DOOR: GERT E. SCHUITEMAKER

Kunstmatige zoetstoffen

Averechts effect op glucosetolerantie

Verrassend: effect via darmflora

Non-calorische kunstmatige zoetstoffen zoals zoetjes veroorzaken glucose-intolerantie, zowel in dieren als bij mensen. Dit is het gevolg van veranderingen in de darmflora, zo blijkt uit Israëlisch onderzoek.[1] De studie maakt aannemelijk dat deze zoetstoffen eerder hebben bijgedragen aan de epidemie van glucose-intolerantie en overgewicht dan dat zij deze bestreden heeft.

Light-producten zijn in Nederland nog steeds immens populair. In ons land wordt de mate van consumptie van producten met de non-calorische kunstmatige zoetstoffen zoals sacharine, sucralose en aspartaam ten opzichte van 'verborgen suikers' goed weerspiegeld door de consumptie van frisdrank. Deze schommelt in Nederland per hoofd van de bevolking rond de 100 liter per jaar (van 2009 tot 2013 iets gedaald van 102,7 naar 99,4 liter). De verhouding 'regular' versus 'light' verschoof nauwelijks, maar er was een lichte trend waar te nemen ten gunste van de 'regular' (van 2009 68/32 naar 69/31 in 2013).[2]

Goedkoop en populair

In het prestigieuze tijdschrift *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* publiceerde een Israëlische onderzoeksgroep onder leiding van dr. Eran Elinav van het Weizmann Institute of Science een opzienbarend artikel.[1] Hierin begonnen de wetenschappers de non-calorische kunstmatige zoetstoffen in een maatschappelijk perspectief te plaatsen. Naast de jarenlange belofte van de producenten dat 'light' helpt bij het afvallen, is er een andere factor die bijdraagt aan de populariteit van de non-calorische kunstmatige zoetstoffen: ze zijn goedkoop. De eerste zoetstoffen werden een eeuw geleden geïntroduceerd om de hoog-calorische suikers

te vervangen die bovendien een groot effect hadden op de insulinerespons. De meest uiteenlopende voedingsmiddelen werden gezoet met deze non-calorische kunstmatige zoetstoffen tot kant-en-klare desserts toe. Ze werden aanbevolen voor gewichtsverlies en ter leniging van glucose-intolerantie. Het risico van ouderdomsdiabetes en daarmee hart- en vaatziekten kon ermee worden verlaagd.
De onderzoekers hadden twijfels bij dit beeld omdat de interpretaties van de tot dan gedane onderzoeken werden bemoeilijkt door het feit dat deze waren uitgevoerd bij personen die al leden aan het metabole syndroom.
De uiteenlopende en tegenstrijdige opvattingen en het feit dat wereldwijd light-producten massaal worden geconsumeerd zette hen aan om nader onderzoek te doen. Bovendien wilden ze de mogelijke rol van de darmflora en van dysbiose nader onderzoeken. Hun onderzoek beperkte zich niet tot dierexperimenten. Ook het effect bij gezonde personen werd onderzocht.

■ Sacharine is de oudste kunstmatige zoetstof en werd al in 1879 ontdekt. Nu blijkt het het sterkste negatieve effect te hebben op de glucosetolerantie. *Afbeelding: Suikermuseum, Berlijn*

Eerdere onderzoeken

Aan het Israëlische onderzoek waren eerdere studies voorafgegaan, overigens uitsluitend dierexperimenten. Ratten die aspartaam of sacharine in hun yoghurt hadden gekregen, namen al na twaalf weken meer in gewicht toe dan soortgenoten die suiker waren gevoerd, ondanks een gelijke calorie-inname.[3] De onderzoekers concludeerden dat beide zoetstoffen gewichtstoename in de hand hadden gewerkt, maar dat dit niet kon worden verklaard door een hogere consumptie van calorieën.
Uit een andere rattenstudie bleek eveneens dat light-producten juist een tegenovergesteld effect hadden dan verwacht.[4] Dit keer werd de vetvervanger Olestra gebruikt, ook een toevoegstof zonder calorieën. Ook nu bleken de ratten die chips met de vetvervanger hadden gegeten verrassend toe te nemen in gewicht in vergelijking met de ratten die gewone chips hadden gekregen.

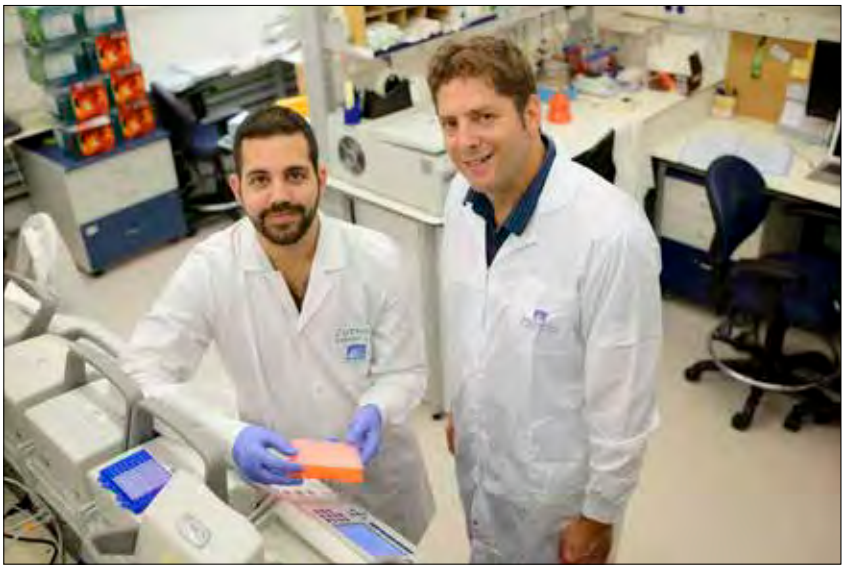
De Israëlische studie

De studie van het Weizmann Institute liet resultaten zien die met deze bevindingen in overeenstemming waren.[1] Bovendien vond deze onderzoeksgroep een werkingsmechanisme waarmee dit verklaard kon worden. Ze onderzochten zowel muizen als mensen. In hun dierstudie kregen drie groepen muizen gedurende elf weken drinkwater voorgezet met daaraan per groep toegevoegd drie verschillende zoetstoffen: sacharine, sucralose of aspartaam, elk op basis van glucose. Voor deze opzet was gekozen om de reële situatie met commercieel verkrijgbare zoetjes zo goed mogelijk na te bootsen waaraan ook altijd glucose is toegevoegd. Ter controle waren er twee groepen muizen die glucose of sucrose in het drinkwater kregen en een laatste groep muizen die gewoon drinkwater kreeg. Na de elf weken werden de muizen onderworpen aan een glucose-tolerantietest (GTT) om de glucosetolerantie te meten. De muizen van de drie controlegroepen (glucose, sucrose, water) lieten GTT-curves zien die vrijwel aan elkaar gelijk waren. De drie curves van de muizen met sacharine, sucralose en aspartaam weken in ongunstige zin significant af van die van de controlegroepen ($p<0{,}001$). De sacharine-groep het meest, maar alle drie zoetstoffen hadden deze muizen meer glucose-intolerant gemaakt in vergelijking met de controle-muizen. Omdat de uitkomsten buitengewoon verrassend waren en de zoetstoffen tegengesteld bleken te werken aan waarvoor ze door miljoenen mensen wereldwijd worden gebruikt, herhaalden de onderzoekers het experiment

met andere typen muizen en met verschillende doses van de zoetstoffen. Toch kregen ze telkens weer dezelfde resultaten: de zoetstoffen induceerden glucose-intolerantie.

Vooral sacharine

Omdat sacharine het sterkste effect liet zien, besloten de onderzoekers om deze zoetstof verder te bestuderen. Muizen kregen een dieet dat voor 60 procent uit vet bestond, aangevuld met sacharine of glucose. De glucose-intolerantie door sacharine ten opzichte van glucose werd bevestigd. Ze concludeerden dat er sprake moest zijn van een metabole verandering die werd geïnduceerd door de sacharine. Mogelijk had dit te maken met het microbioom. De hypothese was dat de bacteriën in de darm wel eens op de een of andere manier op de onbekende substanties konden reageren, temeer daar de kunstmatige zoetstoffen niet vanuit de darm worden geabsorbeerd en in ruime mate in contact komen met de hele darmflora.
De muizen kregen daarom vervolgens verschillende breedspectrum antibiotica om de darmflora uit te schakelen. Na vier weken antibiotica plus een dieet, al dan niet aangevuld met sacharine, bleek de glucose-tolerantie van alle muizen op hetzelfde niveau uit te komen. Met andere woorden: antibiotica gingen het negatieve effect van sacharine tegen. Men ging vervolgens nog een stapje verder door de darmflora van muizen op het sacharinedieet te transplanteren naar kiemvrije muizen op een normaal dieet. De muizen met de getransplanteerde darmflora ontwikkelden ook de glucose-intolerantie. Onderzoek van de sacharine-muizen leerde dat hun darmflora aanmerkelijk meer Bacteroides en Clostridiales bevatte. En dat sacharine op de darmflora van de muizen hetzelfde effect had als een vetrijk dieet..



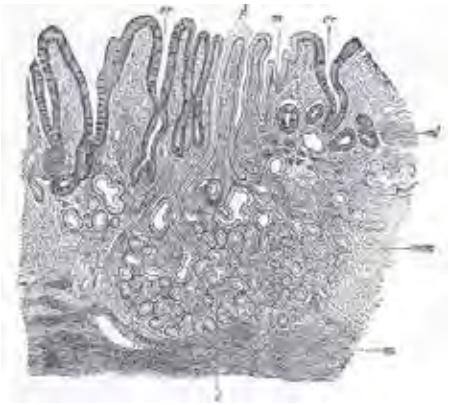
De Israëlische onderzoeker Jotham Suez (links) en hoofdonderzoeker Eran Elinav van het Weizmann Institute.

Glycanen en kortketenige vetzuren

Opmerkelijk was dat er in de darm van sacharine-muizen vooral meer bacteriën waren die glycanen afbreken. De fermentatie van glycanen leidt tot de vorming van kortketenige vetzuren en zorgt ervoor dat meer energie uit de voeding wordt verkregen.
De fermentatie van glycanen werd eerder in muizen en mensen al in verband gebracht met obesitas: kortketenige vetzuren fungeren als precursor of signaalmoleculen voor de-novo-synthese van glucose en vetzuren. Met andere woorden: sacharine bevorderde de energiewinning uit voedsel.
Om te onderzoeken of sacharine een zelfstandig effect heeft op het microbioom werd muizenontlasting gekweekt op een medium met of zonder sacharine. De muizenontlasting die was gekweekt met sacharine bleek rijker te zijn aan Bacteroides en armer aan Firmicutes. Dus opnieuw werd een patroon gevonden dat bij obesitas hoort. Na transplantatie van deze muizenontlasting naar andere muizen bleek dat deze laatste ook weer gingen lijden aan glucose-intolerantie. Ofwel, sacharine verandert de darmflora dusdanig dat die de glucose-intolerantie bevordert en daarmee obesitas.

Humane studies

Elinav en zijn team keken vervolgens naar mensen. Gegevens van 381 niet-diabetische mannen en vrouwen werden geanalyseerd. Het betrof personen die regelmatig veel kunstmatige zoetstoffen consumeerden en personen die dat niet deden. De eersten lieten meer tekenen van het metabool syndroom zien dan de laatsten. Hiertoe behoorden abdominale obesitas, hogere nuchtere bloedsuikerspiegels en hogere HbA1c-



De kunstmatige zoetstoffen bleken in de darm de samenstelling van de darmflora te veranderen met de glucose-intolerantie als gevolg .

die door de Amerikaanse gezondheidsautoriteiten (FDA) als veilig werd beschouwd.
Vier van de zeven hadden al na deze zes dagen significant een verminderde glykemische respons.

En stevia dan ...?

Op de studie kwam weliswaar kritiek. Zo werd als niet correct beoordeeld dat de bevindingen van het vervolgonderzoek met sacharine in zijn geheel werden doorgetrokken naar alle andere kunstmatige zoetstoffen, waaronder aspartaam en sucralose. Echter, een studie die in 2013 werd gepubliceerd liet zien dat sucralose in obese personen de glykemische en insulineresponses na een 'glucose-load' in ongunstige zin versterkte vergeleken met responses in controlepersonen.[5] En zoals al eerder genoemd, namen ratten die aspartaam in hun yoghurt hadden gekregen al na twaalf weken méér in gewicht toe dan soortgenoten die suiker waren gevoerd, ondanks een gelijke calorie-inname.[3]
Een ander kritiekpunt was dat bij studies naar de invloed van zoetstoffen stelselmatig wordt genegeerd dat er veel natuurlijke non-calorische zoetstoffen zijn waarbij dit ongunstige effect nog niet is vastgesteld. Zoals bijvoorbeeld stevia, maar ook zoethout en vruchten zoals tomaten, die naast suikers, natuurlijke zoetstoffen bevatten. Hebben deze natuurlijke zoetstoffen ook een desastreus effect op de darmflora? Wel kan worden gesteld dat studies met stevia erop wijzen dat het de insulineresistentie en glucose-tolerantie juist verbetert.[6]

Conclusie van de onderzoekers

De Israëlische onderzoekers kwamen op grond van hun uitkomsten tot de volgende veelzeggende conclusie: 'Kunstmatige zoetstoffen zijn in onze voeding op grote schaal geïntroduceerd met de bedoeling om de calorie-inname te verlagen en om de bloedsuikerspiegel te normaliseren zonder de 'zoete tand' van de mens aan te tasten. Onze bevindingen doen vermoeden dat non-calorische kunstmatige zoetstoffen rechtstreeks hebben bijgedragen aan het vergroten van de epidemie waarvoor zij juist bedoeld waren om die te bestrijden.' Dat de onderzoekers hierbij een mogelijk belangrijke rol van het microbioom hebben gevonden, verstevigt hun conclusie.

1. Suez J, Korem T, [..], Elinav E. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature 2014; 514(7521):181-6
2. Drankenconsumptie in Nederland. Kerngegevens 2009 - 2013. Nederlandse vereniging Frisdranken, Waters, Sappen (FWS), 2013
3. Feijó Fde M, Ballard CR, [..], Bertoluci MC. Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. Appetite 2013; 60(1):203-7
4. Swithers SE, Ogden SB, Davidson TL. Fat substitutes promote weight gain in rats consuming high-fat diets. Behav Neurosci 2011; 125(4):512-8
5. Pepino MY, Tiemann CD, [..], Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. Diabetes Care 2013; 36(9):2530-5
6. Mohd-Radzman NH, Ismail WI, [..], Adam A. Potential Roles of Stevia rebaudiana Bertoni in Abrogating Insulin Resistance and Diabetes: A Review. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 2013:718049