

## Vraag

Is het vervangen van suikerhoudende drank door light drank goed voor het gewicht en de gezondheid?

### Studie

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.

## Antwoord

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

Een te hoge suikerconsumptie is een belangrijk gezondheidsprobleem. Het gaat dan met name om suikerhoudende dranken omdat die zijn geassocieerd met gewichtstoename, hart- en vaatziekten, hypertensie en diabetes type 2 [1-4]. Light dranken zouden daarvoor een oplossing kunnen zijn omdat die geen calorieën bevatten en dus niet tot gewichtstoename en de daaraan verbonden gezondheidsproblemen leiden. Observatieve studies laten dat meestal niet zien, maar dat kan komen door de aanwezigheid van 'omgekeerde oorzakelijkheid' en 'resterende verstoringen' (**zie blauwe kader**). Interventiestudies laten tegenstrijdige resultaten zien, maar dat kan komen omdat light drank niet alleen met suikerhoudende drank is vergeleken, maar bijvoorbeeld ook met water. Het doel van light drank is juist om suikerhoudende dranken (lees calorieën) ermee te vervangen en niet water.

Om nu meer duidelijkheid daarover te krijgen hebben onderzoekers een netwerk meta-analyse uitgevoerd waarin het effect van light drank is vergeleken met het effect van suikerhoudende drank en water afzonderlijk. De uitkomsten waarnaar gekeken is waren lichaamsgewicht en -samenstelling en uiteenlopende cardiometabole risicofactoren.

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

Bij 'omgekeerde oorzakelijkheid' (reverse causality) is de vermeende oorzaak niet de oorzaak maar het gevolg. In observatieve 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 ontkent 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 observatieve 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.

### Welke onderzoeksmethode is gebruikt?

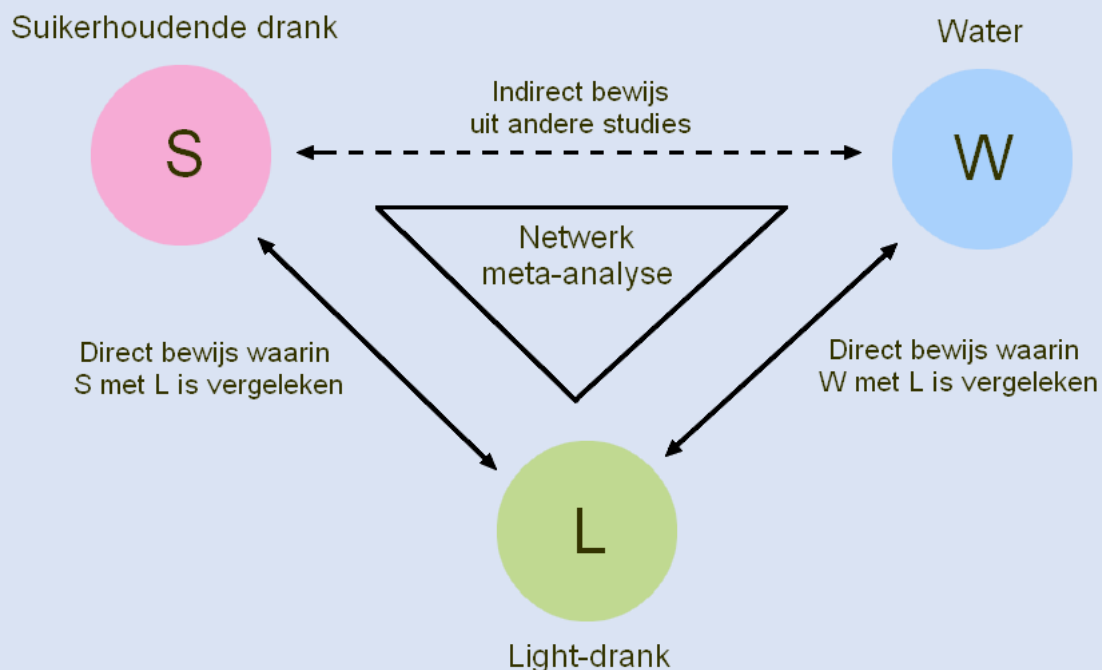
De onderzoekers hebben gebruik gemaakt van een netwerk meta-analyse met gerandomiseerde, gecontroleerde interventiestudies (**zie blauwe kader**). De studies vergeleken light- drank, suikerhoudende drank en/of water met elkaar. Een voorwaarde was dat de studies minimaal 2 weken duurden. Als uitkomst is er gekeken naar lichaamsgewicht en -samenstelling en uiteenlopende cardiometabole risicofactoren.

### Wat is een systematic review en een (netwerk) 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 zo 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 systematic review.

Als aanvulling op een systematic 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. De betrouwbaarheid van de resultaten uit een meta-analyse is echter wel afhankelijk van de kwaliteit van de afzonderlijke studies die daarin zijn meegenomen.

Een netwerk meta-analyse is een uitbreiding van een gewone meta-analyse. Daarbij is het ook mogelijk om verschillende behandelingen (bijvoorbeeld verschillende soorten dranken) in één analyse met elkaar te vergelijken die nooit direct met elkaar vergeleken zijn. Met geavanceerde technieken worden direct en indirect bewijs gecombineerd (**zie figuur**). Dit kan de nauwkeurigheid versterken [5].



**Figuur:** Voorbeeld van een grafische weergave van een netwerk meta-analyse. Hierin kan S met W vergeleken worden, zonder dat ze in een studie direct met elkaar zijn vergeleken.

## **Wat is de bewijskracht van de gekozen onderzoeksmethode?**

De bewijskracht van de gekozen onderzoeksmethode is hoog. Gerandomiseerde, gecontroleerde interventiestudies worden gezien als de gouden standaard als het gaat om onderzoeksmethode. De bewijskracht is wel afhankelijk van onder andere het aantal deelnemers en de studieduur. De bewijskracht neemt toe wanneer dergelijke studies worden samengevoegd in een (netwerk) meta-analyse. De uiteindelijke bewijskracht is wel afhankelijk van de bewijskracht van de studies die erin zijn meegenomen.

## **Welke resultaten zijn er gevonden?**

### Studie-eigenschappen

In totaal zijn er 17 studies meegenomen met in totaal 1.733 volwassen deelnemers. Allemaal hadden ze overgewicht/obesitas en diabetes type 2 of een verhoogd risico daarop. De gemiddelde leeftijd was 33,1 jaar en het merendeel (77,4%) was vrouw. De studies duurde gemiddeld 12 weken (3-52 weken). Slechts 8 studies (met 11 vergelijkingen) hebben het soort zoetstof gerapporteerd. Er werd 7 keer aspartaam gebruikt en één keer een combinatie van aspartaam + acesulfaam-K, één keer sacharine, één keer stevia (rebaudioside A) en één keer sucralose. Omdat geen enkele uitkomst in alle drie de vergelijkingen tien of meer studies had, zijn er geen subgroep-analyses uitgevoerd.

Van de 17 studies waren er 8 gefinancierd door onafhankelijke partijen (overheid, gezondheidsorganisaties, universiteiten) en 4 door de industrie. De overige 5 studies waren gefinancierd door een combinatie van onafhankelijke partijen en industrie.

### Effecten

De volgende effecten zijn er gevonden (**zie tabel voor een compleet overzicht**).

Het vervangen van suikerhoudende drank door light drank leidde tot:

- o een vermindering van het lichaamsgewicht (-1,06 kg).
- o een daling van de BMI (-0,32 kg/m<sup>2</sup>).
- o een daling van het vetpercentage (-0,6%).
- o een daling van het levervet (SMD -0,42).

Het vervangen van suikerhoudende drank door water leidde:

- o bij geen enkele uitkomst tot significante effecten (**zie opmerkingen verderop**)

Het vervangen van water door light drank leidde tot:

- o een vermindering van het lichaamsgewicht (-1,07 kg) (**zie opmerkingen verderop**).
- o een stijging van het HbA1c (0,21%).
- o een daling van de systolische bloeddruk (2,63 mmHg).

### Ongewenste bijwerkingen

In 4 studies is naar ongewenste bijwerkingen gekeken waaronder vermoeidheid, stemmingswisselingen, hoofdpijn, pijn, misselijkheid en ziekenhuisopnames. In deze studies zijn a) geen bijwerkingen gerapporteerd, b) bijwerkingen gerapporteerd die niet aan light drank waren gerelateerd of c) geen bijwerkingen opgetreden die ernstig genoeg waren om te vermelden.

Uitkomst	Suikerhoudende drank → light drank	Suikerhoudende drank → water	Water → light drank
<b>Lichaamsgewicht -samenstelling</b>			
Lichaamsgewicht (kg)	-1,06	n.s.	-1,07
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0,32	n.s.	n.s.
Vetpercentage (%)	-0,60	n.s.	n.s.
Middelomtrek (cm)	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Glycemische controle</b>			
HbA1c (%)	n.s.	n.s.	0,21
Nuchtere glucose (mmol/l)	n.s.	n.s.	n.s.
2HPP (mmol/l)	n.s.	n.s.	n.s.
Nuchtere insuline (mmol/l)	n.s.	n.s.	n.s.
HOMA-IR	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Lipiden (mmol/l)</b>			
LDL-cholesterol	n.s.	n.s.	n.s.
HDL-cholesterol	n.s.	n.s.	n.s.
Totaal-cholesterol	n.s.	n.s.	n.s.
Triglyceriden	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Bloeddruk (mmHg)</b>			
Systolische bloeddruk	n.s.	n.s.	-2,63
Diastolische bloeddruk	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Leverwaarden</b>			
Levervet (SMD)	-0,42	n.s.	n.s.
ALT (unit/l)	n.s.	n.s.	n.s.
AST (unit/l)	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Urinezuur (mmol/l)</b>			
Urinezuur	n.s.	n.s.	n.s.

**Tabel 1:** Effecten van het vervangen van light drank, suikerhoudende drank en/of water met elkaar. **Groen** is in het voordeel van light drank, **blauw** is in het voordeel van water.

2HPP: glucosespiegel 2 uur na een maaltijd met 75 gram koolhydraten, HbA1c: de gemiddelde glucosewaarde van de afgelopen 2-3 maanden, HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, SMD: gestandaardiseerd gemiddelde, n.s.: geen significant verschil.

### **Wat zijn de conclusies van de onderzoekers?**

Deze netwerk meta-analyse laat zien dat het vervangen van suikerhoudende drank door light drank tot gewichtsverlies en een verbetering van cardiometabole risicofactoren leidt, zonder bewijs voor nadelige bijwerkingen. De effecten van light-frisdrank wijzen in dezelfde richting als die van water. De auteurs concluderen dat het vervangen van suikerhoudende drank door light drank een goede strategie is voor mensen met overgewicht/obesitas of met een verhoogd risico op diabetes type 2 die moeite hebben met het drinken van water als vervanging van suikerhoudende drank.

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

- Het betreft een systematisch review met netwerk meta-analyse.
- Er zijn alleen gerandomiseerde, gecontroleerde interventiestudies meegenomen, wat de gouden standaard is.
- De studie geeft het meest actuele en beste bewijs dat op dit moment beschikbaar is over het vervangen van suikerhoudende drank en water door light drank.

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

- Bij het vervangen van suikerhoudende drank door water en het vervangen van water door light drank waren er inconsistente resultaten.
- De gemiddelde studieduur van 12 weken is kort. Onduidelijk is wat de effecten van light drank op langere termijn zijn. Er waren twee studies die één jaar duurden. In één studie verminderde light drank het lichaamsgewicht met 3,8 kg, de middelomtrek met 3,6 cm en de systolische bloeddruk met 4,2 mmHg vergeleken met water [7]. In een andere studie werden na één jaar geen gunstige effecten gevonden van light drank op lichaamsgewicht en cardiometabole risicofactoren vergeleken met suikerhoudende drank [8]. Studies bij kinderen en adolescenten laten daarentegen wel duidelijk zien dat het vervangen van suikerhoudende drank door light drank na 12-18 maanden de BMI minder laat stijgen [9, 10].
- Alle sterke en zwakke punten afgewogen beoordelen de auteurs de zekerheid van het bewijs voor de meeste uitkomsten als laag tot matig.

### **Opmerkingen**

Twee opmerkelijke resultaten zijn dat:

- het vervangen van suikerhoudende drank door water niet tot gewichtsverlies en verbeteringen van cardiometabole risicofactoren leidde.
- het vervangen van water door light drank wel tot gewichtverlies leidde.

Dat verwacht je namelijk niet. Een mogelijke verklaring is dat deelnemers die water dronken op andere momenten van de dag behoefte hadden aan iets zoets en dat gingen eten in de vorm van bijvoorbeeld snoep en koek [21, 22]. Op die manier zouden deelnemers die water dronken evenveel calorieën hebben binnenkregen als deelnemers die suikerhoudende drank dronken en meer calorieën dan deelnemers die light drank dronken [23]. Het (blijven) drinken van water is voor veel mensen immers een grotere en moeilijker gedragverandering dan het drinken van zoetsmakende light drank. Verder laat een studie van 12 maanden zien dat deelnemers die water dronken meer honger rapporteerden dan deelnemers die light drank dronken [24]. Bij het vervangen van suikerhoudende drank door light drank speelt dat

probleem niet. Beide dranken smaken namelijk even zoet. Dat maakt dat die resultaten wat betrouwbaarder zijn.

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

Er zijn geen studies die op deze manier (met een netwerk meta-analyse) de wetenschappelijke literatuur over het vervangen van suikerhoudende drank en/of water door light drank hebben samengevoegd. Er zijn wel verschillende systematische reviews met meta-analyses waarin gekeken is naar het effect van zoetstoffen en suiker (fructose) in het algemeen op lichaamsgewicht en cardiometabole risicofactoren [11-20]. In het merendeel van die studies werd light drank als bron van de zoetstof gebruikt. De resultaten die daar gevonden zijn, zijn vergelijkbaar met de resultaten die nu gevonden in de netwerk meta-analyse. In een meta-analyse uit 2014 waarin suikerhoudende drank werd vervangen door light drank is als aanvulling daarop ook een vermindering van de vetmassa (-1,1 kg) en een afname van de middelomtrek (-0,83 cm) gevonden [12].

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

Light dranken staan niet in de Schijf van vijf omdat er zuren in zitten die het tandglazuur aantasten. Water is als dorstlesser dan ook de beste keuze. Deze studie bevestigt wel het huidige advies dat je (met name als je overgewicht/obesitas hebt) beter voor light drank kunt kiezen dan voor suikerhoudende drank.

### **Referenties**

1. 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.
2. Jayalath VH, de Souza RJ, Ha V, et al. Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):914-921.
3. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(4):1084-1102.
4. Xi B, Huang Y, Reilly KH, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of hypertension and CVD: a dose-response meta-analysis. *Br J Nutr*. 2015;113(5):709-717.
5. Toews I, Lohner S, Küllenberg de Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2019;364:k4718.
6. Chaimani A, Caldwell DM, Li T, Higgins JPT, Salanti G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022).
7. Peters JC, Beck J, Cardel M, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(2):297-304.
8. Ebbeling CB, Feldman HA, Steltz SK, Quinn NL, Robinson LM, Ludwig DS. Effects of Sugar-Sweetened, Artificially Sweetened, and Unsweetened Beverages on Cardiometabolic Risk Factors, Body Composition, and Sweet Taste Preference: A Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(15):e015668.
9. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med*. 2012;367(15):1407-1416.
10. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med*. 2012;367(15):1397-1406.

11. Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? a systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(3):381-394.
12. 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;45(3):464-478.
13. 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;100(3):765-777.
14. Laviada-Molina H, Molina-Segui F, Pérez-Gaxiola G, et al. Effects of nonnutritive sweeteners on body weight and BMI in diverse clinical contexts: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2020;21(7):e13020.
15. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(4):291-304.
16. Chiavaroli L, de Souza RJ, Ha V, et al. Effect of fructose on established lipid targets: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):e001700.
17. David Wang D, Sievenpiper JL, de Souza RJ, et al. Effect of fructose on postprandial triglycerides: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):125-133.
18. Choo VL, Vigiouliou E, Blanco Mejia S, et al. Food sources of fructose-containing sugars and glycaemic control: systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies. *BMJ*. 2018;363:k4644.
19. Wang DD, Sievenpiper JL, de Souza RJ, et al. The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials. *J Nutr*. 2012;142(5):916-923.
20. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(4):416-423.
21. Bellisle F, Drewnowski A, Anderson GH, Westterp-Plantenga M, Martin CK. Sweetness, satiation, and satiety. *J Nutr* 2012;142:1149S-1154S.
22. Appleton KM, Blundell JE. Habitual high and low consumers of artificially sweetened beverages: Effects of sweet taste and energy on short-term appetite. *Physiol Behav* 2007;92:479-486
23. Black RM, Tanaka P, Leiter LA, Anderson GH. Soft drinks with aspartame: effect on subjective hunger, food selection, and food intake of young adult males. *Physiol Behav*. 1991 Apr;49(4):803-10.
24. Peters JC, Beck J, Cardel M, Wyatt HR, Foster GD, Pan Z, Wojtanowski AC, Vander Veur SS, Herring SJ, Brill C, Hill JO. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Feb;24(2):297-304.