

## Vraag

### Verhogen licht dranken het risico op boezemfibrilleren?

#### Studie

Sun Y, Yu B, Yu Y, Wang B, Tan X et al. Sweetened Beverages, Genetic Susceptibility, and Incident Atrial Fibrillation: A Prospective Cohort Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2024 Mar 5:e012145.

## Antwoord

#### Wat is de aanleiding en hoofdvraag van de onderzoekers?

Boezemfibrilleren (**zie blauwe kader**) is een toenemend probleem. In de totale populatie heeft 1,4% er last van, oplopend van < 0,1% in de leeftijd 25-45 jaar tot bijna 16% bij  $\geq 85$  jaar en ruim de helft is  $\geq 75$  jaar [1]. Vroeger werd gedacht dat cafeïne het risico op boezemfibrilleren verhoogde, maar dat lijkt niet zo te zijn [2]. Een hoge inname lijkt er eerder tegen te beschermen. Overmatige alcoholconsumptie verhoogd het risico wel [3]. Minder duidelijk is wat het risico is van het drinken van suikerhoudende drank, light drank en puur fruitsap en of genetische factoren hierbij een rol spelen. Chinese onderzoekers hebben dit daarom onderzocht in een groot cohort in het Verenigd Koninkrijk.

#### Welke onderzoeksmethode is gebruikt?

De onderzoekers hebben gebruik gemaakt van deelnemers ( $n=201.856$ ) uit de UK Biobank. Dit is een grote groep volwassenen (37-73 jaar) uit het Verenigd Koninkrijk die tussen 2006 en 2020 gerecruteerd zijn en verschillende jaren zijn gevolgd (prospectief cohort). Het is dus een prospectieve studie. In die periode zijn bij de deelnemers verschillende vragenlijsten afgenomen over de voeding, leefstijl en de medische geschiedenis. Tevens is er bloed afgenomen om de genetische aanleg voor boezemfibrilleren in kaart te brengen. Dit werd gebaseerd op de '*polygenetisch risicoscore*', een optelsom van verschillende (kleine) genetische varianten die het risico op boezemfibrilleren beïnvloeden. De deelnemers ( $n=144.864$ ) werden zo in vier groepen gedeeld (1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> en 4<sup>e</sup> risico-kwartiel).

Aan de deelnemers werd met een vijftal online 24-uur voedingsnavragen (tussen 2009 en 2012) gevraagd hoeveel en hoe vaak ze dronken van (exclusief koffie, thee en melk):

- Suikerhoudende drank
- Light drank
- Puur fruit sap

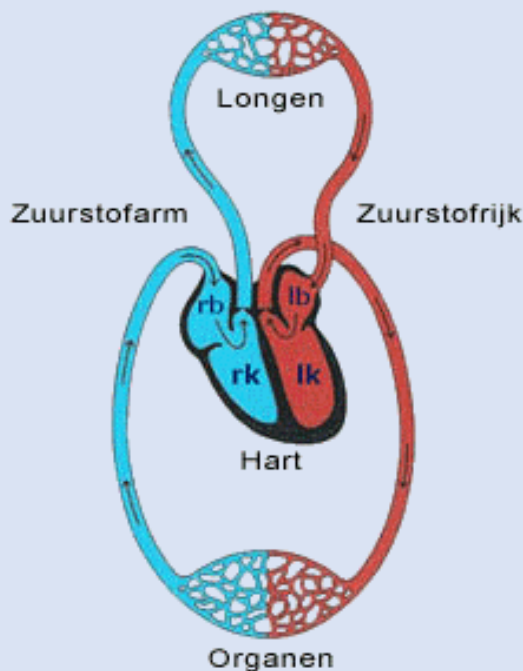
De gemiddelde wekelijkse consumptie is berekend door het gemiddelde van  $\geq 2$  ingevulde 24-uur voedingsnavragen te nemen en dat te vermenigvuldigen met zeven (dagen). Wanneer maar één 24-uurs voedingsnavraag was ingevuld werd de betreffende deelnemer niet meegenomen. Het innameniveau van de drie soorten dranken is in vier categorieën ingedeeld:

- 0 liter per week
- $\leq 1$  liter per week
- 1-2 liter per week
- $> 2$  liter per week

Als uitkomst is er gekeken naar het optreden van boezemfibrilleren. Die informatie is gekregen via de eerstelijnszorg, ziekenhuisopname en overlijdensregistraties. Vervolgens is met die informatie gekeken of er een associatie is tussen de consumptie van suikerhoudende drank, light drank en puur fruitsap en het risico op boezemfibrilleren. Hierbij is gecorrigeerd voor verschillende versturende factoren (confounders), waaronder leeftijd, geslacht, etniciteit, opleidingsniveau, mate van lichaamsbeweging, slaapduur, BMI, bloedlipiden, diabetes type 2 en hart- en vaatziekten en de consumptie van groente, fruit, rood vlees, bewerkt vlees en koffie.

## Wat is boezemfibrilleren?

Ons hart bestaat uit twee kamers en twee boezems. Het zuurstofarme bloed stroomt de rechterboezem binnen. Vanuit de rechterboezem gaat het bloed naar de rechterkamer, waar het naar de longen wordt gepompt. In de longen wordt het bloed met zuurstof verrijkt waarna het weer terug naar het hart gaat en de linkerboezem instroomt. Vanuit de linkerboezem gaat het bloed naar de linkerkamer, waar het zuurstofrijke bloed het hele lichaam rond wordt gepompt. Vervolgens stroomt het zuurstofarme geworden bloed de rechterboezem weer binnen en begint de hartpomp weer opnieuw (**zie figuur 1**). Het hartritme wordt aangegeven met elektrische prikkels uit de sinusknoop, die zich bovenin de rechterboezem bevindt.



**Figuur 1:** De grote bloedsomloop. rb: rechterboezem, rk: rechterkamer, lb: linkerboezem, lk: linkerkamer. Bron: Wikimedia Commons, Melvin95.

Bij boezemfibrilleren (atriumfibrilleren) is de hartslag onregelmatig omdat er op verschillende plekken in de boezems elektrische prikkels ontstaan. Het is een hartritmestoornis die op zichzelf niet gevaarlijk is maar wel om behandeling vraagt om de vorming van bloedstolsel en achteruitgang van de pompwerking van het hart te voorkomen. Oorzaken kunnen divers zijn waaronder een hoge bloeddruk, diabetes type 2, obesitas, hartproblemen, obstructieve slaapapneu, een te snel werkende schildklier, (long)ontsteking, overmatig alcoholgebruik, roken en genetische factoren.

## Wat is de bewijskracht van de gekozen onderzoeksmethode?

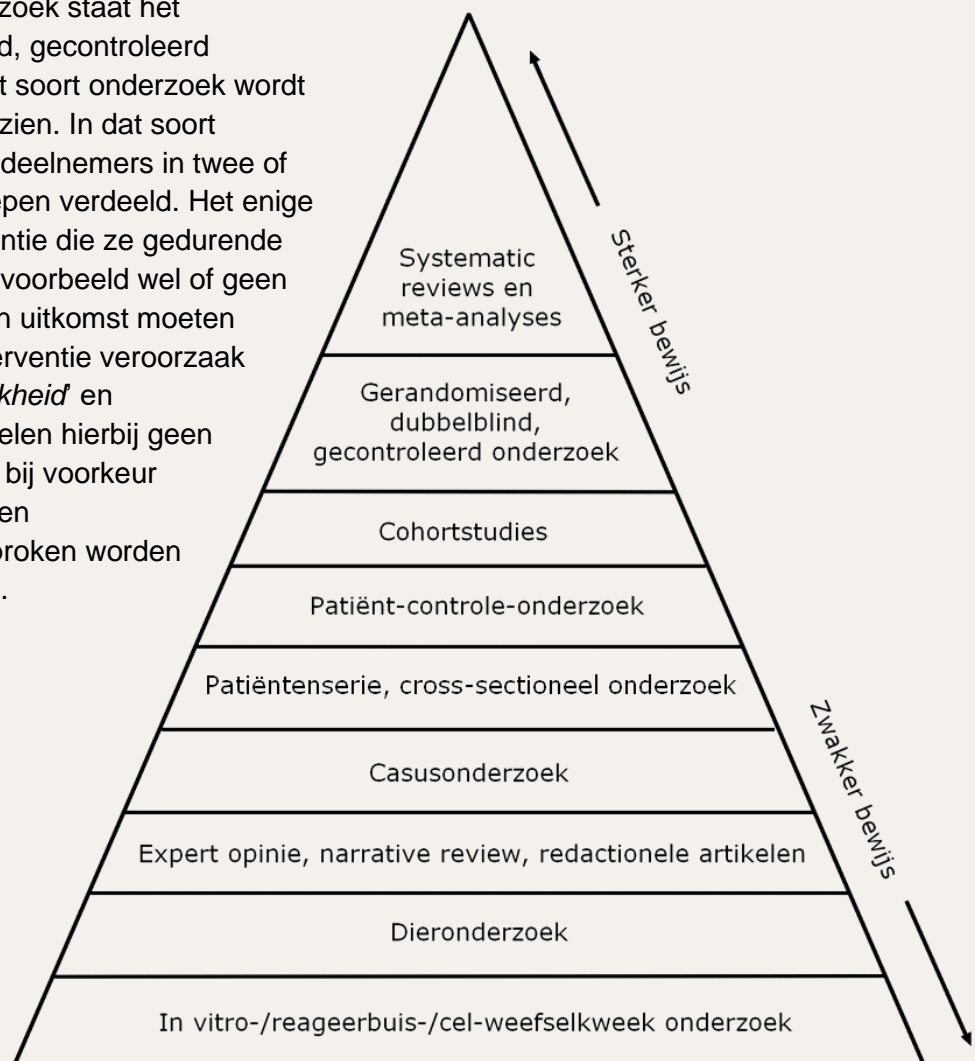
Als onderzoeksmethode is er gekozen voor een cohortonderzoek. Hier worden deelnemers in de tijd gevolgd (een prospectief cohort) zonder dat ze opgedragen worden iets aan hun voeding en leefstijl te veranderen. Met een dergelijke observationele studie kunnen associaties naar voren komen, maar kan niet gesproken worden van een oorzakelijk verband. Het is namelijk niet uit te sluiten dat 'omgekeerde oorzakelijkheid' en 'resterende verstoringen' de resultaten hebben beïnvloed (**zie blauwe kader**). De bewijskracht is daarom beperkt (**zie figuur 2**).

### Wat zijn 'omgekeerde oorzakelijkheid' en 'resterende verstoringen'?

Bij 'omgekeerde oorzakelijkheid' (reverse causality) is de vermeende oorzaak niet de oorzaak maar het gevolg. In observationele studies wordt bijvoorbeeld vaak gevonden dat de deelnemers die de meeste zoetstoffen gebruiken het grootste risico hebben op het krijgen van obesitas, hart- en vaatziekten en diabetes type 2. Dat die relatie gevonden wordt kan niet ontkend worden, maar we weten dat mensen die al te zwaar zijn en die al diabetes type 2 hebben producten met zoetstoffen gaan gebruiken, juist om daar vanaf te komen. Wanneer daar sprake van is spreken we van 'omgekeerde oorzakelijkheid'.

Bij observationele studies kunnen verschillende factoren de uitkomst verstoren. Deelnemers die het meeste vlees eten kunnen bijvoorbeeld ook het meeste roken. Verhoogt roken dan het risico op longkanker of het eten van vlees? Andere bekende verstorende factoren kunnen zijn BMI, lichamelijke activiteit, gezondheidsstatus, etc. Veel van die relaties zijn bekend en daar kan dan statistisch voor gecorrigeerd worden. Er zullen echter altijd wel verstorende factoren (confounders) overblijven die niet bekend zijn en waar dus niet voor gecorrigeerd kan worden.

Tegenover een cohortonderzoek staat het gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek (zie figuur 2). Dit soort onderzoek wordt als de gouden standaard gezien. In dat soort onderzoek wordt een groep deelnemers in twee of meerdere vergelijkbare groepen verdeeld. Het enige wat verschilt is, is de interventie die ze gedurende een bepaalde tijd volgen (bijvoorbeeld wel of geen light drank). De verschillen in uitkomst moeten dan door de betreffende interventie veroorzaakt zijn. Omgekeerde oorzakelijkheid en 'resterende verstoringen' spelen hierbij geen rol. Mits goed uitgevoerd en bij voorkeur wanneer de resultaten worden gereproduceerd kan er gesproken worden van een oorzakelijk verband.



**Figuur 2:** Piramide van bewijskracht.

## Welke resultaten zijn er gevonden?

- Deelnemers die aangaven meer dan 2 liter light drank per week te drinken:
  - waren jonger (53,2 versus 56,4 jaar)
  - waren vaker vrouw (59,2 versus 54,6%)
  - hadden minder vaak een HBO/universiteit-opleiding (63,6 versus 56,3%)
  - hadden een hogere BMI (29,6 versus 26,5 kg/m<sup>2</sup>)
  - hadden vaker diabetes type 2 (9,2 versus 3,2%)
  - dronken meer alcohol (178,9 versus 149,0 gram/week)
  - gebruikten vaker cholesterolverlagende medicatie (18,7 versus 14,2%)
  - gebruikten vaker bloeddrukverlagende medicatie (22,7 versus 17,0%)
- dan de deelnemers die aangaven geen light drank te drinken.
- Gedurende een mediane follow-up van 9,9 jaar zijn er 9.362 gevallen van boezemfibrilleren gedocumenteerd.
- Van het totaal aantal deelnemers gaf 79,4% aan geen light drank te gebruiken en slechts 5,5% gaf aan meer dan 2 liter light drank per week te gebruiken.
- De consumptie van ≤1 tot 2 liter light drank per week was niet geassocieerd met een verhoogd risico op boezemfibrilleren vergeleken met deelnemers die geen light drank dronken.
- De consumptie van meer dan 2 suikerhoudende drank per week was geassocieerd met een 10% verhoogd risico op boezemfibrilleren vergeleken met deelnemers die geen suikerhoudende drank consumeerden.
- De consumptie van meer dan 2 liter light drank per week was geassocieerd met een 20% verhoogd risico op boezemfibrilleren vergeleken met deelnemers die geen light drank consumeerden.
- De consumptie van ≤1 liter puur fruitsap was geassocieerd met een 8% verlaagd risico op boezemfibrilleren vergeleken met deelnemers die geen puur fruitsap drank consumeerden.

Soort drank	0 liter/dag	≤1 liter/dag	1-2 liter/dag	>2 liter/dag
Suikerhoudende drank	Referentie	↔	↔	↑ 10%
Light drank	Referentie	↔	↔	↑ 20%
Puur fruitsap	Referentie	↓ 8%	↔	↔

**Tabel 1:** Associaties tussen de consumptie van de verschillende soorten dranken en het risico op boezemfibrilleren.

- Er werden geen significante interacties gevonden tussen de consumptie van de drie soorten dranken en de genetische aanleg voor boezemfibrilleren.

## Wat zijn de conclusies van de onderzoekers?

De onderzoekers geven aan dat deze studie niet aantoont dat suikerhoudende drank, light drank en puur fruitsap het risico op boezemfibrilleren beïnvloedt. Eerder dat de consumptie van suikerhoudende drank en light drank (>2 liter/week) het risico op boezemfibrilleren kan voorspellen naast de traditionele risicofactoren.

### **Wat zijn de sterke punten van de studie?**

- De studie bestond uit een groot aantal deelnemers die langdurig gevolgd zijn.
- De voeding is meerdere keren, redelijk uitvoerig nagevraagd.
- Er is voor verschillende cofounders gecorrigeerd.
- De genetische aanleg voor boezemfibrilleren is meegenomen.

### **Wat zijn de zwakke punten van de studie?**

- Door de observationele opzet kan niet gesproken worden van een oorzakelijk verband.
- De voedingsinname was gebaseerd op zelfrapportage wat vatbaar is voor fouten.
- Veranderingen van de consumptie over de langere termijn konden niet worden meegenomen. De 24-uurs voedingsnavragen zijn relatief kort na elkaar afgenomen (2009-2012).
- Slechts een klein deel van de deelnemers (5,5%) dronk meer dan 2 liter light-drank.
- Er is niet gekeken in welke mate de suikerhoudende dranken en light dranken cafeïne bevatten.
- Van de oorspronkelijke 502.414 deelnemers aan de UK Biobank zijn er 291.459 niet meegenomen omdat hun 24-uur voedingsnavragen onvolledig waren.
- Omgekeerde oorzakelijkheid sluiten de onderzoekers niet uit.
- De UK Biobank bestaat uit een relatief gezonde populatie van overwegend blanke Britten. De resultaten kunnen daardoor niet naar andere populaties toe vertaald worden.

### **Wat laten andere studies zien?**

Dit is de eerste serieuze studie waarin gekeken is naar de consumptie van light drank en het risico op boezemfibrilleren.

In 2009 is wel een casusverslag (casusonderzoek) verschenen als een ingezonden brief door een dermatoloog. De bewijskracht daarvan is echter te laag om er waarde aan te hechten (**zie figuur 2**). In dat casusverslag wordt een 57-jarige arts beschreven met boezemfibrilleren [4]. Als behandeling kreeg hij een bètablokker voorgeschreven die zijn hartritme verlaagde. In de tussentijd schrapte hij ook alle mononatriumglutamaat (MSG) en kunstmatige zoetstoffen uit zijn voeding, waarna zijn hartslag weer regelmatig werd. Daarna nam hij op drie verschillende dagen Chinees eten (met MSG), drie glazen Crystal light (met aspartaam) of een zak met beef jerkies (met MSG). In alle keren kwam de onregelmatige hartslag binnen enkele uren weer terug.

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

Deze studie geeft geen aanleiding om het advies over light drank te veranderen. Daarvoor is de bewijskracht te laag.

### **Opmerking**

Een biologisch mechanisme dat het verhoogde risico van light drank op boezemfibrilleren zou kunnen verklaren ontbreekt. Dat maakt een oorzakelijk verband minder waarschijnlijk.

### **Referenties**

1. NHG-Standaard Atriumfibrilleren (M79). Versie 5.0, oktober 2023.
2. Abdelfattah R, Kamran H, Lazar J, Kassotis J. Does Caffeine Consumption Increase the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation? *Cardiology*. 2018;140(2):106-114.
3. Leszto K, Frąk W, Kurciński S, Sinkowska J, Skwira S, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Associations of Dietary and Lifestyle Components with Atrial Fibrillation. *Nutrients*. 2024 Feb 5;16(3):456.
4. Burkhart CG. 'Lone' atrial fibrillation precipitated by monosodium glutamate and aspartame. *Int J Cardiol*. 2009;137:307–308.