

## Vraag

### **Yin et al: Verhogen light dranken het risico op kanker?**

#### **Studie**

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.

## Antwoord

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

Er is steeds meer bewijs dat laat zien dat een hoge inname van suikerhoudende dranken is geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, obesitas, diabetes type 2 en bepaalde vormen van kanker [1, 2]. Light dranken zouden een oplossing kunnen bieden omdat die nauwelijks calorieën leveren en de bloed- en insulinesuikerspiegel niet beïnvloeden.

Uit in vitro-onderzoek komen echter aanwijzingen dat zoetstoffen de ontwikkeling van kanker kunnen stimuleren [3-5]. Ook enkele dierstudies laten dat zien [6, 7], maar niet allemaal [8-10]. Meta-analyses met observationele studies bij mensen laten ook tegenstrijdige zien, maar daar zijn vaak ook case-control-studies in meegenomen [11]. In dergelijke (retrospectieve) studies worden deelnemers niet in de tijd gevolgd, maar wordt bij mensen met kanker nagevraagd hoe ze de jaren ervoor (retrospectief) gegeten en gedronken hebben. Dergelijke studies hebben een geringe betrouwbaarheid. De voorkeur gaat dan ook uit naar prospectieve cohortstudies waarin de deelnemers in de tijd worden gevolgd (prospectief). De onderzoekers van deze studie hebben alle prospectieve cohortstudies waarin gekeken is naar de inname van light drank en het risico op kanker verzameld. Vervolgens hebben ze die studies statistisch samengevoegd om een antwoord te krijgen op de vraag of light dranken het risico op kanker verhogen.

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

De onderzoekers hebben gebruik gemaakt van een systematisch review met meta-analyses (**zie kader**) van prospectieve cohortstudies die tussen januari 1967 en september 2022 zijn gepubliceerd. In totaal zijn er 17 prospectieve cohortstudies meegenomen, gepubliceerd in 14 artikelen (2.821.922 deelnemers). De studieduur varieerde van 5,1 tot 29 jaar. In deze studies is de voeding van deelnemers nagevraagd en het optreden van kanker bijgehouden. Naast een vergelijking in risico op kanker tussen deelnemers met de laagste en de hoogste inname van light drank is er ook gekeken naar de dosis-respons-relatie. Een dosis-respons-relatie geeft aan hoe de dosering zich verhoudt tot het risico.

#### **Wat is een systematisch 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 systematisch 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. 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.

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

Een meta-analyse met gerandomiseerde interventiestudies heeft de hoogste bewijskracht. Vaak zijn gerandomiseerde interventiestudies lastig uitvoerbaar, bijvoorbeeld omdat het lang duurt voordat de uitkomst optreedt. Kanker is daar een goed voorbeeld van. Je zou dan jarenlang een groot aantal deelnemers wel en geen interventie (light drank) moeten geven en daarop controleren.

Bij onderzoek naar kanker komen dan ook regelmatig case-control-studies voor. Je hoeft dan alleen maar deelnemers met kanker te verzamelen en de voeding na te vragen. De betrouwbaarheid van dergelijke studies is echter gericht. Er wordt namelijk een beroep gedaan op het geheugen van de deelnemers, de voeding kan door de kanker zijn veranderd en je krijgt een selectieve groep deelnemers. Een meta-analyse met prospectieve cohortstudies levert dan de hoogste bewijskracht die beschikbaar is. De deelnemers worden dan zonder ingrijpen in de tijd gevolgd.

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

Meestal werd het drinken van light drank niet geassocieerd met een verhoogd risico op kanker en specifieke soorten kanker (**zie tabel 1**). Een uitzondering werd er gevonden voor leukemie. Deelnemers met de hoogste inname van light drank hadden een 35% verhoogd risico op leukemie vergeleken met deelnemers met de laagste inname (**zie tabel 1**). Dit was echter gebaseerd op slechts drie studies. In de dosis-respons-analyse werd gevonden dat light drank per 355 ml het risico op leukemie met 15% verhoogde.

Interessant is dat gevonden werd dat deelnemers met de hoogste inname van light drank een 22% verlaagd risico hadden op darmkanker vergeleken met deelnemers met de laagste inname (**zie tabel 1**). Dit was eveneens gebaseerd op 3 studies.

In een subanalyse naar het risico op kanker werden geen verschillen in geslacht, leeftijd ( $\geq 60$  jaar versus  $< 60$  jaar), BMI ( $\geq 25$  t/m  $< 30$  versus  $\geq 18$  t/m  $< 25$ ), studieduur en of de voeding éénmalig was nagevraagd (bij aanvang) of meerdere keren. Wel werd er in studies die uit Europe kwamen een verhoogd risico gevonden van 10%. Dit was gebaseerd op 4 studies. In studies uit Noord-Amerika ( $n=11$ ) en Australië ( $n=2$ ) werd geen verhoogd risico gevonden.

Uitkomst	Aantal studies	Risico
Borstkanker	4	↔
Darmkanker	3	22% ↓
Baarmoeder kanker	2	↔
Maagkanker	1	↔
Gliomen*	1	↔
Hodgkinlymfoom	1	↔
Non-Hodgkinlymfoom	4	↔
Nierkanker	1	↔
Leukemie (bloedkanker)	3	35% ↑
Ziekte van Kahler	3	↔
Eierstokkanker	1	↔
Alveesklierkanker	4	↔
Prostaatcancer	2	↔
Schildklierkanker	1	↔
Totaal	17	↔

**Tabel 1:** Relatie tussen de inname van light drank (hoogste versus laagste inname) en het risico op kanker.

\* Hersentumoren die ontstaan zijn uit de steuncellen (gliacellen) van de hersenen.

### Wat zijn de conclusies van de onderzoekers?

De auteurs geven aan dat een hoge inname van light drank is geassocieerd met een verhoogd risico op leukemie. De dosis-respons-relatie laat zien dat per 355 ml het risico op leukemie met 15% verhoogde. Daarnaast werd een verlaagd risico op darmkanker gevonden. Gezien de lage en matige zekerheid van het bewijs en het beperkte aantal studies geven ze aan dat meer prospectieve cohortstudies en gerandomiseerde gecontroleerde studies nodig zijn om meer zekerheid te krijgen.

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

- o Het betreft een systematisch review met meta-analyses van prospectieve cohortstudies.
- o Recente studies zijn erin meegenomen. Sinds de vorige meta-analyse zijn er nieuwe prospectieve cohortstudies gepubliceerd.
- o Er is een dosis-respons-analyse uitgevoerd.
- o De geïncludeerde prospectieve studies hadden een groot aantal deelnemers, de deelnemers werden langdurig gevolgd en er is gecorrigeerd voor verschillende voedings- en leefstijlfactoren.

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

- o Door de observationele opzet van de studies is 'omgekeerde oorzakelijkheid' en 'resterende verstoring' niet uit te sluiten (**zie kader**).
- o De navraag van de voeding is gebaseerd op zelfrapportage (vaak voedselfrequentievragenlijsten).
- o Er is geen onderscheid gemaakt in de soort zoetstoffen die de deelnemers binnenkregen.
- o De overgrote meerderheid van de deelnemers was blank. De generaliseerbaarheid van de resultaten naar andere etniciteiten moet nog worden onderzocht.
- o Het aantal studies in sommige analyses was gering en de zekerheid van het bewijs voor bepaalde vormen van kanker was meestal laag tot erg laag.
- o In sommige uitkomsten werd een matige heterogeniteit gevonden.

### **'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 overblijven die niet bekend zijn en waar dus niet voor gecorrigeerd kan worden.

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

In 2021 heeft de 'World Health Organisation' (WHO) een rapport gepubliceerd over de gezondheidseffecten van zoetstoffen [12]. Op basis van prospectieve cohortstudies werd niet gevonden dat light drank het risico op kanker en sterfte daaraan verhoogde. Er werd wel een verhoogd risico op blaaskanker gevonden, maar dat was gebaseerd op 26 case-control-studies.

In 2021 is er een systematische review met meta-analyse verschenen waarin gekeken is naar de inname van zoete dranken en het risico op kanker [13]. Op basis van slechts één studie is daar gevonden dat light drank ( $\geq 355$  ml/dag) het risico op leukemie verhoogde [14].

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

De inname van light drank was in deze meta-analyse niet geassocieerd met een verhoogd risico op kanker. Er is wel gevonden dat de inname van light drank het risico op leukemie verhoogde, maar het bewijs daarvoor is onvoldoende sterk om het advies over light drank te veranderen. Daarentegen was de inname van light drank ook geassocieerd met een verlaagd risico op darmkanker. Als drank hebben water, thee en koffie (zonder suiker) de voorkeur. Suikerhoudende drank kun je echter beter vervangen door light drank.

### **Referenties**

1. Santos LP, Gigante DP, Delpino FM, Maciel AP, Bielemann RM. Sugar sweetened beverages intake and risk of obesity and cardiometabolic diseases in longitudinal studies: A systematic review and meta-analysis with 1.5 million individuals. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;51:128-142.
2. Li Y, Guo L, He K, Huang C, Tang S. Consumption of sugar-sweetened beverages and fruit juice and human cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *J Cancer*. 2021 Mar 21;12(10):3077-3088.
3. Maghiari AL, Coricovac D, Pinzaru IA, et al. High Concentrations of Aspartame Induce Pro-Angiogenic Effects in Ovo and Cytotoxic Effects in HT-29 Human Colorectal Carcinoma Cells. *Nutrients*. 2020;12(12):3600. Published 2020 Nov 24.
4. Bandyopadhyay A, Ghoshal S, Mukherjee A. Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin. *Drug Chem Toxicol*. 2008;31(4):447-457.
5. Alleva R, Borghi B, Santarelli L, et al. In vitro effect of aspartame in angiogenesis induction. *Toxicol In Vitro*. 2011;25(1):286-293.

6. Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L, Tibaldi E, Rigano A. First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect.* 2006;114(3):379-385.
7. Soffritti M, Padovani M, Tibaldi E, Falcioni L, Manservigi F, Lauriola M, Bua L, Manservigi M, Belpoggi F. Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice. *Int J Occup Environ Health.* 2016;22(1):7-17.
8. Ishii H. Incidence of brain tumors in rats fed aspartame. *Toxicol Lett.* 1981;7(6):433-437.
9. Jeffrey AM, Williams GM. Lack of DNA-damaging activity of five non-nutritive sweeteners in the rat hepatocyte/DNA repair assay. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(4):335-338.
10. National Toxicology Program. NTP report on the toxicology studies of aspartame (CAS No. 22839-47-0) in genetically modified (FVB Tg.AC hemizygous) and B6.129-Cdkn2atm1Rdp (N2) deficient mice and carcinogenicity studies of aspartame in genetically modified [B6.129-Trp53tm1Brd (N5) haploinsufficient] mice (feed studies). *Natl Toxicol Program Genet Modif Model Rep.* 2005;(1):1-222.
11. Llaha F, Gil-Lespinard M, Unal P, de Villasante I, Castañeda J, Zamora-Ros R. Consumption of Sweet Beverages and Cancer Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2021;13(2):516. Published 2021 Feb 4.
12. Magali Rios-Leyvraz, Jason Montez. Health effects of the use of non-sugar sweeteners: a systematic review and meta-analysis. World Health Organisation (WHO), 2022.
13. Llaha F, Gil-Lespinard M, Unal P, de Villasante I, Castañeda J, Zamora-Ros R. Consumption of Sweet Beverages and Cancer Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2021 Feb 4;13(2):516.
14. Schernhammer ES, Bertrand KA, Birmann BM, Sampson L, Willett WC, Feskanich D. Consumption of artificial sweetener- and sugar-containing soda and risk of lymphoma and leukemia in men and women. *Am J Clin Nutr.* 2012 Dec;96(6):1419-28.