The Role of Food Industry Sweeteners in the Gut Microbiome and Gastrointestinal Cancers:

A Review Study

Maryam Moradi Binabaj[*12]

[1] Social Determinants of Health Research Center, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

[2] Noncommunicable Diseases Research Center, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran

Received Date:2026.08.06 Accepted Date:2026.08.29

Abstract

Global demand for natural and artificial sweeteners in the food industry as alternatives to refined sugar is rising. This trend has prompted further research to evaluate their safety and health effects. The gut microbiome plays a vital role in the metabolism of selected sweeteners, a process that may influence overall health. Recent studies have increasingly focused on the relationship between sweeteners and the gut microbiome. This review article examines current knowledge regarding the role of the gut microbiome in the metabolism of selected sweeteners. It also investigates the impact of five selected sweeteners and their metabolites on pathways associated with gastrointestinal cancers. Overall, the observed positive effects of sweetener consumption on gastrointestinal cancer pathways—such as apoptosis and cell cycle arrest—warrant further research to elucidate the underlying mechanisms.

Keywords: *Food Industry Sweeteners, Gut Microbiome, Cancer*

[*] m.moradi.b@gmail.com

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

EXTENDED ABSTRACT

Introduction and Objective: The increasing consumption of natural and artificial sweeteners as alternatives to refined sugar has drawn researchers' attention to the potential health implications of these compounds, specifically regarding the gut microbiome and gastrointestinal cancers. The gut microbiome plays a vital role in gastrointestinal health by contributing to the metabolism of dietary components, regulating immune and inflammatory responses, and maintaining the host's physiological homeostasis. Conversely, certain sweeteners and their metabolic breakdown products may influence the composition and function of gut microbial communities, as well as molecular pathways involved in the proliferation, survival, and death of cancer cells. This review aims to summarize the interaction between selected sweeteners and the gut microbiome, elucidate their potential metabolic pathways and their metabolites on molecular pathways linked to gastrointestinal cancers.

Methodology: In this review, the Medline, Scopus, and PubMed databases were searched to identify studies published between 2000 and 2026. The search strategy utilized a combination of keywords related to sweeteners, the gut microbiome, microbial metabolism, gut microbiota enzymes, and gastrointestinal cancers. A total of 400 articles were identified; following the application of selection criteria, 104 articles were chosen for detailed analysis. Eligible studies included in vivo and in vitro research, as well as clinical trials, concerning the metabolism of sweeteners by the gut microbiome and their effects on processes associated with gastrointestinal cancers. Three natural sweeteners—steviol glycosides, glycyrrhizin, and neohesperidin dihydrochalcone—and two artificial sweeteners—saccharin and sucralose—were examined as the primary compounds.

Findings: The results of the reviewed studies indicate that the selected sweeteners differ significantly in terms of absorption, metabolism, and interaction with the gut microbiome. Steviol glycosides are hydrolyzed into steviol through the activity of gut bacteria, particularly species belonging to the genus “Bacteroides”. Similarly, glycyrrhizin undergoes the removal of sugar moieties—facilitated by bacteria such as “Eubacterium” and “Bacteroides”—yielding metabolites related to glycyrrhizic acid and its derivatives. In the case of neohesperidin dihydrochalcone, microbial processes involving sugar removal and hydrolysis lead to the formation of metabolites, including phloroglucinol. In contrast, saccharin and sucralose are largely excreted from the body unchanged; however, empirical evidence suggests that their consumption can alter the composition and abundance of certain gut microbial groups. Furthermore, human and animal studies have reported a potential link between the consumption of certain non-nutritive sweeteners and altered glycemic responses, shifts in the abundance of specific bacteria, and modifications to various metabolic processes. Nevertheless, the direction and magnitude of these changes depend on the type of sweetener, the dosage, the duration of exposure, and the individual's specific microbial profile. An examination of the effects of sweeteners and their metabolites on pathways associated with gastrointestinal cancer identified three primary mechanisms: apoptosis, the NF-κB inflammatory pathway, and cell cycle arrest. Regarding the apoptosis pathway, certain in vitro and animal studies have demonstrated that steviol, glycyrrhizin and its derivatives, as well as metabolites of neohesperidin dihydrochalcone, can—under specific experimental conditions—reduce the viability of cancer cells or enhance markers of programmed cell death. These effects have been associated with alterations in the expression of apoptosis-regulating proteins (such as Bax and Bcl-2), the activation of caspases, and changes in mitochondrial pathways. In some animal models, inhibitory effects on the formation of precancerous lesions or colorectal tumors have also been reported. However, as these findings are primarily derived from laboratory and animal models, further clinical evidence is required to establish the efficacy and safety of these compounds in humans. Concerning the NF-κB pathway, studies have reported a reduction in its activity, along with decreased expression of inflammatory mediators—such as IL-6, TNF-α, iNOS, and COX-2—following exposure to stevioside, glycyrrhizic acid, or neohesperidin dihydrochalcone. Given that chronic inflammation and dysregulated inflammatory signaling can contribute to the development and progression of gastrointestinal cancers, the modulation of these pathways may represent a potential mechanism underlying the biological effects of these compounds. Furthermore, research has indicated that steviol and glycyrrhizic acid can induce cell cycle arrest in gastric and colorectal cancer cell lines by altering the expression of p53 and cyclins associated with the G1 phase. In contrast, available information regarding the impact of saccharin and sucralose on these molecular pathways—particularly in the context of gastrointestinal cancers—is limited.

Discussion: The body of evidence suggests that the relationship between sweeteners, the gut microbiome, and gastrointestinal cancers is a multifactorial phenomenon; it cannot be attributed solely to the direct effect of sweeteners on cancer cells. Microbial metabolism, the production of active metabolites, alterations in the composition of microbial communities, and the modulation of host inflammatory responses may all contribute to the biological outcomes associated with these compounds. However, findings from epidemiological studies regarding the link between sweetener consumption and cancer risk are inconsistent; some research has found no

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

significant association, while other studies have reported a potential link between the consumption of certain sweeteners—notably aspartame and acesulfame potassium—and cancer risk. This heterogeneity may stem, in part, from differences in study design, the type and quantity of sweeteners consumed, the characteristics of the study populations, the duration of exposure, and the presence of confounding factors. Furthermore, anti-cancer effects observed at experimental concentrations do not necessarily manifest under conditions of typical human consumption. Consequently, the extrapolation of findings from cellular and animal studies to clinical recommendations should be approached with caution.

Conclusion: Natural and artificial sweeteners can influence physiological processes and molecular pathways associated with gastrointestinal cancers through direct or indirect interactions with the gut microbiome. Existing evidence regarding certain natural compounds and their metabolites indicates potential effects on the induction of apoptosis, the inhibition of inflammatory pathways, and the arrest of the cell cycle. However, these findings are insufficient to establish a preventive or therapeutic effect in humans. Ultimately, a precise understanding of the gut microbiome's role in the metabolism of sweeteners could pave the way for future research into the interplay between diet, the microbiome, and gastrointestinal cancers—with the caveat that the therapeutic application of these compounds still requires empirical and clinical validation**.**

.

.

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

نقش شیرین‌کننده‌های صنایع غذایی بر میکروبیوم روده و سرطان‌های دستگاه گوارش: یک مطالعه مروری

مریم مرادی بیناباج*[۱۲]

[۱] مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران

[۲] مرکز تحقیقات بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۵/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۶/۰۷

چکیده

در سراسر جهان، تقاضا برای شیرین‌کننده‌های طبیعی و مصنوعی در صنایع غذایی به عنوان جایگزینی برای شکر تصفیه‌شده رو به افزایش است. این امر منجر به انجام پژوهش‌های بیشتری برای ارزیابی ایمنی و اثرات آن‌ها بر سلامت شده است. میکروبیوم روده نقش حیاتی در متابولیسم شیرین‌کننده‌های منتخب ایفا می‌کند که این فرایند ممکن است بر سلامت کلی تأثیرگذار باشد. اخیراً مطالعات بیشتری به بررسی رابطه میان شیرین‌کننده‌ها و میکروبیوم روده پرداخته‌اند. مقاله مروری حاضر، دانش کنونی پیرامون نقش میکروبیوم روده در متابولیسم شیرین‌کننده‌های منتخب را مورد بررسی قرار داده است. همچنین، تأثیر پنج شیرین‌کننده منتخب و متابولیت‌های آن‌ها بر مسیرهای مرتبط با سرطان دستگاه گوارش را مورد بررسی قرار میدهد. در مجموع، اثرات مثبت مشاهده‌شده ناشی از مصرف شیرین‌کننده‌ها بر مسیرهای سرطان دستگاه گوارش، نظیر آپوپتوز و توقف چرخه سلولی نیازمند تحقیقات بیشتر برای درک مکانیسم‌های موثر آن است.

واژگان کلیدی: شیرین کننده صنایع غذایی، سرطان، میکروبیوم روده

* mmoradib@gmail.com

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

۱. مقدمه

۱.۱. شیرین‌کننده‌های طبیعی و مصنوعی

مصرف قندهای شربت گلوکز یا فروکتوز و ساکارز در سراسر جهان به طور چشمگیری افزایش یافته است(۱, ۲). این امر نگرانی های متعددی در مورد اثرات متنوع آنها بر شرایط سلامتی مانند چاقی، پاسخ‌های التهابی و شرایط متابولیکی را برانگیخته است که مردم را به استفاده از شیرین‌کننده‌های طبیعی و بدون کالری به عنوان جایگزین ترغیب کرده است(۳). شیرین‌کننده‌ها جایگزین شکر می‌شوند، زیرا طعم شیرین آنها را تقلید می‌کنند (۴). شیرین‌کننده‌های غیرمغذی (NNS[1]) اغلب برای جایگزینی شکر تصفیه شده در صنایع غذایی و رژیم غذایی انسان استفاده می‌شوند، زیرا طعم شیرین مورد نظر را در عین داشتن کالری کمتر فراهم می‌کنند(۵, ۶). شیرین‌کننده‌های غیرمغذی می‌توانند به طور طبیعی یا مصنوعی تولید شوند، که نوع اول کیفیت، شدت شیرینی و مقدار بالاتری دارد(۷). مصرف NNS محدود به افراد مبتلا به بیماری‌های متابولیکی مانند دیابت نیست، بلکه برای عموم مردم نیز در دسترس است، چراکه معمولاً در محصولات غذایی مختلف یافت می‌شوند(۸). ازین رو، تلاش‌هایی جهت اندازه‌گیری و اطمینان از ایمنی این محصولات انجام می‌شود. برای مثال، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای تأیید شیرین‌کننده‌های جدید، فرآیند خاصی را دنبال می‌کند که شامل تعیین میزان مصرف مناسب، تخمین سطح سمیت و ارزیابی اثرات تجمعی شیرین‌کننده‌ها می‌شود. با این حال، بیانیه اخیر سازمان بهداشت جهانی که آسپارتام را به عنوان یک ماده سرطان‌زای بالقوه اعلام کرده است، ضرورت بررسی اثرات این شیرین‌کننده‌ها بر سلامت و چگونگی ارتباط آنها با سرطان را نشان می‌دهد(۱, ۹). نمونه‌هایی از شیرین‌کننده‌های طبیعی و مصنوعی تأیید شده به ترتیب شامل استویول گلیکوزید و ساخارین هستند(۱۰).

۲.۱. متابولیسم شیرین‌کننده‌ها توسط میکروبیوم روده

یافته‌های اخیر، میکروبیوم روده را به پیامدهای متعدد سلامتی، از دیابت گرفته تا سرطان روده بزرگ، مرتبط کرده‌اند(۱۱). دستگاه گوارش محل سکونت گونه‌های میکروبی رایج مانند باکتری‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها است(۱۲). این جوامع نقش مهمی در متابولیسم، رشد و ایمنی میزبان دارند(۱۳). رژیم غذایی عامل مهمی است که ترکیب، متابولیسم و عملکرد فلور روده را تعدیل می‌کند(۱۴). اخیراً توجهات به محصولات NNS که توسط میکروبیوم روده نیز متابولیزه می‌شوند و اثرات بیولوژیکی بالقوه آنها افزایش یافته است(۱۵). اثرات بیولوژیکی مانند متابولیزه شدن آسه سولفام فاقد پتاسیم توسط *Akkermansia muciniphila* در روده که با افزایش عدم تحمل گلوکز همراه بود، مشاهده شده است(۱۶) . علاوه بر این، تجویز ۰.۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم نئوتام در موش‌ها، فراوانی Firmicutes را کاهش داد در حالی که فراوانی Bacteroidetes را افزایش داد(۱۷). در مجموع، این نتایج نشان دهنده تأثیر NNS بر میکروبیوم روده و تأثیر آن بر وضعیت فیزیولوژیکی میزبان است. مکانیسم‌های احتمالی تعاملات ممکن است عبارتند از: تعاملات بین NNS و گیرنده‌های چشایی با میل ترکیبی بالا به میکروب‌های روده؛ و NNS که مستقیماً بر سد روده عمل می‌کند(۱۸, ۱۹). تلاش‌های بیشتری برای مشخص شدن مکانیسم های احتمالی مورد نیاز است.

۳.۱. شیرین‌کننده‌ها و سرطان‌های دستگاه گوارش

ارتباط استفاده از شیرین‌کننده‌ها در صنایع غذایی به عنوان جایگزین شکر و نگرانی‌های ایمنی مرتبط با استفاده از آنها

[1] Non-nutritive sweeteners

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

به طور گسترده مورد بحث است و یافته‌های متناقضی در مورد نقش آنها در علت‌شناسی بیماری وجود دارد(۲۰). مطالعات مختلف خطر بالقوه استفاده از شیرین‌کننده‌ها را برای سرطان دستگاه گوارش بررسی کرده‌اند(۲۱). یک متاآنالیز، داده‌های به دست آمده از هشت مطالعه بر روی ۱,۰۴۳,۴۹۶ نفر را بررسی کرده است که در میان آنها برخی افراد به انواع مختلف سرطان‌های دستگاه گوارش (۳۲۷۱ پانکراس، ۳۰۴ مری، ۳۹۵ معده، ۳۰۰۸ روده بزرگ و ۵۹۸ دهان و حلق) مبتلا بودند. نتایج تجزیه و تحلیل نشان دهنده کاهش ۱۹ درصدی خطر ابتلا به سرطان دستگاه گوارش لومینال پس از مصرف شیرین‌کننده‌ها بود(۲۲). علاوه بر این، مطالعه‌ای بر روی ۱۰۱۰ شرکت‌کننده از ایتالیا با انواع مختلف سرطان‌های دستگاه گوارش، عدم تأثیر شیرین‌کننده‌های رایج بر توسعه سرطان دستگاه گوارش را گزارش کرد(۲۳). علاوه بر این، در یک مطالعه متاآنالیز دیگر که ۲۵ مطالعه مشاهده‌ای را ارزیابی کرد، نتایج گزارش شده از عدم ارتباط بین میزان کلی بروز سرطان و مرگ و میر با مصرف شیرین‌کننده‌های مصنوعی پشتیبانی کرد(۲۴). با وجود این، یافته‌های اخیر ارتباط بین مصرف شیرین‌کننده‌ها و خطر ابتلا به سرطان را گزارش کرده‌اند. در یک گروه بزرگ فرانسوی، مصرف شیرین‌کننده‌ها، به ویژه آسپارتام و آسه‌سولفام پتاسیم با خطر ابتلا به سرطان مرتبط بود(۲۵). این نتایج بحث‌برانگیز نشان دهنده نیاز فوری به استانداردسازی پروتکل‌ها، توسعه روش‌های آماری و کاهش نتایج و سوگیری‌های مخدوش‌کننده برای پیشرفت بیشتر در این زمینه و ارزیابی مجدد ایمنی و کیفیت افزودنی‌های غذایی است، چراکه این موضوع تأثیر زیادی بر زندگی و سلامت افراد دارد.

همانطور که ذکر شد، منابع علمی به بررسی نقش میکروبیوم روده در متابولیسم شیرین‌کننده‌های منتخب و تأثیر آن‌ها بر بروز سرطان‌های دستگاه گوارش پرداخته اند. در این مقاله، مطالعات منتشرشده‌که به تأثیر گونه‌های باکتریایی بر شیرین‌کننده‌های طبیعی و مصنوعی (شامل استویول گلیکوزید، گلیسیریزین، نئوهسپریدین دی‌هیدروکالکون، ساخارین و سوکرالوز) پرداخته‌اند، ارزیابی شده اند. علاوه بر این، تأثیر شیرین‌کننده‌های مزبور به تنهایی و یا تأثیر متابولیت‌های آن‌ها بر مسیرهای مرتبط با سرطان بررسی شده است و در نهایت، شکاف‌های موجود در پژوهش‌های فعلی مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

۲. استراتژی جستجو و معیارهای انتخاب

پایگاه های داده Medline، Scopus و PubMed برای یافتن مقالات منتشر شده از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۶ با استفاده از کلمات کلیدی "سرطان‌های دستگاه گوارش"، "میکروبیوتا"، "شیرین‌کننده‌ها"، "پروفایل میکروبیوم و شیرین‌کننده‌ها"، "آنزیم‌های میکروبیوتای روده"، "استویول گلیکوزید و سرطان‌های دستگاه گوارش"، "گلیسیریزین و سرطان‌های دستگاه گوارش"، "نئوهسپریدین دی هیدروکالکون و سرطان‌های دستگاه گوارش"، "ساخارین و سرطان‌های دستگاه گوارش" و "سوکرالوز و سرطان‌های دستگاه گوارش" جستجو شدند. در مجموع از این جستجو در مجموع ۴۰۰ مقاله به دست داد. نهایتا ۱۰۴ مقاله انتخاب و به طور مفصل مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مطالعات واجد شرایط شامل مقالات درون تنی(in vivo)، برون تنی(in vitro) و کارآزمایی بالینی بودند که به متابولیسم باکتری‌های منتخب روی شیرین‌کننده‌ها و نقش آنها در ایجاد و عوارض سرطان‌های دستگاه گوارش می‌پرداختند. شیرین‌کننده‌هایی که به چنین متابولیسم‌هایی نپرداخته یا گزارش نداده بودند، حذف شدند. همچنین، اثرات شیرین‌کننده‌ها بر سایر انواع سرطان نیز حذف شد.

۳. شیرین‌کننده‌ها و میکروبیوم روده

در مقاله حاضر، روابط، مکانیسم‌ها و نحوه متابولیسم سه شیرین‌کننده طبیعی (استویول گلیکوزید، گلیسیریزین و نئوهسپریدین دی‌هیدروکالکون) و دو شیرین‌کننده مصنوعی (ساخارین و سوکرالوز) با میکروبیوم روده مورد بحث قرار گرفته است.

۱.۳. استویول گلیکوزید

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

گیاه استویا ربودیانا (*Stevia rebaudiana*) درختچه‌ای است که عمدتاً در آمریکای جنوبی، به‌ویژه در برزیل و پاراگوئه، یافت می‌شود(۲۶). این گیاه متعلق به تیره کاسنیان (Asteraceae) است و به دلیل شدت شیرینی بالای ناشی از استویول گلیکوزیدها، به عنوان یک شیرین‌کننده طبیعی و بدون کالری مورد استفاده قرار می‌گیرد(۲۷). عصاره‌های خالص‌سازی‌شده استویول گلیکوزید در بسیاری از مناطق به عنوان شیرین‌کننده در صنایع غذایی به کار می‌روند. فرمول شیمیایی ترکیب استویول ($C_{20}H_{30}O_3$) می باشد(۲۸). بر این اساس، سازمان ایمنی غذای اروپا (EFSA[2]) میزان قابل‌قبول مصرف روزانه استویول گلیکوزیدها را ۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز تعیین کرده است(۲۹, ۳۰). برگ‌های استویا ربودیانا حاوی چندین دی‌ترپن گلیکوزید، از جمله روبوزوزید و استویول‌بیوزید هستند(۳۱). مطالعات متعدد برون‌تنی متابولیسم عصاره‌های استویا توسط میکروبیوم روده را تأیید کرده‌اند(۳۲). گونه‌های باکتریایی باکتروئیدس (Bacteroides) در روده نقش مهمی در متابولیسم دو جزء اصلی استویا ربودیانا ایفا می‌کنند؛ بدین صورت که ربودیوزید A و استویوزید را در روده هیدرولیز کرده و به استویول تبدیل می‌نمایند(۳۳). این امر نشان می‌دهد که هیچ‌یک از این دو ترکیب در بخش‌های فوقانی دستگاه گوارش جذب نمی‌شوند(۳۴). استویول جذب‌شده از طریق سیاهرگ باب (پورتال) به کبد می‌رسد تا مراحل بعدی متابولیسم (تبدیل به استویول گلوکورونید) روی آن انجام شود و سپس از طریق ادرار دفع می‌گردد(۳۵).

۲.۳. گلیسیریزین

گلیسیریزین، که یک ساپونین گلیکوزید از نوع تری‌ترپن است، یکی از ۳۰۰ ترکیب فعال موجود در شیرین‌بیان محسوب می‌شود(۳۶). این ماده به دلیل خواص ضدسرطانی و ضدالتهابی خود، به عنوان یک فرآورده گیاهی در پزشکی کاربرد دارد. گلیسیریزین با فرمول شیمیایی ($C_{42}H_{62}O_{16}$)، دارای شدت شیرینی بالایی است (تا ۲۰۰ برابر شیرین‌تر از ساکارز)(۳۷). مصرف کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در روز گلیسیریزین ایمن تلقی می‌شود(۳۸). گلیسیریزین به دلیل فراهمی زیستی خوراکی پایین، توسط میکروبیوم روده متابولیزه می‌شود(۳۹). گونه‌های *Eubacterium* و *Bacteroides* هر دو در فرآیند حذف قند (دی‌گلیکوزیلاسیون) از گلیسیریزین و تبدیل آن به محصول اصلی، یعنی اسید گلیسیریزیک، و محصول فرعی، یعنی ۱۸β-گلیسی‌رتیک اسید ۳-O-مونوگلوکورونید، نقش دارند(۴۰). پس از آن، هر دو محصول برای انجام مراحل بعدی کونژوگاسیون و احیا به کبد می‌رسند(۴۱). بخش عمده این محصولات به ترتیب از طریق صفرا و ادرار دفع می‌شوند(۴۲).

۳.۳. نئوهسپریدین دی‌هیدروکالکون

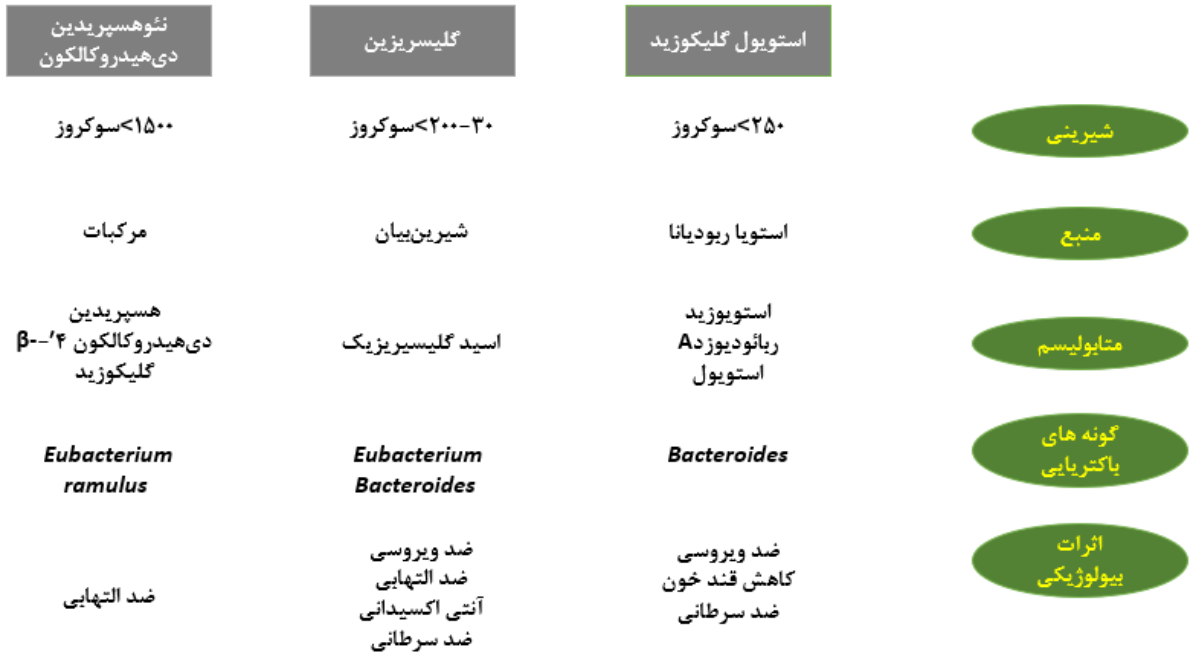
نئوهسپریدین دی‌هیدروکالکون (NHDC[3]) یک شیرین‌کننده طبیعی با فرمول شیمیایی ($C_{28}H_{36}O_{15}$) است که عمدتاً در پوست مرکبات یافت می‌شود و از پایداری و حلالیت بالایی برخوردار است(۴۳). این ماده از فلاوانونِ مادر خود، یعنی نئوهسپریدین، به دست آمده و فرآوری می‌شود و شدت شیرینی آن ۲۵۰–۱۸۰۰ برابر بیشتر از ساکارز است(۴۴). با این وجود، استفاده از NHDC به عنوان جایگزینی برای ساکارز در صنایع غذایی به دلیل ملاحظات مربوط به فرمولاسیون طعم، بافت و اندازه ذرات، محدود است(۴۵). اگرچه این موضوع چندان شناخته‌شده نیست، اما متابولیسم NHDC توسط میکروبیوم روده در مقالات مختلف مورد بحث قرار گرفته است(۴۶). فرآیند متابولیسم با حذف قند از NHDC و تبدیل آن به هسپریدین دی‌هیدروکالکون ۴′-β-گلیکوزید (که نوعی آگلیکون است) آغاز می‌شود. مرحله نهایی متابولیسم NHDC، هیدرولیز آگلیکون به اسید پروپیونیک و فلوروگلوسینول است(۴۷). سپس این محصولات از طریق ادرار یا صفرا دفع می‌شوند(۴۸).

[2] The European Food Safety Authority

[3] Neohesperidin dihydrochalcone

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

شکل ۱ سه شیرین‌کننده طبیعی و متابولیسم آن‌ها توسط میکروبیوم روده را خلاصه کرده و نمایی کلی از آن‌ها ارائه می‌دهد.



شکل ۱: نمای کلی از سه شیرین‌کننده طبیعی، متابولیسم و اثرات بیولوژیکی آنها

۴.۳. ساخارین

ساخارین (۱،۱-دی‌اکسو-۱،۲-بنزوتیازول-۳-اون) که با نام E954 نیز شناخته می‌شود، یک شیرین‌کننده بدون کالری است که به‌طور گسترده در صنایع غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرد(۴۹). این ماده یا به شکل اسیدی و یا به صورت ترکیب با کلسیم یا سدیم (که پایداری و حلالیت بیشتری دارند) یافت می‌شود(۵۰). شدت شیرینی ساخارین ۳۰۰ برابر ساکارز است(۵۱). سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) مصرف ساخارین را ایمن می‌داند، زیرا این ماده توسط بدن متابولیزه نمی‌شود(۵۲). پس از مصرف، بخش عمده ساخارین (۸۵ تا ۹۵ درصد) جذب شده و هنگام دفع از طریق ادرار، به‌طور برگشت‌پذیر به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. باقیمانده آن از دستگاه گوارش عبور کرده و بدون تغییر از طریق مدفوع دفع می‌گردد(۳۴). به همین دلیل، مطالعاتی به بررسی تأثیر ساخارین بر ترکیب میکروبیوم روده پرداخته‌اند.

تجویز ۹۰ میلی‌گرم ساخارین به موش‌های صحرایی، تعداد کل باکتری‌های بی‌هوازی را تغییر نداد، اما گروه‌های بی‌هوازی خاصی را در محتویات سکوم (روده کور) از بین برد(۵۳).

در سال ۲۰۲۲، سوئز و همکاران ارتباطی میان مصرف ساخارین، میکروبیوم روده و تغییر در پاسخ قند خون (گلیسمیک) نشان دادند. آن‌ها در این پژوهش، یک کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده با حضور ۲۰ نفر در هر گروه انجام دادند و شیرین‌کننده را در قالب ۶ ساشه، همراه با گلوکز به عنوان ماده حجم‌دهنده، ارائه کردند. شرکت‌کنندگان به مدت ۱۴ روز، ۳ بار در روز، ۲ ساشه محلول در آب مصرف کردند. مصرف روزانه ساخارین تقریباً ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم (کمتر از ADI) بود. متعاقباً نشان داده شد که این مکمل منجر به اختلال در پاسخ گلیسمی می‌شود، که نویسندگان پیشنهاد کردند نتیجه تأثیر بر

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

میکروبیوم روده بوده است. به طور خاص، سطوح پایه *Prevotella copri* و بیوسنتز یوریدین منوفسفات به طور مثبت با اختلال در پاسخ گلیسمی مرتبط بودند و به تدریج در طول مواجهه افزایش یافتند، در حالی که سطوح پایه *Bacteroides xylanisolvens* به طور منفی با اختلال در پاسخ گلیسمی مرتبط بودند و در طول مواجهه افزایش یافتند. در مورد تغییرات میکروبیوم دهان، آنها کاهش فراوانی نسبی *Fusobacterium* را مشاهده کردند(۵۴).

علاوه بر این، در موش‌هایی که دوز ۲.۵ درصدی ساخارین دریافت کردند، رشد سه سویه از اشریشیا کلی (*Escherichia coli*) و سه گونه از لاکتوباسیلوس (Lactobacillus) مهار شد(۵۵). این مطالعات ممکن است نشان‌دهنده آن باشند که حتی اگر بدن شیرین‌کننده‌ها را متابولیزه نکند، مصرف آن‌ها بر ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده تأثیر می‌گذارد؛ امری که می‌تواند وضعیت سلامت میزبان را تغییر دهد. با این حال، برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی ساخارین و همچنین بررسی نتایج بحث‌برانگیز موجود در متون علمی، انجام مطالعات جدید با استفاده از فناوری‌های پیشرفته ضروری است.

۵.۳. سوکرالوز

سوکرالوز یا E-955، با فرمول شیمیایی ($C_{12}H_{19}Cl_3O_8$)، یک شیرین‌کننده مصنوعی کم‌کالری و غیرمغذی است که ساختاری بسیار شبیه به ساکارز دارد(۳۴). با این تفاوت که سوکرالوز زمانی تشکیل می‌شود که سه گروه هیدروکسیل متصل به مولکول ساکارز با اتم‌های کلر جایگزین شوند(۵۶). شیرینی این ماده ۶۰۰ برابر ساکارز است(۵۷). سوکرالوز نیز مانند ساخارین توسط بدن متابولیزه نمی‌شود؛ اما برخلاف ساخارین، بخش عمده سوکرالوزِ مصرف‌شده از دستگاه گوارش عبور کرده و از طریق مدفوع دفع می‌شود. باقیمانده آن برای دفع از طریق ادرار به کلیه‌ها می‌رسد(۵۸). مصرف سوکرالوز بر فراوانی آن در میکروبیوم روده تأثیر می‌گذارد. در موش‌هایی که ۱۵ میلی‌گرم سوکرالوز به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند، فراوانی نسبی خوشه XIVa از جنس کلستریدیوم (Clostridium) تحت تأثیر قرار گرفت(۵۹).

علاوه بر این، مصرف سوکرالوز به مدت شش ماه در موش‌های نژاد C57BL/6، بر فراوانی ۱۴ سطح آرایه‌شناختی (تاکسونومیک) مختلف و همچنین تنظیم اسیدهای آمینه و التهاب مزمن تأثیر گذاشت(۶۰). این یافته‌ها نشان‌دهنده نیاز مبرم به تحقیقات بیشتر برای بررسی اثرات مشاهده‌شده در انسان است.

٤. نقش شیرین‌کننده‌ها در سرطان‌های دستگاه گوارش

تأثیر شیرین‌کننده‌های طبیعی و مصنوعی بر بروز سرطان سال‌هاست که مورد بحث بوده است. با تداوم افزایش میزان مصرف شیرین‌کننده‌ها در سراسر جهان، گزارش‌های متعددی نقش آن‌ها را در ایجاد و پیشرفت سرطان‌های دستگاه گوارش تأیید کرده‌اند. در اینجا، به بررسی اثرات شیرین‌کننده های فوق الذکر و درصورت امکان متابولیت‌های آن‌ها بر مسیرهای اصلیِ مختل‌شده در سرطان‌های دستگاه گوارش (آپوپتوز، مسیر NF-κB و توقف چرخه سلولی) خواهیم پرداخت.

۱.۴. آپوپتوز

آپوپتوز نوعی مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی است که با تغییرات مورفولوژیک (ریخت‌شناختی) و بیوشیمیایی مشخص می‌شود. نقش این فرایند در فرایندهای گوناگون، از جمله تکامل سیستم ایمنی، آن را به یک فرایند فیزیولوژیک حیاتی تبدیل کرده است(۶۱). عدم تنظیم صحیح این فرایند در بروز بیماری‌های متعددی مانند بیماری‌های خودایمنی، اختلالات تحلیل‌برنده عصبی و سرطان‌ها نقش دارد(۶۲). گزارش شده است که شیرین‌کننده‌ها بر فرایند آپوپتوز در سرطان‌ها تأثیر می‌گذارند(۶۳). استویول، که یک متابولیت روده بزرگ است، از طریق مسیر میتوکندریایی آپوپتوز،

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

همانند داروی ۵-فلوروراسیل (با غلظت ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر)، مانع از آپوپتوز در سلول‌های سرطان دستگاه گوارش می‌شود(۶۴). علاوه بر این، در یک مطالعه، تجویز استویول با غلظت ۱۰۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر به‌طور مؤثری موجب کاهش زنده ماندن سلول‌ها و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان روده بزرگ شد(۶۵, ۶۶). نتایج مطالعه‌ای که اثر ۱۷ مشتق استویول را بر رده‌های سلولی سرطانی مختلف بررسی می‌کرد، نشان‌دهنده اثر سیتوتوکسیک (سمیت سلولی) قوی این مشتقات بر رده‌های سلولی مذکور بود(۶۷). همچنین گزارش شده است که گلیسیریزین دارای فعالیت‌های القاکننده آپوپتوز در سرطان‌های دستگاه گوارش است(۶۸). تجویز گلیسیریزین به سلول‌های سرطان کولورکتال SW48 منجر به القای آپوپتوز شد؛ به‌طوری که سطح پروتئین‌های تنظیم‌کننده، مانند بیان Bax افزایش و سطح Bcl-2 کاهش یافت(۶۳). در سلول‌های سرطان روده بزرگ HT-29 که با غلظت‌های مختلفی از عصاره L. *Glycyrrhiza glabra*(شیرین‌بیان) تیمار شدند، القای آپوپتوز در غلظت ۲۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر مشاهده شد(۶۶, ۶۹). افزون بر این، گزارش شده است که تجویز اسید گلیسیریزیک با دوز ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در موش‌های صحرایی نژاد ویستار، موجب القای آپوپتوز، مهار تشکیل ضایعات پیش‌سرطانی و کاهش التهاب شده است(۶۷). در مطالعه‌ای دیگر، تجویز خوراکی اسید گلیسیریزیک (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به موش‌های صحرایی نژاد ویستار به مدت ۱۵ هفته و با دفعات یک‌بار در هفته، از طریق افزایش بیان «کاسپاز-۳ برش‌یافته» (cleaved caspase-3)، موجب القای آپوپتوز شد(۷۰). همچنین القای آپوپتوز از طریق پروکاسپازهای ۳، ۸ و ۹ در سلول‌های معده که با اسید گلیسیریزیک تیمار شده بودند، گزارش شده است(۷۱). شیرین‌کننده نئوهسپریدین دی‌هیدروکالکون که به مدل موش تراریخته APC min+/ داده شد، از تشکیل تومورهای کولورکتال جلوگیری کرد و باعث القای آپوپتوز شد(۷۲). فلوروگلوسینول که متابولیتی از NHDC است، در سلول‌های HT-29 از طریق افزایش بیان کاسپاز-۳ و کاسپاز-۸، تغییر در پروتئین‌های خانواده Bcl-2 و آزادسازی سیتوکروم c، موجب القای آپوپتوز گردید(۷۳). در مطالعه‌ای دیگر، فلوروگلوسینول با تأثیر بر پروتئین‌های p53، Bax، Bak، Bcl-2 و Bcl-XS/L و افزایش آپوپتوز، از آسیب روده موش‌ها در برابر پرتوهای یونیزان محافظت کرد(۷۴). با این حال، در متون علمی هنوز شواهد کافی برای تبیین مکانیسم دقیق اثر مشاهده‌شده‌ی شیرین‌کننده‌ها بر سرطان‌های دستگاه گوارش وجود ندارد.

۲.۴.مسیر NF-κB

مسیر فاکتور هسته‌ای کاپا-بی (NF-κB) ژن‌هایی را تنظیم می‌کند که مسئول کنترل پاسخ‌های التهابی و ایمنی هستند(۷۵). در بیماری سرطان، NF-κB موجب تحریک تکثیر سلولی و متاستاز شده و آپوپتوز را سرکوب می‌کند(۷۶). اگرچه در متون علمی به‌طور گسترده به این موضوع پرداخته نشده است، اما گزارش‌های متعددی نقش شیرین‌کننده‌ها را در تنظیم مسیر NF-κB تأیید می‌کنند(۷۷). تجویز استویوزید به رده سلولی کارسینومای کولون (Caco-2) منجر به سرکوب بیان سیتوکین‌های التهابی IL-6، TNF-α و NF-κB شد(۷۸). علاوه بر این، تجویز اسید گلیسیریزیک موجب مهار بیان NF-κB شد که به غیرفعال‌سازی واسطه‌های التهابی در سلول‌های روده بزرگ انجامید(۷۹, ۸۰). در موش‌های صحرایی نژاد ویستار، تجویز خوراکی اسید گلیسیریزیک با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، بیان NF-κB، نیتریک اکسید سنتاز (iNOS) و سیکلوکسیژناز-۲ (COX-2) را کاهش داد(۷۰). نئوهسپریدین دی‌هیدروکالکون نیز به همراه دو شیرین‌کننده دیگر، بر بیان NF-κB تأثیر گذاشت. تجویز خوراکی نئوهسپریدین دی‌هیدروکالکون به موش‌ها به مدت شش روز، بیان NF-κB را کاهش داد(۸۱). نئوهسپریدین دی‌هیدروکالکون بیان NF-κB را که در اثر آسیب حاد کبدی ناشی از پاراکوات القا شده بود، مهار کرد(۸۲). برای انجام پژوهش‌های بیشتر در این زمینه و درک مکانیسم

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

زیربنایی این اثر، به تلاش‌های بیشتر و اقدامات استاندارد شده نیاز است.

۳.۴. توقف چرخه سلولی

رشد و عملکرد هر بافت به تصمیم سلول برای گذار از حالت تکثیر به حالت توقف بستگی دارد(۸۳). سلول‌های سرطانی سازوکار توقف چرخه سلولی را مختل کرده و به رشد کنترل‌نشده خود ادامه می‌دهند(۸۴). گزارش‌های اندکی درباره تأثیر شیرین‌کننده‌ها بر توقف چرخه سلولی وجود دارد. در مطالعه‌ای که تأثیر استویول را بر سلول‌های سرطان معده (HGC-27) و روده بزرگ (Caco-2) بررسی می‌کرد، گزارش شد که افزایش بیان p53 و کاهش سطح سایکلین D (cyclin D) رخ داده است(۶۴, ۶۵). علاوه بر این، تیمار با استویول منجر به توقف چرخه سلولی در مرحله G1 در هر دو رده سلولی شده استتجویز اسید گلیسیریزیک به رده‌های سلولی مختلف سرطان معده (مانند MGC-803، BGC-823 و SGC-7901) از طریق کاهش بیان پروتئین‌های فاز G1 نظیر سایکلین‌های D1، D2، D3، E1 و E2، موجب توقف چرخه سلولی می‌شود(۷۱, ۷۹). همچنین، ۱۸-بتا-گلیسیریتینیک اسید (β-glycyrrhetinic acid۱۸) که متابولیت دیگری از گلیسیریزین است، در مدل موش(nude) پیوندشده با تومور، از طریق تعدیل مسیر پیام‌رسانی miR-328-3p/STAT3، موجب القای اتوفاژی در سلول‌های سرطان معده و توقف چرخه سلولی در فاز G0/G1 گردید(۸۵). نتایج مشابهی نیز برای سایر سرطان‌ها، از جمله سرطان دهانه رحم، گزارش شده است(۸۶). اطلاعات بیشتری در مورد این اثر برای سایر شیرین‌کننده‌ها گزارش نشده است که این امر نشان‌دهنده نیاز به تلاش‌های مشترک بیشتر برای انجام پژوهش‌های تکمیلی در این حوزه است.

۵. بحث

ایمنی شیرین‌کننده‌ها و چالش‌های موجود در این حوزه اخیراً، بحث پیرامون ایمنی یکی از شیرین‌کننده‌های پرکاربرد در صنایع غذایی، یعنی «آسپارتام»، و ماهیت احتمالاً سرطان‌زای آن، پرسش‌های بیشتری را در مورد ایمنی سایر شیرین‌کننده‌ها برانگیخته است. مطالعات نشان داده است که این شیرین‌کننده‌های طبیعی و مصنوعی فاقد سمیت ژنی (ژنوتوکسیسیتی) و خاصیت سرطان‌زایی هستند و در صورت مصرف متعادل، ایمن محسوب می‌شوند(۸۷) (۸۸-۹۰). مطالعات نشان داده است که اکثر غلظت‌ها یا دوزهای به‌کاررفته این شیرین‌کننده‌ها، اثرات نامطلوب یا منفی بر مدل‌های مورد استفاده نشان نداده‌اند. با این حال، برخی گزارش‌ها مصرف شیرین‌کننده‌های خاصی را با بروز سرطان مرتبط دانسته‌اند(۹۱). این نتایج نشان‌دهنده نیاز فوری به رسیدگی به مسائل اصلی این حوزه است. نخست، استانداردسازی پروتکل‌ها، شامل مدل مورد استفاده، نحوه تجویز شیرین‌کننده‌ها، مدت زمان آزمایش، ابزارهای بیوانفورماتیکی برای تفسیر نتایج و برآورد شاخص‌های ایمنی جهت تضمین کارایی و تکرارپذیری نتایج است. دوم، تعیین «دوز توصیه‌شده» با در نظر گرفتن عواملی همچون موقعیت جغرافیایی و سن، می‌تواند به درک بهتر میزان مصرف این شیرین‌کننده‌ها کمک کند. سوم، ارزیابی دستورالعمل‌ها و فرآیندهای نظارتی برای تضمین ایمنی تولید ضروری است. چهارم، بررسی بیشتر اثرات هم‌افزایی (سینرژیک) احتمالی شیرین‌کننده‌ها لازم است؛ چرا که ممکن است هنگام مصرف همزمان محصولات مختلف حاوی انواع و دوزهای متفاوت شیرین‌کننده، چنین اثراتی بروز کند.

امروزه، افراد نسبت به سلامت تغذیه‌ای خود آگاهی بیشتری دارند و همواره به دنبال گزینه‌های «سالم‌تر» و کم‌کالری به عنوان جایگزین هستند، بی‌آنکه طعم شیرین را فدا کنند. مناقشات موجود پیرامون ایمنی شیرین‌کننده‌ها، پرسش مهم دیگری را پیش می‌کشد: جایگزین استفاده از شیرین‌کننده‌ها چه خواهد بود؟ آیا به مصرف شکر تصفیه‌شده بازخواهیم گشت یا به سوی ترکیبات طبیعی نظیر فلاونوئیدها و فیتوکمیکال‌ها حرکت خواهیم کرد؟ وضعیت ایمنی و طعم این جایگزین‌ها در مقایسه با شیرین‌کننده‌های فعلی چگونه

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

ارزیابی می‌شود؟ سال‌هاست که اثرات مثبت فلاونوئیدها بر سرطان‌های دستگاه گوارش و میکروبیوم روده گزارش شده است. با این حال، برای ارزیابی اینکه آیا آن‌ها جایگزین «بهتری» محسوب می‌شوند یا خیر، با در نظر گرفتن میزان فراهمی زیستی آن‌ها، به تلاش‌های بیشتری نیاز است(۹۲-۹۵). به‌علاوه، تأثیر این جایگزین «بهتر» بر میکروبیوم روده نیز نیازمند توجه و بررسی بیشتر است.

هرچند محدودیت‌هایی در این زمینه وجود دارد. اول، گزارش نادرست شرکت‌کنندگان از نظر میزان/نوع/مقدار شیرین‌کننده‌های مصرف‌شده ممکن است بر تفسیر نتایج تأثیر بگذارد. دوم، سوگیری انتخاب در آزمایش انجام‌شده/جمعیت آزمایش‌شده بر تعمیم‌پذیری نتایج به جمعیت عمومی تأثیر می‌گذارد. سوم، عوامل مخدوش‌کننده باقیمانده، نیاز فوری به توسعه ابزارهای بیوانفورماتیکی را نشان می‌دهد که این عوامل را اصلاح کنند. سایر محدودیت‌ها ممکن است شامل چالش‌های تجربی و تفسیری مرتبط با ارتباط گونه‌های خاص باکتریایی با متابولیسم شیرین‌کننده‌ها باشد. پرداختن به این محدودیت‌ها در مطالعات آینده می‌تواند به بهبود نتایج مطالعات کمک کند.

٦. نتیجه‌گیری

شیرین‌کننده‌ها موادی با قدرت شیرین‌کنندگی بالا هستند که در صنایع غذایی به عنوان جایگزین شکر معمولی استفاده می‌شوند. بحث‌ها پیرامون ایمنی و تأثیر مصرف این شیرین‌کننده‌ها بر میکروبیوم روده و وضعیت کلی سلامت، اخیراً مورد توجه قرار گرفته است. در این مقاله، به بررسی ارتباط میان سه شیرین‌کننده طبیعی (استویول گلیکوزید، گلیسیریزین، نئوهسپریدین دی‌هیدروکالکون) و دو شیرین‌کننده مصنوعی (ساخارین و سوکرالوز) با میکروبیوم روده پرداخته شد و تأثیر پنج شیرین‌کننده (به‌صورت مجزا) یا متابولیت‌های آن‌ها بر مسیرهای مرتبط با سرطان، مانند آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی) و توقف چرخه سلولی، مورد بحث قرار گرفت.

به علت محدودیت‌ها در این زمینه ی پژوهشی، نکات مهمی در نتیجه گیری نهایی وجود دارد که باید در نظر گرفت. اول، گزارش نادرست شرکت‌کنندگان از نظر میزان/نوع/مقدار شیرین‌کننده‌های مصرفی ممکن است بر تفسیر نتایج تأثیر بگذارد. دوم، سوگیری انتخاب در آزمایش انجام‌شده/جمعیت آزمایش‌شده بر تعمیم‌پذیری نتایج به جمعیت عمومی تأثیر می‌گذارد. سوم، عوامل مخدوش‌کننده ، نیاز فوری به توسعه ابزارهای بیوانفورماتیکی را نشان می‌دهد که این عوامل را اصلاح کنند. سایر محدودیت‌ها ممکن است شامل چالش‌های تجربی و تفسیری مرتبط با ارتباط گونه‌های خاص باکتریایی با متابولیسم شیرین‌کننده‌ها باشد. پرداختن به این محدودیت‌ها در مطالعات آینده می‌تواند به ما در بهبود نتایج تحقیق کمک کند.

تفاوت‌هایی میان کشورها در خصوص انواع مختلف شیرین‌کننده‌های غیرمغذی (NNS) که برای مصرف انسان ایمن تلقی می‌شوند وجود دارد؛ با این حال، از سوی دیگر، هیچ ارتباط اثبات‌شده‌ای میان آن‌ها و سرطان وجود ندارد. در این مرور، به برخی از چالش‌های مرتبط با این حوزه و همچنین تلاش‌های لازم برای بهبود جنبه‌هایی نظیر استانداردسازی پروتکل‌ها، ارزیابی نظام‌مند و تدوین دستورالعمل‌ها پرداختیم. به‌طور کلی، نقش میکروبیوم روده در متابولیسم شیرین‌کننده‌ها می‌تواند حوزه‌ای جذاب و نویدبخش برای درمان‌های آتی سرطان باشد، به‌ویژه هنگامی که با روش‌های درمانیِ موجود ترکیب شود.

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

منابع

1. ۱Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. Nutrition journal. 2017;16(1):55.
2. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. Critical reviews in clinical laboratory sciences. 2016;53(1):52-67.
3. Saraiva A, Carrascosa C, Raheem D, Ramos F, Raposo A. Natural sweeteners: The relevance of food naturalness for consumers, food security aspects, sustainability and health impacts. International journal of environmental research and public health. 2020;17(17):6285.
4. Grembecka M. Natural sweeteners in a human diet. Roczniki Państwowego Zakładu Higieny. 2015;66(3).
5. Carocho M, Morales P, Ferreira IC. Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come. Food and Chemical Toxicology. 2017;107:302-17.
6. Arshad S, Rehman T, Saif S, Rajoka MSR, Ranjha MMAN, Hassoun A, et al. Replacement of refined sugar by natural sweeteners: Focus on potential health benefits. Heliyon. 2022;8(9).
7. Castro-Muñoz R, Correa-Delgado M, Córdova-Almeida R, Lara-Nava D, Chávez-Muñoz M, Velásquez-Chávez VF, et al. Natural sweeteners: Sources, extraction and current uses in foods and food industries. Food chemistry. 2022;370:130991.
8. Sylvetsky AC, Jin Y, Clark EJ, Welsh JA, Rother KI, Talegawkar SA. Consumption of low-calorie sweeteners among children and adults in the United States. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2017;117(3):441-8. e2.
9. 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. Advances in nutrition. 2019;10(suppl_1):S31-S48.
10. Mora MR, Dando R. The sensory properties and metabolic impact of natural and synthetic sweeteners. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2021;20(2):1554-83.
11. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. Nutrients. 2014;7(1):17-44.
12. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. Bmj. 2018;361.
13. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut microbiome: profound implications for diet and disease. Nutrients. 2019;11(7):1613.
14. Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. Gut microbes. 2015;6(2):149-55.
15. Richardson IL, Frese SA. Non-nutritive sweeteners and their impacts on the gut microbiome and host physiology. Frontiers in nutrition. 2022;9:988144.
16. 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.
17. Chi L, Bian X, Gao B, Tu P, Lai Y, Ru H, Lu K. Effects of the artificial sweetener neotame on the gut microbiome and fecal metabolites in mice. Molecules. 2018;23(2):367.
18. Pepino MY, Bourne C. Nonnutritive sweeteners, energy balance and glucose homeostasis. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2011;14(4):391.
19. Van den Abbeele P, Van de Wiele T, Verstraete W, Possemiers S. The host selects mucosal and luminal associations of coevolved gut microorganisms: a novel concept. FEMS microbiology reviews. 2011;35(4):681-704.
20. Schernhammer ES, Bertrand KA, Birmann BM, Sampson L, Willett WC, Feskanich D. Consumption of artificial sweetener–and sugar-containing soda and risk of lymphoma and leukemia in men and women. The American journal of clinical nutrition. 2012;96(6):1419-28.
21. Liu L, Zhang P, Wang Y, Cui W, Li D. The relationship between the use of artificial sweeteners and cancer: A meta-analysis of

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

case–control studies. Food science & nutrition. 2021;9(8):4589-97.

22. Tepler A, Hoffman G, Jindal S, Narula N, Shah SC. Intake of artificial sweeteners among adults is associated with reduced odds of gastrointestinal luminal cancers: a meta-analysis of cohort and case-control studies. Nutrition Research. 2021;93:87-98.

23. Bosetti C, Gallus S, Talamini R, Montella M, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2009;18(8):2235-8.

24. Yan S, Yan F, Liu L, Li B, Liu S, Cui W. Can artificial sweeteners increase the risk of cancer incidence and mortality: evidence from prospective studies. Nutrients. 2022;14(18):3742.

25. Debras C, Chazelas E, Srour B, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, et al. Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. PLoS medicine. 2022;19(3):e1003950.

26. Carakostas MC, Curry L, Boileau A, Brusick D. Overview: the history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. Food and Chemical Toxicology. 2008;46(7):S1-S10.

27. Samuel P, Ayoob KT, Magnuson BA, Wölwer-Rieck U, Jeppesen PB, Rogers PJ, et al. Stevia leaf to stevia sweetener: exploring its science, benefits, and future potential. The Journal of nutrition. 2018;148(7):1186S-205S.

28. Additives EPoF, Food NSat. Scientific opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. EFSA Journal. 2010;8(4):1537.

29. Anker CCB, Rafiq S, Jeppesen PB. Effect of steviol glycosides on human health with emphasis on type 2 diabetic biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrients. 2019;11(9):1965.

30. Orellana-Paucar AM. Steviol glycosides from Stevia rebaudiana: an updated overview of their sweetening activity, pharmacological properties, and safety aspects. Molecules. 2023;28(3):1258.

31. Soejima A, Tanabe AS, Takayama I, Kawahara T, Watanabe K, Nakazawa M, et al. Phylogeny and biogeography of the genus Stevia (Asteraceae: Eupatorieae): an example of diversification in the Asteraceae in the new world. Journal of plant research. 2017;130(6):953-72.

32. Renwick A, Tarka S. Microbial hydrolysis of steviol glycosides. Food and Chemical Toxicology. 2008;46(7):S70-S4.

33. Gardana C, Simonetti P, Canzi E, Zanchi R, Pietta P. Metabolism of Stevioside and Rebaudioside A from Stevia rebaudiana Extracts by Human Microflora. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2003;51(22):6618-22.

34. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. Nutrition Reviews. 2016;74(11):670-89.

35. Ashwell M. Stevia, Nature's Zero-Calorie Sustainable Sweetener: A New Player in the Fight Against Obesity. Nutrition Today. 2015;50(3):129-34.

36. Schröfelbauer B, Raffetseder J, Hauner M, Wolkerstorfer A, Ernst W, Szolar Oliver HJ. Glycyrrhizin, the main active compound in liquorice, attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signalling. Biochemical Journal. 2009;421(3):473-82.

37. Roohbakhsh A, Iranshahy M, Iranshahi M. Glycyrrhetinic Acid and Its Derivatives: Anti-Cancer and Cancer Chemopreventive Properties, Mechanisms of Action and Structure- Cytotoxic Activity Relationship. Current Medicinal Chemistry. 2016;23(5):498-517.

38. Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M, Fathy A, Rashad R, Abdelmalak HD, et al. Licorice abuse: time to send a warning message. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2012;3(4):125-38.

39. Kwon Y-J, Son D-H, Chung T-H, Lee Y-J. A Review of the Pharmacological Efficacy and Safety of Licorice Root from Corroborative Clinical Trial Findings. Journal of Medicinal Food. 2020;23(1):12-20.

40. Kim YS, Kim JJ, Cho KH, Jung WS, Moon SK, Park EK, Kim DH. Biotransformation of ginsenoside Rb1, crocin, amygdalin, geniposide, puerarin, ginsenoside Re,

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

hesperidin, poncirin, glycyrrhizin, and baicalin by human fecal microflora and its relation to cytotoxicity against tumor cells. J Microbiol Biotechnol. 2008;18(6):1109-14.

41. Deutch MR, Grimm D, Wehland M, Infanger M, Krüger M. Bioactive Candy: Effects of Licorice on the Cardiovascular System. Foods. 2019;8(10):495.

42. Isbrucker RA, Burdock GA. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (Glycyrrhiza sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2006;46(3):167-92.

43. Choi S, Yu S, Lee J, Kim W. Effects of Neohesperidin Dihydrochalcone (NHDC) on Oxidative Phosphorylation, Cytokine Production, and Lipid Deposition. Foods. 2021;10(6):1408.

44. Winnig M, Bufe B, Kratochwil NA, Slack JP, Meyerhof W. The binding site for neohesperidin dihydrochalcone at the human sweet taste receptor. BMC Structural Biology. 2007;7(1):66.

45. Prinz P. The role of dietary sugars in health: molecular composition or just calories? European Journal of Clinical Nutrition. 2019;73(9):1216-23.

46. Williamson G, Clifford MN. Role of the small intestine, colon and microbiota in determining the metabolic fate of polyphenols. Biochemical Pharmacology. 2017;139:24-39.

47. Gómez-Fernández AR, Santacruz A, Jacobo-Velázquez DA. The complex relationship between metabolic syndrome and sweeteners. Journal of Food Science. 2021;86(5):1511-31.

48. Kwon M, Kim Y, Lee J, Manthey JA, Kim Y, Kim Y. Neohesperidin Dihydrochalcone and Neohesperidin Dihydrochalcone-O-Glycoside Attenuate Subcutaneous Fat and Lipid Accumulation by Regulating PI3K/AKT/mTOR Pathway In Vivo and In Vitro. Nutrients. 2022;14(5):1087.

49. del Pozo S, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Nova E, Urrialde R, Marcos A. Potential Effects of Sucralose and Saccharin on Gut Microbiota: A Review. Nutrients. 2022;14(8):1682.

50. Amin KA, AlMuzafar HM. Alterations in lipid profile, oxidative stress and hepatic function in rat fed with saccharin and methyl-salicylates. Int J Clin Exp Med. 2015;8(4):6133-44.

51. Azeez OH, Alkass SY, Persike DS. Long-Term Saccharin Consumption and Increased Risk of Obesity, Diabetes, Hepatic Dysfunction, and Renal Impairment in Rats. Medicina. 2019;55(10):681.

52. Abdelaziz I, Ashour AERA. Effect of saccharin on albino rats' blood indices and the therapeutic action of vitamins C and E. Human & Experimental Toxicology. 2011;30(2):129-37.

53. Anderson RL, Kirkland JJ. The effect of sodium saccharin in the diet on caecal microflora. Food and Cosmetics Toxicology. 1980;18(4):353-5.

54. 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):3307-28.e19.

55. Naim M, Zechman JM, Brand JG, Kare MR, Sandovsky V. Effects of Sodium Saccharin on the Activity of Trypsin, Chymotrypsin, and Amylase and upon Bacteria in Small Intestinal Contents of Rats1. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1985;178(3):392-401.

56. AlDeeb OAA, Mahgoub H, Foda NH. Chapter Ten - Sucralose. In: Brittain HG, editor. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. 38: Academic Press; 2013. p. 423-62.

57. 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. British Journal of Nutrition. 2019;122(8):856-62.

58. Knight I. The development and applications of sucralose, a new high-intensity sweetener. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 1994;72(4):435-9.

59. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

Studies and Clinical Trials. Advances in Nutrition. 2019;10:S31-S48.

60. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. Gut Microbiome Response to Sucralose and Its Potential Role in Inducing Liver Inflammation in Mice. Frontiers in Physiology. 2017;Volume 8 - 2017.

61. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. Toxicologic Pathology. 2007;35(4):495-516.

62. Zeiss CJ. The Apoptosis-Necrosis Continuum: Insights from Genetically Altered Mice. Veterinary Pathology. 2003;40(5):481-95.

63. Paul S, Sengupta S, Bandyopadhyay TK, Bhattacharyya A. Stevioside induced ROS-mediated apoptosis through mitochondrial pathway in human breast cancer cell line MCF-7. Nutr Cancer. 2012;64(7):1087-94.

64. Chen J, Xia Y, Sui X, Peng Q, Zhang T, Li J, Zhang J. Steviol, a natural product inhibits proliferation of the gastrointestinal cancer cells intensively. Oncotarget. 2018;9(41):26299-308.

65. Iatridis N, Kougioumtzi A, Vlataki K, Papadaki S, Magklara A. Anti-Cancer Properties of Stevia rebaudiana; More than a Sweetener. Molecules. 2022;27(4):1362.

66. Vaško L, Vašková J, Fejerčáková A, Mojžišová G, Poráčová J. Comparison of some antioxidant properties of plant extracts from Origanum vulgare, Salvia officinalis, Eleutherococcus senticosus and Stevia rebaudiana. In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal. 2014;50(7):614-22.

67. Ukiya M, Sawada S, Kikuchi T, Kushi Y, Fukatsu M, Akihisa T. Cytotoxic and Apoptosis-Inducing Activities of Steviol and Isosteviol Derivatives against Human Cancer Cell Lines. Chemistry & Biodiversity. 2013;10(2):177-88.

68. Kabe Y, Koike I, Yamamoto T, Hirai M, Kanai A, Furuhata R, et al. Glycyrrhizin Derivatives Suppress Cancer Chemoresistance by Inhibiting Progesterone Receptor Membrane Component 1. Cancers. 2021;13(13):3265.

69. Nourazarian SM, Nourazarian A, Majidinia M, Roshaniasl E. Effect of Root Extracts of Medicinal Herb Glycyrrhiza glabra on HSP90 Gene Expression and Apoptosis in the HT-29 Colon Cancer Cell Line. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(18):8563-6.

70. Khan R, Rehman MU, Khan AQ, Tahir M, Sultana S. Glycyrrhizic acid suppresses 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis in Wistar rats: Alleviation of inflammatory, proliferation, angiogenic, and apoptotic markers. Environmental Toxicology. 2018;33(12):1272-83.

71. Wang H, Ge X, Qu H, Wang N, Zhou J, Xu W, et al. Glycyrrhizic Acid Inhibits Proliferation of Gastric Cancer Cells by Inducing Cell Cycle Arrest and Apoptosis. Cancer Management and Research. 2020;12(null):2853-61.

72. Gong Y, Dong R, Gao X, Li J, Jiang L, Zheng J, et al. Neohesperidin prevents colorectal tumorigenesis by altering the gut microbiota. Pharmacological Research. 2019;148:104460.

73. Kang MH, Kim IH, Nam TJ. Phloroglucinol induces apoptosis via apoptotic signaling pathways in HT-29 colon cancer cells. Oncol Rep. 2014;32(4):1341-6.

74. Ha D, Bing SJ, Cho J, Ahn G, Kim DS, Al-Amin M, et al. Phloroglucinol Protects Small Intestines of Mice from Ionizing Radiation by Regulating Apoptosis-Related Molecules:A Comparative Immunohistochemical Study. Journal of Histochemistry & Cytochemistry. 2013;61(1):63-74.

75. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF-κB signaling in inflammation. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2017;2(1):17023.

76. Xia Y, Shen S, Verma IM. NF-κB, an active player in human cancers. Cancer Immunol Res. 2014;2(9):823-30.

77. Kasti AN, Nikolaki MD, Synodinou KD, Katsas KN, Petsis K, Lambrinou S, et al. The Effects of Stevia Consumption on Gut Bacteria: Friend or Foe? Microorganisms. 2022;10(4):744.

78. Boonkaewwan C, Burodom A. Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of stevioside and steviol on colonic epithelial cells. Journal of the Science of Food and Agriculture. 2013;93(15):3820-5.

79. Tuli HS, Garg VK, Mehta JK, Kaur G, Mohapatra RK, Dhama K, et al. Licorice

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]

(Glycyrrhiza glabra L.)-Derived Phytochemicals Target Multiple Signaling Pathways to Confer Oncopreventive and Oncotherapeutic Effects. Onco Targets Ther. 2022;15:1419-48.

80. Jain R, Hussein MA, Pierce S, Martens C, Shahagadkar P, Munirathinam G. Oncopreventive and oncotherapeutic potential of licorice triterpenoid compound glycyrrhizin and its derivatives: Molecular insights. Pharmacological Research. 2022;178:106138.

81. Xia X, Fu J, Song X, Shi Q, Su C, Song E, Song Y. Neohesperidin dihydrochalcone down-regulates MyD88-dependent and -independent signaling by inhibiting endotoxin-induced trafficking of TLR4 to lipid rafts. Free Radical Biology and Medicine. 2015;89:522-32.

82. Shi Q, Song X, Fu J, Su C, Xia X, Song E, Song Y. Artificial sweetener neohesperidin dihydrochalcone showed antioxidative, anti-inflammatory and anti-apoptosis effects against paraquat-induced liver injury in mice. International Immunopharmacology. 2015;29(2):722-9.

83. Stallaert W, Taylor SR, Kedziora KM, Taylor CD, Sobon HK, Young CL, et al. The molecular architecture of cell cycle arrest. Molecular Systems Biology. 2022;18(9):MSB202211087.

84. Schwartz GK, Shah MA. Targeting the Cell Cycle: A New Approach to Cancer Therapy. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(36):9408-21.

85. Li X, Ma XL, Nan Y, Du YH, Yang Y, Lu DD, et al. 18β-glycyrrhetinic acid inhibits proliferation of gastric cancer cells through regulating the miR-345-5p/TGM2 signaling pathway. World J Gastroenterol. 2023;29(23):3622-44.

86. Farooqui A, Khan F, Khan I, Ansari IA. Glycyrrhizin induces reactive oxygen species-dependent apoptosis and cell cycle arrest at G0/G1 in HPV18+ human cervical cancer HeLa cell line. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018;97:752-64.

87. Khan SA. Artificial sweeteners: safe or unsafe? JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association. 2015;65(2):225-7.

88. Roberts A. The safety and regulatory process for low calorie sweeteners in the United States. Physiology & behavior. 2016;164:439-44.

89. Chappell G, Heintz M, Borghoff S, Doepker C, Wikoff D. Lack of potential carcinogenicity for steviol glycosides-Systematic evaluation and integration of mechanistic data into the totality of evidence. Food and Chemical Toxicology. 2021;150:112045.

90. Lea IA, Chappell GA, Wikoff DS. Overall lack of genotoxic activity among five common low-and no-calorie sweeteners: A contemporary review of the collective evidence. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2021;868:503389.

91. Li X, Liu Y, Wang Y, Li X, Liu X, Guo M, et al. Sucralose promotes colitis-associated colorectal cancer risk in a murine model along with changes in microbiota. Frontiers in Oncology. 2020;10:523245.

92. Samec M, Mazurakova A, Lucansky V, Koklesova L, Pecova R, Pec M, et al. Flavonoids attenuate cancer metabolism by modulating lipid metabolism, amino acids, ketone bodies and redox state mediated by Nrf2. European Journal of Pharmacology. 2023;949:175655.

93. Al-Ishaq RK, Koklesova L, Kubatka P, Büsselberg D. Immunomodulation by gut microbiome on gastrointestinal cancers: Focusing on colorectal cancer. Cancers. 2022;14(9):2140.

94. Al-Ishaq RK, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Enzymatic metabolism of flavonoids by gut microbiota and its impact on gastrointestinal cancer. Cancers. 2021;13(16):3934.

95. Al-Ishaq RK, Overy AJ, Büsselberg D. Phytochemicals and gastrointestinal cancer: cellular mechanisms and effects to change cancer progression. Biomolecules. 2020;10(1):105.

[Downloaded from amfi.ir on 2026-11-02]