

Sweetened Beverage Consumption, Incident Coronary Heart Disease and Biomarkers of Risk in Men

Running title: *de Koning et al.; Sweetened beverage intake, CHD risk and biomarkers*

Lawrence de Koning, PhD^{1,3}; Vasanti S. Malik, ScD¹; Mark D. Kellogg, PhD³;

Eric B. Rimm, ScD^{1,2,4}; Walter C. Willett, MD, DrPH^{1,2,4}; Frank B. Hu, MD, PhD^{1,2,4}

¹Depts of Nutrition, ²Epidemiology, Harvard School of Public Health; ³Dept of Laboratory Medicine, Children's Hospital Boston, Boston MA; ⁴Channing Laboratory, Dept of Medicine, Brigham and Women's Hospital & Harvard Medical School, Boston, MA

Address for Correspondence:

Frank B. Hu, MD, PhD

Harvard School of Public Health

665 Huntington Ave.

Boston, MA, 02115.

Phone: 617-432-0113

Fax: 617-432-2435

Email: frank.hu@channing.harvard.edu

Journal Subject Codes: [4] Acute myocardial infarction, [8] Epidemiology, [107] Biochemistry and metabolism, [101] Nutrition

Abstract:

Background - Sugar-sweetened beverage consumption is associated with weight gain and risk of type 2 diabetes. Few studies have tested for a relationship with coronary heart disease (CHD), or intermediate biomarkers. The role of artificially sweetened beverages is also unclear.

Methods and Results - We performed an analysis of the Health Professionals Follow-up study, a prospective cohort study including 42 883 men. Associations of cumulatively averaged sugar-sweetened (e.g. sodas) and artificially sweetened (e.g. diet sodas) beverage intake with incident fatal and non-fatal CHD (myocardial infarction) were examined using proportional hazard models. There were 3683 CHD cases over 22 years of follow-up. Participants in the top quartile of sugar-sweetened beverage intake had a 20% higher relative risk of CHD than those in the bottom quartile (RR=1.20, 95% CI: 1.09, 1.33, p for trend < 0.01) after adjusting for age, smoking, physical activity, alcohol, multivitamins, family history, diet quality, energy intake, BMI, pre-enrollment weight change and dieting. Artificially sweetened beverage consumption was not significantly associated with CHD (multivariate RR=1.02, 95% CI: 0.93, 1.12, p for trend = 0.28). Adjustment for self-reported high cholesterol, high triglycerides, high blood pressure and diagnosed type 2 diabetes slightly attenuated these associations. Intake of sugar-sweetened but not artificially sweetened beverages was significantly associated with increased triglycerides, CRP, IL6, TNFr1, TNFr2, decreased HDL, Lp(a), and leptin (p values < 0.02).

Conclusions - Consumption of sugar-sweetened beverages was associated with increased risk of CHD and some adverse changes in lipids, inflammatory factors, and leptin. Artificially sweetened beverage intake was not associated with CHD risk or biomarkers.

Key words: nutrition, myocardial infarction, inflammation, lipids, epidemiology

Introduction

Consumption of sugar-sweetened beverages has been repeatedly associated with weight gain and type 2 diabetes (T2D).¹⁻³ However few studies have investigated the relationship between sugar-sweetened beverage intake and incident cardiovascular disease (CVD). Such a relationship might be expected given their association with adiposity and T2D. In an analysis of the Nurses' Health Study, sugar-sweetened beverage intake was associated with incident coronary heart disease (CHD) even after adjustment for these factors⁴, which suggests that other mechanisms are involved.

While artificially sweetened beverages such as diet soda have been suggested as alternatives, some prospective cohort studies have linked the consumption of these beverages with cardiometabolic dysfunction.⁵⁻⁷ In an analysis of the Health Professionals Follow-up Study, we found strong evidence that such relationships are due to confounding and reverse causality.⁸ The primary objective of this study was to further define the association between sugar- and artificially sweetened beverage intake and CHD in the Health Professionals Follow-up Study - a large prospective cohort study of men. The secondary objective was to identify a possible mechanism by adjusting for potential mediators of this relationship, and measuring cross-sectional associations between beverage intake and blood lipids, HbA1c, inflammatory factors, and adipokines.

Subjects and Methods

Subjects

The Health Professionals Follow-up Study is prospective cohort study that began in 1986 with the recruitment of 51,529 middle aged (40-75 y) male dentists, pharmacists, optometrists,

osteopath physicians, podiatrists, and veterinarians. Approximately 97% of participants were of white European descent. Questionnaires were mailed to participants at baseline and biennially to assess health and lifestyle traits (94% response rate). The HPFS was approved by the Harvard School of Public Health Institutional Review board, and all participants gave written consent.

Beverage intake

A semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) was sent to participants every 4 years. The FFQ asked participants to report their usual intake (never to ≥ 6 times per day) of a standard 355 mL (12 oz) serving (1 glass, can or bottle) of sugar-sweetened (caffeinated colas, caffeine-free colas, other carbonated sugar-sweetened beverages, non-carbonated sugar-sweetened beverages [fruit punches, lemonades or other fruit drinks]) and artificially-sweetened (caffeinated low-calorie beverages and non-carbonated low-calorie beverages) beverages.

Frequency of intake was multiplied by the nutrient content for each food item and summed to produce daily intakes of nutrients and energy.

In a validation study, intake of cola was highly correlated (de-attenuated for measurement error) with mean intake from two 7-day diet records (0.84 for sugar-sweetened, 0.74 for artificially sweetened). Intake of non-colas had poorer correlations with intake from 7-day diet records (0.55 for carbonated non-colas and 0.40 for fruit punches/lemonades/other fruit drinks).⁹

Blood samples

Between 1993 and 1995, 18,225 participants provided a blood sample. Blood was collected in tubes containing liquid EDTA and returned to the laboratory on ice via an overnight courier, where they were frozen in liquid nitrogen. Participants were subjects in nested case-control studies (e.g. T2D, CVD, Parkinson's disease, prostate cancer, pancreatic cancer, colon cancer) or healthy men who were randomly selected on the basis of their alcohol-consumption patterns for a

study on alcohol intake and biomarkers of ischemic heart disease. Nearly 60% of participants fasted for more than 9 hours.

Ascertainment of endpoints

Incident CHD was defined as non-fatal or fatal myocardial infarction. Participants were asked in a biennial follow-up questionnaire whether they had experienced a myocardial infarction between January 1986 and December 2008. When an event was reported, we asked permission from the participant to obtain medical records for confirmation. Non-fatal myocardial infarction was defined using WHO criteria, which required clinical symptoms and diagnostic changes on electrocardiogram or elevated cardiac enzymes. Death ascertainment was performed by searching the National Death Index¹⁰, by family members' response to follow-up questionnaires, or by reports from participants' professional organizations. We requested access to medical records, autopsy reports and death certificates to confirm all suspected deaths due to myocardial infarction. Fatal myocardial infarction was confirmed by medical records or autopsy reports. Death certificates alone were not considered sufficient to confirm myocardial infarction as the cause of death unless family members or medical records indicated that the participant was diagnosed with coronary artery disease before death but after admission into the study.

Measurement of biomarkers

Plasma concentrations of total, HDL, and direct LDL cholesterol and triglycerides were measured by standard methods with reagents from Roche Diagnostics (Indianapolis, IN) and Genzyme (Cambridge, MA).^{11, 12} Lp(a) was measured using a turbidimetric assay on the Hitachi 911 analyzer (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN), using reagents and calibrators from Denka Seiken (Niigata, Japan). This is the only commercial assay not affected by Kringle type 2 repeats.¹³ Red blood cell glycosylated hemoglobin (HbA1c) was measured by a temperature-

controlled HPLC method.¹⁴ C-reactive protein (CRP) was measured on the Hitaci 911 analyzer (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) using an immunoturbidimetric assay (Denka Seiken, Niigata, Japan). Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor receptors 1 and 2 (TNFr1 & 2), ICAM-1, and VCAM-1, were measured by enzyme-linked immunosorbent assays (R&D Systems, Minneapolis, MN). Plasma adiponectin and leptin concentrations were measured by competitive RIA (Linco Research, St. Charles, MO). Coefficients of variation for most assays were below 10%.

Statistical analysis

Participants with a history of T2D, CVD (heart attack, stroke, angina, coronary artery bypass graft), cancer (except non-melanoma skin cancer) at baseline were excluded. Participants with an implausible energy intake (<335 or > 1758 MJ / day) were also excluded, leaving 42 883 participants for analysis. (See **Supplemental Material** for a flow-chart showing all exclusions) Person-time was calculated from the return of the baseline questionnaire until December 31 2008, death, loss to follow-up, diagnosis of CHD (fatal or non-fatal), or whichever occurred first. Cox proportional hazard models with time-varying covariates using age as the time-scale were used for all analysis. Cumulative averages of beverage intake and dietary variables were calculated at each time point, and were not updated after a diagnosis of cancer or CVD to limit recall bias. Other covariates were updated at each time point. This was compared to a secondary analysis which used only baseline dietary information. For missing data, the last value was carried forward for BMI, smoking and physical activity.

Beverage intake was grouped into fourths (quartiles), and the Wald test (1 df) of the median value in quartiles was used to evaluate linear trends. Models were adjusted for smoking (never, past, current 1-15 cigarettes/day, current >15 cigarettes/day, missing), physical activity

(quintiles of METs/wk, missing), alcohol intake (abstainers, 0-9.9 grams / day, 10-20 grams / day, > 20 grams / day, missing), multivitamin use, family history of CHD, pre-enrollment (1981-1986) weight gain (0, 0.9–1.8, 2.3–4.1, 4.5–6.4, 6.8–8.6, 9.1–13.2, or ≥ 13.6 kg); weight loss (0, 0.9–1.8, 2.3–4.1, 4.5–6.4, or ≥ 6.8 kg), adherence to a low-calorie diet (1992), total energy intake (quintiles), and body mass index ([BMI] < 23, 23-23.9, 24-24.9, 25-26.9, 27-28.9, 29-30.9, 31-32.9, 33-34.9, > 35 kg/m², missing). Smoking status was missing in 3.9% of participants, whereas physical activity was missing in 0.5% and BMI in 2.2% of participants.

We also adjusted for the alternative Healthy Eating Index (aHEI, quintiles)¹⁵ to help rule out confounding by other dietary factors. The aHEI ranks participants according to their adherence to a healthy dietary pattern, awarding points for higher intakes of fruit, vegetables, nuts/soy, cereal fiber (fiber from cereals e.g. wheat) polyunsaturated:saturated fat, white:red meat; moderate alcohol intake, daily multivitamin use, and low intakes of trans fat. Potential mediators (updated values for self-reported high cholesterol, high triglycerides, high blood pressure and a past confirmed diagnosis of T2D) were adjusted for in a separate model.

We tested for non-linear associations using cubic splines (5 knot), and in a sensitivity analysis excluded CHD cases occurring during the first 4 years of follow-up. This was done to evaluate the influence of subclinical disease on associations. We also performed an 8-year latency analysis where diet was updated only after 8 years to determine the role of elapsed time between the assessment of beverage intake and CHD.

Analyses were stratified by age (\geq vs < 65 years), smoking (ever vs never), alcohol consumption (drinker vs abstainer), physical activity (low [quintile 1 and quintile 2], medium [quintile 3 and quintile 4], high [quintile 5]), family history of CHD (yes vs no), BMI (<25, 25-29.9, ≥ 30 kg/m²), past diagnosis of CHD (yes vs no), self-reported high triglycerides (yes vs no),

high cholesterol (yes vs no), and high blood pressure (yes vs no). We also stratified for all combinations of mediators (e.g. high triglycerides + T2D vs neither). Interaction tests were performed using the Wald test of cross-product terms (e.g. median beverage intake * median BMI in categories).

Cross-sectional associations between cumulatively averaged sugar- and artificially sweetened beverage intake with blood total cholesterol, triglycerides, LDL, HDL, Lp(a), HbA1c, CRP, IL6, TNFr 1, TNFr 2, ICAM-1, VCAM-1, adiponectin and leptin were examined in 1994 using linear regression with a robust variance estimator. Due to skewed distributions for CRP and IL6, these variables were log-transformed. All analyses were adjusted for the case control study from which blood samples were drawn, and associations were evaluated for differences by fasting state using cross-product terms (fasting*sugar-sweetened beverages).

SAS version 9.1 was used for all analyses, and a two-tailed p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Baseline characteristics

At baseline, participants reported consuming less sugar-sweetened beverages (2.5 / week; 0.36 / day, sd=0.61) than artificially sweetened beverages (3.4 / week; 0.49 / day, sd=0.94).

Consumption of sugar-sweetened beverages was associated with several unhealthy lifestyle traits at baseline, including a higher prevalence of current smoking, lower physical activity, but a decreased family history of CHD. (**Table 1**) It was also associated with a lower overall diet quality (aHEI), intake of cereal fiber, protein, alcohol and multivitamins but a higher intake of carbohydrate, glycemic load (product of glycemic index [white bread as reference food] and

carbohydrate) , total fat, trans fat and energy. (**Table 1**) Sugar-sweetened beverages consumption was associated with higher pre-enrollment weight gain, decreased pre-enrollment weight loss, and a lower adherence to a low-calorie diet. (**Table 1**) Conversely, artificially sweetened beverage consumption was associated with some healthy lifestyle traits, including a lower prevalence of current smoking, higher physical activity, but a greater family history of CHD. (**Table 1**) It was also associated with a higher prevalence of high triglycerides, high cholesterol and high blood pressure. (**Table 1**) Artificially sweetened beverage consumption was associated with higher overall diet quality (aHEI), a lower intake of carbohydrate, cereal fiber and glycemic load, but a higher intake of protein, total fat, saturated fat, trans fat and multivitamins. Artificially sweetened beverage intake was also associated with higher pre-enrollment weight gain, pre-enrollment weight loss, adherence to a low-calorie diet, and BMI. (**Table 1**)

Cox regression

There were 3683 incident cases of CHD over 22 years of follow-up (790 852 person years). Sugar-sweetened beverages intake was associated with an increased risk of CHD (top vs bottom quartile, RR = 1.21, 95% CI: 1.10, 1.33; p for trend < 0.01; **Table 2**), however artificially sweetened beverages were not (RR = 1.04, 95% CI: 0.96, 1.15; p for trend = 0.05; **Table 2**).

Adjustment for smoking, physical activity, alcohol intake, multivitamin use, and family history attenuated the association for sugar-sweetened beverages, but strengthened the association for artificially sweetened beverages. (**Table 2**) Further adjustment for pre-enrollment weight change and adherence to a low-calorie diet in 1992 strengthened the association for sugar-sweetened beverages, but weakened it for artificially sweetened beverages. (**Table 2**) Adjustment for dietary factors had the opposite effect, but after adjusting for BMI the association for artificially sweetened beverages was no longer significant. (**Table 2**) Further adjustment for a past diagnosis

of T2D, high blood lipids, and high blood pressure only slightly attenuated these associations. (**Table 2**) Cubic splines revealed no evidence of non-linearity in these associations (p for curvature > 0.21).

Using continuous intake yielded similar results. (**Table 3**) For each additional serving per day, sugar-sweetened beverage consumption was associated with a 19-25% increased risk of CHD ($p < 0.02$; **Table 3**). Overall, artificially sweetened beverages were not associated with risk of CHD ($p = 0.05$). Artificially sweetened carbonated non-colas were associated with increased risk, however these made a small contribution to intake.

Repeating this analysis using continuous covariates did not substantially alter the results. (data not shown) Associations were similar when using baseline beverage intake, after eliminating CHD cases in the first 4 years ($n=272$), and in a latency analysis where diet was updated after 8 years. (data not shown) No significant interactions with age, smoking, alcohol, physical activity, family history, BMI, or any mediators or their combinations were observed. (data not shown)

Blood biomarkers

Intake of sugar-sweetened beverages was associated with significantly higher triglycerides, CRP, IL6, TNF α 1, TNF α 2, and lower HDL, Lp (a) and leptin. (**Table 4**) Associations did not significantly differ according to fasting status (data not shown).

Discussion

In this analysis, consumption of sugar-sweetened but not artificially sweetened beverages was associated with an increased risk of CHD. Sugar-sweetened beverage consumption was associated with some adverse changes in blood lipids, inflammatory factors, and leptin.

Sugar-sweetened beverages provide approximately 63 MJ per serving¹⁶ and are less satiating than solid foods¹⁷⁻¹⁹, which make them important determinants of BMI. In a pooled analysis of the Health Professionals Follow-up Study and the Nurses Study I and II, an increase in sugar-sweetened beverage intake was associated with a 0.45 kg greater 4-year weight gain in men and women.³ Conversely, in the PREMIER lifestyle intervention and weight loss trial, a reduced intake of sugar-sweetened beverages was associated with significant weight loss.²⁰ In trials among overweight children and adolescents, those randomized to consume less sugar-sweetened beverages lost significantly more weight than participants in control groups.^{21, 22} Sugar-sweetened beverages also have a high carbohydrate content and glycemic load, which may elevate the risk of T2D²³ and lead to unfavorable changes in blood lipids independent of BMI. In a meta-analysis of 60 trials, replacing dietary fat with carbohydrate increased triglycerides and lowered HDL.²⁴ A similar effect is attributed to fructose from sugar-sweetened beverages, which increases de-novo lipogenesis²⁵ but also the synthesis of uric acid which may elevate blood pressure²⁶. In the PREMIER trial, a reduction in sugar-sweetened beverage intake was associated with a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure.²⁷ Finally, advanced glycation end products present in the caramel coloring of colas may play a role as they decrease insulin sensitivity in rodents.²⁸ In light of this evidence, and that in 2004 sugar-sweetened beverages made up approximately 7% of the total daily energy intake of Americans,²⁹ sugar-sweetened beverages are important risk factors for CVD.

In this study, consumption of sugar-sweetened beverages was significantly associated with an increased risk of CHD. This was after adjusting for multiple lifestyle-related factors including overall diet quality and BMI, which were strong risk factors for CHD. We also adjusted for prior weight change and dieting, which could motivate participants to switch from

sugar- to artificially sweetened beverages.³⁰ For a one serving per day increase in sugar-sweetened beverage intake, the risk of CHD increased by 19% (RR = 1.19, 95% CI: 1.11, 1.28, $p < 0.01$). Similar results were observed in the Nurses' Health Study (n = 88 520, cases = 3105, follow-up = 24 y), where a 1 serving per day increase in sugar-sweetened beverage intake was associated with a 15% increase in risk (RR = 1.15, 95% CI: 1.07, 1.20, $p < 0.01$).⁴ The average baseline intake of sugar-sweetened beverages was slightly higher in the Nurses' Health Study (0.41 servings / day) than in the Health Professionals Follow-up study. (0.36 servings / day)⁴ Our results were stable after a number of sensitivity analyses. Using baseline dietary intake did not change the results, and associations were still significant after excluding early cases of CHD, which could be a marker of pre-existing disease and a more recent change in beverage intake. Results were essentially the same in an 8-year latency analyses. We found no differences in associations among different strata, including past diagnosis of T2D, self-reported high triglycerides, high cholesterol, high blood pressure, or their combinations.

Like in the Nurses' Health Study⁴, we found that the relationship between sugar-sweetened beverage consumption and CHD was not explained by conventional mediators. After adjusting for a past diagnosis of T2D, self-reported high triglycerides, self-reported high cholesterol, and self-reported high blood pressure, the relationship was only slightly attenuated. This suggests that sugar-sweetened beverages may impact on CHD risk above and beyond traditional risk factors.

We looked for possible biochemical mediators in our study, and found that sugar-sweetened beverage consumption was associated with higher triglycerides and lower HDL. This is consistent with results from a meta-analysis of intervention studies evaluating the replacement of fat with carbohydrate on blood lipids²⁴, as well as other trials of fructose intake.³¹ We found

a slight decrease in Lp (a) for increased consumption of sugar-sweetened beverages, however the reason for this is unclear. Importantly, sugar-sweetened beverages consumption was associated with increased levels of several circulating inflammatory factors, including CRP, IL-6, TNFr1 and TNFr2. In the Nurses' Health Study, a dietary pattern rich in sugar-sweetened beverages was associated with higher levels of TNFr2, CRP and IL6.³² These findings have been validated in a recent trial, where low to moderate intake of sugar-sweetened beverages increased inflammatory factors such as CRP.³³ In this study, fructose-enriched beverages produced the greatest increases in inflammatory factors.³³ Inflammation is a key factor in the pathogenesis of CVD and cardiometabolic disease³⁴, and could represent an additional pathway by which sugar-sweetened beverages influence risk. Intake of sugar-sweetened beverages could stimulate an inflammatory response through hyperglycemia which can activate the electron transport chain to produce superoxide radicals.³⁵ Fructose also stimulates transcription of inflammatory factors by activating NF-kappa B in mice.³⁶ Finally, we observed an inverse relationship between sugar-sweetened beverage intake and leptin. Small trials indicate that fructose supplemented meals lead to poor stimulation of leptin, lower satiety, higher energy intake and weight gain.³⁷

We found no evidence to suggest that overall consumption of artificially sweetened beverages was associated with CHD risk or changes in biomarkers, however non-carbonated artificially sweetened beverages were associated with increased risk in an analysis of continuous intake. The reason for this is unclear, especially since we found no significant associations between artificially sweetened beverages and biomarkers. Previous studies have found significant associations between artificially sweetened beverage consumption, cardiometabolic dysfunction and T2D,⁵⁻⁷ however these findings are probably due to confounding and reverse causality. In the Health Professionals Follow-up Study, participants appear to be consuming

artificially sweetened beverages as part of a weight loss strategy or in response to the diagnosis of a chronic condition. In a previous analysis of this study, sugar-sweetened beverage consumption was associated with an increased risk of T2D, but this was not significant after adjusting for BMI, pre-enrollment weight change and dieting.⁸ We saw a similar pattern of attenuation in the present analysis, however the magnitude of confounding was smaller. Our results highlight the need for cautious interpretation of studies reporting positive associations between diet drinks and cardiometabolic and cardiovascular outcomes.

Our study has some limitations. First, dietary intakes were measured with some error. Second, participants in our study may be dissimilar to those living in the general population. For example, intake of sugar-sweetened beverages was much lower in our study (mean = 0.36 servings / day) than in US adults (mean > 1 serving / day).³⁸ However, the similarity of the SSB-CHD relationship across various strata suggests it is likely to be the same in different populations. Third, we cannot exclude the possibility of unmeasured and residual confounding. To address this issue, we adjusted for a wide range of potential confounders and used continuous covariates in an attempt to control residual confounding. We could not account for residual confounding due to missing smoking, physical activity and BMI data. Fourth, we tested for a large number of cross-sectional associations. However, our results are supported by other studies, which suggests they are not due to chance.

In conclusion, consumption of sugar-sweetened but not artificially sweetened beverages was associated with a significantly increased risk of CHD. Sugar-sweetened beverage intake was also associated with adverse changes in some blood lipids, inflammatory factors, and leptin. These results, as well as those from other observational studies and trials, support

recommendations to reduce the consumption of sugar-sweetened beverages in order to prevent CVD.

Acknowledgements: L de Koning: analysis, data interpretation, manuscript writing and editing. V Malik: data interpretation, manuscript editing. MD Kellogg: data interpretation, manuscript editing. N Rifai: laboratory analysis, data interpretation, manuscript editing, E Rimm and W Willett: funding, cohort management, data interpretation, manuscript editing. F Hu: funding, conceptual support, data interpretation, manuscript editing.

Funding Sources: This analysis was supported by a postdoctoral fellowship from the Canadian Institutes of Health Research to L de Koning. The Health Professionals Follow-up Study is supported by four grants from the National Institutes of Health (CA55075, HL35464, AA11181 and DK58845).

Conflict of Interest Disclosures: None

References:

1. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres 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.
2. 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.
3. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011;364:2392-2404.
4. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1037-1042.
5. Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR, Jr. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis (mesa). *Diabetes Care*. 2009;32:688-694.
6. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: The atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*. 2008;117:754-761.

7. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, D'Agostino RB, Gaziano JM, Vasan RS. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation*. 2007;116:480-488.
8. 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.
9. Feskanich D, Rimm EB, Giovannucci EL, Colditz GA, Stampfer MJ, Litin LB, Willett WC. Reproducibility and validity of food intake measurements from a semiquantitative food frequency questionnaire. *Journal of the American Dietetic Association*. 1993;93:790-796.
10. Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Dysert DC, Lipnick R, Rosner B, Hennekens CH. Test of the national death index. *Am J Epidemiol*. 1984;119:837-839.
11. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Ma J. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: Potential implications for clinical guidelines. *Circulation*. 2004;110:2824-2830.
12. Willett W, Stampfer M, Chu NF, Spiegelman D, Holmes M, Rimm E. Assessment of questionnaire validity for measuring total fat intake using plasma lipid levels as criteria. *Am J Epidemiol*. 2001;154:1107-1112.
13. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, Kennedy H, Giaculli F, Berg K, Couderc R, Dati F, Rifai N, Sakurabayashi I, Tate JR, Steinmetz A. Use of a reference material proposed by the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clinical chemistry*. 2000;46:1956-1967.
14. Meyer KA, Conigrave KM, Chu NF, Rifai N, Spiegelman D, Stampfer MJ, Rimm EB. Alcohol consumption patterns and hba1c, c-peptide and insulin concentrations in men. *J Am Coll Nutr*. 2003;22:185-194.
15. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Rimm EB, Hu FB, Spiegelman D, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: Moving toward improved dietary guidance. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1261-1271.
16. Apovian CM. Sugar-sweetened soft drinks, obesity, and type 2 diabetes. *JAMA*. 2004;292:978-979.
17. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2010;121:1356-1364.

18. Hu FB, Malik VS. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: Epidemiologic evidence. *Physiol Behav.* 2010;100:47-54.
19. Pan A, Hu FB. Effects of carbohydrates on satiety: Differences between liquid and solid food. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14:385-390.
20. Chen L, Appel LJ, Loria C, Lin PH, Champagne CM, Elmer PJ, Ard JD, Mitchell D, Batch BC, Svetkey LP, Caballero B. Reduction in consumption of sugar-sweetened beverages is associated with weight loss: The premier trial. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1299-1306.
21. Sichieri R, Paula Trotte A, de Souza RA, Veiga GV. School randomised trial on prevention of excessive weight gain by discouraging students from drinking sodas. *Public Health Nutr.* 2009;12:197-202.
22. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, Ellenbogen SJ, Ludwig DS. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: A randomized, controlled pilot study. *Pediatrics.* 2006;117:673-680.
23. Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, Stampfer MJ, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of niddm in men. *Diabetes Care.* 1997;20:545-550.
24. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to hdl cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: A meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1146-1155.
25. Tappy L, Le KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. *Nutrition.* 2011;26:1044-1049.
26. Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, Hsu CY. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *The Journal of pediatrics.* 2009;154:807-813.
27. Chen L, Caballero B, Mitchell DC, Loria C, Lin PH, Champagne CM, Elmer PJ, Ard JD, Batch BC, Anderson CA, Appel LJ. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: A prospective study among united states adults. *Circulation.* 2010;121:2398-2406.
28. Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, Peppia M, Rayfield EJ. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2002;99:15596-15601.
29. Duffey KJ, Popkin BM. High-fructose corn syrup: Is this what's for dinner? *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1722S-1732S.

30. Elfhag K, Tynelius P, Rasmussen F. Sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks in association to restrained, external and emotional eating. *Physiol Behav.* 2007;91:191-195.
31. Faeh D, Minehira K, Schwarz JM, Periasamy R, Park S, Tappy L. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes.* 2005;54:1907-1913.
32. Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, Willett WC, Meigs JB, Weikert C, Heidemann C, Colditz GA, Hu FB. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:675-684; quiz 714-675.
33. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, Gouni-Berthold I, Berthold HK, Spinass GA, Berneis K. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:479-485.
34. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860-867.
35. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliari L, Ceriello A, Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: Role of oxidative stress. *Circulation.* 2002;106:2067-2072.
36. Roglans N, Vila L, Farre M, Alegret M, Sanchez RM, Vazquez-Carrera M, Laguna JC. Impairment of hepatic stat-3 activation and reduction of pparalpha activity in fructose-fed rats. *Hepatology.* 2007;45:778-788.
37. Stanhope KL, Havel PJ. Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1733S-1737S.
38. Bleich SN, Wang YC, Wang Y, Gortmaker SL. Increasing consumption of sugar-sweetened beverages among us adults: 1988-1994 to 1999-2004. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:372-381.

Table 1. Baseline age-adjusted characteristics of participants by quartiles of sugar-sweetened and artificially sweetened beverage intake

	Sugar-sweetened Beverages				Artificially sweetened Beverages			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
Quartile range	Never	2 / month	1 – 3 / week	3.7 week – 9 / day	Never	2 / month	1 – 4 / week	4.8 / week – 18 / day
Median	Never	2 / month	1.6 / week	6.5 / week	Never	2 / month	2 / week	1.1 / day
N	14 599	5 348	12 405	10 531	19 558	2 844	10 064	10 416
Current smoking (%)	9	9	9	12	12	8	8	7
Physical activity (METs/wk)	23.7 (32.2)	21.3 (26.0)	20.6 (30.2)	19.6 (27.9)	19.9 (27.0)	20.4 (28.0)	22.2 (31.4)	23.4 (33.5)
Family history of CHD (%)	34	31	31	31	30	32	32	34
Take multivitamins (%)	45	43	41	39	40	42	43	44
High triglycerides (%)	9	9	8	9*	7	8	9	11
High Blood Pressure	20	19	19	19*	17	19	21	24
High Cholesterol (%)	11	11	10	10*	9	10	11	13
Alternative healthy eating index (aHEI)	45.9 (11.7)	44.7 (11.1)	43.8 (10.7)	42.3 (10.5)	43.4 (11.4)	44.9 (11.2)	45.1 (10.8)	44.7 (11.0)
Carbohydrate (% energy)	45.5 (9.5)	45.9 (8.2)	46.6 (7.6)	49.6 (7.3)	47.5 (8.6)	47.4 (8.5)	46.8 (8.1)	45.5 (8.4)
Glycemic load	106 (43)	113 (41)	124 (42)	154 (49)	130 (49)	123 (47)	120 (46)	118 (47)
Cereal fiber intake (g / day)	6.5 (4.7)	6.2 (3.8)	5.7 (3.6)	5.0 (2.8)	5.7 (3.7)	6.2 (4.9)	6.0 (3.8)	5.9 (4.1)
Protein (% energy)	19.6 (3.6)	19.0 (3.1)	18.4 (3.0)	16.8 (2.9)	17.9 (3.3)	18.5 (3.3)	18.8 (3.2)	19.2 (3.5)
Total fat (% energy)	31.7 (7.0)	32.5 (6.2)	32.7 (5.8)	31.9 (5.5)	31.9 (6.3)	31.7 (6.1)	31.8 (6.0)	32.8 (6.3)
Saturated fat intake (g / day)	24.2 (6.9)	24.9 (6.2)	25.1 (5.8)	24.5 (5.4)*	24.6 (6.3)	24.0 (6.0)	24.2 (5.8)	25.1 (6.2)
Trans fat (g / day)	1.2 (0.5)	1.3 (0.5)	1.3 (0.5)	1.4 (0.5)	1.3 (0.5)	1.3 (0.5)	1.2 (0.5)	1.3 (0.5)
Alcohol (g / day)	12.6 (16.4)	11.5 (15.1)	11.1 (14.9)	10.1 (14.6)	11.6 (15.9)	10.9 (15.0)	11.4 (14.6)	11.4 (15.4)*
Total energy intake (MJ / day)	751 (233)	789 (236)	845 (246)	963 (271)	857 (265)	819 (254)	814 (256)	823 (260)*
Pre-enrollment weight gain (kg)†	2.0 (4.1)	2.0 (3.9)	2.1 (3.8)	2.2 (3.8)	1.8 (3.4)	2.0 (3.8)	2.1 (3.7)	2.6 (4.7)
Pre-enrollment weight loss (kg)†	0.9 (2.0)	0.7 (1.8)	0.6 (1.6)	0.5 (1.5)	0.5 (1.5)	0.6 (1.7)	0.7 (1.7)	0.9 (2.0)
Low-calorie diet in 1992 (%)	26	23	21	18	15	22	24	33
BMI (kg/m2)	25.5 (3.3)	25.3 (3.2)	25.5 (3.3)	25.5 (3.3)*	24.8 (3.1)	25.3 (3.1)	25.7 (3.2)	26.5 (3.5)

Means are shown for continuous variables (standard deviation), and row percentage for dichotomous variables. Linear and logistic regression were used to assess linear trends across quartiles, and are significant unless noted (*). † Pre-enrollment (1981-1986) weight gain and loss are mutually exclusive. One serving is equivalent to a standard 355 mL (12 oz) can, glass or bottle.

Table 2. Risk of coronary heart disease according to consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened beverages

	Q1	Q2	Q3	Q4	p for trend
Sugar-sweetened beverages					
Quartile range (servings)	Never	2 / month	1 – 4 / week	4.5 week – 7.5 / day	
Median	Never	2 / month	2 / week	6.5 / week	
Person-years	184 040	185 951	211 438	209 424	
Cases of CHD	902	906	929	946	
Age adjusted	1.00	0.99 (0.90, 1.09)	1.02 (0.93, 1.12)	1.21 (1.10, 1.33)	< 0.01
Multivariate	1.00	1.00 (0.91, 1.10)	1.03 (0.94, 1.13)	1.18 (1.08, 1.31)	< 0.01
+ pre-enrollment weight change, low-calorie diet	1.00	1.03 (0.94, 1.13)	1.07 (0.97, 1.18)	1.27 (1.15, 1.39)	< 0.01
+ diet quality (aHEI) and total energy intake	1.00	1.02 (0.91, 1.11)	1.04 (0.94, 1.15)	1.20 (1.08, 1.32)	< 0.01
+ BMI	1.00	1.02 (0.93, 1.12)	1.04 (0.95, 1.15)	1.20 (1.09, 1.33)	< 0.01
+ previous T2D, high triglycerides, high cholesterol, high blood pressure	1.00	1.03 (0.94, 1.13)	1.05 (0.95, 1.15)	1.18 (1.06, 1.31)	< 0.01
Artificially sweetened beverages					
Quartile range (servings)	Never	2 / month	1 – 4 / week	4.5 / week – 18 / day	
Median	Never	2 / month	2 / week	1.1 / day	
Person-years	273 802	116 417	199 519	201 114	
Cases of CHD	1386	579	889	829	
Age adjusted	1.00	0.87 (0.79, 0.96)	0.92 (0.84, 1.00)	1.04 (0.96, 1.15)	0.05
Multivariate	1.00	0.90 (0.82, 1.00)	0.96 (0.88, 1.05)	1.10 (1.00, 1.20)	0.01
+ pre-enrollment weight change, low-calorie diet	1.00	0.90 (0.81, 0.99)	0.94 (0.86, 1.03)	1.06 (0.96, 1.16)	0.06
+ diet quality (aHEI) and total energy intake	1.00	0.92 (0.83, 1.01)	0.96 (0.88, 1.05)	1.07 (0.98, 1.18)	0.03
+ BMI	1.00	0.90 (0.82, 1.00)	0.93 (0.85, 1.01)	1.02 (0.93, 1.12)	0.28
+ previous T2D, high triglycerides, high cholesterol, high blood pressure	1.00	0.90 (0.82, 1.00)	0.92 (0.84, 1.00)	0.98 (0.90, 1.09)	0.72

Relative risks and their 95% confidence intervals (in parenthesis) are shown. Multivariate models are adjusted for age, smoking (categories, missing) physical activity (quintiles of METs/wk, missing), alcohol intake (categories), multivitamin use, and family history of CHD. Pre-enrollment weight change includes variables for weight gain (categories) and weight loss (categories). The variable for low-calorie diet is for adherence to a low-calorie diet in 1992. Previous T2D refers to any past diagnosis of type 2 diabetes, whereas high triglycerides, high cholesterol and high blood pressure are self-reported.

Table 3. Risk of coronary heart disease per serving of sugar-sweetened and artificially sweetened beverages

Beverage	Mean servings per day (SD)	Relative risk for 1 serving per day (95% C.I.)	P value
Total sugar-sweetened beverages	0.36 (0.61)	1.19 (1.11, 1.28)	< 0.01
Colas	0.21 (0.46)	1.19 (1.09, 1.31)	< 0.01
Carbonated non-colas	0.07 (0.20)	1.25 (1.04, 1.51)	0.02
Fruit punches, lemonades, other non-carbonated fruit drinks	0.08 (0.27)	1.25 (1.08, 1.46)	< 0.01
Artificially sweetened beverages	0.49 (0.94)	1.05 (1.00, 1.10)	0.05
Colas	0.37 (0.80)	1.03 (0.97, 1.09)	0.30
Carbonated non-colas	0.11 (0.33)	1.20 (1.07, 1.35)	<0.01

Models are adjusted for the same covariates as in Table 2, except for mediators (high cholesterol, high blood pressured, type 2 diabetes). SD = standard deviation.

Table 4. Cross-sectional associations between the cumulative average (1986-1994) intake of sugar and artificially sweetened beverages and biomarkers

	N	Mean	Change per 1 sugar-sweetened beverage / day	P	Change per 1 artificially sweetened beverage / day	P
Total cholesterol, mg/dL	3746	207 (43)	0.51 (-2.24, 3.27)	0.72	-0.43 (-2.21, 1.35)	0.63
Triglycerides, mg/dL	2064	164 (107)	12.7 (4.2, 21.2)	0.01	0.01 (-5.59, 5.62)	1.00
LDL, mg/dL	3025	130 (34)	-0.84 (-3.3, 1.59)	0.50	-0.82 (-2.49, 0.85)	0.34
HDL, mg/dL	3025	46 (16)	-1.87 (-2.70, -1.03)	<0.01	0.04 (-0.48, 0.56)	0.88
Lp (a), mg/dL	1594	20 (28)	-2.81 (-4.90, -0.72)	0.01	0.11 (-1.59, 1.81)	0.90
HbA1c (%)	2339	5.85 (1.10)	0.05 (-0.06, 0.16)	0.41	0.03 (-0.03, 0.09)	0.43
C-Reactive Protein (CRP), mg/L*	3217	1.20 (2.94)	0.12 (0.02, 0.23)	0.02	-0.05 (-0.10, 0.01)	0.11
IL-6, pg/mL*	1314	1.52 (2.41)	0.16 (0.03, 1.65)	0.02	-0.05 (-0.13, 1.60)	0.22
TNF-α receptor 1 (TNFR1), pg/mL	729	1493 (511)	78.5 (23.5, 133.5)	0.01	45.3 (-4.1, 94.7)	0.07
TNF-α receptor 2 (TNFR2), pg/mL	1613	2889 (872)	99.3 (11.4, 187.2)	0.03	-16.0 (-69.3, 37.3)	0.56
VCAM, ng/mL	1407	1283 (381)	5.61 (-26.3, 37.5)	0.73	2.44 (-20.5, 25.4)	0.83
ICAM, ng/mL	1407	352 (95)	3.70 (-4.19, 11.59)	0.36	-1.88 (-7.84, 4.07)	0.54
Adiponectin, ng/mL	1849	12761 (7936)	-458 (-1235, 319)	0.25	-304 (-694, 87)	0.13
Leptin, pg/mL	608	7526 (5797)	-796 (-1442, -149)	0.02	132 (-356, 620)	0.60

Models are adjusted for the same covariates as in Table 2, except for mediators (high cholesterol, high blood pressured, type 2 diabetes). *CRP and IL6 were log-transformed because of highly skewed distributions. Changes in CRP and IL6 are calculated from parameter estimates representing % change in the geometric mean (shown). Blood samples were provided in 1994.

Sweetened Beverage Consumption, Incident Coronary Heart Disease and Biomarkers of Risk in Men

Lawrence de Koning, Vasanti S. Malik, Mark D. Kellogg, Eric B. Rimm, Walter C. Willett and Frank B. Hu

Circulation. published online March 12, 2012;
Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2012 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/03/09/CIRCULATIONAHA.111.067017>

Data Supplement (unedited) at:

<http://circ.ahajournals.org/content/suppl/2012/03/09/CIRCULATIONAHA.111.067017.DC1>
<http://circ.ahajournals.org/content/suppl/2013/05/12/CIRCULATIONAHA.111.067017.DC2>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

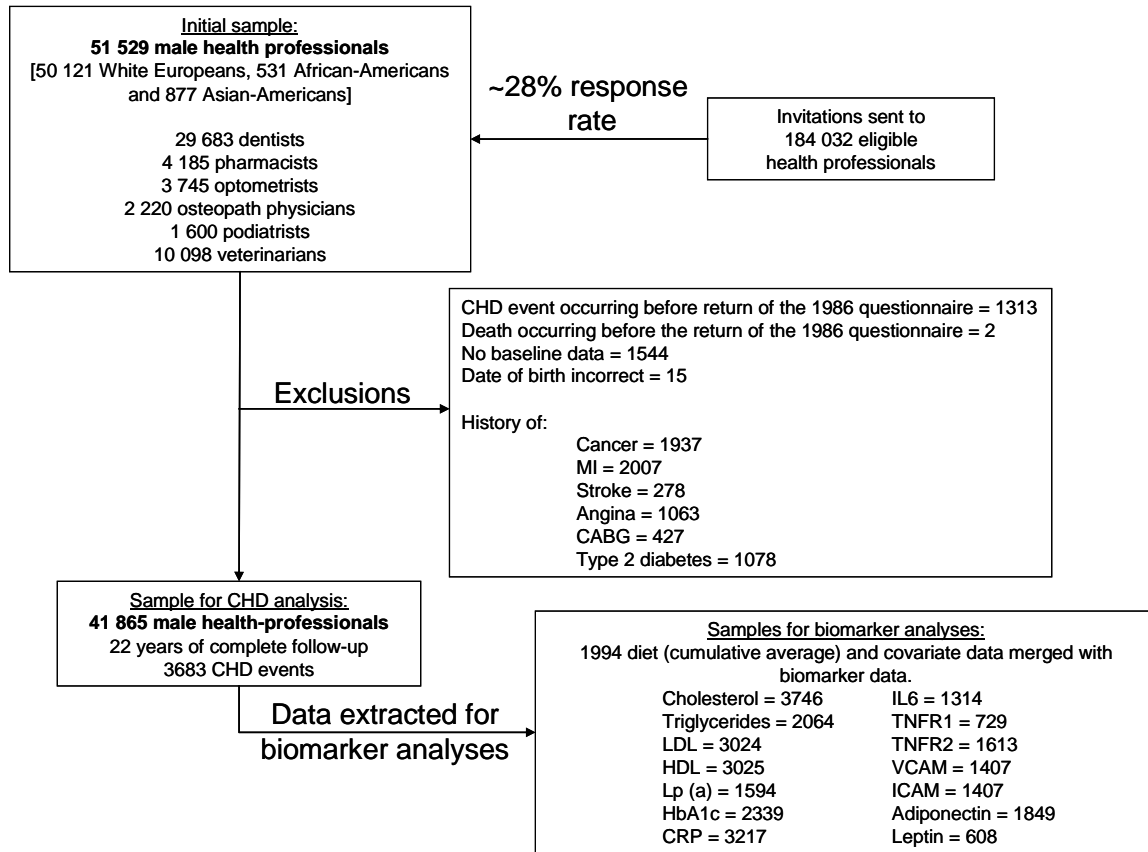
Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Circulation* is online at:
<http://circ.ahajournals.org/subscriptions/>

SUPPLEMENTAL MATERIAL:

Supplemental Figure: Flow-chart showing recruitment, exclusions and final sample sizes

sizes





Epidémiologie et prévention

Consommation de boissons sucrées, incidence des événements coronaires et biomarqueurs du risque chez l'homme

Lawrence de Koning, PhD ; Vasanti S. Malik, ScD ; Mark D. Kellogg, PhD ; Eric B. Rimm, ScD ; Walter C. Willett, MD, DrPH ; Frank B. Hu, MD, PhD

Contexte—La consommation de boissons sucrées favorise l'obésité et le développement d'un diabète de type 2. Peu d'études ont toutefois été menées pour rechercher son lien éventuel avec le risque coronaire ou ses biomarqueurs intermédiaires. Le rôle joué par les boissons à base d'édulcorants n'a pas non plus été établi.

Méthodes et résultats—Nous avons effectué une analyse des données de la Health Professionals Follow-Up Study, une étude de cohorte prospective ayant porté sur 42 883 hommes. Des modèles de risques proportionnels ont été utilisés pour rechercher les liens pouvant exister entre la consommation moyenne cumulée de boissons sucrées (sodas classiques) et édulcorées (sodas « light ») et l'incidence des événements coronaires (infarctus du myocarde) fatals ou non. Il a été relevé 3 683 cas d'accidents cardiaques sur 22 ans de suivi. Après ajustement pour l'âge, la consommation de cigarettes, l'activité physique, l'ingestion d'alcool, la consommation de suppléments multivitaminiques, les antécédents familiaux, la qualité de l'alimentation, la ration calorique, l'indice de masse corporelle, les modifications du poids corporel intervenues avant l'entrée dans l'étude et l'observance d'un régime alimentaire, il est apparu que les participants qui se situaient dans le quartile le plus élevé de consommation de boissons sucrées encouraient un risque relatif d'événement coronaire de 20 % supérieur à ceux qui se classaient dans le quartile le plus bas (risque relatif : 1,20 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,09–1,33 ; p pour la tendance <0,01). La consommation de boissons édulcorées ne s'est pas révélée significativement corrélée avec le risque coronaire (risque relatif multivarié : 1,02 ; IC à 95 % : 0,93–1,12 ; p pour la tendance = 0,28). L'ajustement pratiqué en fonction de la présence d'une hypercholestérolémie, d'une hypertriglycéridémie, d'une hypertension artérielle (déclarées par les intéressés eux-mêmes) et d'un diabète de type 2 (diagnostiqué) a légèrement atténué ces associations. Contrairement à celle de boissons édulcorées, la consommation de boissons sucrées a significativement contribué à augmenter les taux plasmatiques de triglycérides, de C réactive protéine, d'interleukine 6 et de récepteurs du facteur de nécrose tumorale de types 1 et 2 et à abaisser ceux de lipoprotéines de haute densité, de lipoprotéine(a) et de leptine (p <0,02).

Conclusions—Nous avons montré que la consommation de boissons sucrées accroît le risque d'événements coronaires et induit des modifications néfastes des lipides, des facteurs inflammatoires et de la leptine. La consommation de boissons édulcorées n'influe pas sur le risque coronaire ni sur les marqueurs biologiques qui lui sont associés. **(Traduit de l'anglais : Sweetened Beverage Consumption, Incident Coronary Heart Disease, and Biomarkers of Risk in Men. *Circulation*. 2012;125:1735–1741.)**

Mots clés : épidémiologie ■ inflammation ■ lipides ■ infarctus du myocarde ■ nutrition

Plusieurs travaux ont montré que la consommation de boissons sucrées favorisait l'obésité et le développement d'un diabète de type 2 (DT2).¹⁻³ Peu d'études ont toutefois été menées pour évaluer son influence sur le risque d'événement cardiovasculaire (ECV). Qu'une telle habitude alimentaire puisse jouer un rôle semble pourtant logique compte tenu de sa relation avec l'obésité et le DT2. Une analyse de la Nurses' Health Study (étude sur la santé des infirmières) a montré que

la consommation de boissons sucrées favorisait les événements coronaires, y compris après ajustement tenant compte de ces facteurs,⁴ ce qui suggère que d'autres mécanismes interviennent.

Bien que les boissons édulcorées dites diététiques ou « light » aient été présentées comme des options substitutives, certaines études de cohortes prospectives ont accusé la consommation de tels produits d'induire des troubles

Reçu le 8 septembre 2011 ; accepté le 8 février 2012.

Départements de Nutrition (L.d.K., V.S.M., E.B.R., W.C.W., F.B.H.) et d'Epidémiologie (E.B.R., W.C.W., F.B.H.), Ecole de Santé Publique d'Harvard ; Service de Biologie Médicale, Hôpital Pédiatrique de Boston, Boston, Massachusetts, Etats-Unis (L.d.K., M.D.K.) ; et Laboratoire Channing, Service de Médecine, Brigham and Women's Hospital et Faculté de Médecine d'Harvard, Boston, Massachusetts, Etats-Unis (E.B.R., W.C.W., F.B.H.).

Le rédacteur invité pour cet article était le Dr Clyde W. Yancy.

Le supplément de données uniquement disponible en ligne peut être consulté, tout comme la version anglaise de cet article, sur le site : <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067017/4.DC1>.

Correspondance : Frank B. Hu, MD, PhD, Harvard School of Public Health, 665 Huntington Ave, Boston, MA, 02115, Etats-Unis. E-mail : frank.hu@channing.harvard.edu

© 2012 American Heart Association, Inc.

Circulation est disponible sur le site <http://circ.ahajournals.org>





métaboliques cardiaques.⁵⁻⁷ Une analyse des données de la Health Professionals Follow-Up Study (étude de suivi des professionnels de santé) nous a procuré de solides raisons de considérer que ces observations étaient dues à l'existence de facteurs de confusion et d'un lien de causalité inverse.⁸

L'objet principal de cette étude était de préciser le lien unissant la consommation de boissons sucrées et édulcorées au risque coronaire chez les participants à la Health Professionals Follow-Up Study, une vaste étude de cohorte prospective menée chez des hommes. L'objectif secondaire était de rechercher un mécanisme potentiel en ajustant les données en fonction des facteurs susceptibles d'influer sur ce lien et en évaluant les corrélations transversales existant entre la consommation de boissons et les taux sériques de lipides, d'hémoglobine A_{1c}, de facteurs de l'inflammation et d'adipokines.

Méthodes

Patients de l'étude

La Health Professionals Follow-Up Study est une étude de cohorte prospective qui a débuté en 1986 et a inclus 51 529 hommes d'âge moyen (âge compris entre 40 et 75 ans) exerçant les professions de chirurgien dentiste, pharmacien, optométriste, ostéopathe, pédiatre et vétérinaire. Environ 97 % des participants étaient d'ascendance européenne. Des questionnaires ont été adressés aux participants à leur entrée dans l'étude puis tous les deux ans afin de recueillir les informations relatives à leur état de santé et à leur mode de vie (taux de réponse de 94 %). L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'école de Santé publique d'Harvard et tous les participants ont fourni leur consentement éclairé par écrit.

Consommation de boissons

Un questionnaire semi-quantitatif de fréquence alimentaire a été adressé aux participants tous les quatre ans. Dans ce questionnaire, il était demandé aux participants d'indiquer leur consommation habituelle (selon une échelle allant de « jamais » à « 6 fois ou plus par jour ») de boissons sucrées (sodas avec et sans caféine, autres boissons sucrées gazeuses, boissons sucrées non gazeuses [jus de fruits, limonades ou autres boissons à base de fruits]) et de boissons à base d'édulcorants artificiels (boissons hypocaloriques caféinées et non gazeuses) en comptabilisant le nombre de boissons ingérées de volume standard (soit un verre, une canette ou une bouteille de 355 ml [12 oz]). Les fréquences de consommation ont été multipliées par la teneur en nutriments de chaque boisson puis additionnées afin d'obtenir la ration journalière en nutriments et en calories.

Dans une étude de validation, la consommation de sodas s'est révélée hautement corrélée (après désatténuation pour tenir compte des erreurs de mesure) avec la ration moyenne calculée à partir de deux relevés des aliments consommés sur des périodes de sept jours (0,84 pour les boissons sucrées, 0,74 pour les boissons à base d'édulcorants artificiels). En revanche, la consommation de boissons rafraîchissantes autres que des sodas n'a été que médiocrement corrélée avec ce paramètre (0,55 pour les boissons gazeuses, 0,40 pour les jus de fruits, les limonades et autres boissons à base de fruits).⁹

Prélèvements sanguins

Entre 1993 et 1995, 18 225 participants ont fourni un échantillon sanguin. Le sang a été recueilli sur des tubes contenant de l'EDTA liquide puis a été expédié par service express, dans un conteneur réfrigéré, au laboratoire où les échantillons ont été congelés dans l'azote liquide. Les prélèvements ont été pratiqués chez des sujets qui participaient à des études cas-témoins nichées (sur le diabète de type 2, les affections cardiovasculaires, la maladie de Parkinson, le cancer de la prostate, le cancer du pancréas, le cancer colique, etc.) ou chez des hommes en bonne santé qui avaient été choisis au hasard sur la

base de leur consommation d'alcool pour participer à une étude sur l'ingestion d'alcool et les biomarqueurs des cardiopathies ischémiques. Près de 60 % des participants ont jeûné pendant plus de 9 heures.

Evaluation des événements cibles

Ont été retenus comme événements coronaires les infarctus du myocarde fatals ou non. Entre janvier 1986 et décembre 2008, les participants ont été invités à répondre à un questionnaire de suivi bisannuel en indiquant s'ils avaient été victimes d'un infarctus du myocarde. En cas de réponse affirmative, nous avons demandé à l'intéressé l'autorisation de consulter son dossier médical pour confirmation. L'infarctus du myocarde non fatal a été défini selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé, qui requièrent la présence de symptômes cliniques et d'anomalies électrocardiographiques à caractère diagnostique ou d'élévations des taux d'enzymes cardiaques. Le recensement des décès a été effectué en interrogeant le National Death Index¹⁰ (registre américain des décès), en exploitant les réponses des membres de la famille aux questionnaires de suivi ou les notifications des organismes professionnels dont relevaient les participants. Nous avons sollicité l'accès aux dossiers médicaux, aux rapports d'autopsie et aux certificats de décès pour confirmer tous les décès présumés imputables à un infarctus du myocarde. Les infarctus du myocarde fatals ont été confirmés par l'examen des documents médicaux ou des rapports d'autopsie. Les certificats de décès n'étaient pas suffisants pour pouvoir imputer le décès à un infarctus du myocarde, sauf si les éléments fournis par les proches du défunt ou par les documents médicaux permettaient de considérer qu'il était atteint de maladie coronaire avant son décès et alors qu'il était déjà entré dans l'étude.

Mesure des marqueurs biologiques

Les taux plasmatiques de cholestérol total, de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité, de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité et de triglycérides ont été dosés par les techniques classiques en employant des réactifs commercialisés par Roche Diagnostics (Indianapolis, Indiana, Etats-Unis) et par Genzyme (Cambridge, Massachusetts, Etats-Unis).^{11,12} Les concentrations en lipoprotéine(a) ont été mesurées par technique turbidimétrique sur un analyseur Hitachi 911 (Roche Diagnostics) en utilisant des réactifs et des solutions d'étalonnage fournis par Denka Seiken (Niigata, Japon). Il s'agit, en effet, du seul test commercial qui n'est pas affecté par les séquences répétées du domaine « kringle » de type 2.¹³ Les taux d'hémoglobine glyquée érythrocytaire (hémoglobine A_{1c}) ont été dosés par chromatographie à haute pression en phase liquide sous température contrôlée.¹⁴ Les taux de C réactive protéine (CRP) ont été mesurés sur analyseur Hitachi 911 (Roche Diagnostics) par méthode immunoturbidimétrique (Denka Seiken). Les taux d'interleukine 6, de récepteurs 1 et 2 du facteur de nécrose tumorale (TNFr1 et TNFr2), de molécule 1 d'adhésion intracellulaire et de molécule 1 d'adhésion des cellules vasculaires ont été dosés par technique ELISA (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, Etats-Unis). Les concentrations plasmatiques en adiponectine et en leptine ont été mesurées par dosage radio-immunologique compétitif (Lino Research, St. Charles, Missouri, Etats-Unis). Les coefficients de variation de la plupart des tests étaient inférieurs à 10 %.

Analyse statistique

Nous avons exclu de l'étude les individus qui avaient des antécédents de DT2, d'ECV (accident cardiaque, accident vasculaire cérébral, angor, pontage coronaire) ou de cancer (exception faite des cancers cutanés autres qu'un mélanome). Les sujets dont la ration calorique déclarée était sujette à caution (c'est-à-dire inférieure à 335 MJ/j ou supérieure à 1 758 MJ/j) ont également été écartés, de sorte que 42 883 participants sont demeurés éligibles pour l'analyse (l'algorithme mentionnant l'ensemble des exclusions peut être consulté dans le supplément de données uniquement disponible en ligne).

La valeur de l'unité personne-temps a été calculée à compter de la date de retour du premier questionnaire de l'étude jusqu'au





14 *Circulation* Janvier 2013

31 décembre 2008 ou jusqu'à la date du décès, de la perte de vue du sujet ou du diagnostic d'événement coronaire (fatal ou non) si cette date était antérieure. Toutes les analyses ont reposé sur des modèles de risques proportionnels de Cox dont les covariables étaient chronodépendantes, l'âge ayant été retenu comme échelle temporelle. Les moyennes cumulées des consommations de boissons et d'aliments ont été calculées à chaque temps d'évaluation et n'ont pas été révisées après diagnostic d'un cancer ou d'un ECV afin de limiter le risque de biais de mémorisation. Les autres covariables ont été réactualisées à chaque temps d'évaluation. Ces données ont été comparées dans une analyse secondaire ayant uniquement porté sur les renseignements alimentaires recueillis à l'entrée dans l'étude. En cas de donnée manquante, la dernière valeur connue a été reportée pour l'indice de masse corporelle (IMC), la consommation de tabac et l'activité physique.

Les consommations de boissons ont été classées par quartile, un test de Wald (avec 1 DF) ayant été effectué sur la valeur médiane de chaque quartile pour explorer les tendances linéaires. Les modèles ont été ajustés en fonction du tabagisme (jamais, passé, présent à raison de 1 à 5 cigarettes/jour, présent à raison de plus de 15 cigarettes/jour, donnée manquante), de l'activité physique (quintile des équivalents métaboliques fournis sur une semaine, donnée manquante), la consommation d'alcool (nulle, comprise entre 0 et 9,9 g/jour, comprise entre 10 et 20 g/jour, supérieure à 20 g/jour, donnée manquante), la consommation de suppléments multivitaminiques, les antécédents familiaux de maladie coronaire, la prise de poids (0 ; 0,9–1,8 ; 2,3–4,1 ; 4,5–6,4 ; 6,8–8,6 ; 9,1–13,2 ou atteignant 13,6 kg ou plus) ou la perte de poids (0 ; 0,9–1,8 ; 2,3–4,1 ; 4,5–6,4 ou atteignant 6,8 kg ou plus) avant l'entrée dans l'étude (1981–1986), l'observance d'un régime hypocalorique (1992), la ration calorique totale (quintiles) et l'IMC (<23 ; 23–23,9 ; 24–24,9 ; 25–26,9 ; 27–28,9 ; 29–30,9 ; 31–32,9 ; 33–34,9 >35 kg/m², donnée manquante). Le statut en matière de tabagisme était inconnu pour 3,9 % des participants et les données relatives à l'activité physique et à l'IMC faisaient défaut pour, respectivement, 0,5 et 22 % des participants.

Nous avons également effectué un ajustement prenant en compte les quintiles de l'Alternative Healthy Eating Index¹⁵ (score d'alimentation saine) afin de limiter au maximum le risque de confusion lié aux autres facteurs alimentaires. L'Alternative Healthy Eating Index classe les individus en fonction de leur alimentation, des points leur étant attribués dès lors qu'ils ont un régime alimentaire riche en fruits, légumes, fruits à écale, soja et fibres provenant de céréales telles que le blé, qu'ils consomment davantage de graisses polyinsaturées que de graisses saturées, qu'ils privilégient les viandes blanches aux dépens des viandes rouges, que leur consommation d'alcool est modérée, qu'ils prennent quotidiennement des suppléments multivitaminiques et qu'ils consomment peu de graisses de type « trans ». Dans un modèle distinct, des ajustements ont également été pratiqués en fonction des facteurs de risque potentiels (valeurs actualisées de la cholestérolémie, de la triglycéridémie et de la pression artérielle des participants ayant déclaré être atteints d'hypercholestérolémie, d'hypertriglycéridémie ou d'hypertension artérielle et diagnostic de DT2 confirmé).

Nous avons recherché les corrélations non linéaires par l'emploi de splines cubiques (à 5 nœuds) et, dans une analyse de sensibilité, nous avons exclu les événements coronaires survenus au cours des 4 premières années de suivi. Cela visait à évaluer l'influence exercée par les événements infracliniques sur les corrélations relevées. Nous avons également effectué une analyse de latence à 8 ans dans laquelle le régime alimentaire a été réactualisé seulement après ce délai afin de déterminer le rôle joué par le temps écoulé entre l'évaluation de la consommation de boissons et la survenue de l'accident coronaire.

Les analyses ont été stratifiées en fonction de l'âge (égal ou supérieur à 65 ans versus inférieur à 65 ans), du tabagisme (passé ou présent versus jamais), de la consommation d'alcool (consommateur versus non-consommateur), de l'activité physique (faible [1^{er} et 2^{ème} quintiles], moyenne [3^{ème} et 4^{ème} quintiles], élevée [5^{ème} quintile]), des antécédents familiaux de DT2 (présents versus absents), de l'IMC (inférieur à 25 kg/m², compris entre 25 et 29,9, égal ou supérieur à 30),

de la préexistence d'une maladie coronaire (présente versus absente), de l'existence, signalée par l'intéressé lui-même, d'une hypertriglycéridémie (présente versus absente), d'une hypercholestérolémie (présente versus absente) et d'une hypertension artérielle (présente versus absente). Nous avons également réalisé des stratifications en fonction des différents facteurs de risque (par exemple, hypertriglycéridémie plus DT2 versus absence des deux). Des analyses d'interactions ont été effectuées en utilisant le test des termes croisés de Wald (par exemple, consommation médiane de boissons en fonction de l'IMC médian par catégorie).

Une analyse par régression linéaire s'appuyant sur un estimateur de variance robuste a été réalisée en 1994 pour établir les corrélations transversales entre la consommation moyenne cumulée de boissons sucrées et édulcorées et la cholestérolémie totale, la triglycéridémie et les taux de lipoprotéines de faible densité, de lipoprotéines de haute densité, de lipoprotéine(a), d'hémoglobine A_{1c}, de CRP, d'interleukine 6, de TNFr1 et de TNFr2, de molécule 1 d'adhésion intracellulaire, de molécule 1 d'adhésion des cellules vasculaires, d'adiponectine et de leptine. En raison des distributions dissymétriques des taux de CRP et d'interleukine 6, ces derniers ont été traités par transformation logarithmique. Toutes les analyses ont été ajustées en fonction de l'étude cas-témoins dont émanaient les échantillons sanguins et les corrélations ont été évaluées quant aux différences induites par l'état de jeûne en utilisant la méthode des termes croisés (croisement entre jeûne et consommation de boissons sucrées).

Les analyses ont toutes été effectuées au moyen d'un progiciel SAS version 9.1. Les valeurs bilatérales de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Résultats

Caractéristiques initiales des participants

A leur entrée dans l'étude, les participants avaient déclaré consommer moins de boissons sucrées (2,5 par semaine, 0,36 par jour ; ET = 0,61) que de boissons à base d'édulcorants (3,4 par semaine, 0,49 par jour ; ET = 0,94).

La consommation de boissons sucrées allait de pair avec plusieurs habitudes de vie néfastes, notamment avec une plus forte prévalence du tabagisme et du faible degré d'activité physique, mais aussi avec une moindre fréquence des antécédents familiaux d'événements coronaires (Tableau 1). Elle allait également de pair avec une alimentation de qualité globalement inférieure (Alternative Healthy Eating Index), marquée par une plus faible consommation de fibres céréaliers, de protéines, d'alcool et de suppléments multivitaminiques et par une consommation plus élevée d'hydrates de carbone, de graisses totales, de graisses de type « trans » et de calories ainsi que par une charge glycémique supérieure (produit de l'index glycémique [le pain blanc étant pris comme aliment de référence] par la quantité d'hydrates de carbone ingérée) (Tableau 1). La consommation de boissons sucrées s'est montrée corrélée avec une plus forte augmentation du poids corporel avant l'entrée dans l'étude, une plus faible perte pondérale et une adhésion plus médiocre à un régime hypocalorique (Tableau 1). De son côté, la consommation de boissons édulcorées allait de pair avec certaines habitudes de vie salutaires : les participants concernés étaient notamment moins enclins à fumer et avaient une activité physique plus importante ; en revanche, ils présentaient davantage d'antécédents familiaux d'événements coronaires (Tableau 1). La consommation de boissons édulcorées s'accompagnait également d'une plus forte prévalence de l'hypertriglycéridémie, de l'hypercholestérolémie et de l'hypertension



**Tableau 1. Caractéristiques initiales des participants à l'étude ajustées pour l'âge en fonction du quartile de consommation de boissons sucrées ou édulcorées**

	Boissons sucrées				Boissons édulcorées			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
Bornes interquartiles	Jamais	2/mois	1–3/semaine	3,7/semaine à 9/j	Jamais	2/mois	1–4/semaine	4,8/semaine à 18/j
Médiane	Jamais	2/mois	1,6/semaine	6,5/semaine	Jamais	2/mois	2/semaine	1,1/d
n	14 599	5 348	12 405	10 531	19 558	2 844	10 064	10 416
Fumeurs, %	9	9	9	12	12	8	8	7
Activité physique, MET/semaine	23,7 (32,2)	21,3 (26,0)	20,6 (30,2)	19,6 (27,9)	19,9 (27,0)	20,4 (28,0)	22,2 (31,4)	23,4 (33,5)
Antécédents familiaux de maladie coronaire, %	34	31	31	31	30	32	32	34
Consommation de suppléments multivitaminiques, %	45	43	41	39	40	42	43	44
Hypertriglycéridémie, %	9	9	8	9*	7	8	9	11
Hypertension artérielle, %	20	19	19	19*	17	19	21	24
Hypercholestérolémie, %	11	11	10	10*	9	10	11	13
Alternative Healthy Eating Index	45,9 (11,7)	44,7 (11,1)	43,8 (10,7)	42,3 (10,5)	43,4 (11,4)	44,9 (11,2)	45,1 (10,8)	44,7 (11,0)
Hydrates de carbone, % de l'apport calorique	45,5 (9,5)	45,9 (8,2)	46,6 (7,6)	49,6 (7,3)	47,5 (8,6)	47,4 (8,5)	46,8 (8,1)	45,5 (8,4)
Charge glycémique	106 (43)	113 (41)	124 (42)	154 (49)	130 (49)	123 (47)	120 (46)	118 (47)
Consommation de fibres céréalières, g/j	6,5 (4,7)	6,2 (3,8)	5,7 (3,6)	5,0 (2,8)	5,7 (3,7)	6,2 (4,9)	6,0 (3,8)	5,9 (4,1)
Protéines, % d'énergie	19,6 (3,6)	19,0 (3,1)	18,4 (3,0)	16,8 (2,9)	17,9 (3,3)	18,5 (3,3)	18,8 (3,2)	19,2 (3,5)
Graisses totales, % de l'apport calorique	31,7 (7,0)	32,5 (6,2)	32,7 (5,8)	31,9 (5,5)	31,9 (6,3)	31,7 (6,1)	31,8 (6,0)	32,8 (6,3)
Consommation de graisses saturées, g/j	24,2 (6,9)	24,9 (6,2)	25,1 (5,8)	24,5 (5,4)*	24,6 (6,3)	24,0 (6,0)	24,2 (5,8)	25,1 (6,2)
Consommation de graisses de type « trans », g/j	1,2 (0,5)	1,3 (0,5)	1,3 (0,5)	1,4 (0,5)	1,3 (0,5)	1,3 (0,5)	1,2 (0,5)	1,3 (0,5)
Alcool, g/j	12,6 (16,4)	11,5 (15,1)	11,1 (14,9)	10,1 (14,6)	11,6 (15,9)	10,9 (15,0)	11,4 (14,6)	11,4 (15,4)*
Ration calorique totale, MJ/j	751 (233)	789 (236)	845 (246)	963 (271)	857 (265)	819 (254)	814 (256)	823 (260)*
Prise de poids avant l'entrée dans l'étude, kg†	2,0 (4,1)	2,0 (3,9)	2,1 (3,8)	2,2 (3,8)	1,8 (3,4)	2,0 (3,8)	2,1 (3,7)	2,6 (4,7)
Perte de poids avant l'entrée dans l'étude, kg†	0,9 (2,0)	0,7 (1,8)	0,6 (1,6)	0,5 (1,5)	0,5 (1,5)	0,6 (1,7)	0,7 (1,7)	0,9 (2,0)
Régime hypocalorique en 1992, %	26	23	21	18	15	22	24	33
IMC, kg/m ²	25,5 (3,3)	25,3 (3,2)	25,5 (3,3)	25,5 (3,3)*	24,8 (3,1)	25,3 (3,1)	25,7 (3,2)	26,5 (3,5)

Q : quartile ; MET : équivalents métaboliques ; IMC : indice de masse corporelle. Les variables continues sont présentées sous forme de moyennes (ET) et les variables discontinues sous forme de pourcentages.

Les tendances linéaires au sein des différents quartiles ont été analysées par régression linéaire et régression logistique et, sauf indication contraire (*), se sont révélées statistiquement significatives.

†L'accroissement pondéral et la perte de poids avant l'entrée dans l'étude (1981–1986) s'excluent mutuellement. Une boisson équivaut à une canette, un verre ou une bouteille de contenance standard (355 ml).

artérielle (Tableau 1). Elle allait aussi de pair avec une alimentation de qualité globalement supérieure (Alternative Healthy Eating Index), avec une plus faible consommation d'hydrates de carbone et de fibres céréalières et une charge glycémique inférieure ; en revanche, elle s'accompagnait d'une consommation plus importante de protéines, de graisses totales, de graisses saturées, de graisses « trans » et de suppléments multivitaminiques. La consommation de boissons édulcorées est, de plus, apparue corrélée avec de plus fortes augmentations et diminutions du poids corporel avant l'entrée dans l'étude, avec une meilleure observance du régime hypocalorique et avec un IMC supérieur (Tableau 1).

Analyse par régression de Cox

Sur 22 ans de suivi (790 852 personnes-années), 3 683 événements coronaires ont été recensés. La consommation de boissons sucrées a eu pour effet d'augmenter le risque d'accident coronaire (risque relatif entre le quartile le plus élevé et le quartile le plus faible : 1,21 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,10–1,33 ; p pour la tendance <0,01 ; Tableau 2), ce qui n'a pas été le cas de celle de boissons édulcorées (risque relatif : 1,04 ; IC à 95 % : 0,96–1,15 ; p pour la tendance = 0,05 ; Tableau 2).

L'ajustement en fonction du tabagisme, de l'activité physique, de la consommation d'alcool, de la prise de suppléments multivitaminiques et des antécédents familiaux a atténué le lien observé avec les boissons sucrées mais a renforcé celui relatif aux boissons édulcorées (Tableau 2). L'ajustement supplémentaire pratiqué en 1992 en fonction de la modification du poids corporel et de l'observance d'un régime hypocalorique avant l'entrée dans l'étude a renforcé la corrélation avec les boissons sucrées alors qu'il a minoré celle relevée avec les boissons édulcorées (Tableau 2). L'ajustement en fonction des facteurs alimentaires a eu l'effet opposé, mais, après ajustement tenant compte de l'IMC, le lien avec les boissons édulcorées a perdu sa significativité (Tableau 2). L'ajustement complémentaire en fonction de la préexistence d'un DT2, d'une hyperlipidémie et d'une hypertension artérielle n'a que peu atténué les relations observées (Tableau 2). L'analyse fondée sur les splines cubiques n'a pas apporté d'élément en faveur de la non-linéarité des associations observées (p pour la courbe >0,21).

Les résultats ont été similaires lorsque les quantités ingérées ont été traitées comme des variables continues (Tableau 3). Chaque boisson sucrée supplémentaire consommée quotidiennement a entraîné une augmentation de 19 à 25 % du



**Tableau 2. Risque d'événement coronaire en fonction de la consommation de boissons sucrées ou édulcorées**

	Q1	Q2	Q3	Q4	p pour la tendance
Boissons sucrées					
Bornes interquartiles (nombre de boissons)	Jamais	2/mois	1–4/semaine	4,5/semaine à 7,5/j	
Médiane	Jamais	2/mois	2/semaine	6,5/semaine	
Personnes-années	184 040	185 951	211 438	209 424	
Cas d'événements coronaires, n	902	906	929	946	
Analyse ajustée pour l'âge	1,00	0,99 (0,90–1,09)	1,02 (0,93–1,12)	1,21 (1,10–1,33)	<0,01
Analyse multivariée	1,00	1,00 (0,91–1,10)	1,03 (0,94–1,13)	1,18 (1,08–1,31)	<0,01
Plus modification du poids corporel avant l'entrée dans l'étude, régime hypocalorique	1,00	1,03 (0,94–1,13)	1,07 (0,97–1,18)	1,27 (1,15–1,39)	<0,01
Plus qualité de l'alimentation (aHEI), ration calorique totale	1,00	1,02 (0,91–1,11)	1,04 (0,94–1,15)	1,20 (1,08–1,32)	<0,01
Plus IMC	1,00	1,02 (0,93–1,12)	1,04 (0,95–1,15)	1,20 (1,09–1,33)	<0,01
Plus DT2, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hypertension artérielle	1,00	1,03 (0,94–1,13)	1,05 (0,95–1,15)	1,18 (1,06, 1,31)	<0,01
Boissons édulcorées					
Bornes interquartiles (nombre de boissons)	Jamais	2/mois	1–4/semaine	4,5/semaine à 18/j	
Médiane	Jamais	2/mois	2/semaine	1,1/j	
Personnes-années	273 802	116 417	199 519	201 114	
Cas d'événements coronaires, n	1 386	579	889	829	
Analyse ajustée pour l'âge	1,00	0,87 (0,79–0,96)	0,92 (0,84–1,00)	1,04 (0,96–1,15)	0,05
Analyse multivariée	1,00	0,90 (0,82–1,00)	0,96 (0,88–1,05)	1,10 (1,00–1,20)	0,01
Plus modification du poids corporel avant l'entrée dans l'étude, régime hypocalorique	1,00	0,90 (0,81–0,99)	0,94 (0,86–1,03)	1,06 (0,96–1,16)	0,06
Plus qualité de l'alimentation (aHEI), ration calorique totale	1,00	0,92 (0,83–1,01)	0,96 (0,88–1,05)	1,07 (0,98–1,18)	0,03
Plus IMC	1,00	0,90 (0,82–1,00)	0,93 (0,85–1,01)	1,02 (0,93–1,12)	0,28
Plus DT2, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hypertension artérielle	1,00	0,90 (0,82–1,00)	0,92 (0,84–1,00)	0,98 (0,90–1,09)	0,72

Q : quartile ; aHEI : Alternative Healthy Eating Index ; IMC : indice de masse corporelle ; DT2 : diabète de type 2. Les chiffres indiqués sont les risques relatifs (intervalles de confiance à 95 %). Les modèles multivariés étaient ajustés pour l'âge, le tabagisme (catégorie ou donnée manquante), l'activité physique (quantile des équivalents métaboliques hebdomadaires fournis ou donnée manquante), la consommation d'alcool (catégorie), la consommation de suppléments multivitaminiques et les antécédents familiaux de maladie coronaire. La modification du poids corporel avant l'entrée dans l'étude désigne aussi bien le gain (catégorie) que la perte de poids (catégorie). La variable « régime hypocalorique » exprime l'observance d'un tel régime en 1992. La présence d'un DT2 a été établie à partir du diagnostic de l'affection effectué antérieurement à l'entrée dans l'étude, alors que l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle ont été documentées sur la base des déclarations des participants.

risque coronaire ($p < 0,02$; Tableau 3). Globalement, les boissons édulcorées n'ont pas influé sur le risque d'événement coronaire ($p = 0,05$). Les boissons gazeuses édulcorées autres que les sodas ont augmenté le risque, mais leur part dans la consommation a été faible.

La répétition de cette analyse en employant les covariables continues n'a pas sensiblement modifié les résultats (données non présentées). Les corrélations mises en évidence ont été superposables que les analyses aient été effectuées en retenant la consommation de boissons à l'entrée dans l'étude, après avoir éliminé les cas d'événements coronaires survenus au cours des quatre premières années ($n = 272$) ou en réactualisant les données alimentaires après 8 ans dans le cadre d'une analyse de latence (données non présentées). Il n'a pas été relevé d'interaction significative avec l'âge, les consommations de tabac et d'alcool, l'activité physique, les antécédents familiaux et l'IMC, de même qu'avec les différents facteurs favorisant évalués séparément ou de façon combinée (données non présentées).

Biomarqueurs sériques

La consommation de boissons sucrées est allée de pair avec des taux de triglycérides, de CRP, d'interleukine 6, de TNFr1 et de TNFr2 significativement augmentés et avec des taux diminués de lipoprotéines de haute densité, de lipoprotéine (a) et de leptine (Tableau 4). Les liens observés n'ont pas été significativement influencés par le statut en matière de jeûne (données non présentées).

Discussion

Cette étude a montré que la consommation de boissons sucrées, contrairement à celle de boissons édulcorées, contribue à accroître le risque d'événement coronaire. Elle entraîne, en outre, des modifications néfastes des taux de lipides sanguins, de facteurs de l'inflammation et de leptine.

Les boissons sucrées apportent environ 63 MJ par unité¹⁶ et sont moins rassasiantes que les aliments solides,^{17–19} de sorte que leur consommation contribue hautement à l'IMC. Une analyse des données groupées de la Health Professionals Follow-Up Study et des volets I et II de la Nurses Study I



**Tableau 3. Risque d'événement coronaire en fonction du nombre de boissons sucrées et édulcorées consommées**

Boissons	Nombre moyen quotidien (ET)	Risque relatif pour une boisson quotidienne (IC à 95 %)	p
Boissons sucrées, tous types confondus	0,36 (0,61)	1,19 (1,11–1,28)	<0,01
Sodas	0,21 (0,46)	1,19 (1,09–1,31)	<0,01
Boissons gazeuses autres que des sodas	0,07 (0,20)	1,25 (1,04–1,51)	0,02
Jus de fruit, limonades, autres boissons aux fruits non gazeuses	0,08 (0,27)	1,25 (1,08–1,46)	<0,01
Boissons à base d'édulcorants artificiels	0,49 (0,94)	1,05 (1,00–1,10)	0,05
Sodas	0,37 (0,80)	1,03 (0,97–1,09)	0,30
Boissons gazeuses autres que des sodas	0,11 (0,33)	1,20 (1,07–1,35)	<0,01

IC : intervalle de confiance. Les modèles étaient ajustés en fonction des mêmes covariables que celles figurant dans le Tableau 2, exception faite des facteurs favorisants (hypercholestérolémie, hypertension artérielle, diabète de type 2).

a révélé que chaque augmentation de la consommation de boissons sucrées induit une prise de poids de 0,45 kg sur 4 ans aussi bien chez l'homme que chez la femme.³ A l'inverse, dans l'essai clinique PREMIER, qui visait à évaluer l'influence des modifications de l'hygiène de vie sur la perte de poids, la diminution de la consommation de boissons sucrées est apparue corrélée avec une réduction significative du poids corporel.²⁰ Dans les essais menés chez des enfants et des adolescents en surcharge pondérale, les sujets auxquels la randomisation avaient assigné de réduire leur consommation de boissons sucrées ont perdu beaucoup plus de poids que les

participants du groupe témoin.^{21,22} Les boissons sucrées se caractérisent également par leur haute teneur en hydrates de carbone et par leur charge glycémique élevée, ce qui peut accroître le risque de DT2²³ et provoque des modifications néfastes des taux de lipides sanguins indépendamment de l'IMC. Une méta-analyse de 60 essais a montré que la substitution des graisses alimentaires par des hydrates de carbone augmente la triglycéridémie et abaisse le taux de lipoprotéines de haute densité.²⁴ Un effet similaire a été attribué au fructose contenu dans les boissons sucrées, lequel augmente non seulement la néolipogenèse,²⁵ mais aussi la synthèse de l'acide urique, ce qui peut contribuer à l'élévation de la pression artérielle.²⁶ Dans l'essai PREMIER, la réduction de la consommation de boissons sucrées s'est traduite par une diminution significative des chiffres tensionnels systoliques et diastoliques.²⁷ Par ailleurs, il semblerait que les produits finals de glycation avancée présents dans le colorant caramel des sodas jouent également un rôle dans la mesure où ils diminuent la sensibilité à l'insuline chez le rongeur.²⁸ Si l'on prend en compte ces différentes observations ainsi que le fait que, en 2004, les boissons sucrées représentaient environ 7 % de la ration calorifique totale journalière des Américains,²⁹ ces produits apparaissent comme d'importants facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans la présente étude, la consommation de boissons sucrées s'est révélée significativement corrélée avec l'augmentation du risque d'événement coronaire. Le lien a été établi après ajustement pour tenir compte des divers paramètres associés au mode de vie, dont la qualité globale de l'alimentation et l'IMC, qui constituent d'importants facteurs de risque coronaire. Nous avons également ajusté nos résultats en fonction des modifications du poids corporel et de l'observance d'un régime avant l'entrée dans l'étude, qui

Tableau 4. Corrélations transversales entre les consommations moyennes cumulées (de 1986 à 1994) de boissons sucrées et édulcorées et les marqueurs biologiques

	n	Moyenne	Modification par boisson sucrée supplémentaire consommée par jour	p	Modification par boisson édulcorée supplémentaire consommée par jour	p
Cholestérolémie totale, mg/dl	3 746	207 (43)	0,51 (–2,24 à 3,27)	0,72	–0,43 (–2,21 à 1,35)	0,63
Triglycéridémie, mg/dl	2 064	164 (107)	12,7 (4,2–21,2)	0,01	0,01 (–5,59 à 5,62)	1,00
LDL, mg/dl	3 025	130 (34)	–0,84 (–3,3 à 1,59)	0,50	–0,82 (–2,49 à 0,85)	0,34
HDL, mg/dl	3 025	46 (16)	–1,87 (–2,70 à –1,03)	<0,01	0,04 (–0,48 à 0,56)	0,88
Lp(a), mg/dl	1 594	20 (28)	–2,81 (–4,90 à –0,72)	0,01	0,11 (–1,59 à 1,81)	0,90
HbA _{1c} , %	2 339	5,85 (1,10)	0,05 (–0,06 à 0,16)	0,41	0,03 (–0,03 à 0,09)	0,43
CRP, mg/l*	3 217	1,20 (2,94)	0,12 (0,02–0,23)	0,02	–0,05 (–0,10 à 0,01)	0,11
IL-6, pg/ml*	1 314	1,52 (2,41)	0,16 (0,03–1,65)	0,02	–0,05 (–0,13 à 1,60)	0,22
TNFr1, pg/ml	729	1 493 (511)	78,5 (23,5–133,5)	0,01	45,3 (–4,1 à 94,7)	0,07
TNFr2, pg/ml	1 613	2 889 (872)	99,3 (11,4–187,2)	0,03	–16,0 (–69,3 à 37,3)	0,56
VCAM, ng/ml	1 407	1 283 (381)	5,61 (–26,3 à 37,5)	0,73	2,44 (–20,5 à 25,4)	0,83
ICAM, ng/ml	1 407	352 (95)	3,70 (–4,19 à 11,59)	0,36	–1,88 (–7,84 à 4,07)	0,54
Adiponectine, ng/ml	1 849	12 761 (7 936)	–458 (–1 235 à 319)	0,25	–304 (–694 à 87)	0,13
Leptine, pg/ml	608	7 526 (5 797)	–796 (–1 442 à –149)	0,02	132 (–356 à 620)	0,60

LDL : lipoprotéines de faible densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité ; Lp(a) : lipoprotéine (a) ; HbA_{1c} : hémoglobine A_{1c} ; CRP : protéine C réactive ; IL-6 : interleukine 6 ; TNFr1 : récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale α ; TNFr2 : récepteur 2 du facteur de nécrose tumorale α ; VCAM : molécule 1 d'adhésion des cellules vasculaires ; ICAM : molécule 1 d'adhésion intracellulaire. Les modèles étaient ajustés en fonction des mêmes covariables que celles figurant dans le Tableau 2, exception faite des facteurs favorisants (hypercholestérolémie, hypertension artérielle, diabète de type 2).

*Les taux de CRP et d'IL-6 ont été traités par transformation logarithmique en raison de leurs distributions dissymétriques. Leurs modifications ont été calculées en utilisant les estimations correspondant aux pourcentages de variation de la moyenne géométrique (présentés). Les échantillons sanguins ont été prélevés en 1994.





pouvaient inciter les participants à remplacer les boissons sucrées par des boissons édulcorées.³⁰ Pour chaque boisson sucrée supplémentaire consommée quotidiennement, le risque d'événement coronaire a augmenté de 19 % (risque relatif : 1,19 ; IC à 95 % : 1,11–1,28 ; $p < 0,01$). Des données similaires ont été rapportées par les investigateurs de la Nurses' Health Study ($n = 88\,520$; 3 105 cas enregistrés ; suivi, 24 ans), dans laquelle chaque boisson sucrée supplémentaire consommée quotidiennement a eu pour effet d'augmenter le risque de 15 % (risque relatif : 1,15 ; IC à 95 % : 1,07–1,20 ; $p < 0,01$).⁴ La consommation moyenne initiale de boissons sucrées était toutefois légèrement plus élevée dans cette étude (0,41 boisson par jour) que dans la Health Professionals Follow-Up Study (0,36 boisson par jour).⁴

Nos résultats sont demeurés inchangés après réalisation de plusieurs analyses de sensibilité. L'utilisation de la ration alimentaire initiale n'a pas modifié les résultats et les corrélations sont apparues encore significatives après avoir exclu les événements coronaires précoces, qui pouvaient témoigner de la préexistence d'une coronaropathie, et après réactualisation de la consommation de boissons. Les résultats ont été globalement les mêmes lors de l'analyse de latence à 8 ans. Nous n'avons relevé aucune différence entre les corrélations observées en fonction des diverses strates constituées, notamment fondées sur la préexistence d'un DT2 documenté, sur la mention par les participants d'une hypertriglycéridémie, d'une hypercholestérolémie ou d'une hypertension artérielle et sur la combinaison de ces facteurs.

Comme dans la Nurses' Health Study,⁴ nous avons constaté que le lien unissant la consommation de boissons sucrées au risque coronaire ne découlait pas des facteurs de risque classiques. Après ajustement en fonction des antécédents documentés de DT2 et de la préexistence d'une hypertriglycéridémie, d'une hypercholestérolémie ou d'une hypertension artérielle signalée par l'intéressé lui-même, la corrélation n'a été que légèrement atténuée. Cela porte à penser que la consommation de boissons sucrées influe sur le risque coronaire indépendamment des facteurs de risque connus.

Dans notre étude, nous avons recherché d'éventuels marqueurs biologiques, ce qui nous a permis de constater que la consommation de boissons sucrées contribue à augmenter la triglycéridémie et à abaisser le taux de lipoprotéines de haute densité. Cette observation corrobore les résultats d'une méta-analyse des études interventionnelles ayant évalué l'effet exercé sur le profil lipidique sanguin par le remplacement des graisses par des hydrates de carbone²⁴ ainsi que ceux d'autres études ayant porté sur la consommation de fructose.³¹ Nous avons noté que la consommation accrue de boissons sucrées avait eu pour effet de légèrement diminuer le taux de lipoprotéine(a), mais nous n'avons pas trouvé d'explication précise à cette observation. Surtout, la consommation de telles boissons est allée de pair avec une élévation des taux de plusieurs facteurs inflammatoires circulants, dont la CRP, l'interleukine 6, le TNFr1 et le TNFr2. De même, dans la Nurses' Health Study, un régime alimentaire riche en boissons sucrées a été corrélé avec des taux augmentés de TNFr2, de CRP et d'interleukine 6.³² Ces données ont été validées par un récent essai dans lequel une consommation faible à modérée de boissons sucrées a eu pour effet d'élever les taux de facteurs

de l'inflammation tels que la CRP.³³ Dans l'étude en question, ce sont les boissons enrichies en fructose qui ont le plus augmenté les taux de facteurs inflammatoires.³³ L'inflammation joue un rôle majeur dans la pathogenèse des ECV et des troubles métaboliques cardiaques³⁴ et pourrait donc constituer un autre mécanisme par lequel les boissons sucrées influent sur le risque. La consommation de ces boissons pourrait induire une réponse inflammatoire par l'intermédiaire de l'hyperglycémie qu'elle engendre, celle-ci étant à même d'activer la chaîne de transport des électrons avec production de radicaux superoxydes.³⁵ Chez la souris, le fructose stimule également la transcription des facteurs inflammatoires par activation du facteur nucléaire κB .³⁶ Nous avons, par ailleurs, observé une relation inverse entre la consommation de boissons sucrées et le taux de leptine. Des essais de taille réduite ont montré que la supplémentation alimentaire en fructose a pour conséquences une faible stimulation de la leptine, une satiété médiocre, une augmentation de la ration calorique et une prise de poids.³⁷

Nous n'avons relevé aucun élément permettant de considérer que la consommation globale de boissons à base d'édulcorants artificiels favorise l'augmentation du risque coronaire ou la modification des marqueurs biologiques ; pour autant, une analyse effectuée sur la consommation continue de boissons édulcorées non gazeuses a montré que ces dernières augmentent le risque. Nous n'avons pas d'explication claire à cette observation, d'autant que nous n'avons relevé aucune corrélation significative entre la consommation de boissons édulcorées et les biomarqueurs. De précédentes études avaient établi des liens significatifs entre la consommation de telles boissons, les troubles métaboliques cardiaques et le DT2,^{5–7} toutefois, ces observations sont probablement dues à l'existence de facteurs confondants et d'un lien de causalité inverse. Il semblerait que, pour les participants à la Health Professionals Follow-Up Study, la consommation de boissons édulcorées entre dans le cadre d'une stratégie de réduction pondérale ou fasse suite au diagnostic d'une affection chronique. Dans une précédente analyse de cette étude, la consommation de boissons sucrées a été rattachée à une augmentation du risque de DT2, mais la corrélation a perdu sa significativité après ajustement tenant compte de l'IMC, de la modification du poids avant l'entrée dans l'étude et de l'observance d'un régime alimentaire.⁸ Nous avons observé le même type d'atténuation dans notre analyse ; l'impact des facteurs confondants a toutefois été plus faible. Nos données montrent qu'il y a lieu d'être prudent dans l'interprétation des travaux ayant mis en évidence des corrélations positives entre la consommation de boissons diététiques et les risques de troubles métaboliques cardiaques et d'événements cardiovasculaires.

Notre étude présente certaines limites. En premier lieu, des erreurs ont pu survenir dans l'établissement des rations alimentaires. Deuxièmement, il est possible que les individus ayant pris part à l'étude aient été quelque peu différents de ceux appartenant à la population générale. Notamment, la consommation de boissons sucrées relevée dans notre étude était nettement inférieure (0,36 boisson par jour en moyenne) à celle des Américains adultes (plus d'une boisson par jour en moyenne).³⁸ Cela étant, le fait que la corrélation entre





consommation de boissons sucrées et risque coronaire ait été similaire dans les diverses strates constituées porte à penser qu'elle est très vraisemblablement du même ordre au sein des différentes populations. Troisièmement, nous ne pouvons exclure l'éventuelle existence de facteurs de confusion non pris en compte ou résiduels. Pour pallier cet écueil, nous avons ajusté nos données en fonction d'un grand nombre de facteurs confondants potentiels et utilisé les covariables continues afin de limiter au maximum les facteurs de confusion résiduels. Il ne nous a toutefois pas été possible de prendre en compte ceux de ces facteurs qui découlaient des données manquantes sur le tabagisme, l'activité physique et l'IMC. Quatrièmement, nous avons évalué de multiples corrélations transversales. Nos résultats sont toutefois corroborés par d'autres études, ce qui suggère qu'ils ne sont pas le fait du hasard.

Conclusions

Nous avons montré que la consommation de boissons sucrées augmente significativement le risque d'événement coronaire, ce qui n'est pas le cas des boissons à base d'édulcorants artificiels. La consommation de boissons sucrées induit également des modifications néfastes des taux sanguins de certains lipides et facteurs inflammatoires ainsi que de la leptine. Jointes aux données d'autres études cliniques et observationnelles, ces observations confortent les recommandations selon lesquelles il est souhaitable de réduire la consommation de boissons sucrées afin de prévenir les ECV.

Sources de financement

Ce travail a été financé par une bourse de recherche post-universitaire octroyée au Dr de Koning par les Canadian Institutes of Health Research. La Health Professionals Follow-Up Study est financée par quatre dotations des National Institutes of Health des Etats-Unis (CA55075, HL35464, AA11181 et DK58845).

Déclarations

Néant.

Références

1. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres 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.
2. 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.
3. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011;364:2392–2404.
4. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1037–1042.
5. Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR Jr. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 2009;32:688–694.
6. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2008;117:754–761.
7. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, D'Agostino RB, Gaziano JM, Vasan RS. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation*. 2007;116:480–488.
8. 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.
9. Feskanich D, Rimm EB, Giovannucci EL, Colditz GA, Stampfer MJ, Litin LB, Willett WC. Reproducibility and validity of food intake measurements from a semiquantitative food frequency questionnaire. *J Am Diet Assoc*. 1993;93:790–796.
10. Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Dysert DC, Lipnick R, Rosner B, Hennekens CH. Test of the National Death Index. *Am J Epidemiol*. 1984;119:837–839.
11. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Ma J. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation*. 2004;110:2824–2830.
12. Willett W, Stampfer M, Chu NF, Spiegelman D, Holmes M, Rimm E. Assessment of questionnaire validity for measuring total fat intake using plasma lipid levels as criteria. *Am J Epidemiol*. 2001;154:1107–1112.
13. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, Kennedy H, Giaculli F, Berg K, Couderc R, Dati F, Rifai N, Sakurabayashi I, Tate JR, Steinmetz A. Use of a reference material proposed by the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem*. 2000;46:1956–1967.
14. Meyer KA, Conigrave KM, Chu NF, Rifai N, Spiegelman D, Stampfer MJ, Rimm EB. Alcohol consumption patterns and HbA1c, C-peptide and insulin concentrations in men. *J Am Coll Nutr*. 2003;22:185–194.
15. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Rimm EB, Hu FB, Spiegelman D, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: Moving toward improved dietary guidance. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1261–1271.
16. Apovian CM. Sugar-sweetened soft drinks, obesity, and type 2 diabetes. *JAMA*. 2004;292:978–979.
17. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2010;121:1356–1364.
18. Hu FB, Malik VS. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: epidemiologic evidence. *Physiol Behav*. 2010;100:47–54.
19. Pan A, Hu FB. Effects of carbohydrates on satiety: differences between liquid and solid food. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:385–390.
20. Chen L, Appel LJ, Loria C, Lin PH, Champagne CM, Elmer PJ, Ard JD, Mitchell D, Batch BC, Svetkey LP, Caballero B. Reduction in consumption of sugar-sweetened beverages is associated with weight loss: the PREMIER trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1299–1306.
21. Sichert R, Paula Trotte A, de Souza RA, Veiga GV. School randomised trial on prevention of excessive weight gain by discouraging students from drinking sodas. *Public Health Nutr*. 2009;12:197–202.
22. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, Ellenbogen SJ, Ludwig DS. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics*. 2006;117:673–680.
23. Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, Stampfer MJ, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care*. 1997;20:545–550.
24. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1146–1155.
25. Tappy L, Le KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition*. 2011;26:1044–1049.
26. Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, Hsu CY. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr*. 2009;154:807–813.
27. Chen L, Caballero B, Mitchell DC, Loria C, Lin PH, Champagne CM, Elmer PJ, Ard JD, Batch BC, Anderson CA, Appel LJ. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: a prospective study among United States adults. *Circulation*. 2010;121:2398–2406.
28. Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, Peppas M, Rayfield EJ. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:15596–15601.
29. Duffey KJ, Popkin BM. High-fructose corn syrup: is this what's for dinner? *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1722S–1732S.
30. Elfhag K, Tynelius P, Rasmussen F. Sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks in association to restrained, external and emotional eating. *Physiol Behav*. 2007;91:191–195.





20 *Circulation* Janvier 2013

31. Faeh D, Minehira K, Schwarz JM, Periasamy R, Park S, Tappy L. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*. 2005;54:1907–1913.
32. Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, Willett WC, Meigs JB, Weikert C, Heidemann C, Colditz GA, Hu FB. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:675–684; quiz 714–675.
33. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, Gouni-Berthold I, Berthold HK, Spinass GA, Berneis K. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:479–485.
34. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860–867.
35. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106:2067–2072.
36. Roglans N, Vila L, Farre M, Alegret M, Sanchez RM, Vazquez-Carrera M, Laguna JC. Impairment of hepatic STAT-3 activation and reduction of PPARalpha activity in fructose-fed rats. *Hepatology*. 2007;45:778–788.
37. Stanhope KL, Havel PJ. Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1733S–1737S.
38. Bleich SN, Wang YC, Wang Y, Gortmaker SL. Increasing consumption of sugar-sweetened beverages among us adults: 1988–1994 to 1999–2004. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:372–381.

PERSPECTIVE CLINIQUE

La consommation de boissons sucrées telles que les sodas accroît le risque de prise de poids et de diabète de type 2, qui sont des facteurs de risque coronaire. Toutefois, peu d'études ont été menées pour explorer la relation pouvant exister entre la consommation de boissons sucrées et les événements coronaires. Dans notre analyse de la Health Professionals Follow-Up Study, une étude de cohorte prospective portant sur une population bien caractérisée de plus de 40 000 hommes, nous avons constaté que la consommation de boissons sucrées avait contribué à augmenter le risque d'accident coronaire indépendamment de l'indice de masse corporelle, de la présence d'un diabète de type 2 et des autres facteurs de risque cardiovasculaire connus. Chaque boisson sucrée supplémentaire consommée quotidiennement a eu pour effet d'augmenter le risque coronaire de 19 %. Nous avons également observé que la consommation de boissons sucrées avait été à l'origine de modifications néfastes des taux de lipides sanguins, d'une augmentation des taux circulants de facteurs inflammatoires et d'une diminution du taux de leptine. Ces modifications des marqueurs biologiques pourraient expliquer le fait que la consommation de boissons sucrées favorise les événements coronaires et, s'agissant de la leptine, constitue un facteur d'obésité. De son côté, la consommation de boissons édulcorées telles que les sodas diététiques n'a pas majoré le risque coronaire ni modifié les taux de biomarqueurs dans notre étude mais est allée de pair avec la présence de pathologies associées, avec un indice de masse corporelle plus élevé et avec la modification du poids corporel et l'observance d'un régime alimentaire antérieurement à l'entrée dans l'étude, ce qui pouvait constituer autant de facteurs confondants.

