

# Süßungsmittel und Metabolisches Syndrom

Berthold Gaßmann, Nuthetal

Unter dem Metabolischen Syndrom wird eine Bündelung von Risikofaktoren verstanden, die zur vorzeitigen Arteriosklerose führt. Dazu gehört außer einer viszeralen Adipositas vorzugsweise eine Dyslipidämie oder Dyslipoproteinämie, eine Hypertonie und ein Diabetes mellitus vom Typ 2. Leicht abweichend von 2005 auch in Deutschland [1] und den USA [2] publizierten Definitionen, hat die International Diabetes Federation (IDF) im April Übereinkunft zu einer neuen erzielt [3]. Diese baut auf Begriffsbestimmungen von WHO/FAO [4] und NCEP ATP III [5] auf, ist klinisch einfach zugänglich und soll künftig weltweit vergleichende Beurteilungen und Schlussfolgerungen zulassen. Ihr zufolge müssen zur viszeralen Fettleibigkeit mindestens zwei weitere Risikofaktoren hinzukommen. So bemessen und grob geschätzt, sind 20–25 % der erwachsenen Bevölkerung vom Metabolischen Syndrom betroffen.

## Einleitung

Die von der IDF für die Diagnose des Metabolischen Syndroms angegebenen Kriterien sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Etwa 80 % aller Stoffwechselsyndrom-Patienten sind überwiegend. Nehmen betroffene Adipöse deutlich an viszeraler Fettmasse ab (5–10 % des Körpergewichts im 1. Jahr), behebt sich die Stoffwechselstörung oftmals von selbst. Eine vergleichbar zentrale Bedeutung wie die abdominale Adipositas hat der Typ-2-Diabetes. Das pathophysiologische Bindeglied ist eine periphere Insulinresistenz, die einen Hyperinsulinismus in Gang setzt. Dieser kompensiert zwar anfangs noch eine gestörte Glukosetoleranz, führt dann aber bei genetischer Prädisposition fast unweigerlich zum Typ-2-Diabetes und zu dessen fatalen kardiovaskulären Folgen. Patienten mit einem Metabolischen Syndrom besitzen ein fünffach höheres Risiko als Gesunde, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, soweit er nicht ohnehin schon vorhanden ist [6]. Dementsprechend leiden 75 % der Diabetiker an koronarer Herzkrankheit (KHK), und 75 % der KHK-Patienten sind Diabetiker. Das ist der Grund, warum sich die folgenden ernährungsbezogenen Ausführungen über Aktuelles zum Thema „Süßungsmittel und Metabolisches Syndrom“ auf Adipositas und Typ-2-Diabetes mellitus als Syndromkomponenten sowie auf die Reduktion der körpereigenen

genen Lipogenese beschränken. Dabei wird die Bezeichnung Süßungsmittel, anders als zumeist üblich, als Oberbegriff für alle süßenden Lebensmittelzutaten verwendet.

Aus gegenwärtiger wissenschaftlicher Sicht werden für den allgemeinen Anstieg der Prävalenz von Fettleibigkeit und ihrer Folgen die Wechselwirkung einer zwar variablen, aber weit verbreiteten polygenetischen Disposition mit Umwelteinflüssen verantwortlich gemacht. Diese ergeben sich aus der reichlichen Verfügbarkeit ansprechender, billiger, schmack- und nahrhafter, den Appetit anregender Lebensmittel, deren Energiegehalt und

Sättigungsvermögen unterschätzt werden, sowie aus einem mehr und mehr sitzenden Lebensstil. Trotz aller Kontroversen über die angemessene Höhe des Verzehrs, den glykämischen Index und die glykämische Last von Kohlenhydraten besteht über den Zusammenhang zwischen dem weltweiten Anstieg der Fettleibigkeit, vor allem der juvenilen, und dem des Verbrauchs gesüßter Erfrischungsgetränke, bei Kindern zumeist kohlenstoffhaltiger, weitgehende Einmütigkeit [7–9].

## Fruktose als lipogener Nahrungsbestandteil

Noch vor einem Jahrzehnt galt Fruktose in der Diabetikerernährung als willkommener Austauschstoff für Glukose, weil ihr Verzehr nicht wie der von Glukose eine postprandiale Insulinsekretion auslöst. Isolierte oder aus ihrer glykosidischen Bindung in Saccharose enzymatisch frei gesetzte Fruktose gelangt zwar ebenso wie Glukose mit Hilfe verschiedener Hexosetransporter bzw. -transportsysteme durch die Enterozyten des Dünndarms in das Portalvenenblut und mit diesem in die Leber, dort aber unterliegt sie einem anderen Stoffwechsel (Abb. 1). Fruktose erreicht nämlich nach der Phosphorylierung durch die Fruktokinase direkt die Ebene der Triosephosphate. Von dort

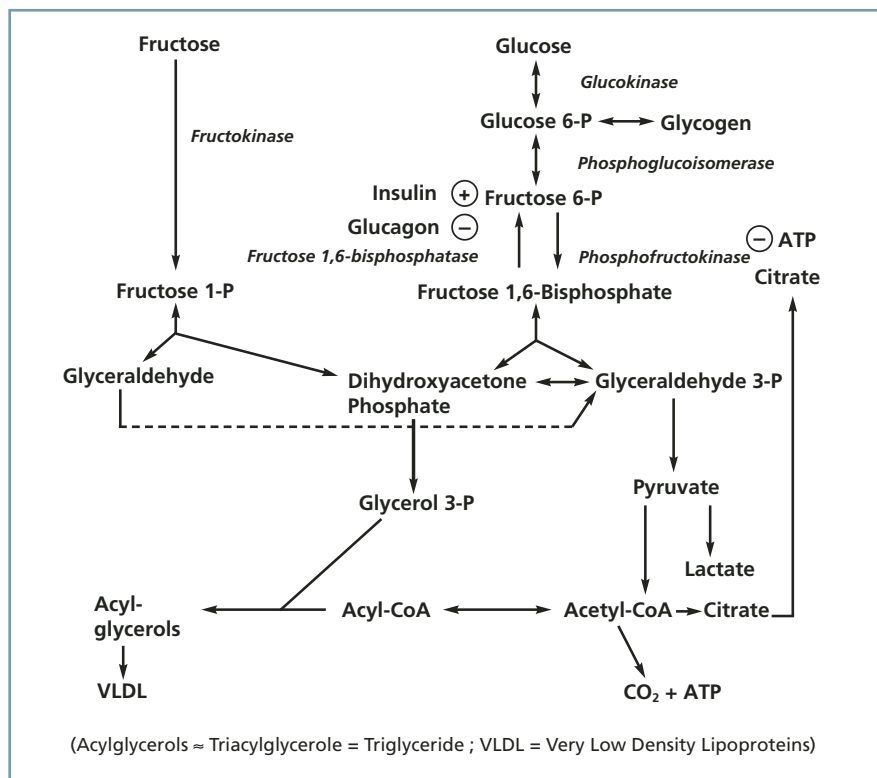
Tab. 1: Diagnostische Kenngrößen des Stoffwechselsyndroms nach der IDF 2005 [3]

Taillenumfang (Europäer)	Frauen $\geq 80$ cm Männer $\geq 94$ cm
Triacylglycerole (Triglyceride) im Blutserum	$\geq 150$ mg/dL (1,7 mmol/L) oder spezifische medikamentöse Behandlung einer bestehenden Abnormalität
HDL-Cholesterol (nüchtern) im Blutserum	Frauen $< 50$ mg/dL (1,29 mmol/L) Männer $< 40$ mg/dL (1,03 mmol/L) oder spezifische medikamentöse Behandlung einer bestehenden Abnormalität
Blutdruck	systolisch $\geq 130$ mmHg oder diastolisch $\geq 85$ mmHg oder medikamentöse Behandlung eines bestehenden Bluthochdrucks
Glukose (nüchtern) im Blutplasma	$\geq 100$ mg/dL (5,6 mmol/L) oder bereits diagnostizierter Typ-2-Diabetes-mellitus

aus kann sie über Glycerol-3-phosphat zur Synthese von Glycerol dienen, und dieses kann aus Acyl-CoA durch De-novo-Lipogenese mit Fettsäuren verestert werden. Auf diese Weise wird von Fruktose die Phosphofruktokinase als vornehmlicher Kontroll- und Regulationspunkt des Stoffwechselweges der Glukose umgangen. An ihm wird bei hohem hepatozellulären Energiestatus der weitere Glukosestoffwechsel über eine Feedback-Hemmung durch Zitrat und ATP unterbunden.

Wenngleich ein geringer Anteil der Fruktose zu Laktat abgebaut, in Glukose umgewandelt oder in Glykogen eingebunden wird, der Großteil geht in die Lipogenese ein, bewirkt einen bemerkenswerten Anstieg postprandialer Triacylglycerolspiegel und kann eine Hyperlipidämie induzieren [11, 12]. Zum selektiven Leberstoffwechsel der Fruktose belastend hinzu kommt bei fortgesetzt hoher Fruktose- oder Saccharoseaufnahme in einer Art Anpassungsreaktion („hepatischer Stress“) ein vermehrter Eintritt verzehrter Glukose in die Leber [13]. Bei Patienten mit Metabolischem Syndrom besteht somit die Gefahr, dass sich eine bestehende Dyslipidämie und Insulinresistenz durch fortgesetzten Fruktoseverzehr noch verschlimmern [10, 14, 15]. Deshalb ist für Typ-2-Diabetiker bei Wahrung einer ausgeglichenen Energiebilanz und ohne Nachteil für die glykämische Kontrolle und Insulinsensitivität gewöhnlich nur das Süßen mit geringen bis mäßigen Mengen Fruktose oder Saccharose vertretbar [10]. Die Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) vertritt in ihren aktuellen Ernährungsempfehlungen die Auffassung, dass als moderate Fruktoseaufnahme nur Mengen bis zu 30 g/Tag gelten und dass solche Zufuhren schädliche Effekte auf Plasmainulin und -lipide nicht ausüben [16].

Zur potenziellen Rolle von Fruktose in der Ätiologie der Adipositas und verwandter Stoffwechselerkrankungen (z. B. Insulinresistenz und Hyperlipidämie) sowie zum vermuteten Zusammenhang von Adipositas und Fruktosekonsum sind in den letzten Jahren mehrere Übersichten und Metaanalysen veröffentlicht worden [10, 17, 18]. Ausgewertet werden darin gleichermaßen Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen wie klinisch und epidemiologisch durchgeführter Humanstudien. Eine stichhaltige kausale Beziehung zwischen Fruktose-



**Abb. 1:** Fruktose- und Glukosestoffwechsel in der Leber [10]

toseverzehr und Adipositas ist danach bisher nicht nachgewiesen worden. Möglicherweise sind die Untersuchungen dafür zu kurzfristig angelegt gewesen. Ebenso wenig sind bislang präzise pathophysiologische Mechanismen bekannt, die sich einem derartigen Zusammenhang hinreichend sicher zugrunde legen lassen [9, 10].

Diskutiert wird u. a., dass Fruktose in neuroendokrine Systeme eingreift, die sich in die Energiebalance einschalten und dadurch langfristig das Körpergewicht regulieren. Denn in einer Langzeituntersuchung fielen bei Frauen, die während der Mahlzeiten fruktosegesüßte Getränke im Vergleich zu glukosegesüßten zu sich nahmen, die Insulinsekretion um 60 % und die Leptinproduktion um 35 % geringer aus. Die durch glukosegesüßte Getränke ausgelöste 35%ige Ghrelinsuppression hingegen trat durch fruktosegesüßte nicht ein [12]. Dementsprechend und auch bei kritischer Auswertung der übrigen Literatur kann man heute davon ausgehen, dass Fruktose weder die Insulin- und Leptinspiegel erhöht, noch postprandial die Ghrelinssekretion unterdrückt [10]. Für die zur Regulation der Nahrungsaufnahme und Energiehomöostase notwendige postprandiale Ghrelinsuppression reicht allerdings eine basale Insulinverfügbarkeit aus [19].

Ein 2-monatiger Versuch mit Mäusen, die freien Zugang zu einem Standardfutter sowie zu Wasser oder wässrigen Lösungen verschiedener Süßungsmittel hatten (15 % Fruktose, wie bei Erfrischungsgetränken besonders in den USA üblich, oder 10 % Saccharose, wie in populären europäischen Softdrinks gebräuchlich, bzw. ternäre Mischung von Natriumcyclamat, Aspartam und Saccharin-Natrium mit vergleichbarer Süßintensität), bestätigte die vorstehende Aussage von neuem. Eine statistisch gesicherte Zunahme der mittels einer quantitativen Magnetresonananzmethode [vgl. 20] bestimmten Körperfettmasse, speziell der Leberverfettung, verursachte nur die Fruktoselösung. Die Energiezufuhr blieb indessen bei allen 4 Versuchsgruppen unverändert; denn die Mäuse reduzierten von selbst die mit dem Standardfutter aufgenommene Energiemenge proportional zu der zusätzlich mit den nutritiv gesüßten Getränken zugeführten [9]. Der gleichfalls beobachtete Trend zu einem verringerten Energieverbrauch und erhöhten Respirationsquotienten galt nicht für die Fruktose-Gruppe. Anders als bei der Körperfettmasse beeinflusste Fruktose trotz einer gestörten Glukosetoleranz weder den Blutplasmaspiegel an Insulin, Adiponectin und Ghrelin, noch signifikant den an Glukose.

Ebenso wenig war im abschließenden Glukosetoleranztest eine Veränderung der Insulinsensibilität nachweisbar. In anderen Studien hatte man zwar einen Anstieg der Insulinspiegel gleichfalls nicht festgestellt, wohl aber eine mehr oder weniger signifikante Glukose-Intoleranz [vgl. 14].

Summa summarum zählt nach gegenwärtigem Wissen der in den letzten 20 Jahren weltweit erheblich angestiegene Verzehr von Fruktose neben einer überhöhten Fettzufuhr und einer Abnahme der körperlichen Aktivität zu den sehr wahrscheinlichen Ursachen für die rasch zunehmende Zahl adipöser und mit einem Stoffwechselsyndrom belasteter Personen. Die 2004 in dieser Hinsicht durchgeführte Auswertung der Nurses' Health Study II hat das für erwachsene Frauen vor allem in Bezug auf zuckergesüßte Erfrischungsgetränke, Ausmaß und Häufigkeit der Gewichtszunahme und der Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus eindrucksvoll bestätigt [21]. Der Anstieg des Fruktoseverzehr ist in erster Linie auf die im Lebensmittelbereich zahlreicher Länder vielfältig erfolgende, vom Verbraucher jedoch wenig bemerkte oder beachtete Verarbeitung von Fruktosesirupen (zumeist HFS-42 mit 42 % und HFS-55 mit 55 % Fruktose neben 53 bzw. 42 % Glukose) zurückzuführen. Obwohl so gesüßte Erfrischungsgetränke sowie saccharosehaltige Softdrinks inzwischen Hauptquellen der Fruktosezufuhr sind, können zu beachtlichen Fruktoseaufnahmen gleichermaßen natürliche Fruchtsäfte und ACE- bzw. Multivitamingetränke beitragen (z. B. enthält ein Glas – 0,2 L – Apfelsaft 13 g Fruktose, Orangensaft 5 g und Traubensaft 17 g).

Ungeachtet dessen scheint beim Stoffwechselsyndrom der Verzehr von Obst und Gemüse nicht risikobehaftet zu sein. Vielmehr wird für davon Betroffene eine u. a. gerade dadurch gekennzeichnete mediterrane Kost be-

fürwortet [22]. Damit im Einklang steht eine jüngst im Rahmen der EPIC-Studie vorgenommene Auswertung der Ernährungsgewohnheiten und medizinischen Daten von 192 neu erkrankten Typ-2-Diabetikern und 382 Kontrollpersonen [23]. Abgeleitet von hohen HDL-Cholesteroll- und Adiponektin-Werten sowie niedrigen Konzentrationen an HbA<sub>1c</sub> und C-reaktivem Protein im Blutplasma, wurde danach das Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, signifikant durch ein Lebensmittelverzehrsmuster gesenkt, für das u. a. viel frisches Obst und wenig kalorienhaltige Erfrischungsgetränke kennzeichnend waren.

## Süßstoffe in der Ernährungstherapie bei Metabolischem Syndrom

In deutsches Recht umgesetzt worden ist am 20.01.2005 mit der VO zur Änderung der Zusatzstoff-Zulassungsverordnung und anderer lebensmittelrechtlicher Verordnungen die Richtlinie 2003/115/EG zur Änderung der Richtlinie 94/35/EG über Süßungsmittel, die in Lebensmitteln eingesetzt werden dürfen. Die Liste der bis dahin zugelassenen Süßstoffe hat sich danach um weitere zwei verlängert. Zu Acesulfam-K (E 950), Aspartam (E 951), Cyclohexansulfamidsäure und ihre Na- und Ca-Salze (Cyclamat, E 952), Saccharin und seine Na-, K- und Ca-Salze (E 954), Thaumatin (E 957) und Neohesperidin-Dihydrochalcon (E 959) hinzugekommen sind Aspartam-Acesulfamsalz (E 962) und Sucralose (Trichlorgalactosaccharose, E 955). Die dafür mit Mengenbegrenzungen zum Süßen als zulässig aufgeführten Produktgruppen sind nicht alkoholische Getränke, Dessertspeisen und ähnliche Erzeugnisse sowie Süßwaren. Als vornehmlichster Verwendungszweck wird die Verminderung des Brennwertes herausgestellt.

Das war offenbar Anlass für eine erneute emotional geprägte Resonanz in den Medien; diese ging weniger aus der Fach- als aus der Laienpresse hervor. Zumeist fußte sie auf bereits seit Jahrzehnten vorgebrachten Argumenten. Neue Ver-

unsicherung von Süßstoffverbrauchern erbrachte allerdings im Juli 2005 eine Pressekonferenz des Centro di Ricerca sul Cancro, Fondazione Europea di Oncologia e Science Ambientali „B. Ramazzini“, Castello di Bentivoglio/Italien. Auf ihr wurden Ergebnisse einer tierexperimentellen Untersuchung zur karzinogenen Wirkung von Aspartam vorgestellt. Diese wurden dann im September auch auf einer eigens in Bologna veranstalteten Konferenz „Framing the future in light of the past. Living in a chemical world“ vortragen. Eine detaillierte wissenschaftliche Publikation liegt inzwischen ebenfalls vor [24].

## Körpergewichtsmanagement

Um eine ausgewogene Energiebilanz zu erreichen, sollten bevorzugt Lebensmittel mit geringer Energiedichte, d. h. mit hohem Wasser- und Ballaststoff-, jedoch niedrigem Zucker- und Fettgehalt, ausgewählt werden. Eine Orientierungshilfe hierfür ist unlängst in dieser Zeitschrift vorgestellt worden [25]. Wenngleich mehr im Rahmen der andauernden Kontroverse über Fette versus Kohlenhydrate in der Ernährung, ist vorab gerade eine umfangreiche Übersichtsarbeit zugänglich gemacht worden, die zur Prävention und diätetischen Behandlung des Metabolischen Syndroms eine generelle Restriktion des Verzehr von Kohlenhydraten empfiehlt [26]. In Bezug auf einfache Kohlenhydrate, speziell auf Fruktose, Glukose und Saccharose, ist dem sicher zuzustimmen. Allein schon durch Süßen von täglich 4 Tassen Kaffee oder Tee mit Süßstoff statt mit Zucker ließen sich jährlich 23360 kcal einsparen. Das entspräche einer Fettgewebsmasse von mehr als 3 kg [27]. Beim Blick auf den Verbrauch von Zucker und zuckerhaltigen Lebensmitteln in Deutschland (Tab. 2) wird allerdings deutlich, dass in besonderem Maße bei gesüßten alkoholfreien Getränken der Austausch von Saccharose gegen Süßstoffe zu einer gewichtigen Reduktion des Nahrungsenergieverzehr führen würde.

Im Entwurf der evidenzbasierten Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“ vom 04.10.2005 werden diese Getränke dementsprechend als eine der wesentlichsten Ursachen von Übergewicht und Adipositas genannt [1]. Die Produktion von alternativen, sensorisch den mit Zucker gesüßten Getränken entsprechenden „Light-Varianten“ mit Mischungen aus bis zu 4 und mehr Süßstoffen trägt solchen

**Tab 2: Mittlerer gesamtdeutscher Verzehr von Saccharose und zuckerhaltigen Lebensmittelgruppen (nach Ernährungsbericht 2004 [28])**

	Verzehr in g/Person u. Tag	
	Männer	Frauen
Zucker	21,5	13,8
Honig, Marmeladen, Konfitüren	8,2	7,2
Schokolade und Süßwaren	42,7	56,7
Alkoholfreie Getränke	497,2	444,5
<b>Saccharose insgesamt</b>	<b>74,4</b>	<b>71,4</b>

Überlegungen Rechnung [29]. Sowohl bei übergewichtigen Erwachsenen [30] als auch bei Schulkindern [31] haben nach ad-libitum-Verzehr von Lebensmitteln und Tischgetränken, die mit Zucker oder Süßstoffen gesüßt waren, nur im Falle der zucker- und nicht der süßstoffhaltigen Kost Nahrungsenegieaufnahme, Körpergewicht und Körperfettmasse zugenommen. Gegen das oft vorgebrachte Argument einer Anregung von Appetit und Nahrungsverzehr durch Süßstoffe spricht weiterhin eine kürzlich speziell dazu mit weiblichen Teilnehmern durchgeführte Studie [32]. Bei einem individuell wählbaren Lunch musste zwingend auf Getränke verzichtet oder aber auf solche zugegriffen werden, die aus Wasser, Milch oder wässrigen Lösungen energiehaltiger resp. energiefreier Süßungsmittel bestanden. Zusätzliche Nahrungsenergie wurde bei dieser Versuchseinstellung lediglich mit kalorienhaltigen Getränken aufgenommen, allerdings ohne besonderen Sättigungseffekt.

In den oben erwähnten 70-tägigen Untersuchungen an Mäusen [9] war am Versuchsende der Plasma-Insulinspiegel nach freiem Zugang zu einer wässrigen Lösung von Saccharin, Cyclamat und Aspartam signifikant höher als nach dem von Wasser, Saccharose- oder Fruktoselösungen. Der Grhelin Spiegel hatte sich jedoch ebenso wenig verändert wie die Aufnahme von Nahrungsenergie und das Körpergewicht. Einleuchtend erklären lässt sich das nicht. Der hierzu von den Autoren gegebene Hinweis auf eine insulinotrophe Wirkung von Cyclamat ist nicht überzeugend; denn bei den von ihnen zitierten Untersuchungen [33] an mit Glukose inkubierten isolierten Inselzellen kam es zur Insulinfreisetzung in vitro zwar nicht durch Aspartam, wohl aber außer durch das argumentativ hervorgehobene Cyclamat auch durch Saccharin, Steviosid und Acesulfam. Als Ursache dafür wurde wie bei  $\beta$ -L-Glukosepentaacetat als Vergleichsstandard der bittere Eigengeschmack und nicht die Süße verantwortlich gemacht.

Unter Verweis auf eine Modifizierung der täglichen Kost berücksichtigen in Deutschland weder die Gesellschaften für Adipositas und für Diabetes, noch die für Ernährung und Ernährungsmedizin bei ihren Empfehlungen zum Gewichtsmanagement und zur Diabetikerernährung Süßstoffe [1, 16]. Anders die American

can Dietetic Association: Von ihnen liegen zu Süßstoffen praxisorientierte Gebrauchsempfehlungen [34] und ein umfangreiches Positionspapier [35] vor, das zum Einsatz sowohl von nutritiven als auch von nicht nutritiven Süßungsmitteln im Rahmen allgemeiner wie spezieller Ernährungs- bzw. Diät-empfehlungen Stellung bezieht.

## Toxikologie

Zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit zugelassener Süßstoffe gibt es in Europa vom Scientific Committee on Food und in den USA von der FDA sorgfältig zusammengetragene und aufbereitete Dokumentationen; diese werden von Zeit zu Zeit aktualisiert. Für Aspartam ist das zuletzt in Europa 2002 [36] und in den USA 1996 [37] geschehen. In Anbetracht der darin zu genotoxischen und/oder kanzerogenen Risiken gesammelten und bewerteten Informationen kommen die neuerlich in Italien geäußerten, aus Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen abgeleiteten Bedenken [24] einigermaßen überraschend.

Danach wurden in 7 Gruppen randomisiert jeweils 100 oder 150 acht Wochen alte weibliche und männliche Sprague-Dawley-Ratten zusammengestellt. Sie wurden lebenslang ad libitum mit einem Standardfutter versorgt, dem außer bei der Kontrollgruppe 80, 400, 2000, 10000, 50000 oder 100000 ppm Aspartam beigemischt worden waren. Das führte zu einer Aufnahme von 0, 4, 20, 100, 500, 2500 und 5000 mg Aspartam/kg Körpergewicht. In ADI-Äquivalenten ausgedrückt, waren dies gemäß dem US-amerikanischen ADI-Wert von 50 mg Aspartam/kg KG 0, 0,08, 0,4, 2, 10, 50 und 100 Äquivalente und gemäß dem europäischen von 40 mg Aspartam/kg KG 0, 0,1, 0,5, 2,5, 12,5, 62,5 und 125

Äquivalente. Im Trinkwasserverbrauch und in der geschlechtsabhängigen Körpergewichtsentwicklung stellten sich keine signifikanten Unterschiede ein, ebenso wenig in der Überlebenszeit (maximal 159 Wochen) und in der Zahl der Gehirntumore. Die Häufigkeit von hämolymporetikulären Neoplasien, speziell Lymphomen und Leukämien, betrug in der Kontrollgruppe insgesamt durchschnittlich 14,7 %, beim weiblichen Anteil davon 8,7 und beim männlichen 20,7 %. Laut 20-jähriger Erfahrung der Experimentatoren hatte bei jeweils knapp 2000 weiblichen und männlichen Ratten vergleichbarer Versuchsgruppen die „normale“ mittlere Lymphom- und Leukämie-Inzidenz im Falle weiblicher Tiere 13,4 % und männlicher 21,8 % betragen. Die in Tabelle 3 zusammengestellten wesentlichsten Versuchsergebnisse zeigen den Einfluss von täglich zugeführtem Aspartam auf diese, in der Rattenkolonie jener Versuchseinrichtung übliche Lymphom- und Leukämiehäufigkeit in Abhängigkeit von der Dosis.

Die Berichterstatter haben daraus für weibliche Ratten einen statistisch gesicherten Anstieg der Lymphom- und Leukämiehäufigkeit abgeleitet, dessen Dosisabhängigkeit sehr nahe bei Mengen beginnen soll, die im menschlichen Verzehrereich liegen. Auch ohne statistische Sicherung stufen sie sogar die nach dem Verzehr von 0,1 ADI-Äquivalenten Aspartam eingetretene durchschnittliche Erhöhung der Krebshäufigkeit von 8,7 % (Kontrollgruppe) auf 14,7 % als vor allem für Kinder risikobehaftet ein, obwohl die „normale“ Rate bei weiblichen Ratten während ihrer 20-jährigen Versuchserfahrung im Schnitt bei 13,4 % gelegen hat. Da die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EF-

**Tab. 3:** Inzidenz von Lymphomen und Leukämie bei Ratten, die ab der 9. Lebenswoche ad libitum mit und ohne Futterzusatz von Aspartam ernährt wurden [gemäß 24]

Zahl der Ratten			Aspartamverzehr mg/kg KG	ADI-Äquivalente <sup>1</sup>	% mit Lymphomen/Leukämie gesamt		
♀	♂	gesamt			♀	♂	gesamt
150	150	300	0	0	20,7	8,7	14,7
150	150	300	4	0,1	15,3	14,7	15,0
150	150	300	20	0,5	16,7	20,0**	18,3
150	150	300	100	2,5	22,0	18,7*	20,3
100	100	200	500	12,5	15,0	19,0*	17,0
100	100	200	2500	62,5	20,0	25,0**	22,5
100	100	200	5000	125	29,0	25,0**	27,0

<sup>1</sup>ADI = 40 mg/kg KG (Europa); \* = p ≤ 0,05; \*\* = p ≤ 0,01

SA) in einer Pressemitteilung vom 14.07.2005 [38] eine gründliche Prüfung der Untersuchungsergebnisse und eine erneute Risikobewertung von Aspartam angekündigt hat, soll dem hier nicht weiter vorgegriffen werden. Gegenwärtig sieht die EFSA keinen Anlass, eine Änderung im Gebrauch von Aspartam vorzuschlagen [39].

Der Versuch, die kanzerogene Wirkung von Aspartam bei weiblichen Ratten unter Verweis auf vorangegangene Fingerzeige [40] mit einer Intoxikation durch Methanol bzw. Formaldehyd zu erklären, weckt allerdings Widerspruch. Das durch intestinale Esterasen frei gesetzte Methanol macht etwa 10 Gewichtsprozent des Aspartams aus. In der Leber wird es über Formaldehyd zu Formiat oxidiert, und auf verschiedenen Wegen werden beide Oxidationsprodukte zu Kohlendioxid und Wasser assimiliert. Um toxische Konzentrationen (200–500 mg Methanol/kg) zu erreichen, müsste ein 60 kg schwerer Mensch 240 bis 600 L eines nur mit Aspartam gesüßten Getränkes zu sich nehmen. Der gewöhnliche Methanolspiegel im Blut (25,8 mg/L) wird durch den Verzehr von 240 mg Aspartam/Kg KG nicht merklich

erhöht und selbst durch eine einmalige Aufnahme von 500 mg nicht verändert. Gleichsam hat die chronische Verabreichung von 75 mg Aspartam/kg KG an gesunde Personen weder deren Blutspiegel an Formaldehyd noch den an Formiat angehoben. Das normalerweise im Blut nachweisbare Methanol stammt vornehmlich aus intestinal entesterten Pektinen pflanzlicher Lebensmittel. Das ist auch der Grund dafür, warum mit einem Glas Tomatensaft 5 bis 6 Mal mehr Methanol getrunken wird als mit einem Glas eines nicht alkoholischen, durch Aspartam in üblicher Weise gesüßten Getränks [35, 41, 42]. Man darf im Rahmen solcher Überlegungen natürlich genauso wenig übersehen, dass Süßstoffe fast immer als Gemische mehrerer Komponenten angewendet werden. Das mag sensorische, lebensmitteltechnologische und wirtschaftliche Gründe haben, es sichert jedoch gleichermaßen ab, dass die ADI-Werte der Einzelkomponenten auf jeden Fall weit unterschritten werden.

#### Literatur:

1. Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Er-

nährungsmedizin: Prävention und Therapie der Adipositas. Evidenzbasierte Leitlinie, Version 2005, Stand 04.10.2005

2. Grundy SM, Cleeman JI et al.: Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation* 25 (2005) e285–e290
3. International Diabetes Federation (IDF): The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Promoting diabetes care, prevention and a cure worldwide. 14. 04. 2005. [www.idf.org/VAT/BE433.674.528](http://www.idf.org/VAT/BE433.674.528)
4. WHO/FAO expert consultation: Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases, WHO Techn Rep Ser No 916, Geneva 2003
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285 (2001) 2486–2497
6. Stern M, Williams K et al.: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular diseases? *Diabetes Care* 27 (2004) 2676–2681
7. James J, Thomas P et al.: Preventing childhood obesity by reducing consumption of carbonated drinks: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 328 (2004) 1236–1240
8. Davidson TL, Swithers SE: A Pawlovian approach to the problem of obesity. *Inter J Obesity* 28 (2005) 933–935
9. Jürgens H, Haass W et al.: Consuming Fructose-sweetened Beverages Increases Body Adiposity in Mice. *Obesity Research* 13 (2005) 1146–1156
10. Havel PJ: Dietary Fructose: Implications for Dysregulation of Energy Homeostasis and Lipid/Carbohydrate Metabolism. *Nutrition Reviews* 63 (2005) 133–157
11. Bantle JP, Raatz SK et al.: Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 72 (2000) 1128–1134
12. Teff KL, Elliott SS et al.: Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin and leptin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004) 2963–2972
13. Bizeau ME, Pagliassotti J: Hepatic adaptations to sucrose and fructose. *Metabolism Clin Exper* 54 (2005) 1189–1201
14. Kelley GL, Allan G et al.: High dietary fructose induces a hepatic stress response resulting in cholesterol and lipid dysregulation. *Endocrinology* 145 (2004) 548–555
15. Suga A, Hirando T et al.: Effects of fructose on plasma leptin, insulin and insulin resistance in lean and VMH-lesioned obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278 (2000) E677–E683
16. DNSG/EASD (Hrsg.: Toeller, M): Evidenzbasierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 14 (2005) 75–94
17. Elliott SS, Keim NL et al.: Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 79 (2002) 911–922
18. Bray GA, Nielsen SJ et al.: Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 79 (2004) 537–543
19. Murdolo G, Lucidi P et al.: Insulin is required for prandial ghrelin suppression in Humans. *Diabetes* 52 (2003) 2923–2927
20. Tinsley FC, Taicher GZ et al.: Evaluation of a quantitative magnetic resonance method for

## Zusammenfassung

### Süßungsmittel und Metabolisches Syndrom

#### B. Gaßmann, Nuthetal

Das Metabolische Syndrom als Bündelung mehrerer Risikofaktoren beinhaltet obligatorisch eine viszerale Adipositas. Von vergleichbar zentraler Bedeutung ist eine Insulinresistenz bzw. der Diabetes mellitus Typ 2. Im Brennpunkt gegenwärtiger Diskussionen hierzu stehen die Fruktose als lipogenetischer Nahrungsbestandteil und nicht nutritive Süßstoffe als Hilfsmittel zur Einsparung von Nahrungsenergie. Eine stichhaltige Kausalbeziehung zwischen dem Fruktoseverzehr und der Adipositas mit ihren kardiovaskulären Folgekrankheiten hat bisher nicht nachgewiesen werden können. Ungeachtet dessen zählt der weltweit angestiegene Verzehr von Fruktose neben dem von Nahrungsfett und einer generellen Abnahme der körperlichen Aktivität zu den höchstwahrscheinlichen Ursachen für die wachsende Zahl adipöser und mit dem Stoffwechselsyndrom belasteter Personen. Ob und wie Fruktose in neuroendokrine Systeme eingreift, die sich in die Energiebalance einschalten und dadurch langfristig das Körpergewicht regulieren, ist nicht geklärt. Der die Fruktose wie die Nahrungsenergie betreffende allgemeine Verzehrsanstieg geht vor allem auf gesüßte Erfrischungsgetränke zurück. Sie durch „Light-Varianten“ zu ersetzen, ist darum im Lebensmittelbereich ein praktikabler Ansatz für Abhilfe. Jüngste tierexperimentell nachgewiesene insulinotrope Wirkungen von Süßstoffen gingen nicht mit Zunahmen der Nahrungsenergieaufnahme und des Körpergewichts einher. Kürzlich erhobene Bedenken gegen den Einsatz von Aspartam beruhen auf Untersuchungen an weiblichen Ratten, bei denen eine erhöhte Inzidenz von lymphoiden Neoplasmen und Leukämien nach lebenslangem Verzehr  $\geq 20$  mg Aspartam/kg KG aufgetreten sind. Die Befunde werden von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit EFSA derzeit noch auf Validität und mögliche Konsequenzen für den ADI-Wert geprüft. Die vermutete Methanol- bzw. Formaldehyd/Formiat-Intoxikation ist als Erklärung allerdings ebenso wenig überzeugend wie wahrscheinlich.

Ernährungs-Umschau 52 (2005), S. 476–481

- mouse whole body composition analysis. *Obes Res* 12 (2004) 150–160
21. Schulze, MB, Manson JF *et al.*: Sugar-Sweetened Beverages, Weight Gain, and Incidence of Type 2 Diabetes in Young and Middle-Aged Women. *JAMA* 292 (2004) 927–934
  22. Meydani M: A mediterranean-style diet and metabolic syndrome. *Nutrition Reviews* 63 (2005) 312–314
  23. Heidemann K, Hoffmann K *et al.*: A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study cohort. *Diabetologia* 48 (2005) 1126–1134
  24. Soffritti M, Belpoggi F *et al.*: Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *Eur J Oncol* 10 (2005) 107–116
  25. Erbersdobler HF: Die Energiedichte, eine vernachlässigte Größe? *Ernährungs-Umschau* 52 (2005) 136–139
  26. Volek JS, Feinman RD: Carbohydrate restriction improves the feature of Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. *Nutrition & Metabolism* 2 (2005) 31 ff. [www.nutritionandmetabolism.com/content/2/1/31](http://www.nutritionandmetabolism.com/content/2/1/31)
  27. Metzner Ch: Ernährungsmedizinische Bedeutung der Süßstoffe beim Metabolischen Syndrom. *VitaMinSpur* S2 (2001) 14–17
  28. DGE (Hrsg.): Ernährungsbericht 2004. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Bonn 2004, S. 21–67 (umgerechnet auf Gesamtdeutschland nach Angaben von G. Karg und G. Gedrich)
  29. Hoppe K: Süßintensität und Synergie von Mischungen süßer Substanzen in wässriger Lösung. *Getränke. Technologie & Marketing* 10 (2005) 72–76
  30. Raben A, Hasilaras TH *et al.*: 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 (2002) 721–729
  31. Ludvig DS, Peterson KE *et al.*: Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 357 (2001) 505–508
  32. DellaValle DM, Roe LS *et al.*: Does the consumption of caloric and non-caloric beverages with a meal affect energy intake? *Appetite* 44 (2005) 187–193
  33. Malaisse WJ, Vanonderbergen A *et al.*: Effects of Artificial Sweeteners on Insulin Release and Cationic Fluxes in Rat Pancreatic Islets. *Cell Signal* 10 (1998) 727–733
  34. American Diabetes Association: Cure, Care, Commitment. Sweeteners & Desserts. [http://diabetes.Org./utils/printthispage.jsp?PageID=SWEETENERS\\_233231](http://diabetes.Org./utils/printthispage.jsp?PageID=SWEETENERS_233231)
  35. American Dietetic Association: Position of the American Dietetic Association: Use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc* 104 (2004) 255–275
  36. European Commission, Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food: Update on the Safety of Aspartame, SCF/CS/ADD/EDUL/222 Final. Bruxelles 20. December 2002
  37. Food and Drug Administration: Food additives permitted for direct addition to food for human consumption: Aspartame. Federal Register 1996; 61(126)(21CFR Part 172): 33654–33656
  38. European Food Safety Authority: New research data on the sweetener aspartame to be considered by EFSA's scientific experts. [www.Efsa.eu.int./press\\_room-press-release/1038\\_en.html](http://www.Efsa.eu.int./press_room-press-release/1038_en.html)
  39. EFSA: EFSA urges the Ramazzini Institute to release data on aspartame. Press release 11-29-2005. [http://www.efsa.eu.int/press\\_room/press\\_release/1228\\_en.html](http://www.efsa.eu.int/press_room/press_release/1228_en.html)
  40. Soffritti M, Belpoggi F *et al.*: Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of methyl alcohol and ethyl alcohol in rats. In Mehlman MA, Bingham E *et al.*: Carcinogenesis bioassays and protecting public health. Commemorating the lifework of Cesare Malton and colleagues. *Ann NY Acad Sci* 982 (2002) 46–69
  41. Ditschun TL, Winter CK: Food Additives. Aspartame. pp 193–196 in Helferich W, Winter CK: Food Toxicology. CRC Press LLC, Boca Raton 2001
  42. Butchko, HH, Stargel, WW *et al.*: Aspartame: Review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol* 35 (2002) S1–S93

Anschrift des Verfassers:  
**Prof. Dr. Berthold Gaßmann**  
 Jean-Paul-Str. 12  
 14558 Nuthetal