

## Onderbouwde beschouwing van de WHO-richtlijn zoetstoffen

Op 15 mei 2023 heeft de *'World Health Organisation'* (WHO) een nieuwe richtlijn uitgebracht over het gebruik van zoetstoffen (*Use of non-sugar sweeteners*) [1]. Daarin wordt de voorwaardelijke aanbeveling gedaan om geen zoetstoffen te gebruiken voor gewichtsbeheersing en het verminderen van het risico op chronische ziekten. Het is niet zo dat het gebruik van zoetstoffen wordt afgeraden omdat ze onveilig zouden zijn. De aanbeveling is voorwaardelijk omdat het bewijs onzeker is. Het is bijvoorbeeld gebaseerd op resultaten van observationele studies. Hieronder volgt een samenvatting van de WHO-richtlijn, gevolgd door een kritische beschouwing ervan.

### De WHO richtlijn *'Use of non-sugarsweeteners'*

De nieuwe richtlijn heeft als doel om beleidsmakers, programmamanagers, wetenschappers, docenten, gezondheidsprofessionals en andere belanghebbenden te ondersteunen bij het gebruik van zoetstoffen om:

- a) De inname van vrije suikers te verminderen.
- b) Gezonde voeding te stimuleren.
- c) Ongezonde gewichtstoename en aan voeding gerelateerde chronische ziekten te voorkomen.

Het bewijs waar de richtlijn op gebaseerd is komt van een systematisch review met meta-analyse die de WHO in 2022 heeft gepubliceerd [2]. Daarin is onderscheid gemaakt tussen volwassenen en kinderen en tussen resultaten die afkomstig zijn van gerandomiseerde, gecontroleerde interventiestudies (RCT's) en observationele studies. Polyolen (suikeralcoholen) zoals xylitol en erythritol vallen in de WHO-richtlijn niet onder de zoetstoffen.

#### Wat zijn toegevoegde en vrije suikers?

Naast de suikers die van nature in onze voeding zitten wordt er onderscheid gemaakt in *'toegevoegde suikers'* en *'vrije suikers'*.

Toegevoegde suikers zijn suikers (mono- en disachariden) die tijdens de bereiding van voedingsmiddelen, zowel door de producent, als door mensen thuis of in de horeca, worden toegevoegd. Voorbeelden daarvan zijn sucrose, dextrose, glucose-fructosesiroop en honing. Vrije suikers zijn alle toegevoegde suikers plus suikers die van nature aanwezig zijn in vruchtensappen en geconcentreerd vruchtensap. Niet alcoholische dranken zijn met 31,9% de belangrijkste bron van vrije suikers [3].

Suikers die van nature in voeding aanwezig zijn zoals lactose (in melk) en fructose (in fruit) vallen niet onder toegevoegde of vrije suikers.

## Resultaten

In de meta-analyses werd geen bewijs gevonden voor een gunstig effect van zoetstoffen op het lichaamsgewicht op lange termijn bij zowel volwassenen als kinderen. Wel werd er bij volwassenen een verhoogd risico op diabetes type 2, hart- en vaatziekten en sterfte gevonden. Beperkt bewijs laat aanwijzingen zien voor een verhoogd risico op vroeggeboorte wanneer zoetstoffen tijdens de zwangerschap werden gebruikt. Hierna een toelichting (**zie ook tabellen 1 en 2**).

*"WHO suggests that non-sugar sweeteners not be used as a means of achieving weight control or reducing the risk of noncommunicable diseases (conditional recommendation)."*

### Volwassenen – onderzoek: RCT's

- Het gebruik van zoetstoffen leidde tot een verminderde suiker- en energie-inname en een lager lichaamsgewicht en een lagere BMI op de korte termijn. Een klein aantal studies die 6-18 maanden duurden vonden geen effect op het lichaamsgewicht, maar de resultaten zijn moeilijk te interpreteren vanwege de verschillen waarin de studies zijn uitgevoerd en waarop de resultaten zijn gerapporteerd.
- Wanneer het gebruik van zoetstoffen direct werd vergeleken met vrije suikers, leidde zoetstoffen tot een lager lichaamsgewicht en een lagere BMI. Vergeleken met water of niets/placebo werden er geen effecten op lichaamsgewicht en BMI gevonden.

### Volwassenen – onderzoek: observationeel

- Een hogere inname van zoetstoffen was geassocieerd met een hogere BMI en een verhoogd risico op obesitas.
- Een hogere inname van zoetstoffen was geassocieerd met een verhoogd risico op diabetes type 2, (sterfte aan) hart- en vaatziekten en coronaire hartziekten. Zoetstoffen waren niet geassocieerd met een verhoogd risico op kanker en sterfte.
- Het gebruik van zoetstoffen (met name sacharine) was geassocieerd met een verhoogd risico op blaaskanker. Dit was echter gebaseerd op case-controlstudies.

### Kinderen – onderzoek: RCT

- Eén RCT rapporteerde een vermindering van het lichaamsgewicht, de middelomtrek en de vetmassa wanneer zoetstoffen werden vervangen door vrije suikers.

### Kinderen – onderzoek: observationeel

- Studies laten geen associaties zien tussen het gebruik van zoetstoffen en een vermindering van de vetmassa. Alle andere studies laten geen associaties zien tussen het gebruik van zoetstoffen en de betreffende gezondheidsuitkomst.

### Zwangere vrouwen - observationeel

- Een hogere inname van zoetstoffen was geassocieerd met een verhoogd risico op vroeggeboorte. Dit is echter maar op drie studies gebaseerd. Associaties met geboortegewicht en gewicht na de geboorte waren inconsistent. Enkele afzonderlijke studies vinden een verhoogd risico astma, allergie en een verminderde cognitieve functie, maar het bewijs werd als erg laag beoordeeld.

Uitkomsten bij volwassenen	Risico	
	Observationeel	RCT
Lichaamsgewicht (kg)	↔	-0,71
<i>Bij overgewicht/obesitas</i>		-0,97
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	+0,14	↔
Obesitas (%)	+76	
Diabetes type 2 (%)		
<i>Light-dranken</i>	+23	
<i>Tafelzoetstof</i>	+34	
Nuchtere glucose (mmol/l)		↔
Nuchtere insuline (µmol/l)		↔
HbA1c (%)		↔
HOMA-IR		↔
Nuchtere glucose ≥5,6 mmol/l (%)	+21	
Sterfte overall (%)	+12	
Sterfte aan hart- en vaatziekten (%)	+19	
Sterfte aan kanker (%)	↔	
Hart- en vaatziekten (%)	+32	
Coronaire hartziekten (%)	↔	
Beroerte (%)	+19	
Hypertensie (%)	+13	
Systolische bloeddruk (mmHg)		↔
Diastolische bloeddruk (mmHg)		↔
LDL-cholesterol (mmol/l)		↔
Kanker overall (%)	↔	
Blaaskanker (%)	+31*	
Chronische nierziekten (%)	↔	
Vroeggeboorte (%)	+25	
Energie-inname (kcal/dag)		-136
Suiker-inname (g/dag)		-38

**Tabel 1:** Samenvatting van de resultaten van meta-analyses met observationele en gerandomiseerde, gecontroleerde interventiestudies (RCT's) waarin een hoge inname is vergeleken met een lage inname bij volwassenen. ↔ = geen significant verschil; \* = gebaseerd op zwakkere case-control studies.

Uitkomsten bij kinderen	Risico	
	Observationeel	RCT's
Lichaamsgewicht (kg)	↔	-1,01
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	↔	
BMI z-score	↔	↔
Middelomtrek (cm)		-0,66
Vetmasa (kg)	↔	-0,57
Vetpercentage (%)	↔	-1,07
Overgewicht (%)	+25	

**Tabel 2:** Samenvatting van de resultaten van meta-analyses met observationele en gerandomiseerde, gecontroleerde interventiestudies (RCT's) en observationele studies waarin een hoge inname is vergeleken met een lage inname bij kinderen. ↔ = geen significant verschil; BMI z-score = gecorrigeerde BMI voor geslacht en leeftijd.

## Kritische beschouwing van de WHO-richtlijn

De WHO is een gespecialiseerde organisatie van de Verenigde Naties die tot doel om de gezondheid van de wereldbevolking te verbeteren. Dat doet het onder andere door voedingsrichtlijnen zoals deze op te stellen. Aan de ene kant is er de meta-analyse waar de richtlijn op gebaseerd is en aan de andere kant is er de richtlijn zelf die de resultaten van de meta-analyse naar een aanbeveling vertaalt. Met de meta-analyse is weinig mis. De resultaten zijn ook niet nieuw. In 2014 werd in een meta-analyse ook gevonden dat observationele studies een toename van de BMI vinden, maar RCT's een afname van het lichaamsgewicht [4]. En in 2015 vond een meta-analyse met observationele studies dat light-drank het risico op diabetes type 2 verhoogde [5]. Nieuw aan de richtlijn is de interpretatie en de weging van de resultaten. Daar is wel een aantal kanttekeningen bij te plaatsen, waaronder:

1. Het is een voorwaardelijke aanbeveling voor beleidsmakers
2. Niet uitvoerbaar en potentieel nadelig in de praktijk
3. Een lagere inname van vrije suikers en calorieën is gunstig
4. Studies met de hoogste bewijskracht worden genegeerd
5. Observationele studies met minder kans op verstoringen laten geen gezondheidsrisico's zien
6. Zoetstoffen zijn niet altijd met suiker vergeleken, maar ook met water
7. Gewichtsverlies op korte termijn is gunstig
8. Er zijn aanwijzingen voor gewichtsverlies op lange termijn
9. De richtlijn geldt niet voor mensen met diabetes type 1 en 2
10. Andere adviesorganen en auteurs van meta-analyses hebben andere aanbeveling/conclusie

### 1. Het is een voorwaardelijke aanbeveling voor beleidsmakers

Belangrijk om te beseffen is dat deze nieuwe richtlijn bedoeld is om beleidsmakers, programmamanagers, wetenschappers, docenten, gezondheidsprofessionals en andere belanghebbenden in verschillende landen over het gebruik van zoetstoffen te adviseren. Zij zijn de doelgroep en niet de consument. In Nederland is het het Voedingscentrum die de consument over zoetstoffen adviseert.

De WHO geeft ook aan dat de aanbeveling voorwaardelijk is (conditional recommendation). Een dergelijke conservatieve aanbeveling wordt gegeven wanneer men er minder zeker van is dat de gewenste gevolgen van het implementeren van de aanbeveling opwegen tegen de ongewenste gevolgen of waarvan de verwachte netto voordelen zeer klein zijn. Daarom kan een inhoudelijke discussie tussen beleidsmakers nodig zijn voordat een voorwaardelijke aanbeveling als beleid kan worden ingevoerd. In Nederland is het dus aan de Gezondheidsraad of het Voedingscentrum om deze aanbeveling wel of niet over te nemen. Het Voedingscentrum geeft op hun website aan dat zoetstoffen een goed alternatief kunnen zijn voor suikerhoudende producten.

### 2. Niet uitvoerbaar en potentieel nadelig in de praktijk

Zoetstoffen zijn niet essentieel. In de ideale situatie zouden mensen voedingsmiddelen en dranken met vrije suikers zoveel mogelijk laten staan. Tegenwoordig zijn echter overal lekkere voedingsmiddelen verkrijgbaar voor een lage prijs en vaak met vrije suikers. Een te hoge inname van die vrije suikers is geassocieerd met gezondheidsproblemen, waaronder obesitas. Om die redenen heeft de WHO in 2015 de aanbeveling gedaan om minder dan 10% van de calorie-inname (en bij voorkeur minder dan 5%) uit vrije suikers te laten bestaan [6]. Volgens de WHO kan dat ook zonder het gebruik van zoetstoffen [1].

Dat klopt, maar dat vraagt van veel mensen een behoorlijke gedragsverandering en we weten dat veel mensen dat op lange termijn niet volhouden (als ze er al aan beginnen). Het blijkt bijvoorbeeld lastig voor mensen die (zeer) regelmatig suikerhoudende drank drinken, om over te stappen op het uitsluitend het drinken van water, thee of koffie. Light dranken kunnen dan een goed alternatief zijn waar geen gedragsverandering voor nodig is.

Volgens de WHO is het waarschijnlijk wel haalbaar om de aanbeveling in de praktijk toe te passen. Bijvoorbeeld met gedragstherapie, prijsmaatregelen, regels voor de marketing van voedingsmiddelen en herformulering van de samenstelling van bestaande voedingsmiddelen. Tot nu toe is dat echter meer theorie dan praktijk en zijn de stappen die gemaakt worden te klein. In een WHO rapport uit 2022 wordt bijvoorbeeld aangegeven dat marketing voor voedingsmiddelen wijdverbreid is en ondanks de inspanningen niet afneemt [7]. Het gaat dan met name om voedingsmiddelen die bijdragen aan een ongezond eetpatroon, met op nummer één suikerhoudende dranken, gevolgd door chocolade en suikergoed.

### 3. Een lagere inname van vrije suikers en calorieën

Een doel van de richtlijn is een afname van de inname van vrije suikers en het voorkomen van een ongezonde gewichtstoename. De meta-analyse waarop de richtlijn gebaseerd is laat zien dat het gebruik van zoetstoffen de suiker-inname verlaagt. Tevens neemt de calorie-inname af, wat een ongezonde gewichtstoename (in ieder geval op de korte termijn) helpt voorkomen.

### 4. Studies met de hoogste bewijskracht worden genegeerd

Niet iedere studie heeft evenveel bewijskracht. Een RCT (gerandomiseerde, gecontroleerde interventiestudies) wordt gezien als de gouden standaard waarin een oorzakelijk verband aangetoond kan worden. In een RCT worden deelnemers willekeurig in twee of meerdere groepen verdeeld en krijgen ze verschillende interventies (of geen) toegewezen. Eén groep drinkt bijvoorbeeld gedurende 3 maanden suikerhoudende frisdrank en een andere groep drinkt in plaats daarvan light drank. Wanneer de groepen groot genoeg zijn verdwijnen door 'uitmiddeling' de verschillen tussen de deelnemers waardoor ze, op de interventie na, vergelijkbaar zijn. Wanneer dan na 3 maanden een verschil in lichaamsgewicht wordt gevonden, is het aannemelijk dat de interventie de oorzaak ervan is. Dit wordt versterkt wanneer andere RCT's vergelijkbare resultaten laten zien.

Nadelen van RCT's zijn dat ze kostbaar en moeilijk langdurig vol te houden zijn. Een effect op ziekten waarvan de ontwikkeling lang duurt (hart- en vaatziekten, diabetes type 2, kanker) is daardoor moeilijk te onderzoeken. Een alternatief is om grote groepen mensen langdurig te observeren en periodiek (voedings)vragenlijsten te laten invullen. Zo kun je achterhalen of deelnemers die aangeven de meeste zoetstof te gebruiken vaker diabetes type 2 hebben dan deelnemers die de minste zoetstof gebruiken. Dit is echter slechts een observatie. Een samenhang die niet oorzakelijk hoeft te zijn.

Dat begint al met het invullen van de vragenlijsten dat de deelnemers zelf moeten doen. We weten dat zelfrapportage vatbaar is voor (bewuste of onbewuste) fouten [8]. Verder kunnen mensen die voedingsmiddelen met zoetstof gebruiken denken dat ze gezond bezig zijn en daardoor ruimte hebben voor minder verantwoorde en calorierijke voedingsmiddelen. In werkelijkheid hoeft die ruimte er niet te zijn waardoor zelfs gewichtstoename kan optreden. Daarnaast spelen 'omgekeerde oorzakelijkheid' en 'resterende verstoringen' een rol bij observationele studies (zie **blauwe kader**). De WHO is echter van mening dat deze twee factoren niet de enige oorzaak zijn van de gevonden ongunstige resultaten en wellicht geen significante rol spelen in veel studies. Dat wordt gebaseerd op de inspanningen die door onderzoekers geleverd zijn om de kans daarop te verkleinen. Bij observationele studies is dat echter nooit volledig uit te sluiten.

### 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 meer risicofactoren voor obesitas, hart- en vaatziekten en diabetes type 2 hebben (**zie tabel 3**). 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’.

Eigenschappen deelnemers	Inname light drank	
	Laagste niveau	Hoogste niveau
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,5	29,8
18,5 - <25,0 kg/m <sup>2</sup> (%)	45,5	23,1
25,0 - <30 kg/m <sup>2</sup> (%)	34,3	35,5
≥ 30 kg/m <sup>2</sup> (%)	20,2	41,4
Lichamelijk actief (uur/week)		
>20	26,2	21,5
8,4 – 20	30,0	24,8
1,8 - <8,4	25,2	26,4
≤ 1,8	18,6	27,3
Rookt momenteel (%)	4,4	7,2
Heeft gerookt (%)	42,5	48,0
Gebruik van cholesterolverlagers (%)	13,7	16,8
Familiegeschiedenis diabetes type 2 (%)	28,0	33,8
Energie-inname (kcal/dag)	2.218	2.421

**Tabel 3:** Significante verschillen in eigenschappen tussen deelnemers (64.850 vrouwen) die weinig (geen tot <1 liter/maand) en veel (≥710 ml/dag) light drank dronken in een grote Amerikaanse observationele studie [9].

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.

In de WHO-richtlijn zijn alle verhoogde risico's gebaseerd op observationele studies met de bijbehorende beperkingen. Geen enkele meta-analyse met RCT's laat een ongunstig effect zien. Alleen neutrale tot gunstige effecten. Interessant is dat zowel RCT's als observationele studies naar het lichaamsgewicht hebben gekeken. RCT's laten duidelijk gewichtsverlies zien wanneer zoetstoffen wordt vergeleken met suiker. Dit wordt ondersteund door RCT's die ook een verminderde energie-inname laten zien. Desondanks lijkt de WHO meer naar verklaringen te zoeken waarom RCT's andere resultaten zien dan observationele studies, dan waarom observationele studies andere resultaten laten zien dan RCT's.

De auteurs van de meta-analyse geven ook aan dat de verhoogde gezondheidsrisico's uit observationele studies niet overtuigend zijn [2]:

*“There is suggestion of negative health effects with long-term use, but the evidence is ultimately inconclusive.”*

#### De overall bewijskracht is laag volgens de WHO

Niet iedere uitkomst waar de richtlijn op gebaseerd is heeft dezelfde bewijskracht. Overall wordt de bewijskracht als laag beoordeeld. Dat is gebaseerd op de observationele studies die individueel waarvan het bewijs als laag tot zeer laag zijn beoordeeld.

### **5. Observationele studies met minder kans op verstoringen laten geen gezondheidsrisico's zien**

De aanbeveling van de WHO is met name gebaseerd op resultaten uit meta-analyses met observationele studies. Daarin worden verhoogde gezondheidsrisico's gevonden. Voordelen van dergelijke studies zijn de lange studieduur en het groot aantal deelnemers dat meedoet. Nadelen zijn de aanwezigheid van 'omgekeerde oorzakelijkheid' en 'resterende verstoringen'. Onderzoekers van een meta-analyse uit 2022 met observationele studies hebben speciale maatregelen getroffen (statistische modellen van innameniveau) om de invloed daarvan te verkleinen [10]. Bijvoorbeeld door naar veranderingen van innameniveaus van zoetstoffen te kijken en niet naar alleen naar innameniveaus bij aanvang. In totaal zijn er veertien studies meegenomen (416.830 deelnemers) die minimaal één jaar duurden. Gemiddeld zijn de deelnemers ongeveer 17,5 jaar gevolgd (1-34 jaar). Als uitkomst is er gekeken naar veranderingen in BMI en het risico op metabool syndroom, diabetes type 2, hart- en vaatziekten en sterfte.

#### De resultaten

De resultaten zijn uitgesplitst naar wanneer de inname van light drank toeneemt (verandering) en wanneer light drank vervangen wordt door suikerhoudende drank of water (vervanging).

#### *Verandering van inname light drank*

Een toename van de inname van light drank met een blikje (330 ml) per dag was geassocieerd met minder toename van het gewicht en de middelomtrek per jaar (**zie tabel 4**). Een associatie met het risico op diabetes type 2 werd niet gevonden.

Uitkomst	Risico
Lichaamsgewicht (kg/jaar)	-0,01
Middelomtrek (cm/jaar)	-1,15
Diabetes type 2 (%)	↔

**Tabel 4:** Relatie tussen het verhogen van de inname van light drank met 330ml/dag en het risico op cardiometabole uitkomsten.

#### *Vervanging van light drank*

Het vervangen van suikerhoudende drank door light drank was geassocieerd met minder gewichtstoename per jaar (**zie tabel 5**). Ook verminderde het risico op obesitas, coronaire hartziekten, sterfte aan hart- en vaatziekten en sterfte totaal. Een associatie met de middelomtrek en het vetpercentage werd niet gevonden, evenals met het risico op beroerte en sterfte aan coronaire hartziekten. Het vervangen van light drank door water was niet geassocieerd met gewichtstoename, obesitas, diabetes type 2 en beroerte (**zie tabel 5**).

Uitkomst	Risico
<b>Suikerhoudende drank → light drank</b>	
Lichaamsgewicht (kg/jaar)	-0,12
Middelomtrek (cm/jaar)	↔
Vetpercentage (%/jaar)	↔
Obesitas (%)	-12
Diabetes type 2 (%)	↔
Coronaire hartziekten (%)	-11
Beroerte (%)	↔
Coronaire hartziekten sterfte (%)	↔
Hart- en vaatziekten sterfte (%)	-5
Sterfte totaal (%)	-4
<b>Light drank → water</b>	
Lichaamsgewicht (kg/jaar)	↔
Obesitas (%)	↔
Diabetes type 2 (%)	↔
Beroerte (%)	↔

**Tabel 5:** Relatie tussen het onderling vervangen van light drank, suikerhoudende drank en water (zelfde volume) en het risico op cardiometabole uitkomsten.

## 6. Zoetstoffen zijn niet altijd met suiker vergeleken, maar ook met water

In RCT's kunnen zoetstoffen vergeleken worden met suiker, water of niets (placebocapsules). Het is relevant om te weten waarmee zoetstoffen vergeleken zijn om er een aanbeveling over te kunnen doen. Het spreekt bijvoorbeeld voor zich dat het vervangen van water door zoetstof niet hetzelfde effect heeft op het lichaamsgewicht als het vervangen van suikerhoudende drank door zoetstof. Een uitgangspunt van de WHO is ook om de inname van vrije suikers te verminderen. Dat gebeurt niet wanneer zoetstoffen vervangen worden door water. In de overall-analyses wordt daar geen onderscheid in gemaakt. En wanneer zoetstoffen zijn vergeleken met zowel suiker als water, worden de resultaten van suiker en water gecombineerd en vergeleken met zoetstoffen. Een alternatieve en minder vergaande aanbeveling zou kunnen zijn om zoetstoffen (light drank) niet te gebruiken als vervanging van water.

## 7. Gewichtsverlies op de korte termijn is gunstig

De WHO bevestigt dat het gebruik van zoetstoffen op de korte termijn (tot enkele maanden) tot gewichtsverlies leidt. Ze ziet dat echter niet als een gezondheidsvoordeel. Daarvoor moet het gewichtsverlies en het behoud ervan een langere tijd volgehouden worden en RCT's laten dat niet duidelijk zien. Het klopt dat er een gebrek is aan RCT's die 6 maanden of langer duren. Maar het gaat ver om geen waarde te hechten aan de meta-analyse met 29 RCT's (met een duur van 1 week t/m 18 maanden) die een gewichtsverlies van 0,71 kg laat zien [2]. Gewichtsverlies moet ergens beginnen en kan helpen met de motivatie om een gezond eetpatroon vol te houden. Het alternatief is geen gewichtsverlies op de korte termijn waarmee ook de motivatie kan afnemen. Onzekerheid is er ook over de resultaten van observationele studies, maar daar wordt door de WHO wel waarde aan gehecht en vormen zelfs de basis voor de aanbeveling. De Amerikaanse Hartstichting maakt een andere afweging [11].

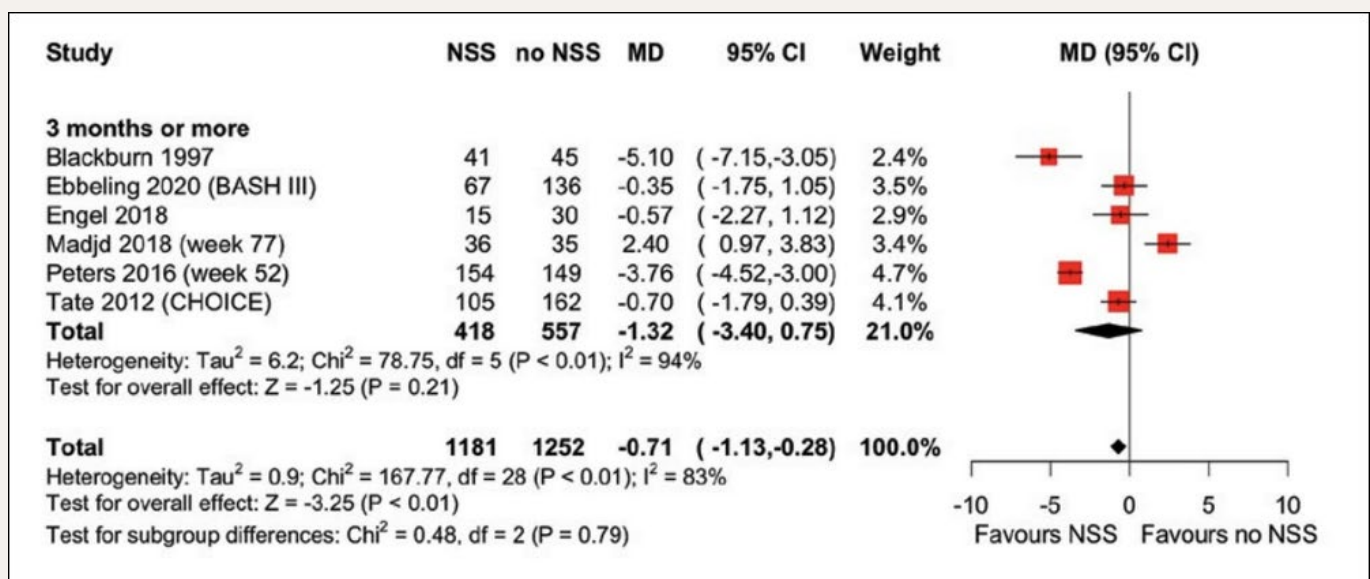
*“This lack of evidence does not mean that LCS beverages are or are not efficacious. The use of LCS beverages may be an effective strategy to help control energy intake and promote weight loss.”*



## 8. Er zijn aanwijzingen voor gewichtsverlies op lange termijn

Een reden van de WHO om het gebruik van zoetstoffen niet te adviseren is omdat RCT's op de langere termijn geen gunstig effect op het lichaamsgewicht laten zien, terwijl observationele studies een toename van de BMI en een verhoogd risico op obesitas laten zien. Dat blijkt ook uit de meta-analyses die ze hebben uitgevoerd [2]. Er zijn aanwijzingen en plausibele mechanismen voor gewichtsverlies op lange termijn die niet zomaar genegeerd kunnen worden. Zeker niet wanneer resultaten uit observationele studies wel meegenomen en meegewogen worden.

In de meta-analyse van de WHO laten twee studies een significant gewichtsverlies zien (Blackburn en Peters), drie een niet-significant gewichtsverlies (Ebbeling, Engel en Tate) en eentje een significante gewichtstoename (Madjd) (zie figuur 1). Samen gevoegd leidt dat tot een niet-significant gewichtsverlies van 1,32 kg. Maar wat voor RCT's zijn er meegenomen?



**Figuur 1:** Resultaten van een subanalyse waarin gekeken is naar het effect van zoetstoffen op het lichaamsgewicht in RCT's (n=6) die 3 maanden of langer duurden [2].

### Uitgelicht: studie van Madjd 2018

In de studie waarin een gewichtstoename is gevonden werden zoetstoffen echter alleen vergeleken met water [12]. De deelnemers (n=71) volgden eerst gedurende 24 weken een fase voor gewichtsverlies, gevolgd door een fase van gewichtsbehoud die 12 maanden duurde. In totaal duurde de studie dus 77 weken, waaraan alleen vrouwen mochten meedoen die regelmatig light drank dronken. Een deel werd gevraagd om na de lunch water te drinken en een ander deel werd gevraagd om na de lunch light drank te drinken. Na 77 weken werd gevonden dat de groep die na de lunch water dronk 2,4 kg meer was afgevallen dan de groep die light drank dronk (10,2 versus 7,8 kg). Een vergelijking met suikerbevattende drank is echter niet gemaakt. De auteurs van die studie noemen dat ook als een beperking [12]:

*“On the other hand, the limitation of this study is that only female adults who were overweight or obese and were regular DBs users were studied, rather than a wider range of participants, such as people used to drink sugar sweetened beverages, which may have different results.”*

### Uitgelicht: studie van Blackburn 1997

In een andere studie (Blackburn) volgden obese vrouwen (n=163) een multidisciplinair afslankprogramma waarbij ze in twee groepen werden verdeeld [13]. Beide groepen volgden gedurende 16 weken een fase voor gewichtsverlies, gevolgd door een fase van gewichtsbehoud die 12 maanden duurde. Na de fase van gewichtsbehoud werden de deelnemers nog eens 24 maanden lang gevolgd. In totaal duurde de studie dus ruim 3 jaar. De ene groep gebruikte in beide fases voedingsmiddelen met aspartaam. De andere groep mocht die niet gebruiken. In plaats daarvan werd hun geadviseerd om suiker of honing als zoetstof te gebruiken.

Na 16 weken was het gewichtsverlies in beide groepen vergelijkbaar (ca. 10 kg). Aan het einde van de fase van gewichtsbehoud was de aspartaamgroep 2,6 kg aangekomen en de andere groep 5,4 kg. De aspartaamgroep had dus een gewichtsverlies van 7,4 kg (7,4%) wat als klinisch relevant wordt gezien [14]. Drie jaar na de fase van gewichtsverlies had de aspartaamgroep nog een gewichtsverlies van 5,1 kg (5,1%) terwijl de andere groep weer op hun startgewicht zat [13]:

*“The complex nature of bodyweight regulation makes it impossible to attribute the success of a diet to a particular component. However, the results of this study showed that whereas it was not necessary to consume aspartame to achieve medically significant weight loss, consumption of higher amounts of aspartame was associated with greater weight loss among obese, middle-aged women using aspartame as part of a weight-loss program. More important, however, participation in a multidisciplinary weight-maintenance program that included aspartame and exercise was associated with better long-term control of body weight. This study has provided evidence that a safe and cost-effective alternative to pharmacologic management exists for the long-term weight management of obesity.”*

Gedurende de studieperiode werd er tussen de groepen geen verschil gevonden in honger en het verlangen naar zoet. Eén en drie jaar na de fase van gewichtsverlies was het verschil in aspartaam-inname tussen de groepen minder groot geworden, maar het bleef significant. Een beperking van deze ‘praktijkstudie’ is wel dat er geen goede controle was.

## **9. De richtlijn geldt niet voor mensen met diabetes type 1 en 2**

In 2021 waren er ruim 1,1 miljoen mensen bij de huisarts bekend met diabetes type 1 of 2. Het merendeel daarvan (90%) heeft diabetes type 2. De richtlijn is echter niet van toepassing op mensen met diabetes type 1 en 2 wat voor verwarring kan zorgen. Diabetes type 2 is namelijk vaak een gevolg van obesitas.

Studies met alleen maar deelnemers met diabetes zijn daarom niet meegenomen voor de richtlijn en bij een gemengde populatie is daar vaak voor gecorrigeerd. In 2020 is daar in opdracht van de WHO een hoog aangeschreven Cochrane-review over verschenen [15]. Daarin werden geen effecten gevonden van zoetstoffen op lichaamsgewicht, HbA1c en diabetescomplicaties, maar het aantal goede studies was schaars. Er zijn ook enkele methodologische kanttekeningen bij te plaatsen, waaronder a) inconsistente inclusiecriteria, b) dat het bloedglucoseverlagende effect vergeleken met suiker niet is meegenomen en c) dat zowel deelnemers met diabetes type 1 (met een continu insulineinfuus) als diabetes type 2 (orale diabetesmedicatie) zijn meegenomen en samengevoegd [16].

## 10. Andere adviesorganen en auteurs van meta-analyses hebben andere aanbeveling/conclusie

De aanbeveling van de WHO is niet in lijn met wat andere adviesorganen en recente en goed uitgevoerde meta-analyses aanbevelen en concluderen:

### Voedingscentrum [17]

*“Producten met zoetstoffen kunnen een goed alternatief zijn voor suikerhoudende producten, bijvoorbeeld als je op calorieën of je bloedsuikerspiegel wilt letten.”*

### Nederlandse Diabetes Federatie [18]

*“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.”*

### Amerikaanse Hartstichting [11]

*“On the basis of the available evidence, the writing group concluded that, at this time, it is prudent to advise against prolonged consumption of LCS beverages by children. (Although water is the optimal beverage choice, children with diabetes mellitus who consume a balanced diet and closely monitor their blood glucose may be able to prevent excessive glucose excursions by substituting LCS beverages for SSBs when needed.) For adults who are habitually high consumers of SSBs, the writing group concluded that LCS beverages may be a useful replacement strategy to reduce intake of SSBs. This approach may be particularly helpful for persons who are habituated to a sweet-tasting beverage and for whom water, at least initially, is an undesirable option.”*

### Systematic review en meta-analyse uit 2022 in JAMA [19]

*“This systematic review and meta-analysis found that using LNCSBs as an intended substitute for SSBs was associated with small improvements in body weight and cardiometabolic risk factors without evidence of harm and had a similar direction of benefit as water substitution. The evidence supports the use of LNCSBs as an alternative replacement strategy for SSBs over the moderate term in adults with overweight or obesity who are at risk for or have diabetes.”*

### Systematic review en meta-analyse uit 2022 in Diabetes Care [10]

*“Our findings are relevant for informing guidance on the role of LNCSB as part of sugar reduction strategies. Whereas there is a universal call to reduce SSB (3,4), support for LNCSB as a replacement strategy for SSB has been mixed owing to concerns that LNCSB may increase the risk of OB, T2D, and CVD (19–23). Our prespecified models show that LNCSB were not associated with higher risk; rather, they were associated with a lower risk in important cardiometabolic outcomes in the intended substitution for SSB and may provide some benefits as the standard of care in substitution for water across cardiometabolic outcomes. We suggest that, in updates of clinical practice guidelines (32), national dietary guidelines (17,81), and the resulting food, nutrition, and public health policies and programs that target a reduction in SSB (18,82–84), recommending LNCSB be considered as an alternative replacement strategy to the standard of care water along with other currently recommend alternatives.”*

## Referenties

1. Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline. Geneva: World Health Organization; 2023.
2. 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.
3. [Wateetnederland.nl/onderwerpen/suiker](https://wateetnederland.nl/onderwerpen/suiker) Geraadpleegd: 21-05-2023
4. 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 Sep;100(3):765-77.
5. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ.* 2015;351:h3576. Published 2015 Jul 21.
6. Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015.
7. Food marketing exposure and power and their associations with food-related attitudes, beliefs and behaviours: a narrative review. Geneva: World Health Organization; 2022.
8. Archer E, Pavea G, Lavie CJ. The Inadmissibility of What We Eat in America and NHANES Dietary Data in Nutrition and Obesity Research and the Scientific Formulation of National Dietary Guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2015 Jul;90(7):911-26.
9. Huang M, Quddus A, Stinson L, et al. Artificially sweetened beverages, sugar-sweetened beverages, plain water, and incident diabetes mellitus in postmenopausal women: the prospective Women's Health Initiative observational study. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(2):614-622.
10. 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.
11. Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, et al. Low-Calorie Sweetened Beverages and Cardiometabolic Health: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(9):e126-e140.
12. Madjd A, Taylor MA, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, Farshchi HR. Effects of replacing diet beverages with water on weight loss and weight maintenance: 18-month follow-up, randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2018;42(4):835-840.
13. Blackburn GL, Kandors BS, Lavin PT, Keller SD, Whatley J. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short- and long-term control of body weight. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2):409-418.
14. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, de Las Fuentes L, He S, Okunade AL, Patterson BW, Klein S. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab.* 2016 Apr 12;23(4):591-601.
15. Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, Ferenci T, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 25;5(5):CD012885.
16. Laviada-Molina H, Espinosa-Marrón A, Martínez-Portilla RJ, Molina-Seguí F. Effects of non-nutritive sweeteners on diabetes: Comments on a Cochrane review. *Diabet Med.* 2021;38(9):e14520.
17. [Voedingscentrum.nl/encyclopedie/zoetstoffen.aspx#blok7](https://voedingscentrum.nl/encyclopedie/zoetstoffen.aspx#blok7) Geraadpleegd: 21-05-2023
18. NDF Voedingsrichtlijn Diabetes. Nederlandse Diabetes Federatie, Amersfoort. November 2020, Versie 1.0
19. McGlynn ND, Khan TA, Wang L, et al. 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;5(3):e222092. Published 2022 Mar 1.