

Vraag

Beïnvloedt stevia de samenstelling van de darmmicrobiota?

Studie

Singh G, McBain AJ, McLaughlin JT, Stamataki NS. Consumption of the Non-Nutritive Sweetener Stevia for 12 Weeks Does Not Alter the Composition of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2024 Jan 18;16(2):296.

Antwoord

Wat is de aanleiding en hoofdvraag van de onderzoekers?

Stevia (eigenlijk de steviolglycosiden) is een zoetstof die geen calorieën levert en een zoetkracht heeft die 200-300 keer sterker is als die van suiker (**zie kader**). Je hebt er dus maar erg weinig van nodig om dezelfde zoete smaak als suiker te krijgen. Van zoetstoffen, inclusief stevia, is bekend is dat ze de calorie-inname en daarmee het lichaamsgewicht kunnen verminderen wanneer ze in de plaats van suiker worden gebruikt [1-4].

Wat is stevia?

Stevia is een plant (*Stevia rebaudiana* Bertoni) waarvan de bladeren een zoete smaak hebben. Die zoete smaak komt van de steviolglycosiden die erin zitten. Er zijn tientallen verschillende soorten steviolglycosiden waarvan stevioside en rebaudioside A de bekendste zijn. Het zijn deze steviolglycosiden die uit het blad geïsoleerd worden en als zoetstof worden gebruikt. Dat kan zowel in poedervorm als in vloeibare vorm (druppels). Steviolglycosiden zijn veilig bevonden door de Europese Commissie en hebben het e-nummer E960 gekregen [5]. Afhankelijk van de productiewijze is er E960a, E960c en E960d.

Wanneer deze steviolglycosiden in plaats van suiker worden gebruikt verlaag je de calorische waarde van een voedingsmiddel, wat een makkelijke manier is om minder suiker en calorieën binnen te krijgen.

De laatste tijd zijn zoetstoffen negatief in het nieuws gekomen omdat ze een ongunstig effect op het darmmicrobioom zouden hebben en daarmee op de gezondheid (**zie kader**). Denk daarbij aan obesitas, hart- en vaatziekten en diabetes type 2. Met name een Israelische studie uit 2014 kwam veel in het nieuws. De zoetstof sacharine zou de darmmicrobiota verstoren en daarmee het glucosemetabolisme [6]. De studie kende wel de nodige beperkingen. Recentere studies met meer deelnemers en een langere duur laten voor de zoetstoffen sacharine, aspartaam en sucralose geen effect op de darmmicrobiota zien [7-9].

Voor steviolglycosiden is het effect op de menselijke darmmicrobiota nauwelijks onderzocht. Steviolglycosiden worden niet in de dunne darm afgebroken en opgenomen waardoor ze intact de dikke darm bereiken. Daar worden ze door darmbacteriën afgebroken. Onduidelijk is of dit contact invloed heeft op de samenstelling van de darmmicrobiota. Onderzoekers uit het Verenigd Koninkrijk hebben dit nu onderzocht [10].

Wat is de darmmicrobiota?

In en op ons lichaam zitten miljarden bacteriën. Sommige bacteriën kunnen ziekten veroorzaken, maar de meeste zijn goedaardig en leven in symbiose met ons. Veruit de meeste bacteriën zitten in de dikke darm. Dit wordt de darmmicrobiota genoemd (vroeger darmflora). Daar zijn ze niet alleen betrokken bij de afbraak van onverteerbare voedselresten (voedingsvezels), maar ook bij het goed functioneren van onder andere het immuunsysteem, de hersenen en het glucosemetabolisme [11].

We weten steeds beter dat de darmmicrobiota een belangrijke rol speelt bij gezondheid en ziekte. Het is echter nog niet goed mogelijk om aan te geven wat een gezonde darmmicrobiota is. Wel is een eenzijdige samenstelling (lage bacteriële diversiteit) geassocieerd met gezondheidsproblemen en vice versa [11]. Of er dan ook altijd sprake is van een oorzakelijk verband moet verder onderzocht worden [12]. Bij het analyseren van ontlastingsmonsters op de microbiota kom je verschillende termen tegen:

Alfa- en bèta-diversiteit

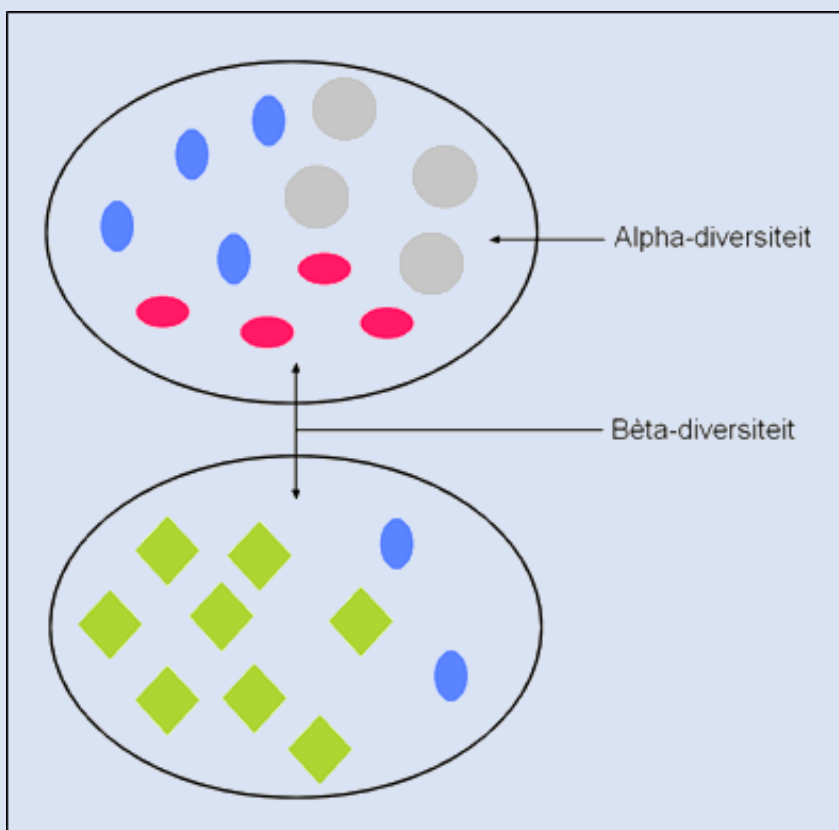
Alfa-diversiteit is het aantal verschillende bacteriesoorten in een ontlastingsmonster. Bèta-diversiteit is het verschil in het aantal bacteriesoorten tussen twee ontlastingsmonsters (**zie figuur 1**).

Totaal aantal (abundance)

Het totaal aantal bacteriën, onafhankelijk van de soort.

Gelijkmatigheid (eveness)

Maat voor de gelijkmatige verdeling van de verschillende bacteriesoorten in een ontlastingsmonster.



Figuur 1: Verschil tussen alfa- en bèta-diversiteit.

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

De onderzoekers hebben gebruik gemaakt van een gerandomiseerde, open-label, interventiestudie. Daar deden 27 gezonde deelnemers (18-40 jaar) met een gezonde BMI (18,5–24,9 kg/m²) aan mee. Deze deelnemers, die geen regelmatige gebruikers van zoetstoffen waren, werden willekeurig in één van de volgende twee groepen verdeeld.

- dagelijks, twee keer per dag vijf druppeltjes stevia (corresponderend met de zoetkracht van een theelepeltje suiker) aan hun gebruikelijke drank toe te voegen. Bij voorkeur voor de lunch of voor de avondmaaltijd (n=14).
- niets aan hun gebruikelijke voeding te veranderen (controlegroep) (n=13).

De stevia die gebruikt werd, was een extract van steviabladeren. Omdat de deelnemers bij aanvang natuurlijk wisten in welke groep ze zaten was blinding niet mogelijk. De analyse van de ontlastingsmonsters daarentegen is wel geblindeerd gebeurd. De onderzoeker die dat deed wist niet uit welke groep de ontlastingsmonsters kwamen die hij analyseerde.

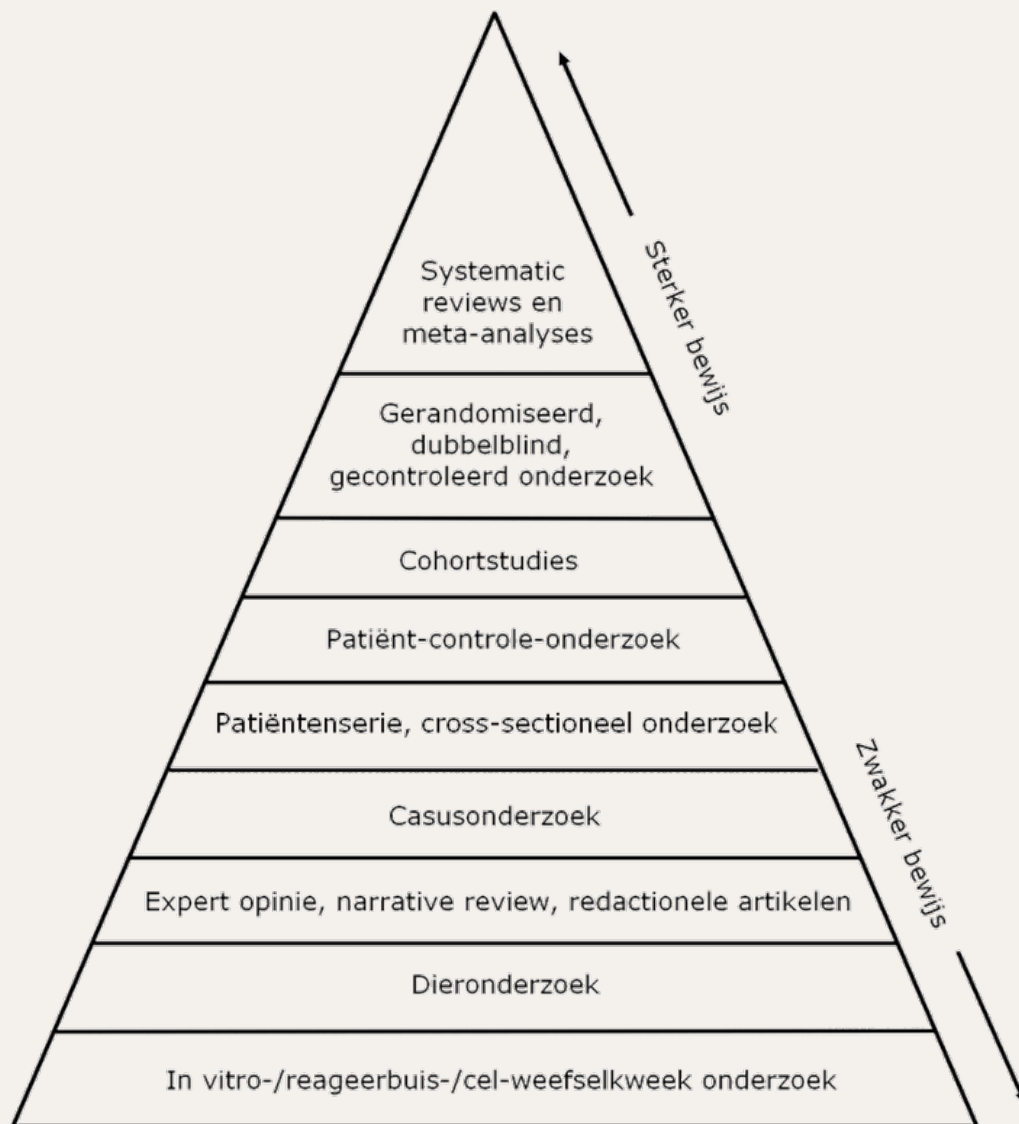
Aan het begin, na 6 weken en aan het einde van de studie, na 12 weken werd bij de deelnemers de voeding nagevraagd met een 24-uur voedingsnavraag en aan het begin en na 12 weken leverden de deelnemers een ontlastingsmonster in. Deze ontlastingsmonsters werden met moderne techniek geanalyseerd (16S rRNA sequencing). Als uitkomst is er gekeken naar verschillen in alfa- en bèta-diversiteit, het totaal aantal bacteriën en hoe gelijkmatig de verschillende soorten bacteriën zijn verdeeld (**zie kader**).

Wat is de bewijskracht van de gekozen onderzoeksmethode?

De onderzoekers hebben gekozen voor een gerandomiseerde, open-label interventiestudie met twee groepen die naast elkaar liepen (parallel-design). Dat betekent dat:

- de deelnemers willekeurig de interventies kregen toegewezen (gerandomiseerd).
- zowel de deelnemers als de onderzoekers wisten wie welke interventie kreeg (open-label).
- de deelnemers in twee groepen werden verdeeld, waarbij elke groep een andere interventie volgde (parallel-design).

Een gerandomiseerde, dubbelblinde interventiestudie (RCT) wordt gezien als de '*gouden standaard*' wat betreft onderzoeksmethode (**zie figuur 2**). Zowel de deelnemers als de onderzoekers weten dan niet wie welke interventie krijgt (dubbelblind). Deze studie lijkt erop, maar is niet dubbelblind uitgevoerd. Dat kon niet anders, maar daardoor is de bewijskracht wel wat lager dan die van een gerandomiseerde, dubbelblinde interventiestudie. Het blijft echter wel een gerandomiseerde interventiestudie, waardoor de bewijskracht wel hoger is dan een observationele cohort-studie (**zie figuur 2**).



Figuur 2: Piramide van bewijslast.

Welke resultaten zijn er gevonden?

Tussen de twee groepen waren er geen verschillen in de samenstelling van de darmmicrobiota gevonden:

- Er zijn geen verschillen gevonden in alfa- en bèta-diversiteit.
- Er zijn geen verschillen gevonden in de gelijkmatigheid (evenness).
- Er zijn geen duidelijke verschillen gevonden in het totaal aantal bacteriën (abundance).

Butyricoccus was na 12 weken het enige bacterie-geslacht dat minder aanwezig was in de stevia-groep, dat niet al bij aanvang verschilde. *Butyricoccus* is een bacterie die korteketenvezuren produceert. Korteketenvezuren hebben gunstige effecten in het lichaam. Wat dit betekent is onduidelijk, ook omdat er geen functionele analyse is uitgevoerd naar korteketenproducerende bacteriën.

Wat zijn de conclusies van de onderzoekers?

De onderzoekers concluderen dat de resultaten suggereren dat regelmatig en langdurig gebruik van stevia geen significant effect heeft op de menselijke darmmicrobiota.

Wat zijn de sterke punten van de studie?

- Het is één van de weinige studies die het effect van realistische hoeveelheden stevia op de darmmicrobiota van mensen heeft onderzocht.
- Het is een gerandomiseerde en gecontroleerde interventiestudie.
- De stevia die gebruikt is bestond uit alleen zuiver stevia en water. Verschillen die gevonden worden kunnen daardoor aan stevia worden toegeschreven.
- De studie was vooraf geregistreerd (NCT03993418). Daarin waren het protocol en de uitkomsten beschreven. Tijdens en na de studie is daar niets aan veranderd. Dit heeft voorkomen dat achteraf alleen uitkomsten zijn gepubliceerd die 'toevallig' significant waren.

Wat zijn de zwakke punten van de studie?

- De studie is niet dubbelblind uitgevoerd, wat door de opzet niet mogelijk was.
- Een analyse naar de functionaliteit (metabolieten) van de bacteriën ontbreekt, wat meer informatie zou geven.
- De primaire uitkomst was het effect op het glucosemetabolisme na een maaltijd. Op basis daarvan is berekend hoeveel deelnemers er nodig zijn om een significant te vinden (power-analyse). De resultaten daarvan staan in een andere publicatie [13]. De effecten op het darmmicrobioom waren secundaire uitkomsten, waar geen power-analyse voor is gemaakt. Dat betekent dat de power onvoldoende kan zijn (hoeft niet) waardoor een echt bestaand effect geen statistische significantie bereikt.

Wat laten andere studies zien?

Er zijn weinig studies waarin gekeken is naar het effect van stevia op het darmmicrobioom bij mensen. Recent is wel een andere studie gepubliceerd

2024

Aan een gerandomiseerde, dubbelblinde interventiestudie deden 59 gezonde deelnemers (18-50 jaar) met een gezonde BMI (18,5-24,9 kg/m²) mee [14]. Gedurende 4 weken werden ze in twee groepen gedeeld:

- Dagelijks drinken van een drank (470 ml) gezoet met stevia (25% van de ADI).
- Dagelijks drinken van een drank (470 ml) gezoet met 30 gram suiker.

Daarna volgden ze een wash-out-periode van 4 weken. De gebruikte stevia was grotendeels rebaudiosides M en D. Aan het begin en na 4 en 8 weken hadden de deelnemers een ontlastingmonster ingeleverd. De primaire uitkomsten waren verschillen in alfa- en bèta-diversiteit en in het totaal aantal bacteriën (abundance). Daarnaast is er ook gekeken naar de hoeveelheid korteketenvezuren in de ontlastingsmonsters. Dit zijn vezuren die door darmbacteriën worden geproduceerd en gunstige effecten in het lichaam hebben.

Na 4 weken waren er geen verschillen in de samenstelling van het darmmicrobioom en de hoeveelheid korteketenvezuren in de ontlastingsmonsters. Wel nam de BMI toe in de suikergroep vergeleken met de steviagroep. Na 8 weken waren er geen verschillen tussen bovenstaande uitkomsten. De auteurs concluderen dat een drank met stevia (25% van de ADI) geen effect heeft op de darmmicrobiota vergeleken met een drank met suiker (30 gram).

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

Deze studie laat zien dat stevia geen nadelig effect heeft op de darmmicrobiota. Dat is dus geen reden om geen stevia als zoetstof te gebruiken.

Referenties

1. Rogers PJ, Appleton KM. The effects of low-calorie sweeteners on energy intake and body weight: a systematic review and meta-analyses of sustained intervention studies. *Int J Obes (Lond)*. 2021 Mar;45(3):464-478.
2. Lee HY, Jack M, Poon T, Noori D, Venditti C, Hamamji S, Musa-Veloso K. Effects of Unsweetened Preloads and Preloads Sweetened with Caloric or Low-/No-Calorie Sweeteners on Subsequent Energy Intakes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Human Intervention Studies. *Adv Nutr*. 2021 Jul 30;12(4):1481-1499.
3. Stamataki NS, Crooks B, Ahmed A, McLaughlin JT. Effects of the Daily Consumption of Stevia on Glucose Homeostasis, Body Weight, and Energy Intake: A Randomised Open-Label 12-Week Trial in Healthy Adults. *Nutrients*. 2020 Oct 6;12(10):3049.
4. Stamataki NS, Scott C, Elliott R, McKie S, Bosscher D, McLaughlin JT. Stevia Beverage Consumption prior to Lunch Reduces Appetite and Total Energy Intake without Affecting Glycemia or Attentional Bias to Food Cues: A Double-Blind Randomized Controlled Trial in Healthy Adults. *J Nutr*. 2020 May 1;150(5):1126-1134.
5. Publicatieblad van de Europese Unie. Verordening (EU) Nr. 1131/2011 van de Commissie van 11 november 2011 tot wijziging van bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1333/2008 van het Europees Parlement en de Raad wat betreft steviolglycosiden.
6. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, Kuperman Y, Harmelin A, Kolodkin-Gal I, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014 Oct 9;514(7521):181-6.
7. Ahmad SY, Friel J, Mackay D. The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial. *Nutrients*. 2020 Nov 6;12(11):3408.
8. Thomson P, Santibañez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *Br J Nutr*. 2019 Oct 28;122(8):856-862.
9. Serrano J, Smith KR, Crouch AL, Sharma V, Yi F, Vargova V, LaMoia TE, Dupont LM, Serna V, Tang F, Gomes-Dias L, Blakeslee JJ, Hatzakis E, Peterson SN, Anderson M, Pratley RE, Kyriazis GA. High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. *Microbiome*. 2021 Jan 12;9(1):11.
10. Singh G, McBain AJ, McLaughlin JT, Stamataki NS. Consumption of the Non-Nutritive Sweetener Stevia for 12 Weeks Does Not Alter the Composition of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2024 Jan 18;16(2):296.
11. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 23;7(1):135.
12. McBurney MI, Davis C, Fraser CM, Schneeman BO, Huttenhower C, Verbeke K, Walter J, Latulippe ME. Establishing What Constitutes a Healthy Human Gut Microbiome: State of the Science, Regulatory Considerations, and Future Directions. *J Nutr*. 2019 Nov 1;149(11):1882-1895.
13. Stamataki NS, Crooks B, Ahmed A, McLaughlin JT. Effects of the Daily Consumption of Stevia on Glucose Homeostasis, Body Weight, and Energy Intake: A Randomised Open-Label 12-Week Trial in Healthy Adults. *Nutrients*. 2020 Oct 6;12(10):3049.
14. Kwok D, Scott C, Strom N, Au-Yeung F, Lam C, Chakrabarti A, Hutton T, Wolever TM. Comparison of a Daily Steviol Glycoside Beverage compared with a Sucrose Beverage for Four Weeks on Gut Microbiome in Healthy Adults. *J Nutr*. 2024 Apr;154(4):1298-1308.