

## Vraag

### Wat is de invloed van verandering en vervanging van de inname van light-drank op de cardiometabole gezondheid?

#### Studie

Lee JJ, Khan TA, McGlynn N, Malik VS, Hill JO, Leiter LA, Jeppesen PB, Rahelić D, Kahleová H, Salas-Salvadó J, Kendall CWC, Sievenpiper JL. Relation of Change or Substitution of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages With Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2022 Aug 1;45(8):1917-1930.

## Antwoord

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

Een aanzienlijk deel van de bevolking heeft overgewicht of obesitas wat een risicofactor is voor hart- en vaatziekten en diabetes type 2. De primaire oorzaak daarvan is dat er meer calorieën worden binnengekregen dan dat er verbruikt worden (positieve energiebalans). Het toevoegen van suikers aan allerlei producten en met name de inname van suikerhoudende dranken dragen bij aan de positieve energiebalans. Om die bijdrage aan een positieve energiebalans te verminderen zijn er producten te koop waarin de suikers zijn vervangen door zoetstoffen. Het meest bekend en gebruikt zijn de light-dranken. Light-dranken zouden niet tot overgewicht, obesitas, hart- en vaatziekten en diabetes type 2 leiden. Grote prospectieve cohortstudies laten echter het tegenovergestelde zien [1]. Bekend is echter dat dergelijke studies een hoog risico hebben op 'omgekeerde oorzakelijkheid' en 'resterende verstoringen', waardoor niet gesproken kan worden van een oorzakelijk verband (zie kader). Twee manieren om die beperkingen te verminderen zijn:

- Te kijken naar verandering van de inname van light-drank in de tijd. Hiervoor komen alleen studies in aanmerking waar meerdere keren de voedselinname is nagevraagd.
- Te berekenen wat het effect is wanneer de inname van suikerhoudende dranken vervangen zouden worden door light-dranken.

Onderzoekers hebben nu bovenstaande manieren gebruikt om te kijken wat dan de relatie is tussen de inname van light-dranken en hart- en vaatziekten [2].

#### '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.

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

De onderzoekers hebben gebruik gemaakt van een systematisch review met meta-analyses van prospectieve cohortstudies. Om het risico op 'omgekeerde oorzakelijkheid' en 'resterende verstoringen' te verminderen zijn speciale maatregelen getroffen (statistische modellen van innameniveau).

In totaal zijn er 14 studies meegenomen (416.830 deelnemers) die minimaal één jaar duurden. Gemiddeld zijn de deelnemers ongeveer 17,5 jaar gevolgd (1-34 jaar). Als uitkomst is er gekeken naar veranderingen in BMI, metabool syndroom, diabetes type 2, hart- en vaatziekten en sterfte. In 6 studies is er gekeken naar de verandering van de inname van light-drank. In 10, 8 en 4 studies is er gekeken naar het vervangen van respectievelijk light-drank door suikerhoudende drank, water door suikerhoudende drank en light-drank door water.

### **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 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 systematisch review.

Als aanvulling op een systematisch 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. Hart- en vaatziekten zijn daar voorbeelden van. Je zou dan jarenlang een groot aantal deelnemers wel en geen interventie moeten geven en daarop controleren. 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?**

De resultaten zijn uitgesplitst naar wanneer de inname van light-drank toeneemt (verandering) en wanneer light-drank vervangen wordt door suikerhoudende drank of water (vervanging).

#### Verandering van inname light-drank

Een toename van de inname van light-drank met een blikje (330 ml) per dag was geassocieerd met minder toename van het gewicht en de middelomtrek per jaar (**zie tabel 1**). Een associatie met het risico op diabetes type 2 werd niet gevonden.

Uitkomst	Risico
Toename lichaamsgewicht (kg/jaar)	0,01 ↓
Toename middelomtrek (cm/jaar)	1,15 ↓
Incidentie diabetes type 2	↔

**Tabel 1:** Relatie tussen het verhogen van de inname van light-drank met 330ml/dag en het risico op cardiometabole uitkomsten.

### Vervanging van light-drank

Het vervangen van suikerhoudende drank door light-drank was geassocieerd met minder gewichtstoename per jaar (**zie tabel 2**). Ook verminderde het risico op obesitas, coronaire hartziekten, sterfte aan hart- en vaatziekten en sterfte totaal. Een associatie met de middelomtrek en het vetpercentage werd niet gevonden, evenals met het risico op beroerte en sterfte aan coronaire hartziekten. Het vervangen van light-drank door water had geen invloed op het risico op gewichtstoename, obesitas, diabetes type 2 en beroerte (**zie tabel 2**).

Uitkomst	Risico
<b>Suikerhoudende drank → light drank</b>	
Toename lichaamsgewicht (kg/jaar)	0,12 ↓
Toename middelomtrek (cm/jaar)	↔
Toename vetpercentage (%/jaar)	↔
Incidentie obesitas	12 ↓
Incidentie diabetes type 2	↔
Incidentie coronaire hartziekten	11 ↓
Incidentie beroerte	↔
Incidentie coronaire hartziekten sterfte	↔
Incidentie hart- en vaatziekten sterfte	↓
Incidentie sterfte totaal	4 ↓
<b>Water → suikerhoudende drank</b>	
Toename lichaamsgewicht (kg/jaar)	0,10 ↓
Toename middelomtrek (cm/jaar)	2,7 ↓
Toename vetpercentage (%/jaar)	1,51 ↓
Incidentie obesitas	15% ↓
Incidentie diabetes type 2	4% ↓
Incidentie beroerte	↔
<b>Light-drank → water</b>	
Toename lichaamsgewicht (kg/jaar)	↔
Incidentie obesitas	↔
Incidentie diabetes type 2	↔
Incidentie beroerte	↔

**Tabel 2:** Relatie tussen het vervangen van light-drank, suikerhoudende drank en water (zelfde volume) en het risico op cardiometabole uitkomsten.

### Wat zijn de conclusies van de onderzoekers?

De inname van light-drank was niet geassocieerd met cardiometabole nadelen. Er is wel enige indicatie dat het vervangen van suikerhoudende drank door light-drank is geassocieerd met cardiometabole voordelen, die vergelijkbaar zijn met die van water. Het aantal prospectieve studies was echter beperkt. Meer prospectieve cohortstudies en ook goede gerandomiseerde placebogecontroleerde studies zijn nodig om meer te kunnen zeggen over een causaal effect. In de tussentijd ondersteunt het bewijs dat het vervangen van suikerhoudende drank door light-drank een goede strategie is om de inname van suikerhoudende drank en de gezondheidsrisico's die daarmee samenhangen te verminderen.

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

- Het betreft een systematic review met meta-analyses van prospectieve cohortstudies.
- De geïnccludeerde prospectieve studies hadden een groot aantal deelnemers, de deelnemers werden langdurig gevolgd en er is gecorrigeerd voor verschillende voedings- en leefstijlfactoren.
- Er zijn maatregelen getroffen om het risico op *'omgekeerde oorzakelijkheid'* en *'resterende verstoringen'* te verminderen.

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

- In de basis zijn de geïnccludeerde studies observationeel waardoor niet gesproken kan worden van een oorzakelijk verband.
- Het aantal geïnccludeerde studies was beperkt.
- Er waren serieuze tegenstrijdigheden in de schattingen voor veranderingen in de inname van light-drank en lichaamsgewicht, in de vervanging van water door light-drank en diabetes type 2, en de vervanging van suikerhoudende drank door water en lichaamsgewicht.
- Wanneer de sterke en zwakke punten worden afgewogen werd het beschikbare bewijs als laag tot erg laag beoordeeld.

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

Er zijn op dit moment geen andere studies (meta-analyses) die op deze manier naar dit onderwerp hebben gekeken.

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

Het advies voor het gebruik van zoetstoffen blijft onveranderd. Als drank hebben water, thee en koffie (zonder suiker) de voorkeur. En suikerhoudende drank kun je beter vervangen door light-drank.

### **Referenties**

1. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 2017;189:E929–E939.
2. Lee JJ, Khan TA, McGlynn N, Malik VS, Hill JO, Leiter LA, Jeppesen PB, Rahelić D, Kahleová H, Salas-Salvadó J, Kendall CWC, Sievenpiper JL. Relation of Change or Substitution of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages With Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2022 Aug 1;45(8):1917-1930.