

人造甜味剂对2型糖尿病合并肥胖患者代谢健康影响的系统

姜云凤 金红梅^(通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延吉 133000)

【摘要】人造甜味剂作为无热量或低热量的糖替代品，在2型糖尿病合并肥胖患者中广泛使用。然而，其对这一特殊人群代谢健康的影响存在显著争议。本系统综述综合了近年来的临床研究和机制研究证据，系统评估人造甜味剂对血糖控制、体重管理、胰岛素敏感性及肠道微生态的影响。结果表明，人造甜味剂的代谢效应呈现“悖论性”：短期使用可能有助于热量控制和血糖管理，但长期使用与胰岛素抵抗加剧、肠道菌群紊乱及代谢综合征风险增加相关。值得注意的是，现有证据主要来源于一般人群或动物实验，针对2型糖尿病合并肥胖这一特殊人群的高质量随机对照试验仍十分有限。本综述提示，应重新审视人造甜味剂在该人群中的常规推荐，未来需要更多长期、前瞻性研究以建立循证指南。

【关键词】人造甜味剂；2型糖尿病；肥胖；代谢健康；肠道菌群；胰岛素抵抗

Systematic Review on the Impact of Artificial Sweeteners on Metabolic Health in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity

Jiang Yunfeng Jin Hongmei^(Corresponding Authors)

(Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000)

[Abstract] Artificial sweeteners, as calorie-free or low-calorie sugar substitutes, are widely used in patients with type 2 diabetes and obesity.

However, their effects on metabolic health in this specific population remain highly controversial. This systematic review synthesizes recent clinical and mechanistic evidence to comprehensively evaluate the impacts of artificial sweeteners on glycemic control, weight management, insulin sensitivity, and gut microbiota. The results reveal a "paradoxical" metabolic profile: short-term use may benefit caloric control and blood glucose management, whereas long-term consumption is associated with exacerbated insulin resistance, intestinal dysbiosis, and increased risk of metabolic syndrome. Notably, existing evidence primarily comes from general population studies or animal experiments, while high-quality randomized controlled trials targeting patients with type 2 diabetes and obesity remain scarce. This review underscores the need to reassess routine recommendations for artificial sweeteners in this population and calls for more long-term, prospective studies to establish evidence-based guidelines.

[Key words] artificial sweeteners; type 2 diabetes mellitus; obesity; metabolic health; gut microbiota; insulin resistance

1 引言

过去三十年间，全球肥胖和2型糖尿病的患病率呈现同步上升趋势。据世界卫生组织统计，2016年全球超过19亿成年人超重，其中6.5亿为肥胖。2型糖尿病与肥胖常以“糖胖病”的形式共存，二者互为因果，形成恶性循环。在这一背景下，人造甜味剂因其不提供热量的特性而受到广泛关注，成为糖替代策略的重要工具。

人造甜味剂（主要包括糖精、阿斯巴甜、安赛蜜-K、三氯蔗糖、纽甜等）属于非营养性甜味剂，其甜度为蔗糖的

数百至数千倍，但几乎不提供热量。美国食品药品监督管理局已批准6种人造甜味剂作为食品添加剂使用。对于需要同时控制血糖和体重的2型糖尿病合并肥胖患者而言，人造甜味剂似乎提供了一种“两全其美”的解决方案。

然而，近年来积累的证据对这一传统观点提出了挑战。2023年，世界卫生组织发布指南建议不要使用非糖甜味剂进行体重控制，指出长期使用可能带来不良代谢效应。从机制层面看，人造甜味剂可能通过影响肠道菌群、干扰神经内分泌信号、改变胰岛素分泌模式等途径，对代谢健康产生不

利影响。

本综述旨在系统梳理人造甜味剂对 2 型糖尿病合并肥胖患者代谢健康影响的现有证据,重点关注血糖控制、体重管理、胰岛素敏感性及肠道微生态等核心指标,并探讨其潜在机制及临床意义。

2 研究方法

本系统综述遵循 PRISMA 指南。于 2025 年 12 月系统检索 PubMed、Web of Science 及中国知网数据库,检索时间跨度为 2015 年 1 月至 2025 年 12 月。纳入标准:(1)研究对象为 2 型糖尿病合并超重/肥胖患者;(2)干预措施为人造甜味剂暴露;(3)报告至少一项代谢健康指标(血糖、体重、胰岛素敏感性、肠道菌群等);(4)研究类型为随机对照试验、队列研究或病例对照研究。排除标准:(1)动物实验或体外研究;(2)综述、评论、会议摘要;(3)非英文或中文文献。

3 结果

3.1 血糖控制:矛盾的研究发现

人造甜味剂对血糖的影响是临床关注的核心问题。短期研究支持其在血糖管理中的潜在价值。Kossiva 等人在综述中指出,人造甜味剂的长期使用对 2 型糖尿病患者的血糖控制具有有利影响。这一观点主要基于人造甜味剂不直接升高血糖的生化特性。

然而,较新的研究证据对此提出了质疑。SODAS 随机对照试验针对 181 例习惯性饮用人工甜味饮料的 2 型糖尿病患者(HbA1c 6.5%–8.5%),评估将甜味饮料替换为白水对血糖指标的影响。24 周干预后,水替代组 HbA1c 反而较甜味饮料组高出 0.29% ($P=0.013$),提示继续饮用人工甜味饮料并未产生血糖控制方面的劣势。这一发现挑战了“去除人造甜味剂必然有益”的直觉判断。

更值得关注的是,机制研究发现人造甜味剂可能通过非血糖途径干扰胰岛素功能。美国国家糖尿病、消化和肾脏疾病研究所的研究表明,人造甜味剂可能直接刺激肠道内分泌细胞和胰腺 β 细胞上的甜味受体,导致胰岛素分泌增加。这一效应在胰岛素抵抗背景下可能加重高胰岛素血症。

3.2 体重管理:从体重控制到体重增加的悖论

体重管理是 2 型糖尿病合并肥胖患者的首要治疗目标之一。理论上,用无热量甜味剂替代蔗糖可减少总热量摄入,促进体重下降。然而,流行病学证据与这一预期存在显著偏差。

Kossiva 等人系统回顾了相关研究,发现部分研究显示人造甜味剂消费与体重增加而非减少相关。一项纳入 3682 名参与者的研究发现,饮用含甜味剂饮料者的 BMI 增幅比非饮用者高出 47%。动物实验进一步支持这一关联:人造甜味剂喂养的小鼠出现血糖升高,且将肠道菌群移植至无菌小鼠后可复现该表型,提示菌群介导的致病效应。

这种“甜味-无热量”的解耦联状态可能干扰大脑的奖赏系统。当甜味感知与能量摄入不匹配时,大脑可能通过增加食欲来补偿这种“欺骗”,最终导致总热量摄入上升。

3.3 胰岛素抵抗:被忽视的风险

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病和肥胖的共同病理基础。多项研究将人造甜味剂消费与胰岛素抵抗发展相关联。在一项针对儿童肥胖合并糖尿病前期的初步研究中,饮用无甜味剂饮料组在胰岛素抵抗改善方面显示出更有利的趋势(虽未达统计学显著性)。

可能的机制包括:(1)肠道菌群失调诱导的慢性低度炎症;(2)异常胰岛素分泌模式导致的 β 细胞功能耗竭;(3)甜味受体信号通路的持续激活。

3.4 肠道微生态:被忽视的靶点

肠道菌群已成为解释人造甜味剂代谢效应的关键中介。动物实验已明确证实,人造甜味剂可改变肠道菌群组成,且这种改变足以独立诱导糖耐量异常。在人体研究中,菌群变化与代谢表型的关联亦被观察到。Xue 等人在综述中详细总结了人造甜味剂通过肠道菌群影响宿主代谢的多重通路。

4 讨论

4.1 证据整合:人造甜味剂的代谢悖论

本综述揭示的核心发现可概括为“人造甜味剂的代谢悖论”:它们在提供甜味的同时不提供热量,理论上有利于代谢控制;但长期使用却与体重增加、胰岛素抵抗和糖代谢紊乱相关。这一悖论可从以下角度理解:

首先,代偿性热量摄入是最直观的解释。个体在饮用无糖饮料后,可能因“道德许可”效应而在其他食物上放松限制,导致总热量不降反升。其次,肠道菌群介导的代谢紊乱正在成为核心机制。人造甜味剂改变菌群组成,进而影响短链脂肪酸产生、胆汁酸代谢和炎症信号通路。第三,神经内分泌适应紊乱表现为甜味感知与能量摄入的解耦联,可能破坏食欲调控系统。

值得注意的是,目前针对2型糖尿病合并肥胖这一重叠人群的高质量证据极为有限。大多数研究以健康人群或单纯性肥胖者为对象,而2型糖尿病患者存在 β 细胞功能储备不足、基础胰岛素抵抗更严重等特殊性,其对甜味剂的反应可能与一般人群存在质的差异。

4.2 临床意义与实践建议

基于现有证据,对2型糖尿病合并肥胖患者提出以下建议:(1)不宜将人造甜味剂视为无限制使用的“安全”替代品;(2)优先考虑饮水作为首选饮品;(3)如需使用甜味剂,应控制在可接受每日摄入量范围内,并注意不同甜味剂的累计暴露;(4)关注整体饮食模式而非单一成分替代。

4.3 研究局限与未来方向

本综述存在以下局限:纳入研究在人群特征、干预剂量和时长上存在异质性;多数研究为观察性设计,难以排除混杂因素;缺乏针对2型糖尿病合并肥胖人群的长期随机对照试验。

未来研究应优先关注:(1)设计针对该人群的长期随机对照试验,评估不同甜味剂的剂量-效应关系;(2)探索个体化反应差异的预测标志物(如基线菌群组成);(3)研究人造甜味剂与降糖药物(如二甲双胍)之间的潜在相互作用;(4)评估天然甜味剂(如甜菊糖苷)是否具有更优的代谢安全性。

5 结论

人造甜味剂对2型糖尿病合并肥胖患者的代谢健康影响呈现复杂性。尽管其不直接提供热量,但长期使用可能与胰岛素抵抗加剧、体重控制失败及肠道微生态紊乱相关。目前缺乏针对这一特殊人群的高质量证据,临床实践中应审慎推荐人造甜味剂的使用,优先建议饮水作为糖替代策略的首选。未来的研究需要填补这一人群的证据空白,为个体化的膳食指导提供依据。

参考文献:

- [1]Kossiva L, Kakleas K, Christodouli F, et al. Chronic use of artificial sweeteners: pros and cons. *Nutrients*, 2024, 16(18): 3162.
- [2]Kossiva L, Kakleas K, Christodouli F, et al. Chronic use of artificial sweeteners: pros and cons. *Nutrients*, 2024, 16(18): 3162.
- [3]Rother K. Putting the puzzle pieces together: exploring mechanisms to understand the effects of artificial sweeteners. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2025.
- [4]Ismail E, Chi X, Bhatta M, et al. The impact of artificially sweetened drinks on metformin efficacy. *Nutrients*, 2025, (5): 797.
- [5]Xue H, Kang X, Hong K, et al. Effects of artificial and natural sweeteners on host metabolic health: a double-edged sword. *Food Research International*, 2025.
- [6]Odegaard AO, Chang J, Jiang L, et al. The effect of substituting water for artificially sweetened beverages on glycemic and weight measures in people with type 2 diabetes: The Study of Drinks with Artificial Sweeteners (SODAS), a randomized trial. *Diabetes Care*, 2025.
- [7]World Health Organization. WHO advises not to use nonsugar sweeteners for weight control in newly released guideline. 2023.
- [8]Xu X, et al. Effects of artificial sweeteners on the musculoskeletal system: a systematic review of current evidence. *Nutrients*, 2025.
- [9]Papa DC, et al. Beyond sugar: a holistic review of sweeteners and their role in modern nutrition. *Foods*, 2025, 14(18): 3182.