

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

PD Dr. med. Bettina Wölnerhanssen, Basel ^{1, 2}

Die folgenden Ausführungen beschreiben ausführlich aktuelle, evidente Forschungsergebnisse zu Zucker und dessen 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 Millionen Menschen an nicht übertragbaren 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, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, 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 Herz-Kreislauf-Erkrankungen 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 umgesetzt werden kann.

¹ Co-Leiterin Metabole Forschung, St. Clara Forschung AG, St. Claraspital, Kleinriehenstrasse 43, 4058 Basel

² Dieses Dokument wird 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 Pfenninger, Christof Senn, Bettina Wölnerhanssen

Zugrunde liegende Mechanismen

Die den schädlichen Auswirkungen des Zuckerkonsums zugrunde liegenden Mechanismen sind vielfältig, beeinflussen sich gegenseitig und betreffen diverse Organsysteme. Teilweise sind direkte, teilweise indirekte Effekte beschrieben. Gewisse Effekte sind abhängig von der 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, die 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 weiterabgebaut 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 Zuckerexposition 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 u.a. 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 usw.) 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 einen unabhängigen 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 zu 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 Zuckerkonsum ist ein wichtiger gemeinsamer Nenner, der bei all diesen zusammenhängenden Krankheiten eine Rolle spielt, und er unterstreicht das grosse Potenzial, das 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 B, Doneen AL, Vigerust DJ. 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, Taylor, A. 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, Mattes R. 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, de Souza RJ, 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 S. 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 Z, 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 M. 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.

Malik VS, Li Y, Pan A, De Koning L, Schernhammer E, Willett WC, Hu FB. 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.

Zhang Z, Liu D, Liu S, Zhang S, Pan Y. 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.