

Vraag

Hoofdvraag

Kunnen sommige zoetstoffen tot een verstoorde glucoseregulatie¹ leiden?

Subvraag

Is dat het gevolg van veranderingen in het microbioom²?

Studie

Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, Mor U, Dori-Bachash M, Federici S, Zmora N, Leshem A, Heinemann M, Linevsky R, Zur M, Ben-Zeev Brik R, Bukimer A, Eliyahu-Miller S, Metz A, Fischbein R, Sharov O, Malitsky S, Itkin M, Stettner N, Harmelin A, Shapiro H, Stein-Thoeringer CK, Segal E, Elinav E. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. Cell. 2022 Sep 1;185(18):3307-3328.e19.

Antwoord

1. Wat is de aanleiding en hoofdvraag van de onderzoekers?

Studies laten duidelijk zien dat er een verband is tussen de consumptie van suiker, met name in frisdrank, en obesitas en diabetes type 2. Mensen die de meeste suiker binnenkrijgen lopen het grootste risico. Een bekende strategie om dat tegen te gaan is het vervangen van suiker door intensieve zoetstoffen zoals sacharine, sucralose, aspartaam, acesulfaam-K en stevia (voortaan kortweg zoetstoffen). Deze zoetstoffen bevatten nauwelijks tot geen calorieën waardoor verondersteld wordt dat ze de bloedsuikerspiegel niet beïnvloeden. Een deel van de dierstudies laat dat echter niet zien. Er zijn aanwijzingen gevonden dat dit komt doordat zoetstoffen het microbioom beïnvloeden.

In een kleine studie uit 2014 zijn door hetzelfde onderzoekscentrum als dat van de voorliggende studie (Weizmann Institute of Science) aanwijzingen gevonden dat sacharine via darmbacteriën de glucoseregulatie bij muizen en mensen kan verstoren [1]. De huidige studie borduurt daarop voort omdat resultaten uit dierstudies niet zomaar te vertalen zijn naar mensen en omdat er maar zeven mensen aan deelnamen, wat erg weinig is.

Wat is glucosetolerantie?

Glucosetolerantie is de mate waarin je lichaam glucose uit het bloed kan verwerken. Glucose is een suiker en valt onder de koolhydraten. Wanneer we iets eten of drinken worden de koolhydraten die erin zitten in de darm afgebroken tot kleine suikers, waaronder glucose. Vanuit de darm komen deze suikers in het bloed terecht waardoor (met name door glucose) de bloedsuikerspiegel stijgt. Spieren en andere organen hebben die glucose nodig om hun werk te kunnen doen. Het is brandstof. Zoetstoffen als aspartaam, sucralose, sacharine en acesulfaam-K hebben daar volgens onderzoek geen effect op [1]. Na inname stijgt de bloedsuiker- en insulinespiegel niet. Naar dat acute effect van zoetstoffen hebben de onderzoekers van deze studie echter niet gekeken. Naar wat dan wel?

¹ Een verstoorde glucoseregulatie is iets anders dan een stijging van de bloedsuikerspiegel direct na inname van voeding – zie in blauw tekstblok voor extra uitleg.

² Zie voor extra uitleg over het microbioom het blauwe tekstblok

Wanneer de bloedsuikerspiegel stijgt zorgt het hormoon insuline (afgegeven door de alvleesklier) ervoor dat spieren en andere organen de glucose uit het bloed kunnen opnemen. Normaal is de bloedsuikerspiegel binnen 2 uur na een maaltijd weer voldoende gedaald. We spreken dan van een gezonde glucosetolerantie. Bij sommige mensen blijft de bloedsuikerspiegel 2 uur na de maaltijd (veel) te hoog. De glucosetolerantie is dan verminderd. Dit heet een verstoorde of verminderde glucosetolerantie wat na verloop van tijd kan overgaan in diabetes type 2 [2]. De mate van glucosetolerantie kan getest worden met een orale glucosetolerantietest. Dat is waar de onderzoekers in deze studie naar hebben gekeken. Ze hebben gekeken of het regelmatig gebruik van zoetstoffen daar invloed op heeft. Dus of er bij wijze van spreken een verschil is in glucosetolerantie na het eten van een bord spaghetti tussen mensen die regelmatig zoetstoffen gebruiken en mensen die geen zoetstoffen gebruiken.

Referenties

1. Greyling A, Appleton KM, Raben A, Mela DJ. Acute glycemic and insulinemic effects of low-energy sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2020 Oct 1;112(4):1002-1014.
2. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 29;10(10):CD012661.

Wat is het microbioom?

Onder het microbioom worden alle bacteriën, virussen, schimmels en gisten bedoeld die in en op ons lichaam zitten. Het wordt ook wel de microbiota genoemd. Een deel ervan wordt in verband gebracht met een goede gezondheid (goede bacteriën) en een ander deel met een slechte gezondheid (slechte bacteriën). Een balans tussen beide is belangrijk. Het overgrote deel van ons microbioom bevindt zich in de dikke darm. In deze studie is gekeken naar het microbioom in de ontlasting (dikke darm) en het speeksel (mondholte).

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

De onderzoekers hebben twee aan elkaar gerelateerde experimenten uitgevoerd:

1. Een experiment bij mensen waarin de deelnemers gedurende twee weken vier verschillende zoetstoffen, glucose of niets kregen. Dit staat bekend als een gerandomiseerde interventiestudie met controlegroep.
2. Een experiment bij steriele muizen waarin de ontlasting van de deelnemers in de maag van de muizen werd overgebracht.

Hieronder worden deze twee experimenten uitgelegd.

Experiment bij mensen

De deelnemers waren 120 gezonde volwassenen (18-70 jaar waarvan 67% vrouw) zonder obesitas (BMI 18-28 kg/m²) die minstens een half jaar geen zoetstoffen hadden gebruikt. Deze deelnemers werden willekeurig (at random) in zes groepen verdeeld van ieder 20 deelnemers. Ze kregen vier zoetstoffen (met glucose als vulstof) of twee controlebehandelingen (zie tabel 1):

	Zoetstof/controle	ADI* (mg/kg lgw/dag)	Inname (mg/dag)	%ADI* (%)
Groep 1	Aspartaam	40	240 (+5,8 gram glucose)	10
Groep 2	Sucralose	15	102 (+5,9 gram glucose)	11
Groep 3	Sacharine	5	180 (+5,8 gram glucose)	60
Groep 4	Stevia	4	180 (+5,8 gram glucose)	75
Groep 5	Glucose (controle)	-	- (5 gram glucose)	-
Groep 6	Niets (controle)	-	-	-

Tabel 1: De aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) van de verschillende zoetstoffen, de dagelijkse inname ervan (plus de vulstof glucose) en het percentage van de ADI dat de deelnemers hebben binnengekregen op basis van een lichaamsgewicht van 60 kg.

*Aangepast aan de Europese ADI's. In de publicatie zijn de Amerikaanse ADI's gebruikt die voor aspartaam, sucralose en sacharine afwijken van de Europese ADI's.

De deelnemers kregen de zoetstoffen als een poeder in zakjes mee naar huis. Het advies was om driemaal per dag (ochtend, middag, avond) de inhoud van twee van die zakjes op te lossen in water en op te drinken. Dat kon zowel bij een maaltijd als los ervan. Door het smaakverschil van de zoetstoffen was het goed mogelijk om die van glucose te onderscheiden. Belangrijk om te vermelden is dat de inname van alle zoetstoffen (ruim) beneden de aanvaardbare dagelijkse inname was (**zie tabel 1**).

Om de effecten van de zoetstoffen te kunnen meten zijn er gedurende de studie verschillende metingen gedaan en monsters afgenomen. Zo is op verschillende momenten het gewicht en de voedselinname nagevraagd, is er bloed afgenomen, hebben de deelnemers speeksel- en ontlastingsmonsters ingeleverd, etc (**zie tabel 2**). Een belangrijke test in deze studie om de glucoseregulatie te meten was de orale glucose tolerantietest (OGTT).

Wat is een orale glucosetolerantietest?

De orale glucosetolerantietest (OGTT) is een bloedtest om te kijken in welke mate een standaard hoeveelheid suiker (glucose) de bloedsuikerspiegel verhoogd. In dit geval was het 50 gram glucose die de deelnemers mee naar huis kregen en moesten oplossen in water en binnen 2 minuten opdrinken. Met de 24-uurs glucosemonitoring die de deelnemers hadden werd het effect gemeten. Belangrijk was om dit op nuchtere maag te doen en gedurende 2 uur niets te eten en drinken (behalve water) en niet teveel te bewegen. Met deze test kan nagegaan worden in welke mate het lichaam de bloedsuikerspiegel onder controle kan houden.

Studiefase	Aanvang							Interventieperiode														Follow-up							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Dag																													
OGTT																													
Inname zoetstoffen																													
Lichaamsgewicht, etc																													
Voedselinname																													
Lichaamsbeweging																													
Bloedtesten																													
Ontlastingsmonster																													
Speekselmonster																													
Ontlastingstransplantatie*																													

Momenten waarop bij de deelnemers metingen zijn gedaan en monsters zijn afgenomen.

OGTT= Orale glucosetolerantietest.

** De ontlasting van dag 1 (vóór de interventie) en dag 21 (aan het einde van de interventie) is naar de darmen van steriele muizen overgebracht.*

Experiment bij muizen

Voor het muizenexperiment zijn 7-9 weken oude steriele muizen gebruikt (Swiss-Webster). Steriel wil zeggen dat de darmen van die muizen vrij waren van bacteriën. De ontlasting van de deelnemers die in iedere groep het sterkst en het minst reageerde op de orale glucosetolerantietest werd overgebracht naar de darmen van steriele muizen. Dit gebeurde geforceerd via de mond van de muizen. Na zeven dagen werd vervolgens ook bij de muizen een orale glucosetolerantietest afgenomen.

Wat is de bewijskracht van de gekozen onderzoeksmethode?

Experiment bij mensen

De bewijskracht van de onderzoeksmethode is hoog. De bewijskracht neemt echter af naarmate de studie korter duurt, er minder deelnemers aan meedoen en er onvoldoende is gecorrigeerd voor versturende factoren (bijvoorbeeld voeding). In deze studie zijn dat factoren die de bewijskracht verlagen.

Experiment bij muizen

De uitkomsten van onderzoek met dieren kun je niet zomaar vertalen naar de mens. Het geeft als ondersteuning van het experiment bij mensen wel een plausibel werkingsmechanisme dat verder onderzocht moet worden.

Welke resultaten zijn er gevonden?

- De zoetstoffen sucralose en sacharine lieten een verstoring van de glucoseregulatie zien. Er waren wel duidelijke verschillen tussen de deelnemers binnen een groep. Niet iedereen reageerde even sterk op deze zoetstoffen. Bij aspartaam en stevia werd geen verstoring van de glucoseregulatie gezien. Na de interventieperiode liet geen van de vier zoetstoffen een verstoring van de glucoseregulatie zien, wat duidt op een omkeerbaar effect.
- Alle vier de zoetstoffen veranderde ieder op hun eigen manier het microbioom van zowel de ontlasting als het speeksel vergeleken met de twee controlegroepen.
- Er is een verband gevonden tussen de effecten van de verschillende soorten zoetstoffen op de glucoseregulatie en de kenmerken van het microbioom. Dit is een aanwijzing dat de verstoring van de glucoseregulatie via het microbioom loopt.
- Nadat bij de muizen de ontlasting van de deelnemers was overgebracht vertoonden die vergelijkbare effecten op de glucoseregulatie als de deelnemer waarvan de ontlasting kwam.
- Er werden geen verschillen gevonden in BMI, middelomtrek, bloeddruk, hartslag in rust, cholesterolprofiel, gemiddelde bloedsuikerspiegel over de afgelopen 2-3 maanden (HbA1c), ontstekingsmarker (CRP), leverenzymen (ALT, AST) en het aantal afweercellen tussen de vier zoetstoffen en de twee controlegroepen.

Wat zijn de conclusies van de onderzoekers?

De onderzoekers concluderen dat zoetstoffen invloed hebben op het microbioom en dat de zoetstoffen sucralose en sacharine op die manier de glucoseregulatie kunnen verstoren. Ze geven wel aan dat dit persoonspecifiek is en dat verder onderzoek nodig is om te weten wat de effecten op langere termijn zijn.

Wat zijn de sterke punten van het onderzoek?

- Het is een gerandomiseerde, gecontroleerde interventiestudie. Deze onderzoeksmethode heeft een hoge bewijskracht.
- De inname van de zoetstoffen was binnen de aanvaardbare dagelijkse inname.
- Het overbrengen van de ontlasting van een aantal deelnemers naar steriele muizen geeft inzicht in of het microbioom een oorzakelijke rol speelt.

Wat zijn de zwakke punten van het onderzoek?

- De studie duurde relatief kort.
- Per groep waren er een relatief klein aantal deelnemers.
- De studie beperkte zich tot gezonde deelnemers zonder overgewicht of obesitas. In een minder gezonde populatie kunnen de effecten anders zijn.
- De studie beperkte zich tot deelnemers die minstens zes maanden geen zoetstoffen hadden gebruikt. Het is onduidelijk of dezelfde effecten optreden bij mensen die regelmatig zoetstoffen gebruiken. Het lichaam en/of het microbioom zouden zich daar na verloop van tijd op aan kunnen passen.
- De zoetstoffen die de deelnemers kregen bevatten glucose als vulstof. De effecten daarvan kunnen anders zijn dan wanneer de zoetstoffen in pure vorm worden binnengekregen.
- Onduidelijk is of verschillen in voedselinname een rol hebben gespeeld. Er zijn tussen de groepen weliswaar geen verschillen gevonden in de inname van koolhydraten, suikers, eiwitten, vetten, voedingsvezels, cholesterol en energie (calorieën), maar dat sluit niet uit dat er verschillen waren in de consumptie van voedingsmiddelen die het microbioom en/of de glucosetolerantie beïnvloeden. Daar is niet op gecontroleerd en gecorrigeerd.

Wat laten andere studies zien?

De voorliggende studie borduurt voort op een eerdere kleine studie van hetzelfde onderzoekscentrum [1]. Daarin zijn op basis van een muizenexperiment en een experiment met slechts zeven deelnemers aanwijzingen gevonden dat de zoetstof sacharine via het microbioom de glucoseregulatie kan verstoren. Andere studies met dezelfde onderzoeksmethode (maar ook met hun beperkingen) laten echter niet zien dat sucralose of sacharine het microbioom beïnvloeden en/of de glucoseregulatie verstoren [2-7].

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

De gebruikte hoeveelheden sucralose en sacharine zijn weliswaar binnen de aanvaardbare dagelijkse inname, maar zijn niet realistisch in de praktijk. De deelnemers kregen dagelijks 102 mg sucralose of 180 mg sacharine binnen. Sucralose is 600 keer zoeter dan suiker en sacharine 300-500 keer. Dat is het equivalent van respectievelijk 61 en 54-90 gram suiker. In een Belgische studie is gevonden dat volwassenen die de meeste sucralose en sacharine binnenkrijgen onder de 10% van de aanvaardbare dagelijkse inname blijven (respectievelijk 6 en 9%) [8].

Het onderzoek naar de effecten van zoetstoffen op het microbioom en de glucoseregulatie bij mensen is schaars en laat niet altijd dezelfde resultaten zien. Deze studie levert een belangrijke bijdrage daaraan, maar kent ook een aantal beperkingen. Het zou dan ook voorbarig zijn om in de praktijk anders te gaan adviseren over zoetstoffen en over sucralose en sacharine in het bijzonder. Zie daarvoor het [advies van het Voedingscentrum over](#)

[zoetstoffen](#) [9]. Wel laat deze studie zien dat de zoetstoffen aspartaam en stevia geen nadelig effect op de glucoseregulatie hebben.

Overige opmerkingen

- Deze studie heeft de zoetstoffen niet met suiker vergeleken. Er kan dan ook niet geconcludeerd worden dat sucralose en sacharose ongezonder zijn dan suiker.
- Het is niet ongewoon dat voeding of voedingsstoffen die in de dikke darm terecht komen het microbioom veranderen. Op die manier kunnen we met onze voeding een gezond microbioom opbouwen en onderhouden. Van sucralose en sacharine weten we dat een deel ervan niet wordt opgenomen en met de ontlasting wordt uitgescheiden [10]. Dit zien we met name bij sucralose. Een verandering betekent echter niet automatisch dat dit ongunstig of gunstig voor de gezondheid is.
- Het microbioom van de ontlasting kan afwijken van het microbioom in de dikke darm.

Referenties

1. 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.
2. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D Jr, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017 Aug;88:22-33.
3. 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.
4. Grotz VL, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamooh H, Trout JR, Pi-Sunyer FX. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc*. 2003 Dec;103(12):1607-12.
5. 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.
6. Ahmad SY, Friel JK, MacKay DS. The effect of the artificial sweeteners on glucose metabolism in healthy adults: a randomized, double-blinded, crossover clinical trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020 Jun;45(6):606-612.
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. Huvaere K, Vandevijvere S, Hasni M, Vinkx C, van Loco J. Dietary intake of artificial sweeteners by the Belgian population. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2012;29:54-65.
9. <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/zoetstoffen.aspx#blok7> Geraadpleegd: 24-10-2022
10. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev*. 2016 Nov;74(11):670-689.