

3.5 Bachelorarbeit: Alexandra Regel

(Ernährungswissenschaften, Studienfachbereich
Ökotrophologie, AuL, Hochschule Osnabrück)

Die Rolle von Süßstoffen in der Ernährung des Menschen

Abstract

Der Konsum von Lebensmitteln und Getränken mit alternativen Süßungsmitteln ist in den letzten Jahrzehnten zunehmend gestiegen. Die Bevorzugung für die Nutzung dieser Alternativen steht im Zusammenhang mit ihren kalorienfreien Eigenschaften und mit zunehmenden gesundheitlichen Bedenken, die mit dem Anstieg des weltweiten Übergewichts verbunden sind. Süßstoffe werden als unbedenklich betrachtet, jedoch ist ihre Wirkung durch den zunehmenden Konsum in manchen Aspekten kontrovers. Mit dem Anstieg des Konsums ist es erforderlich, ihre möglichen positiven und negativen gesundheitlichen Wirkungen zu evaluieren. In der folgenden Übersichtsarbeit wurde die aktuelle Studienlage bezogen auf den Konsum von Süßstoffen und den potenziellen Zusammenhängen mit Veränderungen im Menschen untersucht.

Kenntwörter: Süßstoffe, künstlich, kalorienfrei, Übersichtsarbeit, Wirkungen, Frühgeburten

Einleitung

Immer mehr Lebensmittelhersteller befassen sich damit, innovative Produkte herzustellen die geschmacklich „süß“ schmecken, aber dennoch kalorienarm sind. Um solche Produkte entwickeln zu können, werden Süßstoffe vielseitig eingesetzt. Hierfür werden kalorienarme bzw. kalorienreduzierte Lebensmittelalternativen mit künstlichen Süßstoffen auf dem Lebensmittelmarkt angeboten.

Der Anteil an Menschen mit Übergewicht und Adipositas ist weltweit in den letzten Jahrzehnten gestiegen. Demnach hat sich laut der Weltgesundheitsorganisation das Übergewicht „weltweit seit 1975 beinahe verdreifacht“^c. Die Tendenz ist weiterhin zunehmend steigend². Zum einen werden kaloriendichtere Lebensmittel vermehrt verzehrt und zum anderen sinkt der Energiebedarf durch die verminderte körperliche Aktivität der Menschen¹. Um dahingehend entgegenzuwirken können Süßstoffe genutzt werden.

Diese stellen eine Möglichkeit dar, Lebensmittel geschmacklich zu modifizieren, sodass sie gegenüber kaloriendichteren Lebensmitteln bevorzugt konsumiert werden. Für die Zulassung bestimmter Süßstoffe wurde deren allgemeine Wirkung bereits mehrfach untersucht³, dennoch wird ihre Verwendung in einigen Aspekten weiterhin kritisch diskutiert.

Daher ist es das Ziel dieser Übersichtsarbeit, anhand der aktuellen Studienlage den Zusammenhang zwischen dem Konsum von Süßstoffen und Veränderungen im Menschen zu untersuchen und dadurch festzustellen, welche Rolle Süßstoffe in der Ernährung des Menschen haben.

Was sind Süßstoffe?

Unter Süßstoffen werden Substanzen verstanden, die zu den Süßungsmitteln zählen. Süßstoffe weisen keinen oder einen geringen physikalischen Brennwert auf (0 – 4 kcal/g). Demnach enthalten sie keine oder nur in sehr geringen Mengen Makronährstoffe⁴. Es handelt sich um Substanzen, die überwiegend synthetisch hergestellt werden. Ausnahmen mit natürlichem Ursprung existieren jedoch (z.B. Steviosid, Thaumatin).

Für die Zulassung zum Verzehr müssen sie ein Zulassungsverfahren durchlaufen⁵. In Abbildung 1 ist eine Übersicht zur Differenzierung zu weiteren Süßungsmitteln mit süßender Eigenschaft dargestellt.

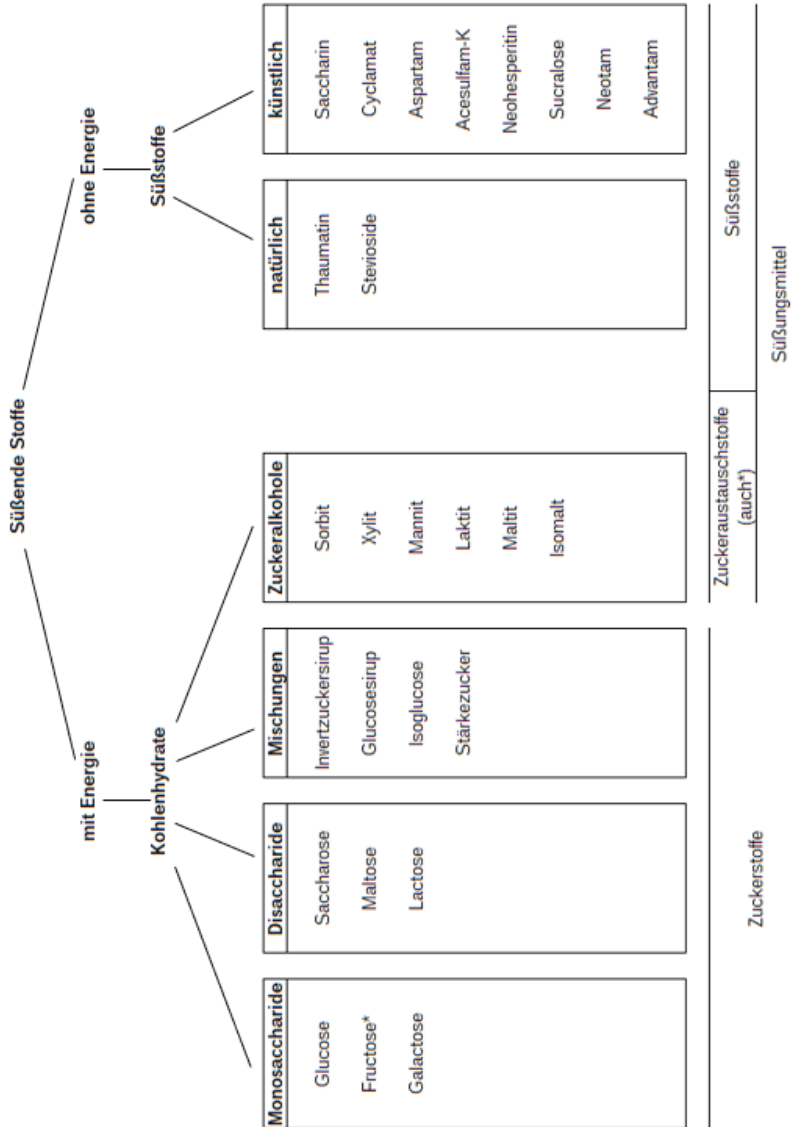


Abbildung 1: Übersicht und Kategorisierung von süßenden Stoffen (eigene Darstellung⁶)

Die Besonderheit an Süßstoffen ist, dass sie im Vergleich zu Zuckerstoffen und Polyolen eine 30- bis 30.000-fach höhere Süßkraft erreichen können. Diese Eigenschaft macht den Nutzen für die Verwendung als Süßungsmittel deutlich. Es bedarf einer geringen Menge zur Verwendung in Lebensmitteln. Dadurch kommen weniger Rohstoffe zum Einsatz als bei der Verwendung von Zucker⁷.

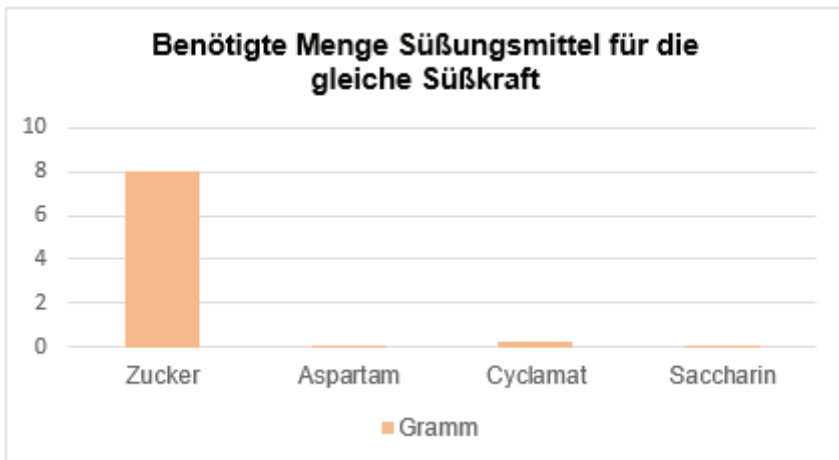


Abbildung 2: Benötigte Menge Süßungsmittel für die gleiche Süßkraft

Tabelle 1: Extrahierte Daten der inkludierten Studien

Autoren/innen, Publikationsjahr	Hintergrund, Ziel	Studientyp	Studienpopulation	Ergebnisse	DOI
Körpergewicht K. A. Higgins et al. (2018)	<ul style="list-style-type: none"> Die Bewertung der Auswirkungen des täglichen Verzehr von Aspartam auf Glykämie für 12 Wochen. Effekte auf Appetit und Körpergewicht waren zweitrangige Ziele. 	Randomisierte kontrollierte Studie Parallel-Arm-Design	n = 100, schlanke Erwachsene	<p>Der Konsum von 0, 350 oder 1050 mg/kg Körpergewicht Aspartam am Tag für 12 Wochen hatte keinen Einfluss auf Insulinausschüttung, Blutglukosekonzentration, Appetit, Körpergewicht oder die Körperzusammensetzung in gesunden schlanken erwachsenen Menschen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Interventionsgruppen konnten einen statistisch signifikanten Gewichtsverlust in den sechs Monaten verzeichnen. Das Ersetzen von kalorienreichen Getränken mit kalorienfreien Getränken resultierte mit einem Gewichtsverlust im Durchschnitt von 2 bis 2,5 %. 	https://doi.org/10.1093/ajcn/0021
D. F. Tate et al. (2012)	Vergleich des Ersetzens von kalorischen Getränken mit kalorienfreien Getränken (Wasser oder Diät Getränke) zur Gewichtsreduktion.	Randomisierte kontrollierte Studie einfachblind, klinische Drei-Arm Studie (6 Monate)	n = 318 (84 % weiblich, 16 % männlich) übergewichtige oder adipöse Erwachsene	<ul style="list-style-type: none"> Die Gruppe mit den kalorienfreien Getränken zeigte einen stärkeren Gewichtsverlust nach Ablauf des ersten Jahres. Die Gruppe mit Wasser hat ein Gewichtsverlust von $2,45 \pm 5,59$ kg gehabt. Die Gruppe mit den kalorienfreien Süßstoffen konnte einen Gewichtsverlust von $6,21 \pm 7,65$ kg verzeichnen ($p < 0,001$). 	https://doi.org/10.3945/ajcn.111.026278
J. C. Peters et al. (2015)	Die Evaluierung der Effekte von Wasserkonsum im Vergleich zu kalorienfreien gesüßten Getränken auf das Körpergewicht in Versuchspersonen innerhalb eines 1-jährigen Abnehmprogrammes.	Randomisierte kontrollierte Studie	n = 303, gewichtstabile Menschen mit Übergewicht und Adipositas Abnehmprogramm für 1 Jahr	<ul style="list-style-type: none"> Das verdickte Ersetzen von zuckerhaltigen Getränken ($\pm 1,82$ kg) mit kalorienfreien Getränken ($\pm 1,47$ kg) konnte die Gewichtszunahme und Akkumulation von Fett in Normalgewichtigen Kindern verringern. 	https://doi.org/10.1002/oby.21327
J. C. De Ruyter et al. (2012)	Untersuchung des Effekts auf die Gewichtszunahme durch verdicktes Ersetzen von zuckerhaltigen Getränken mit kalorienfreien künstlich gesüßten Getränken.	Randomisierte kontrollierte Studie doppelblind, 18 Monate	n = 641, Kinder mit Normalgewicht von 4 bis 12 Jahren (Schulkinder)	<ul style="list-style-type: none"> In RCTs beeinflussten kalorienreduzierte Süßstoffe mäßig, aber signifikant: - Körpergewicht ($-0,80$ kg; 95 % CI: $-1,17$ – $-0,43$) - BMI ($-0,24$ kg/m²; 95 % CI: $-0,41$ – $-0,07$) - Fettmasse ($-1,10$ kg; 95 % CI: $-1,77$ – $-0,44$) - Taillenumfang ($-0,88$ cm; 95 % CI: $-1,29$ – $-0,37$). Innerhalb der PCS stand der Konsum der kalorienreduzierten Süßstoffe nicht im Zusammenhang mit Körpergewicht oder Fettmasse, stand aber signifikant in Zusammenhang mit einem leicht erhöhten BMI. 	https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203094
P. E. Miller, V. Perez (2014)	Systematisches und quantitatives Prüfen von randomisierten kontrollierten Studien sowie von prospektive Kohortenstudien auf eine bestehende Beziehung zwischen kalorienreduzierten Süßstoffen und dem Körpergewicht und der Körperzusammensetzung.	Meta-Analyse (randomisierte kontrollierte Studien und prospektiven Kohortenstudien)	systematische Literatursuche mit 15 RCT und 9 PCS	<ul style="list-style-type: none"> Die Energiezufuhr hat sich nicht signifikant zwischen Mahlzeiten und dem gesamten Tag unterschieden. Visuelle Analogskala für Hunger im Vergleich nach Nahrung waren nach dem Preload mit Stevia im Vergleich zum Wasser geringer. Stevia konnte den Appetit reduzieren und führte nicht zur erhöhten 	https://doi.org/10.3945/ajcn.113.082826
Appetit und Sättigung G. Farnat et al. (2019)	Die Untersuchung der Wirkungen von Stevia auf den postprandialen Blutzuckerspiegel, den Appetit und der Nahrungsaufnahme.	Randomisierte kontrollierte Studie 3-Arm, einfachblind, Cross-Over-Studie	n = 30 20 Frauen, 10 Männer	<ul style="list-style-type: none"> Die Energiezufuhr hat sich nicht signifikant zwischen Mahlzeiten und dem gesamten Tag unterschieden. Visuelle Analogskala für Hunger im Vergleich nach Nahrung waren nach dem Preload mit Stevia im Vergleich zum Wasser geringer. Stevia konnte den Appetit reduzieren und führte nicht zur erhöhten 	https://doi.org/10.3945/ajcn.113.028056

<p>M. Fanimo et al. (2018)</p>	<p>Untersuchung des Einflusses von Getränken mit Süßstoffen im Vergleich zu Wasser auf die Energiezufuhr in gesunden erwachsenen Franzosen.</p>	<p>3 Arm, einfachblind, Cross-Over-Studie</p>	<p>n = 166 (80 Frauen und 86 Männer, die nicht regelmäßig Süßstoffe konsumieren)</p>	<p>• Visuelle Analogskala für Hunger und dem Verlangen nach Nahrung waren nach dem Preload mit Stevia im Vergleich zum Wasser geringer. • Stevia konnte den Appetit reduzieren und führte nicht zur erhöhten Nahrungsaufnahme oder zu einem postprandialen Blutzuckerspiegel. • Die fünfwöchige Gewöhnung an Getränke gesüßt mit Süßstoffen (LCS) führte zu keinen signifikanten Veränderungen von Appetit, Hunger, Sättigung und dem Verlangen nach Nahrung in Woche 9 im Vergleich zur ersten Woche. • In beiden Gewöhnungsgruppen blieb die AUC (Area Under the Curve) bei jedem untersuchten Parameter ähnlich (keine Unterschiede Woche 1 zu 9)</p>	<p>https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.03.007</p>
<p>R. E. Steinert et al. (2011)</p>	<p>Die Untersuchung von Kohlenhydrat-Zuckern (Glucose, Fructose) und künstlichen Süßstoffen (Aspartam, Acesulfam-K, Sucralose) auf ihren Einfluss auf die Ausschüttung von GI Hormonen und Appetit.</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie doppelblind, Cross-Over-Studie</p>	<p>n = 12 6 Frauen, 6 Männer (gesund, Nicht-rauchende)</p>	<p>Bei den künstlichen Süßstoffen kam es zu keinem Einfluss auf die gastrointestinale Hormonausschüttung und nur zu geringen Auswirkungen auf die Entstehung von Appetit.</p>	<p>https://doi.org/10.1017/S000711451000512X</p>
<p>Darmmikrobiom / Darmflora</p>					
<p>Q. P. Wang et al. (2018)</p>	<p>Die Effekte von kalorienarmen künstlichen Süßstoffen auf das Darmmikrobiom untersuchen. Hierfür wurde eine Sequenzierung mithilfe der phylogenetischen Analyse an den Fäzes von erwachsenen Mäusen durchgeführt.</p>	<p>Forschungsbericht, Tierversuch</p>	<p>an Mäusen</p>	<p>Kalorienarme Süßstoffe hatten einen bakterienhemmenden Effekt und die Darmflora in Mäusen verändert.</p>	<p>https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199080</p>
<p>T. Uebanso et al. (2017)</p>	<p>Untersuchung der Wirkung von Süßstoffen auf das Mikrobiom mit Einhaltung der ADI-Werte von max. 15 mg/kg Körpergewicht am Tag.</p>	<p>Forschungsbericht, Tierversuch</p>	<p>an Mäusen Experiment 1: n = 24 Experiment 2: n = 16</p>	<p>• Es konnten keine Unterschiede bei den Metaboliten im Magen-Darm-Trakt nachgewiesen werden. • Der Konsum unter Einhaltung der ADI-Werte von Sucralose und Acesulfam-K hatten wenige Effekte auf das Darmmikrobiom und dem Stoffwechsel in Mäusen.</p>	<p>https://doi.org/10.3390/nu9060560</p>
<p>R. J. Brown et al. (2012)</p>	<p>Die Untersuchung der Effekte von Diätlimonade auf die Darmhormone von jungen Diabetiker*innen.</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie Cross-Over-Studie</p>	<p>n = 44 12- bis 25-Jährige (davon 9 mit Typ 1 Diabetes, 10 mit Typ 2 Diabetes und 25 gesunde)</p>	<p>Diätlimonade erhöhte die GLP-1 Sekretion um 34 % in gesunden Versuchspersonen, um 43 % in Versuchspersonen mit Typ 1 Diabetes und in Typ 2 Diabetiker*innen nicht erhöhte.</p>	<p>https://doi.org/10.2337/140112424</p>
<p>P. Thomson et al. (2019)</p>	<p>Untersuchung des kurzzeitigen Effekts des Sucralose Konsums auf die Glukosehomöostase und das Mikrobiom von gesunden männlichen Probanden.</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie doppelblind</p>	<p>Beginn: n = 34 Ende: n = 30</p>	<p>• Das Körpergewicht blieb in beiden Gruppen konstant • Glycerämische Kontrolle und Insulinresistenz wurden innerhalb der 7 Tage nicht beeinflusst. • Keine wesentlichen Veränderungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms.</p>	<p>https://doi.org/10.1017/S0007114519001570</p>
<p>S. Y. Ahmad et al. (2020)</p>	<p>Untersuchung der Auswirkungen von Sucralose und Aspartam Konsum auf das Mikrobiom.</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p>	<p>Menschen, n = 17</p>	<p>Aspartam und Sucralose zeigten keine messbaren Veränderungen im Mikrobiom oder SCFAs nach 14 Tagen</p>	<p>https://doi.org/10.3390/nu12113408</p>

		doppelblind, klinisch, Cross-Over Studie (12 Wochen)	(10 Frauen, 7 Männer)	innerhalb eines realistischen täglichen Konsums in gesunden Versuchspersonen.	
R. J. Brown, K. I. Rother (2012)	Reviews zur Untersuchung ob kalorienarme Süßstoffe Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und die Hormonsekretion haben.	Review/systematische Übersichtsarbeit	PubMed Suche von 1960 bis 2012	Es wurden widersprüchliche Ergebnisse gefunden.	https://doi.org/10.1210/aj.2012-1475
F. J. Ruiz-Ojeda et al. (2019)	In dem Literaturreview wurde der Einfluss von NNS und LCSs auf das Darmmikrobiom untersucht.	Review/systematische Übersichtsarbeit	Experimentelle und klinische Studien	<ul style="list-style-type: none"> • Es bestehen noch Lücken zur Beweislage bezogen auf die Effekte von kalorienarmen Süßstoffen auf Appetit, dem kurzzeitigen Konsum und dem Risiko für Krebs und Diabetes. • Von den künstlichen Süßstoffen veränderten nur Saccharin und Sucralose die Besiedlung des Darmmikrobioms. 	https://doi.org/10.1093/advances/nmy037
Leber- und Nierenschäden					
I. Finamor et al. (2017)	Untersuchung der Wirkung von Aspartam auf den Glutathionspiegel und Transsulfurierungstoffwechsel in den Lebern von Mäusen.	Forschungsbericht, Tierversuch	n = 18 männliche Schweizer Mäuse	<ul style="list-style-type: none"> • Die Zufuhr von Aspartam hat einen ausgeprägten Abbau von Glutathion (GSH) in der Leber verursacht. • Zusätzlich wurde die Blockade an zwei Stellen des Transsulfurierungstoffwechsels ausgelöst. An Cystathionin-γ-Lyase und Methionin-Adenosyltransferase. • Die Gabe von Aspartam erhöhte Leberzellschädigungen, löste Leukozyten Infiltration aus und erhöhte sinusoidale Durchmesser in verschiedenen Bereichen der Leber. 	https://doi.org/10.1016/j.edox.2017.01.019
M. El-Sayed Alkafafy et al. (2015)	Betrachtung der biochemischen, molekularen und histologischen Veränderungen an der Leber von Wistar-Albino-Ratten nach achtnwöchiger Behandlung mit Saccharin und Aspartam.	Forschungsbericht, Tierversuch	n = 25 männliche Wistar-Albino-Ratten	<ul style="list-style-type: none"> • Die Versuchsgruppen mit Aspartam und Saccharin zeigten eine signifikante Reduzierung des Körpergewichts, erhöhte Enzymwerte, verminderte Antioxidationswerte und histologische Veränderungen. • Darüber hinaus zeigte sich eine Überexpression von Onkogen (h-Ras) und eine Runterregulation des Tumorsuppressorgens (P27) in allen Versuchsgruppen mit den künstlichen Süßstoffen. 	https://doi.org/10.1177/0394632015586134
Ramos-Tovar et al. (2018)	Untersuchung von Stevia rebaudiana auf die mögliche Vorbeugung von akuten und chronischen Leberschäden.	Forschungsbericht, Tierversuch	Experiment 1: n = 32	<ul style="list-style-type: none"> • Stevia konnte die Serum Marker ALT, AP, γ-GTP und Bilirubin erhalten, so wie auch die normale Struktur der Leberparenchym. • Ebenfalls konnte Stevia signifikant die Entzündungen reduzieren und trug zu einer Leberfunktion bei, die die Speicherung von Energie in Form von Glykogen ermöglicht. 	https://doi.org/10.1155/2018/3823426
V. Campos et al. (2015)	Untersuchung, ob das Ersetzen von zucker gesüßten Getränken mit Süßstoffen gesüßten Getränken in Übergewichtigen die intrahepatische-Fett-Konzentration (IHCL) senken kann.	Randomisierte kontrollierte Studie	Experiment 2: n = 32 n = 27 Menschen mit Übergewicht oder Adipositas	Durch das Ersetzen von zucker gesüßten Getränken mit Süßstoffen gesüßten Getränken konnte innerhalb von 12 Wochen das intrahepatische Fett reduziert werden.	https://doi.org/10.1002/oby.21310
O. H. Azeez et al. (2019)	In dieser Studie wurden die Auswirkungen von chronischem Saccharin Konsum auf relevant physiologische und biochemische Marker in Ratten untersucht.	Forschungsbericht, Tierversuch	n = 60 männliche Wistar Ratten	<ul style="list-style-type: none"> • Die Verabreichung von Saccharin korrelierte mit einer Verschlechterung der Nieren- und Lebertfunktionen. • Hyperglykämische und Nebenwirkungen wie bei Übergewicht konnten beobachtet werden. • Außerdem war der Oxidative Status der Leber erhöht, sowie auch die Belastung erhöhter oxidativer Stress durch erhöhte 	https://doi.org/10.3390/medicina55100681

M. R. Ardalan et al. (2017)	In diesem Artikel wurden die Ergebnisse von einigen relevanten Studien bezogen auf den nephrotoxischen Effekt von Aspartam betrachtet.	Review / Systematische Übersichtsarbeit	Experimentelle Studien, Betrachtung von Tier-versuchen	Level von Isoprostane, Harnsäure, 8-OHdG und der Aktivität von Katalase. <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhang mit Nierenversagen besteht. • Die orale Einnahme von 0,25 g/L Aspartam für 60 Tage erhöhte signifikant Blut-Harnstoff-Stickstoff, Serumkreatinin und den Kaliumspiegel in männlichen Ratten. • Eine weitere Studie an weiblichen Ratten konnte ähnliche Wirkungen beobachten. 	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29038387/
Fruchtbarkeit, Frühgeburten und Schwangerschaft.					
M. I. Goran et al. (2016)	Das Zusammenhängen der verfügbaren Beweislage bezogen auf die Konsequenzen, die der Konsum von Zucker und deren Alternativen während der Schwangerschaft hat, sowie die Wirkungen auf den Nachwuchs	Review	-	Der Konsum von Zucker und alternativen Süßstoffen vor der Empfängnis und während der Schwangerschaft kann negative Einflüsse auf die Gesundheit des Nachwuchses haben.	https://doi.org/10.1017/S002966571800263X
L. Englund-Ogge et al. (2012)	Die Untersuchung des Konsums von zuckerhaltigen Getränken und süßstoffhaltigen Getränken bei Schwangeren und dem Zusammenhang des Risikos für Frühgeburten.	Prospektive Kohorten Studie	n = 60.761 schwangere Frauen (Mutter-Kind Studie)	<ul style="list-style-type: none"> • Eine hohe Einnahme von Getränken mit künstlichen Süßstoffen steht im Zusammenhang mit Frühgeburten (Konsum von mehr als einer Portion am Tag: 1,11 (95 % CI: 1,00; 1,24). • Das Trinken von mehr als einer Portion von zuckerhaltigen Getränken am Tag steht im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko von Frühgeburten 1,25 (95 % CI: 1,08; 1,45). 	https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031567
T. I. Halidorsson et al. (2010)	Die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen dem Konsum von mit Zucker gesüßten und künstlich gesüßtem Getränken vor der Geburt.	Prospektive Kohorten Analyse	n = 99.334 schwangere Frauen	Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem Konsum von künstlich gesüßten kohlenwasserhaltigen und nicht-kohlenwasserhaltigen Erfrischungsgetränken, und einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt beobachtet werden (P für Trend: $le 0.001$, beide Variablen).	https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28968
A. S. Setti et al. (2018)	Untersuchung von möglichen Zusammenhängen zwischen dem täglichen Konsum von Erfrischungsgetränken und Kaffee gesüßt mit Zucker, oder künstlichen Süßstoffen und der Eizellenqualität und Wirkungen auf ICSI Behandlungen.	Retrospektive Querschnittstudie	5548 Eizellen von n = 524 Patientinnen	Die Regressionsanalyse zeigte, dass der Konsum von mehr oder gleich drei Portionen von regulär gesüßten Erfrischungsgetränken oder jegliche Menge von "Diät"-Erfrischungsgetränken im Zusammenhang mit Eizellen-Dysmorphismus, verminderter Embryo Qualität am zweiten und dritten Tag der Kultur und ein milder Effekt von Blastozysten Bildung, Einnistung und der Schwangerschaftsrate besteht.	https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.11.004
S. D. Agüero et al. (2018)	Das Ziel dieses Reviews war den aktuellen Stand des Konsums von kalorienfreien Süßstoffen in Kindern, sowie auch deren gesundheitlichen Vorteile und Nachteile aufzuzeigen.	Review		Der Konsum von Zucker und alternativen Süßstoffen vor der Empfängnis und während der Schwangerschaft hat möglicherweise negative Einflüsse auf die Gesundheit des Nachwuchses .	https://doi.org/10.1155/2018/4806534
Kanzerogenität					
Mi. R. Weirauch, V. Diehl (2004)	Betrachtung der aktuellen Datenlage zu künstlichen Süßstoffen und deren mögliche gesundheitliche Risiken.	Review / Systematische Übersichtsarbeit	Relevante präklinische, klinische, epidemiologische Studien	<ul style="list-style-type: none"> • Saccharin verursachte in Ratten Blasenkrebs bei hoher Dosierung. • Starker Konsum von künstlichen Süßstoffen (> 1690 mg am Tag) führt bei Menschen zu einem 1,3-fachen Risiko für Blasenkrebs. • Es gibt keine Belege dafür, dass bei dem künstliche Süßstoff Aspartam ein karzinogenes Risiko besteht. 	https://doi.org/10.1093/annonc/mdh256

I. Toes et al. (2019)	Untersuchung des Zusammenhangs von nicht-Zucker-Süßstoffen und den gesundheitlichen Auswirkungen in gesunden oder übergewichtigen Erwachsenen und Kindern.	Systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse über RCTs, nicht-RCTs und Beobachtungsstudien	RCTs, nicht-RCTs und Beobachtungsstudien	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko bei der Gruppe, die den Süßstoffen ausgesetzt war, ähnlich mit denen die nicht Süßstoffen ausgesetzt waren. Die Odds Ratio betrug 1,03; 95% Konfidenzintervall 0,84 bis 1,25; 8 Studien, n = 4509; sehr geringe Beweislast. • Die Odds Ratios für andere Arten von Krebs wie in einigen Beobachtungsstudien beschrieben keinen Unterschied für das Risiko von verschiedenen Krebsarten, außer für Eierstockkrebs (0,61; 0,38 bis 0,98; eine Fall-Kontroll-Studie, n = 459) und Panikreiskrebs (0,19; 0,08 bis 0,46; eine Fall-Kontroll-Studie; n = 978). Die Beweisstärke für das Risiko für verschiedene Krebsarten wird als sehr gering eingeschätzt 	https://doi.org/10.1136/bmj.k4718
W. M. Bernardo et al. (2016)	Untersuchung der nachteiligen Wirkungen durch den Konsum von künstlichen Süßstoffen.	Review / Systematische Übersichtsarbeit	14 Studien wurden inkludiert	<ul style="list-style-type: none"> • Der tägliche Konsum von künstlich gesüßten Erfrischungsgetränken kann bei schwangeren Frauen das Risiko für Frühgeburten erhöhen. • Der Konsum von künstlich gesüßten Getränken bei schwangeren Frauen könnte im Zusammenhang mit einer Asthma Diagnose bei Kindern bis zum siebten Lebensjahr stehen. • Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Aspartam während der Schwangerschaft, des Stillens und Gehirntumoren in der Kindheit oder als Erwachsene. • Es besteht kein Zusammenhang zwischen Aspartam Konsum und dem Risiko für Leukämie. • Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Zucker oder anderen Süßungsmitteln, besonders Aspartam, und der Entwicklung von Krebs im Verdauungs- und Reproduktionssystem. • Der Konsum von künstlichen Süßstoffen stellt nicht im Zusammenhang mit der Entwicklung von Nieren- oder Blasenkrebs bei Menschen. • Der Zusammenhang zwischen dem Konsum von künstlich gesüßten Getränken und Typ 2 Diabetes ist unklar. • Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Glycemat und Unfruchtbarkeit bei Männern. 	https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.02.120
L. Haighton et al. (2019)	Die Bewertung von epidemiologischen Studien an Aspartam mit Berücksichtigung von Qualitätsbewertungs-kriterien.	Review / Systematische Übersichtsarbeit	Zwei Fallstudien und fünf prospektive Studien waren von angemessener Qualität	<ul style="list-style-type: none"> • Die These, dass Aspartam Karzinogen wirkt, wird nicht von Studien mit der höchsten epidemiologischen Qualität unterstützt. • Innerhalb dieses Reviews wird geschlossen, dass der Konsum von niedrigkalorischen oder nichtkalorischen Getränken, u.a. gesüßt mit Aspartam, kein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Krebs in Menschen besteht. 	https://doi.org/10.1016/j.jryph.2019.01.033
Mutagenität und Genotoxizität					
A. Orlaave et al. (2019)	Prüfung der potenziellen Mutagenität und Genotoxizität von Aspartam.	Review In-vitro + Experiment	Bakterien Stämme, n = 12 Mäuse	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Veränderungen im Körpergewicht. • Keine statistisch signifikanten Veränderungen in der Anzahl von MINPCE/2000 PCE, dem Anteil von MINPCE, der Anzahl von PCE/1000 Erythrozyten oder der Verteilung von PCA in allen mit 	https://doi.org/10.1016/j.jryph.2018.01.023

<p>D. Harpaz et al. (2018)</p>	<p>Messung der Toxizität von verschiedenen künstlichen Süßstoffen durch Verwendung von Bakterien mit der Fähigkeit der Biolumineszenz.</p>	<p>in-vitro</p>	<p>Bakterien Stämme</p>	<p>Aspartam behandelten Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe 24 und 48 Stunden nach Gabe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sucralose und Neotam haben biolumineszierende Wirkungen auf die Bioreporter Bakterien gehemmt. • Neotam reduzierte Licht Rückmeldung in dem DPD2544 Stamm, Sucralose hemmte die Lichtrückmeldung in allen Stämmen. • Sucralose hatte einen hemmenden Effekt auf bakterielles Wachstum. 	<p>https://doi.org/10.3390/molecules23102454</p>
<p>Karies</p>					
<p>S. Lehner et al. (2017)</p>	<p>Das Hauptziel dieses Scoping Reviews war die Beweislage über die möglichen gesundheitlichen Auswirkungen, die in Zusammenhang mit dem regelmäßigen Konsum von kalorienfreien Süßstoffen stehen zu untersuchen.</p>	<p>Scoping Review</p>	<p>Untersuchung bezogen auf Zahngesundheit und Kariogenität.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 RCTs • 2 Nichts-RCTs 	<p>Zwei Studien haben keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe gefunden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle anderen Studien fanden einen geringeren säure-bildenden oralen pH-Wert nach der Intervention als Vergleichsgruppen mit Zucker. 	<p>https://doi.org/10.1186/s12937-017-0278-x</p>

Süßstoffe und der Zusammenhang mit Veränderungen des Körpergewichts

Der überwiegende Teil der betrachteten Studien, die den Zusammenhang von Süßstoffen und Veränderungen des Körpergewichts untersuchten, kam zu ähnlichen Ergebnissen. Die Interventionsgruppen, die Süßstoffe konsumierten, hatten eher die Tendenz einen Gewichtsverlust zu verzeichnen als die Kontrollgruppen^{8, 9, 10}. Jedoch ist zu berücksichtigen unter welchen Gegebenheiten die Studien durchgeführt wurden. Auch wenn es sich um randomisierte, kontrollierte Studien handelt, werden bei Studien zum Körpergewicht übergewichtige oder adipöse Menschen als Versuchspersonen^{8, 9} herangezogen. Bei den Studien, die als Ergebnis einen Gewichtsverlust hatten, sind Faktoren wie das Übergewicht, das Ersetzen von kalorischen Getränken mit kalorienfreien Getränken und allgemeine Veränderungen in der Ernährungsweise zu berücksichtigen. In einer inkludierten Studie befanden sich die Teilnehmenden in einem Abnehmprogramm⁹.

Dies suggeriert schon das Ziel einer Gewichtsabnahme und dahingehende Maßnahmen, die dies unterstützen. In einer Untersuchung wurden die möglichen Effekte durch den Konsum von Aspartam für 12 Wochen an normalgewichtigen Erwachsenen durchgeführt¹¹. Der Konsum hatte keine aussagekräftigen Auswirkungen auf das Körpergewicht, Appetit oder Glykämie. Die Effekte auf das Körpergewicht und den Appetit waren zweitrangige Ziele und die Stichprobe mit 100 Personen war klein. Eine weitere randomisierte, doppelblind Studie an Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren untersuchte den Effekt auf die Gewichtszunahme durch das verblindete Ersetzen von zuckerhaltigen Getränken mit kalorienfreien künstlich gesüßten Getränken¹⁰. Der verblindete Austausch von zuckerhaltigen mit kalorienfreien Getränken konnte die Gewichtszunahme und Akkumulation von Fett bei normalgewichtigen Kindern reduzieren.

Die Datenlage bezüglich des Zusammenhangs von Süßstoffen und dem Körpergewicht ist dementsprechend nicht eindeutig. Die Gegebenheiten und Rahmenbedingungen, unter denen die Studien durchgeführt wurden, sind von Relevanz. Für eine Gewichtsabnahme ist ein Kaloriendefizit erforderlich¹², für eine Gewichtszunahme ein Kalorienüberschuss.

Werden durch Speisen und Getränke mit Süßstoffen Kalorien eingespart und dadurch kalorienreiche Speisen und Mahlzeiten vermieden, dann können Süßstoffe unterstützend bei einer geringeren Energieaufnahme sein und somit zur Gewichtsabnahme führen. Dementsprechend steht der Konsum von Süßstoffen nicht im direkten Zusammenhang mit einer Gewichtszunahme oder -abnahme, sondern hängt von weiteren Faktoren ab.

Süßstoffe und der Zusammenhang mit der Entstehung von Appetit und Sättigung

Durch die geringen oder kaum vorhandenen Kalorien wird Süßstoffen unterstellt, dass sie kein Sättigungsgefühl verursachen. Bei den Ergebnissen in den Studien, bezogen auf Veränderungen von Appetit und Sättigung, kam es zu keinem Zusammenhang zwischen dem Konsum von Süßstoffen und der Ausschüttung von gastrointestinalen Hormonen oder der Entstehung von Appetit. Die Korrelationen zwischen Appetit und der Menge, die tatsächlich über die Nahrung aufgenommen wurde, war gering. Insgesamt konnte in den drei untersuchten RCTs¹³ kein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Süßstoffen und der Entstehung von Appetit oder Sättigung beobachtet werden.

Süßstoffe und der Zusammenhang mit Veränderungen im Darmmikrobiom

Bei der Betrachtung der Studienlage in Bezug auf das Darmmikrobiom kam es zu widersprüchlichen Ergebnissen. In inkludierten Tierversuchen kam es zu Veränderungen der Bakterienstämme nach dem Konsum von Süßstoffen. In den inkludierten Studien an Menschen konnten keine wesentlichen Veränderungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms beobachtet werden^{14, 15}. In den Analysen der inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten^{16, 17} kamen beide Forschergruppen zu widersprüchlichen Ergebnissen und zu der Schlussfolgerung einer lückenhaften Beweislage.

Ein wesentlicher Unterschied von Studien an Tieren und Menschen ist, dass bei Versuchen an Tieren meist hohe Dosierungen über dem

ADI-Wert¹⁸ verwendet werden. Darüber hinaus werden die Süßstoffe pur gegeben und nicht in Form von Nahrungsmitteln oder Getränken wie in Studien an Menschen. Bei Menschen wird überwiegend der ADI-Wert eingehalten und die Süßstoffe als Gemisch mit anderen Stoffen in Nahrungsmitteln oder in Getränken aufgenommen. Außerdem können noch weitere Faktoren eine Rolle spielen, bspw. kann sich die Aufnahme, Verarbeitung und Ausscheidung von bestimmten Stoffen durch körperliche und metabolische Konstitutionen von Menschen und Tieren unterscheiden.

Die Effekte von Süßstoffen auf das Darmmikrobiom sind noch nicht vollständig geklärt. Ob die bisher beobachteten Veränderungen in den Mikrobiom-Bakterienstämmen positiv oder negativ für den Menschen sind, kann derzeit nicht beurteilt werden. Die Zusammensetzung und Funktion der Darmflora können sich durch Veränderungen in der Ernährungsweise anpassen. Bereits eine Änderung der Ernährungsform kann Auswirkungen auf die Besiedlung der Bakterien im Darmmikrobiom haben¹⁹.

Süßstoffe und der Zusammenhang mit Leber- und Nierenschäden

Die inkludierten wissenschaftlichen Publikationen, die die Zusammenhänge von Süßstoffen und Veränderungen in der Leber und den Nieren untersuchten, beinhalten vier Tierversuche, ein Review über Tierversuche und ein RCT. Alle vier inkludierten Tierversuche führten zu Verschlechterungen in Leber oder Niere nach Gabe von Süßstoffen. Zu berücksichtigen ist, dass in den Tierversuchen hohe bis sehr hohe Mengen an Süßstoffen gegeben wurden, die nicht den Konsum von Menschen unter natürlichen Bedingungen widerspiegeln. In einer Studie erhielten die Mäuse 80 mg/kg Körpergewicht Aspartam am Tag²⁰. Es kam zum Abbau von Metaboliten in der Leber.

Außerdem führte die Gabe von Aspartam zu erhöhten Leberzellschädigungen, löste Leukozyten Infiltration aus und erhöhte den Durchmesser in verschiedenen Bereichen der Leber. Die Forschenden kamen zu der Schlussfolgerung, dass die Zufuhr von Aspartam einen ausgeprägten Abbau von Glutathion (GSH) in der Leber verursacht.

In einer weiteren Studie erhielten Ratten 250 mg/kg und 1000 mg/kg Aspartam sowie 25 mg/kg und 100 mg/kg Körpergewicht Saccharin täglich für acht Wochen²¹. Die Versuchsgruppen zeigten eine signifikante Reduzierung des Körpergewichts, erhöhte Enzymwerte, verminderte Antioxidationswerte und histologische Veränderungen, welche auf einen hepatotoxischen Effekt hinweisen. Des Weiteren kam es zu einer Überexpression von Onkogen (h-Ras) und der Runter-regulation des Tumorsuppressorgans (P27).

In den erwähnten Studien erhielten die Mäuse die doppelte Menge²⁰ von dem eigentlichen ADI-Wert für Aspartam (40 mg/kg Körpergewicht) und in der anderen Studie erhielten die Versuchstiere bei Aspartam mehr als das 6- bis 25-fache und bei Saccharin mehr als das 5- bis 20-fache des ADI-Wertes²¹. Auch ein Review kam zu dem Ergebnis, dass die bisherigen zur Verfügung stehenden Daten auf einen nephrotoxischen Effekt hindeuten²². In dieser Übersichtsarbeit wurden hauptsächlich Tierversuche berücksichtigt, da die aktuelle Datenlage kaum Humanstudien im Bereich der Leber- und Nierenuntersuchungen aufweist.

Eine Humanstudie (RCT) untersuchte das Ersetzen von zuckergesüßten Getränken mit Süßstoff gesüßten Getränken an Übergewichtigen und dem Zusammenhang der Konzentration von intrahepatischem Fett²³. Das intrahepatische Fett konnte nach 12 Wochen reduziert werden. Der Konsum der Testpersonen lag innerhalb des ADI-Wertes. Negative Zusammenhänge wurden nicht beobachtet. Die Ergebnisse aus den Tierversuchen zeigen eine Dosisabhängigkeit. Aus anderen Studien und Erhebungen an Menschen kann entnommen werden, dass der Verzehr von Süßstoffen unter gewöhnlichen Bedingungen unter dem ADI-Wert^{24, 25}. Somit stellt sich die Übertragbarkeit dieser Untersuchungen auf den Menschen in Frage.

Außerdem gilt für jeden Stoff, der in übermäßig hohen Mengen oder Konzentrationen aufgenommen wird, dass ab einer bestimmten Menge es zu Schäden oder Nebenwirkungen kommen kann wie bspw. bei einer Wasservergiftung.

Süßstoffe und der Zusammenhang mit Veränderungen der Fruchtbarkeit und Schwangerschaft und der Entstehung von Frühgeburten

Die Ergebnisse der inkludierten Studien in dieser Übersichtsarbeit haben gezeigt, dass der Konsum von kalorienfreien Süßstoffen einen signifikanten Einfluss auf die Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und dem Risiko für die Entstehung von Frühgeburten hat. Zu berücksichtigen ist, dass bei den inkludierten prospektiven Kohorten Studien Verzerrungen durch das Ausscheiden von Testpersonen möglich ist. Die Verzerrungen müssen entweder vermieden oder akzeptiert werden. Außerdem sind Verzehrshäufigkeitserhebungen anfällig für Fehleinschätzungen, da sie von den Befragten geschätzt und nicht gemessen und von den Forschenden kontrolliert werden. Bei den Angaben können Lebensmittel vergessen werden und das kann die Studienergebnisse verfälschen. Für exakte Werte müssten die genauen Mengen gemessen und kontrolliert werden. Dies würde allerdings auch die Durchführung erschweren und ist oft nicht auf den Alltag übertragbar. Außerdem ist der Aufwand der Kontrolle ob die Angaben genau sind bei großen Kohorten sehr groß.

Süßstoffe und der Zusammenhang mit Kanzerogenität

Für die Analyse des Zusammenhangs von künstlichen Süßstoffen und einer kanzerogenen Wirkung wurden drei systematische Übersichtsarbeiten^{26, 27, 28} und eine Meta-Analyse²⁹ herangezogen. Alle der inkludierten Reviews kamen zu dem Ergebnis, dass künstliche Süßstoffe nicht karzinogen wirken. Auch steht der Konsum von künstlichen Süßstoffen nicht im Zusammenhang mit der Entwicklung von Nieren- oder Blasenkrebs bei Menschen. Studien mit der höchsten epidemiologischen Qualität können diese These nicht unterstützen.

Süßstoffe und der Zusammenhang mit Mutagenität und Genotoxizität

In zwei Studien wurde unter anderem in vitro der Zusammenhang von künstlichen Süßstoffen und der potenziellen Mutagenität und Genotoxizität an verschiedenen Bakterienstämmen des Darmes untersucht^{30,31}. Insgesamt konnte festgestellt werden, dass Aspartam nicht mutagen oder genotoxisch wirkt.

Sucralose und Neotam hatten eine hemmende Wirkung auf biolumineszierende Bakterien und Sucralose hatte einen hemmenden Effekt auf bakterielles Wachstum.

Süßstoffe und der Zusammenhang mit Karies

Der überwiegende Teil der betrachteten Studien in einem Scopings Review fand heraus, dass die Versuchspersonen mit dem Konsum von Süßstoffen einen geringeren säurebildenden oralen pH-Wert nach der Intervention als die Kontrollgruppen mit Zucker hatten³². Es handelte sich um 14 RCTs und 2 nicht-RCTs die in dieses Review eingeflossen sind. Zwei Studien hatten keine Unterschiede beobachtet. Somit besteht ein Zusammenhang mit einem selteneren Vorkommen von Karies bei Substitution von zuckerhaltigen Lebensmitteln mit Lebensmitteln mit Süßstoffen.

Diese Übersichtarbeit schafft einen zusammenfassenden Überblick über die aktuelle Studienlage zu möglichen Zusammenhängen des Konsums von künstlichen Süßstoffen, deren Wirkungsweise und möglichen Veränderungen in den Konsumierenden. Die Auswertung der Studien hat gezeigt, dass widersprüchliche Ergebnisse bei der Betrachtung des Süßstoffkonsums und den Veränderungen im Körpergewicht bestehen. Die Tendenz der Ergebnisse ging zu einem Gewichtsverlust, allerdings stehen diese Resultate in starker Verbindung mit dem Studiendesign.

Es konnte kein Zusammenhang auf Veränderungen von Appetit, Sättigung oder dem Verlangen nach Nahrung beobachtet werden. Bei der Betrachtung des Darmmikrobioms wurden widersprüchliche Ergebnisse gefunden. In diesem Bereich sind nicht genügend Daten verfügbar. Die Datenlage zur Betrachtung von Nieren- und Leberschäden liefert überwiegend Daten zu Tierversuchen. In diesen Tierversuchen wurden schädigende Wirkungen beobachtet. An Menschen wurden in diesem Bereich kaum Studien durchgeführt und dementsprechend ist die Beweislage nicht ausreichend. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Konsum von Süßstoffen und dem Risiko für Frühgeburten, wurden bei allen inkludierten Studien Zusammenhänge gefunden.

Darüber hinaus stehen Süßstoffe im Zusammenhang mit Einflüssen auf die Gesundheit des Nachwuchses. Abschließend konnte kein Zusammenhang auf die karzinogene Wirkung von Süßstoffen in Menschen gefunden werden. Die Beweislage bezüglich der gesundheitlichen Wirkung durch den Konsum von Süßstoffen ist immer noch widersprüchlich. Einige Studien konnten keine Unterschiede zwischen Gruppen mit und ohne Süßstoffkonsum finden. Die meisten Studien hatten wenige Testpersonen und die Durchführungsdauer war kurz.

Diese Übersichtarbeit identifiziert die Notwendigkeit für weitere zukünftige Forschungen auf die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Süßstoffen und dadurch entstehende mögliche Veränderungen in Menschen. Besonders für die Zukunft, wenn der Konsum weiterhin ansteigt. Hierfür wären Studien, die sich im Bereich des ADI-Wertes oder höher bewegen eine Möglichkeit. Zusätzlich sollten zukünftige Untersuchungen eine angemessene Interventionsdauer haben, um die Langzeit Risiken oder Vorteile von dem Konsum von Süßstoffen zu ermitteln. Wünschenswert wären in der Zukunft vermehrt randomisierte, kontrollierte Längsschnittstudien mit größeren Stichproben und langem Follow-Up in den Bereichen, in denen bisher überwiegend nur Tierversuche (Nieren, Leber, Mikrobiom) durchgeführt wurden.

Literatur

- [1] WHO: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Zugriff am 27.07.2021)
- [2] Finucane M. M. et al. "National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants." *Lancet* (London, England) vol. 377,9765 (2011): 557-67. doi:10.1016/S0140-6736(10)62037-5
- [3] Sharma, A. et al. "Artificial sweeteners as a sugar substitute: Are they really safe?." *Indian journal of pharmacology* vol. 48,3 (2016): 237-40. doi:10.4103/0253-7613.182888
- [4] Ernährung bei Übergewicht und metabolischem Syndrom – Ratgeber für Ernährungsberatung Diätetik und Ernährungsmedizin, E. Holm, B. Herberger, 2013
- [5] Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 über Lebensmittelzusatzstoffe vom 16. Dezember 2008. ABl. EG L 354 S. 16.
- [6] Handbuch Süßungsmittel, Sensorik und Ergebnisse zu sensorischen Eigenschaften von Zucker und anderen Süßungsmitteln, K. Paulus, T. Seidel, 2007
- [7] Chemische Kreisläufe in der Natur, V. Hopp, 2018
- [8] Tate, D. F. et al. "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." *The American journal of clinical nutrition* vol. 95,3 (2012): 555-63. doi:10.3945/ajcn.111.026278
- [9] Peters, J. C. et al. "The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial." *Obesity (Silver Spring, Md.)* vol. 24,2 (2016): 297-304. doi:10.1002/oby.21327
- [10] De Ruyter, J. C. et al. "A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children." *The New England journal of medicine* vol. 367,15 (2012): 1397-406. doi:10.1056/NEJMoa1203034
- [11] Higgins, K. A. et al. "Aspartame Consumption for 12 Weeks Does Not Affect Glycemia, Appetite, or Body Weight of Healthy, Lean Adults in a Randomized Controlled Trial." *The Journal of nutrition* vol. 148,4 (2018): 650-657. doi:10.1093/jn/nxy021
- [12] Strasser, B. et al. "Fat loss depends on energy deficit only, independently of the method for weight loss." *Annals of nutrition & metabolism* vol. 51,5 (2007): 428-32. doi:10.1159/000111162
- [13] RCT: Randomized controlled Trial = randomisierte kontrollierte Studie
- [14] Thomson, P. et al. "Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults." *The British journal of nutrition* vol. 122,8 (2019): 856-862. doi:10.1017/S0007114519001570
- [15] Ahmad, S. Y. et al. "The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial." *Nutrients* vol. 12,11 3408. 6 Nov. 2020, doi:10.3390/nu12113408
- [16] Brown, R. J, and K. I. Rother. "Non-nutritive sweeteners and their role in the gastrointestinal tract." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 97,8 (2012): 2597-605. doi:10.1210/jc.2012-1475
- [17] Ruiz-Ojeda, F. J. et al. "Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials." *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* vol. 10,suppl_1 (2019): S31-S48. doi:10.1093/advances/nmy037
- [18] ADI (Acceptable Daily Intake): <https://www.efsa.europa.eu/de/glossary/adi> (Zugriff am 04.08.2021)
- [19] Singh, R. K. et al. "Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health." *Journal of Translational Medicine* vol. 15 (2017): 73. doi:10.1186/s12967-017-1175-y
- [20] Finamor, I. et al. "Chronic aspartame intake causes changes in the trans-sulphuration pathway, glutathione depletion and liver damage in mice." *Redox biology* vol. 11 (2017): 701-707. doi:10.1016/j.redox.2017.01.019
- [21] Alkafafy, M. E. et al. "Impact of aspartame and saccharin on the rat liver: Biochemical, molecular, and histological approach." *International journal of immunopathology and pharmacology* vol. 28,2 (2015): 247-55. doi:10.1177/0394632015586134
- [22] Ardalan, M. R. et al. "Nephrotoxic Effect of Aspartame as an Artificial Sweetener: a Brief Review." *Iranian journal of kidney diseases* vol. 11,5 (2017): 339-343.
- [23] Campos, V. et al. "Sugar- and artificially sweetened beverages and intrahepatic fat:

A randomized controlled trial." *Obesity* (Silver Spring, Md.) vol. 23,12 (2015): 2335-9. doi:10.1002/oby.21310

[24] ANSES: OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the assessment of the nutritional benefits and risks related to intense sweeteners. <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2011sa0161RaEN.pdf> (Zugriff am 02.08.2021).

[25] Bär, A. und C. Biermann. "Intake of intense sweeteners in Germany (Süßstoffverzehr in Deutschland)." *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft* 31 (2009), 25-39. doi: 10.1007/BF01612550

[26] Weihsrauch, M. R. und V. Diehl. "Artificial sweeteners--do they bear a carcinogenic risk?." *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 15,10 (2004): 1460-5. doi:10.1093/annonc/mdh256

[27] Haighton, L. et al. "Evaluation of aspartame cancer epidemiology studies based on quality appraisal criteria." *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP* vol. 103 (2019): 352-362. doi:10.1016/j.yrtph.2019.01.033

[28] Bernardo, W. M. et al. "Adverse effects of the consumption of artificial sweeteners - systematic review." *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992) vol. 62,2 (2016): 120-2. doi:10.1590/1806-9282.62.02.120

[29] Toews, I. et al. "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 (Clinical research ed.)* vol. 364 k4718. 2 Jan. 2019, doi:10.1136/bmj.k4718

[30] Otabe A. et al. "Mutagenicity and genotoxicity studies of aspartame." *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP* vol. 103 (2019): 345-351. doi:10.1016/j.yrtph.2018.01.023

[31] Harpaz, D. et al. "Measuring Artificial Sweeteners Toxicity Using a Bioluminescent Bacterial Panel." *Molecules* (Basel, Switzerland) vol. 23,10 2454. 25 Sep. 2018, doi:10.3390/molecules23102454

[32] Lohner, S. et al. "Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape." *Nutrition journal* vol. 16,1 55. 8 Sep. 2017, doi:10.1186/s12937-017-0278-x

Diese Arbeit wurde betreut von Prof. Dr. Shoma Berkemeyer.