

Vraag

Hebben zoetstoffen invloed op de energie-inname en het lichaamsgewicht?

Studie

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.

Antwoord

Wat is de aanleiding en hoofdvraag van de onderzoekers?

Een te hoge consumptie van suiker, met name in de vorm van suikerhoudende drank, leidt tot gewichtstoename en overgewicht/obesitas [1, 2]. Dat is een groot gezondheidsprobleem. Zoetstoffen zouden daar een oplossing voor kunnen zijn omdat die geen of weinig energie (calorieën) bevatten en dus niet tot gewichtstoename en overgewicht/obesitas leiden. Integendeel zelfs. Daar is de laatste decennia echter discussie over. Er zijn namelijk geluiden te horen dat zoetstoffen de energie-inname juist stimuleren en daardoor tot gewichtstoename en overgewicht/obesitas leiden [3-6]. Bijvoorbeeld omdat zoetstoffen weliswaar even zoet smaken als suiker, maar omdat die geen energie bevatten niet goed zouden verzadigen. Deze loskoppeling van zoete smaak en energie zou het lichaam in verwarring brengen.

De onderzoekers wilde nu weten wat de stand van zaken op dat gebied is op basis van het totaal aan bewijs. Daarvoor hebben ze op een systematische manier naar verschillende soorten studies bij zowel dieren en mensen gekeken.

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

De onderzoekers hebben gebruik gemaakt van een systematische review waarin onderscheid is gemaakt tussen studies bij dieren en mensen. Bij de studies bij mensen zijn ook meta-analyses uitgevoerd (**zie blauwe kader**).

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

De dierstudies zijn in drie soorten verdeeld en de studies bij mensen in twee soorten.

Dierstudies (muizen en ratten)

Verplichte consumptie

Hier zijn 45 studies meegenomen waarin gekeken is naar de effecten van langdurig verplichte consumptie van zoetstoffen op lichaamsgewicht en energie-inname. De dieren kregen dan alleen voedsel met zoetstoffen te eten of ze kregen het geforceerd via een slangetje in de mond binnen.

Vrijwillige consumptie

Hier zijn 21 studies meegenomen waarin de consumptie van zoetstoffen vrijwillig was. Meestal was dat bedoeld als een zoetheidscontrole waarin gekeken is naar de effecten van suiker op gedrag.

Leerstudies

Hierin zijn 22 studies meegenomen waarin de hypothese is onderzocht of ratten die zoetstof krijgen niet leren dat een zoete smaak samengaat met energie, dit in tegenstelling tot ratten die suiker (glucose) krijgen. Dit zou dan leiden tot een minder goede regulatie van de consumptie van voedsel met een zoete smaak.

Studies bij mensen

Observationele studies

Hier zijn 12 prospectieve cohortstudies meegenomen waarin gekeken is naar de associatie tussen de consumptie van zoetstoffen (in de vorm van light drank) en lichaamsgewicht of risico op overgewicht/obesitas. Het aantal deelnemers varieerde van 548 tot 120.877 en de studieduur van 1 tot en met 20 jaar. Van de 12 studies waren er 9 geschikt om een meta-analyse mee uit te voeren. Dat is gedaan bij zowel kinderen als volwassenen.

Interventiestudies

Die zijn weer onderverdeeld in:

1. Kortetermijnstudies (≤ 1 dag) waarin gekeken is naar de energie-inname tijdens een maaltijd na een preload met zoetstof of een controle. Hier zijn ook meta-analyses uitgevoerd.
2. Langeretermijnstudies (> 1 dag) waarin gekeken is naar het effect van zoetstoffen op de energie-inname ($n=9$) en het lichaamsgewicht ($n=12$). Hier zijn vervolgens ook meta-analyses uitgevoerd.

Wat is de bewijskracht van de gekozen onderzoeksmethode?

Er zijn verschillende soorten studies meegenomen die niet allemaal dezelfde bewijskracht hebben (**zie figuur**).

Dierstudies

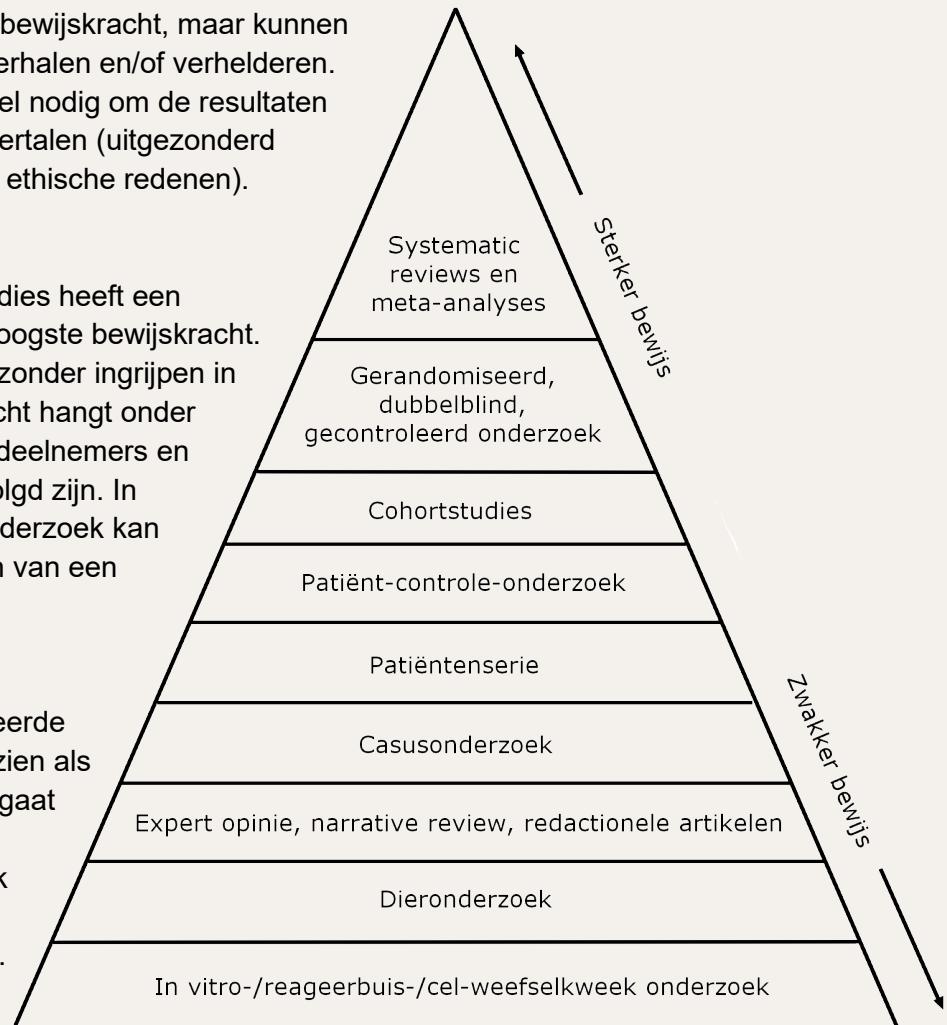
Dierstudies hebben een lage bewijskracht, maar kunnen bepaalde mechanismen achterhalen en/of verhelderen. Vervolgonderzoek is veelal wel nodig om de resultaten naar mensen toe te kunnen vertalen (uitgezonderd toxicologisch onderzoek door ethische redenen).

Observationele studies

Binnen de observationele studies heeft een prospectief cohortstudie de hoogste bewijskracht. De deelnemers worden daar zonder ingrijpen in de tijd gevolgd. De bewijskracht hangt onder andere wel af van het aantal deelnemers en hoe lang de deelnemers gevolgd zijn. In tegenstelling tot interventieonderzoek kan echter niet gesproken worden van een oorzakelijk verband.

Interventiestudies

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 meta-analyse. De uiteindelijke bewijskracht is afhankelijk van de bewijskracht van de studies die erin zijn meegenomen.



Figuur: Piramide van bewijskracht.

Welke resultaten zijn er gevonden?

Dierstudies

De resultaten uit dierstudies zijn lastig samen te vatten omdat ze onderling sterk kunnen verschillen. De belangrijkste resultaten staan hieronder.

Verplichte consumptie

De grote meerderheid van de studies laat niet zien dat zoetstoffen tot gewichtstoename leiden (**zie tabel 1**).

Dosering	Lichaamsgewicht		
	↓	↔	↑
Alle dosering	22	21	4
Lage dosering ($\leq 2\%$ van het voedsel of water)	4	32	1
Hoge dosering ($> 2\%$ van het voedsel of water)	18	13	3

Tabel 1: Aantal studies dat het effect van een verplichte consumptie van zoetstoffen op het lichaamsgewicht laat zien vergeleken met controle bij ratten en muizen.

Vrijwillige consumptie

De meeste studies ($n=16$) vergeleken een sacharine-oplossing met controle gedurende 2-3 weken. Een verschil in lichaamsgewicht werd niet gevonden. Een oplossing van sucrose of polyclose (glucose polymeer) liet in 7 van de 10 studies een toename van het lichaamsgewicht zien.

Leerstudies

- In 14 studies is gevonden dat bij ratten die toegang hadden tot een supplement met zoetstoffen het gewicht toename vergeleken met ratten die toegang hadden tot een supplement met glucose. De relevantie van deze resultaten voor de gebruikelijke menselijke eetpatronen blijft echter onduidelijk en hypothesen die uit deze dierstudies ontstaan moeten nog worden onderzocht in gecontroleerde studies met mensen. De auteurs concluderen dat tot die tijd speculaties op basis van deze resultaten ongegrond zijn.
- In 3 studies leidde het manipuleren van het voedsel niet tot een verandering van het lichaamsgewicht.
- In 4 studies bleek het effect van zoetstoffen beïnvloed te worden door een andere factor, zoals geslacht, hormonale status en genetische aanleg voor obesitas.

Studies bij mensen

Observationele studies

In de meta-analyse worden zowel bij volwassenen als kinderen geen associatie gevonden tussen de consumptie van zoetstoffen en een verandering van de BMI (**zie tabel 2**). Resultaten uit observationele studies zijn wel lastig te interpreteren door de mogelijke aanwezigheid van 'resterende verstoringen' en 'omgekeerde oorzakelijkheid'.

Doelgroep	Aantal vergelijkingen*	BMI (kg/m ²)
Volwassenen	6	↔
Kinderen	5	↔

Tabel 2: Associatie tussen de consumptie van zoetstoffen en de verandering van de BMI per jaar. * Een studie kan meerdere vergelijkingen hebben.

Interventiestudies

De resultaten laten consistent zien dat de consumptie zoetstoffen in plaats van suiker op korte termijn de energie-inname vermindert. Een meta-analyse bevestigt dat (**zie tabel 3**). De studies laten niet zien dat zoetstoffen door de zoete smaak (versus ongezoete producten, water of

niets) de energie-inname stimuleren. Op de lange termijn wordt in meta-analyses gevonden dat het drinken van light drank in plaats van zowel suikerhoudende drank als water tot gewichtsverlies leidt (**zie tabel 4**).

Vergelijking	Aantal vergelijkingen*	Verschil in energie-inname (kcal)
Zoetstof versus suiker (kinderen)	19	-39
Zoetstof versus suiker (volwassenen)	49	-119
Zoetstof versus suiker (overall)	68	-94
Zoetstof versus ongezoet** (overall)	13	↔
Zoetstof versus water (overall)	35	↔
Zoetstof versus niets (overall)	4	↔
Capsules met zoetstof versus placebo (overall)	9	↔

Tabel 3: Effecten van zoetstof op de korte termijn (≤ 1 dag) op de energie-inname.

* Een studie kan meerdere vergelijkingen hebben. ** Bijvoorbeeld chocolademelk met aspartaam versus melk, of yoghurt met sacharine versus yoghurt zonder sacharine. Suiker: sucrose, glucose, fructose en combinaties van suikers, inclusief highfructose corn syrups (HFCS).

Doelgroep	Aantal studies	Verschil in gewicht (kg)
Light drank versus suikerhoudende drank (kinderen)	1	-1,35
Light drank versus suikerhoudende drank (volwassenen)	8	-1,41
Light drank versus water (volwassenen)	3	-1,24

Tabel 4: Effecten van zoetstof op de lange termijn (> 1 dag) op het lichaamsgewicht.

Wat zijn de conclusies van de onderzoekers?

De auteurs concluderen dat er een aanzienlijke hoeveelheid bewijs is dat het vervangen suiker door zoetstoffen de energie-inname en het lichaamsgewicht vermindert. Belangrijk vinden ze ook om te vermelden dat het effect van light drank op lichaamsgewicht neutraal lijkt te zijn ten opzichte van water en soms zelfs gunstig.

Wat zijn de sterke punten van de studie?

- Er is op een systematische manier naar het totaal aan bewijs gekeken. Verschillende soorten dierstudies en studies bij mensen zijn daarvoor meegenomen. Ook gerandomiseerde, dubbelblinde en gecontroleerde interventiestudies zijn meegenomen, wat de gouden standaard is.

Wat zijn de zwakke punten van de studie?

- Dierstudies kunnen niet zomaar naar mensen toe vertaald worden.
- Observationele studies hebben de beperking in zich dat ‘*omgekeerde oorzakelijkheid*’ en ‘*resterende verstoringen*’ de resultaten kunnen beïnvloeden (**zie blauwe kader**).
- Het meten van de energie-inname gebeurde op basis van één testmaaltijd. Het effect op langere termijn is daarmee onduidelijk, maar er zijn geen aanwijzingen dat het gunstige effect van zoetstoffen dan verdwijnt.
- Om het verschil tussen light drank en suikerhoudende drank op het lichaamsgewicht te meten werden de deelnemers vaak geblindeerd. Dat weerspiegelt niet de werkelijkheid, waarin mensen zich ervan bewust zijn dat light drank geen energie bevat en suikerhoudende drank wel. Op basis van andere studies lijkt dat bewustzijn niet van invloed te zijn op de energie-inname en het lichaamsgewicht.
- Slechts drie studies hebben gekeken naar het verschil in lichaamsgewicht tussen light drank en water.

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 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 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.

Wat laten andere studies zien?

In 2021 in een update verschenen van de studie bij mensen op langere termijn [6]. Daarin worden vergelijkbare resultaten gevonden. Het vervangen van suiker door zoetstof leidde tot een lagere energie-inname en gewichtsverlies.

In plaats van zoetstof te vergelijken met alleen water werd zoetstof vergeleken met water/niets/ongezoet als groep. In parallelstudies (n=9) werd gevonden dat zoetstof tot een hogere energie-inname leidde vergeleken met water/niets/ongezoet, terwijl in cross-overstudies (n=4) geen verschil werd gevonden. Wat betreft lichaamsgewicht werd het tegenovergestelde gevonden. In parallelstudies werd geen verschil gevonden en in cross-overstudies een klein gewichtsverlies in het voordeel van zoetstof. De hogere energie-inname vertaalde zich dus niet naar gewichtstoename. Voor de praktijk is deze uitkomst overigens minder relevant omdat zoetstoffen worden gebruikt als vervanger van suiker en niet van water.

Opmerkingen

Een opmerkelijk resultaat is dat het drinken van light drank tot gewichtsverlies leidt vergeleken met het drinken van water (**zie tabel 4**). 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 [7, 8]. Op die manier zouden deelnemers die water dronken meer energie kunnen hebben binnengekregen dan deelnemers die light drank dronken [9]. Het (blijven) drinken van water is voor veel mensen immers een grotere en moeilijkere gedragsverandering 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 [10].

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. Net als in suikerhoudende frisdranken overigens. Water is als dorstlesser dan ook de beste keuze. Deze studie bevestigt wel het huidige advies dat je beter voor light drank kunt kiezen dan voor suikerhoudende drank.

Referenties

1. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ*. 2012;346:e7492. Published 2012 Jan 15.
2. Nguyen M, Jarvis SE, Tinajero MG, et al. Sugar-sweetened beverage consumption and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2023;117(1):160-174.
3. Swithers SE. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends Endocrinol Metabol* 2013; 24: 431–441.
4. Ludwig DS. Artificially sweetened beverages: cause for concern. *JAMA* 2009; 302: 2477–2478.
5. Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity* 2008; 16: 1894–1900.
6. 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 [published correction appears in *Int J Obes (Lond)*. 2021 May 27;:]. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(3):464-478.
7. Bellisle F, Drewnowski A, Anderson GH, Westerterp-Plantenga M, Martin CK. Sweetness, satiation, and satiety. *J Nutr* 2012;142:1149S-1154S.
8. 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.
9. 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.
10. 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.