant, le stéviol résultant n'est pas un substrat pour le microbiote intestinal, puisqu'il est résistant à la dégradation bactérienne, et est en outre complètement absorbé. Ainsi, bien que les glycosides de stéviol interagissent avec le microbiote du côlon, rien n'indique que ces édulcorants pourraient avoir des effets néfastes sur le microbiote intestinal.





1

Si certaines maladies ont été associées à un microbiote anormal (c'est-à-dire à une dysbiose), il est difficile de définir ce qu'est un microbiome intestinal « sain » (Fan et Pedersen, 2021). Le rôle du microbiote intestinal dans la santé humaine fait actuellement l'objet de recherches approfondies. Il existe des hypothèses qui expliquent que certains types de changements pourraient se traduire par un risque accru des résultats en matière de santé ; néanmoins, l'importance de la majorité des changements est en général méconnue. Parmi ces changements, les biomarqueurs fiables qui pourraient indiquer les risques de souffrir de surpoids ou de développer le diabète ou des MCV sont également peu connus. Le profil normal du microbiome intestinal varie généralement d'un sujet humain à l'autre, ce qui rend encore plus difficile l'interprétation des résultats des données provenant des ECR (Lobach et al., 2019). De plus, le profil du microbiome intestinal peut varier tous les jours, selon les changements habituels de l'apport alimentaire journalier (David et al., 2014).

2

3

4

Dans l'ensemble, il n'existe pas de preuve évidente que les LNCS peuvent avoir un impact négatif sur la santé en raison de leurs effets sur le microbiote intestinal, lorsqu'ils sont consommés par les êtres humains à des niveaux autorisés. L'importance clinique des modifications du microbiote intestinal signalées pour certains LNCS est remise en question car, collectivement, les données des ECR ne confirment pas les effets négatifs des LNCS sur la physiologie de l'hôte.

5

6

7





1

2

3

4

5

6

7

Considérations portant sur l'interprétation de la recherche sur les édulcorants et le microbiote intestinal. Le rôle du plan d'étude

Prof. Wendy Russell : Des changements alimentaires, tels que la substitution des sucres par des LNCS, sont susceptibles d'avoir un impact sur la formation de notre microbiote gastro-intestinal. À ce jour, ces changements sont principalement corroborés par des essais d'alimentation sur des modèles animaux et il n'existe encore que peu d'études humaines, dont les résultats sont par ailleurs contradictoires (*Harrington et al., 2022*). Une étude a montré que la diversité bactérienne (mais pas l'abondance) variait entre les consommateurs et les non-consommateurs d'aspartame et/ou d'acésulfame K (*Frankenfeld et al., 2015*), et une autre étude a mis en évidence des corrélations positives entre une consommation élevée de LNCS et plusieurs entités taxonomiques (*Suez et al., 2014*). En revanche, trois études interventionnelles plus récentes n'ont montré aucun effet du sucralose et/ou de l'aspartame, ou de la saccharine, respectivement, sur le microbiome intestinal (*Thomson et al., 2019 ; Ahmad et al., 2020c et Serrano et al., 2021*). Il existe également des données probantes indiquant que l'hétérogénéité interindividuelle pourrait être un facteur important (*Suez et al., 2022*).

Bien que ces résultats soient difficiles à interpréter, il est important de comprendre que les changements dans le microbiome n'indiquent pas nécessairement un impact sur la santé humaine. Si nous voulons commencer à comprendre l'impact des LNCS sur le microbiote intestinal et, surtout, ce que cela signifie pour les résultats en matière de santé, plusieurs facteurs doivent être pris en compte. Bien qu'il soit nécessaire d'effectuer davantage d'essais contrôlés randomisés bien conçus, nous avons également besoin d'informations sur le microbiome au-delà du niveau du genre, étant donné que la plupart des études réalisées à ce jour ont dressé le profil du microbiote en utilisant uniquement le séquençage de l'ARNr 16S. Les études explorant la fonction du microbiome, qui est presque totalement inconnue pour les LNCS, seront extrêmement instructives. Les études d'intervention qui fournissent des informations au niveau de l'espèce, ainsi que des résultats fonctionnels, permettront de mieux comprendre les effets individuels, ce qui constitue probablement la clé pour reconnaître l'impact des LNCS sur la santé humaine.





Conclusion

1

2

3

4

5

6

7

Dans l'ensemble, les LNCS ainsi que les aliments et les boissons qui en contiennent peuvent être utilisés en toute sécurité par les personnes diabétiques ou susceptibles de développer un diabète ou d'autres maladies cardiométaboliques, car ils ont un effet neutre sur les facteurs de risque cardiométaboliques, tels que la glycémie et l'insulinémie, la tension artérielle et le profil lipidique. L'utilisation des LNCS à la place d'édulcorants caloriques peut contribuer à réduire l'apport excessif en sucres et à freiner les envies de sucre sans risquer de provoquer un pic de glycémie, à condition que les autres ingrédients contenus dans les aliments ou les boissons n'agissent pas non plus sur la glycémie. Bien entendu, il ne faut pas s'attendre à ce que les LNCS produisent, à eux seuls, une baisse de la glycémie, mais ils peuvent faire partie d'un régime alimentaire globalement sain qui vise à réduire l'apport excessif de calories et de sucres dans l'alimentation.





Références

1. Abdallah L, Chabert M, Louis-Sylvestre J. Cephalic phase responses to sweet taste. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(3):737-43
2. Ahmad SY, Friel JK, MacKay DS. The effect of the artificial sweeteners on glucose metabolism in healthy adults: a randomized, double-blinded, crossover clinical trial. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020a;45(6):606-612
3. Ahmad SY, Friel JK, Mackay DS. Effect of sucralose and aspartame on glucose metabolism and gut hormones. *Nutr Rev.* 2020b;78(9):725-746
4. Ahmad SY, Friel J, Mackay D. The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial. *Nutrients.* 2020c;12(11):3408
5. 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-E939
6. Bonnet F, Tavenard A, Esvan M, Laviolle B, Viltard M, Lepicard EM, et al. Consumption of a Carbonated Beverage with High-Intensity Sweeteners Has No Effect on Insulin Sensitivity and Secretion in Nondiabetic Adults. *J Nutr.* 2018;148(8):1293-1299
7. British Dietetic Association (BDA). Policy Statement. The use of artificial sweeteners. Published: November 2016. Review date: November 2019. Available at: <https://www.bda.uk.com/uploads/assets/11ea5867-96eb-43df-b61f2cbe9673530d/policystatementsweetners.pdf>
8. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2184-6
9. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(5):959-64
10. Bryant C, McLaughlin J. Low calorie sweeteners: Evidence remains lacking for effects on human gut function. *Physiol Behav.* 2016;164(Pt B):482-485
11. Bueno-Hernández N, Esquivel-Velázquez M, Alcántara-Suárez R, Gómez-Arauz AY, Espinosa-Flores AJ, de León-Barrera KL, et al. Chronic sucralose consumption induces elevation of serum insulin in young healthy adults: a randomized, double blind, controlled trial. *Nutr J.* 2020;19(1):32
12. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559-63
13. Debras C, Chazelas E, Sellem L, Porcher R, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y et al. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *BMJ.* 2022;378:e071204
14. Dhillon J, Lee JY, Mattes RD. The cephalic phase insulin response to nutritive and low-calorie sweeteners in solid and beverage form. *Physiol Behav.* 2017;181:100-109
15. Diabetes UK. The use of low or no calorie sweeteners. Position Statement (Updated December 2018). Available at: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/food-nutrition-lifestyle/use-of-low-or-no-calorie-sweeteners>
16. Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med.* 2018;35(5):541-547
17. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to intense sweeteners and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 1136, 1444, 4299), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 4298), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 1221, 4298), and maintenance of tooth mineralisation by decreasing tooth demineralisation (ID 1134, 1167, 1283) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal.* 2011;9(6):2229. [26 pp.]. Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2229>
18. EFSA. European Food Safety Authority Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal.* 2013;11:3496
19. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Tolerable upper intake level for dietary sugars. *EFSA Journal.* 2022;20(2):e07074
20. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Supplement_1):S68-S96
21. Engel S, Tholstrup T, Bruun JM, Astrup A, Richelsen B, Raben A. Effect of high milk and sugar-sweetened and non-caloric soft drink intake on insulin sensitivity after 6 months in overweight and obese adults: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(3):358-366
22. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults with Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019;42(5):731-754
23. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55-71
24. Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(5):739-58
25. Ford HE, Peters V, Martin NM, Sleeth ML, Ghatei MA, Frost GS, et al. Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(4):508-13
26. Frankenfeld CL, Sikaroodi M, Lamb E, Shoemaker S, Gillevet PM. High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. *Ann Epidemiol.* 2015 Oct;25(10):736-42.e4
27. Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, et al. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(3):E473-9
28. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117(10):1659-79





1

2

3

4

5

6

7

29. Freiberg A, Schubert M, Romero Starke K, Hegewald J, Seidler A. A Rapid Review on the Influence of COVID-19 Lockdown and Quarantine Measures on Modifiable Cardiovascular Risk Factors in the General Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(16):8567
30. Gallagher AM, Logue C. Biomarker approaches to assessing intakes and health impacts of sweeteners: challenges and opportunities. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(3):463-472
31. Golzan SA, Movahedian M, Haghghat N, Asbaghi O, Hekmatdoost A. Association between non-nutritive sweetener consumption and liver enzyme levels in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Rev*. 2023 Jan 9:nuac107. doi: 10.1093/nutrit/nuac107. Epub ahead of print
32. Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism*. 2004;53(1):73-6
33. Greyling A, Appleton KM, Raben A, Mela DJ. Acute glycaemic and insulinemic effects of low-energy sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(4):1002-1014
34. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D Jr, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;88:22-33
35. Harrington V, Lau L, Crits-Christoph A, Suez J. Interactions of Non-Nutritive Artificial Sweeteners with the Microbiome in Metabolic Syndrome. *Immunometabolism*. 2022;4(2):e220012
36. Higgins KA, Considine RV, Mattes RD. Aspartame Consumption for 12 Weeks Does Not Affect Glycemia, Appetite, or Body Weight of Healthy, Lean Adults in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2018;148(4):650-657
37. 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. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(5):1288-1301
38. Hughes RL, Davis CD, Lobach A, Holscher HD. An Overview of Current Knowledge of the Gut Microbiota and Low-Calorie Sweeteners. *Nutr Today*. 2021;56(3):105-113
39. 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
40. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2021*. Available at: <https://diabetesatlas.org>
41. Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Carson JA, Després JP, Hu FB, et al; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Low-Calorie Sweetened Beverages and Cardiometabolic Health: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(9):e126-e140
42. Just T, Pau HW, Engel U, Hummel T. Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation? *Appetite*. 2008;51(3):622-7
43. Keller A, O'Reilly EJ, Malik V, Buring JE, Andersen I, Steffen L, et al. Substitution of sugar-sweetened beverages for other beverages and the risk of developing coronary heart disease: Results from the Harvard Pooling Project of Diet and Coronary Disease. *Prev Med*. 2020 Feb;131:105970
44. Khan TA, Malik VS, Sievenpiper JL. Letter by Khan et al Regarding Article, "Artificially Sweetened Beverages and Stroke, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in the Women's Health Initiative". *Stroke*. 2019;50(6):e167-e168
45. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Consumption of a Beverage Containing Aspartame and Acesulfame K for Two Weeks Does Not Adversely Influence Glucose Metabolism in Adult Males and Females: A Randomized Crossover Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):9049
46. Lasschuijt MP, Mars M, de Graaf C, Smeets PAM. Endocrine Cephalic Phase Responses to Food Cues: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2020;11(5):1364-1383
47. Laviada-Molina H, Escobar-Duque ID, Pereyra E, Romo-Romo A, Brito-Córdova G, Carrasco-Piña E, et al. Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes sobre uso de edulcorantes no calóricos en personas con diabetes [Consensus of the Latin-American Association of Diabetes on low calorie sweeteners in persons with diabetes]. *Rev ALAD*. 2018;8:152-74
48. Lee JJ, Khan TA, McGlynn N, Malik VS, Hill JO, Leiter LA, et al. Relation of Change or Substitution of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages With Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2022;45(8):1917-1930
49. Lertrit A, Srimachai S, Saetung S, Chanprasertyothin S, Chailurkit LO, Areevut C, et al. Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2018;55-56:125-130
50. Lobach AR, Roberts A, Rowland IR. Assessing the in vivo data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota. *Food Chem Toxicol*. 2019;124:385-399
51. Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, Ferenci T, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD012885
52. Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(4):G735-9
53. Ma J, Chang J, Checklin HL, Young RL, Jones KL, Horowitz M, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on small intestinal glucose absorption in healthy human subjects. *Br J Nutr*. 2010;104(6):803-6
54. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Nutrition Intervention Evidence Reviews and Recommendations. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(10):1637-1658
55. Maersk M, Belza A, Holst JJ, Fenger-Grøn M, Pedersen SB, Astrup A, et al. Satiety scores and satiety hormone response after sucrose-sweetened soft drink compared with isocaloric semi-skimmed milk and with non-caloric soft drink: a controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2012a;66(4):523-9
56. Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr*. 2012b;95(2):283-9
57. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev*. 2016;74(11):670-689
58. 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):1-14





1

2

3

4

5

6

7

59. McGlynn ND, Khan TA, Wang L, Zhang R, Chiavaroli L, Au-Yeung F, et al. Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e222092
60. Méndez-García LA, Bueno-Hernández N, Cid-Soto MA, De León KL, Mendoza-Martínez VM, Espinosa-Flores AJ, et al. Ten-Week Sucralose Consumption Induces Gut Dysbiosis and Altered Glucose and Insulin Levels in Healthy Young Adults. *Microorganisms*. 2022;10(2):434
61. Meng Y, Li S, Khan J, Dai Z, Li C, Hu X, et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages Consumption Linked to Type 2 Diabetes, Cardiovascular Diseases, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2021;13(8):2636
62. Morey S, Shafat A, Clegg ME. Oral versus intubated feeding and the effect on glycaemic and insulinaemic responses, gastric emptying and satiety. *Appetite*. 2016;96:598-603
63. Morricone L, Bombonato M, Cattaneo AG, Enrini R, Lugari R, Zandomenighi R, et al. Food-related sensory stimuli are able to promote pancreatic polypeptide elevation without evident cephalic phase insulin secretion in human obesity. *Horm Metab Res*. 2000;32(6):240-5
64. Movahedian M, Golzan SA, Ashtary-Larky D, Clark CCT, Asbaghi O, Hekmatdoost A. The effects of artificial- and stevia-based sweeteners on lipid profile in adults: a GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021 Dec 9:1-17. doi: 10.1080/10408398.2021.2012641. Epub ahead of print
65. Mossavar-Rahmani Y, Kamensky V, Manson JE, Silver B, Rapp SR, Haring B, et al. Artificially Sweetened Beverages and Stroke, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in the Women's Health Initiative. *Stroke*. 2019;50(3):555-562
66. Nichol AD, Holle MJ, An R. Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(6):796-804
67. O'Connor D, Pang M, Castelnuovo G, Finlayson G, Blaak E, Gibbons C, et al. A rational review on the effects of sweeteners and sweetness enhancers on appetite, food reward and metabolic/adiposity outcomes in adults. *Food Funct*. 2021;12(2):442-465
68. O'Hearn M, Lauren BN, Wong JB, Kim DD, Mozaffarian D. Trends and Disparities in Cardiometabolic Health Among U.S. Adults, 1999-2018. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(2):138-151
69. Onakpoya IJ, Heneghan CJ. Effect of the natural sweetener, steviol glycoside, on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(12):1575-87
70. Orku SE, Suyen G, Bas M. The effect of regular consumption of four low- or no-calorie sweeteners on glycemic response in healthy women: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2022;106:111885
71. Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The Impact of Artificial Sweeteners on Body Weight Control and Glucose Homeostasis. *Front Nutr*. 2021;7:598340
72. Pham H, Phillips LK, Jones KL. Acute Effects of Nutritive and Non-Nutritive Sweeteners on Postprandial Blood Pressure. *Nutrients*. 2019;11(8):1717
73. Plaza-Díaz 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):1153
74. Pullicin AJ, Glendinning JI, Lim J. Cephalic phase insulin release: A review of its mechanistic basis and variability in humans. *Physiol Behav*. 2021;239:113514
75. Pyrogianni V, La Vecchia C. Letter by Pyrogianni and La Vecchia Regarding Article, "Artificially Sweetened Beverages and Stroke, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in the Women's Health Initiative". *Stroke*. 2019;50(6):e169
76. Renwick AG. The disposition of saccharin in animals and man--a review. *Food Chem Toxicol*. 1985;23(4-5):429-35
77. Reynolds A; Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia*. 2023;66:965-985
78. Richardson IL, Frese SA. Non-nutritive sweeteners and their impacts on the gut microbiome and host physiology. *Front Nutr*. 2022;9:988144
79. Rios-Leyvraz M, Montez J. Health effects of the use of non-sugar sweeteners: a systematic review and meta-analysis. World Health Organization (WHO) 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353064> License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
80. Roberts A, Renwick AG, Sims J, Snodin DJ. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(suppl 2):S31-S41
81. 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):464-478
82. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez-Díaz RA, Vilchis Valentín D, Almeda-Valdes P. Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161264
83. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz RA, Brito-Córdova GX, Gómez-Velasco DV, López-Rocha MJ, et al. Non-Nutritive Sweeteners: Evidence on their Association with Metabolic Diseases and Potential Effects on Glucose Metabolism and Appetite. *Rev Invest Clin*. 2017;69(3):129-138.
84. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez-Díaz RA, Almeda-Valdes P. Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(3):485-491
85. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, López-Carrasco MG, Guillén-Pineda LE, Brito-Córdova GX, Gómez-Díaz RA, et al. Sucralose Consumption over 2 Weeks in Healthy Subjects Does Not Modify Fasting Plasma Concentrations of Appetite-Regulating Hormones: A Randomized Clinical Trial. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(8):1295-1304
86. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S31-S48
87. Serrano J, Smith KR, Crouch AL, Sharma V, Yi F, Vargova V, 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
88. Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Nutrition Therapy. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S64-S79





1

2

3

4

5

6

7

89. 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(9):1320-8
90. 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
91. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, Mor U, Dori-Bachash M, Federici S, et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell.* 2022;185(18):3307-3328.e19
92. Sylvetsky AC, Brown RJ, Blau JE, Walter M, Rother KI. Hormonal responses to non-nutritive sweeteners in water and diet soda. *Nutr Metab (Lond).* 2016;13:71
93. Teff KL, Devine J, Engelman K. Sweet taste: effect on cephalic phase insulin release in men. *Physiol Behav.* 1995;57(6):1089-95
94. Temizkan S, Deyneli O, Yasar M, Arpa M, Gunes M, Yazici D, et al. Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(2):162-6
95. Thomson P, Santibañez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *Br J Nutr.* 2019;122(8):856-862
96. Toews I, Lohner S, Küllenberg de Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. *BMJ.* 2019;364:k4718
97. Tucker RM, Tan SY. Do non-nutritive sweeteners influence acute glucose homeostasis in humans? A systematic review. *Physiol Behav.* 2017;182:17-26
98. U.S. Department of Agriculture (USDA) and U.S. Department of Health and Human Services (HHS). *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025.* 9th Edition. December 2020. Available at: <https://www.dietaryguidelines.gov>
99. Vincent GE, Jay SM, Sargent C, Vandelanotte C, Ridgers ND, Ferguson SA. Improving Cardiometabolic Health with Diet, Physical Activity, and Breaking Up Sitting: What about Sleep? *Front Physiol.* 2017;8:865
100. World Health Organization (WHO) Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/
101. World Health Organization (WHO). Healthy diet. 29 April 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (Accessed 21 November 2022)
102. WHO (World Health Organization). Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
103. World Heart Federation (WHF). World Health Observatory. Trends in cardiovascular disease. 2019. Available at: <https://worldheartobservatory.org/trends/> (Accessed 21 November 2022)
104. Wu T, Zhao BR, Bound MJ, Checklin HL, Bellon M, Little TJ, et al. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(1):78-83
105. Wu T, Bound MJ, Standfield SD, Bellon M, Young RL, Jones KL, et al. Artificial sweeteners have no effect on gastric emptying, glucagon-like peptide-1, or glycemia after oral glucose in healthy humans. *Diabetes Care.* 2013;36(12):e202-3
106. Zhang R, Noronha JC, Khan TA, McGlynn N, Back S, Grant SM, et al. The Effect of Non-Nutritive Sweetened Beverages on Postprandial Glycemic and Endocrine Responses: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023;15(4):1050

