

Vraag

Debras et al: Verhogen zoetstoffen het risico op hart- en vaatziekten?

Studie

Debras C, Chazelas E, Sellem L, Porcher R, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, Agaësse C, De Sa A, Lutchia R, Fezeu LK, Julia C, Kesse-Guyot E, Allès B, Galan P, Hercberg S, Deschasaux-Tanguy M, Huybrechts I, Srour B, Touvier. *Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. BMJ* 2022;378:e071204.

Antwoord

Wat is de aanleiding en hoofdvraag van de onderzoekers?

In verschillende producten zitten van nature suikers, zoals honing en fruitsap. Daarnaast worden aan veel producten suikers toegevoegd. Denk daarbij aan koek, snoep, zuivel en frisdrank. Het totaal van al die suikers worden 'vrije suikers' genoemd. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) adviseert aan zowel kinderen als volwassenen om niet meer dan 10% van de totale energie-inname uit vrije suikers te laten bestaan [2]. Dat verlaagt het risico op cariës en overgewicht/obesitas wat een risicofactor is voor hart- en vaatziekten. In Nederland in de inname van vrije suikers gemiddeld 17,6 en 11,6 energie% voor respectievelijk kinderen (1-18 jaar) en volwassenen (19-79 jaar) [3].

Om de inname van suikers te verminderen worden suikers soms vervangen door zoetstoffen. Die dragen niet bij aan de energie-inname. Daarmee zou het risico op hart- en vaatziekten verlaagd kunnen worden. Enkele studies waarin gekeken is naar light-dranken zetten daar vraagtekens bij. Om dat breder te onderzoeken hebben Franse onderzoekers gekeken naar de inname van zoetstoffen uit verschillende soorten voedingsbronnen (niet alleen light drank) en het risico op hart- en bloedvaten. Is het zo dat deelnemers die de meeste zoetstoffen binnenkregen een groter risico hadden op het krijgen van hart- en vaatziekten?

Welke onderzoeksmethode is gebruikt? Hoe hebben ze het onderzoek ingestoken?

De onderzoekers hebben gebruik gemaakt van gegevens die verzameld zijn in het grote Franse NutriNetSanté-cohort. Dat is een groot prospectief cohort (groep mensen die in de tijd gevolgd wordt) dat in 2009 gestart is en waar doorlopend deelnemers aan mee kunnen doen. Voor deze studie zijn 103.388 deelnemers uit het cohort meegenomen (80% vrouw) met een gemiddelde leeftijd van 42,2 jaar, die gemiddeld ongeveer 9 jaar lang gevolgd zijn.

Direct na aanmelding vulden de deelnemers online vijf vragenlijsten in over hun eetpatroon, lichamelijke activiteit, gezondheid, lichaamsmaten, ziektegeschiedenis, etc. Het eetpatroon werd aan het begin en vervolgens ieder half jaar nagevraagd. Het gemiddelde van de eerste twee jaar werd aangehouden als het eetpatroon van die persoon. Zo kon de inname geschat worden van onder andere de zoetstoffen aspartaam, acesulfaam-K, sucralose, cyclamaat, sacharine en stevia. Deelnemers zijn zo ingedeeld in drie innamecategorieën:

- Geen inname
- Lage inname
- Hoge inname

Door het regelmatig laten invullen vullen van vragenlijsten was bekend hoeveel hart- en vaatziekten er waren opgetreden en of er een verband is met de inname van zoetstoffen.

Wat is de bewijskracht van de gekozen onderzoeksmethode?

Binnen de observationele studies heeft een prospectief cohortonderzoek de hoogste bewijskracht. De deelnemers worden daar zonder ingrijpen in de tijd gevolgd. De bewijskracht hangt verder wel af van het aantal deelnemers en hoe lang de deelnemers gevolgd zijn. In tegenstelling tot gerandomiseerd interventieonderzoek kan echter nooit gesproken worden van een oorzakelijk verband.

Welke resultaten zijn er gevonden?

De gemiddelde inname van zoetstoffen was 15,8 mg/dag. Voor meer informatie over de inname van de (verschillende soorten) zoetstoffen zie **tabel 1**.

	Totaal	Geen	Lage inname	Hoge inname
Totaal zoetstoffen (mg/dag)	15,8	0	7,5	77,7
Aspartaam (mg/dag)	9,1	0	3,2	46,1
Acesulfaam-K (mg/dag)	4,6	0	2,7	22,1
Sucralose (mg/dag)	1,6	0	1,1	7,5
Aantal deelnemers	103.388	65.028	19.221	19.139
Percentage (%)	100	62,9	18,6	18,5

Tabel 1: Overzicht van de inname van zoetstoffen totaal en per innamecategorie (geen, laag, hoog) [1].

Bij de analyse van het eetpatroon is gevonden dat deelnemers met de hoogste inname van zoetstoffen jonger waren, een hogere BMI hadden, vaker rookten, lichamelijk minder actief waren en vaker een afslankdieet volgde. Ze hadden ook een lagere energie-inname, dronken minder alcohol en aten minder groenten en fruit. Daarnaast kregen ze meer natrium binnen en aten ze meer rood en bewerkt vlees, zuivelproducten en dranken zonder toegevoegde suikers. Van de totale zoetstof-inname bestond 58% uit aspartaam, 29% uit acesulfaam-K en 10% uit sucralose. De belangrijkste producten met zoetstoffen waren light drank met 53%, gevolgd door tafelzoetstoffen met 30% en op smaak gebrachte zuivelproducten met 8%.

Na de deelnemers gemiddelde ongeveer 9 jaar te hebben gevolgd waren er 1.502 hart- en vaatziekten opgetreden. Er is gevonden dat de deelnemers met de hoogste inname van zoetstoffen een 9% hoger risico hadden op het krijgen van hart- en vaatziekten dan de deelnemers die geen zoetstoffen binnenkregen. Hierbij is statistisch gecorrigeerd voor de verschillen tussen die twee groepen (leeftijd, BMI etc). Voor de inname van de afzonderlijke zoetstoffen werd dit verhoogde risico niet gezien. Voor acesulfaam-K en sucralose werd wel een verhoogd risico op coronaire hartziekten gezien en voor zoetstoffen totaal en aspartaam een verhoogd risico op beroerte (**zie tabel 2**)

Wat zijn persoonsjaren?

Persoonsjaren zijn opgebouwd uit het aantal deelnemers (personen) dat is gevolgd en de duur ervan. Als voor een studie naar hart- en vaatziekten bijvoorbeeld 100.000 deelnemers, gedurende 9 jaar zijn gevolgd, dan zijn dat 900.000 persoonsjaren.

Wanneer in die studie 2.700 personen hart- en vaatziekten hebben gekregen, dan is de incidentie 2.700 per 900.000 persoonsjaren en 300 per 100.000 persoonsjaren.

	Risico	Incidentie per 100.000 persoonsjaren	
		Hoge zoetstofinname	Geen zoetstofgebruikers
Hart- en vaatziekten			
Totaal aan zoetstoffen	9% ↑	346	314
Aspartaam	↔		
Acesulfaam-K	↔		
Sucralose	↔		
Coronaire hartziekten			
Totaal aan zoetstoffen	↔		
Aspartaam	↔		
Acesulfaam-K	40% ↑	167	164
Sucralose	31% ↑	271	161
Beroerte + TIA			
Totaal aan zoetstoffen	18% ↑	195	150
Aspartaam	17% ↑	186	151
Acesulfaam-K	↔		
Sucralose	↔		

Tabel 2: Verband tussen de inname van zoetstoffen en het risico op hart- en vaatziekten [1].
Coronaire hartziekten: aandoening aan de kransslagaderen waardoor de bloedtoevoer naar het hart belemmerd wordt.

Beroerte + TIA: beroerte (herseninfectie en hersenbloeding) en een tijdelijke belemmering van een bloedvat in de hersenen (Transient Ischemic Attack).

Wat zijn de conclusies van de onderzoekers?

Deze studie laat zien dat de hoogste inname van zoetstoffen (vooral aspartaam, acesulfaam-K en sucralose) het risico op hart- en vaatziekten verhoogde. De onderzoekers concluderen dat zoetstoffen daarmee een vermijdbaar risico vormen voor hart- en vaatziekten, hoewel het nodig is dat dit bevestigd wordt in andere grootschalige prospectieve cohortstudies. In de tussentijd zouden zoetstoffen geen gezond en veilig alternatief voor suiker zijn.

Wat zijn de sterke punten van de studie?

- Er deden veel deelnemers aan mee.
- De deelnemers zijn relatief langdurig gevolgd.
- Het eetpatroon is meerdere keren nagevraagd.
- Er is naar verschillende soorten producten met zoetstoffen erin gekeken, niet alleen naar light-drink.
- Er is gekeken naar de inname van verschillende soorten zoetstoffen.

Wat zijn de zwakke punten van de studie?

- Het navragen van het eetpatroon berustte op zelfrapportage. Dat zou ertoe hebben kunnen geleid dat deelnemers in de groep 'hoge inname' zijn ingedeeld terwijl ze daar eigenlijk niet in thuishoorde.
- Door de observationele opzet is het mogelijk dat bepaalde factoren de gevonden verbanden hebben verstoord. Daar is weliswaar voor een groot deel voor gecorrigeerd, maar dat er overige factoren van invloed zijn geweest is niet uit te sluiten.
- Door de observationele opzet is omgekeerde causaliteit niet uit te sluiten. Dat betekent dat deelnemers met gezondheidsproblemen en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten zoetstoffen (op advies) zijn gaan gebruiken om het risico daarop te

verminderen. Diabetes type 2 is bijvoorbeeld een bekende risicofactor voor hart- en vaatziekten en personen met diabetes type 2 krijgen vaak het advies op suiker te vervangen door zoetstoffen. In de Voedingsrichtlijn diabetes van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) staat bijvoorbeeld [4]:

"Dranken die gezoet zijn met intensieve zoetstoffen hebben de voorkeur boven suikerhoudende dranken omdat intensieve zoetstoffen de energie-inname beperken als ze in de plaats van suikers of extensieve zoetstoffen worden gebruikt"

Wat laten andere studies zien?

Deze studie was bijzonder omdat er gekeken is naar de inname van zoetstoffen afkomstig van verschillende soorten voedingsmiddelen. Meestal is er namelijk alleen gekeken naar de inname van zoetstoffen afkomstig van light drank, wat de belangrijkste bron is. In deze Franse studie was 52,5% van alle zoetstoffen afkomstig van light dranken zonder toegevoegde suikers.

In verschillende meta-analyses is gekeken naar het risico van zoetstoffen (meestal light drank) op hart- en vaatziekten (observatieve studies) en op risicofactoren voor hart- en vaatziekten zoals lichaamsgewicht en bloeddruk (gerandomiseerde interventiestudies). Hieronder de resultaten van de meest recente meta-analyses.

Wat is een systematische review en een meta-analyse?

Vaak zijn er meerdere vergelijkbare studies over een onderwerp gepubliceerd. De resultaten kunnen hetzelfde zijn, maar ze kunnen ook van elkaar verschillen. Om een juist beeld te krijgen van de stand van zaken op dat moment is het belangrijk om te weten welke studies er allemaal zijn gepubliceerd en wat de resultaten zijn. Om dat zo nauwkeurig mogelijk te doen wordt er vaak gestructureerd in de wetenschappelijke literatuur gezocht met inclusie- en exclusiecriteria. Het resultaat kan gepubliceerd worden in een zogenaamde systematische review.

Als aanvulling op een systematische review kunnen de resultaten van vergelijkbare studies statistisch worden samengevoegd tot één resultaat. Dit vergroot de bewijskracht omdat het aantal deelnemers dan toeneemt. Een dergelijke samenvoeging van resultaten heet een meta-analyse. Niet iedere studie weegt hierbij even zwaar mee. Een goede studie weegt zwaarder mee dan een minder goede studie. De betrouwbaarheid van de resultaten uit een meta-analyse is echter wel afhankelijk van de kwaliteit van de afzonderlijke studies die daarin zijn meegenomen.

Meta-analyses met prospectieve observationele studies

De 'World Health Organisation' (WHO) heeft in 2022 een uitgebreid rapport uitgebracht met meta-analyses over de gezondheidseffecten van zoetstoffen [5]. In meta-analyses met prospectieve cohortstudies wordt gevonden dat een hoge consumptie van light drank het risico verhoogde op (sterfte aan) hart- en vaatziekten en beroerte, maar niet op coronaire hartziekten. Een later gepubliceerde meta-analyse uit 2022 vindt een verhoogd risico op sterfte aan hart- en vaatziekten en beroerte, maar niet op hart- en vaatziekten en coronaire hartziekten [6].

In een meta-analyse uit 2022 is berekend dat het vervangen van suikerhoudende dranken door light-dranken het risico op coronaire hartziekten en sterfte (aan hart- en vaatziekten) verlaagde [7].

Meta-analyses met gerandomiseerde interventiestudies

De WHO heeft in 2022 ook meta-analyses uitgevoerd met gecontroleerde interventiestudies waarin gekeken is naar het effect van de consumptie van light-drank op risicofactoren voor hart- en vaatziekten [5]. Dergelijke studies zeggen meer over een oorzakelijk verband dan observationele studies. In die meta-analyses worden gunstige effecten gevonden van light drank op lichaamsgewicht, BMI en energie-inname, neutrale effecten op middelomtrek, glucose, insuline, ontstekingsmarkers, bloeddruk, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden en een licht ongunstig effect op de verhouding totaal cholesterol/HDL-cholesterol.

In een meta-analyse uit 2022 is gevonden dat het vervangen van suikerhoudende dranken door light-dranken verschillende risicofactoren voor hart- en vaatziekten verlaagde (lichaamsgewicht, BMI, vetpercentage, levervet), zonder nadelige effecten [8].

Wat betekent het concreet voor het gebruik van zoetstoffen in de praktijk?

Inclusief deze studie is het totaal aan bewijs dat zoetstoffen het risico op hart- en vaatziekten zouden verhogen niet sterk genoeg om de huidige aanbevelingen aan te passen. Duidelijk is dat het vervangen van suikerhoudende drank door light drank het risico op hart- en vaatziekten verlaagt.

Overige opmerkingen

- De inname van zoetstoffen was in het gehele cohort en ook bij deelnemers met de hoogste inname erg laag. In een Belgische studie wordt een gemiddelde inname gevonden van ca. 135 mg/dag voor iemand van 70 kg [9]. In deze Franse studie was de gemiddeld inname 16 mg/dag en 78 mg/dag bij de deelnemers met de hoogste inname.
- De inname van zoetstoffen van deelnemers met een hoge inname was 10x hoger dan van deelnemers met een lage inname (77,7 versus 7,5 mg/dag). Desondanks is er geen verschil gevonden in het risico op hart- en vaatziekten. De auteurs geven in een reactie aan dat dit kan komen door het bereiken van een plafond waarboven zoetstoffen het risico niet meer verder verhogen [10], maar dan zou dat plafond bijzonder laag liggen wat onwaarschijnlijk is.

Referenties

1. Debras C, Chazelas E, Sellem L, Porcher R, Druesne-Pecollo N, Essedik Y, Szabo de Edelenyi F, Agaësse C, De Sa A, Lutchia R, Fezeu LK, Julia C, Kesse-Guyot E, Allès B, Galan P, Hercberg S, Deschasaux-Tanguy M, Huybrechts I, Srouf B, Touvier. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *BMJ* 2022;378:e071204.
2. Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015.
3. <https://www.wateetnederland.nl/onderwerpen/suiker>
4. NDF Voedingsrichtlijn Diabetes. Nederlandse Diabetes Federatie, Amersfoort, november 2020, Versie 1.0.
5. Rios-Leyvraz M, Montez J. Health effects of the use of non-sugar sweeteners: a systematic review and meta-analysis. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Yang B, Glenn AJ, Liu Q, Madsen T, Allison MA, Shikany JM, Manson JE, Chan KHK, Wu WC, Li J, Liu S, Lo K. Added Sugar, Sugar-Sweetened Beverages, and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Cardiovascular Disease: Findings from the Women's

- Health Initiative and a Network Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients*. 2022 Oct 11;14(20):4226.
7. Lee JJ, Khan TA, McGlynn N, Malik VS, Hill JO, Leiter LA, Jeppesen PB, Rahelić D, Kahleová H, Salas-Salvadó J, Kendall CWC, Sievenpiper JL. Relation of Change or Substitution of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages With Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2022 Aug 1;45(8):1917-1930.
 8. McGlynn ND, Khan TA, Wang L, Zhang R, Chiavaroli L, Au-Yeung F, Lee JJ, Noronha JC, Comelli EM, Blanco Mejia S, Ahmed A, Malik VS, Hill JO, Leiter LA, Agarwal A, Jeppesen PB, Rahelic D, Kahleová H, Salas-Salvadó J, Kendall CWC, Sievenpiper JL. Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3):e222092.
 9. Huvaere, K., et al., Dietary Intake of Artificial Sweeteners by the Belgian Population. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*, 2011. 29: p. 54-65.
 10. <https://www.bmj.com/content/378/bmj-2022-071204/rapid-responses>