

DOI <https://doi.org/10.17590/20230207-070309>

Süßungsmittel: Mehrheit der Studien bestätigt keine Gesundheitsbeeinträchtigung - allerdings ist die Studienlage unzureichend

Stellungnahme Nr. 004/2023 des BfR vom 07. Februar 2023 (Bewertungsstand 23. September 2019)

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat bewertet, ob der vermehrte Einsatz von Süßungsmitteln ein Gesundheitsrisiko für die Bevölkerung birgt. Dazu hat das Institut die Datenlage zu den fünf am häufigsten eingesetzten Süßstoffen – Sucralose, Acesulfam K, Saccharin, Aspartam und Cyclamat – bewertet.

Studien zum Einfluss dieser Stoffe auf das Körpergewicht zeigen, dass deren Aufnahme anstelle von Zucker, im Rahmen eines Gewichtsreduktionsprogramms mit unterkalorischer Ernährung und Maßnahmen einer Verhaltensintervention, zu einer Gewichtsabnahme führen bzw. diese unterstützen kann. Die vorliegenden Daten lassen aber keine Aussage darüber zu, ob sich die Aufnahme von Süßstoffen bzw. der Verzehr von Diätgetränken auf das Körpergewicht auswirkt, wenn kein begleitendes Programm zur Gewichtsreduktion eingehalten wird.

Aus Sicht des BfR kann nach Auswertung der vorliegenden Studien keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden, ob der Verzehr von süßungsmittelhaltigen Getränken das Risiko für bestimmte neurodegenerative Krankheiten erhöht oder die Darmflora in klinisch bedeutsamem Maße beeinflusst. In der Mehrheit der Studien wurde kein negativer Effekt der betrachteten Süßstoffe auf den Stoffwechsel (Blutzucker, Insulinsekretion, Insulinsensitivität) beobachtet.

Auch ist nach derzeitigem Stand des Wissens nicht klar, ob Risikogruppen wie Kinder, Schwangere oder Personen mit bestimmten Vorerkrankungen stärker von möglichen negativen Effekten der Süßungsmittel betroffen wären.

Die aktuelle Datenlage zur gesundheitlichen Wirkung von Süßstoffen reicht aus Sicht des BfR nicht aus, um eine abschließende gesundheitliche Risikobewertung vorzunehmen. Die vorliegenden epidemiologischen Studien betrachten ausschließlich die Süßstoffexposition aus Light-Getränken. Die tatsächliche Exposition könnte aber wesentlich höher sein, da einzelne Süßstoffe sowie Kombinationen aus verschiedenen Süßstoffen auch in Fertigprodukten und Kosmetika (z. B. Zahnpasta) verwendet werden. Da derzeit hauptsächlich Studien zu einzelnen Süßstoffen vorliegen, besteht auch Forschungsbedarf zu gesundheitlichen Wirkungen von Süßstoffkombinationen.

Zudem gibt es einige Besonderheiten für einzelne Süßstoffe, die in der gesundheitlichen Bewertung zu berücksichtigen sind. So weist beispielsweise die aktuelle Datenlage darauf hin, dass beim Erhitzen von Sucralose möglicherweise gesundheitsschädliche und zum Teil krebserzeugende Verbindungen entstehen können. Das BfR empfiehlt, dass dieser Aspekt bei der Neubewertung von Sucralose als Lebensmittelzusatzstoff besonders berücksichtigt wird.

		BfR-Risikoprofil: [Kurztitel] (Stellungnahme Nr. 004/2023)			
A Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung				
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei regelmäßiger Aufnahme von Süßstoffen	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei regelmäßiger Aufnahme von Süßstoffen	Eine abschließende Bewertung möglicher gesundheitlicher Risiken ist aus den derzeit vorliegenden Daten nicht möglich.				
D Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei	Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich		Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 004/2023 des BfR vom 07. Februar 2023).

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

1 Gegenstand der Bewertung

Im Rahmen der Nationalen Reduktions- und Innovationsstrategie für Zucker, Fette und Salz in Fertigprodukten (NRI) wird Zucker in verarbeiteten Lebensmitteln und Getränken teilweise durch Süßungsmittel ersetzt. Durch einen vermehrten Einsatz ist auch mit einer erhöhten Aufnahme von Süßungsmitteln in der Bevölkerung zu rechnen.

In den letzten Jahren wurden wissenschaftliche Studien und systematische Reviews publiziert, die darauf hindeuten, dass sich die Aufnahme von Süßungsmitteln negativ auf den menschlichen Stoffwechsel auswirken könnte. Zudem ist diskutiert worden, ob der Ersatz von Zucker durch kalorienfreie Süßstoffe in Lebensmitteln der Gewichtsreduktion tatsächlich nutzen könnte.

So wurden beispielsweise im Deutschen Ärzteblatt¹ die Ergebnisse aus internationalen wissenschaftlichen Publikationen mit Blick auf die Frage diskutiert, ob sich mögliche gesundheitliche Risiken aus der Verwendung von Süßstoffen, z. B. im Hinblick auf die Entwicklung von Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2 sowie auf Schlaganfälle oder Demenz, ergeben könnten. Zudem wurde im Ärzteblatt die Hypothese erläutert, wonach eine mögliche Veränderung der Zusammensetzung des Mikrobioms im Darm unter Süßstoffen eine Rolle in der Ausprägung von unerwünschten Effekten auf den Stoffwechsel spielen könnte.

¹ <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=203793>;
<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/74300/Framingham-Studie-sieht-Suessstoff-als-Schlaganfall-und-Demenzrisiko>;
<https://www.aerzteblatt.de/blog/100174/Wie-gesund-oder-gefaehrlich-sind-kuenstliche-Suessstoffe>;
<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/66605/Kuenstliche-Suessstoffe-in-der-Schwangerschaft-machen-Kinder-dicker>

Vor diesem Hintergrund hat das BfR gesundheitlich bewertet,

- I. ob und wie sich ein (vermehrter und ggf. kombinatorischer) Einsatz von Süßungsmitteln auf das Risiko für Übergewicht und Stoffwechselerkrankungen auswirken könnte;
- II. ob es bestimmte sensible Gruppen in der Bevölkerung gibt, die die Aufnahme von Süßungsmitteln meiden oder einschränken sollten.

2 Ergebnis

Die BfR-Bewertung zu möglichen gesundheitlichen Effekten von Süßungsmitteln konzentriert sich auf diejenigen Süßungsmittel, die nicht zu den zuckerähnlichen Zuckeraustauschstoffen gehören. Sofern aus den ausgewerteten Humanstudien hervorgeht, welche Stoffe im Einzelnen verwendet wurden, liegt der Fokus der Bewertung auf den fünf synthetischen Süßstoffen Sucralose, Aspartam, Saccharin, Cyclamat und Acesulfam K. Es ist anzumerken, dass in einem Großteil der Humanstudien die betrachtete Zufuhr von Süßungsmitteln über Getränke erfolgte.

Insgesamt ist die ausgewertete Datenlage heterogen und zudem für einige betrachtete Bevölkerungsgruppen (z. B. Kinder und Schwangere) sowie bestimmte Endpunkte sehr begrenzt. Hieraus ergibt sich weiterer Forschungsbedarf. Insbesondere gut kontrollierte Interventionsstudien bzw. experimentelle Studien, die mögliche gesundheitliche Effekte von Süßstoffen untersuchen, sind notwendig, um fundierte Schlussfolgerungen zu möglichen (langfristigen) Auswirkungen von Süßstoffen, z. B. auf Geschmackpräferenzen, Essverhalten, Energieaufnahme und metabolische Parameter für verschiedene Bevölkerungsgruppen abzuleiten.

I. Gesundheitliche Bewertung des BfR, ob und wie sich ein (vermehrter und ggf. kombinatorischer) Einsatz von Süßungsmitteln auf das Risiko für Übergewicht und Stoffwechselerkrankungen auswirken könnte

Einfluss von Süßungsmitteln bzw. der Substitution von Zucker durch Süßungsmittel auf das Körpergewicht

➤ Erwachsene

Randomisierte kontrollierte Interventionsstudien: Bei Erwachsenen hat die Substitution von Zucker durch Süßstoffe bzw. von zuckergesüßten Getränken durch Diät-Getränke² in Interventionsstudien vor allem dann zu einer Gewichtsabnahme geführt bzw. diese unterstützt, wenn sie im Rahmen eines Gewichtsreduktionsprogramms mit unterkalorischer Ernährung durchgeführt und mit Maßnahmen zur Verhaltensintervention (Beratung) kombiniert wurde.

Prospektive Beobachtungsstudien: Bei Erwachsenen zeigte sich kein positiver Effekt auf die Gewichtsentwicklung im Sinne einer Gewichtsreduktion durch den Verzehr von Süßstoffen bzw. von Diät-Getränken. In mehreren Kohortenstudien wurde eine As-

² Der Begriff „Diät-Getränk“ ist gesetzlich nicht definiert. Er wird in dieser Stellungnahme synonym für den Begriff „Light-Getränk“ verwendet und bezeichnet alkoholfreie Erfrischungsgetränke, in denen der Zuckergehalt durch Süßungsmittel ganz oder teilweise ersetzt wird.

soziation zwischen der Aufnahme von Süßstoffen bzw. Diät-Getränken mit einer erhöhten Zunahme an Gewicht und/oder Taillenumfang beobachtet. Aufgrund der Heterogenität der Studien und der z. T. fehlenden Adjustierung für den Ausgangs-Body-Mass-Index (BMI) oder für die Energieaufnahme kann nicht eingeschätzt werden, ob die Aufnahme von Süßstoffen langfristig eine Gewichtszunahme fördert. Aufgrund möglicher Störfaktoren und Verzerrungen ist die Bestimmung eines kausalen Zusammenhangs allein auf der Grundlage von Beobachtungsstudien schwierig. Auch kann eine mögliche umgekehrte Kausalität bezüglich des Süßungsmittelverzehrs im Zusammenhang mit Übergewicht in Betracht gezogen werden. Zum einen scheint es plausibel, dass Personen, die unter Diabetes mellitus leiden, vermehrt Süßungsmittel verwenden. Zum anderen bestehen Hinweise, dass Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Adipositas Süßstoffe verwenden, um Gesundheitsrisiken zu mindern.

➤ **Kinder und Jugendliche**

Randomisierte kontrollierte Interventionsstudien: Bei Kindern zeigte sich in randomisierten kontrollierten Interventionsstudien überwiegend, dass die Substitution von Zucker durch Süßstoffe in Getränken bzw. durch Diät-Getränke (*artificially sweetened beverages*) mit einer Gewichtsabnahme assoziiert war, insbesondere dann, wenn sie im Rahmen eines Gewichtsreduktionsprogramms erfolgte.

Prospektive Beobachtungsstudien: Bei Kindern und Jugendlichen war der Konsum von Süßungsmitteln über Getränke in der Mehrzahl der ausgewerteten prospektiven Beobachtungsstudien nicht mit einer Zunahme des Körpergewichts assoziiert. Etwa ein Viertel der identifizierten Kohortenstudien zeigte eine Assoziation zwischen der Aufnahme von Diät-Getränken (*artificially sweetened beverages*) und der Zunahme des Körpergewichts, jedoch nur bei Kindern ab 7 Jahren sowie Jugendlichen, während die restlichen Studien in diesen Altersgruppen keinen Effekt beobachteten oder der Süßstoffkonsum mit einer Gewichtsreduktion verbunden war. Bei jüngeren Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren zeigte sich anhand der Studienlage kein gewichtsfördernder Effekt von süßungsmittelgesüßten Getränken (*artificially sweetened beverages*).

Insgesamt ist die gegenwärtige Datenlage heterogen. Die Ergebnisse der Interventions- und Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass der Konsum von süßungsmittelgesüßten Getränken (*artificially sweetened beverages*) bei Kindern und Jugendlichen das Risiko für eine über das physiologische Maß hinausgehenden Gewichtszunahme oder Steigerung des Körperfettanteils nicht erhöht.

Metabolische Effekte von Süßstoffen auf den Glucose- und Insulinstoffwechsel

➤ **Erwachsene**

Interventionsstudien: In der Mehrheit der Interventionsstudien, die einen möglichen Einfluss einzelner Süßstoffe oder von Süßstoffkombinationen auf den Glucose- und Insulinstoffwechsel untersuchten, wurde keine negative Beeinflussung der analysierten Parameter (z. B. Blutzucker, Insulinsekretion, Insulinsensitivität) beobachtet. Auch die meisten Interventionsstudien, die mit Sucralose durchgeführt wurden, zeigten nach einmaliger oder wiederholter Gabe keine negativen Veränderungen auf die getesteten Parameter des Glucosestoffwechsels. Dagegen wiesen wenige Studien mit Sucralose auf eine mögliche Verminderung der Insulinsensitivität hin. Angesichts der heterogenen Studienergebnisse für Sucralose kann die Bedeutung dieser Befunde nicht abschließend beurteilt werden.

Prospektive Beobachtungsstudien zum Zusammenhang zwischen dem Süßungsmittelkonsum (über Diät-Getränke) und der Diabetes-Inzidenz zeigten widersprüchliche

Ergebnisse. Sechs große Kohortenstudien von guter Qualität stellten keinen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Diät-Getränken und der Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 fest, während in einzelnen, kleineren Kohortenstudien eine positive Assoziation beobachtet wurde. Dabei ist anzumerken, dass eine unterschiedliche Adjustierung für mögliche Störvariablen wie dem BMI bei der Auswertung der Daten einzelner Studien einen Faktor darstellt, der zu Unterschieden zwischen den Studienergebnissen beigetragen haben könnte.

➤ **Kinder und Jugendliche**

Die Datenlage zur möglichen Beeinflussung metabolischer Faktoren bei Kindern und Jugendlichen durch Süßstoffe ist begrenzt. In zwei **Interventionsstudien** wurde jedoch kein Einfluss von Süßungsmitteln (Aspartam bzw. Diät-Getränke) auf metabolische Risikofaktoren (Bauchumfang, Bluthochdruck, Blutglucose- und Insulinkonzentration, Blutfettwerte) beobachtet.

Einfluss des Konsums von Süßungsmitteln auf das Schlaganfall- oder Demenzrisiko

- Es wurden fünf **Beobachtungsstudien** identifiziert, in denen untersucht wurde, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Konsum von süßungsmittelgesüßten Getränken (*artificially sweetened beverages, diet drinks, low-calorie sodas*) und dem Risiko für Schlaganfall oder Demenz bestehen könnte. Auf Basis dieser Studien kann keine abschließende Aussage bezüglich eines Zusammenhangs zwischen dem Süßungsmittelkonsum über Getränke und den Endpunkten „Schlaganfall“ oder „Demenz“ beim Menschen getroffen werden.

Einfluss von Süßungsmitteln auf das intestinale Mikrobiom

- Auf Basis der gegenwärtigen (limitierten) Datenlage kann keine Aussage getroffen werden, ob das intestinale Mikrobiom beim Menschen bzw. bei Modelltieren durch die Einnahme von Süßungsmitteln klinisch relevant beeinflusst wird.

II. Sensible Gruppen in der Bevölkerung, die die Aufnahme von Süßungsmitteln meiden oder einschränken sollten

Nach Durchsicht der aktuell verfügbaren Daten bezüglich der Frage, ob es bestimmte sensible Gruppen in der Bevölkerung gibt, die die Aufnahme von Süßungsmitteln meiden oder einschränken sollten, kommt das BfR zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Eine Bewertung zum möglichen Einfluss von Süßungsmitteln auf die frühkindliche Entwicklung oder auf die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen wird durch die limitierte Datenlage erschwert.

Die derzeitige begrenzte (auf Aspartam bezogene) Datenlage aus Studien, die den Einfluss von Süßstoffen auf das Verhalten und die kognitive Leistungsfähigkeit bei Kindern untersuchten, weist nicht auf einen negativen Einfluss von Aspartam auf das Verhalten oder auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Kindern hin.

- Bezüglich möglicher Auswirkungen der Exposition von Süßstoffen im frühen Leben auf frühkindliche und spätere Geschmackspräferenzen (Geschmacksprägung) sowie auf Ernährungsmuster von Kindern bestehen offene Fragen und weiterer Forschungsbedarf.

- Mögliche kurz- und langfristige Effekte des Konsums von süßungsmittelgesüßten Getränken in der Schwangerschaft, sowohl für die schwangere Frau selbst als auch auf die Entwicklung des Kindes, können aufgrund der limitierten Studienlage und der inkonsistenten Ergebnisse der vorhandenen Studien zum jetzigen Zeitpunkt nicht abgeschätzt werden.
- Langfristige, gut kontrollierte Interventionsstudien, die mögliche gesundheitliche Effekte von Süßstoffen untersuchen, sind notwendig, um fundierte Schlussfolgerungen zu etwaigen Auswirkungen von Süßstoffen auf Geschmackpräferenzen, Appetit, Essverhalten, Energieaufnahme und metabolische Parameter für verschiedene Gruppen der Bevölkerung abzuleiten.
- Aktuelle Daten zur Abschätzung der Aufnahme von Süßstoffen in Deutschland lagen dem BfR zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Stellungnahme (letzte Recherche: August 2019) nicht vor. Unter der Annahme, dass der Flüssigkeitskonsum fast ausschließlich durch den Konsum süßstoffhaltiger Getränke gedeckt werden würde, die mit der aktuell maximal zulässigen Konzentration von Acesulfam K oder Cyclamat gesüßt wären, besteht nach einer ersten groben Abschätzung des BfR insbesondere für Kleinkinder und Grundschulkindern mit einem Körpergewicht unterhalb des Medians (P50) theoretisch die Möglichkeit, den ADI (*acceptable daily intake*, deutsch: akzeptable tägliche Aufnahmemenge) für Acesulfam K und Cyclamat durch den Konsum süßstoffgesüßter Getränke auszuschöpfen bzw. zu überschreiten (*Worst-Case-Abschätzung*). Der ADI gibt die Menge eines Stoffes an, die täglich über die gesamte Lebenszeit ohne erkennbares Gesundheitsrisiko oral aufgenommen werden kann. Für eine realistische Abschätzung der Aufnahme von Süßstoffen sollte der Süßstoffkonsum im Rahmen der Erhebung aktueller nationaler Daten zum Lebensmittelkonsum ermittelt und mit tatsächlichen Verwendungsmengen der Süßstoffe kombiniert werden.
- Es ist zudem anzumerken, dass ein Süßstoff als Einzelstoff bislang als gesundheitlich unbedenklich gilt, sofern der jeweilige ADI, der im Rahmen einer Einzelstoffbewertung abgeleitet wurde, nicht überschritten wird. Häufig werden jedoch in Produkten Kombinationen von Süßstoffen verwendet, oder es können über den Tag verteilt unterschiedliche Lebensmittel mit verschiedenen Süßstoffen konsumiert werden. In diesem Zusammenhang ist festzustellen, dass Studien fehlen, in denen systematisch gesundheitliche Effekte von Süßstoffkombinationen im Vergleich zu Einzelsubstanzen untersucht wurden.
Insofern ist ein zukünftig möglicherweise erweiterter Einsatz von Kombinationen von Süßungsmitteln im Rahmen einer Zuckerreduktionsstrategie kritisch zu betrachten. Das BfR empfiehlt, diese Wissenslücken vorher zu schließen. Zudem sollte die Reduktion des Zuckerzusatzes in Lebensmitteln ohne einen vermehrten Einsatz einzelner Süßungsmittel oder Kombinationen verschiedener Süßungsmittel angestrebt werden.
- Schließlich gibt es Besonderheiten für einzelne Süßstoffe, die bei der gesundheitlichen Bewertung zu berücksichtigen sind. So weist beispielsweise die aktuelle Datenlage darauf hin, dass beim Erhitzen von Sucralose, insbesondere im Zusammenwirken mit anderen Lebensmitteln, möglicherweise gesundheitsschädliche und zum Teil kanzerogene Verbindungen entstehen können. Das BfR regt daher an, die Erkenntnisse zur möglichen Entstehung chlorierter Verbindungen in industriell hergestellten Lebensmitteln (z. B. Backwaren) bzw. bei der Verwendung von Sucralose durch Verbraucherinnen und Verbraucher beim Kochen und Backen der EU-Kommission zur Kenntnis zu bringen, damit dieser Aspekt bei der Neubewertung dieses Süßungsmittels als Lebensmittelzusatzstoff besonders berücksichtigt werden kann.

3 Begründung

3.1 Hintergrund

Gemäß Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 über Lebensmittelzusatzstoffe, in der Funktionsklassen von Lebensmittelzusatzstoffen definiert werden, sind Stoffe, die zum Süßen von Lebensmitteln und in Tafelsüßen verwendet werden, in der Funktionsklasse der Süßungsmittel zusammengefasst. Die als Süßungsmittel zugelassenen Zusatzstoffe sind im Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 gelistet. Die Verwendungsbedingungen von Süßungsmitteln und die erlaubten Höchstmengen in Lebensmitteln sind in der EU ebenfalls über die Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 geregelt.

In Anhang II (Gemeinschaftsliste der für die Verwendung in Lebensmitteln zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe und ihrer Verwendungsbedingungen) der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 sind die in der EU unter der Funktionsklasse „Süßungsmittel“ zugelassenen Zusatzstoffe gelistet. Dabei werden zuckerähnliche Zuckeraustauschstoffe (Polyole) und Süßstoffe unterschieden. Die Polyole (E 420, E 421, E 953, E 964, E 965, E 966, E 967, E 968) sind zusätzlich in der Zusatzstoffgruppe IV im Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 zusammengefasst.

Als Süßstoffe werden im Folgenden Stoffe unterschiedlicher chemischer Struktur verstanden, die eine hohe Süßkraft mit einem vernachlässigbaren oder nahezu vernachlässigbaren Kaloriengehalt verbinden.

Für die Verwendung von Zuckeraustauschstoffen als Zusatzstoffe hatten Expertengremien der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) – früher des *Scientific Committee on Food* (SCF) – bisher keine gesundheitlichen Bedenken, und es wurden keine numerischen ADI-Werte abgeleitet (BfR, 2014). Ein übermäßiger Verzehr von Polyolen kann jedoch zu Durchfällen führen (Bauditz et al., 2008; SCF, 1984).

Für Süßstoffe wurden bei der gesundheitlichen Bewertung im Rahmen des Zulassungsverfahrens für Zusatzstoffe jeweils ADI-Werte abgeleitet, die in der Regel auf den Ergebnissen von Tierexperimenten basieren. Gemäß dem ADI-Konzept gelten die zugelassenen Süßstoffe nach internationalen Standards als sicher, sofern die ADI-Werte für die einzelnen Stoffe, auch im Rahmen des langfristigen Gesamtverzehrs von verschiedenen Lebensmitteln, eingehalten werden (BfR, 2014).

Die EFSA führt gegenwärtig eine Re-Evaluierung von Zusatzstoffen durch, die vor dem Jahr 2009 in der EU zugelassen wurden. In diesem Zusammenhang erfolgt auch eine Neubewertung von Süßungsmitteln³. In Vorbereitung darauf wurde im Jahr 2019 ein Protokoll erarbeitet, in dem die Methoden zur Bewertung der Toxizität von Süßungsmitteln definiert wurden. Gemäß dem am 05. Juli 2019 veröffentlichten Entwurf des Protokolls sollen neben Tierstudien zur Toxikologie auch Informationen aus verfügbaren Humanstudien (Interventions- und Beobachtungsstudien) einbezogen werden. Bezüglich der Auswertung der Humanstudien ist zudem vorgesehen, u. a. den möglichen Einfluss von Süßungsmitteln auf die Häufigkeit von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 sowie auf das Nervensystem bzw. auf das Mikrobiom zu berücksichtigen⁴, sofern entsprechende Informationen verfügbar sind.

Die alimentäre Zufuhr von Süßstoffen wurde im Zeitraum von 1988–89 im Rahmen einer repräsentativen Studie in Deutschland (n= 2.291 Personen, 24h *dietary recall*) untersucht. Mehr als ein Drittel (35,9 %) der Befragten gaben an, Süßstoffe zu konsumieren. Danach

³ <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/sweeteners>.

Die Re-Evaluierung von Aspartam (E 951) durch die EFSA wurde bereits 2013 abgeschlossen (<https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/3496>).

⁴ <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/consultation/190705-d.pdf>

verzehrt 24,5 % der Kinder bis zu 5 Jahren (n = 118), 20,8 % der 6- bis 13-Jährigen (n = 159) und 31,4 % der 14- bis 17-Jährigen (n = 121) Lebensmittel, die Süßstoffe enthalten. Die Hauptzufuhrquellen waren Tafelsüßen (etwa zwei Drittel) und Erfrischungsgetränke (etwa ein Viertel) (Bar and Biermann, 1992). Aktuelle, repräsentative Daten zum Süßstoffkonsum in Deutschland liegen dem BfR nicht vor.

Die Studie von Bar und Biermann (1992) macht deutlich, dass Erfrischungsgetränke in Deutschland eine relevante Quelle der Süßstoffaufnahme darstellen können. Im Jahr 2017 konsumierte jeder Deutsche im Durchschnitt 115,8 Liter Erfrischungsgetränke⁵, davon 15,1 Liter Diät-Getränke, sowie 32,2 Liter Fruchtsäfte bzw. Fruchtnektare⁶. Etwa ein Viertel des weltweiten Softdrink-Umsatzes machten in den letzten Jahren sogenannte Light-Varianten aus (Borges et al., 2017).

International werden die Süßstoffe Saccharin, Aspartam, Sucralose und Acesulfam-K auch als *high intensity sweeteners* (HIS) bezeichnet, deren Einsatz auf dem Weltmarkt überproportional zunimmt. So stieg der relative Anteil der HIS am globalen Süßungsmittelmärkte in den vergangenen 30 Jahren (1990–2011) von 6,8 % auf 9,6 %, während der Anteil der Polyole hingegen gleich blieb (0,5 %)^{7,8}.

Im Zeitraum zwischen den Jahren 2015 und 2018 sind in Deutschland 989 Lebensmittel und 1.055 Getränke mit dem Zusatz *non-nutritive sweeteners* (NNS) neu in den Handel gelangt (Mintel-Datenbank GNPD, 2019). Am häufigsten wurde den Lebensmitteln Sucralose zugesetzt (26 %), gefolgt von Acesulfam K (24 %), Saccharin (16 %), Aspartam (12 %) sowie Cyclamat (11 %). Diese fünf Süßstoffe bilden damit – mit fast 90 % – den Hauptanteil aller verwendeten Süßstoffe in den in Deutschland in dem betrachteten Zeitraum am Markt neu eingeführten Lebensmitteln.

Im Rahmen der Nationalen Reduktions- und Innovationsstrategie für Zucker, Fette und Salz in Fertigprodukten wird ein Anstieg des Einsatzes von Süßungsmitteln erwartet, der mit einer Steigerung der bisher üblichen Verzehrsmengen verbunden sein könnte. Zudem ist zu berücksichtigen, dass in vielen Produkten verschiedene Süßstoffe miteinander kombiniert werden, um z. B. einen von einzelnen Süßstoffen ausgehenden, unerwünschten Beigeschmack zu minimieren oder den synergistischen Effekt verschiedener Süßstoffe in Bezug auf die Süßkraft zu nutzen. So entspricht die Mischung von 5 mg Saccharin plus 50 mg Cyclamat der Süßkraft von 125 mg Cyclamat oder 12,5 mg Saccharin (Roth und Lück, 2012).

Die vorliegende Stellungnahme bewertet die wissenschaftliche Datenlage (über die im Rahmen von bisherigen Zulassungsverfahren für einzelne Süßungsmittel erfolgten Bewertungen hinaus) zu möglichen Effekten von Süßungsmitteln auf das Körpergewicht und auf metabolische Risikofaktoren beim Menschen. Dabei konzentriert sich das BfR nur auf Süßstoffe, um die Aussagen der Berichte im Deutschen Ärzteblatt¹, die sich ausschließlich auf die potenziellen gesundheitlichen Effekte von Süßstoffen beziehen, einschätzen zu können.

Aus vielen der vom BfR bewerteten Humanstudien geht nicht hervor, welche Süßstoffe im Einzelnen verwendet wurden. Sofern aus den ausgewerteten Humanstudien ersichtlich ist, um welche Süßstoffe es sich handelt, liegt der Fokus der BfR Stellungnahme auf den fünf synthetischen Süßstoffen Sucralose, Aspartam, Saccharin, Cyclamat und Acesulfam K. Diese machen den größten Anteil am weltweiten Umsatz von Süßstoffen aus.

⁵ Limonaden, Cola, Cola-Mischgetränke, Cola und Cola-Mischgetränke light, Limonaden (light), Schorlen/Wasser plus Frucht-Getränke, Wasser mit Aromen, diätische Erfrischungsgetränke, Energiegetränke, Brausen, Erfrischungsgetränke, Kaffee- und Teegetränke mit Fruchtsaftgehalt, Fruchtsaftgetränke

⁶ Wirtschaftsvereinigung Alkoholfreie Getränke e.V. (Erfrischungsgetränke auf Datenbasis des Statistischen Bundesamts), Quelle: <https://www.wafg.de/fileadmin/dokumente/pro-kopf-verbrauch.pdf>; abgerufen am 15.07.2019

⁷ https://www.thuenen.de/media/publikationen/landbauforschung-sonderhefte/lbf_sh360.pdf; abgerufen am 15.07.2019

⁸ <https://www.bundestag.de/resourcelblob/405996/c86a53d6e682837b7becb9cb80692275/wd-5-218-14pdf-data.pdf>; abgerufen am 15.07.2019

3.2 Ob und wie könnte sich ein – vermehrter und ggf. kombinatorischer – Einsatz von Süßungsmitteln auf das Risiko für Übergewicht und Stoffwechselerkrankungen auswirken?

Zur Beantwortung dieser Frage hat das BfR untersucht, ob sich der Konsum von Süßstoffen auf die Entwicklung von Adipositas und den damit assoziierten Folgeerkrankungen (insbesondere Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und Risikofaktoren des metabolischen Syndroms) auswirkt.

Im Hinblick auf die im Deutschen Ärzteblatt in den letzten Jahren diskutierten Studien wurde darüber hinaus untersucht, ob sich die Verwendung von Süßstoffen auf das Schlaganfall- oder Demenzrisiko auswirken könnte.

Schließlich wurde ein möglicher Einfluss von Süßstoffen auf das intestinale Mikrobiom des Menschen betrachtet. Aufgrund der sehr limitierten Datenlage beim Menschen, wurden zudem tierexperimentelle Studien in die Bewertung einbezogen.

Zu allen Punkten wurden sowohl die verfügbaren humanen Interventionsstudien als auch Beobachtungsstudien, die als Einzelstudien sowie in Form von Reviews vorlagen, ausgewertet.

3.2.1 Einfluss von Süßungsmitteln bzw. der Substitution von Zucker durch Süßungsmittel auf das Körpergewicht von Erwachsenen

3.2.1.1 Interventionsstudien

Im Auftrag der Weltgesundheitsorganisation (WHO) verfassten Toews et al. (2019) einen umfassenden Review, um Empfehlungen zur Aufnahme von Süßstoffen durch Kinder und Erwachsene abzuleiten. Toews et al. suchten und werteten systematisch alle Studien aus, die bis Mai 2017 in den wissenschaftlichen Datenbanken *Medline*, *Medline in Process*, *Medline Daily Update*, *Embase* und im *Cochrane Central Register of Controlled Trials* zu verschiedenen gesundheitsbezogenen Effekten von Süßstoffen, unter anderem auch in Bezug auf das Körpergewicht und den Body-Mass-Index (BMI), veröffentlicht worden waren. Die Dauer der Intervention musste mindestens sieben Tage betragen. Der Review enthält eine Meta-Analyse, in die fünf randomisiert kontrollierte Interventionsstudien zum Effekt von Süßstoffen auf die Regulation des Körpergewichts bzw. des BMI einbezogen wurden.

Das Ergebnis der Meta-Analyse von Toews et al. (2019) zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Veränderung des Körpergewichts zwischen Erwachsenen, die *non-sugar sweeteners* (NSS)⁹ erhalten hatten, im Vergleich zu denen, die Zucker oder ein anderes Placebo erhalten hatten (mittlere Differenz $-1,29$ kg, 95 %-CI: $-2,80$ bis $0,21$; fünf Studien, $n=229$, sehr geringe Evidenz). Mit Ausnahme einer Studie (Steviol-Glycosid vs. Zellulose, jeweils als Kapsel (Maki et al., 2008)) verwendeten alle Studien kalorische Substanzen (meist Saccharose) als Komparator (Kuzma et al., 2015; Maersk et al., 2012b; Raben et al., 2002; Reid et al., 2014). Der Effekt von Süßstoffen auf den BMI bei Erwachsenen wurde – basierend auf zwei Studien – analysiert (Raben et al., 2002; Reid et al., 2007). Beide Studien verwendeten als Vergleichssubstanz Saccharose. Der BMI-Wert war $0,6$ Einheiten geringer bei denjenigen, die Süßstoffe konsumiert hatten (95 %-CI: $-1,19$ bis $-0,01$; $n=174$, geringe Evidenz) (Toews et al., 2019).

⁹ umfasst sowohl künstliche als auch natürliche, kalorienfreie Süßstoffe (nicht Zuckeralkohole/Polyole)

Insgesamt zeigt die Meta-Analyse von Toews et al. (2019) keinen relevanten Unterschied in Bezug auf eine Reduktion des Körpergewichts bei überwiegend übergewichtigen oder adipösen Teilnehmenden, die Süßstoffe im Vergleich zu Saccharose verzehrten; jedoch konnte eine geringfügige Abnahme des BMI-Wertes festgestellt werden.

Das BfR hat über die in dem Review von Toews et al. (2019) berücksichtigten Interventionsstudien hinaus acht weitere Publikationen über sieben Interventionsstudien identifiziert, deren Ergebnisse in die aktuelle Bewertung einfließen (Fantino et al., 2018; Madjd et al., 2018; Blackburn et al., 1997; Kanders et al., 1988a; Tate et al., 2012; Peters et al., 2014; Peters et al., 2016; Sorensen et al., 2014).

Drei der Interventionsstudien verwendeten kalorische Substanzen als Komparator (Blackburn et al., 1997; Sorensen et al., 2014; Tate et al., 2012). Die übergewichtigen oder adipösen Teilnehmenden erreichten einen höheren Gewichtsverlust und konnten ihr reduziertes Körpergewicht besser aufrechterhalten (Blackburn et al., 1997) bzw. konnten ihr Körpergewicht und ihren Körperfettanteil im Gegensatz zu einer Gruppe, die Saccharose konsumierte, reduzieren (Sorensen et al., 2014).

In sechs der Interventionsstudien wurde der Süßstoff- bzw. Diät-Getränkeverzehr mit dem Verbrauch von Wasser oder anderen nicht-kalorischen Getränken verglichen (Fantino et al., 2018; Madjd et al., 2018; Peters et al., 2016; Peters et al., 2014; Tate et al., 2012). Die Ergebnisse aus diesen Studien sind uneinheitlich. So untersuchten Fantino et al. (2018) in einer Crossover-Studie mit 166 gesunden, nicht adipösen Erwachsenen, die vor der Studie selten Süßstoffe konsumiert hatten, die Effekte eines kurzzeitigen Konsums (über zwei Tage zu zwei verschiedenen Zeitpunkten bzw. kontinuierlich über fünf Wochen) von einem süßstoffgesüßten Getränk im Vergleich zu Wasser zusammen mit den Mahlzeiten. Es wurden keine Unterschiede zwischen der Aufnahme von Wasser oder von dem mit einer Süßstoffmischung gesüßten Getränk in Bezug auf die Lebensmittelauswahl, den Appetit, den BMI oder die Gesamtenergiezufuhr beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigte eine längerfristige Intervention von Madjd et al. (2018), dass der Austausch von Diät-Getränken durch Wasser nach der Hauptmahlzeit innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten zu einer zusätzlichen Gewichtsabnahme ($-1,7 \pm 2,8$ kg bei Wasser vs. $-0,1 \pm 2,7$ kg bei Diät-Getränken) führte; auch der BMI-Wert war signifikant niedriger ($-0,7 \pm 1$ vs. $-0,05 \pm 1,1$ kg/m²). In die Studie waren 71 gesunde, übergewichtige oder adipöse Teilnehmerinnen einbezogen worden; auf eine sechsmonatige Intervention zur Gewichtsreduktion folgte ein 12-monatiges Follow-up-Programm zur Gewichtsstabilisierung (Madjd et al., 2018).

Zwei weitere Studien berichteten hingegen, dass der Konsum von Diät-Getränken (*artificially sweetened beverages*) gegenüber Wasser zur Gewichtsabnahme vorteilhaft war und sowohl zu einer höheren Gewichtsabnahme während der Intervention (Tate et al., 2012), als auch zu einer geringeren Gewichtszunahme während des Follow-up führte (Peters et al., 2016; Peters et al., 2014).

Schließlich sollte in der Studie von Kanders et al. (1988 a) die Kontrollgruppe den Konsum von Süßstoffen meiden, die Interventionsgruppe hingegen mit Aspartam gesüßte Getränke und Lebensmittel verzehren – mit einer Dosiszunahme über den Studienzeitraum (278 mg – 311 mg – 383 mg). Die übergewichtigen und adipösen Probandinnen und Probanden, die an einem 12-wöchigen Programm zur Gewichtsreduktion teilnahmen, erhielten eine isokalorische Diät. Alle Probandinnen und Probanden reduzierten ihr Körpergewicht. Bei den Frauen war der Aspartam-Konsum mit einer höheren Gewichtsabnahme assoziiert; bei Männern bestand hingegen kein Unterschied in Bezug auf die Gewichtsabnahme zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

In den meisten der vom BfR zusätzlich identifizierten Interventionsstudien erfolgte die Intervention im Rahmen eines Gewichtsreduktionsprogramms (Blackburn et al., 1997; Kanders et

al., 1988b; Madjd et al., 2018; Peters et al., 2016; Peters et al., 2014; Tate et al., 2012). In zwei Studien, in denen der Konsum von süßstoffgesüßten bzw. von Diät-Getränken kalorischen Komparatoren (z. B. Saccharose) gegenübergestellt und zudem im Rahmen von Gewichtsreduktionsprogrammen mit verhaltensbezogenen Maßnahmen kombiniert wurde, konnte die Substitution von zuckergesüßten Getränken durch süßstoffgesüßte Getränke bzw. Diät-Getränke eine Körpergewichtsabnahme unterstützen und den Wiederanstieg des Körpergewichts im Follow-up bei den übergewichtigen Teilnehmenden verringern (Blackburn et al., 1997; Tate et al., 2012).

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die meisten der identifizierten Interventionsstudien mit übergewichtigen und adipösen Teilnehmenden und die Interventionen mit Süßstoffen bzw. mit Diät-Getränken im Rahmen eines Gewichtsreduktionsprogramms in Kombination mit einer hypokalorischen Diät durchgeführt wurden (Blackburn et al., 1997; Kanders et al., 1988b; Madjd et al., 2018; Peters et al., 2016; Peters et al., 2014; Tate et al., 2012), wobei eine Verringerung des Körpergewichts beobachtet wurde. Somit verstärkte die Zufuhr von Süßstoffen bzw. Diät-Getränken im Vergleich zu kalorischen Substanzen – aber in zwei Studien (Tate et al., 2012; Peters et al., 2014) auch im Vergleich zu Wasser – den Effekt der Gewichtsreduktionsprogramme.

Die Studien weisen darauf hin, dass die Verwendung von Süßstoffen im Rahmen von Programmen zur Gewichtsabnahme bei Erwachsenen eine Gewichtsreduktion unterstützen kann. Die Studien erlauben jedoch keine Aussage darüber, ob die Verwendung von Süßstoffen anstelle von Zucker unter realen Lebensumständen, d. h. unter weniger kontrollierten Bedingungen, zu einer Reduktion der Kalorienaufnahme und damit zu einer Gewichtsreduktion führen könnte.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Interventionsstudien, dass die Substitution von Zucker durch Süßstoffe bzw. die Substitution von zuckergesüßten Getränken durch Diät-Getränke bei Erwachsenen vor allem dann zu einer Gewichtsabnahme führte bzw. diese unterstützen konnte, wenn sie im Rahmen eines Gewichtsreduktionsprogramms mit unterkalorischer Ernährung durchgeführt und mit Maßnahmen zur Verhaltensintervention (Beratung) kombiniert wurde.

3.2.1.2 Prospektive Beobachtungsstudien

Ob der Konsum von Süßstoffen *per se* die Entwicklung von Übergewicht bzw. Adipositas bei Erwachsenen beeinflussen kann, wurde in mehreren prospektiven Kohortenstudien adressiert. Es konnten zehn Publikationen identifiziert werden, die einen Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Süßstoffen bzw. Diät-Getränken und einem Risiko für Übergewicht/Adipositas untersuchten. Die meisten der identifizierten Publikationen berichten Ergebnisse aus US-amerikanischen Kohorten (Colditz et al., 1990; Schulze et al., 2004; Fowler et al., 2008; Nettleton et al., 2009; Mozaffarian et al., 2011; Duffey et al., 2012; Fowler et al., 2015; Chia et al., 2016). Eine Kohorte stammte aus dem Vereinigten Königreich (Parker et al., 1997) und eine andere aus Dänemark (Hinkle et al., 2019b).

In den Kohortenstudien war der Verzehr von süßstoffhaltigen Lebensmitteln nicht mit einer Gewichtsminderung assoziiert. In sechs Studien (Colditz et al., 1990; Chia et al., 2016; Fowler et al., 2008; Nettleton et al., 2009; Duffey et al., 2012; Fowler et al., 2015) wurde eine positive Assoziation zwischen der Aufnahme von Süßstoffen bzw. Diät-Getränken und einer erhöhten Zunahme an Gewicht und/oder Taillenumfangswerten beobachtet. Allerdings wurde in drei dieser Studien (Chia et al., 2016; Fowler et al., 2008; Nettleton et al., 2009) keine Adjustierung für den Ausgangs-BMI durchgeführt. Dabei ist aber anzumerken, dass in allen Studien der Ausgangs-BMI und/oder Taillenumfang bei Süßstoff-Konsumenten deutlich höher waren als bei Nicht-Konsumenten. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach einer

möglichen sogenannten reversen Kausalität. Denn, es gibt Hinweise aus Studien, dass Menschen mit Übergewicht, mit Diabetes mellitus Typ 2 oder im Rahmen einer Diät zur Gewichtsreduktion eher zum Süßstoffkonsum neigen (Grech et al., 2018; Mozaffarian et al., 2011).

Aus den Ergebnissen der Kohortenstudien ist bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Süßstoffverzehr und Adipositas festzustellen, dass der Einsatz von Süßstoffen als Zuckeralternative offensichtlich keinen positiven Effekt auf die Gewichtsentwicklung im Sinne einer Gewichtsabnahme zeigte. Aufgrund der Heterogenität der Studien und der z. T. fehlenden Adjustierung für den Ausgangs-BMI oder für die Kalorienaufnahme kann jedoch nicht eingeschätzt werden, ob die Aufnahme von Süßstoffen langfristig eine Gewichtszunahme fördert.

3.2.1.3 Reviews, Scoping-Reviews und systematische Reviews

Es wurden insgesamt neun Reviews identifiziert (Toews et al., 2019; Ruanpeng et al., 2017; Santos et al., 2018; Rogers et al., 2016; Lohner et al., 2017; Olivier et al., 2015; Azad et al., 2017; Mosdol et al., 2018; Miller und Perez, 2014), die in den Jahren 2014 bis 2019 erschienen sind, davon sechs systematische Reviews mit Meta-Analysen (Toews, 2019; Ruanpeng et al., 2017; Santos et al., 2018; Rogers et al., 2016; Azad et al., 2017; Miller und Perez, 2014), die sich mit Effekten des Verzehrs von Süßstoffen auf das Körpergewicht und/oder metabolische Parameter des Menschen befassten. In den meisten Reviews wurden sowohl Interventionsstudien als auch Kohortenstudien ausgewertet. Nachfolgend werden die Ergebnisse der systematischen Reviews, bei denen eine Qualitätsbewertung anhand des *Cochrane-Risk-of-Bias-Tools* und/oder anhand der Newcastle-Ottawa-Skala erfolgte, vorgestellt.

In zwei Meta-Analysen kamen die Autorinnen und Autoren zu dem Schluss, dass durch den Konsum von Süßstoffen keine Gewichtsreduktion erzielt wurde (Santos et al., 2018; Toews et al., 2019); während auf Basis zweier anderer Meta-Analysen abgeleitet wurde, dass die Verwendung von Süßstoffen bei Kindern und Erwachsenen zu einer leichten Verringerung des Körpergewichts und der Energiezufuhr führte (Miller und Perez, 2014; Rogers et al., 2016).

Die Analyse von Santos et al. (2018) wies dagegen weder Nutzen noch Risiken des Aspartam-Konsums bezogen auf Körpergewicht und Energiezufuhr sowie bezogen auf Parameter des Stoffwechsels (Glucose- und Insulinkonzentration) nach. Als limitierende Faktoren wurden große Unterschiede im Studiendesign (z. B. unterschiedliche Interventionszeiten: 1 Tag bis 2 Jahre), geringe Teilnehmerzahlen und der hohe Grad an Heterogenität zwischen den Studien (normalgewichtige, aber auch diabetische oder adipöse Studienteilnehmende) benannt.

Azad et al. (2017) inkludierten sieben randomisierte kontrollierte Studien (*randomized controlled trials*, RCTs) und 30 Kohortenstudien, um die Assoziation zwischen dem Süßstoffkonsum und dem BMI zu bewerten. Die Analyse der Interventionsstudien ergab keinen Effekt von Süßstoffen auf den BMI, die Adipositas-Inzidenz und andere kardiometabolische Endpunkte. Die Meta-Analyse der Beobachtungsstudien zeigte dagegen einen leichten Anstieg des BMI und des Bluthochdrucks und eine Zunahme der Inzidenz des metabolischen Syndroms und von Diabetes mellitus Typ 2.

Ruanpeng et al. (2017) werteten 11 Beobachtungsstudien aus und führten eine Meta-Analyse der Daten von zwei Kohortenstudien und einer Querschnittsstudie durch, die eine positive Assoziation zwischen dem Konsum von mit Süßstoffen gesüßten Getränken (*artificially sweetened beverages*) und dem Risiko von Übergewicht und Adipositas zeigte (gepooltes Risk Ratio (RR): 1,59; 95 %-CI: 1,22–2,08). Auch der Konsum von mit Zucker gesüßten Getränken erhöhte das Risiko für Übergewicht und Adipositas um 18 % (gepooltes RR von 11 Studien: 1,18; 95 %-CI: 1,10–1,27).

Die Ergebnisse der systematischen Reviews deuten darauf hin, dass der regelmäßige Konsum von Süßstoffen in Kohortenstudien tendenziell mit einer Zunahme des Körpergewichts bzw. einem Anstieg des BMI assoziiert war. Die Analysen der randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien zeigten hingegen entweder einen reduzierenden oder auch keinen Effekt des Konsums von Süßstoffen auf das Körpergewicht.

3.2.2 Einfluss des Süßstoffverzehrs auf die Entwicklung des Körpergewichts von Kindern und Jugendlichen

3.2.1.1 Interventionsstudien bei Kindern und Jugendlichen

Es liegen bisher nur sechs Publikationen über randomisierte, kontrollierte Studien vor, die den Süßstoffkonsum von Kindern in Bezug auf die Entwicklung des Körpergewichts untersuchten (de Ruyter et al., 2012b; Katan et al., 2016 (Sekundäranalyse von de Ruyter 2012b); Ebbeling et al., 2012; Taljaard et al., 2013; Williams et al., 2007; Frey, 1976). Fast alle identifizierten Studien verwendeten mit Süßstoffen gesüßte Getränke (*artificially sweetened beverages*) als Expositionsmaß; in der Studie von Frey (1976) wurde mit Getränken und festen Lebensmitteln, denen definierte Mengen an Aspartam im Vergleich zu Saccharose zugesetzt wurden, interveniert. Das Follow-up der Studien reichte von 12 Wochen bis zu 18 Monaten. Es wurden insgesamt drei qualitativ hochwertige Publikationen identifiziert (de Ruyter et al., 2012b; Frey, 1976; Katan et al., 2016), zwei davon (de Ruyter et al., 2012b und Katan et al., 2016) basieren auf der *Double-blind Randomized INtervention study in Kids* (DRINK) (de Ruyter et al., 2012a).

Die Ergebnisse der Langzeit-Intervention im Rahmen der DRINK-Studie zeigen, dass die Substitution von Zucker durch Süßstoffe (Kombination von Sucralose mit Acesulfam K) in Getränken bei normalgewichtigen Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren über einen Zeitraum von 18 Monaten zu einer um 1 kg geringeren Gewichtszunahme als in der Kontrollgruppe führte; zudem sank der Anteil des Körperfetts und der Hautfaltendicke signifikant (de Ruyter et al., 2012b). Darüber hinaus werteten Katan et al. (2016) diese Daten in einer Sekundäranalyse aus und beobachteten, dass der BMI im Verlauf der Studie bei Kindern mit einem höheren Anfangs-BMI, die unwissentlich auf zuckerfreie Getränke (mit Sucralose und Acesulfam K) umgestellt wurden, stetig abnahm. Kinder mit einem höheren Anfangs-BMI-z-Wert reduzierten ihre Körpergewichtszunahme um 1,53 kg; Kinder in der BMI-Gruppe mit niedrigerem z-Wert hingegen um 0,62 kg (Katan et al., 2016).

Frey (1976) untersuchte das Körpergewicht sowie Serum- und Urin-Parameter bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 2–21 Jahren nach einer 13-wöchigen Intervention mit Aspartam, das Getränken und festen Lebensmitteln zugesetzt wurde. Als Kontrollen dienten mit Saccharose gesüßte Produkte. Die Gabe von Aspartam wurde altersabhängig dosiert. Nach Studienabschluss wurde über alle Altersgruppen hinweg keine Veränderung des Körpergewichts beobachtet. Es konnten auch bezogen auf die weiteren untersuchten Parameter keine Unterschiede zwischen der Aspartam- und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Adverse gesundheitliche Effekte der Aspartam-Intervention wurden nicht berichtet (Frey, 1976).

Zwei weitere der o.g. Interventionsstudien wurden an übergewichtigen oder adipösen Jugendlichen durchgeführt:

In der Studie von Ebbeling et al. (2012) hatte die Interventionsgruppe im Rahmen einer 12-monatigen, multifaktoriellen Intervention (zweiwöchentliche Lieferung nicht-kalorischer Getränke (Wasser und *artificially sweetened beverages*) sowie Verhaltensintervention) nach einem Jahr ihr Körpergewicht stärker reduziert als die Kontrollgruppe. Nach einem weiteren Jahr Follow-up ohne Intervention war der Gewichtsunterschied – bezogen auf die zuvor erreichte Gewichtsreduktion – nur noch marginal (Ebbeling et al., 2012). Durch das multifaktorielle Design (Konsum von Wasser und/oder süßstoffgesüßten Getränken) und die fehlende Angabe der Art und Menge der konsumierten Süßstoffe ist die Aussagekraft der Studie in

Bezug auf den Effekt des Süßstoffkonsums und die Generalisierbarkeit limitiert.

Williams et al. (2007) berichteten, dass bei weiblichen Jugendlichen, die über einen Zeitraum von 12 Wochen ein Programm zur Gewichtsreduktion mit einer Kalorienrestriktion auf 1.500 kcal pro Tag durchliefen, beide Diäten (Konsum zuckergesüßter Getränke vs. süßstoffgesüßte Getränke) in Bezug auf eine Reduktion des Körpergewichts und des BMI-Wertes der Probandinnen gleich effektiv waren.

Eine weitere Studie von Taljaard et al. (2013) wies methodische Schwächen (keine Messung der körperlichen Aktivität, Risikofaktor Unterernährung, Interventionsplan nicht eingehalten) auf und ist daher mit einem hohen Bias-Risiko behaftet. Des Weiteren wurden andere primäre Zielgrößen (Effekte der Supplementierung mit Mikronährstoffen auf kognitive Funktion und Wachstum) untersucht. Mehr als jedes zehnte untersuchte Kind war in dieser Studie unterernährt, und jedes vierte Kind litt unter einem Eisenmangel. Als Intervention erhielten die Teilnehmenden (südafrikanische Schulkinder) über einen Zeitraum von neun Monaten entweder zuckergesüßte Getränke oder mit Sucralose gesüßte Getränke, die entweder mit Mikronährstoffen angereichert waren oder nicht. Relevante Zielgrößen waren der *BMI-z-Score* sowie der *weight-for-age-z-score*. Kinder, die süßstoffgesüßte Getränke (mit oder ohne Zusatz von Mikronährstoffen) konsumiert hatten, wiesen einen höheren Anstieg des *weight-for-age-z-score* im Vergleich zu Kindern auf, die zuckergesüßte Getränke verzehrt hatten (+0,07 SD-Einheiten; 95 %-CI: 0,002–0,14). Es konnte kein Unterschied in Bezug auf den *BMI-z-Score* nachgewiesen werden. Durch die schlechte externe Validität (u. a. gesundheitliche Probleme der Probandengruppe) ist die Aussagekraft dieser Studie sehr begrenzt.

Einige weitere experimentelle Studien mit Kindern und Jugendlichen waren als Kurzzeitstudien geplant (Interventionen an nur einem Tag) (Anderson et al., 1989; Bellissimo et al., 2007; Birch et al., 1989). Diese wurden daher in der aktuellen Bewertung nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend zeigen die mit Kindern und Jugendlichen durchgeführten Interventionsstudien, dass durch einen gezielten und kontrollierten Ersatz zuckerhaltiger durch süßstoffhaltige Getränke bei normalgewichtigen Kindern die Körpergewichtszunahme verringert werden konnte. Auch bei übergewichtigen oder adipösen Jugendlichen wurde im Rahmen eines Programms zur Gewichtsreduktion (kombiniert mit Maßnahmen zur Verhaltensintervention) eine stärkere Abnahme des Körpergewichts beobachtet, wenn der Zucker in Getränken durch Süßstoffe substituiert wurde. Wie bereits die Ergebnisse einiger Interventionsstudien bei adipösen Erwachsenen nahelegten, könnten also möglicherweise auch übergewichtige/adipöse Jugendliche von einer Substitution im Rahmen einer sekundärpräventiven Maßnahme zur Gewichtsreduktion profitieren. Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist jedoch eingeschränkt, da in Interventionsstudien „*Real-Life*“-Bedingungen nur bedingt simuliert werden können. Zudem limitieren die teilweise kurze Studiendauer, die fehlenden Angaben zu Art und Dosis der Süßstoffe, die Kalorienrestriktion sowie die hohen Drop-out-Raten die Aussagekraft der Studien.

3.2.2.2 Beobachtungsstudien bei Kindern und Jugendlichen

Insgesamt wurden 15 Beobachtungsstudien – 12 Kohortenstudien (Laverty et al., 2015; Zheng et al., 2015; Berkey et al., 2004; Blum et al., 2005; Johnson et al., 2007; Davis et al., 2018; Macintyre et al., 2018; Striegel-Moore et al., 2006; Ludwig et al., 2001; Kral et al., 2008; Newby et al., 2004; Vanselow et al., 2009) und drei Querschnittstudien (Katzmarzyk et al., 2016; Forshee und Storey, 2003; O'Connor et al., 2006) – identifiziert, in denen Assoziationen zwischen der Aufnahme von Süßungsmitteln und dem Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurden. Alle hier diskutierten Beobachtungsstudien betrachteten süßungsmittelgesüßte Getränke bzw. Diät-Getränke (*artificially sweetened beverages*) im Vergleich zu meist mit Zucker gesüßten Getränken. Die Beobachtungsdauer reichte von sechs Monaten bis zu zehn Jahren, mit Studiengruppen von 100 bis zu mehr als 13.000 Teilnehmern.

Die 12 Kohortenstudien weisen heterogene Ergebnisse auf: In vier dieser Studien (Lavery et al., 2015; Blum et al., 2005; Davis et al., 2018; Berkey et al., 2004 (nur bei Jungen)) war der Süßstoffkonsum mit einer Gewichtszunahme assoziiert; in sechs Studien bestand keine Assoziation (Johnson et al., 2007; Macintyre et al., 2018; Striegel-Moore et al., 2006; Kral et al., 2008; Newby et al., 2004; Vanselow et al., 2009). Zwei der Beobachtungsstudien dokumentierten hingegen eine Reduktion des Körpergewichts sowie des Körperfettanteils nach Substitution von zuckerhaltigen Getränken durch süßstoffhaltige Getränke oder Wasser (Ludwig et al., 2001; Zheng et al., 2015).

Betrachtet man die verschiedenen Altersgruppen der Kinder, so lässt sich feststellen, dass bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren nach Adjustierung für verschiedene Confounder kein Zusammenhang zwischen dem Verzehr von süßstoffgesüßten Getränken und Körpergewichtsparametern beobachtet wurde (Johnson et al., 2007; Kral et al., 2008; Macintyre et al., 2018; Newby et al., 2004). Bei älteren Kindern (ab 7 Jahren) und Jugendlichen sind die Ergebnisse hingegen heterogen: Während in drei Studien ein positiver Zusammenhang bei Kindern (Blum et al., 2005; Lavery et al., 2015) bzw. adipösen Jugendlichen (Davis et al., 2018) beobachtet wurde, wiesen zwei andere Studien einen negativen Zusammenhang zwischen Diät-Getränken und der Gewichtsentwicklung nach (Zheng et al., 2015) bzw. war die Zunahme des Konsums süßstoffhaltiger Getränke negativ mit der Adipositas-Inzidenz assoziiert (Ludwig et al., 2001). Des Weiteren wurde in zwei Studien bei Mädchen im Alter von 9–10 Jahren (Striegel-Moore et al., 2006) sowie bei Jugendlichen (Vanselow et al., 2009) kein Zusammenhang zwischen Süßstoffen bzw. damit gesüßten Getränken (*artificially sweetened beverages*) und dem Körpergewicht beobachtet. In einer weiteren Studie mit Kindern im Alter von 9–14 Jahren wurde dagegen eine positive Korrelation (Gewichtszunahme) bei Jungen, nicht aber bei Mädchen, beobachtet (Berkey et al., 2004).

Auch die drei Querschnittstudien weisen inkonsistente Ergebnisse auf:

O'Connor et al. (2006) stellten anhand von Daten von 1.572 Kindern im Alter von 2–5 Jahren aus dem *National Health and Nutrition Examination Survey* keine Assoziation zwischen der Art des Getränkekonzums – einschließlich Diät-Getränken (*artificially sweetened beverages*) und zuckergesüßten Getränken – und dem BMI fest. Katzmarzyk et al. (2016) zeigten dagegen eine positive Assoziation zwischen dem Verzehr von süßstoffhaltigen Getränken (*artificially sweetened beverages*) und dem BMI z-score nur bei Mädchen im Alter von 9–11 Jahren. Es erfolgte jedoch keine Adjustierung für zahlreiche potenzielle *Confounder* (Katzmarzyk et al., 2016). Auch in der Studie von Forshee und Storey (2003) war der BMI bei Kindern im Alter von 6–19 Jahren schwach positiv mit dem Verzehr von süßstoffgesüßten, kohlenstoffhaltigen Getränken assoziiert.

Limitierende Faktoren von Beobachtungsstudien sind vor allem die Nicht-Erfassung des Konsums von mit Süßstoffen gesüßten Lebensmitteln (meist wurden nur Getränke erfasst), die fehlende Möglichkeit, isolierte Effekte einzelner Süßstoffe zu untersuchen, die fehlende Angabe der Art und Dosis bzw. die mangelnde Quantifizierbarkeit der Süßstoffe durch das gegebene Studiendesign, der mögliche Bias durch Selbstauskunft in Fragebögen zum Lebensmittelkonsum (FFQs, *food frequency questionnaires*), die meist fehlende Erhebung von Biomarkern, die Verzerrung der Ergebnisse durch residuale und nicht erfasste Confounding-Faktoren sowie die Möglichkeit der sogenannten reversen Kausalität (z. B. aufgrund eines höheren Konsums von Süßstoffen bei Personen, die Übergewicht aufweisen). Insbesondere Querschnittstudien sind anfällig für diese Form des Bias, bei dem nicht zwischen Ursache und Wirkung abgegrenzt werden kann (Pereira, 2013). Als wichtige Einschränkung muss zudem angemerkt werden, dass süßstoffgesüßte Getränke oft gegen zuckergesüßte Getränke und nicht gegen Wasser bzw. zum Teil auch gegen mehrere unterschiedliche Getränke, wie Milch oder Fruchtsaft, getestet wurden. Weiterhin ist nicht auszuschließen, dass innerhalb des Zeitfensters, in dem die Kinder beobachtet wurden, Wachstumsprozesse eine Rolle spielen, die die Messungen des Körpergewichts und des BMI beeinflussen können, da die

Zunahme von Größe und Gewicht großen individuellen Schwankungen unterliegt. Zudem können sich bedeutsame Lebensphasen-Übergänge, wie z. B. der Wechsel vom Kindergarten in die Grundschule, auf die psychische Gesundheit des Kindes auswirken. Studien zeigen auch, dass vor allem übergewichtige Menschen und Menschen, die abnehmen möchten, sowie weibliche Jugendliche und Personen mit einem höheren sozioökonomischen Status häufiger Süßstoffe verzehren (Mozaffarian et al., 2011; Vanselow et al., 2009).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse der Beobachtungsstudien zu möglichen Assoziationen zwischen dem Süßstoffverzehr über Getränke und der Gewichtsentwicklung von Kindern und Jugendlichen heterogen sind. Etwa ein Viertel der identifizierten Kohortenstudien zeigte eine Assoziation zwischen der Aufnahme von Diät-Getränken (*artificially sweetened beverages*) und der Zunahme des Körpergewichts – jedoch nur bei Kindern ab 7 Jahren sowie Jugendlichen, während die restlichen Studien in diesen Altersgruppen keinen Effekt beobachteten oder der Süßstoffkonsum mit einer Gewichtsreduktion verbunden war. Bei jüngeren Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren zeigte sich anhand der identifizierten Studien kein Zusammenhang zwischen süßungsmittelgesüßten Getränken (*artificially sweetened beverages*) und dem Körpergewicht.

In den Studien wurde der Süßstoffverzehr über Getränke meist nicht als primäre Größe, sondern als Vergleichsgröße zum Zuckerverzehr bewertet. Die Art und Dosis der Süßstoffe in Getränken wurde in keiner der Studien spezifiziert; zumeist wurden zur Bezeichnung der Getränke nur die allgemeinen Begriffe „*artificially sweetened beverages*“ oder auch „*diet drinks*“, „*diet fruit drinks*“ verwendet.

Die in Beobachtungsstudien dargestellten Assoziationen werden durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Für die Abschätzung eines möglichen attributablen Risikos¹⁰ von Süßstoffen in Beobachtungsstudien müssen individuelle Lebens- und Umweltbedingungen als ein vielschichtiges Beziehungsgeflecht berücksichtigt werden. Bei der zukünftigen Studienplanung von Beobachtungsstudien mit Kindern und Jugendlichen sollten vor allem die Art und Dosis der Süßstoffe, die Gesamtenergiezufuhr, die Verwendung eines validierten Ernährungsprotokolls, der familiäre Hintergrund, mögliche Wachstumsprozesse sowie kritische Übergänge von Lebensphasen (Kindergarten, Schule) berücksichtigt werden.

3.2.2.3 Systematische Reviews, Meta-Analysen und Reviews

Insgesamt wurden 12 Reviews identifiziert (Young et al., 2019; Toews et al., 2019; Karalexi et al., 2018; Duran Aguero et al., 2018; Archibald et al., 2018; Magnuson et al., 2017; Reid et al., 2016; Rogers et al., 2016; Bellisle, 2015; Fernstrom, 2015; Freswick, 2014; Brown et al., 2010), in denen untersucht wurde, ob die Süßstoffzufuhr bei Kindern und Jugendlichen die Regulation des Körpergewichts und die metabolische Gesundheit beeinflusst. Sechs der Reviews waren systematische Reviews (Young et al., 2019; Toews et al., 2019; Karalexi et al., 2018; Reid et al., 2016; Rogers et al., 2016; Brown et al., 2010); drei davon beinhalteten eine Meta-Analyse (Toews et al., 2019; Karalexi et al., 2018; Rogers et al., 2016). Nachfolgend werden die Ergebnisse der drei letztgenannten systematischen Reviews, bei denen eine Qualitätsbewertung anhand des *Cochrane-Risk-of-Bias-Tools* und/oder anhand der Newcastle-Ottawa-Skala erfolgte, dargestellt:

Rogers et al. (2016) werteten Daten aus 81 relevanten Humanstudien (Erwachsene, Kinder) sowie 90 Tierstudien aus, die *low energy sweeteners* (LES, d. h. überwiegend mit Süßstoffen gesüßte Produkte)¹¹ mit *Ad-libitum*-Zugang zu Nahrungsenergie konsumiert hatten. Es

¹⁰ Das attributable Risiko gibt an, um welchen Prozentsatz man eine Krankheitshäufigkeit in einer Population senkt, wenn man einen Risikofaktor ausschaltet.

¹¹ LES wurden von den Rogers et al. (2016) definiert als: „...*sweeteners and sweetener systems that contribute negligible energy to the product (i.e., typically <15% of the 'standard' or control caloric sweetener system, in most cases sucrose.*“ Berücksichtigt wurden insbesondere Produkte, deren Süße überwiegend herrührte von: „... *intense and non-caloric sweeteners (e.g., saccharin, aspartame, cyclamate, sucralose, acesulfame-K, stevia, erythritol.*“

wurde untersucht, ob die Süßstoff-Exposition (versus Zucker oder ungesüßten Alternativen) Auswirkungen auf die Energieaufnahme oder das Körpergewicht hat:

Bei 62 von 90 Tierversuchen hatte die Exposition gegenüber Süßstoffen keinen Einfluss auf das Körpergewicht. Die Ergebnisse von zwölf prospektiven Kohortenstudien zeigten inkonsistente Assoziationen zwischen Süßstoffkonsum und BMI ($-0,002$ pro Jahr, 95 %-CI: $-0,009$ bis $-0,005$).

Die Meta-Analyse der randomisierten, kontrollierten Kurzzeit-Humanstudien ergab eine reduzierte Gesamt-Energieaufnahme für *low energy sweeteners* (LES) versus Konsum von zuckergesüßten Nahrungsmitteln oder Getränken vor einer *Ad-libitum*-Mahlzeit (-94 kcal, 95 %-CI: -122 bis -66), ohne Unterschied zu Wasser (-2 kcal, 95 %-CI: -30 bis 26). Die Meta-Analyse der randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien (4 Wochen bis 40 Monate) zeigte, dass der Konsum von *non-nutritive sweeteners* (NNS) gegenüber Zucker zu einem relativ reduzierten Körpergewicht führte (9 Studien; $-1,35$ kg, 95 %-CI: $-2,28$ bis $-0,42$) und zu einer ähnlichen relativen Reduktion des Körpergewichts gegenüber Wasser (drei Studien; $-1,24$ kg, 95 %-CI: $-2,22$ bis $-0,26$). Die aus randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien vorliegende Evidenz zeigte, dass NNS weder die Energieaufnahme noch das Körpergewicht erhöhten, weder im Vergleich zu einer kalorischen (Zucker) noch zu einer nicht-kalorischen Kontrolle (Wasser). Daraus wurde geschlussfolgert, dass die Verwendung von NNS anstelle von Zucker bei Kindern und Erwachsenen zu einer Verringerung der Energieaufnahme führen und zu einer Abnahme des Körpergewichts beitragen könnte (Rogers et al., 2016).

In einem aktuelleren Review von Toews et al. (2019) wurden 56 Humanstudien mit Erwachsenen und Kindern, davon 35 Beobachtungsstudien, im Auftrag der WHO ausgewertet. Basierend auf den Ergebnissen dieser Analyse plant die WHO, eine allgemeine Empfehlung für die Aufnahme von Süßstoffen bei Kindern und Erwachsenen abzuleiten. Verglichen wurde der Einfluss der Nichtzufuhr bzw. einer geringen Zufuhr von Süßstoffen (*non-sugar sweeteners*) – unter Ausschluss der Zuckeralkohole/Polyole – mit einer höheren Zufuhr auf mögliche Parameter wie Körpergewicht, BMI und das Ernährungsverhalten. Acht der einbezogenen Studien untersuchten den Konsum künstlicher Süßstoffe und deren Auswirkungen auf die Gesundheit von Kindern. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Kindern im Zusammenhang mit der Verwendung von Süßstoffen im Vergleich zu Zucker ein geringerer Anstieg des BMI (z-Score) zu beobachten war ($-0,15$, $n=528$), jedoch zeigte sich keine signifikante Veränderung des Körpergewichts ($-0,60$ kg, $n=467$). Auf dieser Basis leiteten Toews et al. (2019) ab, dass die Verwendung von Süßstoffen nicht mit gesundheitlichen Vorteilen für Verbraucherinnen und Verbraucher verbunden sei. Vielmehr könnten mögliche adverse gesundheitliche Effekte durch den Verzehr von Süßstoffen nicht ausgeschlossen werden.

Karalexi et al. (2018) untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Konsum von Süßstoffen (*non-nutritive sweeteners*) und adversen metabolischen Effekten explizit im Kindesalter und fassten dafür die Ergebnisse von 13 Beobachtungsstudien systematisch zusammen: Während eine geringe Zunahme des BMI (OR 1,15; 95 %-CI: 1,06–1,25) mit dem Konsum von Süßstoffen im Vergleich zum Nicht-Konsum assoziiert war, bestand in Bezug auf andere Parameter, wie Hüftumfang und Körperfettanteil kein Zusammenhang.

Zusammenfassend deuten die derzeit vorliegenden heterogenen Studiendaten darauf hin, dass der Konsum von süßstoffgesüßten Getränken bei Kindern und Jugendlichen nicht mit einem erhöhten Risiko für eine über das physiologische Maß hinausgehende Gewichtszunahme oder eine Steigerung des Körperfettanteils verbunden ist.

3.2.3 Metabolische Effekte von Süßstoffen auf Glucose- und Insulinstoffwechsel bei Erwachsenen

3.2.3.1 Interventionsstudien: Einfluss von Süßstoffen auf den Blutzuckerspiegel, Glucose-Stoffwechsel sowie auf appetitregulierende Hormone bei Erwachsenen

Zum möglichen Einfluss von Süßstoffen auf den Blutzuckerspiegel, Glucose-Stoffwechsel sowie auf appetitregulierende Hormone wurden 19 Studien mit Aspartam identifiziert (Shigetani et al., 1985; Nehrling et al., 1985; Okuno et al., 1986; Colagiuri et al., 1989; Rodin, 1990; Melanson et al., 1999; Hall et al., 2003; Siegler et al., 2012; Higgins et al., 2018; Anton et al., 2010; Maersk et al., 2012a; Tey et al., 2017a und b; Horwitz et al., 1988; Higgins und Mattes, 2019; Härtel et al., 1993; Steinert et al., 2011; Bryant et al., 2014; Temizkan et al., 2015), sechs Studien mit Saccharin (Cooper et al., 1988; Horwitz et al., 1988; Suez et al., 2014; Higgins und Mattes, 2019; Härtel et al., 1993; Bryant et al., 2014), 16 Studien mit Sucralose (Mezitis et al., 1996; Baird et al., 2000; Ma et al., 2009; Ma et al., 2010; Ford et al., 2011; Brown et al., 2011; Wu et al., 2012; Pepino et al., 2013; Grotz et al., 2003; Grotz et al., 2017; Lertrit et al., 2018; Romo-Romo et al., 2018; Gomez-Arauz et al., 2019; Steinert et al., 2011; Temizkan et al., 2015; Higgins und Mattes, 2019) sowie vier Studien mit Süßstoffkombinationen (Brown et al., 2012; Olalde-Mendoza und Moreno-Gonzalez, 2013; Sylvetsky et al., 2016; Bonnet et al., 2018).

Insgesamt wurde in der Mehrheit der Interventionsstudien keine negative Beeinflussung des Glucose-Stoffwechsels durch Süßstoffe beobachtet. So wurden in keiner der Interventionsstudien mit Aspartam nachteilige Effekte auf die Plasma-Glucose und den Plasma-Insulinspiegel sowie die Insulinsensitivität beobachtet. Ähnliches gilt für den Süßstoff Saccharin: In fünf von sechs der für die Fragestellung relevanten Studien wurde kein Einfluss der Saccharinaufnahme auf die Insulinsekretion und Blutglucose beobachtet (Bryant et al., 2014; Cooper et al., 1988; Härtel et al., 1993; Higgins und Mattes, 2019; Horwitz et al., 1988). Einzig Suez et al. (2014) berichteten von höheren Blutglucose-Werten bei vier von sieben Teilnehmenden nach Einnahme von Saccharin.

Auch in den Interventionsstudien mit Acesulfam K wurden keine Effekte der Süßstoff-Einnahme auf Blut-Glucose, Insulin sowie auf appetitregulierende Darmhormone (GLP-1, PYY) beobachtet (Bryant et al., 2014; Härtel et al., 1993; Steinert et al., 2011; Sylvetsky et al., 2016). Auch nach Verabreichung von Acesulfam K in Kombination mit Aspartam (als Einzeldosis sowie über 12 Wochen) konnte keine blutzuckersteigernde Wirkung sowie Änderung des Insulinspiegels oder der Insulinsensitivität nachgewiesen werden (Bonnet et al., 2018; Olalde-Mendoza und Moreno-Gonzalez, 2013).

Dagegen liegen für den Süßstoff Sucralose z. T. widersprüchliche Ergebnisse vor:

Einerseits wurden in neun Interventionsstudien nach Einmalgabe von Sucralose (Brown et al., 2011; Ford et al., 2011; Grotz et al., 2003; Ma et al., 2009; Ma et al., 2010; Mezitis et al., 1996; Steinert et al., 2011; Sylvetsky et al., 2016; Temizkan et al., 2015) sowie in vier Interventionsstudien nach wiederholter Sucralose-Einnahme über die Dauer von bis zu 13 Wochen (Baird et al., 2000; Grotz et al., 2003; Grotz et al., 2017; Higgins und Mattes, 2019) keine negativen Veränderungen der getesteten Glucosstoffwechsel-Parameter (Blutwerte für Glucose, Insulin, C-Peptid; Insulinantwort im Glukosetoleranztest) sowie bezüglich appetitregulierender Darmhormone (GLP-1, GIP) festgestellt. Dagegen berichteten drei Interventionsstudien über eine (im Vergleich zur Wasser-Kontrolle) verringerte Insulinempfindlichkeit, die sowohl nach einmaliger (Pepino et al., 2013) als auch nach wiederholter Einnahme von Sucralose (14 Tage bzw. 4 Wochen) aus dem oralen Glucosetoleranztest (oGTT) abgeleitet wurde (Lertrit et al., 2018; Romo-Romo et al., 2018). Des Weiteren wurde von Gomez-Arauz et al. (2019) ein signifikant höherer Anstieg des Insulinspiegels im oGTT nach einmaliger Sucralose-Einnahme berichtet. Angesichts der heterogenen Studienergebnisse kann die (patho-)physiologische Bedeutung der o. g. Ergebnisse nicht abschließend beurteilt werden. Zur

Abklärung möglicher Effekte von Sucralose auf die Glucosetoleranz oder Insulinblutwerte sind weitere Untersuchungen notwendig.

3.2.3.2 Prospektive Kohortenstudien bei Erwachsenen zum möglichen Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Süßstoffen und einem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2

Zu der Fragestellung, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Süßungsmitteln über süßungsmittelhaltige Diät-Getränke (*artificially sweetened beverages*) und einem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) besteht, wurden 12 relevante Publikationen über prospektive Kohortenstudien identifiziert (Schulze et al., 2004; Palmer et al., 2008; Lutsey et al., 2008; Nettleton et al., 2009; de Koning et al., 2011; Duffey et al., 2012; Romaguera et al., 2013; Bhupathiraju et al., 2013; Fagherazzi et al., 2013; Fagherazzi et al., 2017; Sakurai et al., 2014; O'Connor et al., 2015).

Sieben dieser Studien basieren auf Daten US-amerikanischer Kohorten (Bhupathiraju et al., 2013; de Koning et al., 2011; Duffey et al., 2012; Lutsey et al., 2008; Nettleton et al., 2009; Palmer et al., 2008; Schulze et al., 2004). Zwei Studien stützen sich auf Daten aus der prospektiven französischen Kohortenstudie „E3N-EPIC“ (Fagherazzi et al., 2017; Fagherazzi et al., 2013). Eine Studie analysierte Daten aus der UK-EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*)-Kohorte (O'Connor et al., 2015). Eine weitere Studie analysierte Daten aus der gesamten europäischen EPIC-Kohortenstudie (Romaguera et al., 2013) und eine relativ kleine Kohortenstudie basiert auf Daten japanischer Fabrikarbeiter (Sakurai et al., 2014).

In allen 12 Studien wurde als Süßstoffexposition der Konsum von Diät-Getränken erfasst. Dabei wurde der Getränkekonsument der Studienteilnehmenden ermittelt und mit den Diabetes-Neuerkrankungen im Untersuchungszeitraum verglichen.

Die Ergebnisse der Studien waren uneinheitlich:

In der Mehrzahl der Studien war ein hoher Konsum von süßstoffhaltigen Getränken unter bestimmten Auswertungsbedingungen (oft ohne Adjustierung für den BMI) mit einer erhöhten Inzidenz für T2DM assoziiert. Allerdings befanden sich in den meisten dieser Studien in der Gruppe derjenigen, die Diät-Getränke konsumierten, schon mehr übergewichtige Teilnehmende als in der Kontrollgruppe. Übergewicht/Adipositas gilt als wichtiger Störfaktor (bzw. Confounder) für ein T2DM-Risiko. Entsprechend wurde nach Adjustierung für den AusgangsbMI in sechs Kohortenstudien mit großer Teilnehmerzahl (Bhupathiraju et al., 2013; de Koning et al., 2011; O'Connor et al., 2015; Palmer et al., 2008; Romaguera et al., 2013; Schulze et al., 2004) keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Konsum süßungsmittelhaltiger Getränke und einer Inzidenz von T2DM festgestellt.

In weiteren fünf Kohortenanalysen wurde eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Konsum von Diät-Getränken und der T2DM-Inzidenz berichtet, die auch nach Adjustierung für den BMI signifikant blieb. Dazu zählen zwei Publikationen von Fagherazzi und Kollegen, wobei es sich hierbei um zwei Analysen derselben Kohorte handelt (Fagherazzi et al., 2017; Fagherazzi et al., 2013), zwei relativ kleine US-amerikanische Kohortenstudien (Duffey et al., 2012; Nettleton et al., 2009) sowie eine kleine japanische Studie (Sakurai et al., 2014).

In der Kohortenstudie von Lutsey et al. (2008) war der Verzehr von Diät-Getränken mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entstehung des metabolischen Syndroms assoziiert; in dieser Studie wurde jedoch keine Adjustierung für den BMI durchgeführt.

Insgesamt zeigte sich somit in sechs großen Kohortenstudien von guter Qualität (darunter vier aus den USA und zwei aus Europa) kein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Diät-Getränken und der Inzidenz von T2DM, während in kleineren Kohortenstudien eine positive Assoziation gesehen wurde. Es stellt sich die Frage, ob der beobachtete Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Diät-Getränken und einem erhöhten Diabetes-Risiko eher auf den Begleitumstand zurückgeht, dass übergewichtige Personen öfter auf Diät-Getränke

zurückgreifen (u. a. um eine weitere Gewichtszunahme zu verhindern). Da das Übergewicht ein wichtiger Risikofaktor für T2DM ist, kann dies die Ergebnisse beeinflussen und verzerren (Stichwort „*reverse causality*“). Eine weitere Einschränkung vorliegender epidemiologischer Studien ist die Tatsache, dass die angenommene Süßstoffexposition ausschließlich auf dem Verzehr von Diät-Getränken basierte. Da viele andere Produkte wie z. B. Zahnpasta, Mundwasser, Kaugummi oder Fertiggerichte auch Süßstoffe enthalten, kann die tatsächliche Exposition gegenüber den Süßstoffen wesentlich abweichen.

3.2.3.3 Systematische Reviews und Meta-Analysen bei Erwachsenen

Nicol et al. (2018) führten eine Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien durch, in denen der Einfluss von Süßstoffen wie Aspartam, Saccharin, Steviosiden oder Sucralose auf Glucosespiegel im Blut untersucht worden war. Auf Basis dieser Daten wurde geschlossen, dass der Konsum von Süßstoffen (*non-nutritive sweeteners*) nicht mit einer anschließenden Erhöhung des Blutzuckerspiegels bzw. einem Anstieg der Glucosekonzentration im Zeitverlauf verbunden war.

Im Rahmen einer Meta-Analyse werteten Imamura et al. (2016) Daten aus 17 prospektiven Kohortenstudien aus, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Konsum bestimmter Getränke (zuckergesüßter Getränke, süßstoffgesüßter Getränke (*artificially sweetened beverages*) oder Fruchtsäfte) und dem Auftreten von T2DM zu untersuchen. Die Analyse ergab, dass der gewohnheitsmäßige Verzehr von zuckergesüßten Getränken mit einer höheren Inzidenz von T2DM assoziiert war (Steigerung um 18 % pro Portion/Tag, 95 % Konfidenzintervall 9-28 %; Steigerung um 13 % nach Adjustierung für Übergewicht). Auch für den Konsum von süßstoffgesüßten Getränken bzw. von Fruchtsäften zeigte sich eine positive Assoziation mit der T2DM-Inzidenz (für süßstoffgesüßte Getränke: Steigerung um 25 % pro Portion/Tag, 95 %-Konfidenzintervall 18–33 %; Steigerung um 8 % nach Adjustierung für Übergewicht). Nach Einschätzung der Autorinnen und Autoren war jedoch die Aussagekraft der Analyse für süßstoffgesüßte Getränke und Fruchtsäfte aufgrund der Heterogenität der berücksichtigten Studien, Bias bzw. des Einflusses möglicher Störvariablen (*residual confounding*) limitiert.

In einer anderen Meta-Analyse prospektiver Kohortenstudien mit Erwachsenen berichteten Kim und Je (2019) über eine positive Assoziation zwischen der Aufnahme zuckergesüßter Getränke bzw. süßungsmittelgesüßter Getränke (Diät-Getränke, *artificially sweetened beverages*) und dem Risiko für Bluthochdruck. Die dosisabhängige Analyse ergab, dass die zusätzliche Aufnahme einer Portion/Tag an zuckergesüßtem Getränk mit einem um 8 % erhöhten Risiko für Bluthochdruck assoziiert war (Auswertung von sechs Studien). Der zusätzliche Verzehr einer Portion eines süßungsmittelgesüßten Getränks pro Tag ergab unter Berücksichtigung von vier Studien eine Erhöhung des Bluthochdruckrisikos um 9 %. Wenngleich für Confounder (BMI) adjustiert worden war, wurde die Möglichkeit diskutiert, dass weitere Störfaktoren die Ergebnisse für die süßungsmittelgesüßten Getränke beeinflusst haben könnten. So konnte nicht ausgeschlossen werden, dass Personen, die Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hypertonus aufwiesen, vermehrt Diät-Getränke konsumierten (Kim und Je, 2016).

3.2.4 Metabolische Effekte von Süßstoffen auf den Glucose- und Insulinstoffwechsel bei Kindern und Jugendlichen

Im Rahmen zweier experimenteller Studien (Knopp et al., 1976; Williams et al., 2007) wurde bei Kindern und Jugendlichen der Effekt von Süßstoffen auf metabolische Risikofaktoren über einen Zeitraum von drei Monaten untersucht.

Knopp et al. (1976) konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Parameter Blutdruck, Blutglucosekonzentration oder Lipidprofil im Rahmen einer Intervention mit hochdosiertem Aspartam (2,7 g/Tag vs. Placebo) nachweisen. Auch Williams et al. (2007) beobachteten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Blutdrucks, der Blutglucosekon-

zentration, des Lipidprofils (TG, Cholesterol, LDLC, HDLC) oder des Bauchumfangs bei adipösen weiblichen Jugendlichen, die entweder zuckergesüßte oder mit Süßstoffen gesüßte Getränke (*diet soda*) konsumiert hatten.

In einer Studie mit Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 12–25 Jahren konnte mittels Glucosetoleranztest keine Änderung der Glucose- und Insulinkonzentrationszeitverläufe (AUCs) im Serum beobachtet werden, wenn die Teilnehmenden eine mit Acesulfam K und Sucralose gesüßte Diät-Cola im Vergleich zu kohlenstoffhaltigem Wasser zehn Minuten vor Beginn des Glucosetoleranztests aufnahmen. Jedoch zeigte sich nach Verzehr der Diät-Cola während des Glucosetoleranztests eine erhöhte AUC für das Inkretin *Glucagon-like Peptide 1* (GLP-1). Daraus wurde geschlossen, dass die Zufuhr der Süßstoffe die Glucose-abhängige Sekretion von GLP-1 verstärkte, die Süßstoffe allein (ohne Glucose) aber keinen Einfluss auf die GLP-1-Sekretion hatten (Brown et al., 2009).

Eine weitere Interventionsstudie untersuchte akute Effekte von Süßstoffen bei jugendlichen gesunden sowie an Diabetes mellitus Typ 1 und 2 erkrankten Teilnehmenden. Nach Konsum von Diät-Cola, die mit Acesulfam K und Sucralose gesüßt war, oder Wasser – gefolgt von einer 75 g-Glucosezufuhr zehn Minuten später – wurde die zeitabhängige Veränderung der Blutkonzentrationen der intestinalen Hormone *glucose-dependent insulino-tropic polypeptide* (GIP), Peptid YY (PYY) und GLP-1 bis zu 180 Minuten nach der Glucosezufuhr bestimmt (gemessen in Plasmaproben). Es zeigte sich, dass die Diätgetränk-Aufnahme nach Glucosegabe im Zeitverlauf zu erhöhten GLP-1-Konzentrationen (erhöhtem AUC) bei Teilnehmenden mit Diabetes mellitus Typ-1 und bei Gesunden, nicht aber bei Teilnehmenden mit Diabetes mellitus Typ-2, führte. Die Sekretion bzw. Plasmakonzentrationen von GIP und PYY wurden durch die Diätgetränk-Zufuhr nicht beeinflusst. Des Weiteren war kein Unterschied in Bezug auf die Glucosekonzentration zwischen der Aufnahme des Diät-Getränks oder von Wasser bei gesunden Teilnehmenden und Teilnehmenden mit Diabetes mellitus Typ 1 nachweisbar (Brown et al., 2012).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Datenlage zur möglichen Beeinflussung metabolischer Faktoren bei Kindern und Jugendlichen durch Süßstoffe begrenzt ist. In zwei Interventionsstudien wurde kein Einfluss von Süßstoffen auf metabolische Risikofaktoren (Bauchumfang, Bluthochdruck, Konzentration an Blutglucose und Insulin, Lipidprofil) beobachtet. Dennoch gibt es Hinweise, dass Süßstoffe eine metabolische Relevanz besitzen könnten. So ist die Freisetzung der sogenannten Inkretine – Darmhormone mit „katalytischer“ Funktion für die insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas und zudem mit zentralnervöser Sättigungswirkung – abhängig von Zuckermolekülen im Speisebrei, aber zugleich auch von einem Süßsignal. Die für die Inkretin-Freisetzung verantwortlichen entero-endokrinen Zellen benötigen intrazellulär ein Signal der Metabolisierung von Glucose und tragen ferner extrazellulär Süßrezeptoren (sowie Bitterrezeptoren) (Dyer et al., 2005; Margolskee et al., 2007; Montmayeur und Matsunami, 2002). Auch das Pankreas besitzt Süßrezeptoren (Nakagawa et al., 2009). Während einige Inkretine (GLP-1, PYY) konsistent als stoffwechselfördernd beschrieben werden und inzwischen (GLP-1-Analoga) auch therapeutisch genutzt werden, gibt es für GIP auch Hinweise im Mausmodell für eine nachteilige Wirkung, z. B. zugunsten einer nicht-alkoholischen Fettleber (Keyhani-Nejad et al., 2015). Für den Fall, dass Süßstoffe zu einer Steigerung der Konzentration von GIP oder einer Absenkung der Konzentrationen von GLP-1 oder PYY beitragen würden, könnten solche Veränderungen metabolisch nachteilige Effekte darstellen.

Weitere (Langzeit-)Interventionsstudien könnten zur Klärung noch offener Fragen, z. B. im Hinblick auf eine mögliche Beeinflussung von Geschmackspräferenzen, des Appetits und der metabolischen Gesundheit bei Kindern und Jugendlichen beitragen.

3.2.5 Einfluss des Süßstoffkonsums auf das Schlaganfall- bzw. Demenzrisiko

Da in den im Deutschen Ärzteblatt besprochenen Ergebnissen aus der Framingham Heart Studie ein möglicher Zusammenhang zwischen der Süßstoffverwendung und einem Schlaganfall- oder Demenzrisiko thematisiert wurde¹², hat das BfR auch eine entsprechende Literaturrecherche zu Süßstoffen in Verbindung mit den Endpunkten Schlaganfall sowie Demenz durchgeführt. In diesem Rahmen wurden fünf Beobachtungsstudien mit Erwachsenen (Bernstein et al., 2012; Gardener et al., 2012; Mossavar-Rahmani et al., 2019; Pase et al., 2017a; Pase et al., 2017b), jedoch keine Interventionsstudien, identifiziert. Die Fragestellungen dieser Studien bezogen sich darauf, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Konsum von süßstoffgesüßten Getränken (*artificially sweetened beverages*, *diet soft drinks* oder *low-calorie sodas*) und dem Risiko für Schlaganfall oder Demenz bestehen könnte. Dabei ist jedoch kritisch festzustellen, dass die Zusammensetzung der Getränke, auch im Hinblick auf einzelne Süßungsmittel, nicht definiert wurde.

In der Querschnittsstudie von Pase et al. (2017a) wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Diät-Erfrischungsgetränken und einer eingeschränkten kognitiven Leistung des visuellen und verbalen Gedächtnisses sowie eines verringerten Gehirnvolumens beobachtet. Daraus wurde abgeleitet, dass es sich hierbei um präklinische Marker für eine Alzheimer-Erkrankung handelt. Aus Sicht des BfR ist jedoch die Aussagekraft dieser Studie aufgrund des Querschnittsdesigns und infolgedessen eines fehlenden zeitlichen Zusammenhanges limitiert.

In der zweiten Studie von Pase et al. (Kohortenstudie, 2017b) zeigte sich indes ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verzehr von künstlich gesüßten Getränken (*artificially sweetened beverages*) und einer Demenzerkrankung, die entsprechend etablierter klinischer Kriterien diagnostiziert wurde. Hier war der Effekt nur in jenem statistischen Modell signifikant, in dem zwar für Energieaufnahme und körperliche Aktivität, nicht aber für das *waist-to-hip-ratio*, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder den BMI adjustiert wurde. Nach dem Modell, in dem zusätzlich eine Anpassung u. a. bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren und Diabetes mellitus Typ 2 erfolgte, war die Assoziation zwischen einer höheren Aufnahme der *artificially sweetened beverages* und Demenz nicht mehr signifikant. Wie Pase et al. (2017b) selbst einräumten, trat Diabetes mellitus Typ 2 als ein anerkannter Risikofaktor für Demenz häufiger bei Personen auf, die regelmäßig künstlich gesüßte Getränke verzehrten, so dass eine umgekehrte Kausalität nicht ausgeschlossen werden kann (dass Menschen mit Diabetes zu einem höheren Süßstoffverzehr neigen könnten, in der Absicht, eine Verschlimmerung ihres Gesundheitszustands aufzuhalten). Übergewicht und/oder Diabetes mellitus Typ 2 mit oder ohne Insulinresistenz stehen im Verdacht, die Abnahme kognitiver Fähigkeiten, einschließlich des Gedächtnisses, negativ zu beeinflussen (Uranga and Keller, 2019). Parameter, die als Risikofaktoren in der Entwicklung kognitiver Einschränkungen diskutiert werden – wie Übergewicht, Insulinresistenz, Diabetes oder kardiovaskuläre Risikofaktoren – müssten folglich als mögliche Confounder in der Studienauewertung berücksichtigt werden.

Bezüglich des Endpunktes Schlaganfall wurde in vier Kohortenstudien berichtet. Hierbei zeigte sich in drei Studien (Bernstein et al., 2012; Mossavar-Rahmani et al., 2019; Pase et al., 2017b) eine Assoziation des Verzehrs von kalorienarmen Erfrischungsgetränken, Diät-Erfrischungsgetränken und künstlich gesüßten Getränken (> 1/ Tag bis ≥ 7/ Tag im Vergleich zu keinerlei Verzehr) mit einem höheren Risiko für einen Schlaganfall. In der Studie von Gardener et al. (2012) wurde dieser Effekt nicht beobachtet, jedoch bei einer zusammengefassten Analyse der Endpunkte Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen (Gardener et al., 2012).

Hinsichtlich dieser Ergebnisse müssen jedoch ebenfalls Einschränkungen berücksichtigt werden: Bernstein et al. (2012) adjustierten beispielsweise nicht für klassische kardiovasku-

¹² <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/74300/Framingham-Studie-sieht-Suessstoff-als-Schlaganfall-und-Demenzrisiko>

läre Risikofaktoren oder für den BMI und die Energieaufnahme in Bezug auf hämorrhagischen Schlaganfall. Mossavar-Rahmani et al. (2019) sahen bei Verwendung des BMI als kontinuierliche Variable zwar keine signifikante Interaktion zwischen BMI und dem Konsum von künstlich gesüßten Getränken hinsichtlich eines Schlaganfalls. Jedoch war bei Stratifizierung der Ergebnisse nach BMI bei denjenigen, die einen BMI über 30 hatten, ein Zusammenhang zwischen einem hohen Konsum dieser Getränke und einem erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall festzustellen. Aufgrund der Beobachtungen wurde ein möglicher nichtlinearer Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Risiko für einen Schlaganfall vermutet. In den Analysen von Pase et al. (2017b) wurde zwar unter anderem für die Confounder *waist-to-hip-ratio*, körperliche Aktivität und Energieaufnahme adjustiert, jedoch nicht für den BMI.

In allen der vorgenannten Beobachtungsstudien wurden Verzehrhäufigkeiten mithilfe von Fragebögen (FFQs) ermittelt; über eine Aufschlüsselung der in den Getränken enthaltenen Süßstoffe wurde ebenso wenig berichtet wie über einen eventuellen Verzehr anderer Lebensmittel, die Süßstoffe enthielten. Zudem wurde in einigen Studien der Getränkeverzehr lediglich zu Beginn der Studie erhoben. Somit kann eine Änderung der Lebensweise und des Ernährungsverhaltens über die Jahre nicht ausgeschlossen werden. In vielen Fällen wurden mögliche Confounder nicht berücksichtigt.

Insgesamt ist festzustellen, dass auf Basis der oben genannten Studien keine zuverlässige Schlussfolgerung darüber gezogen werden kann, ob der Konsum von Süßstoffen über Getränke in einem kausalen Zusammenhang mit der Entwicklung von Schlaganfall oder Demenz beim Menschen steht. Auch die Frage, ob Personen mit Vorerkrankungen, die zu einem höheren regelmäßigen Konsum an süßstoffgesüßten Getränken neigen könnten, wie z. B. Personen mit Diabetes mellitus, eine höhere Empfindlichkeit als andere Bevölkerungsgruppen gegenüber etwaigen unerwünschten Wirkungen von Süßstoffen aufweisen könnten, kann anhand der vorliegenden Studiendaten nicht beantwortet werden.

3.2.6 Einfluss von Süßungsmitteln auf das intestinale Mikrobiom

3.2.6.1 Tierexperimentelle Studien zur Untersuchung von Effekten auf das Mikrobiom

Die überwiegende Anzahl von bisherigen Studien zur Untersuchung von möglichen Effekten von Süßungsmitteln auf das intestinale Mikrobiom *in vivo* wurde an Versuchstieren durchgeführt, insbesondere an Nagetieren (Ratten, Mäusen).

In Nagerstudien zeigte sich, dass die Verabreichung hoher Dosen einzelner Süßungsmittel (Saccharin, Cyclamat, Sucralose, Acesulfam K), die weit über den entsprechenden ADIs lagen, zu einer Gewichtszunahme oder Vergrößerung des Zäkums (Blinddarm) bzw. zu einer Erhöhung des Inhalts des Zäkums führte (Sims und Renwick, 1983; Anderson und Kirkland, 1980; Gaunt et al., 1976; Mayer et al., 1978; Mayer et al., 1978; Goldsmith et al., 2000; Mann et al., 2000). Im Vergleich zu Nagern ist das Zäkum beim Menschen nur ein kleiner Abschnitt des Dickdarms und besitzt kaum Fermentationseigenschaften (Nguyen et al., 2015). Die Bedeutung der Zäkumeffekte, die bei hoher Dosierung von Süßstoffen in den Tierversuchen auftraten, ist für den Menschen daher unklar.

Mehrfach traten bei Nagern, denen hohe Dosen an Süßungsmitteln verabreicht wurden, Symptome wie Polydipsie, Polyurie und Diarrhoe auf (Anderson et al., 1988; Chowaniec und Hicks, 1979; Goldsmith, 2000; JECFA, 1990; Palmnäs et al., 2014; Schoenig et al., 1985). Weiterhin konnten Effekte auf die Zusammensetzung des fäkalen Mikrobioms und des Metaboliten- als auch des Gallensäureprofils (Serum, Fäzes, Zäkum) nach Verabreichung einzelner Süßungsmittel als Handelsprodukt in verschiedenen Tiermodellen, insbesondere in Nagern, beobachtet werden (Bian et al., 2017c; Suez et al., 2014; Anderson, 1980; Palmnäs et al., 2014; Bian et al., 2017a; Kille et al., 2000; Uebanso et al., 2017). Viele dieser Studien

enthalten jedoch zahlreiche methodische Schwächen. In einigen Studien änderte sich nach Verabreichung der einzelnen Süßungsmittel das Körpergewicht, die Energie- bzw. Futteraufnahme sowie die Flüssigkeitszufuhr (Anderson und Kirkland, 1980; Palmnäs et al., 2014; Wang et al., 2018). Die Änderung dieser Parameter kann allein schon zur Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms führen. In weiteren Studien wurde zu den oben genannten Parametern keine Angabe gemacht; deshalb müssen deren Ergebnisse zum intestinalen Mikrobiom unter Vorbehalt betrachtet werden.

In Toxizitätsstudien zu subakuten bzw. chronischen Effekten führte die Verabreichung verschiedener Süßungsmittel (z. B. Cyclohexylamin (Metabolit des Cyclamats), Natrium-Saccharin, Aspartam, Sucralose oder Acesulfam K) in hohen Dosen (>0,6 % im Futter) bei Nagern zu einem geringeren Körpergewichtsanstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies kann vor allem durch eine geringere Futteraufnahme der Tiere begründet werden, mit teilweise gesteigerter Flüssigkeitszufuhr (Gaunt et al., 1976; Goldsmith, 2000; Ishii et al., 1981; JECFA, 1990; Schoenig et al., 1985). In der Regel wurde in den identifizierten Studien zum Mikrobiom nur eine Dosis des Süßungsmittels mit der Kontrollgruppe verglichen. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung zur Veränderung des Mikrobioms nach Süßungsmittelaufnahme kann demnach nicht abgeleitet werden.

3.2.6.2 Effekte auf das humane intestinale Mikrobiom

Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, dass die Darmflora an der Entstehung von Übergewicht und anderen chronischen Erkrankungen (z. B. Darmerkrankungen) beteiligt sein könnte (Lynch und Pedersen, 2016). Aus diesem Grund hat das BfR auch potenzielle Effekte von Süßstoffen auf das intestinale humane Mikrobiom bewertet. Im Rahmen der Recherche wurde dabei nur eine geringe Anzahl an Humanstudien identifiziert, die den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von nicht-kalorischen Süßungsmitteln und Effekten auf das intestinale Mikrobiom untersuchten (Frankenfeld et al., 2015; Suez et al., 2014; Wills et al., 1981; Farup et al., 2018; Young et al., 2018).

In einer Querschnittsstudie wurden 31 Erwachsene mithilfe eines viertägigen Ernährungsprotokolls befragt und anhand der Ergebnisse in Gruppen eingeteilt, die entweder Aspartam (5,3–112 mg/Tag) und/oder Acesulfam K (1,7–33,2 mg/Tag) oder keines der beiden Süßungsmittel konsumierten. Am Tag nach dem Erhebungszeitraum von vier Tagen, der für das Ernährungsprotokoll vorgegeben worden war, gaben die Teilnehmenden jeweils eine Stuhlprobe ab. Die Analyse des fäkalen Mikrobioms derjenigen, die Süßungsmittel konsumiert hatten, zeigte keine Unterschiede in der Zusammensetzung der Bakterienklassen und dem Verhältnis zwischen dem Vorkommen von *Bacteroidetes* zu *Firmicutes*, jedoch bestanden Unterschiede in der mikrobiellen Diversität (Frankenfeld et al., 2015).

In einer Beobachtungsstudie wurden 381 nicht-diabetische Teilnehmende mittels eines Ernährungsfragebogens zur Aufnahmemenge von nicht-kalorischen künstlichen Süßungsmitteln befragt. Es konnte unabhängig vom BMI ein Zusammenhang zwischen der Süßungsmittelaufnahme und der Bakterienzusammensetzung mit erhöhtem Vorkommen von *Enterobacteriaceae*, *Deltaproteobacteria* und *Actinobacteria* in den Fäzesproben der Teilnehmenden festgestellt werden¹³ (Verweis auf Studie bei Suez et al., 2014; Rohdaten nicht publiziert). Gesunden Erwachsenen aus der Studie von Suez et al. (2014), die nach eigenen Angaben keine nicht-kalorischen Süßungsmittel zu sich nahmen, wurde eine Woche lang eine hohe Dosis an Saccharin (dreimal täglich 120 mg) verabreicht, was insgesamt dem ADI von Saccharin von 5 mg/kg Körpergewicht entsprach. Abhängig von der glykämischen Antwort nach einem Glucosetoleranztest wurden die sieben Personen in sogenannte „Responder“ (n=4) und „Nonresponder“ (n=3) eingeteilt. Bei den „Respondern“ waren im Glucosetoleranztest an den Tagen 5–7 der Studie vorübergehend erhöhte Glucosespiegel im Vergleich zu den Ta-

¹³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01892956?term=NCT01892956&rank=1>

gen 1–3 festgestellt worden. Die Analyse des Mikrobioms ergab Unterschiede in der Zusammensetzung zwischen „Respondern“ und Nonrespondern“ sowohl vor als auch nach einwöchiger Saccharinaufnahme. Nach Transplantation des „Responder“-Mikrobioms in keimfreie Mäuse konnte vergleichbar mit der menschlichen Mikrobiota der Spender ein vermehrtes Auftreten von *Bacteroides fragilis* (*Bacteroidales*) sowie *Weissella cibaria* (*Lactobacillales*) und eine geringere Häufigkeit von *Candidatus Arthromitus* (*Clostridiales*) festgestellt werden (Suez et al., 2014).

Zu dieser Studie ist kritisch anzumerken, dass sich die Zusammensetzung der Darmflora sowohl im Probandenkollektiv der „Responder“ als auch im Kollektiv der „Non-Responder“ von Tag zu Tag zu verändern schien. Aufgrund dieser Schwankungen ist es aus Sicht des BfR nicht möglich, auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Saccharinaufnahme und Veränderungen im Glucosetoleranztest auf Basis von Veränderungen der Darmflora bei den untersuchten Personen zu schließen. Eine weitere Schwäche dieser Humanstudie mit sieben Teilnehmenden liegt u. a. darin, dass es keine Kontrollgruppe (ohne Süßungsmittelzufuhr) gab. Wenngleich Glucosetoleranztests z. B. durch zu geringe Kohlenhydratzufuhren der vorangegangenen Tage beeinflusst werden können, gab es in der Studie von Suez et al. (2014) keine weiteren Angaben zur sonstigen Ernährung vor oder während des Versuchszeitraums. Die mit lediglich sieben Teilnehmenden durchgeführte Humanstudie ist folglich aus Sicht des BfR nicht sehr belastbar.

In einer Querschnittsstudie von Farup et al. (2018) wurden Fäzesproben von 90 stark adipösen Teilnehmenden (BMI >40) mittels eines GA-Map™-Dysbiose-Tests untersucht und mittels einer weiteren Kohorte mit Reizdarmsyndrom ein alternativer Dysbiose-Index etabliert, um eine Einteilung zwischen „guter“ und „schlechter“ Dysbiose (Ungleichgewicht zwischen Bakterienarten) zu erhalten. Es konnte eine Assoziation zwischen dem Konsum von nicht-nutritiven Süßungsmitteln (NNS) (via Getränke) und dem Auftreten einer Dysbiose festgestellt werden. Bei Anwendung des von Farup et al. etablierten alternativen Dysbiose-Index zeigte sich eine Assoziation zwischen der NNS-Aufnahme und einer „schlechten“ Dysbiose (Farup et al., 2018).

Wills et al. (1981) beobachteten bei Männern, denen über einen Zeitraum von sieben Monaten Natrium-Cyclamat verabreicht wurde, Änderungen in der Stuhlkonsistenz. Die Aufnahme von 10 bzw. 16 g/Tag Na-Cyclamat führte bei den Probanden zu weicherem Stuhl und vermehrt auftretenden Durchfallsymptomen, wobei diese Effekte durch Reduktion der Dosis reversibel waren und bei einer Dosis von 5 g/Tag nicht auftraten (Wills et al., 1981). Die Zusammensetzung der intestinalen bzw. fäkalen Bakterienpopulation wurde in dieser Studie nicht untersucht. Die eingesetzten Dosen, bei denen die gastrointestinalen Effekte beim Menschen nach Cyclamatkonsum auftraten, lagen bei einem Körpergewicht von 75 kg 20- bzw. 30-fach über dem ADI von Cyclamat (7 mg/kg KG/Tag).

In einem veröffentlichten Konferenzabstrakt von Young (EASD-Kongress 2018) wurde eine Studie vorgestellt, in der die Teilnehmenden 92 mg Sucralose sowie 52 mg Acesulfam K über 14 Tage via oraler Kapsel erhielten. Mittels *shotgun metagenomic sequencing* wurde das Mikrobiom in den Fäzesproben untersucht und geringe Gehalte an *Eubacterium cylindroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* und *Bacteroides* beschrieben, indes sich laut Bericht die Anzahl von 11 pathogenen Bakterienstämmen erhöhte (Young, 2018).

Insgesamt weisen die identifizierten Tier- und Humanstudien darauf hin, dass die Zufuhr von bestimmten Süßungsmitteln zu einer Veränderung des intestinalen Mikrobioms beitragen könnte. Da in den Tierstudien zum Mikrobiom meist nur eine Dosis getestet wurde, war die Etablierung von etwaigen Dosis-Wirkungs-Beziehungen, die prinzipiell einen Zusammenhang zwischen der Süßungsmittelaufnahme und Veränderungen am Mikrobiom stützen könnten, nicht möglich.

Schließlich ist zu berücksichtigen, dass verschiedene Faktoren die Zusammensetzung des Mikrobioms verändern können, wie z. B. die Art der Ernährung oder die Einnahme bestimm-

ter Medikamente (Zhi et al., 2019). Die zeitliche Dynamik sowie die Heterogenität des Mikrobioms (sowohl zwischen verschiedenen Tierspezies als auch zwischen verschiedenen Menschen) stellen zwei weitere wesentliche Faktoren dar, die die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen sowohl zwischen als auch innerhalb einer Spezies wesentlich erschweren.

Im Fokus der gesundheitlichen Risikobewertung von Süßungsmitteln steht die Frage, ob es durch Süßungsmittel (in Abhängigkeit von der Dosis) zu unerwünschten gesundheitlichen Effekten kommen könnte. Um die Aussagekraft zukünftiger Studien zu erhöhen, wäre es wichtig, die Funktionalität und Relevanz bestimmter Veränderungen des Mikrobioms im Hinblick auf mögliche unerwünschte gesundheitliche Effekte wie z. B. Gewichtszunahme oder Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 zu charakterisieren. Eine mögliche Veränderung des Mikrobioms unter Testsubstanzen könnte theoretisch dann als prädiktiver Marker für einen unerwünschten Effekt in Frage kommen, wenn sie einem bestimmten Mikrobiom-Risikoprofil entsprechen würde, welches bereits im Hinblick auf eine Erhöhung des Risikos für bestimmte unerwünschte Wirkungen charakterisiert worden wäre.

Insgesamt ist festzustellen, dass die bestehende Datenlage zu einem postulierten Zusammenhang zwischen dem Konsum von bestimmten Süßungsmitteln und dem Auftreten von relevanten unerwünschten gesundheitlichen Wirkungen, die über eine Veränderung des intestinalen Mikrobioms vermittelt werden könnten, lückenhaft ist. Insbesondere weisen die bisherigen wenigen Humanstudien zahlreiche methodische Schwächen auf. Deren Aussagekraft bezüglich gesundheitlicher Effekte im Zusammenhang mit dem Verzehr von Süßungsmitteln in Aufnahmemengen, die den jeweiligen ADI nicht übersteigen, wird als gering eingeschätzt. Die Relevanz für die Risikobewertung von Süßungsmitteln, einzeln oder in Kombination, kann aus Sicht des BfR derzeit nicht abschließend eingeschätzt werden.

3.3 Gibt es bestimmte sensible Gruppen in der Bevölkerung, die die Aufnahme von Süßungsmitteln meiden oder einschränken sollten?

Es stellt sich die Frage, ob Kinder während der (frühkindlichen) Entwicklung eine besondere Empfindlichkeit gegenüber unerwünschten Wirkungen von Süßstoffen aufweisen könnten. Nachfolgend werden Studien zu den Subpopulationen Kinder, Schwangere und Stillende bewertet, die den Einfluss von Süßstoffen auf das Essverhalten, auf das allgemeine Verhalten und die kognitive Leistungsfähigkeit sowie auf weitere adverse Effekte bzw. Erkrankungen untersucht haben.

3.3.1 Bewertung in Bezug auf das Essverhalten (Sättigung, Süßgeschmack) bei Kindern und Jugendlichen

3.3.1.1 Sättigung

In einer Studie von Ruyter et al. (2013) erzeugte der Verzehr zuckergesüßter oder mit Süßstoffen gesüßter Getränke bei Kindern (zum Snack in der morgendlichen Schulpause) ein vergleichbares Sättigungsgefühl. Der Parameter *Sättigung* des jeweiligen Getränks wurde dabei mithilfe eines 5-Punkte-Skala-Fragebogens erfasst – eine Minute vor, eine Minute nach und 15 Minuten nach Verzehr des Snacks und des Getränks; der Parameter *Wollen* eine Minute vor und der Parameter *Mögen* eine Minute nach Aufnahme des Snacks. Der Anstieg des Sättigungsgefühls (um einen Punkt nach subjektiver Bewertung) wurde anhand eines adjustierten Odds Ratios (OR) bewertet und betrug eine Minute nach Aufnahme von zuckergesüßten Getränken versus süßungsmittelgesüßten Getränken (*artificially sweetened beverages*) 0,77 (95 %-CI: 0,46–1,29) und nach 15 Minuten 1,44 (95 %-CI: 0,86–2,40). Die Gruppe, die zuckerhaltige Getränke konsumierte, mochte das zuckergesüßte Getränk mehr (adjustiertes OR 1,63; 95 %-CI 1,05–2,54) und hatte ein etwas stärkeres Verlangen danach als diejenigen Kinder, die das süßstoffgesüßte Getränk erhielten (adjustiertes OR 1,65; 95 % CI 1,07–2,55) (de Ruyter et al., 2013).

3.3.1.2 Süßgeschmack

Die Präferenz für den Süßgeschmack ist bei Säuglingen am stärksten ausgeprägt. Sie werden mit einer Vorliebe für Süßgeschmack geboren. Aus evolutionärer Perspektive sind Säuglinge und Kleinkinder daher besonders empfänglich für süße, energiereiche Lebensmittel (wie Muttermilch). Die Empfindung des süßen Geschmacks übt darüber hinaus auch eine *analgetische Wirkung aus – vermittelt über endogene Opiode und nicht-opioide Komponenten wie Dopamin* (Pepino und Mennella, 2005). Eine Studie mit Neugeborenen zeigte, dass sowohl eine Zuckerlösung, als auch eine Aspartam-Lösung (mit der gleichen Süßkraft) im Vergleich zu Wasser oder Polykose (Polysaccharid aus Glucoseeinheiten) die weinenden Babys beruhigen konnte (Barr et al., 1999), was darauf hindeutet, dass die Säuglinge nicht zwischen Saccharose und Aspartam unterscheiden konnten, sondern allein auf den süßen Geschmack dieser beiden Lösungen reagiert haben. Auch wurde gezeigt, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen höhere Konzentrationen von Saccharose und Aspartam mochten. Unabhängig vom Alter unterschied sich die Süß-Präferenz nicht zwischen adipösen und nicht-adipösen Teilnehmenden (Bobowski and Mennella, 2017).

Die Präferenzen für den Süßgeschmack sinken in der mittleren bis späten Adoleszenz, die mit der Einstellung des körperlichen Wachstums einhergeht, bis auf das Niveau der Erwachsenen (Mennella and Bobowski, 2015). Es stellt sich die Frage, ob Kinder, die in einer Umgebung aufwachsen, in der sie habituell besonders früh gegenüber Zucker, gesüßten und hoch verarbeiteten Lebensmitteln exponiert sind, eine höhere Anfälligkeit für einen Überkonsum dieser Produkte entwickeln und ob sich dieses erlernte Verhalten prägend auf ihr Ernährungsverhalten im weiteren Leben auswirken könnte (Baker und Baker, 2015).

Rezeptoren für den Süßgeschmack werden über verschiedene Klassen von Geschmacksrezeptoren vermittelt. Geschmacksrezeptorzellen sind sekundäre Sinneszellen, die Synapsen mit afferenten Neuronen der Hirnnerven bilden. Süß-Verbindungen werden von T1R-Heterodimeren (T1R2+T1R3) erfasst. Zu den detektierten Verbindungen gehören Saccharose, Fructose, Glucose sowie die künstlichen Süßstoffe Saccharin, Acesulfam K, Aspartam, Cyclamat, Thaumatin und Steviolglycoside. Saccharin und Acesulfam K interagieren ebenfalls mit den Bitterrezeptoren T2R44 und T2R43 (Yarmolinsky et al., 2009). Steinert et al. (2011) zeigten, dass Süßrezeptoren im Darm stärker auf Glucose aus der Nahrung, schwächer auf Fructose und noch weniger auf kalorienfreie Süßstoffe wie Aspartam reagierten. Nur Glucose bewirkte eine Stimulation der Sekretion von GLP-1 und PYY und einen Abfall der Ghrelin-Konzentration, während Fructose einen weitaus geringeren Effekt und künstliche Süßstoffe per se keinen Effekt hatten.

Derzeit ist die Evidenzlage zu diesen Fragestellungen nicht ausreichend, um beurteilen zu können, ob die alimentäre Zufuhr von Süßstoffen die Sättigung und den Süßgeschmack im Sinne einer Prägung hinsichtlich einer Süßpräferenz bei Kindern und Jugendlichen wesentlich beeinflussen könnte.

3.3.2 Bewertung in Bezug auf Verhalten und kognitive Leistungsfähigkeit bei Kindern

Die Zahl der Studien, die den Einfluss von Süßstoffen auf die oben genannten Parameter bei Kindern untersuchten, ist limitiert. Vor allem der Effekt von Aspartam wurde geprüft, da Aspartam (α -Aspartyl-L-Phenylalanin-o-Methylester) im Körper zu den beiden Aminosäuren Asparaginsäure und Phenylalanin sowie Methanol metabolisiert wird. Im Folgenden werden die Ergebnisse ausgewählter randomisiert kontrollierter Interventionsstudien zu Süßstoffen, die bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf die Zielgrößen Verhalten und Kognition durchgeführt wurden (Kruesi et al., 1987; Wolraich et al., 1994; Shaywitz et al., 1994), vorgestellt.

Bei Wolraich et al. (1994) führte eine dreiwöchige Intervention mit Aspartam (38 mg Aspartam/kg Körpergewicht pro Tag) nicht zu Veränderungen im Verhalten oder der kognitiven

Leistungsfähigkeit von Kindern, die nach Angaben der Eltern sensitiv auf Zucker reagierten. Weder Saccharose noch Aspartam (38 mg/kg KG) beeinflussten das Verhalten oder die kognitive Funktion von Vorschulkindern sowie Schulkindern. Dies bestätigen auch die Ergebnisse von Shaywitz et al. (1994): In der Crossover-Studie erhielten 15 Kinder (11 Jungen und 4 Mädchen im Alter von 5–13 Jahren) mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung jeden Morgen eine Tablette mit Aspartam (34 mg/kg Körpergewicht pro Tag) oder ein Placebo für jeweils zwei Wochen. Die Aspartam-Zufuhr führte nicht zu Verhaltens- oder Kognitionsveränderungen (Shaywitz et al., 1994). Auch eine Studie von Kruesi et al. (1987) zeigte, dass die Zufuhr von mit Aspartam oder Saccharin gesüßten Getränken bei 30 männlichen Vorschulkindern (2–6 Jahre) nicht deren Aggressionsverhalten beeinflusste.

Die EFSA bewertete im Rahmen ihrer Re-Evaluierung von Aspartam auch mögliche Effekte auf Verhalten und Kognition von Kindern und kam zu dem Schluss, dass Aspartam keine Effekte auf das Verhalten und die kognitive Leistungsfähigkeit von Kindern ausübte (EFSA, 2013).

Insgesamt ist festzustellen, dass die derzeitigen Humanstudien nicht auf einen negativen Einfluss von Aspartam auf das Verhalten und die kognitive Leistungsfähigkeit bei Kindern hinweisen.

3.3.3 Bewertung in Bezug auf weitere adverse Effekte bzw. Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

3.3.3.1 Erkrankungen der inneren Organe (Leber, Nieren)

Es konnte keine aktuelle Studie identifiziert werden, die Effekte von Süßstoffen auf Parameter des Leber- und Nierenstoffwechsels bei Kindern und Jugendlichen untersuchte. Zwei Studien aus den 1970er-Jahren konnten keine Veränderungen der Kreatinin-Konzentration im Blut nach Intervention mit Aspartam bei Kindern und Jugendlichen beobachten (Frey, 1976; Knopp et al., 1976).

3.3.3.2 Frühe Menarche

Mueller et al. (2015) untersuchten in einer Langzeitstudie bei 1.988 Mädchen den Effekt von Diät-Getränken (*artificially sweetened beverages*, ASB) auf den Zeitpunkt der Menarche und stellten fest, dass der Konsum von koffeinhaltigen und mit Süßstoffen gesüßten Getränken mit einem erhöhten Risiko für ein verfrühtes Eintreten der Menarche verbunden war (ASB-Konsum: 0 bis <1 Portion/d \geq 1 Portion/d, RR: 1,25 bzw. 1,66; Referenz: 0 Portionen) (Mueller et al., 2015). Eine Limitation dieser Studie ist die fehlende Angabe, welche Inhaltsstoffe in den Getränken oder Getränkekategorien die dargestellten Assoziationen verursacht haben könnten. Somit lässt sich nicht abgrenzen, welche Inhaltsstoffe oder ob Kombinationen der Inhaltsstoffe ggf. mit dem erhöhten Risiko einer verfrühten Menarche assoziiert gewesen sein könnten. Zudem könnte der beobachtete Effekt einer verfrühten Menarche auch Folge einer Gewichtszunahme, eines veränderten Ernährungsmusters oder eines Gewichtsreduktionswunschs gewesen sein, resultierend in einem gesteigerten Konsum von Diät-Getränken (*artificially sweetened beverages*).

3.3.4 Effekte des Süßstoffkonsums während der Schwangerschaft und der Stillzeit auf die Nachkommenschaft

In den USA stieg die Prävalenz des Süßstoffkonsums bei schwangeren Frauen von 16,2 % in den Jahren 1999–2004 auf 24,0 % in den Jahren 2007–2014, mit der höchsten Prävalenz in den Jahren 2005–2006 (38,4 %). Dieser Trend wurde hauptsächlich durch den Anstieg des Konsums süßstoffgesüßter Getränke (*artificially sweetened beverages*) verursacht

(9,9 % in den Jahren 1999–2004 gegenüber 18,3 % in den Jahren 2007–2014). Die Prävalenz des Süßstoffkonsums (*low calorie sweetener*) war am höchsten bei nicht-hispanischen weißen, schwangeren Frauen und nahm mit Bildung und Einkommen zu. Es wurden keine Unterschiede des Süßstoffkonsums in Bezug auf den BMI-Wert vor der Schwangerschaft oder in Abhängigkeit vom Trimester der Schwangerschaft beobachtet (Sylvetsky et al., 2019).

3.3.4.1 Angeborene Herzfehler (*congenital heart defects*, CHD)

In einer Studie in Norwegen untersuchten Dale et al. (2019) die Assoziation zwischen der Aufnahme von mit Saccharose gesüßten Erfrischungsgetränken während des ersten Trimesters der Schwangerschaft und dem Risiko für angeborene Herzfehler bei den Nachkommen. An der Studie nahmen insgesamt 88.514 schwangere Frauen teil (im Rahmen der *Norwegian Mother and Child Cohort Study*, MoBa). Der Konsum von mit künstlichen Süßstoffen gesüßten Erfrischungsgetränken der Schwangeren zeigte keine Assoziation mit der Häufigkeit von angeborenen Herzfehlern bei den Nachkommen. Es wurde für folgende Kovariaten adjustiert: Geburtsjahr, Parität, mütterliches Alter bei der Geburt, Bildung, Diabetes mellitus Typ 2, BMI und Rauchen vor der Schwangerschaft (Dale et al., 2019).

3.3.4.2 Effekte auf das Körpergewicht der Nachkommen

Der nachfolgende Abschnitt stellt die Ergebnisse einer randomisiert kontrollierten Studie sowie von drei Kohortenstudien zu Süßstoffen dar, die bei schwangeren Frauen in Bezug auf die Zielgröße Körpergewicht der Nachkommen und Süßstoffkonsum durchgeführt wurden.

Interventionsstudie

Renault et al. (2015) zeigten, dass der Konsum süßstoffhaltiger und zuckerhaltiger Getränke in der Schwangerschaft das Risiko einer übermäßigen Gewichtszunahme adipöser Frauen in der Schwangerschaft erhöhen könnte, wobei die Assoziationen unklar waren. In der dreiar-migen Interventionsstudie wurden 342 Frauen entweder der Kontrollgruppe, der Interventionsgruppe 1 (körperliche Aktivität) oder der Interventionsgruppe 2 (körperliche Aktivität plus Ernährungsintervention) zugeordnet. Die Interventionsgruppe 2 wurde dahingehend angeleitet, sowohl ihre Ernährung auf ein energiereduziertes, mediterranes Ernährungsmuster umzustellen, als auch täglich 11.000 Schritte per Fuß zurückzulegen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wies die Interventionsgruppe 2 ein geringeres relatives Risiko auf, übermäßig an Gewicht zuzunehmen (RR 0,73; 95 %-CI: 0,57–0,94), während zwischen der Interventionsgruppe 1 und der Kontrollgruppe in Bezug auf die Gewichtszunahme kein Unterschied bestand. Darüber hinaus wurde eine Analyse aller Teilnehmerinnen durchgeführt, in der Assoziationen zwischen den Ernährungsvariablen und der Gewichtszunahme (*gestational weight gain*, GWG) während der Schwangerschaft untersucht wurden. Der Verzehr von Lebensmitteln mit zugesetztem Zucker stellte die alleinige Variable dar, die mit einer übermäßigen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft assoziiert war. Frauen, die bei der Basiserhebung in der 11.–14. Schwangerschaftswoche angegeben hatten, ≥ 1 süßstoffgesüßtes Getränk (*artificially sweetened carbonated soft drink*) pro Tag zu trinken, zeigten eine um durchschnittlich 2 kg höhere Gewichtszunahme, wenngleich der Trend in Bezug auf den Konsum von süßstoffgesüßten Getränken nicht signifikant war. Ein interessantes Ergebnis dieser Studie ist die Beobachtung, dass schwangere Frauen mit einer starken Gewichtszunahme häufiger süßstoffgesüßte Softdrinks konsumierten, um ihr Gewicht zu regulieren, so dass eine reverse Kausalität nicht ausgeschlossen werden kann (Renault et al., 2015).

Kohortenstudien

Das Deutsche Ärzteblatt fasste die Ergebnisse einer Kohortenstudie aus dem Jahr 2016 im Titel wie folgt zusammen: „Künstliche Süßstoffe in der Schwangerschaft machen Kinder dicker“. Es wurde jedoch gleichzeitig darauf hingewiesen, dass eine Kausalität damit nicht belegt sei. Die dort zitierten Ergebnisse der prospektiven Kohortenstudie von Azad et al. (2016)

mit 3.033 Mutter-Kind-Paaren zeigten, dass die tägliche Aufnahme süßstoffhaltiger Getränke (*artificially sweetened beverages*, ASB) von schwangeren Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine Zunahme des BMI-z-Score (0,20; adjustiertes 95 %-CI: 0,002–0,38) bei Säuglingen assoziiert war. Zur Vergleichsgruppe zählten Frauen, die keine ASB konsumierten. Darüber hinaus war die tägliche Aufnahme süßstoffhaltiger Getränke von schwangeren Frauen mit einem erhöhten Risiko für die Kinder verbunden, im Alter von einem Jahr übergewichtig zu sein (adjustiertes OR 2,19; 95 %-CI: 1,23–3,88). Die Prävalenz des Konsums süßstoffhaltiger Getränke in der Schwangerschaft betrug fast 30 %, wobei 5 % der Teilnehmerinnen angaben, täglich ASB zu konsumieren. Im Gegensatz dazu berichteten 77 % der Teilnehmerinnen, zuckergesüßte Getränke zu trinken, 23 % von ihnen täglich. Der Konsum von zuckergesüßten Getränken war jedoch nicht mit dem BMI-z-Score von Säuglingen assoziiert (0,07; 95 %-CI: –0,06 bis 0,19, täglicher Konsum vs. Nicht-Konsum). Schwangere Teilnehmerinnen, die an Diabetes (bereits vor der Schwangerschaft bestehender Diabetes oder Gestationsdiabetes) erkrankt waren, konsumierten häufiger ASB, jedoch seltener zuckergesüßte Getränke. Sowohl der ASB-Konsum als auch der Konsum zuckergesüßter Getränke waren assoziiert mit mütterlichem Rauchen, einem höheren BMI-Wert, einem ungesunden Ernährungsverhalten und einer kürzeren Stilldauer. Limitationen der Studie ergeben sich aus dem möglichen Bias bei selbstberichteten Angaben zur Nährstoffzufuhr, da der Fragebogen zum Lebensmittelkonsum (FFQ) nicht speziell für den Getränkekonsum validiert worden war. Zudem konnten weder Art noch Dosis der in den Getränken verwendeten Süßstoffe identifiziert und zudem die Süßstoffzufuhr über den Konsum fester Lebensmittel nicht berücksichtigt werden (Azad et al., 2016).

Zhu et al. (2017) zeigten, dass Kinder im Grundschulalter, deren Mütter während der Schwangerschaft an Gestationsdiabetes gelitten und mindestens ein ASB-Getränk pro Tag konsumiert hatten, ein höheres Risiko für Übergewicht oder Adipositas hatten, als Kinder, deren Mütter gesund waren und Wasser statt ASB in der Schwangerschaft bevorzugt hatten. Dazu wurden 918 Mutter-Kind-Paare der Dänischen Nationalen Geburtenkohorte in die Studie aufgenommen. Jedoch zeigte sowohl der tägliche Konsum eines mit Süßstoffen gesüßten Getränks als auch eines mit Zucker gesüßten Getränks in der Schwangerschaft einen adversen Effekt: Im Alter von 7 Jahren waren deren Kinder einem gleich hohen Risiko ausgesetzt, übergewichtig oder adipös zu sein. Schwangere Frauen, die gesüßte Getränke durch Wasser ersetzt hatten, reduzierten hingegen das Adipositas-Risiko ihrer Kinder um 17 % (Zhu et al., 2017).

Eine weitere Kohortenstudie von Gillman et al. (2017) konnte diese Ergebnisse für Kinder im Grundschulalter hingegen nicht bestätigen. Das Ziel dieser Studie war es, bei 1.078 Mutter-Kind-Paaren, die an der Frühgeborenen-Kohortenstudie im Rahmen des *Project Viva* teilnahmen, den Einfluss des Konsums von zuckerhaltigen und süßstoffhaltigen Getränken während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft auf mögliche, mit Adipositas assoziierte Folgeerkrankungen bei Schulkindern (Altersmedian: 7,7 Jahre) zu untersuchen. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden Frauen, die bereits an Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 erkrankt waren oder in ihrer vorherigen Schwangerschaft an Gestationsdiabetes gelitten hatten. Im zweiten Trimester nahmen die Teilnehmerinnen durchschnittlich täglich $0,6 \pm 0,9$ (Range 0,0–8,3) Portionen zuckergesüßter Getränke (SSB; *sugary soda, fruit drinks*) auf bzw. durchschnittlich $0,2 \pm 0,5$ Portionen von ASB (*diet soda*). Fast 60 % der schwangeren Frauen konsumierte weniger als eine halbe SSB-Portion täglich und nur etwa 8 % der Teilnehmerinnen tranken zwei oder mehr Portionen davon pro Tag. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Viertel der Kinder im Grundschulalter übergewichtig oder adipös war. Die Adipositas-Inzidenz war am höchsten bei Kindern (BMI ≥ 85 . Perzentile), deren Mütter im zweiten Trimester der Schwangerschaft mindestens zwei oder mehr SSB-Portionen pro Tag verzehrt hatten (Kategorie ≥ 3 vs. 0 bis $<0,5$ SSB/Tag: 45 % vs. 22 %). Der Konsum von süßstoffgesüßten Getränken zeigte hingegen keine Assoziation mit der Adipositas-Inzidenz bei Kindern (Gillman et al., 2017).

Reviews

Es wurden zwei Reviews identifiziert, die die möglichen adversen Effekte des Konsums von Zucker und Süßstoffen während der Schwangerschaft auf die Gesundheit von Mutter und Kind untersuchten.

Araujo et al. (2014) untersuchten die Auswirkungen der Süßstoff-Exposition während der Schwangerschaft auf das langfristige Krankheitsrisiko der Nachkommen mit einem besonderen Schwerpunkt auf metabolischen Erkrankungen. Dabei verwiesen sie darauf, dass die Ergebnisse von Studien an Mäusen darauf hindeuteten, dass der langfristige Süßstoffkonsum, insbesondere von Aspartam, das Risiko erhöhen könnte, im Verlauf des Lebens an Adipositas zu erkranken und ein metabolisches Syndrom zu entwickeln (Collison et al., 2012a; Collison et al., 2012b). In diesem Beitrag wurden zudem biologische Mechanismen im humanen Organismus, denen mögliche adverse Stoffwechselwirkungen von Süßstoffen zugrunde liegen könnten, diskutiert, wie z. B. eine erhöhte Aufnahme von Glucose im Darm, Veränderungen des Darmmikrobioms, die Induktion von oxidativem Stress und eine Fehlregulierung des Appetit- und Belohnungssystems. Araujo et al. (2014) kommen zu dem Schluss, dass der Konsum von Süßstoffen bei schwangeren und stillenden Frauen mit besonderer Vorsicht erfolgen sollte und weitere Studien erforderlich seien.

Auch Goran et al. (2018) verwiesen darauf, dass sich der Konsum von Zucker und Süßstoffen während der Schwangerschaft auf die langfristige Gesundheit der Nachkommen auswirken könnte. Es gäbe Hinweise dafür, dass der Konsum von Süßstoffen und zugesetztem Zucker während der Schwangerschaft zu einer erhöhten Körpergewichtszunahme und der Entwicklung von Schwangerschaftskomplikationen wie Gestationsdiabetes und Frühgeburten beitragen könnte. Es wurde konstatiert, dass der Konsum von Zucker und Süßstoffen negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft und die Gesundheit der Nachkommen haben könnte, so dass weitere Forschung in diesem Bereich erforderlich sei (Goran et al., 2018).

Schlussendlich liegen Hinweise aus Beobachtungsstudien bei schwangeren Frauen vor, dass die Exposition sowohl mit zuckergesüßten Getränken als auch mit süßstoffgesüßten Getränken gesundheitliche Effekte auf die Entwicklung des Kindes im Alter von einem Jahr und im Alter von etwa sieben Jahren haben könnte (Azad et al., 2016; Zhu et al., 2017). Diskutiert werden in diesem Zusammenhang vor allem ein erhöhtes Risiko für eine Gewichtszunahme über das physiologische Maß hinaus und eine Zunahme der Adipositas-Inzidenz im Verlauf der frühen Kindheit. Es ist notwendig, weitere Studien durchzuführen, da eine kausale Assoziation nicht abgeleitet werden kann und die möglicherweise zugrundeliegenden (biologischen) Mechanismen für die beobachteten Effekte zum jetzigen Stand der Forschung nicht bekannt sind. Da die Studienlage limitiert ist und die Ergebnisse inkonsistent sind, kann nicht abschließend bewertet werden, ob sich der Konsum von süßstoffgesüßten Getränken in der Schwangerschaft auf die Entwicklung des Kindes langfristig negativ auswirkt.

3.3.4.3 Bewertung des Süßstoffkonsums in Bezug auf das Risiko einer Frühgeburt in der Schwangerschaft

Mögliche Assoziationen zwischen dem Konsum von mit Süßstoffen (ASB) bzw. mit Zucker gesüßten Getränken und dem Risiko, eine Frühgeburt¹⁴ zu erleiden, wurden in drei epidemiologischen Beobachtungsstudien (Halldorsson et al., 2010; Englund-Ogge et al., 2012; Petherick et al., 2014) und zwei Reviews (Goran et al., 2018; Araujo et al., 2014) untersucht.

¹⁴ Eine Frühgeburt ist der Definition nach eine Geburt, die vor der 37. Schwangerschaftswoche erfolgt. Die Daten über das Geburtsdatum und die Art der Geburt (spontan oder medizinisch induziert) wurden dem Nationalen Geburtsregister des jeweiligen Landes entnommen.

In zwei großen prospektiven Kohortenstudien aus Dänemark und Norwegen mit jeweils rund 60.000 Teilnehmerinnen zeigte sich eine statistisch signifikante Risikoerhöhung für Frühgeburten mit steigendem Konsum künstlich gesüßter Getränke (mit Kohlensäure und ohne) gegenüber Nichtkonsum in der Schwangerschaft.

In der Studie von Halldorsson et al. (2010) lag die Prävalenz für eine Frühgeburt bei 4,62 %, wobei in einem Drittel der Fälle die Frühgeburt medizinisch induziert war. Schwangere Frauen, die vier oder mehr ASB-Portionen täglich getrunken hatten, hatten im Verhältnis zu Nicht-Konsumentinnen ein adjustiertes OR von 1,78 (95 % CI 1,19–2,66, mit Kohlensäure) bzw. OR 1,29 (95 % CI 1,05–1,59, ohne Kohlensäure), wobei das Risiko bei medizinisch induzierten Frühgeburten am höchsten (OR 1,75; CI: 1,34–2,30), hingegen bei spontanen Frühgeburten nicht signifikant (OR 1,20; CI: 0,95–1,51) war. Dabei spielte es auch eine Rolle, ob die Frühgeburt früh (< 32 SSW) oder spät terminiert war (< 37 SSW): OR 1,67 (< 32 SSW) vs. 1,31 (< 37 SSW). Es wurde dagegen kein Zusammenhang für den Konsum zuckergesüßter Getränke mit oder ohne Kohlensäure beobachtet. Adjustiert wurde für Faktoren, die für eine Frühgeburt prädisponieren: mütterliches Alter, mütterliche Größe, BMI vor der Schwangerschaft, Partnerschaftsstatus, Parität, Rauchen während der Schwangerschaft und sozioökonomischer Status (SES). Die Studie weist folgende Limitationen auf: Die Art und Dosis der aufgenommenen Süßstoffe konnte nicht spezifiziert werden, für die Expositionsbeurteilung wurden zudem keine anderen alimentären Quellen von Süßstoffen (z. B. Süßstoffe, die Kaffee, Tee oder anderen Lebensmitteln zugesetzt wurden) berücksichtigt. Residuale Confounding-Faktoren könnten die Ergebnisse verzerrt haben.

Englund-Ogge et al. (2012) versuchten die Ergebnisse von Halldorsson et al. (2010) zu reproduzieren und adressierten als primäre Zielgröße den Zusammenhang zwischen dem Konsum von ASB und von zuckergesüßten Getränken sowie von mit Süßstoffen gesüßten Heißgetränken (Kaffee, Tee) und dem Risiko einer Frühgeburt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der dänischen Studie beobachteten sie eine wesentlich schwächere Assoziation zwischen ASB-Konsum und Frühgeburt: Der OR in der höchsten ASB-Konsum-Kategorie (>1 Portionen/Tag) vs. Nichtkonsum betrug 1,11 (95 %-CI 1,00–1,24). Zudem war der Zusammenhang zwischen der Zufuhr von zuckergesüßten Getränken von mehr als einer Portion/Tag und dem frühgeburtlichen Risiko mit einem adjustiertem OR von 1,25 (95 % CI 1,08–1,45) stärker. Es bestanden keine signifikanten Trends zwischen dem Risiko einer Frühgeburt und steigendem Konsum sowohl von ASB als auch von SSB (Englund-Ogge et al., 2012).

Die EFSA bewertete beide Studien im Jahr 2013 im Rahmen ihrer Re-Evaluierung bzw. Neubewertung von Aspartam und kam zu dem Schluss, dass die bis dahin verfügbaren epidemiologischen Daten nicht darauf hindeuteten, dass der Konsum von ASB ursächlich das Risiko für eine Frühgeburt erhöht. Es sei anzunehmen, dass auch bei hoher Exposition gegenüber ASB das Risiko für eine Frühgeburt nicht bzw. kaum erhöht war und die beobachteten Assoziationen auf residuales Confounding und Inkonsistenzen in den Assoziationsmustern zurückzuführen seien (EFSA, 2013).

Eine weitere Studie mit rund 9.000 gesunden schwangeren Frauen von Petherick et al. (2014) deutet darauf hin, dass der Konsum zuckergesüßter Cola-Getränke das Risiko einer Frühgeburt erhöht, nicht aber die Zufuhr von mit Süßstoffen gesüßter Cola. Bei Verzehr von mehr als vier Portionen an zuckergesüßten Getränken täglich im Vergleich zu Nicht-Konsum betrug das OR 1,81 (1,03–3,17). Die Prävalenz des Cola-Konsums der Teilnehmerinnen war jedoch gering; nur jede siebte Frau gab an, zuckergesüßte Cola zu trinken und nur jede zwanzigste Teilnehmerin konsumierte mit Süßstoffen gesüßte Cola. Adjustiert wurde für eine Reihe von Faktoren wie BMI, Körpergröße, Familienstand, Parität, Rauchen, Bildung und Ethnie, nicht aber Energiezufuhr.

Eine mögliche Assoziation zwischen dem Konsum von ASB und dem Risiko, eine Frühgeburt zu erleiden, lässt sich anhand der aktuellen Studienlage nicht ableiten. Die zugrundeliegenden Mechanismen für die in Kohortenstudien beobachteten Assoziationen zwischen dem Konsum von mit Süßstoffen bzw. mit Zucker gesüßten Getränken und dem Risiko für eine Frühgeburt sind nach jetzigem Stand der Forschung nicht bekannt.

3.3.4.4 Gestationsdiabetes und kardiometabolische Risikomarker

In einer prospektiven Kohortenstudie untersuchten Hinkle et al. (2019b) mögliche Assoziationen zwischen dem ASB-Konsum bei 607 Frauen mit einer Risikoschwangerschaft (aufgrund eines diagnostizierten Gestationsdiabetes, GDM) der Nationalen Geburtskohorte Dänemarks aus den Jahren 1996–2002. Nach einem Follow-up von 9–16 Jahren wurde im Rahmen der *Diabetes and Women's Health Study* noch einmal der ASB-Konsum erfasst sowie kardiometabolische Risikomarker (HbA1c, Insulin, HOMA-IR, TG, HDL, LDL, Leberenzyme, BMI, Leberfettanteil) bestimmt. Nach Adjustierung für die Kovariablen (BMI vor Schwangerschaft, Bildungsabschluss, Rauchen, körperliche Aktivität, chronische Erkrankungen, Alter) waren keine signifikanten Assoziationen zwischen ASB-Konsum (während der Schwangerschaft und Follow-up) und kardiometabolischen Risikomarkern mehr nachweisbar (Hinkle et al., 2019b).

Hinkle et al. (2019a) untersuchten in ihrer aktuellen Studie Assoziationen zwischen dem Konsum von zuckergesüßten Getränken, ASB, Kaffee und Tee während der Schwangerschaft und dem Risiko, an GDM zu erkranken. Dazu füllten 2.802 schwangere Frauen in jedem Trimester einen Ernährungs-Fragebogen aus. Bei zwei Subgruppen wurden auch Assoziationen zwischen dem Konsum der o. g. Getränke und kardiometabolischen Biomarkern untersucht. An GDM erkrankten im Verlauf der Schwangerschaft 4,3 % der Frauen. Mehr als 70 % der schwangeren Frauen gaben an, im ersten Trimester nie ASB-Getränke konsumiert zu haben. Der Verzehr einer Portion eines mit Süßstoffen gesüßten Getränks im ersten Trimester im Vergleich zu Probandinnen, die keine Süßstoffe konsumierten, war nicht mit einem erhöhten GDM-Risiko assoziiert (RR = 0,53; 95 %CI: 0,16–1,80). Ähnliche Ergebnisse wurden auch im zweiten und dritten Trimester gezeigt (Hinkle et al., 2019a).

Ein Zusammenhang zwischen dem Konsum von ASB während der Schwangerschaft und einem Risiko für Gestationsdiabetes und kardiometabolische Erkrankungen kann anhand der Studienlage nicht abgeleitet werden.

3.3.4.5 Asthma und chronische Rhinitis

Maslova et al. (2013) untersuchten bei 60.466 schwangeren Frauen der Nationalen Geburtskohorte Dänemarks die Assoziation zwischen der Zufuhr von mit Süßstoffen gesüßten Getränken während der Schwangerschaft und dem Risiko, dass deren Kinder im Alter von 18 Monaten und im Verlauf eines siebenjährigen Follow-ups, an Asthma und allergischer Rhinitis erkrankten. 13 % der schwangeren Frauen gaben in dieser Studie an, mit Süßstoffen gesüßte Getränke zu konsumieren. Die Asthma-Prävalenz der Kinder betrug im Alter von 18 Monaten 17 % und im Alter von 7 Jahren 4 %. Im Vergleich zu einem Nichtkonsum von ASB ohne Kohlensäure während der Schwangerschaft war der Verzehr von mindestens einer nicht-kohlensäurehaltigen ASB-Portion pro Tag mit einem erhöhten Asthma-Risiko bei drei der vier Falldefinitionen assoziiert (OR 1,23; 95 %-CI: 1,13 – 1,33) für Asthma im Alter von 18 Monaten), nicht jedoch bei einem täglichen Konsum kohlensäurehaltiger ASB. In der Analyse der Assoziation für ASB mit Kohlensäure und der im Verlauf der ersten sieben Lebensjahre diagnostizierten Asthma-Erkrankung wurde ein OR von 1,30 (95 %-CI: 1,01– 1,66) ermittelt. Dieser Zusammenhang zeigte sich jedoch nicht bei nicht-kohlensäurehaltigem ASB-Konsum. Eine allergische Rhinitis war nicht signifikant mit dem täglichen Konsum von ASB assoziiert. Die Adjustierung erfolgte für verschiedene Confounder: mütterliches Alter, Rauchen, Parität, BMI vor der Schwangerschaft, körperliche Aktivität, Stillen, sozioökonomischer Status, Geschlecht des Kindes, asthmatische und allergische Erkrankungen der Eltern sowie

die Energiezufuhr während der Schwangerschaft (Maslova et al., 2013). In Hinblick auf die inkonsistenten Ergebnisse (ASB mit und ohne Kohlensäure) kann im Rahmen der Gesamtbewertung die beobachtete Assoziation nur als schwacher Hinweis gewertet werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Konsum von ASB während der Schwangerschaft und der Diagnose von Asthma oder allergischer Rhinitis bei den Nachkommen kann auf Basis der Studienlage nicht abgeleitet werden.

3.3.5 Süßstoffe in Muttermilch und Fruchtwasser

3.3.5.1 Muttermilch

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Beobachtungsstudien und Reviews dargestellt, die bei stillenden Frauen in Bezug auf die Zielgröße mütterlicher Süßstoffkonsum und mögliche Exposition der Säuglinge durch Süßstoffe in der Muttermilch durchgeführt wurden (Tab. 1). Als Datenquelle wurde die *Drugs-and-Lactation-Datenbank* (LactMed®) der US-amerikanischen *National Library of Medicine* (NLM) genutzt¹⁵. Sie enthält Informationen über Arzneimittel und andere Chemikalien, gegenüber denen stillende Mütter exponiert sein könnten sowie Angaben zu Konzentration dieser Substanzen in der Muttermilch und im Blut des Säuglings sowie zu möglichen unerwünschten Wirkungen beim Säugling. Ein Peer-Review-Panel validiert die in regelmäßigen Abständen aktualisierten Daten.

Im Rahmen einer aktuellen Studie von Rother et al. (2018) zur Pharmakokinetik von Sucralose und Acesulfam K konsumierten 34 ausschließlich stillende Frauen (14 normalgewichtig, 20 adipös) 355 ml einer mit 68 mg Sucralose und 41 mg Acesulfam K gesüßten Diät-Cola vor dem Verzehr eines standardisierten Frühstücks. Der gewohnheitsmäßige Süßstoffkonsum wurde anhand eines Ernährungsfragebogens erfasst. Muttermilch-Proben wurden vor der Aufnahme des Testgetränks von derselben Brust und über einen Zeitraum von sechs Stunden stündlich entnommen (Anm.: ADI-Wert nach SCF: 0–15 [Sucralose] bzw. 0–9 [Acesulfam K] mg/kg KG). Acesulfam K wurde nach dem Konsum des Testgetränks schnell in die Muttermilch aufgenommen, während Sucralose erst zwei Stunden nach der Einnahme nachweisbar war, wobei die Konzentrationen große interindividuelle Schwankungen aufwiesen. Die mediane Peak-Konzentration von Sucralose in der Muttermilch betrug 0,0081 mg/L; die von Acesulfam lag bei K 0,95 mg/L und damit oberhalb der wahrnehmbaren Konzentration für den Süßgeschmack (Couper und Couper, 2018). Bereits in einer früheren Studie hatten Sylvetsky et al. (2015) bei 12 von 20 stillenden Probandinnen in der Muttermilch die Süßstoffe Acesulfam K, Sucralose und Saccharin nachgewiesen.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht bekannt, ob die in der Muttermilch nachgewiesenen Süßstoffe Aspartam, Acesulfam K und Sucralose einen klinisch relevanten Einfluss auf die Gesundheit von Säuglingen ausüben könnten. Des Weiteren wurde noch kein Schwellenwert für den jeweilig genannten Süßstoff in der Muttermilch ermittelt, bei dessen Überschreitung möglicherweise adverse metabolische Effekte eintreten könnten.

¹⁵ <https://toxnet.nlm.nih.gov>

Tab. 1: Süßstoffe in der Muttermilch; Quelle: LactMed (<https://toxnet.nlm.nih.gov>).

Süßstoffe	Zusammenfassung
Aspartam	Aspartam ist in der Muttermilch nach intestinaler Aufnahme durch die Mutter nicht nachweisbar, da es schnell metabolisiert wird. Eine extrem große Zufuhr von Aspartam (≈ 17 Dosen ASB oder 100 <i>packets</i>) kann die Phenylalanin-Konzentration in der Muttermilch leicht erhöhen. Innerhalb von 12 Stunden sinken die Phenylalanin-Werte in der Milch wieder auf den Ausgangswert zurück (Stegink et al., 1979; Franz, 1986; Sylvetsky et al., 2015).
Saccharin	Zwanzig stillende Frauen füllten einen Fragebogen zum Stillverhalten und zur alimentären Aufnahme von Süßstoffen in den letzten 24 Stunden aus und gaben Muttermilchproben zur Analyse. Die Süßstoffzufuhr erfolgte hauptsächlich aus ASB und Süßstoff- <i>Packets</i> (Süßstoff in Tütchen zur Verwendung in Kaffee, Tee etc.). Von 14 Frauen, die über die Zufuhr von Süßstoffen berichteten, wurde bei vier Frauen Saccharin-Konzentrationen in der Muttermilch von 0,01–1,42 mg/L nachgewiesen (Anm.: ADI-Wert nach SCF: 0–5 mg/kg KG) (Sylvetsky et al., 2015). Aufgrund der niedrigen Saccharin-Konzentration in der Muttermilch sind die Aufnahmen vom Säugling nach der alimentär aufgenommenen Dosis der Mutter gering. Im Rahmen einer Bewertung schlussfolgerten Rother et al. (2015) sowie Sylvetsky et al. (2015), dass aus ihrer Sicht nicht zu erwarten sei, dass Saccharin bei gestillten Säuglingen zu unerwünschten Nebenwirkungen führt.
Acesulfam K	Es liegen keine gut kontrollierten Daten über das Ausmaß des Übergangs von Acesulfam K in die Muttermilch vor. Variable Acesulfam-K-Konzentrationen wurden in der Muttermilch von stillenden Müttern nachgewiesen, die über die Aufnahme von mit Süßstoffen gesüßten Getränken und sogenannten Süßstoff- <i>Packets</i> der letzten 24 Stunden berichteten. Auch bei einigen Müttern, die berichteten, keine Süßstoffe konsumiert zu haben, wurden geringe Mengen Acesulfam K in der Muttermilch nachgewiesen (Rother et al., 2015; Rother et al., 2018; Sylvetsky et al., 2015).
Sucralose	Sucralose wurde in der Muttermilch einiger stillender Mütter nachgewiesen, die über den Verzehr von künstlich gesüßten Getränken und sogenannte Süßstoff- <i>Packets</i> in den letzten 24 Stunden berichteten, und bei allen Frauen, die ein mit Sucralose gesüßtes Erfrischungsgetränk erhalten hatten (Rother et al., 2015; Rother et al., 2018; Sylvetsky et al., 2015).
Cyclamat	Hierzu liegen keine Daten vor.

3.3.5.2 Süßstoffe im Fruchtwasser

Ein menschlicher Fötus nimmt vor allem im letzten Trimester der Schwangerschaft eine beträchtliche Menge an Fruchtwasser auf. Die Aromen und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln, die von der Mutter gegessen werden, können auf diese Weise in das Fruchtwasser transferiert werden (Cooke und Fildes, 2011). Es konnte eine Human-Studie identifiziert werden, die den Transfer von Cyclamat in das Fruchtwasser untersucht hat: Pitkin et al. (1970) zeigten, dass radioaktiv markiertes Cyclamat, das Frauen in der frühen Schwangerschaft intravenös verabreicht wurde, in fetalen Geweben mit der höchsten Konzentration in Leber, Milz und Nieren nachweisbar war. Die Cyclamat-Konzentration im Fötus betrug weniger als ein Prozent der intravenösen Dosis, die die schwangere Frau erhalten hatte (Pitkin et al., 1970).

Pitkin et al. (1971) wiesen zudem vor über 40 Jahren Saccharin in Fruchtwasser-Proben trächtiger Rhesus-Affen nach. Das radioaktiv markierte Saccharin wurde intravenös appliziert und über die Plazenta vom Fötus in begrenztem Maße aufgenommen. Saccharin war in allen fetalen Gewebeproben nachweisbar, nicht aber im Zentralnervensystem (ZNS) des Fötus. Des Weiteren zeigte eine Tierstudie an Primaten, dass ¹⁴C-markiertes Cyclohexylamin (ein Metabolit des Cyclamats) im Fruchtwasser detektierbar war (Filer, 1974).

Zhang et al. (2011) führten eine Tierstudie mit Mäusen durch und untersuchten, ob die Exposition der Mutter gegenüber dem Süßstoff Acesulfam K während der Trächtigkeit oder Stillzeit die Süß-Präferenz ihrer erwachsenen männlichen Nachkommen beeinflusst. Acesulfam K konnte im Fruchtwasser vier Stunden nach einer oralen Acesulfam-K-Infusion sowie einer intragastrischen Verabreichung der Acesulfam-K-Lösung (10 mg/ml, 2 ml) nachgewiesen werden (Zhang et al., 2011). Die Exposition der Muttertiere gegenüber Acesulfam K während der Trächtigkeit oder Stillzeit verringerte die Präferenzschwellen für Acesulfam K und Saccharose bei erwachsenen Mäusen.

3.4 Weitere Anmerkungen zur Bewertung möglicher gesundheitlicher Effekte von Süßstoffen und Ausblick bezüglich weiterführender Studien

Im Rahmen der aktuellen gesundheitlichen Bewertung durch das BfR wurden überwiegend Humanstudien (Interventionsstudien und Beobachtungsstudien) berücksichtigt.

Interventionsstudien können, sofern sie entsprechende Qualitätskriterien erfüllen (z. B. Randomisierung, Berücksichtigung von Kontrollgruppe(n), ausreichende Teilnehmerzahl, klar spezifizierte Testsubstanz, Testung unterschiedlicher Dosierungen) eine hohe Aussagekraft („Goldstandard“) im Hinblick auf die Beurteilung eines möglichen kausalen Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber bestimmten Süßstoffen und gesundheitlichen Effekten haben. Es ist anzumerken, dass Interventionsstudien, die (wie viele der hier berücksichtigten Interventionsstudien) nur für einen kurz- oder mittelfristigen Zeitraum angelegt sind, nur bedingt geeignet sind, um mögliche langfristige Entwicklungen zu beurteilen. Dennoch können kurzfristige Interventionsstudien durchaus einen Einblick in unmittelbare Stoffwechselveränderungen und/oder die Energieaufnahme unter dem Einfluss von Süßstoffen geben. Von Nachteil kann auch sein, dass in Interventionsstudien unter bestimmten vorgegebenen Bedingungen (z. B. Verfolgung eines definierten Diätplans oder Verhaltensinterventionen) Aspekte ausgeblendet werden, die unter realen Lebensbedingungen eine Rolle in langfristigen gesundheitlichen Entwicklungen spielen könnten (z. B. freie Auswahl der zugeführten Kost, Lebensmittelverzehr *ad libitum*).

Bei Beobachtungsstudien im Sinne von prospektiven Kohortenstudien kann von Vorteil sein, dass die Beobachtung vor dem Hintergrund realer Ernährungsbedingungen erfolgt, oftmals über einen sehr langen Zeitraum (über viele Jahre) und mit einer hohen Anzahl an Teilnehmenden. Wengleich Assoziationen aufgezeigt werden können, ist die Ableitung eines kausalen Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber (bestimmten) Süßstoffen und gesundheitlichen Effekten auf Basis von Beobachtungsstudien schwer möglich. Dabei spielen mögliche Störfaktoren bzw. Confounder, die das Ergebnis beeinflussen könnten, wie z. B. ein vorhandenes Übergewicht oder eine familiäre Prädisposition zum metabolischen Syndrom, eine Rolle. Zudem stellt sich im Rahmen der hier berücksichtigten Beobachtungsstudien oft die Frage nach einer möglichen umgekehrten Kausalität. Es ist plausibel, dass Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Adipositas oder eines metabolischen Syndroms auch dazu neigen könnten, Süßstoffe zu verwenden, um diese Risiken zu mindern. In diesem Zusammenhang kann es schwierig sein, direkte (patho-)physiologische Effekte eines Süßstoffs von möglichen Verhaltensaspekten zu entkoppeln, die mit der Verwendung von Süßstoffen im Alltag zusammenhängen. Eine genaue Charakterisierung von Verhaltens- und Ernährungsmustern, die mit dem Konsum von Süßungsmitteln bzw. von Diät-Getränken assoziiert sein könnten sowie die Berücksichtigung dieser Muster, ist für die

Interpretation von Daten aus Beobachtungsstudien und für die Beurteilung von deren Aussagekraft von Bedeutung.

Eine erhebliche Unsicherheit in der Bewertung ergibt sich u. a. auch daraus, dass in vielen Humanstudien, die sich mit möglichen Effekten von Süßstoffen beschäftigen, die beteiligten Süßstoffe nicht aufgeschlüsselt sind bzw. indirekte Parameter zur Abschätzung der Exposition verwendet werden (z. B. Häufigkeit des Verzehrs bestimmter Portionen von Diät-Getränken). Dies trifft insbesondere auf Beobachtungsstudien zu. In den bisher verfügbaren Beobachtungsstudien wurde typischerweise die Aufnahme von Süßstoffen über (oft nicht näher nach Zusammensetzung definierte) Getränke zugrunde gelegt und dabei die mögliche Zufuhr über andere Lebensmittel nicht berücksichtigt.

Die pauschale Betrachtung von Süßstoffen als Gesamtheit in Bezug auf mögliche gesundheitliche Effekte wäre insbesondere unter der Annahme sinnvoll, dass es sich bei den zu untersuchenden Effekten um Gruppeneffekte handelt, die prinzipiell von allen Süßstoffen ausgehen könnten. Für die Bewertungspraxis setzt dies voraus, dass den postulierten Effekten zugrunde gemeinsame Mechanismen liegen und dass diese Mechanismen genauestens charakterisiert worden sind. Die im Rahmen von Zulassungsverfahren berücksichtigten (meist tierexperimentellen) Studien zeigen jedoch, dass sich verschiedene Süßstoffe in ihrem toxikologischen Profil unterscheiden.

Etwaige Besonderheiten für einzelne Süßstoffe sind dementsprechend in der gesundheitlichen Bewertung zu berücksichtigen. So weist beispielsweise aus Sicht des BfR die aktuelle Datenlage zu Sucralose darauf hin, dass beim Erhitzen von Sucralose, insbesondere im Zusammenwirken mit anderen Lebensmitteln, möglicherweise gesundheitsschädliche und zum Teil kanzerogene Verbindungen entstehen können. Das BfR regt daher an, *„die Erkenntnisse zur möglichen Entstehung chlorierter Verbindungen in industriell hergestellten Lebensmitteln (z. B. Backwaren) bzw. bei der Verwendung von Sucralose durch den Verbraucher beim Kochen und Backen der EU-Kommission zur Kenntnis zu bringen, damit dieser Aspekt bei der Neubewertung dieses Süßungsmittels als Lebensmittelzusatzstoff besonders berücksichtigt werden kann“* (BfR, 2019).

Somit ist die genaue Charakterisierung von Effekten von Süßstoffen als Einzelstoffe wichtig, um Individualeffekte von Gruppeneffekten unterscheiden zu können. Zudem ist anzumerken, dass die Exposition gegenüber einem Süßstoff bislang als gesundheitlich unbedenklich gilt, sofern der jeweilige ADI, der im Rahmen einer Einzelstoffbewertung im Zulassungsverfahren abgeleitet wurde, nicht überschritten wird. Häufig werden jedoch in Produkten Kombinationen von Süßstoffen verwendet, oder es können über den Tag verteilt unterschiedliche Lebensmittel mit verschiedenen Süßstoffen konsumiert werden. In diesem Zusammenhang weist das BfR darauf hin, dass Studien fehlen, in denen systematisch gesundheitliche Effekte von Süßstoffkombinationen im Vergleich zu Einzelsubstanzen untersucht werden.

Insgesamt ist festzustellen, dass für die Verbesserung der Aussagekraft zukünftiger Humanstudien zu Süßungsmitteln bestimmte Qualitätskriterien stärker berücksichtigt werden sollten. Hierzu gehören z. B. bei Interventionsstudien eine angemessene Anzahl von Teilnehmenden sowie die Berücksichtigung geeigneter Kontrollgruppen und längerer Expositionszeiträume. Auch der Gesamthintergrund (residuales Confounding) in Bezug auf individuelle Verhaltens- und Ernährungsmuster der Studienteilnehmenden sollte in Beobachtungs- oder Experimentalstudien beachtet werden. Um Hypothesen zu möglichen inhärenten Effekten von Süßstoffen, die über eine Reduktion der Kalorienaufnahme hinausgehen, testen zu können (z. B. die Hypothese, dass der Konsum von Süßstoffen durch die starke Süßkraft eine Präferenz für Süßwaren und gesüßte Getränke aufrechterhalten oder verstärken könnte), sollten auch Kontrollen ohne Zucker, z. B. mit Wasser, berücksichtigt werden.

3.5 Datenlage zum Süßstoffverzehr

3.5.1 Studien in Europa

Renwick et al. (2006) geben einen Überblick über Methoden zur Schätzung der Süßstoffzufuhr und Ergebnisse früherer Expositionsbewertungen mehrerer Süßstoffe. Daten zu Verzehrsmengen von Süßstoffen (Acesulfam K, Aspartam, Cyclamat, Saccharin, Sucralose) bei Kindern und Erwachsenen wurden in dieser Übersichtsarbeit zusammengetragen und geschlossenfolgt, dass die durchschnittliche Aufnahme der Süßstoffe bei gesunden Kindern und Erwachsenen deutlich unter den ADI-Werten der jeweiligen Süßstoffe liegt (Renwick et al., 2006).

Für den Süßstoff Sucralose mit einem ADI von 0–15 mg/kg KG/Tag lag z. B. die geschätzte Exposition im Erwachsenenalter bei Durchschnittsverbrauchern zwischen 1 und 3 % des ADI und bei *High-Consumern* (95 %-Perzentil des Konsums) zwischen 6 und 15 % des ADI (Renwick, 2006).

Nur für den Süßstoff Cyclamat könnte die Aufnahme oberhalb der 95. Zufuhr-Perzentile bei Kindern den maximalen ADI-Wert überschreiten. Insbesondere Kinder mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) wurden bereits in der Studie von Ilback et al. (2003) mit einer hohen Aufnahme von Cyclamat (317 % des ADI-Werts) und von Saccharin (126 % des ADI-Werts) identifiziert.

Aufgrund ihres geringeren Körpergewichts – verglichen mit Erwachsenen – besteht bei Kindern eine größere Wahrscheinlichkeit, die akzeptable tägliche Aufnahme (ADI) von Süßstoffen zu überschreiten, da eine höhere Zufuhr pro kg Körpergewicht erreicht wird.

Die von Martyn et al. (2016) geschätzte Aufnahme der vier Süßstoffe Acesulfam K, Aspartam, Saccharin und Sucralose über die Nahrung bei 500 Kindern im Alter von 1–4 Jahren unter Verwendung von Daten aus dem *Irish National Preschool Nutrition Survey* (2010–11) und Analyse-Daten zur Süßstoffkonzentration in Lebensmitteln und Getränken zeigte, dass die durchschnittlichen Werte für die tägliche Zufuhr der genannten Süßstoffe unterhalb der jeweiligen ADI-Werte lagen (17–31 % des ADI-Wertes). Vier verschiedene Methoden zur Beurteilung der Aufnahme wurden angewendet. So betrug beispielsweise die durchschnittliche Aufnahme von Sucralose, die unter Verwendung des Süßstoffverbrauchs und von Konzentrationsdaten geschätzt wurde, 0,65 mg/kg KG/Tag für durchschnittliche Verbraucherinnen und Verbraucher bzw. 1,97 mg Sucralose/kg KG/Tag für *High Consumer*. Die Werte lagen deutlich unterhalb des maximalen ADI-Wertes von 15 mg/kg KG/Tag. Martyn et al. (2016) kamen zu dem Schluss, dass kein Gesundheitsrisiko für irische Vorschulkinder besteht, wenn die aktuellen Zufuhrmengen für Acesulfam K, Aspartam, Saccharin und Sucralose beibehalten werden. Die Hauptquelle für die Aufnahme von Süßstoffen bei Kleinkindern stellten aromatisierte Getränke dar.

Dewinter et al. (2016) bewerteten die Aufnahme der Süßstoffe Acesulfam K, Aspartam, Saccharin, Steviolglycoside, Neotam, Neohesperidin und Sucralose bei 242 belgischen Kindern mit T1DM unter Verwendung von Tier-Ansätzen (3-Stufenkonzept). Das 3-Stufenkonzept (Tier-Analyse) wird im *Report from the Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union*¹⁶ erläutert: Stufe 1 basiert auf theoretischen Daten zum Lebensmittelverzehr und auf den festgelegten Höchstmengen für die Verwendung des jeweiligen Süßstoffes; Stufe 2 bezieht aktuelle nationale Daten zum Lebensmittelkonsum in Verbindung mit den zulässigen Höchstmengen für die Verwendung des jeweiligen Süßstoffes ein, und Stufe 3 kombiniert die tatsächlichen Verwendungsmengen des jeweiligen Süßstoffes mit nationalen Daten zum Lebensmittelkonsum.

¹⁶ <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/26105dba-6d8f-4515-a641-0e43fe3f5498/language-de>

Die Nahrungsaufnahme bei Kindern wurde mit Hilfe eines Fragebogens zur Häufigkeit der Nahrungsaufnahme geschätzt, der speziell für die Beurteilung des Verzehrs von Lebensmitteln entwickelt wurde, die mit Süßstoffen gesüßt wurden. Die Stufe-2-Schätzungen zum Verbrauch von Steviolglycosiden, Neotam, Neohesperidin und Sucralose ergaben für alle Teilnehmenden, dass die Zufuhrmengen unterhalb des jeweiligen ADI-Wertes lagen. Eine Stufe-3-Schätzung wurde ebenfalls durchgeführt. So wiesen beispielsweise Kinder mit T1DM im Alter von 4–6 Jahren einen Mittelwert und einen 95. Perzentil-Wert der geschätzten Zufuhr von Sucralose von 2,6 und 8,6 mg/kg KG/Tag, im Alter von 7–12 Jahren von 2,0 und 5,1 mg/kg KG/Tag sowie im Alter von 13–18 Jahren von 1,1 und 4,9 mg/kg KG/Tag auf. In allen Fällen lagen die Schätzungen der mittleren und hohen Aufnahme deutlich unterhalb des maximalen ADI-Wertes für Sucralose, was darauf hindeutet, dass es keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Konsums von Sucralose enthaltenden Lebensmitteln durch diese spezielle Gruppe von Kindern mit T1DM gab, die als *High Consumer* gelten. Für die Süßstoffe Acesulfam K und Aspartam wurden hingegen die maximalen ADI-Werte in der Altersgruppe der 4- bis 6-jährigen Kinder mit T1DM oberhalb der 95. Perzentile (*High Consumers*) in der Tier-2-Analyse überschritten. Die *Consumer-only*-Analyse ergab, dass die maximalen ADI-Werte für die Süßstoffe Acesulfam K, Aspartam, Saccharin und Steviolglycoside bei Hochverzehrern in der Altersgruppe der 4- bis 6-jährigen Kinder (*High Consumer*) ebenfalls übertroffen wurden, ebenso in der Altersgruppe der 7- bis 12-jährigen Kinder sowie der 13- bis 18-jährigen Jugendlichen für Acesulfam K und Aspartam (Dewinter et al., 2016).

Die Exposition von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 3 bis 97 Jahren gegenüber fünf Süßstoffen (Acesulfam K, Aspartam, Cyclamat, Saccharin, Sucralose) in Europa über einen Zeitraum von 1996 bis 2007 fassten Logue et al. (2016) in ihrer Übersichtsarbeit zusammen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Zufuhr der genannten Süßstoffe weit unterhalb des jeweiligen ADI-Wertes lag. Der durchschnittliche relative Anteil der Exposition (gemessen in % des ADI-Wertes) reichte dabei beispielsweise für Aspartam von 1–30 %. Nur die mittlere Zufuhr von Cyclamat überstieg in der Populationsgruppe der Kinder von 1,5–4,5 Jahren den zulässigen ADI-Wert¹⁷.

Aktuelle Daten zum Süßstoffkonsum in Deutschland liegen dem BfR derzeit nicht vor, so dass eine Abschätzung der gegenwärtigen möglichen Auslastung von ADI-Werten für einzelne Süßstoffe nicht möglich ist.

Es ist anzumerken, dass häufig in Produkten Kombinationen von Süßstoffen verwendet werden. Auch ist zu berücksichtigen, dass über den Tag verteilt unterschiedliche Lebensmittel mit verschiedenen Süßstoffen konsumiert werden können. Auch für eine realistische Abschätzung der kumulativen Exposition gegenüber verschiedenen Süßstoffen werden daher aktuelle nationale Daten zum Süßstoffkonsum im Zusammenhang mit Verwendungsmengen von Einzelstoffen und Stoffkombinationen in Produkten benötigt.

3.5.2 *Worst-Case*-Abschätzungen bei Kindern und Jugendlichen unter Nutzung der aktuellen ADI-Werte für ausgewählte Süßstoffe

Das Max Rubner-Institut (MRI) untersuchte im Jahr 2018 insgesamt 1.124 Erfrischungsgetränke in einer nicht repräsentativen Stichprobe auf ihren Zusatz von Zucker und Süßstoffen, wobei 10,8 % nur Süßstoffe enthielten und weitere 10,5 % eine Kombination aus Zucker und Süßstoffen. Als Getränke mit Kinderoptik wurden 43 Getränke identifiziert, davon vier, die nur Süßstoffe und acht, die Zucker und Süßstoffe enthielten.

¹⁷ Food Standards Agency (UK) (2003) Diary survey of the intake of intense sweeteners by young children from soft drinks (No. 36/03) http://tna.europarchive.org/20110116_113217/http://www.food.gov.uk/science/surveillance/fsis2003/fsis-200336soft-drink

Die Auswertung der Abfrage der Mintel-Datenbank von Lebensmitteln und Getränken in Deutschland mit dem Zusatz von *non-nutritive sweeteners*, die im Zeitraum 2015–2018 neu in den Handel gelangt waren, ergab 989 feste Lebensmittel und 1.055 Getränke. Davon waren 54 Produkte explizit als für Kinder geeignet gekennzeichnet, davon u. a. mit Stevia-Blättern gesüßte Tees für Kleinkinder, des Weiteren Kaugummi, Süßigkeiten, Ketchup, Halstabletten, Eis und Zahnpasta sowie 39 Getränke (Erfrischungsgetränke und Milchshakes) in Kinderoptik.

Für Kinder und Jugendliche wurde anhand einer Beispielrechnung der relative Anteil der Ausschöpfung der ADI-Werte für den Süßstoff-Konsum aus aromatisierten Getränken abgeschätzt. Dafür wurde im ersten Teil der Berechnung ermittelt, wieviel mg eines Süßstoffes Kinder täglich maximal aufnehmen könnten, um den ADI-Wert nicht zu erreichen/überschreiten (Tab. 2). Die entsprechenden Perzentil-Werte des Körpergewichts von Kindern und Jugendlichen im Alter von 2, 4, 6, 8, 11, 12 und 15 Jahren bildeten die Grundlage der Berechnung. Dazu wurden die Mediane (P 50) sowie die Werte für die 3. Perzentile (P 3) und die 97. Perzentile verwendet, um so 95 % der Kinder und Jugendlichen der betrachteten Altersgruppen zu erfassen. In der Tabelle 2 sind die maximalen Dosen für die Aufnahme des jeweiligen Süßstoffes für P3 und P50 angegeben.

So könnte z. B. ein vierjähriges Kind mit einem medianen Körpergewicht von 16,6 kg 664 mg Aspartam pro Tag aufnehmen, ohne den ADI-Wert zu überschreiten. Aspartam darf in einer maximalen Dosis von 600 mg/L aromatisierten Getränken zugesetzt werden. Demnach könnte ein vierjähriges Kind (mit einem KG von 16,6 kg) täglich mehr als einen Liter dieses Getränkes konsumieren, ohne den ADI-Wert zu überschreiten; ein vierjähriges Kind mit einem Körpergewicht in der P3 hingegen etwa 200 ml weniger (etwa 900 ml).

Tab. 2: Berechnung der Süßstoffzufuhren bei Kindern, die den ADIs der gelisteten Süßstoffe entsprechen würden (in mg pro Tag; bei süßstoffgesüßten Getränken in ml pro Tag).

Alter (P50, P3–P97 KG in kg)	2 Jahre (12,7 kg, 9,82–14,9)	4 Jahre (16,6 kg, 13,4–21,7)	6 Jahre (21,4 kg, 16,8–29,4)	8 Jahre (27,0 kg, 20,4–40,0)	11 Jahre (38,9 kg, 27,2–65,0)	12 Jahre (44,9 kg, 31,1–73,2)	15 Jahre (61,7 kg, 43,3–85,4)
Aspartam, ADI: 40 mg/kg							
P3	393	534	671	816	1087	1242	1731
P50	508	664	854	1080	1555	1795	2468
Maximale Menge/Tag, Getränk in ml; 600 mg/L Aspartam							
P3	655	890	1119	1360	1812	2071	2885
P50	847	1107	1423	1801	2592	2991	4113
Acesulfam K, ADI: 9 mg/kg							
P3	88,4	120	151	184	245	280	389
P50	114	149,4	192	243	350	404	555
Maximale Menge/Tag, Getränk in ml; 350 mg/L Acesulfam K							
P3	253	343	431	525	699	799	1113
P50	327	427	549	695	1000	1154	1586
Saccharin, ADI: 5 mg/kg							
P3	49,1	66,8	83,9	102	136	155	216
P50	63,5	83	107	135	194	224	308
Maximale Menge/Tag, Getränk in ml, 80 mg/L Saccharin							
P3	614	834	1049	1275	1699	1941	2704
P50	794	1038	1334	1688	2430	2804	3856
Sucralose, ADI: 15 mg/kg							
P3	147	200	252	306	408	466	649
P50	191	249	320	405	583	673	925
Maximale Menge/Tag, Getränk in ml, 300 mg/L Sucralose							
P3	491	668	839	1020	1359	1553	2164
P50	635	830	1068	1351	1944	2244	3085
Cyclamat, ADI: 7 mg/kg							
P3	68,7	93,5	117	143	190	217	303
P50	88,9	116	149	189	272	314	432
Maximale Menge/Tag, Getränk in ml, 250 mg/L Cyclamat							
P3	275	374	470	571	761	870	1212
P50	356	465	598	756	1089	1256	1727

Für den hypothetischen Fall, dass die gesamte tägliche Flüssigkeitszufuhr durch ein mit der maximal zulässigen Konzentration eines einzelnen Süßstoffs gesüßtes Getränk erfolgen würde, ist in Tabelle 3, die Ausschöpfung des ADI (in %) für Kinder und Jugendliche als grobe *Worst-Case*-Abschätzung dargestellt. Die tägliche Flüssigkeitszufuhr für ein vierjähriges Kind sollte etwa 750 ml betragen. Bei einem medianen Körpergewicht von 16,6 kg wäre

der maximale ADI-Wert für Acesulfam K um etwa 75 % und für Cyclamat um etwa 60 % überschritten. Kinder mit einem außerordentlich niedrigen Körpergewicht (P3) würden den maximalen ADI-Wert für Acesulfam K und Cyclamat in jeder Altersgruppe deutlich überschreiten.

Tab. 3: Abschätzung der Ausschöpfung der ADIs durch Konsum von süßstoffgesüßten Getränken bei Kindern (Worst-Case-Abschätzung).

Alter	2 Jahre	4 Jahre	6 Jahre	8 Jahre	11 Jahre	12 Jahre	15 Jahre
Verzehrempfehlung für Getränke in ml/Tag*	600	750	750	850	950	950	1.400
P50, % ADI (100 % = 1)							
Aspartam	0,71	0,68	0,53	0,47	0,37	0,32	0,34
Acesulfam K	1,83	1,76	1,37	1,22	0,95	0,82	0,88
Saccharin	0,76	0,72	0,56	0,50	0,39	0,34	0,36
Sucralose	0,94	0,90	0,70	0,63	0,49	0,42	0,45
Cyclamat	1,69	1,61	1,25	1,12	0,87	0,76	0,81
P3, % ADI (100 % = 1)							
Aspartam	0,92	0,84	0,67	0,63	0,52	0,46	0,49
Acesulfam K	2,37	2,19	1,74	1,62	1,36	1,19	1,26
Saccharin	0,98	0,90	0,71	0,67	0,56	0,49	0,52
Sucralose	1,22	1,12	0,89	0,83	0,70	0,61	0,65
Cyclamat	2,18	2,01	1,60	1,49	1,25	1,09	1,16

* Empfohlene Verzehrmenen für Getränke nach Alter, Quelle: Optimierte Mischkost (Kersting et al., 2017)
Worst-case-Schätzung: gesamte Getränkezufuhr über süßstoffgesüßte Getränke.

Insbesondere für Kleinkinder und ältere Kinder bis zum Alter von acht Jahren mit einem Körpergewicht unterhalb des jeweiligen Medians (P50) besteht theoretisch die Möglichkeit, den ADI-Wert für Acesulfam K und Cyclamat durch den Konsum von damit gesüßten Getränken auszuschöpfen, unter der Annahme, dass die empfohlenen Getränkeverzehrmengen ausschließlich durch den Konsum derartiger Getränke gedeckt werden würden und diese mit der maximal zulässigen Konzentration von Acesulfam K bzw. Cyclamat gesüßt wären. Die Überschreitung der ADI-Werte ist in der Praxis aber eher unwahrscheinlich, da die Berechnungen unter *Worst-case*-Annahmen durchgeführt wurden, was eine Überschätzung der tatsächlichen Aufnahme bedingt.

Für eine realistische Abschätzung der Aufnahme von Süßstoffen sollten geeignete Studien erfolgen, die ebenfalls den Süßstoffkonsum im Rahmen der Erhebung nationaler Daten zum Lebensmittelkonsum ermitteln und mit tatsächlichen Verwendungsmengen der Süßstoffe kombinieren.

4 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Auf Basis der verfügbaren Daten lässt sich keine gesundheitsschädliche Wirkung von Süßungsmitteln ableiten. Das BfR kann daher keine Empfehlung zur Meidung oder Reduktion der betreffenden Substanzen geben.

Die Datenlage ist heterogen und zudem für einige Bevölkerungsgruppen (zum Beispiel Kinder und schwangere sowie stillende Frauen) begrenzt. Um fundierte Schlussfolgerungen zu (langfristigen) Auswirkungen von Süßstoffen ableiten zu können, sind weitere gut kontrollierte Interventionsstudien bzw. experimentelle Studien nötig.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema Süßungsmittel:

Bewertung von Süßstoffen und Zuckeraustauschstoffen. Hintergrundinformation Nr. 025/2014 des BfR vom 1. Juli 2014* https://www.bfr.bund.de/cm/343/bewertung_von_suessstoffen.pdf

Süßstoff Sucralose: Beim Erhitzen von Lebensmitteln können gesundheits-schädliche Verbindungen entstehen. BfR-Stellungnahme Nr. 012/2019 des BfR vom 9. April 2019 <https://www.bfr.bund.de/cm/343/suessstoff-sucralose-beim-erhitzen-von-lebensmitteln-koennen-gesundheitsschaedliche-verbindungen-entstehen.pdf>



„Stellungnahmen-App“ des BfR

5 Referenzen

- Anderson GH, Saravis S, Schacher R, Zlotkin S, Leiter LA (1989). Aspartame: effect on lunch-time food intake, appetite and hedonic response in children. *Appetite* 13: 93-103.
- Anderson RL, Kirkland JJ (1980). The effect of sodium saccharin in the diet on caecal microflora. *Food Cosmet Toxicol.* 18: 353-355.
- Anderson RL, Lefever FR, Maurer JK (1988). The effect of various saccharin forms on gastro-intestinal tract, urine and bladder of male rats. *Food Chem Toxicol.* 26: 665-669.
- Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, Williamson DA (2010). Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite* 55: 37-43.
- Araujo JR, Martel F, Keating E (2014). Exposure to non-nutritive sweeteners during pregnancy and lactation: Impact in programming of metabolic diseases in the progeny later in life. *Reprod Toxicol.* 49: 196-201.
- Archibald AJ, Dolinsky VW, Azad MB (2018). Early-Life Exposure to Non-Nutritive Sweeteners and the Developmental Origins of Childhood Obesity: Global Evidence from Human and Rodent Studies. *Nutrients* 10: 194.
- Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, Mann A, Jeyaraman MM, Reid AE, Fiander M, MacKay DS, McGavock J, Wicklow B, Zarychanski R (2017). Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ.* 189: E929-e939.
- Azad MB, Sharma AK, de Souza RJ, Dolinsky VW, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Subbarao P, Lefebvre DL, Sears MR (2016). Association Between Artificially Sweetened Beverage Consumption During Pregnancy and Infant Body Mass Index. *JAMA Pediatr.* 170: 662-670.
- Baird IM, Shephard NW, Merritt RJ, Hildick-Smith G (2000). Repeated dose study of sucralose tolerance in human subjects. *Food Chem Toxicol.* 38: S123-S129.

- Baker SS, Baker RD (2015). Early exposure to dietary sugar and salt. *Pediatrics* 135: 550-551.
- Bar A, Biermann C (1992). Intake of intense sweeteners in Germany. *Z Ernährungswiss.* 31: 25-39.
- Barr RG, Pantel MS, Young SN, Wright JH, Hendricks LA, Gravel R (1999). The response of crying newborns to sucrose: is it a "sweetness" effect? *Physiol Behav.* 66: 409-417.
- Bauditz J, Norman K, Biering H, Lochs H, Pirlich M (2008). Severe weight loss caused by chewing gum. *BMJ.* 336: 96-97.
- Bellisle F (2015). Intense Sweeteners, Appetite for the Sweet Taste, and Relationship to Weight Management. *Curr Obes Rep.* 4: 106-110.
- Bellissimo N, Thomas SG, Goode RC, Anderson GH (2007). Effect of short-duration physical activity and ventilation threshold on subjective appetite and short-term energy intake in boys. *Appetite* 49: 644-651.
- Berkey CS, Rockett HR, Field AE, Gillman MW, Colditz GA (2004). Sugar-added beverages and adolescent weight change. *Obes Res.* 12: 778-788.
- Bernstein AM, de Koning L, Flint AJ, Rexrode KM, Willett WC (2012). Soda consumption and the risk of stroke in men and women. *Am J Clin Nutr.* 95: 1190-1199.
- BfR (2014). Bewertung von Süßstoffen und Zuckeraustauschstoffen, Hintergrundinformation Nr. 025/2014 des BfR. https://www.bfr.bund.de/cm/343/bewertung_von_suessstoffen.pdf; letzter Zugriff: 17.01.2023.
- BfR (2019). Süßstoff Sucralose: Beim Erhitzen von Lebensmitteln können gesundheitsschädliche Verbindungen entstehen. BfR-Stellungnahme Nr. 012/2019. DOI: 10.17590/20190409-134500. <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/suessstoff-sucralose-beim-erhitzen-von-lebensmitteln-koennen-gesundheitsschaedliche-verbindungen-entstehen.pdf>; letzter Zugriff: 17.01.2023.
- Bhupathiraju SN, Pan A, Malik VS, Manson JE, Willett WC, van Dam RM, Hu FB (2013). Caffeinated and caffeine-free beverages and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 97: 155-166.
- Birch LL, McPhee L, Sullivan S (1989). Children's food intake following drinks sweetened with sucrose or aspartame: time course effects. *Physiol Behav.* 45: 387-395.
- Blackburn GL, Kanders BS, Lavin PT, Keller SD, Whatley J (1997). The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short- and long-term control of body weight. *Am J Clin Nutr.* 65: 409-418.
- Blum JW, Jacobsen DJ, Donnelly JE (2005). Beverage consumption patterns in elementary school aged children across a two-year period. *J Am Coll Nutr.* 24: 93-98.
- Bobowski N, Mennella JA (2017). Personal Variation in Preference for Sweetness: Effects of Age and Obesity. *Child Obes.* 13: 369-376.
- Bonnet F, Tavenard A, Esvan M, Laviolle B, Viltard M, Lopicard EM, Laine F (2018). Consumption of a Carbonated Beverage with High-Intensity Sweeteners Has No Effect on Insulin Sensitivity and Secretion in Nondiabetic Adults. *J Nutr.* 148: 1293-1299.

Borges MC, Louzada ML, de Sa TH, Lavery AA, Parra DC, Garzillo JM, Monteiro CA, Millett C (2017). Artificially Sweetened Beverages and the Response to the Global Obesity Crisis. *PLoS Med.* 14: e1002195.

Brown AW, Bohan Brown MM, Onken KL, Beitz DC (2011). Short-term consumption of sucralose, a nonnutritive sweetener, is similar to water with regard to select markers of hunger signaling and short-term glucose homeostasis in women. *Nutr Res.* 31: 882-888.

Brown RJ, de Banate MA, Rother KI (2010). Artificial sweeteners: a systematic review of metabolic effects in youth. *Int J Pediatr Obes.* 5: 305-312.

Brown RJ, Walter M, Rother KI (2009). Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care* 32: 2184-2186.

Brown RJ, Walter M, Rother KI (2012). Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes. *Diabetes Care* 35: 959-964.

Bryant CE, Wasse LK, Astbury N, Nandra G, McLaughlin JT (2014). Non-nutritive sweeteners: no class effect on the glycaemic or appetite responses to ingested glucose. *Eur J Clin Nutr.* 68: 629-631.

Chia CW, Shardell M, Tanaka T, Liu DD, Gravenstein KS, Simonsick EM, Egan JM, Ferrucci L (2016). Chronic Low-Calorie Sweetener Use and Risk of Abdominal Obesity among Older Adults: A Cohort Study. *PLoS One.* 11: e0167241.

Chowaniec J, Hicks RM (1979). Response of the rat to saccharin with particular reference to the urinary bladder. *Br J Cancer.* 39: 355-375.

Colagiuri S, Miller JJ, Edwards RA (1989). Metabolic effects of adding sucrose and aspartame to the diet of subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 50: 474-478.

Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, London SJ, Segal MR, Speizer FE (1990). Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women. *Am J Clin Nutr.* 51: 1100-1105.

Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, Al-Rabiah R, Inglis A, Andres BL, Ubungen R, Shoukri M, Al-Mohanna FA (2012a). Interactive effects of neonatal exposure to monosodium glutamate and aspartame on glucose homeostasis. *Nutr Metab (Lond).* 9: 58.

Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, Saleh SM, Andres B, Inglis A, Al-Rabiah R, Al-Mohanna FA (2012b). Gender dimorphism in aspartame-induced impairment of spatial cognition and insulin sensitivity. *PLoS One.* 7: e31570.

Cooke L, Fildes A (2011). The impact of flavour exposure in utero and during milk feeding on food acceptance at weaning and beyond. *Appetite* 57: 808-811.

Cooper PL, Wahlqvist ML, Simpson RW (1988). Sucrose versus saccharin as an added sweetener in non-insulin-dependent diabetes: short- and medium-term metabolic effects. *Diabet Med.* 5: 676-680.

Couper RTL, Couper J (2018). Splenda in the Milk: Hitting the Sweet Spot. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 66: 371-372.

Dale MTG, Magnus P, Leirgul E, Holmstrom H, Gjessing HK, Brodwall K, Haugen M, Stoltenberg C, Oyen N (2019). Intake of sucrose-sweetened soft beverages during

- pregnancy and risk of congenital heart defects (CHD) in offspring: a Norwegian pregnancy cohort study. *Eur J Epidemiol.* 34: 383-396.
- Davis JN, Asigbee FM, Markowitz AK, Landry MJ, Vandyousefi S, Khazaee E, Ghaddar R, Goran MI (2018). Consumption of artificial sweetened beverages associated with adiposity and increasing HbA1c in Hispanic youth. *Clin Obes.* 8: 236-243.
- de Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB (2011). Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr.* 93: 1321-1327.
- de Ruyter JC, Katan MB, Kuijper LD, Liem DG, Olthof MR (2013). The effect of sugar-free versus sugar-sweetened beverages on satiety, liking and wanting: an 18 month randomized double-blind trial in children. *PLoS One.* 8: e78039.
- de Ruyter JC, Olthof MR, Kuijper LD, Katan MB (2012a). Effect of sugar-sweetened beverages on body weight in children: design and baseline characteristics of the Double-blind, Randomized INtervention study in Kids. *Contemp Clin Trials.* 33: 247-257.
- de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB (2012b). A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med.* 367: 1397-1406.
- Dewinter L, Casteels K, Corthouts K, Van de Kerckhove K, Van der Vaerent K, Vanmeerbeek K, Matthys C (2016). Dietary intake of non-nutritive sweeteners in type 1 diabetes mellitus children. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 33: 19-26.
- Duffey KJ, Steffen LM, Van Horn L, Jacobs DR, Jr., Popkin BM (2012). Dietary patterns matter: diet beverages and cardiometabolic risks in the longitudinal Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr.* 95: 909-915.
- Duran Aguero S, Angarita Davila L, Escobar Contreras MC, Rojas Gomez D, de Assis Costa J (2018). Noncaloric Sweeteners in Children: A Controversial Theme. *Biomed Res Int.* 2018: 4806534.
- Dyer J, Salmon KS, Zibrik L, Shirazi-Beechey SP (2005). Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. *Biochem Soc Trans.* 33: 302-305.
- Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, Antonelli TA, Gortmaker SL, Osganian SK, Ludwig DS (2012). A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med.* 367: 1407-1416.
- EFSA (2013). Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal* 11: 3496.
- Englund-Ogge L, Brantsaeter AL, Haugen M, Sengpiel V, Khatibi A, Myhre R, Myking S, Meltzer HM, Kacerovsky M, Nilsen RM, Jacobsson B (2012). Association between intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and preterm delivery: a large prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 96: 552-559.
- Fagherazzi G, Gusto G, Affret A, Mancini FR, Dow C, Balkau B, Clavel-Chapelon F, Bonnet F, Boutron-Ruault MC (2017). Chronic Consumption of Artificial Sweetener in Packets or Tablets and Type 2 Diabetes Risk: Evidence from the E3N-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Ann Nutr Metab.* 70: 51-58.

- Fagherazzi G, Vilier A, Saes Sartorelli D, Lajous M, Balkau B, Clavel-Chapelon F (2013). Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidemiologique aupres des femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr.* 97: 517-523.
- Fantino M, Fantino A, Matray M, Mistretta F (2018). Beverages containing low energy sweeteners do not differ from water in their effects on appetite, energy intake and food choices in healthy, non-obese French adults. *Appetite* 125: 557-565.
- Farup PG, Aasbrenn M, Valeur J (2018). Separating "good" from "bad" faecal dysbiosis - Evidence from two cross-sectional studies. *BMC Obes.* 5.
- Fernstrom JD (2015). Non-nutritive sweeteners and obesity. *Annu Rev Food Sci Technol.* 6: 119-136.
- Filer LJ, Jr. (1974). The susceptibility of the fetus and child to chemical pollutants. Placental transmission of chemicals in the subhuman primate. *Pediatrics* 53: 823-824.
- Ford HE, Peters V, Martin NM, Sleeth ML, Ghatei MA, Frost GS, Bloom SR (2011). Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *Eur J Clin Nutr.* 65: 508-513.
- Forshee RA, Storey ML (2003). Total beverage consumption and beverage choices among children and adolescents. *Int J Food Sci Nutr.* 54: 297-307.
- Fowler SP, Williams K, Hazuda HP (2015). Diet soda intake is associated with long-term increases in waist circumference in a biethnic cohort of older adults: the San Antonio Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc.* 63: 708-715.
- Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP (2008). Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 16: 1894-1900.
- Frankenfeld CL, Sikaroodi M, Lamb E, Shoemaker S, Gillevet PM (2015). High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. *Ann Epidemiol.* 25: 736-742.
- Franz M (1986). Is it safe to consume aspartame during pregnancy? A review. *Nutrition update. Diabetes Educ.* 12: 145-147.
- Freswick PN (2014). Artificial Sweetened Beverages and Pediatric Obesity: The Controversy Continues. *Children (Basel)* 1: 31-39.
- Frey GH (1976). Use of aspartame by apparently healthy children and adolescents. *J Toxicol Environ Health.* 2: 401-415.
- Gardener H, Rundek T, Markert M, Wright CB, Elkind MS, Sacco RL (2012). Diet soft drink consumption is associated with an increased risk of vascular events in the Northern Manhattan Study. *J Gen Intern Med.* 27: 1120-1126.
- Gaunt IF, Hardy J, Grasso P, Gangolli SD, Butterworth KR (1976). Long-term toxicity of cyclohexylamine hydrochloride in the rat. *Food Cosmet Toxicol.* 14: 255-267.
- Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Fernandez-Barres S, Kleinman K, Taveras EM, Oken E (2017). Beverage Intake During Pregnancy and Childhood Adiposity. *Pediatrics* 140: e20170031.

Goldsmith LA (2000). Acute and subchronic toxicity of sucralose. *Food Chem Toxicol.* 38: S53-S69.

Gomez-Arauz AY, Bueno-Hernandez N, Palomera LF, Alcantara-Suarez R, De Leon KL, Mendez-Garcia LA, Carrero-Aguirre M, Manjarrez-Reyna AN, Martinez-Reyes CP, Esquivel-Velazquez M, Ruiz-Barranco A, Baltazar-Lopez N, Islas-Andrade S, Escobedo G, Melendez G (2019). A Single 48 mg Sucralose Sip Unbalances Monocyte Subpopulations and Stimulates Insulin Secretion in Healthy Young Adults. *J Immunol Res.* 2019: 6105059.

Goran MI, Plows JF, Ventura EE (2018). Effects of consuming sugars and alternative sweeteners during pregnancy on maternal and child health: evidence for a secondhand sugar effect. *Proc Nutr Soc.* 78: 1-10.

Grech A, Kam CO, Gemming L, Rangan A (2018). Diet-Quality and Socio-Demographic Factors Associated with Non-Nutritive Sweetener Use in the Australian Population. *Nutrients* 10: 833.

Grotz VL, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamon H, Trout JR, Pi-Sunyer FX (2003). Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc.* 103: 1607-1612.

Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D, Jr., Roberts A, Richard Trout J (2017). A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol.* 88: 22-33.

Hall WL, Millward DJ, Rogers PJ, Morgan LM (2003). Physiological mechanisms mediating aspartame-induced satiety. *Physiol Behav.* 78: 557-562.

Halldorsson TI, Strom M, Petersen SB, Olsen SF (2010). Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 92: 626-633.

Härtel B, Graubaum HJ, Schneider B (1993). Einfluss von Süsstoff-Lösungen auf die Insulinsekretion und den Blutglucosespiegel. *Ernährungs-Umschau* 40: 152-155.

Higgins KA, Considine RV, Mattes RD (2018). Aspartame Consumption for 12 Weeks Does Not Affect Glycemia, Appetite, or Body Weight of Healthy, Lean Adults in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 148: 650-657.

Higgins KA, Mattes RD (2019). A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity. *Am J Clin Nutr.* 109: 1288-1301.

Hinkle S, Li M, Grewal J, Yisahak S, Grantz K, Ajarapu A, Zhang C (2019a). Beverage Intake in U.S. Women Across Pregnancy and Gestational Diabetes Risk (P11-010-19). *Curr Dev Nutr.* 3: nzz048.P11-010-19.

Hinkle SN, Rawal S, Bjerregaard AA, Halldorsson TI, Li M, Ley SH, Wu J, Zhu Y, Chen L, Liu A, Grunnet LG, Rahman ML, Kampmann FB, Mills JL, Olsen SF, Zhang C (2019b). A prospective study of artificially sweetened beverage intake and cardiometabolic health among women at high risk. *Am J Clin Nutr.* 110: 221-232.

Horwitz DL, McLane M, Kobe P (1988). Response to single dose of aspartame or saccharin by NIDDM patients. *Diabetes Care* 11: 230-234.

Ilback NG, Alzin M, Jahrl S, Enghardt-Barbieri H, Busk L (2003). Estimated intake of the artificial sweeteners acesulfame-K, aspartame, cyclamate and saccharin in a group of Swedish diabetics. *Food Addit Contam.* 20: 99-114.

Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi NG (2016). 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. *Br J Sports Med.* 50: 496-504.

Ishii H, Koshimizu T, Usami S, Fujimoto T (1981). Toxicity of aspartame and its diketopiperazine for Wistar rats by dietary administration for 104 weeks. *Toxicology.* 21: 91-94.

JECFA JFWECofA (1990). Evaluation of certain food additives and contaminants: Thirty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1990, Geneva, Switzerland). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40288/1/WHO_TRS_806.pdf; letzter Zugriff: 17.01.2023.

Johnson L, Mander AP, Jones LR, Emmett PM, Jebb SA (2007). Is sugar-sweetened beverage consumption associated with increased fatness in children? *Nutrition* 23: 557-563.

Kanders BS, Lavin PT, Kowalchuk MB, Greenberg I, Blackburn GL (1988a). An evaluation of the effect of aspartame on weight loss. *Appetite* 11 Suppl 1: 73-84.

Kanders BS, Lavin PT, Kowalchuk MB, Greenberg I, Blackburn GL (1988b). An evaluation of the effect of aspartame on weight loss. *Appetite* 11: 73-84.

Karalexi MA, Mitrogiorgou M, Georgantzi GG, Papaevangelou V, Fessatou S (2018). Non-Nutritive Sweeteners and Metabolic Health Outcomes in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 197: 128-133.e122.

Katan MB, de Ruyter JC, Kuijper LD, Chow CC, Hall KD, Olthof MR (2016). Impact of Masked Replacement of Sugar-Sweetened with Sugar-Free Beverages on Body Weight Increases with Initial BMI: Secondary Analysis of Data from an 18 Month Double-Blind Trial in Children. *PLoS One.* 11: e0159771.

Katzmarzyk PT, Broyles ST, Champagne CM, Chaput JP, Fogelholm M, Hu G, Kuriyan R, Kurpad A, Lambert EV, Maia J, Matsudo V, Olds T, Onywera V, Sarmiento OL, Standage M, Tremblay MS, Tudor-Locke C, Zhao P (2016). Relationship between Soft Drink Consumption and Obesity in 9-11 Years Old Children in a Multi-National Study. *Nutrients* 8.

Kersting M, Kahlhoff H, Lücke T (2017). Von Nährstoffen zu Lebensmitteln und Mahlzeiten: das Konzept der Optimierten Mischkost für Kinder und Jugendliche in Deutschland. *Aktuel Ernährungsmed.* 42: 304–315.

Keyhani-Nejad F, Irmeler M, Isken F, Wirth EK, Beckers J, Birkenfeld AL, Pfeiffer AF (2015). Nutritional strategy to prevent fatty liver and insulin resistance independent of obesity by reducing glucose-dependent insulinotropic polypeptide responses in mice. *Diabetologia* 58: 374-383.

Kim Y, Je Y (2016). Prospective association of sugar-sweetened and artificially sweetened beverage intake with risk of hypertension. *Arch Cardiovasc Dis.* 109: 242-253.

Knopp RH, Brandt K, Arky RA (1976). Effects of aspartame in young persons during weight reduction. *J Toxicol Environ Health.* 2: 417-428.

Kral TV, Stunkard AJ, Berkowitz RI, Stallings VA, Moore RH, Faith MS (2008). Beverage consumption patterns of children born at different risk of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 16: 1802-1808.

Kruesi MJ, Rapoport JL, Cummings EM, Berg CJ, Ismond DR, Flament M, Yarrow M, Zahn-Waxler C (1987). Effects of sugar and aspartame on aggression and activity in children. *Am J Psychiatry*. 144: 1487-1490.

Kuzma JN, Cromer G, Hagman DK, Breymer KL, Roth CL, Foster-Schubert KE, Holte SE, Callahan HS, Weigle DS, Kratz M (2015). No difference in ad libitum energy intake in healthy men and women consuming beverages sweetened with fructose, glucose, or high-fructose corn syrup: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 102: 1373-1380.

Lavery AA, Magee L, Monteiro CA, Saxena S, Millett C (2015). Sugar and artificially sweetened beverage consumption and adiposity changes: National longitudinal study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 12: 137.

Lertrit A, Srimachai S, Saetung S, Chanprasertyothin S, Chailurkit LO, Areevut C, Katekao P, Ongphiphadhanakul B, Sriphrapadang C (2018). Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 55-56: 125-130.

Logue C, Dowe LC, Strain JJ, Verhagen H, Gallagher AM (2016). The potential application of a biomarker approach for the investigation of low-calorie sweetener exposure. *Proc Nutr Soc*. 75: 216-225.

Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ (2017). Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. *Nutr J*. 16: 55.

Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL (2001). Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet*. 357: 505-508.

Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J (2008). Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 117: 754-761.

Lynch SV, Pedersen O (2016). The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 375: 2369-2379.

Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK (2009). Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 296: G735-G739.

Ma J, Chang J, Checklin HL, Young RL, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK (2010). Effect of the artificial sweetener, sucralose, on small intestinal glucose absorption in healthy human subjects. *Br J Nutr*. 104: 803-806.

Macintyre AK, Marryat L, Chambers S (2018). Exposure to liquid sweetness in early childhood: artificially-sweetened and sugar-sweetened beverage consumption at 4-5 years and risk of overweight and obesity at 7-8 years. *Pediatr Obes*. 13: 755-765.

Madjd A, Taylor MA, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, Farshchi HR (2018). Effects of replacing diet beverages with water on weight loss and weight maintenance: 18-month follow-up, randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 42: 835-840.

- Maersk M, Belza A, Holst JJ, Fenger-Gron M, Pedersen SB, Astrup A, Richelsen B (2012a). Satiety scores and satiety hormone response after sucrose-sweetened soft drink compared with isocaloric semi-skimmed milk and with non-caloric soft drink: a controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 66: 523-529.
- Maersk M, Belza A, Stodkilde-Jorgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, Pedersen SB, Astrup A, Richelsen B (2012b). Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr.* 95: 283-289.
- Magnuson BA, Roberts A, Nestmann ER (2017). Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food Chem Toxicol.* 106: 324-355.
- Maki KC, Curry LL, Carakostas MC, Tarka SM, Reeves MS, Farmer MV, McKenney JM, Toth PD, Schwartz SL, Lubin BC, Dicklin MR, Boileau AC, Bisognano JD (2008). The hemodynamic effects of rebaudioside A in healthy adults with normal and low-normal blood pressure. *Food Chem Toxicol.* 46: S40-46.
- Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KS, Ilegems E, Daly K, Maillet EL, Ninomiya Y, Mosinger B, Shirazi-Beechey SP (2007). T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104: 15075-15080.
- Martyn DM, Nugent AP, McNulty BA, O'Reilly E, Tlustos C, Walton J, Flynn A, Gibney MJ (2016). Dietary intake of four artificial sweeteners by Irish pre-school children. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 33: 592-602.
- Maslova E, Strom M, Olsen SF, Halldorsson TI (2013). Consumption of artificially-sweetened soft drinks in pregnancy and risk of child asthma and allergic rhinitis. *PLoS One.* 8: e57261.
- Melanson KJ, Westerterp-Plantenga MS, Campfield LA, Saris WH (1999). Blood glucose and meal patterns in time-blinded males, after aspartame, carbohydrate, and fat consumption, in relation to sweetness perception. *Br J Nutr.* 82: 437-446.
- Mennella JA, Bobowski NK (2015). The sweetness and bitterness of childhood: Insights from basic research on taste preferences. *Physiol Behav.* 152: 502-507.
- Mezitis NH, Maggio CA, Koch P, Quddoos A, Allison DB, Pi-Sunyer FX (1996). Glycemic effect of a single high oral dose of the novel sweetener sucralose in patients with diabetes. *Diabetes Care* 19: 1004-1005.
- Miller PE, Perez V (2014). Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 100: 765-777.
- Montmayeur JP, Matsunami H (2002). Receptors for bitter and sweet taste. *Curr Opin Neurobiol.* 12: 366-371.
- Mosdol A, Vist GE, Svendsen C, Dirven H, Lillegaard ITL, Mathisen GH, Husoy T (2018). Hypotheses and evidence related to intense sweeteners and effects on appetite and body weight changes: A scoping review of reviews. *PLoS One.* 13: e0199558.
- Mossavar-Rahmani Y, Kamensky V, Manson JE, Silver B, Rapp SR, Haring B, Beresford SAA, Snetselaar L, Wassertheil-Smoller S (2019). Artificially Sweetened Beverages and Stroke, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in the Women's Health Initiative. *Stroke* 50: 555-562.

Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB (2011). Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med.* 364: 2392-2404.

Mueller NT, Jacobs DR, Jr., MacLehose RF, Demerath EW, Kelly SP, Dreyfus JG, Pereira MA (2015). Consumption of caffeinated and artificially sweetened soft drinks is associated with risk of early menarche. *Am J Clin Nutr.* 102: 648-654.

Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, Hara A, Mogami H, Nikolaev VO, Lohse MJ, Shigemura N, Ninomiya Y, Kojima I (2009). Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta-cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. *PLoS One.* 4: e5106.

Nehrling JK, Kobe P, McLane MP, Olson RE, Kamath S, Horwitz DL (1985). Aspartame use by persons with diabetes. *Diabetes Care* 8: 415-417.

Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR, Jr. (2009). Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 32: 688-694.

Newby PK, Peterson KE, Berkey CS, Leppert J, Willett WC, Colditz GA (2004). Beverage consumption is not associated with changes in weight and body mass index among low-income preschool children in North Dakota. *J Am Diet Assoc.* 104: 1086-1094.

Nguyen TL, Vieira-Silva S, Liston A, Raes J (2015). How informative is the mouse for human gut microbiota research? *Dis Model Mech.* 8: 1-16.

Nichol AD, Holle MJ, An R (2018). Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 72: 796-804.

O'Connor L, Imamura F, Lentjes MA, Khaw KT, Wareham NJ, Forouhi NG (2015). Prospective associations and population impact of sweet beverage intake and type 2 diabetes, and effects of substitutions with alternative beverages. *Diabetologia* 58: 1474-1483.

O'Connor TM, Yang SJ, Nicklas TA (2006). Beverage intake among preschool children and its effect on weight status. *Pediatrics* 118: e1010-1018.

Okuno G, Kawakami F, Tako H, Kashihara T, Shibamoto S, Yamazaki T, Yamamoto K, Saeki M (1986). Glucose tolerance, blood lipid, insulin and glucagon concentration after single or continuous administration of aspartame in diabetics. *Diabetes Res Clin Pract.* 2: 23-27.

Olalde-Mendoza L, Moreno-Gonzalez YE (2013). [Modification of fasting blood glucose in adults with diabetes mellitus type 2 after regular soda and diet soda intake in the State of Queretaro, Mexico]. *Arch Latinoam Nutr.* 63: 142-147.

Olivier B, Serge AH, Catherine A, Jacques B, Murielle B, Marie-Chantal CL, Sybil C, Jean-Philippe G, Sabine H, Esther K, Perrine N, Fabienne R, Gerard S, Irene M (2015). Review of the nutritional benefits and risks related to intense sweeteners. *Arch Public Health.* 73: 41.

Palmer JR, Boggs DA, Krishnan S, Hu FB, Singer M, Rosenberg L (2008). Sugar-sweetened beverages and incidence of type 2 diabetes mellitus in African American women. *Arch Intern Med.* 168: 1487-1492.

Palmnäs MSA, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA, Vogel HJ, Hittel DS, Shearer J (2014). Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PLoS One.* 9: e109841.

- Parker DR, Gonzalez S, Derby CA, Gans KM, Lasater TM, Carleton RA (1997). Dietary factors in relation to weight change among men and women from two southeastern New England communities. *Int J Obes (Lond)*. 21: 103-109.
- Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, Aparicio HJ, Satizabal CL, Vasani RS, Seshadri S, Jacques PF (2017a). Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and the Risks of Incident Stroke and Dementia: A Prospective Cohort Study. *Stroke* 48: 1139-1146.
- Pase MP, Himali JJ, Jacques PF, DeCarli C, Satizabal CL, Aparicio H, Vasani RS, Beiser AS, Seshadri S (2017b). Sugary beverage intake and preclinical Alzheimer's disease in the community. *Alzheimers Dement*. 13: 955-964.
- Pepino MY, Mennella JA (2005). Sucrose-induced analgesia is related to sweet preferences in children but not adults. *Pain* 119: 210-218.
- Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S (2013). Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care* 36: 2530-2535.
- Pereira MA (2013). Diet beverages and the risk of obesity, diabetes, and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Nutr Rev*. 71: 433-440.
- Peters JC, Beck J, Cardel M, Wyatt HR, Foster GD, Pan Z, Wojtanowski AC, Vander Veur SS, Herring SJ, Brill C, Hill JO (2016). The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring)* 24: 297-304.
- Peters JC, Wyatt HR, Foster GD, Pan Z, Wojtanowski AC, Vander Veur SS, Herring SJ, Brill C, Hill JO (2014). The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss during a 12-week weight loss treatment program. *Obesity (Silver Spring)* 22: 1415-1421.
- Petherick ES, Goran MI, Wright J (2014). Relationship between artificially sweetened and sugar-sweetened cola beverage consumption during pregnancy and preterm delivery in a multi-ethnic cohort: analysis of the Born in Bradford cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 68: 404-407.
- Pitkin RM, Reynolds WA, Filer LJ, Jr. (1970). Placental transmission and fetal distribution of cyclamate in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 108: 1043-1050.
- Pitkin RM, Reynolds WA, Filer LJ, Jr., Kling TG (1971). Placental transmission and fetal distribution of saccharin. *Am J Obstet Gynecol*. 111: 280-286.
- Raben A, Vasilaras TH, Moller AC, Astrup A (2002). Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr*. 76: 721-729.
- Reid AE, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, Mann A, Abou-Setta AM, Fiander M, MacKay DS, McGavock J, Wicklow B, Zarychanski R, Azad MB (2016). Early Exposure to Nonnutritive Sweeteners and Long-term Metabolic Health: A Systematic Review. *Pediatrics* 137: e20153603.
- Reid M, Hammersley R, Duffy M, Ballantyne C (2014). Effects on obese women of the sugar sucrose added to the diet over 28 d: a quasi-randomised, single-blind, controlled trial. *Br J Nutr*. 111: 563-570.
- Reid M, Hammersley R, Hill AJ, Skidmore P (2007). Long-term dietary compensation for added sugar: effects of supplementary sucrose drinks over a 4-week period. *Br J Nutr*. 97: 193-203.

- Renault KM, Carlsen EM, Norgaard K, Nilas L, Pryds O, Secher NJ, Olsen SF, Halldorsson TI (2015). Intake of Sweets, Snacks and Soft Drinks Predicts Weight Gain in Obese Pregnant Women: Detailed Analysis of the Results of a Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 10: e0133041.
- Renwick AG (2006). The intake of intense sweeteners - an update review. *Food Addit Contam*. 23: 327-338.
- Rodin J (1990). Comparative effects of fructose, aspartame, glucose, and water preloads on calorie and macronutrient intake. *Am J Clin Nutr*. 51: 428-435.
- Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, Higgs S, Lluch A, Ness AR, Penfold C, Perry R, Putz P, Yeomans MR, Mela DJ (2016). 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)*. 40: 381-394.
- Romaguera D, Norat T, Wark PA, Vergnaud AC, Schulze MB, van Woudenberg GJ, Drogan D, Amiano P, Molina-Montes E, Sanchez MJ, Balkau B, Barricarte A, Beulens JW, Clavel-Chapelon F, Crispim SP, Fagherazzi G, Franks PW, Grote VA, Huybrechts I, Kaaks R, Key TJ, Khaw KT, Nilsson P, Overvad K, Palli D, Panico S, Quiros JR, Rolandsson O, Sacerdote C, Sieri S, Slimani N, Spijkerman AM, Tjonneland A, Tormo MJ, Tumino R, van den Berg SW, Wermeling PR, Zamara-Ros R, Feskens EJ, Langenberg C, Sharp SJ, Forouhi NG, Riboli E, Wareham NJ (2013). Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia* 56: 1520-1530.
- Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Cordova GX, Gomez-Diaz RA, Almeda-Valdes P (2018). Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 108: 485-491.
- Roth K, Lück E (2012). Kalorienfreie Süße aus Labor und Natur. *Chemie in unserer Zeit*. 46: 168-192.
- Rother KI, Sylvetsky AC, Schiffman SS (2015). Non-nutritive sweeteners in breast milk: perspective on potential implications of recent findings. *Arch Toxicol*. 89: 2169-2171.
- Rother KI, Sylvetsky AC, Walter PJ, Garraffo HM, Fields DA (2018). Pharmacokinetics of Sucralose and Acesulfame-Potassium in Breast Milk Following Ingestion of Diet Soda. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 66: 466-470.
- Ruanpeng D, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harindhanavudhi T (2017). Sugar and artificially sweetened beverages linked to obesity: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 110: 513-520.
- Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Nagasawa SY, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Sasaki S, Nakagawa H (2014). Sugar-sweetened beverage and diet soda consumption and the 7-year risk for type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Eur J Nutr*. 53: 251-258.
- Santos NC, de Araujo LM, De Luca Canto G, Guerra ENS, Coelho MS, Borin MF (2018). Metabolic effects of aspartame in adulthood: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 58: 2068-2081.
- SCF (1984). Reports of the Scientific Committee for Food concerning sweeteners (opinion expressed by the SCF on 14 September 1984). aei.pitt.edu/40825/1/16th_food.pdf; letzter Zugriff: 17.01.2023.

Schoenig GP, Goldenthal EI, Geil RG, Frith CH, Richter WR, Carlborg FW (1985). Evaluation of the dose response and in utero exposure to saccharin in the rat. *Food Chem Toxicol.* 23: 475-490.

Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB (2004). Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA.* 292: 927-934.

Shaywitz BA, Sullivan CM, Anderson GM, Gillespie SM, Sullivan B, Shaywitz SE (1994). Aspartame, behavior, and cognitive function in children with attention deficit disorder. *Pediatrics* 93: 70-75.

Shigeta H, Yoshida T, Nakai M, Mori H, Kano Y, Nishioka H, Kajiyama S, Kitagawa Y, Kanatsuna T, Kondo M, et al. (1985). Effects of aspartame on diabetic rats and diabetic patients. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 31: 533-540.

Siegler J, Howell K, Vince R, Bray J, Towilson C, Peart D, Mellor D, Atkin S (2012). Aspartame in conjunction with carbohydrate reduces insulin levels during endurance exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 9: 36.

Sorensen LB, Vasilaras TH, Astrup A, Raben A (2014). Sucrose compared with artificial sweeteners: a clinical intervention study of effects on energy intake, appetite, and energy expenditure after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr.* 100: 36-45.

Stegink LD, Filer LJ, Jr., Baker GL (1979). Plasma, erythrocyte and human milk levels of free amino acids in lactating women administered aspartame or lactose. *J Nutr.* 109: 2173-2181.

Steinert RE, Frey F, Topfer A, Drewe J, Beglinger C (2011). Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr.* 105: 1320-1328.

Striegel-Moore RH, Thompson D, Affenito SG, Franko DL, Obarzanek E, Barton BA, Schreiber GB, Daniels SR, Schmidt M, Crawford PB (2006). Correlates of beverage intake in adolescent girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr.* 148: 183-187.

Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, Kuperman Y, Harmelin A, Kolodkin-Gal I, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 514: 181-186.

Sylvetsky AC, Brown RJ, Blau JE, Walter M, Rother KI (2016). Hormonal responses to non-nutritive sweeteners in water and diet soda. *Nutr Metab.* 13: 71.

Sylvetsky AC, Figueroa J, Rother KI, Goran MI, Welsh JA (2019). Trends in Low-Calorie Sweetener Consumption Among Pregnant Women in the United States. *Curr Dev Nutr.* 3: nzz004.

Sylvetsky AC, Gardner AL, Bauman V, Blau JE, Garraffo HM, Walter PJ, Rother KI (2015). Nonnutritive Sweeteners in Breast Milk. *J Toxicol Environ Health A.* 78: 1029-1032.

Taljaard C, Covic NM, van Graan AE, Kruger HS, Smuts CM, Baumgartner J, Kvalsvig JD, Wright HH, van Stuijvenberg ME, Jerling JC (2013). Effects of a multi-micronutrient-fortified beverage, with and without sugar, on growth and cognition in South African schoolchildren: a randomised, double-blind, controlled intervention. *Br J Nutr.* 110: 2271-2284.

Tate DF, Turner-McGrievy G, Lyons E, Stevens J, Erickson K, Polzien K, Diamond M, Wang X, Popkin B (2012). Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 95: 555-563.

Temizkan S, Deyneli O, Yasar M, Arpa M, Gunes M, Yazici D, Sirikci O, Haklar G, Imeryuz N, Yavuz DG (2015). Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 69: 162-166.

Tey SL, Salleh NB, Henry CJ, Forde CG (2017a). Effects of non-nutritive (artificial vs natural) sweeteners on 24-h glucose profiles. *Eur J Clin Nutr.* 71: 1129-1132.

Tey SL, Salleh NB, Henry J, Forde CG (2017b). Effects of aspartame-, monk fruit-, stevia- and sucrose-sweetened beverages on postprandial glucose, insulin and energy intake. *Int J Obes.* 41: 450-457.

Toews I, Lohner S, Kullenberg de Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ (2019). 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.* 364: k4718.

Uranga RM, Keller JN (2019). The Complex Interactions Between Obesity, Metabolism and the Brain. *Front Neurosci.* 13: 513.

Vanselow MS, Pereira MA, Neumark-Sztainer D, Ratz SK (2009). Adolescent beverage habits and changes in weight over time: findings from Project EAT. *Am J Clin Nutr.* 90: 1489-1495.

Wang QP, Browman D, Herzog H, Neely GG (2018). Non-nutritive sweeteners possess a bacteriostatic effect and alter gut microbiota in mice. *PLoS One.* 13: e0199080.

Williams CL, Strobino BA, Brotanek J (2007). Weight control among obese adolescents: a pilot study. *Int J Food Sci Nutr.* 58: 217-230.

Wills JH, Serrone DM, Coulston F (1981). A 7-month study of ingestion of sodium cyclamate by human volunteers. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1: 163-176.

Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC (1994). Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med.* 330: 301-307.

Wu T, Zhao BR, Bound MJ, Checklin HL, Bellon M, Little TJ, Young RL, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK (2012). Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 95: 78-83.

Yarmolinsky DA, Zuker CS, Ryba NJ (2009). Common sense about taste: from mammals to insects. *Cell* 139: 234-244.

Young J, Conway EM, Rother KI, Sylvetsky AC (2019). Low-calorie sweetener use, weight, and metabolic health among children: A mini-review. *Pediatr Obes.* e12521.

Young RL (2018). 54(th) EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes : Berlin, Germany, 1 - 5 October 2018. *Diabetologia* 61: 1-620.

Zhang GH, Chen ML, Liu SS, Zhan YH, Quan Y, Qin YM, Deng SP (2011). Effects of mother's dietary exposure to acesulfame-K in Pregnancy or lactation on the adult offspring's sweet preference. *Chem Senses*. 36: 763-770.

Zheng M, Allman-Farinelli M, Heitmann BL, Toelle B, Marks G, Cowell C, Rangan A (2015). Liquid versus solid energy intake in relation to body composition among Australian children. *J Hum Nutr Diet*. 28 Suppl 2: 70-79.

Zhi C, Huang J, Wang J, Cao H, Bai Y, Guo J, Su Z (2019). Connection between gut microbiome and the development of obesity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 38: 1987-1998.

Zhu Y, Olsen SF, Mendola P, Halldorsson TI, Rawal S, Hinkle SN, Yeung EH, Chavarro JE, Grunnet LG, Granstrom C, Bjerregaard AA, Hu FB, Zhang C (2017). Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy, and offspring growth through 7 years of age: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 46: 1499-1508.

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.