

# Kunstmatige zoetstoffen op lange termijn schadelijk voor hart en metabolisme?

## Referentie

Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 2017;189:E929-39. DOI: 10.1503/cmaj.161390

## Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

## Klinische vraag

Wat zijn de negatieve metabole en cardiale effecten op lange termijn van het routinematige gebruik van kunstmatige zoetstoffen?

## Achtergrond

Minerva besprak in 2014 de resultaten van een goed uitgevoerde cohortstudie waaruit bleek dat er een verband bestaat tussen de inname van toegevoegde suiker en cardiovasculaire mortaliteit over een periode van 15 jaar (1-3). Dergelijke bevindingen stimuleren het gebruik van kunstmatige zoetstoffen als alternatief voor suiker. Jammer genoeg zijn positieve effecten op de gezondheid voor kunstmatige zoetstoffen, zoals aspartaam, sucralose en stevia-glycosiden, niet bewezen. Integendeel, wetenschappelijk onderzoek suggereert dat het routinematige gebruik van deze zoetstoffen ongunstige effecten heeft op het glucosemetabolisme en de energiebalans (4-6). Een meta-analyse wees op de tegenstrijdige resultaten van gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met een bescheiden reductie van het lichaamsgewicht en van observationeel onderzoek met een toename van de BMI (7). Men peilde hierbij echter niet naar mogelijke negatieve cardiale en metabole effecten op lange termijn.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials tot januari 2016
- congressyllabi van de American Society for nutrition, de American Diabetes Association en de Obesity Society
- literatuurlijsten van relevante reviews en gevonden publicaties van studies
- grijze literatuur via OpenSIGLE en Google Scholar
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- 7 RCT's (n=1 003) en 30 prospectieve cohortstudies (n=405 907) die het effect van kunstmatige zoetstoffen onderzochten na een follow-up van mediaan respectievelijk 6 (IQR 6-14) maanden en 10 (IQR 6-22) maanden
- exclusie van niet-origineel onderzoek (zoals reviews en commentaren), niet-humane studies, cross-over studies, quasi- en cluster-gerandomiseerde studies, interventionele studies die geen onderscheid kunnen maken tussen het mogelijke effect van kunstmatige zoetstoffen en andere interventies, cross-sectionele en retrospectieve observationele studies, observationele studies zonder beginwaarden voor gebruik van kunstmatige zoetstoffen of waarbij niet gecorrigeerd is voor **confounders**.

### *Bestudeerde populatie*

- personen ouder dan 12 jaar met gerapporteerd gebruik van kunstmatige zoetstoffen
- in de RCT's includeerde men personen met obesitas (N=1), overgewicht (N=4) en hypertensie (N=2).

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: verandering in BMI
- secundaire uitkomstmaten: verandering in lichaamsgewicht en buikomtrek, glucosemetabolisme, incidentie van overgewicht en obesitas, incidentie van metabool syndroom, type 2-diabetes, arteriële hypertensie en andere cardiovasculaire uitkomsten
- meta-analyse volgens het **random effects model**.

### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaat:
  - geen statistisch significant effect van kunstmatige zoetstoffen op BMI in een meta-analyse van 3 RCT's (n=242; I<sup>2</sup>=9%)
  - statistisch significant verband tussen dagelijks gebruik van kunstmatige zoetstoffen en toename van BMI na 3 tot 13 jaar in een meta-analyse van 2 cohortstudies (gewogen gemiddelde correlatie van 0,05 met 95% BI van 0,03 tot 0,06; n=21 256 gezonde volwassenen; I<sup>2</sup>=0%) en statistisch significant meer toename in BMI bij personen met de hoogste versus de laagste percentiel inname van kunstmatige zoetstoffen in 1 andere cohortstudie (gewogen gemiddeld verschil van 0,77 kg/m<sup>2</sup> met 95% BI van 0,47 tot 1,07; n=21 256)
- secundaire uitkomstmaten:
  - geen statistisch significant effect van kunstmatige zoetstoffen op lichaamsgewicht en buikomtrek in een meta-analyse van respectievelijk 5 RCT's (n=791; I<sup>2</sup>=81%) en 3 RCT's (n=683; I<sup>2</sup>=83%)
  - statistisch significant verband tussen dagelijks gebruik van kunstmatige zoetstoffen en toename in lichaamsgewicht na 2 tot 4 jaar in een meta-analyse van 2 cohortstudies (gewogen gemiddelde correlatie van 0,06 met 95% BI van 0,05 tot 0,07; n=32 405 gezonde volwassenen; I<sup>2</sup>=46%) en statistisch significant meer toename in buikomtrek bij personen met dagelijkse versus geen inname van kunstmatige zoetstoffen in 1 andere cohortstudie (gewogen gemiddeld verschil van 2,27 cm met 95% BI van 0,96 tot 3,58; n=384)
  - in observationeel onderzoek zag men een toename van de incidentie van overgewicht/obesitas (OR 1,84 met 95% BI van 1,28 tot 2,66; N=3, n=7 917, I<sup>2</sup>=0%), metabool syndroom (RR 1,31 met 95% BI van 1,23 tot 1,40; N=5, n=27 914, I<sup>2</sup>=0%), type 2-diabetes (RR 1,14 met 95% BI van 1,05 tot 1,25; N=9, n=400 571, I<sup>2</sup>=52%), arteriële hypertensie (HR 1,13 met 95% BI van 1,06 tot 1,20; N=5, n=232 630, I<sup>2</sup>=64%), CVA (RR 1,14 met 95% BI van 1,04 tot 1,26; N=2, n=128 176, I<sup>2</sup>=0%) en cardiovasculaire gebeurtenissen (RR 1,32 met 95% BI van 1,15 tot 1,52; N=2, n=62 178, I<sup>2</sup>=0%) bij personen met de hoogste versus de laagste percentiel inname van kunstmatige zoetstoffen.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat er op basis van gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek geen evidentie bestaat voor de voordelen van kunstmatige zoetstoffen op lichaamsgewicht. Resultaten van observationele studies suggereren dat het routinematige gebruik van kunstmatige zoetstoffen mogelijk geassocieerd is met een toename in BMI en een verhoging van het cardiometabole risico. Er is nood aan verder onderzoek naar de voor- en nadelen op lange termijn van kunstmatige zoetstoffen.

### **Financiering van de studie**

Geen rechtstreekse sponsoring.

## Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs hebben banden met de Canadian Institutes of Health Research; één auteur werd vergoed voor voordrachten door Medtronic.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is methodologisch van goede kwaliteit. Een team van 5 onderzoekers screende meerdere databanken, alsook congressyllabi en grijze literatuur. Door het kleine aantal geïncludeerde studies kon men alleen voor de uitkomstmaat ‘incidentie van type 2-diabetes’ het risico van **publicatiebias** onderzoeken. Na imputatie van ontbrekende studies zag men niet langer een statistisch significante toename van de incidentie van type 2-diabetes, wat het risico van publicatiebias voor deze uitkomstmaat suggereert. Om het risico van bias te onderzoeken gebruikten de auteurs de **Cochrane Risk of Bias tool** voor RCT’s en de **Newcastle-Ottawa Scale** voor cohortstudies. De meeste RCT’s hadden een onduidelijk of hoog risico van bias. Behalve voor 2 studies die een placebogroep includeerden, was voor de andere RCT’s geen blinding van de deelnemers mogelijk. Ook voor de meeste cohortstudies was de methodologische kwaliteit matig.

De onderzoekers definiëren 1 primaire en verschillende secundaire uitkomsten, maar geven niet aan waarop dit onderscheid gebaseerd is (8). Door de klinische heterogeniteit was er slechts een beperkt aantal meta-analyses met een beperkt aantal studies mogelijk. De statistische heterogeniteit was globaal genomen eerder laag, wat de resultaten betrouwbaar maakt. Om vertaling naar de klinische praktijk te vereenvoudigen ware het misschien wel beter geweest om bepaalde continue uitkomstmaten zoals BMI te dichotomiseren (bijvoorbeeld: hoeveel patiënten (in procent) zagen hun BMI met hoeveel kg/m<sup>2</sup> toenemen of afnemen?).

### Interpretatie van de resultaten

Uit gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek blijken kunstmatige zoetstoffen op korte termijn geen invloed te hebben op BMI, gewicht en buikomtrek. In 2 RCT’s met langere follow-up (≥12 maanden) kon er wel een geringe daling van lichaamsgewicht vastgesteld worden. Hieruit conclusies trekken is echter niet mogelijk omdat deze studies een hoog risico van bias hadden en bovendien gesponsord waren door de industrie. In cohortstudies zag men een toename van BMI, gewicht en buikomtrek, alsook in incidentie van obesitas, metabool syndroom, hypertensie, type 2-diabetes, CVA en cardiovasculaire gebeurtenissen. De auteurs geven meerdere verklaringen voor het verschil tussen de resultaten in de RCT’s en de cohortstudies: de studieduur in de RCT’s was te kort, de meeste RCT’s zijn uitgevoerd met obese patiënten die een multifactorieel vermageringsprogramma volgden, er is een hoog risico van bias in de cohortstudies door een onvolledige zelfrapportage of door confounders waarvoor niet gecorrigeerd werd. Ook publicatiebias kan een rol gespeeld hebben (*zie hoger*). Enige voorzichtigheid is ook geboden bij het analyseren van de resultaten van deze meta-analyse. In plaats van aparte moleculen zoals stevioside, aspartaam en saccharine te onderzoeken, kijkt men meestal naar het effect van frisdranken bestaande uit verschillende mengsels als bron van kunstmatige zoetstoffen (1 tot 4 porties per dag versus minder dan 1 per week of per maand). Vermits verschillende kunstmatige zoetstoffen sterk in structuur en natuur verschillen, moet men rekening houden met uiteenlopende effecten. Zelfs het zoetend vermogen loopt sterk uiteen. Een meer recent overzichtsartikel bevestigt dat het bestuderen van alle kunstmatige zoetstoffen samen niet loont om onderbouwde uitspraken te doen over diverse uitkomsten zoals eetlust, inname van voedsel op korte termijn, kanker, diabetes, tandcariës, cardiovasculaire complicaties, neurologische en cognitieve effecten, depressie, chronische nieraandoeningen, gewichtstoename en obesitas (9). Verder onderzoek van uitkomsten specifiek gerelateerd aan welbepaalde zoetstoffen zal meer duidelijkheid moeten geven.

Het vervangen van suikers door kunstmatige zoetstoffen is geen garantie voor caloriearme voeding en dat kan de mogelijke toename in BMI en lichaamsgewicht met kunstmatige zoetstoffen verklaren. Het begrip ‘carbohydrate craver’ wijst op een behoefte aan koolhydraten om zich goed te voelen. Wie op

zoek gaat naar suikers voor een optimale stemming, zal wellicht niet voldaan zijn met kunstmatige zoetstoffen en op zoek gaan naar supplementaire suikers (10). De voldoening die mensen ondervinden bij het vinden en eten van suikerrijke voeding, wordt vergeleken met verslaving aan drugs. Deze vergelijking is weliswaar gesteund op dierexperimenteel onderzoek met onder andere cocaïne (11). DiNicolantonio et al. publiceerden een interessant overzicht van mogelijke werkingsmechanismen, waarbij endogene opioïden een rol zouden spelen (12).

## Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review van zowel gerandomiseerde gecontroleerde studies als van cohortstudies toont aan dat het dagelijks gebruik van kunstmatige zoetstoffen niet leidt tot gewichtsverlies of het verminderen van de incidentie van metabool syndroom, type 2-diabetes, hypertensie en cardiovasculaire gebeurtenissen. Cohortstudies suggereren zelfs een negatieve invloed op metabole en cardiale effecten. De resultaten moeten echter kritisch geïnterpreteerd worden wegens de grote heterogeniteit in substanties en frequentie van gebruik.

## Voor de praktijk

Deze studie toont aan dat het inzetten van kunstmatige zoetstoffen geen efficiënte strategie is om de BMI te beïnvloeden en het risico van type 2-diabetes en cardiovasculaire gebeurtenissen te reduceren. Globale maatregelen in verband met voeding en beweging blijven de belangrijkste maatregelen om overgewicht en obesitas te bestrijden (13) en het risico van type 2-diabetes (14), arteriële hypertensie (15) en cardiovasculaire gebeurtenissen (16) in te dijken.

## Referenties

1. Michiels B. Suiker: van energiebron naar dodelijke drug. [Editoriaal] *Minerva* 2014;13(8):92.
2. Michiels B. Toegevoegde suiker en cardiovasculaire mortaliteit. *Minerva* bondig 15/10/2014.
3. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014;174:516-24. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.13563
4. Swithers SE. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends Endocrinol Metab* 2013;24:431-41. DOI: 10.1016/j.tem.2013.05.005
5. Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J. Reshaping the gut microbiota: Impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance? *Physiol Behav* 2016;164(Pt B):488-93. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.04.029
6. Fowler SP. Low-calorie sweetener use and energy balance: results from experimental studies in animals, and large-scale prospective studies in humans. *Physiol Behav* 2016;164(Pt B):517-23. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.04.047
7. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014;100:765-77. DOI: 10.3945/ajcn.113.082826
8. Michiels B. De keuze en betekenis van primaire en secundaire uitkomstmaten in systematische reviews. *Minerva* 2015;14(10):128.
9. Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. *Nutr J* 2017;16:55. DOI: 10.1186/s12937-017-0278-x
10. Wurtman J, Wurtman R. The Trajectory from Mood to Obesity. *Curr Obes Rep* 2018;7:1-5. DOI: 10.1007/s13679-017-0291-6
11. Ahmed SH, Guillem K, Vandaele Y. Sugar addiction: pushing the drug-sugar analogy to the limit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:434-9. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328361c8b8
12. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson WL. Sugar addiction: is it real? A narrative review. *Br J Sports Med* 2017;0:1-5. DOI:10.1136/bjsports-2017-097971
13. Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, et al. Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartsenpraktijk. *Domus Medica*, 2006.
14. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica*, 2015.
15. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. *Domus Medica*, 2009.
16. Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Globaal Cardiovasculair risicobeheer. *Domus Medica*, 2007.