

Debras, C. et. al. (2022) - Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Sante ´ population-based cohort study.

In de Franse observationele studie van Debras et al (2022) is een verband gevonden tussen de consumptie van zoetstoffen (met name aspartaam en acesulfaam-K en geen sucralose) en een verhoogd risico op kanker [1]. De deelnemers die de meeste zoetstoffen gebruikten hadden een hoger risico op kanker, borstkanker en obesitas-gerelateerde kanker dan deelnemers die geen zoetstoffen gebruikten. Door de observationele opzet kan echter niet gesproken worden van een oorzakelijk verband. De auteurs geven dat zelf ook aan. Het is bijvoorbeeld ook mogelijk dat de deelnemers die de meeste zoetstoffen gebruikten minder gezond waren dan de deelnemers die geen zoetstoffen gebruikten en daardoor een verhoogd risico op kanker liepen. Er is een ander soort onderzoek nodig om iets over een oorzakelijk verband te kunnen zeggen.

### **Wat is al bekend?**

Er zijn diverse experimenten gedaan in vitro (in reageerbuis) en met muizen/ratten waarin gekeken is naar het effect van (vaak grote hoeveelheden) zoetstoffen op kanker. Daarnaast zijn er enkele prospectieve cohortstudies verschenen waarin mensen in de tijd gevolgd zijn en waarbij het gebruik van zoetstoffen is nagevraagd. Er wordt vanuit deze experimentele en observationele studies gesuggereerd dat zoetstoffen het risico op kanker verhogen.

### **Wat voegt deze studie toe?**

Deze studie betreft een grote prospectieve observationele studie waarin een grote groep volwassenen uit Frankrijk bijna 8 jaar lang in de tijd gevolgd is. In die periode werd ieder half jaar de voeding nagevraagd. Bijzonder aan deze studie is dat het gebruik van zoetstoffen uit verschillende voedingsmiddelen werd nagevraagd (niet alleen light-drank) en er onderscheid werd gemaakt in verschillende soorten zoetstoffen (aspartaam, acesulfaam-K en sucralose).

### **Bewijskracht observationele studies**

Een observationele studie als deze heeft het voordeel dat langdurig een grote groep volwassenen gevolgd is. Aan het einde van de studie hebben verschillende deelnemers dan ook kanker gekregen. Maar er zijn ook enkele beperkingen die de bewijskracht naar beneden halen. Onderzoekers verzamelen gegevens bij een grote groep mensen (cohort) zonder iets aan de situatie te veranderen. Mensen gaan dus geen ander gedrag vertonen, maar doen wat ze altijd al deden. Omdat het nooit zeker is dat onderzoekers naar alle relevante gegevens vragen, is het niet mogelijk om een oorzaak-gevolg relatie vast te stellen. Er kunnen namelijk andere factoren een rol spelen in het ontstaan van een ziekte dan in het onderzoek al dan niet zijn meegenomen. Als voorbeeld vanuit dit onderzoek: De auteurs zien in hun studie een verband tussen het gebruik van bepaalde soorten zoetstoffen en het risico op het ontstaan van kanker. Maar het hoeft niet zo te zijn dat zoetstoffen ook daadwerkelijk de oorzaak zijn. Het kan bijvoorbeeld ook zijn dat andere (bekende en onbekende) factoren een rol hebben gespeeld bij het ontstaan van kanker waaronder het eetpatroon, de mate van lichamelijke activiteit, roken, gewichtstoename en het hebben van een metabole aandoening zoals diabetes type 2.

### **De studie**

Debras et al. maakten gebruik van een groep van 102.865 volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 42,2 jaar. Per deelnemer waren gemiddeld 5,6 ingevulde vragenlijsten beschikbaar waarop de voeding van de laatste 24 uur was ingevuld. Van de deelnemers gebruikte 36,9% zoetstoffen. De gemiddelde BMI was 23,7 kg/m<sup>2</sup>. De BMI van de deelnemers met het hoogste gebruik van zoetstoffen was gemiddeld 25,0 kg/m<sup>2</sup>.

Van de deelnemers hadden 39.040 een familielid met kanker. De deelnemers die een hoge inname van zoetstof hadden, waren vaker vrouwen en gemiddeld jonger, rookten vaker, waren vaker lichamelijk inactief en hoogopgeleid en kampten vaker met diabetes type 2. Ook hadden zij gemiddeld een ongezonder eetpatroon met meer natrium, suiker, en frisdranken en een lagere consumptie van groente, fruit en vezels. Daarentegen hadden ze wel een lagere inname van alcohol en verzadigd vet. Van alle deelnemers gebruikte 34% acesulfaam-K, 28% aspartaam en 14% sucralose als zoetstof. Van alle zoetstoffen werd aspartaam het vaakst gebruikt met 58,3%, gevolgd door acesulfaam-K met 29% en sucralose met 10%.

Dit cohort is bijna 8 jaar lang gevolgd, waarbij zij elke 6 maanden drie 24-uurs recalls over willekeurig 15 dagen invulden. De onderzoekers gingen na hoeveel mensen te maken kregen met een eerste incidentie van kanker. Gedurende de studie kregen 3.358 deelnemers hiermee te maken; zij hadden een gemiddelde leeftijd van 59,5 jaar. Borstkanker en obesitas-gerelateerde kanker kwamen het vaakst voor. De menopauze speelde geen rol bij de incidentie van kanker.

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

Deze studie was bijzonder omdat er gekeken is naar het gebruik van zoetstoffen uit verschillende voedingsmiddelen. Meestal is er alleen gekeken naar de inname van zoetstoffen uit dranken, wat de belangrijkste bron is. In deze Franse studie was 53,3% van alle zoetstoffen afkomstig van light-dranken zonder toegevoegde suikers. In een recente systematische review met meta-analyse uit 2022 is gekeken naar de inname van light-drank en het risico op kanker [2]. In totaal waren er 17 prospectieve cohortstudies meegenomen met in totaal 2.821.922 deelnemers. Deze Franse studie is daar ook in meegenomen en meegewogen. In de meta-analyse wordt niet gevonden dat de deelnemers met de hoogste inname van light-drank een hoger risico op kanker hadden dan de deelnemers met de laagste inname. Ook voor borstkanker en aan obesitasgerelateerde kanker werd dit niet gevonden.

### **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 zou 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.

### **Bevindingen van de auteurs**

De onderzoekers geven aan dat zij geen causaliteit hebben aangetoond met hun onderzoek. Verder hebben zij de volgende bevindingen:

- Ze suggereren dat zowel het gebruik van zoetstoffen en een overmatige consumptie van suiker allebei een verband hebben met het ontstaan van kanker.
- Mogelijk spelen ook aan overgewicht gerelateerde metabole veranderingen een rol bij het ontstaan van kanker.
- Zij wijzen erop dat veel studies naar het oorzakelijk verband tussen zoetstoffen en kanker gedaan zijn via in vitro-onderzoek of onderzoek onder proefdieren. Zij achten het nodig om deze onderzoeken te herhalen, met name om opnieuw te kijken naar de aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) en om te kijken in hoeverre zoetstoffen kanker kunnen veroorzaken.

De kracht van het onderzoek ligt in het feit dat het om een zeer groot cohort gaat, dat het een prospectief onderzoek betreft en dat er gedetailleerde informatie over de consumptie van specifieke zoetstoffen bekend was. Als nadelen gaven zij aan dat de studie-opzet het niet mogelijk maakt een oorzakelijk verband aan te tonen, dat de groep niet representatief is voor de gehele bevolking en dat het vooral oudere mensen betrof die over het algemeen minder zoetstof gebruiken dan jongere mensen. Ook waren er nog versturende factoren aanwezig waar niet voor gecorrigeerd is. Hun advies is om de eerdere onderzoeken in vitro en met proefdieren te herhalen om mogelijk de ADI bij te laten stellen door de EFSA. Ook bevelen zij aan om meer experimenteel onderzoek uit te voeren en genetische markers mee te nemen in vervolgonderzoek.

### **Referenties**

1. Debras C, Chazelas E, Srour B, Druet P, Hercberg S, Deschasaux T, Allès B, Andreeva VA, Galan P, Hercberg S, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M. Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. *PLoS Med.* 2022 Mar 24;19(3):e1003950.
2. Yin T, Li J, Wang Y, Liu K, Long T, Cheng L. Artificially Sweetened Beverage Consumption and Cancer Risk: A Comprehensive Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients.* 2022; 14(21):4445. <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/21/4445/html>