

Keine Kalorien = Null Probleme?

Süsstoffe – Auswirkungen auf die Leber

Nicht kalorische Süsstoffe sind eine heterogene Gruppe von Substanzen mit unterschiedlichen Eigenschaften. Internationale Gesundheitsorganisationen haben jüngst ihre Empfehlung für deren Einsatz eingeschränkt. Inwiefern der Einfluss dieser Stoffe auf die Leber zu mehr Vorsicht gebietet, ist unklar. Hier eine Übersicht der aktuellen Literatur dazu.

Der Konsum von Zucker wird zunehmend als problematisch angesehen, vor allem, wenn dieser von zuckergerüsteten Getränken stammt. Es wird geschätzt, dass 2020 rund 10% der globalen Inzidenz von Typ-2-Diabetes auf ihren Konsum zurückzuführen ist (1). Eine Reduktion der Zuckereinnahme hat einen erheblichen Nutzen für die Gesundheit, wie eine Verbesserung der Blutfettwerte oder eine Gewichtsabnahme (2). Für die Leber sind insbesondere grosse Mengen an Fruktose problematisch, wobei auch hier Süsstoffe die wichtigste Quelle sind (3). Fruktose, die häufig in zuckerhaltigen Lebensmitteln vorkommt, kann in grösseren Mengen nur von der Leber verstoffwechselt werden. Sie wird bevorzugt in Fett umgewandelt, was VLDL (very low density lipoprotein) und Triglyzeride im Blut erhöht. Dieser Prozess geht auch einher mit einer verminderten Insulinsensitivität und erhöhten Nüchternblutzuckerwerten (4). Süsstoffe und andere süss schmeckende Lebensmittel sind ein überaus lukrativer Markt. Es ist deshalb naheliegend, wenn Hersteller angesichts des einträubenden Images kalorischer Süsstoffe zunehmend versuchen, diese durch kalorienfreie Alternativen zu ersetzen. Doch bedeutet keine Kalorien auch null Probleme? Diese Arbeit versucht, der Frage mit Fokus auf Lebergesundheit nachzugehen.

Von welchen Süsstoffen reden wir?

Anders als Zuckeralkohole enthalten nicht kalorische Süsstoffe keine Energie oder die aufgenommenen Mengen sind so gering, dass die enthaltene Energiemenge nicht ins Gewicht fällt. Die *Tabelle* bietet eine Übersicht über die am häufigsten eingesetzten nicht kalorisches Süsstoffe (5).

Laut einer Untersuchung aus Frankreich macht Aspartam fast 60% aller eingesetzten Süsstoffe aus, weitere ca. 30% fallen auf Acesulfam-Kalium (Acesulfam-K), ca. 10% auf Sucralose. Über die Hälfte aller eingesetzten Süsstoffe werden für Getränke verwendet, rund 30% in Form von Tafelsüsstoffen eingesetzt, der Rest für das Süssen von Milchprodukten oder Spezial-Lebensmitteln wie High-Protein/Low-Carb-Produkte verwendet, auch in Kombination mit kalorischen Süsstoffen (6). Süsstoffe sind eine stark heterogene Gruppe, sowohl, was ihre Molekülstruktur angeht, als auch hinsichtlich bio-physiologischer und gesundheitsrelevanter Eigenschaften (7). Es wäre deshalb falsch, von pauschalisierbaren Effekten auszugehen. Randomisierte kontrollierte Stu-

dien (RCT) zeigen eher geringfügige positive Eigenschaften, wie eine Reduktion des Body-Mass-Index (BMI), v.a. bei Menschen mit Adipositas, während Kohortenstudien tendenziell eher erhöhte Risiken zeigen, z.B. für Adipositas, kardiometabolische Erkrankungen oder für das Gesamtsterberisiko (5).

Was Tierstudien uns sagen (und was nicht)

Bei Ratten war die Verabreichung von Aspartam über acht Wochen bei einer Dosierung von 40 mg/kg Körpergewicht (KG) leberschädigend im Sinne einer Fettakkumulation im Zytoplasma von Hepatozyten (8).

In einer Studie an Mäusen wurden nach Verabreichung von 80 mg/kg KG Aspartam nach zwölf Wochen Leberveränderungen festgestellt, die beim Menschen mit einer Fibrosierung des Organs einhergehen, z.B. Veränderungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel, Fettakkumulation, Reduktion der Insulinsensitivität und eine Zunahme von Entzündungsparametern (9). Dies ist im Einklang mit einer Studie, die unter Aspartam eine verminderte Glukosetoleranz nachweisen konnte (10). Ebenfalls festgestellt wurden erhöhte Transaminasewerte (Alanin-Aminotransferase, ALT) bei Ratten, die Aspartam in einer Dosierung von 80 U/l verabreicht bekommen hatten (11). Eine Studie mit Ratten, die mit Magnetresonanz untersucht wurden, fand allerdings – im Gegensatz zur Fruktosefütterung – keinen Einfluss von Aspartam auf den Leberstoffwechsel und auch keinen Effekt auf den Lipidgehalt der Leber (12). Generell kann ein erhöhtes Risiko für die Krebsentstehung bei sehr lang andauernder Einnahme nicht ausgeschlossen werden (13).

Ähnlich widersprüchlich ist die Situation bei Acesulfam-K. Durch die Gabe von 120 mg/kg KG wurde der Fettsäurestoffwechsel von Mäusen verändert, was sich in erhöhten langkettigen Fettsäuren in Leber und Serum zeigte. Insbesondere wurde der Carnitin-Stoffwechsel negativ beeinflusst und die β -Oxidation gebremst (14). Eine andere Studie, die den Glukose- und Fettstoffwechsel untersuchte, konnte bei zulässigen Tagesdosen allerdings keine negativen Effekte von Acesulfam-K (535,25 mg/l) nachweisen (10).

Sucralose führte bei männlichen Mäusen zu einer Erhöhung der Leber- und Cholesterinwerte sowie bei beiden Geschlechtern zu einem deutlichen Anstieg von Immunoglobulinen und Zytokinen (15). In einer anderen Studie führte Sucralose (30 Tage oral in einer Dosis von 3 g/kg KG/Tag) bei Ratten zu einer Degeneration der Leberzellen zusammen mit einer Ver-

Tabelle:

Übersicht über in der Schweiz eingesetzte nicht kalorische Süsstoffe, mit Eigenschaften (5)

	Acesulfam-K	Advantam	Aspartam	Cyclamat	Neotam	Saccharin	Sucralose	Steviosid/ Steviol-Glykosid	Thaumatococin
E-Nummer	950	969	951	952	961	954	955	960	957
Süsseintensität im Vergleich zu Saccharose	200	20 000	200	30	7000–13 000	200–700	600	110–270	2000–3000
Brennwert (kcal/g)	0	0	4	0	0	0	0	0	4
ADI (mg/kg Körpergewicht)	15	32,8	50	0–7	0,3	15	5	4	–

– nicht definiert; ADI: Acceptable Daily Intake (zulässige tägliche Aufnahmemenge)

Alle nicht kalorischen (intensiven) Süsstoffe haben keinen Einfluss auf den Blutzuckerspiegel (glykämischer Index = 0)

mehring von Leberentzündungszellen (Kupfer-Zellen), einer Erweiterung der Leberkanäle (Sinusoide) und einem fibrotischen Umbau des Organs (16). Ähnliches fand eine Studie mit 0,3 mg/ml Sucralose. Nach acht Wochen wurden erhöhte Nüchternblutzuckerwerte gefunden. Nach insgesamt 16 Wochen wurden erhöhte Leberwerte (Transaminasen) sowie erhöhte Entzündungsmediatoren wie Interleukin(IL)-6, Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha festgestellt, was auf chronische Entzündungsvorgänge in der Leber hinweist (17). Zu einer Verschlimmerung einer durch eine fettreiche Ernährung begünstigten Fettleber kam es bei Mäusen nach Verabreichung von Sucralose in Mengen, die beim Menschen ungefähr der zulässigen Tageshöchstdosis (ADI) entsprechen (18). Bei ungefähr gleicher Sucralose-Dosierung (ADI) fand eine andere Studie nach sechs Wochen Störungen im Gallensäurestoffwechsel, die vermutlich durch Veränderungen im Mikrobiom hervorgerufen wurden und die hepatische Lipid- und Cholesterinhomöostase negativ beeinflussten (19). Zu Saccharin gibt es vergleichsweise wenig Studien, aber auch hier gibt es bei Ratten Hinweise auf Leberschädigungen, basierend auf einem Anstieg der Leberwerte (ALT) (11).

Nur wenige Studien am Menschen

Studien am Menschen mit Nicht-Zucker-Süsstoffen fokussierten sich in erster Linie auf das Körpergewicht. Die Qualität ist überwiegend dürftig und die Datenlage widersprüchlich, auch was andere Endpunkte anbelangt (5,20). Eine Studie mit mendelscher Randomisierung, die Confounding minimieren oder eliminieren kann, zeigte einen kausalen Zusammenhang zwischen genetisch vorausgesagtem Konsum von nicht kalorischen Süsstoffen und Diabetes mellitus Typ 2. Die Gesundheit der Leber spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung dieser Erkrankung, z.B. über die Entwicklung einer nicht alkoholischen Fettleber (NAFLD) (21). Studien zum Risiko des Konsums von Süsstoffen für NAFLD lassen jedoch keine klaren Schlüsse zu (22–25). In einer Beobachtungsstudie, die repräsentativ war für die US-Bevölkerung (NHANES), waren nicht kalorische Süsstoffe mit einer Odds Ratio (OR) von 1,78 (95%-Konfidenzintervall [KI] = 1,04–3,05) ähnlich mit NAFLD assoziiert wie zucker- gesüsste Getränke (1,60; 95%-KI: 1,05–2,45), beide nach Adjustierung für sozio-demografische Faktoren, BMI und sons-

tiges Risikoverhalten (25). Eine andere Studie mit derselben NHANES-Kohorte fand, dass 85% des NAFLD-Risikos durch Konsum von Zero-Getränken vermittelt wurden (26). Ähnliche Zusammenhänge wurden gefunden bei 42 024 Teilnehmenden unterschiedlicher Kohorten. Bei solchen Beobachtungsstudien kann eine umgekehrte Kausalität (reversed causality) jedoch nicht ausgeschlossen werden, also dass z.B. Personen mit Adipositas oder Diabetes aufgrund ihrer Grunderkrankung häufiger zu Zero-Getränken greifen als Nichtbetroffene (22).

Eine RCT mit 120 gesunden Erwachsenen, die während zweier Wochen Saccharin, Sucralose, Aspartam und Stevia in Dosen verabreicht bekommen hatten, die unter der zulässigen Tagesdosis lagen, zeigte teilweise Veränderungen, die auf eine gestörte Glukoseregulation der Leber hinwiesen. Die Studie konnte mittels Stuhltransplantation vom Menschen auf Mäusen beweisen, dass erhöhte Nüchternblutzuckerwerte nach Einnahme von Saccharin und Sucralose auf charakteristische Mikrobiomveränderungen im Darm und im Mund zurückzuführen waren. Die Autoren kamen zum Schluss, dass der Verzehr von nicht kalorischen Süsstoffen beim Menschen personenspezifische, mikrobiomabhängige glykämische Veränderungen hervorrufen kann, was eine zukünftige Bewertung der klinischen Auswirkungen erforderlich macht (27). Im Widerspruch zu oben genannten Studien, die auf ein erhöhtes Risiko für NAFLD hinweisen, steht eine Übersichtsarbeit mit 854 erwachsenen Probanden, die keinen signifikanten Einfluss von nicht kalorischen Süsstoffen auf die Leberenzymwerte gezeigt hat (28).

Mikrobiom als Mediator?

Dass die Flora in unserem Darm eine zentrale Rolle spielt bei der Entstehung chronischer nicht übertragbarer Erkrankungen (NCD), ist unbestritten. Hierbei kommt dem Verarbeitungsgrad von Lebensmitteln eine wichtige Bedeutung zu. Ultraverarbeitete Lebensmittel haben negative Veränderungen des Mikrobioms zur Folge, die aber durch eine «Erholungsdiät» rückgängig gemacht werden können (29). Studien mit Tieren und einige wenige auch mit Menschen deuten darauf hin, dass eine Dysbiose (Ungleichgewicht in der mikrobiellen Gemeinschaft des Darms) auch mit Süsstoffen wie Acesulfam-K, Aspartam und insbesondere durch Saccharin oder

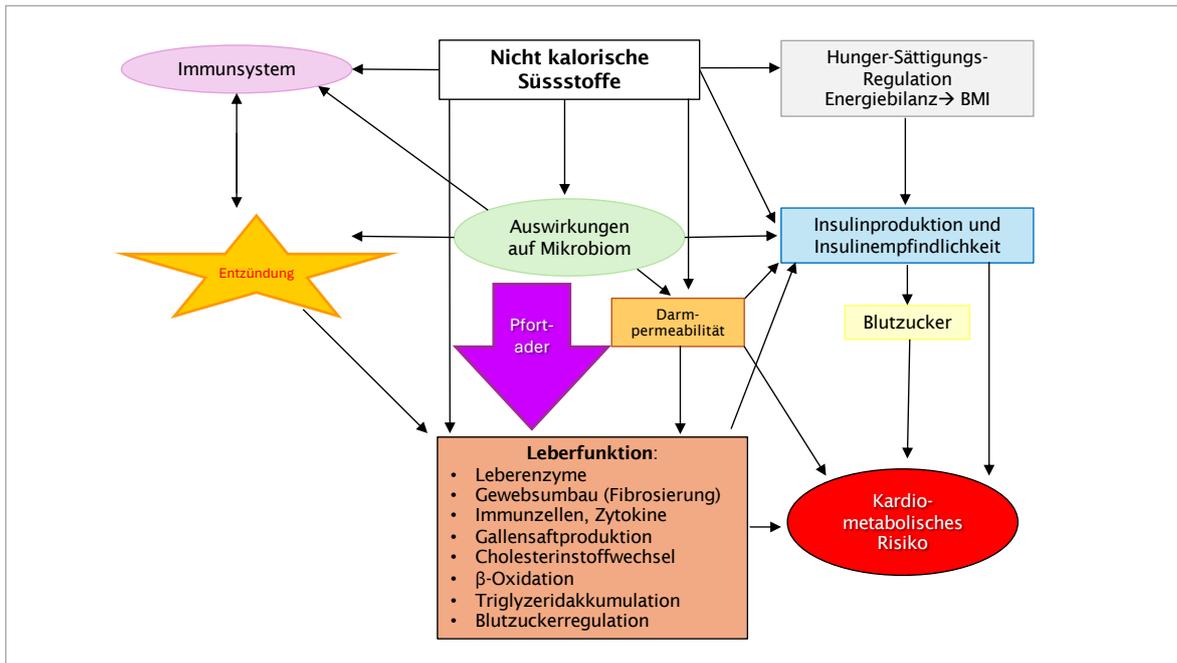


Abbildung: Mögliche Effekte von nicht kalorischen Süsstoffen auf die Leberfunktion mit Mediatoren

Sucralose induziert werden kann und dass diese Dysbiose unter anderem die Leber negativ beeinträchtigt (14,27,30). Diese nicht kalorischen Süsstoffe könnten die Gesamtzahl der aeroben und anaeroben Arten, Bifidobakterien, Laktobazillen, Bacteroides und Clostridiales, verringern, allerdings nicht im gleichen Ausmass (31). Sucralose und in höheren Dosierungen auch ein Saccharin-Cyclamat-Mix führten bei Mäusen zu erhöhten Lipopolysaccharidwerten, was auf eine Störung der Darmbarriere hindeutet (17). Ebenfalls bei Mäusen waren nach sechsmonatigem Sucralosekonsum mehrere Bakteriengattungen, die mit dem Gallensäurestoffwechsel in Verbindung stehen, vermindert, darunter Lactobacillus und Ruminococcus. Darüber hinaus wurde die Expression wichtiger lipogener Gene in den Lebern von Sucralose-behandelten Mäusen hochreguliert, was mit einer intrahepatischen Lipidakkumulation sowie erhöhten Cholesterinwerten einherging (19). Zumindest in Tierversuchen bestehen klare Hinweise, dass NAFLD mindestens teilweise auf Mikrobiomveränderungen zurückzuführen sind (11,32,33).

Fazit mit zusammenfassender Abbildung

- Aufgrund des zunehmend negativen Images von Zucker, aber möglicherweise auch, weil sie der Nutri-Score initial gegenüber Zucker bevorzugte, erfreut sich der Einsatz von nicht kalorischen Süsstoffen grosser Beliebtheit.
- Wahrscheinlich fällt in der Schweiz der Löwenanteil auf Aspartam, Acesulfam-K und Cyclamat, wobei mindestens die Hälfte aller Süsstoffe in Getränken eingesetzt wird.
- Nicht kalorische Süsstoffe müssen einzeln betrachtet werden und nicht als eine homogene Gruppe. Sie unterscheiden sich stark hinsichtlich ihrer Molekülstruktur, aber auch bezüglich bio-physiologischer und gesundheitsrelevanter Eigenschaften.

- Die Datenlage zum Einfluss des Konsums von nicht kalorischen Süsstoffen auf den Zustand der Leber ist basierend auf Humanstudien sehr dürftig, und Tierstudien sind nur bedingt übertragbar.
- Die verfügbare Literatur zeigt, dass die Einnahme mancher nicht kalorischer Süsstoffe zu einer Verschlechterung der Leberwerte, zu Entzündungsreaktionen sowie zu erhöhten Blutzucker- und Blutfettwerten führen kann.
- Tierstudien weisen auch auf eine Leberverfettung hin, auch in Dosen, die beim Menschen die Tageshöchstosis (ADI) nicht überschreiten würden. Die wenigen entsprechenden Studien beim Menschen lassen jedoch keine klaren Schlussfolgerungen zu.
- Charakteristische Mikrobiomveränderungen im Zusammenhang mit dem Konsum von insbesondere Saccharin und Sucralose, aber möglicherweise auch anderen nicht kalorischen Süsstoffen scheinen bei diesem Prozess eine Schlüsselrolle zu spielen.
- Zusammen mit der zunehmenden Fülle an Studienresultaten zu ultraverarbeiteten Lebensmitteln sollten bereits die heute verfügbaren Erkenntnisse zu nicht kalorischen Süsstoffen Bestrebungen unterstützen, den Anteil an stark verarbeiteten Produkten in unserer Ernährung zu reduzieren, unabhängig von der Energiezufuhr. □

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. David Fäh
 Facharzt für Prävention und Gesundheitswesen
 Master of Public Health
 Berner Fachhochschule (BFH)
 Departement Gesundheit / Ernährung und Diätetik
 Finkenhubelweg 11, 3008 Bern
 E-Mail: david.fae@bfh.ch

Interessenkonflikte: keine

Referenzen:

1. Lara-Castor L et al.: Burdens of type 2 diabetes and cardiovascular disease attributable to sugar-sweetened beverages in 184 countries. *Nat Med*. Published online January 6, 2025;1-13. doi:10.1038/s41591-024-03345-4
2. Hengist A et al.: Ketogenic diet but not free-sugar restriction alters glucose tolerance, lipid metabolism, peripheral tissue phenotype, and gut microbiome: RCT. *CR Med*. 2024;5(8). doi:10.1016/j.xcrm.2024.101667
3. Lee D et al.: Important Food Sources of Fructose-Containing Sugars and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Nutrients*. 2022;14(14):2846. doi:10.3390/nu14142846
4. Faeh D et al.: Effect of Fructose Overfeeding and Fish Oil Administration on Hepatic De Novo Lipogenesis and Insulin Sensitivity in Healthy Men. *Diabetes*. 2005;54(7):1907-1913. doi:10.2337/diabetes.54.7.1907
5. Faeh D: Risks and benefits of nonsugar sweeteners: conflicting evidence between observational studies and randomized controlled trials. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2024;27(4):344. doi:10.1097/MCO.0000000000001048
6. Debras C et al.: Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *BMJ*. 2022;378:e071204. doi:10.1136/bmj-2022-071204
7. Gómez-Fernández AR et al.: The complex relationship between metabolic syndrome and sweeteners. *Journal of Food Science*. 2021;86(5):1511-1531. doi:10.1111/1750-3841.15709
8. Haq N et al.: Aspartame and Sucralose-induced Fatty Changes in Rat Liver. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(09):848-851. doi:10.29271/jcpsp.2019.09.848
9. Finamor IA et al.: Long-Term Aspartame Administration Leads to Fibrosis, Inflammation Activation, and Gluconeogenesis Impairment in the Liver of Mice. *Biology*. 2021;10(2):82. doi:10.3390/biology10020082
10. Rathaus M et al.: Long-term metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Molecular Metabolism*. 2024;88:101985. doi:10.1016/j.molmet.2024.101985
11. Dawood MN et al.: Artificial Sweeteners Perturbed Liver Enzymes in Rat Model. *Pharmacogn J*. 2022;14(5):553-557. doi:10.5530/pj.2022.14.135
12. Janssens S et al.: An In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopy Study of the Effects of Caloric and Non-Caloric Sweeteners on Liver Lipid Metabolism in Rats. *Nutrients*. 2017;9(5):476. doi:10.3390/nu9050476
13. Alkafafy MES et al.: Impact of aspartame and saccharin on the rat liver: Biochemical, molecular, and histological approach. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015;28(2):247-255. doi:10.1177/0394632015586134
14. Shou N et al.: Acesulfame potassium induces hepatic inflammation and fatty acids accumulation via disturbance of carnitine metabolism and gut microbiota. *Food Bioscience*. 2024;62:105101. doi:10.1016/j.fbio.2024.105101
15. Farid A et al.: The hidden hazardous effects of stevia and sucralose consumption in male and female albino mice in comparison to sucrose. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020;28(10):1290-1300. doi:10.1016/j.jsps.2020.08.019
16. Dhurandhar D et al.: A histological assessment of effects of sucralose on liver of albino rats. *Morphologie*. 2018;102(338):197-204. doi:10.1016/j.morpho.2018.07.003
17. El-Hadad G et al.: Hazard Effects of Chronic consumption of Sucralose and Saccharin-Sodium Cyclamate Mixture in Murine Model. *Egyptian Journal of Chemistry*. 2022;65(5):279-289. doi:10.21608/ejchem.2021.99319.4622
18. Wu HT et al.: Sucralose, a Non-nutritive Artificial Sweetener Exacerbates High Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis Through Taste Receptor Type 1 Member 3. *Front Nutr*. 2022;9. doi:10.3389/fnut.2022.823723
19. Chi L et al.: Chronic sucralose consumption inhibits farnesoid X receptor signaling and perturbs lipid and cholesterol homeostasis in the mouse livers, potentially by altering gut microbiota functions. *Science of The Total Environment*. 2024;919:169603. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.169603
20. 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*. 2019;364:k4718. doi:10.1136/bmj.k4718
21. Zhang Y et al.: Associations between artificial sweetener intake from cereals, coffee, and tea and the risk of type 2 diabetes mellitus: A genetic correlation, mediation, and mendelian randomization analysis. *PLOS ONE*. 2024;19(2):e0287496. doi:10.1371/journal.pone.0287496
22. Naomi ND et al.: Sugar-sweetened beverages, low/no-calorie beverages, fruit juice and non-alcoholic fatty liver disease defined by fatty liver index: the SWEET project. *Nutr Diabetes*. 2023;13(1):1-10. doi:10.1038/s41387-023-00237-3
23. Wijarnpreecha K et al.: Associations of sugar- and artificially sweetened soda with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2016;109(7):461-466. doi:10.1093/qjmed/hcv172
24. Green CH et al.: Non-nutritive sweeteners and their association with the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: a review of the literature. *Eur J Nutr*. 2019;58(5):1785-1800. doi:10.1007/s00394-019-01996-5
25. Tseng TS et al.: Sugar-Sweetened Beverages and Artificially Sweetened Beverages Consumption and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Nutrients*. 2023;15(18):3997. doi:10.3390/nu15183997
26. Wu Y et al.: Association between diet soft drink consumption and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: findings from the NHANES. *BMC Public Health*. 2023;23(1):2286. doi:10.1186/s12889-023-17223-0
27. Suez J et al.: Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell*. 2022;185(18):3307-3328. e19. doi:10.1016/j.cell.2022.07.016
28. Golzan SA et al.: Association between non-nutritive sweetener consumption and liver enzyme levels in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Rev*. 2023;81(9):1105-1117. doi:10.1093/nutrit/nuac107
29. Li F et al.: Cardiometabolic benefits of a non-industrialized-type diet are linked to gut microbiome modulation. *Cell*. 2025;0(0). doi:10.1016/j.cell.2024.12.034
30. Bian X et al.: The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178426. doi:10.1371/journal.pone.0178426
31. Emamat H et al.: Artificial sweeteners are related to non-alcoholic fatty liver disease: Microbiota dysbiosis as a novel potential mechanism. *EXCLI J*. 2020;19:620-626. doi:10.17179/excli2020-1226
32. Abbas T et al.: Do artificial sweeteners increase the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)? *EXCLI J*. 2020;19:1158-1160. doi:10.17179/excli2020-2745
33. Emamat H et al.: A. Artificial sweeteners are related to non-alcoholic fatty liver disease: Microbiota dysbiosis as a novel potential mechanism. *EXCLI J*. 2020;19:620-626. doi:10.17179/excli2020-1226