

Brigitte Härtel, Hans-Joachim Graubau, Burkhard Schneider, Europäische Gesellschaft August Bier für Ökologie und Medizin e.V., Berlin, Medizinische Hochschule Hannover

Einfluß von Süßstoff-Lösungen auf die Insulinsekretion und den Blutglucosespiegel

Die Süßstoffe Aspartam, Acesulfam, Cyclamat und Saccharin werden u. a. zum Süßen von energiereduzierten Getränken und Lebensmitteln eingesetzt. So wird der gewohnte Süßgeschmack gewährleistet, gleichzeitig aber der Nahrungsenergiegehalt im Vergleich zu zuckergesüßten Produkten verringert. Kalorienverminderung bei der Nahrungsaufnahme soll das Bestreben unterstützen, das Körpergewicht zu halten oder zu reduzieren.

Die Rolle der Süßstoffe als unterstützende Faktoren für die Gewichtskontrolle wurde durch Untersuchungen von BLUNDELL und Mitarbeitern in Frage gestellt, die nach Verabreichung wäßriger Aspartam-Lösungen bei Probanden eine Verstärkung des subjektiven Hungergefühls [1,2] und nach Verzehr von mit Saccharin gesüßtem Joghurt eine erhöhte Nahrungsaufnahme [3] beobachteten. Diese Untersuchungen wurden breit diskutiert, obwohl BLUNDELL selbst in einer anderen Arbeit für eine wäßrige Aspartam-Lösung derartige Effekte nicht bestätigen konnte [4]. In einer seiner Arbeiten [3] versuchte BLUNDELL seine Beobachtungen dadurch zu erklären, daß Süßstoffe eine cephalische Insulinsekretion auslösen, die ein Absinken des Blutglucosespiegels und damit ein Hungergefühl zur Folge haben. Physiologische Untersuchungen über den zugrunde liegenden Mechanismus sind nicht bekanntgeworden.

Eine genauere Betrachtung zeigt, daß in den letzten Jahren eine ganze Reihe von Arbeiten veröffentlicht worden ist, die sich mit vergleichbaren Fragestellungen befassen. Im überwiegenden Teil der experimentellen Arbeiten wurde bei Substitution von Saccharose durch Süßstoffe eine Verminderung der Energieaufnahme und des Körpergewichts, gelegentlich jedoch auch kein Einfluß auf beide Parameter gefunden. Das gilt gerade für neuere Untersuchungen [5-8]. Zu dem unter anderem von BLUNDELL [3] vorgeschlagenen physiologischen Mechanismus zur Erklärung seiner Beobachtungen liegen bisher erst in geringem Maße experimentelle Daten vor. Während einerseits ein kurzfristiger Anstieg der Insulinspiegel beobachtet wurde [9], konnte in anderen Untersuchungen kein Einfluß auf den Insulinspiegel gefunden werden [10, 11]. Möglicherweise sind die Unterschiede darauf zurückzuführen, daß zum Teil Süßstoffe in Lebensmitteln und Getränken verabreicht wurden, die ihrerseits für eine cephalische Insulinsekretion verantwortlich sein können [9].

Eine Hungergefühl-Stimulation allein durch Süßstoffe erscheint unwahrscheinlich. Andererseits erlauben aber die bisher vorliegenden Daten zur Beeinflussung der Insulinsekretion und des Blutzuckerspiegels durch Süßstoffe wegen verschieden-artiger Versuchsbedingungen keine eindeutige Aussage über das Vorliegen eines cephalischen Insulinreflexes und einer daraus folgender Änderung des Blutglucosespiegels. Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, Daten unter genau kontrollierten Bedingungen und unabhängig von weiteren Substrateinflüssen zu gewinnen.

Geprüft wurde, ob die in der Bundesrepublik Deutschland lebensmittelrechtlich zugelassenen Süßstoffe Aspartam, Acesulfam, Cyclamat und Saccharin nach Gabe wäßriger Lösungen an gesunde Probanden die Insulinsekretion und, daraus folgend, den Blutzuckerspiegel beeinflussen.

Probanden und Methoden

Probanden

In die Studie wurden 14 gesunde Probanden einbezogen. Die Studiengruppe bestand aus acht Frauen und sechs Männern im Altersbereich zwischen 19 und 52 Jahren. Die Einschlusskriterien für die Studie waren: oraler Glucosetoleranztest mit normalem Glucosetoleranzverhalten: Nüchternblutglucose < 6,6 mmol/l und 2-Stunden-Konzentration < 6,6 mmol/l. Die Ausschlusskriterien waren: Serum-Cholesterol > 6,4 mmol/l, Serum-Triglyceride > 2,0 mmol/l.

Studiendesign

Die Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von 18 Tagen. Die sechs Testlösungen wurden den Probanden nach dem Schema eines mehrfachen Crossover Design gegeben; jeder der 14 Probanden erhielt an insgesamt sechs Versuchstagen im Nüchternzustand vier verschiedene wässrige Süßstofflösungen, eine wässrige Saccharoselösung als Vergleich und Wasser als Kontrolle. Die Süßstoff- bzw. Saccharosedosen in den wässrigen Lösungen entsprachen verzehrsüblichen Mengen. Die Test-Lösungen enthielten in 330 ml Wasser zwar unterschiedliche Mengen der einzelnen Süßungsmittel, ihre Süßintensität war aber in allen Fällen etwa gleich: Aspartam 165 mg, Acesulfam 165 mg, Cyclamat 800 mg, Saccharin 75 mg, Saccharose 33 g.

Die Probanden wurden angehalten, die Testlösungen innerhalb von 5 Minuten zu trinken. Danach wurden über einen Zeitraum von zwei Stunden zu fest vorgegebenen Zeitpunkten (0, 5, 10, 15, 30, 60, 120 min) jeweils 4 ml venöses Blut entnommen, um Veränderungen des Insulin- und Blutglucosespiegels zu erfassen. Des weiteren erfolgte zu Beginn der Studie im Nüchtern-zustand und nach Abschluß der Studie am sechsten Testtag eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Serum-Lipide und Lipoproteine.

Analytische Methoden

Das Plasmainsulin wurde enzymimmunologisch gemessen (Enzymuntest Humaninsulin, Boehringer Mannheim). Der Normbereich liegt zwischen 3 bis 17 µU/ml. Die Blutglucosekonzentration wurde mittels der GOD-PAP-Methode bestimmt (Merckotest[®] Diagnostica Merck, Darmstadt). Der Normbereich liegt zwischen 3,9 und 6,1 mmol/l. Gesamt-Cholesterol und HDL-Cholesterol wurden enzymatisch erfaßt (CHOD-PAP-Methode, Boehringer Mannheim). Zur Bestimmung der Triglycerid-Konzentration wurde die vollenzymatische Methode nach WAHLEFELDT eingesetzt (UV-Test, Boehringer Mannheim). Die LDL-Cholesterol-Konzentration wurde aus den Lipidparametern im Plasma nach der FRIEDEWALD-Formel abgeschätzt: $LDL-C = C_T - TG/2,2 - HDL-C$ (mmol/l).

Biometrische Analyse

Als statistische Testverfahren zur Prüfung von signifikanten Unterschieden in den Plasmainsulin- und Blutglucosewerten der Versuchsreihen wurden der gepaarte t-Test und die lineare Regressionsanalyse angewendet (SPSS-System). Einerseits wurden die Signifikanzen geprüft und die maximale Beeinflussung der Hauptzielgröße Insulin und der geregelten Größe Blutglucose, die von der Versuchszeit unabhängig sind und in jeder Versuchsreihe auftraten, im Vergleich zum Ausgangswert analysiert. Andererseits wurde auf der Basis der Plasmainsulin- und Blutglucosewerte geprüft, ob sich die einzelnen Süßstoffe zu irgendeinem der Versuchszeitpunkte different zu Saccharose (Vergleich) und Wasser (Kontrolle) verhalten.

Darüber hinaus wurde mit Hilfe der linearen Regression geprüft, ob Süßstoffe eine zeitabhängige Wirkung auf die Hauptzielgröße Insulin und die geregelte Größe Blutglucose zeigen.

Tab. 1: Einfluß oral verabreichter wäßriger Lösungen von Aspartam, Acesulfam, Cyclamat, Saccharin und Saccharose auf die Plasmainsulinkonzentration im Vergleich zu Wasser (n = 14)

Test-substanzen	Plasmainsulin ($\mu\text{U/ml}$)						
	0 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min
Wasser	9,78 \pm 1,68	9,81 \pm 2,02	10,09 \pm 2,64	9,95 \pm 2,30	9,52 \pm 2,24	11,10 \pm 7,13	11,12 \pm 5,43
Saccharose	9,93 \pm 2,50 ^b	14,26 \pm 4,62 ^a	21,06 \pm 4,04 ^a	28,04 \pm 7,94 ^a	32,93 \pm 7,99 ^a	16,77 \pm 5,96 ^a	11,45 \pm 3,88 ^b
Aspartam	10,57 \pm 2,94 ^c	11,68 \pm 4,19 ^c	11,74 \pm 3,67 ^{c,d}	10,77 \pm 3,35 ^{c,d}	9,63 \pm 2,20 ^{c,d}	9,80 \pm 2,06 ^{c,d}	9,40 \pm 1,59 ^{c,d}
Acesulfam	10,00 \pm 2,75 ^c	9,52 \pm 2,60 ^{c,d}	10,24 \pm 2,68 ^{c,d}	9,78 \pm 2,52 ^{c,d}	9,65 \pm 2,35 ^{c,d}	9,55 \pm 3,32 ^{c,d}	9,71 \pm 3,17 ^c
Cyclamat	10,28 \pm 2,54 ^c	10,85 \pm 3,43 ^{c,d}	10,86 \pm 4,01 ^{c,d}	11,15 \pm 3,38 ^{c,d}	10,03 \pm 3,52 ^{c,d}	10,75 \pm 3,29 ^{c,d}	11,54 \pm 3,88 ^c
Saccharin	10,91 \pm 2,54 ^c	11,50 \pm 3,76 ^a	11,45 \pm 4,41 ^{c,d}	11,26 \pm 2,37 ^{c,d}	10,44 \pm 2,00 ^{c,d}	10,63 \pm 2,47 ^{c,d}	10,71 \pm 1,73 ^c

Werteangabe in $\bar{x} \pm \text{SD}$

P: Irrtumswahrscheinlichkeit im gepaarten t-Test (2-tailed)

^aSaccharose vs Wasser: statistisch signifikant $P < 0,01$

^bSaccharose vs Wasser: statistisch nicht signifikant $P > 0,05$

^cSüßstoffe vs Wasser: statistisch nicht signifikant $P > 0,05$

^dSüßstoffe vs Saccharose: statistisch signifikant $P < 0,01$

Ergebnisse

Die Probanden beendeten die Studie ohne Auffälligkeiten.

Die Plasmainsulin- und Blutglucosekonzentrationen verlassen sowohl nach Gabe der vier verschiedenen wäßrigen Süßstofflösungen als auch nach Gabe von Wasser zu keinem der festgelegten Zeitpunkte die angegebenen Normbereiche (s. Probanden und Methoden). Die Süßstoffe verhalten sich damit hinsichtlich der Beeinflussung des Plasmainsulin- und Blutglucosespiegels vergleichbar mit Wasser (Tab. 1 u. 2). Hingegen bewirkt eine Saccharoselösung im Vergleich zu Süßstoffen und Wasser eine signifikante Zunahme der Plasmainsulin- und Blutglucosewerte, die erwartungsgemäß im Zeitraum zwischen 10 und 30 min den Normbereich überschreiten (Tab. 1 u. 2).

Einfluß auf die Hauptzielgröße Insulin

- Zeitabhängige Insulinsekretion

Die verabreichten wäßrigen Süßstofflösungen bewirken wie Wasser zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Veränderungen der Plasmainsulinkonzentrationen. Hingegen unterscheidet sich die Insulinsekretion, die durch Saccharose stimuliert wird, statistisch signifikant von der Insulinfreisetzung, die nach Süßstoff Aufnahme erfolgt ($P < 0,001$) (Tab. 1).

- Maximale Insulinsekretion

Die Süßstoffe haben im Vergleich zur Wassergabe auch keinen Einfluß auf die max. Plasmainsulinkonzentration. Die Plasmainsulinspiegel bleiben im Normbereich. Die Wirkung jeder Süßstofflösung auf die Plasmainsulinkonzentration unterscheidet sich dagegen signifikant von der Wirkung der Saccharoselösung ($P < 0,001$)

Tab. 2: Einfluß oral verabreichter wäßriger Lösungen von Aspartam, Acesulfam, Cyclamat, Saccharin und Saccharose auf die Blutglucosekonzentration im Vergleich zu Wasser (n = 14)

Test-substanzen	Plasmainsulin ($\mu\text{U/ml}$)						
	0 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min
Wasser	4,87 \pm 0,27	4,86 \pm 0,27	4,93 \pm 0,40	4,91 \pm 0,47	5,05 \pm 0,46	4,81 \pm 0,48	4,92 \pm 0,33
Saccharose	5,25 \pm 0,44 ^a	5,58 \pm 0,58 ^a	6,26 \pm 0,58 ^a	7,00 \pm 0,99 ^a	7,44 \pm 1,09 ^a	4,69 \pm 1,40 ^b	4,58 \pm 0,60 ^a
Aspartam	4,56 \pm 0,48 ^c	4,58 \pm 0,84 ^c	4,60 \pm 0,63 ^c	4,54 \pm 0,63 ^c	4,80 \pm 0,53 ^c	4,23 \pm 0,74 ^d	4,85 \pm 0,58 ^c
Acesulfam	4,79 \pm 0,46 ^c	4,81 \pm 0,49 ^c	4,84 \pm 0,38 ^c	4,96 \pm 0,46 ^c	4,98 \pm 0,35 ^c	4,63 \pm 0,39 ^c	4,89 \pm 0,40 ^c
Cyclamat	4,81 \pm 0,47 ^c	4,76 \pm 0,37 ^c	4,82 \pm 0,40 ^c	4,88 \pm 0,43 ^c	4,94 \pm 0,35 ^c	4,82 \pm 0,46 ^c	4,79 \pm 0,47 ^c
Saccharin	4,51 \pm 0,44 ^d	4,67 \pm 0,40 ^c	4,60 \pm 0,37 ^d	4,75 \pm 0,44 ^c	4,73 \pm 0,40 ^c	4,55 \pm 0,51 ^c	4,85 \pm 0,49 ^c

Werteangabe in $\bar{x} \pm \text{SD}$

P: Irrtumswahrscheinlichkeit im gepaarten t-Test (2-tailed)

^aSaccharose vs Wasser: statistisch signifikant $P < 0,01$ (0- 30 min- Wert), $P < 0,05$ (120 min- Wert)

^bSaccharose vs Wasser: statistisch nicht signifikant $P > 0,05$

^cSüßstoffe vs Wasser: statistisch nicht signifikant $P > 0,05$

^dSüßstoffe vs Wasser: Aspartam: $P = 0,010$ (60 min)

Saccharin: $P = 0,008$ (0 min) 0,004 (10 min)

Einfluß auf die Blutglucose als geregelte Größe

Süßstoffe bewirken im Unterschied zu Saccharose keine physiologisch bedeutsamen Veränderungen des Blutglucosespiegels (Tab. 2). Nach Gabe einer wäßrigen Saccharinlösung wurde eine kurzzeitige Änderung der Blutglucosekonzentration nachgewiesen, die sich statistisch signifikant von der nach Wasseraufnahme gemessenen unterscheidet. Der zum Zeitpunkt 10 min nach Gabe dieser Süßstofflösung im Vergleich zu Wasser niedrig liegende Blutglucosewert hat jedoch keine physiologische Relevanz, da er im Normbereich liegt und den Ausgangswert nicht unterschreitet (Tab. 2). Ähnlich ist die Veränderung nach Gabe einer wäßrigen Aspartamlösung zum Zeitpunkt 60 min im Vergleich zu Wasser zu interpretieren. Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, daß zu diesem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied der gemessenen Blutglucosekonzentrationen im Vergleich zu Wasser besteht. Dieser Unterschied resultiert aus einer insulinunabhängigen Reaktion. Entscheidend ist jedoch, daß die statistisch signifikanten Unterschiede der Saccharin- und Aspartamlösung im Normbereich liegen und somit physiologisch unbedeutend sind.

Wirkung auf Serum-Lipide und Lipoproteine

Im Untersuchungszeitraum wurde keine Erhöhung des Gesamt-Cholesterols, sondern eine signifikante Abnahme im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Die gleiche Aussage trifft für das Serum- LDL-Cholesterol zu. Einen tendenziellen Anstieg der Konzentration zeigte hingegen das Serum-HDL-Cholesterol. Bei den Triglyzeriden wurde tendenziell eine Abnahme im Serum beobachtet (Tab. 3).

Tab. 3: Serum- und Lipidproteine: run-in phase versus Studienende

Parameter	run-in phase	Studienende
Serum-Cholesterol (mmol/l)	5,33±0,97	4,58±0,55 ^a
Serum-HDL-Cholesterol (mmol/l)	1,41±0,27	1,46±0,31
Serum-LDL-Cholesterol (mmol/l)	3,52±1,01	2,77±0,63 ^b
Serum-Trygliceride (mmol/l)	0,87±0,52	0,77±0,47

Werteangabe in $8 \pm \text{SD}$

P: Irrtumswahrscheinlichkeit im gepaarten t-Test (2-tailed)

^astatistisch signifikant $P < 0,01$

^bstatistisch signifikant $P < 0,01$

DISKUSION

Die Studienergebnisse zeigen, daß die in ihrer chemischen Struktur unterschiedlichen Süßstoffe Aspartam, Acesulfam, Cyclamat und Saccharin nach Verabreichung ihrer wäßrigen Lösungen in dem Beobachtungszeitraum von 2 Stunden keine Veränderungen des Plasmainsulinspiegels bewirken. Die geregelte Größe Blutglucose wird ebensowenig zeitabhängig beeinflusst. Alle gemessenen Werte verlassen nach Süßstoffgabe den Normbereich nicht. Sie sind - bis auf zwei physiologisch nicht relevante Werte - von den durch Wasser induzierten Werten nicht signifikant verschieden (Tab. 1 u. 2). Das Fehlen zeitabhängiger Auswirkungen auf die Insulinsekretion und den Blutglucosespiegel konnte durch die lineare Regressionsanalyse bestätigt werden. Demzufolge scheidet eine hypoglykämische Wirkung der untersuchten Süßstoffe aus.

Insbesondere wurden keine durch die Süßstoffe verursachten zeitabhängigen Veränderungen gefunden. Das Fehlen zeitabhängiger Auswirkungen auf die Insulinsekretion und den Blutglucosespiegel konnte durch die lineare Regressionsanalyse bestätigt werden (Tab. 4 u. 5).

Tab. 4: Lineare Regressionsanalyse zum Nachweis des Fehlens zeitabhängiger Wirkungen der Süßstoffe auf die Hauptzielgröße Plasmainsulin (n = 14)
 $\text{Plasmainsulin (t)} = b \times t + a$

Testsubstanzen	Regressions- koeffizient	Achsen- abschnitt	Standard- abweichung
abweichung	(b)	(a)	(s _{xy})
Wasser	0,0132	9,7574	0,3879
Saccharose	-0,0498	20,1919	0,1776
Aspartam	-0,0164	11,0754	0,7066
Acesulfam	-0,0020	9,8517	0,2685
Cyclamat	0,0072	10,4433	0,4527
Saccharin	-0,0054	11,1707	0,3848

Tab. 5: Lineare Regressionsanalyse zum Nachweis Fehlens zeitabhängiger Wirkungen der die Süßstoffe geregelte Größe Blutglucose (n = 14)
 $\text{Blutglucose (t)} = b \times t + a$

Testsubstanzen	Regressions- koeffizient	Achsen- abschnitt	Standard- abweichung
	(b)	(a)	(s _{xy})
Wasser	0,00002	4,9092	0,0838
Saccharose	-0,0135	6,2947	1,0935
Aspartam	0,0016	4,5551	0,2091
Acesulfam	-0,0001	4,8479	0,1262
Cyclamat	-0,0002	4,8342	0,0678
Saccharin	0,0015	4,6714	0,1099

Die Veränderungen des Blutglucosespiegels nach Saccharosegabe unterscheiden sich erwartungsgemäß im Zeitraum bis zu 30 Minuten signifikant von denen, die durch Wasser oder Süßstoffe bewirkt werden.

Mit der Verabreichung etwa gleichsüßer wässriger Lösungen der Süßstoffe bzw. Saccharose werden mögliche Substrateinflüsse auf das Ergebnis ausgeschlossen, die nach Literaturangaben eine cephalische Insulinsekretion auslösen können [9]. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß Süßstoffe keine cephalische Insulinsekretion bewirken. Ein Einfluß der Süßstoffe auf den Blutglucosespiegel kann ebenfalls ausgeschlossen werden.

Da der Blutglucosespiegel als Regelgröße für das Hungergefühl angesehen wird, ergab sich unter den Bedingungen dieser Studie kein Hinweis darauf, daß durch Süßstoffe ein physiologisch bedingtes Hungergefühl ausgelöst wird.

Literatur:

1. *Blundell, J. E.; Hill, A. J.*: Paradoxical effects of an intense sweeteners (aspartame) on appetite. *The Lancet* 1 (1986), S. 1092-1093.
2. *Rogers, P. J.; Carlyle, J.; Hill, A. J.; Blundell, J. E.*: Uncoupling sweet taste and calories. Comparison of the effects of glucose and three intense sweeteners on hunger and food intake in human subjects. *Physiol Behav* 43 (1989), S. 547-552.
3. *Rogers, P. J.; Blundell, J. E.*: Separating the actions of sweetness and calories. Effect of saccharin and carbohydrates on hunger and food intake in human subjects. *Physiol Behav* 45 (1989), S. 1093-1099.
4. *Rogers, P. J.; Fleming, H. C.; Blundell, J. E.*: Aspartame ingested without tasting inhibits hunger and food intake. *Physiol Behav* 47 (1990), S. 1239-1243.
5. *Rolls, B. J.; Kim, S.; Fedoroff, I. C.*: Effects of drinks sweetened with sucrose on hunger, thirst and food intake in men. *Physiol Behav* 48 (1990), S. 19-26.
6. *Black, R.; Tanaka, P.; Leiter, L.; Anderson, G.*: Soft drinks with aspartame: Effect on subjective hunger, food selection and food intake of young adults males. *Physiol Behav* 49 (1991), S. 803-810.
7. *Ganty, D. J.; Chan, M. M.*: Effects of consumption of caloric vs non-calorie sweet drinks on indices on hunger and food consumption in normal adults. *Amer J Clin Nutr* 53 (1991), S. 1154-1164.
8. *Rolls, B.*: Effects of intense sweeteners on hunger, food intake and body weight. A review. *Amer J Clin Nutr* 53 (1991), S. 872-878.
9. *Von Borstel, R. W.*: Metabolic and physiologic effects of sweeteners. *Clin Nutr* 4 (1985), S. 215-220.
10. *Horwitz, D. L.; McLane, M.; Kobe, P.*: Response to single dose of aspartame or saccharin by NIDDM patients. *Diabetics care* 11 (3) (1988), S. 230-234.
11. *Bruce, D. G.; Storlien, L. H.; Furler, S. M.; Chisholm, D. J.*: Cephalic phase metabolic responses in normal weight adults. *Metabolism* 36(1987), S. 721-725.

Anschrift der Verfasser:

Dr. B. Härtel
Dr. habil. H. J. Graubaum
Europäische Gesellschaft August Bier
für Ökologie und Medizin e.V.
Abt. Umweltmedizin
Etkar-Andre-Str. 8
12619 Berlin

Prof. Dr. B. Schneider
Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Biometrie
Konstanty-Gutschow-Str. 8
30625 Hannover