

**Κατανάλωση αναψυκτικών με
γλυκαντικά και ζάχαρη και κίνδυνος
εμφάνισης λεμφώματος και
λευχαιμίας σε άνδρες και γυναίκες
Consumption of artificial sweetener – and
sugar – containing soda
and risk of lymphoma and leukemia in men
and women**

Hardan Zena
Huppertz Viviënne
Βούλγαρη Παρασκευή – Αποστολία
Κούβαρη Ματίνα
Ορφανίδου Χριστίνα
Χρυσάφη Μαρία

- Συγγραφείς: Eva S Schernhammer, Kimberly A Bertrand, Brenda M Birmann, Laura Sampson, Walter C Willett, and Diane Feskanich
 - Authors: Eva S Schernhammer, Kimberly A Bertrand, Brenda M Birmann, Laura Sampson, Walter C Willett, and Diane Feskanich
- Η έρευνα δημοσιεύτηκε το 2012.
 - The study was published in 2012.
- Βασίστηκε στη διατροφική αξιολόγηση των ερευνών Nurses' Health Study (NHS) και Health Professionals Follow-Up Study (HPFS)
 - It was based in the diet assessment in the Nurses' Health Study (NHS) and Health Professionals Follow-Up Study (HPFS).

Εισαγωγή Introduction

- Ασπαρτάμη (μεθυλ – εστέρας του διπεπτιδίου L-α-ασπαρτυλ-L-φαινυλαλανίνης)
 - Aspartame (L-a-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester)
- Μια τεχνητή γλυκαντική ουσία που χρησιμοποιείται σε προϊόντα:
 - χαμηλής θερμιδικής αξίας
 - χαμηλών υδατανθράκων
 - χωρίς ζάχαρη
 - An artificial sweetener used in many products
 - low-calorie
 - low-carbohydrate
 - Sugar-free
- Διάσπαση ασπαρτάμης υγρών εάν αποθηκεύεται κοντά ή πάνω από τη θερμοκρασία δωματίου σε:
 - Μεθανόλη
 - ασπαρτικό οξύ
 - Φαινυλαλανίνη
 - Break down of aspartame in liquids if stored near or above room temperature in:
 - Methanol
 - Aspartic acid
 - phenylalanine

- 1981: περιορισμένη χρήση σε ξηρά τρόφιμα.
 - 1981: limited use in dry foods.
- 1983: χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στα ανθρακούχα αναψυκτικά.
 - 1983: first use in carbonated beverages.
- 1996: για γενικούς σκοπούς
 - 1996: approved use for general purposes.
- Σήμερα: χρησιμοποιείται ως γλυκαντικό και ενισχυτικό γεύσης σε >6.000 τρόφιμα σε όλο τον κόσμο
 - Today: used as artificial sweetener and flavor enhancer in >6000 foods worldwide.
- Η.Π.Α.: Η ετήσια χρήση σε όλες τις εφαρμογές 5.000 – 5.500 τόνους, ~86% αναψυκτικά διαίτης
 - U.S.A.: annual use for all applications: 5000 – 5500 tons, ~86% in diet soda
- Η.Π.Α.: Το ετήσιο ποσό της ασπαρτάμης που χρησιμοποιούνται σήμερα στα αναψυκτικά διαίτης είναι 4.500 τόνοι.
 - σε ένα αναψυκτικού τύπου cola διαίτης: ~560 mg/L ασπαρτάμη
 - σε πορτοκαλάδα: ~930 mg/L ασπαρτάμη
 - U.S.A.: annual amount of aspartame used in diet sodas is 4500 tons
 - In a diet cola: ~560 mg/L aspartame
 - In an orange soda: ~930 mg/L aspartame

Μεθοδολογία

Methods

- NHS: έναρξη το 1976, συμμετείχαν 121.701 νοσοκόμες ηλικίας 30 – 35 ετών.
 - NHS: started in 1976, 121701 nurses aged 30 – 35 years participated.
- HPFS: ίδρυση το 1986, συμμετοχή 51.529 ανδρών, επαγγελματιών υγείας ηλικίας 40 – 75 ετών.
 - HPFS: established in 1986, participation of 51529 menhealth professionals, 40 – 75 years of age.
- Συμπλήρωση ερωτηματολογίου που περιείχε:
 - Ιατρικό ιστορικό
 - Χαρακτηριστικά τρόπου ζωής
 - Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με καρκίνο
 - Completion of questionnaire containing:
 - Medical history
 - Lifestyle characteristics
 - Risk factors associated with cancer
- Συμπληρωματικά ερωτηματολόγια κάθε 2 χρόνια.
 - Follow – up questionnaires every 2 years.
- Επαναξιολόγηση διαίτας κάθε 4 χρόνια.
 - Reassessment of diet every 4 years.

- Αποκλεισμός συμμετεχόντων που δεν ανταποκρίθηκαν στο αρχικό ερωτηματολόγιο ή με προηγούμενη διάγνωση καρκίνου.
 - Exclusion of participants who didn't respond to initial questionnaire or reported previous diagnosis of cancer.
- Τελική συμβολή 77.218 γυναικών και 47.810 ανδρών.
 - Contribution of 77218 women and 47810 men.
- Κάθε διετία οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να αναφέρουν όλες τις διαγνώσεις καρκίνου που προέκυψαν.
 - On each biennial questionnaire, participants were asked to report all incident cancer diagnoses.
- 571 non-Hodgkin λεμφώματα (NHLs) στους άνδρες και 753 NHLs στις γυναίκες, εκ των οποίων 399 και 581 άτομα αντίστοιχα μπορούσαν να κατηγοριοποιηθούν με βάση τον ιστολογικό υποτύπο.
 - 571 non-Hodgkin lymphomas (NHLs) in men and 753 NHLs in women, of which 399 and 581 individuals, respectively, could be classified by histologic subtype.
- 131 και 154 περιπτώσεις πολλαπλού μυελώματος σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα.
 - 131 and 154 multiple myelomas in men and women, respectively.
- 186 και 153 περιπτώσεις λευχαιμίας σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα.
 - 186 and 153 leukemias in men and women, respectively.

Διατροφική αξιολόγηση

Diet assessment

- Χρήση ημιποσοτικών FFQ 130 τροφίμων.
 - Use of semiquantitative FFQ of 130 foods.
- Κατανάλωση αναψυκτικών: 355mL.
 - Soda consumption: 355mL.
- Στην ανάλυση υπάρχουν 5 συχνότητες κατανάλωσης αναψυκτικών.
 - 5 frequencies in soda consumption for the analysis.
- Τα αποτελέσματα βασίστηκαν στη κατανάλωση των:
 - διαιτητική cola με καφεΐνη
 - διαιτητική cola χωρίς καφεΐνη
 - αναψυκτικών διαίτης
 - επιτραπέζιας ασπαρτάμης
 - The results were based in the consumption of:
 - Diet cola with caffeine
 - Diet cola without caffeine
 - Diet soda
 - Aspartame sweeteners
- Άλλες πηγές (τεχνητά γλυκαντικά, γιαούρτι, παγωτό) δεν λαμβάνονται υπόψη.
 - Other sources (artificial sweeteners, yogurt, ice – cream) were not included.

- Στις στατιστικές αναλύσεις λήφθηκαν υπόψη :
 - βάρος
 - B.M.I.
 - φύλο
 - Κάπνισμα – αριθμός τσιγάρων ανά ημέρα
 - σωματική δραστηριότητα (συνολικό μεταβολικό ισοδύναμο έργο)
 - πολυβιταμινούχα σκευάσματα
 - In statistical analyses were included:
 - Body weight
 - B.M.I.
 - Sex
 - Smoking – number of cigarettes per day
 - Physical activity (total metabolic equivalent
 - Multivitamins
- Με ειδικά αναλογικά μοντέλα Cox συγκρίνεται η ομάδα με τη χαμηλότερη κατανάλωση σε σχέση με τις άλλες ομάδες.
 - Use of Cox proportional hazards models to compute incidence by comparing risk of the outcome in each upper exposure category with that in the lowest reference category.
- Η προσαρμογή στο διαβήτη και η αναλογία μέσης – ισχίων δεν είχε επίδραση στα αποτελέσματα.
 - Adjustment for diabetes and waist-to-hip ratio did not alter results.
- Τέλος, εξετάζεται αν η πρόσληψη ασπαρτάμης επηρεάζεται από το αλκοόλ και το B.M.I. με τη μέθοδο τυχαίας επίδρασης DerSimonian και Laird.
 - It was tested whether the influence of aspartame intake was modified by alcohol and B.M.I. by using the random-effects method of DerSimonian and Laird.

Αποτελέσματα

Results

TABLE 1

Age and age-standardized characteristics of study populations within categories for frequency of diet soda consumption at baseline in 1986 in men in the HPFS and in 1984 in women in the NHS¹

	Diet soda ²					
	Men			Women		
	None	1–3.9 servings/wk	≥1 serving/d	None	1–3.9 servings/wk	≥1 serving/d
Median diet soda intake (/wk)	0	2.9	11.0	0	3.0	11.0
Participants (n)	21,328	8023	8259	29,206	13,091	17,427
Age (y)	55.3 ± 10.0 ³	54.3 ± 9.5	51.5 ± 8.9	51.5 ± 7.3	50.8 ± 7.1	49.5 ± 7.0
Regular sugar-sweetened soda (/wk) ²	2.6 ± 4.5	1.4 ± 2.6	1.1 ± 2.8	2.4 ± 4.6	0.9 ± 1.9	0.7 ± 2.3
Aspartame (mg/d) ⁴	3.6 ± 13.7	55.9 ± 30.5	268 ± 186	2.9 ± 12.0	54.7 ± .8	248 ± 177
Fruit and vegetables (/d)	5.3 ± 2.8	5.5 ± 2.7	5.7 ± 2.9	5.0 ± 2.5	5.3 ± 2.4	5.5 ± 2.7
Saturated fat (g/d) ⁵	24.5 ± 6.4	24.0 ± 5.8	25.0 ± 6.4	21.9 ± 4.8	22.0 ± 4.3	22.6 ± 4.1
Animal protein (g/d) ⁵	65.4 ± 17.4	69.2 ± 17.1	71.1 ± 18.9	49.3 ± 13.1	53.6 ± 13.5	55.8 ± 14.7
Alcohol (g/d)	11.6 ± 16.0	11.3 ± 14.7	10.9 ± 15.4	6.8 ± 11.5	6.7 ± 10.6	7.3 ± 11.7
Energy (kcal/d)	2039 ± 630	1930 ± 600	1980 ± 630	1784 ± 537	1714 ± 519	1738 ± 536
Activity (MET-h/wk) ⁶	19.0 ± 23.1	21.2 ± 23.9	21.5 ± 25.1	12.7 ± 16.5	14.3 ± 17.3	14.3 ± 17.8
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 2.9	25.7 ± 3.0	26.6 ± 3.3	23.9 ± 4.3	25.5 ± 4.7	26.5 ± 5.1
Height (cm)	178 ± 6.7	178 ± 6.7	178 ± 6.7	164 ± 6.1	164 ± 6.1	164 ± 6.1
Current smoker (%)	12	8	8	30	19	22
Multivitamin user (%)	40	43	43	35	38	38
Postmenopausal (%)	NA	NA	NA	49	49	49
HRT user (%) ⁷	NA	NA	NA	23	24	22

¹ HPFS, Health Professionals Follow-Up Study; HRT, hormone replacement therapy; MET-h, metabolic equivalent task hours; NA, not applicable; NHS, Nurses' Health Study.

² Frequency of diet soda and regular sugar-sweetened soda consumption on the basis of a 12-fl oz (355 mL) serving that was equivalent to one glass, bottle, or can.

³ Mean ± SD (all such values).

⁴ Aspartame was assessed in 1994 in both cohorts rather than at baseline.

⁵ Nutrient intake adjusted for total energy intake.

⁶ Metabolic equivalent energy expenditure from discretionary physical activity.

⁷ Use of HRT in postmenopausal women.

- Το προφίλ των ατόμων που συνηθίζουν να καταναλώνουν διαιτητικά ποτά είναι άτομα νεαρής ηλικίας, με υψηλό B.M.I., υψηλή κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης και μικρή πιθανότητα να καπνίζουν.
 - The typical consumers of diet sodas are usually young, with high B.M.I., that consume great amounts of animal protein and with small possibility to smoke.
- Με βάση τον πίνακα 1,
 - According to table 1,
- 1982:
 - 55% άντρες: 6 μερίδες διαιτητικού ποτού/εβδομάδα
 - 55% men: 6 servings of diet soda/week
 - 62% γυναίκες: 6,6 μερίδες διαιτητικού ποτού/εβδομάδα
 - 62% women: 6.6 servings of diet soda/week
- 2002:
 - 53% άντρες: 5,7 μερίδες διαιτητικού ποτού/εβδομάδα
 - 53% men: 5.7 servings of diet soda/week
 - 54% γυναίκες: 5,3 μερίδες διαιτητικού ποτού/εβδομάδα
 - 54% women: 5.3 servings of diet soda/week

TABLE 2

RRs of non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, and leukemia by frequency of diet soda consumption in men in the HPFS (1986–2006) and in women in the NHS (1984–2006)¹

	Diet soda ²					P-trend ³	P-heterogeneity ⁴
	None	<1 serving/wk	1–3.9 servings/wk	4–6.9 servings/wk	≥1 serving/d		
Person-years (thousands)							
Men	262.2	137.4	161.5	83.2	140.1	—	—
Women	369.9	177.7	345.4	198.0	303.0	—	—
Non-Hodgkin lymphoma							
Men							
Cases (n)	172	122	124	53	100	—	—
Simple model	1.00 (—) ⁵	1.14 (0.90, 1.45)	1.09 (0.86, 1.38)	0.99 (0.72, 1.35)	1.30 (1.01, 1.68)	0.11	—
Multivariable	1.00 (—)	1.12 (0.88, 1.43)	1.06 (0.83, 1.34)	0.96 (0.69, 1.32)	1.31 (1.01, 1.72)	0.11	—
Women							
Cases (n)	189	167	173	87	137	—	—
Simple model	1.00 (—)	1.00 (0.81, 1.23)	0.90 (0.73, 1.11)	0.83 (0.64, 1.08)	0.98 (0.78, 1.22)	0.73	—
Multivariable	1.00 (—)	0.98 (0.79, 1.22)	0.90 (0.72, 1.11)	0.85 (0.65, 1.10)	1.00 (0.78, 1.26)	0.999	—
Pooled							
Multivariable	1.00 (—)	1.04 (0.89, 1.22)	0.96 (0.82, 1.13)	0.89 (0.72, 1.09)	1.13 (0.94, 1.34)	0.28	0.24
Multiple myeloma							
Men							
Cases (n)	40	27	23	12	29	—	—
Simple model	1.00 (—)	1.15 (0.70, 1.90)	0.99 (0.59, 1.67)	1.04 (0.54, 2.00)	1.86 (1.14, 3.05)	0.02	—
Multivariable	1.00 (—)	1.17 (0.70, 1.96)	1.04 (0.61, 1.78)	1.08 (0.55, 2.12)	2.02 (1.20, 3.40)	0.01	—
Women							
Cases (n)	39	28	40	23	24	—	—
Simple model	1.00 (—)	0.77 (0.47, 1.26)	0.95 (0.61, 1.49)	1.04 (0.62, 1.75)	0.86 (0.51, 1.44)	0.94	—
Multivariable	1.00 (—)	0.71 (0.43, 1.17)	0.86 (0.54, 1.37)	0.95 (0.55, 1.63)	0.79 (0.45, 1.36)	0.79	—
Pooled							
Multivariable	1.00 (—)	0.91 (0.63, 1.30)	0.94 (0.66, 1.33)	1.00 (0.65, 1.52)	1.29 (0.89, 1.89) ⁶	0.10	0.04
Leukemia							
Men							
Cases	52	33	49	19	33	—	—
Simple model	1.00 (—)	1.08 (0.69, 1.68)	1.50 (1.01, 2.23)	1.23 (0.72, 2.11)	1.49 (0.95, 2.34)	0.10	—
Multivariable	1.00 (—)	1.07 (0.68, 1.68)	1.51 (1.00, 2.28)	1.29 (0.75, 2.24)	1.47 (0.92, 2.35)	0.13	—
Women							
Cases	33	31	37	21	31	—	—
Simple model	1.00 (—)	1.01 (0.62, 1.66)	1.06 (0.66, 1.70)	1.17 (0.67, 2.03)	1.35 (0.82, 2.22)	0.17	—
Multivariable	1.00 (—)	1.04 (0.63, 1.73)	1.05 (0.64, 1.72)	1.21 (0.68, 2.17)	1.36 (0.80, 2.31)	0.20	—
Pooled							
Multivariable	1.00 (—)	1.06 (0.75, 1.48)	1.30 (0.95, 1.78)	1.26 (0.84, 1.87)	1.42 (1.00, 2.02)	0.05	0.93

¹ Cox proportional hazards models were used to compute RRs (95% CIs) and P-trend values. Heterogeneity between main results for men and women was tested by using the random-effects method of DerSimonian and Laird (22). Simple model values were adjusted for age and questionnaire cycle. Multivariable values were adjusted for age; questionnaire cycle; sugar-sweetened soda consumption; fruit and vegetable consumption; multivitamin use; intakes of alcohol, saturated fat, animal protein, and total energy; race; BMI; height; discretionary physical activity; smoking history; and menopausal status and use of hormone replacement therapy (women only). HPFS, Health Professionals Follow-Up Study; NHS, Nurses' Health Study.

² Frequency of diet soda consumption on the basis of a 12-fl oz (355 mL) serving that was equivalent to one glass, bottle, or can.

³ Test for linear trend using median values within each category of diet soda consumption.

⁴ Test for heterogeneity between linear models for men and women.

⁵ RR; 95% CI in parentheses (all such values).

⁶ $P < 0.05$ in the test for heterogeneity between RRs for men and women in the same diet soda category.

- Με βάση τον πίνακα 2, μόνο στους άντρες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα σε κίνδυνο νοσηρότητας από NHL και πολλαπλό μύελωμα αναφορικά με την κατανάλωση διαιτητικών ποτών.

- According to table 2, only in men, there was statistically significant positive association between risk for NHL and multiple myeloma and diet soda consumption.

TABLE 3

RRs of non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, and leukemia by categories of aspartame intake in men in the HPFS and in women in the NHS, 1994–2006¹

	Aspartame ²					P-trend ³	P-heterogeneity ⁴
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	Quartile 5		
Range (mg/dl)							
Men	0	<19	19–59	60–142	≥143	—	—
Women	0	<19	19–55	56–128	≥129	—	—
Person-years (thousands)							
Men	100.4	58.3	57.6	57.6	58.6	—	—
Women	224.8	147.0	147.0	147.7	147.6	—	—
Non-Hodgkin lymphoma							
Men							
Cases (n)	95	55	65	49	69	—	—
Simple model	1.00 (—) ⁵	0.93 (0.66, 1.30)	1.15 (0.83, 1.58)	0.98 (0.69, 1.38)	1.59 (1.15, 2.19)	0.002	—
Multivariable	1.00 (—)	0.92 (0.65, 1.29)	1.13 (0.82, 1.57)	0.98 (0.68, 1.40)	1.64 (1.17, 2.29)	0.002	—
Women							
Cases (n)	172	114	110	91	86	—	—
Simple model	1.00 (—)	0.97 (0.76, 1.23)	0.99 (0.78, 1.26)	0.87 (0.67, 1.12)	0.95 (0.73, 1.24)	0.61	—
Multivariable	1.00 (—)	0.94 (0.74, 1.20)	0.96 (0.75, 1.22)	0.83 (0.64, 1.08)	0.91 (0.69, 1.20)	0.48	—
Pooled							
Multivariable	1.00 (—)	0.93 (0.76, 1.13)	1.02 (0.83, 1.24)	0.88 (0.71, 1.09)	1.16 (0.93, 1.43) ⁶	0.12	0.006
Multiple myeloma							
Men							
Cases (n)	10	17	11	14	13	—	—
Simple model	1.00 (—)	2.80 (1.26, 6.20)	1.62 (0.67, 3.92)	2.56 (1.13, 5.84)	2.85 (1.23, 6.62)	0.07	—
Multivariable	1.00 (—)	3.33 (1.48, 7.49)	1.70 (0.68, 4.23)	2.96 (1.25, 6.96)	3.36 (1.38, 8.19)	0.05	—
Women							
Cases (n)	45	14	25	25	15	—	—
Simple model	1.00 (—)	0.43 (0.23, 0.78)	0.82 (0.50, 1.34)	0.89 (0.54, 1.45)	0.61 (0.34, 1.11)	0.47	—
Multivariable	1.00 (—)	0.40 (0.22, 0.74)	0.76 (0.46, 1.27)	0.83 (0.50, 1.39)	0.59 (0.32, 1.09)	0.48	—
Pooled							
Multivariable	1.00 (—)	0.86 (0.53, 1.41) ⁶	0.92 (0.59, 1.44)	1.16 (0.75, 1.81) ⁶	1.03 (0.62, 1.72) ⁶	0.44	0.049
Leukemia							
Men							
Cases (n)	23	14	23	19	18	—	—
Simple model	1.00 (—)	0.88 (0.45, 1.73)	1.62 (0.89, 2.93)	1.56 (0.84, 2.90)	1.68 (0.89, 3.17)	0.07	—
Multivariable	1.00 (—)	0.89 (0.45, 1.77)	1.69 (0.91, 3.12)	1.55 (0.81, 2.94)	1.56 (0.79, 3.06)	0.17	—
Women							
Cases (n)	34	21	32	21	21	—	—
Simple model	1.00 (—)	0.88 (0.51, 1.51)	1.45 (0.89, 2.36)	1.06 (0.61, 1.84)	1.29 (0.74, 2.25)	0.36	—
Multivariable	1.00 (—)	0.85 (0.48, 1.48)	1.34 (0.81, 2.21)	0.95 (0.54, 1.66)	1.04 (0.58, 1.85)	0.94	—
Pooled							
Multivariable	1.00 (—)	0.86 (0.56, 1.33)	1.47 (1.00, 2.17)	1.17 (0.77, 1.79)	1.23 (0.80, 1.91)	0.31	0.35

¹ Cox proportional hazards models were used to compute RRs (95% CIs) and P-trend values. Heterogeneity between main results for men and women was tested by using the random-effects method of DerSimonian and Laird (22). Simple model values were adjusted for age and questionnaire cycle. Multivariable values were adjusted for age; questionnaire cycle; total sugar intake; fruit and vegetable consumption; multivitamin use; intakes of alcohol, saturated fat, animal protein, and total energy; race; BMI; height; discretionary physical activity; smoking history; and menopausal status and use of hormone replacement therapy (women only). HPFS, Health Professionals Follow-Up Study; NHS, Nurses' Health Study.

² Aspartame intake was from diet soda and packets used at the table; categories are for zero intake plus quartiles of intakes greater than zero.

³ Test for linear trend by using median values within each category of aspartame intake.

⁴ Test for heterogeneity between linear models for men and women.

⁵ RR; 95% CI in parentheses (all such values).

⁶ P < 0.05 in the test for heterogeneity between RRs for men and women in the same aspartame category.

- Με βάση τον πίνακα 3, τα αποτελέσματα είναι αντίστοιχα με του πίνακα 2 με τη διαφορά ότι εδώ εξετάζεται η κατανάλωση ασπαρτάμης και όχι διαιτητικών ποτών, ενώ η προαναφερθείσα συσχέτιση ήταν πιο ισχυρή σε άτομα που δεν κατανάλωναν αλκοόλ.

- The results in table 3 are similar with the ones in table 2 with the difference that here is examined the consumption of aspartame intake and not of diet sodas, while the previous association was stronger in non-drinkers.

TABLE 4

Multivariable RRs of non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, and leukemia by frequency of regular sugar-sweetened soda consumption in men in the HPFS (1986–2006) and in women in the NHS (1984–2006)¹

	Regular sugar-sweetened soda ²					<i>P</i> -trend ³	<i>P</i> -heterogeneity ⁴
	None	<1 serving/wk	1–3.9 servings/wk	4–6.9 servings/wk	≥1 serving/d		
Person-years (thousands)							
Men	264.9	222.9	190.4	57.1	49.1	—	—
Women	623.6	489.3	262.5	62.0	56.5	—	—
Non-Hodgkin lymphoma							
Men							
Cases (<i>n</i>)	181	185	137	36	32	—	—
RR (95% CI)	1.00 (—)	1.18 (0.95, 1.46)	1.23 (0.97, 1.57)	1.27 (0.87, 1.87)	1.66 (1.10, 2.51)	0.03	—
Women							
Cases (<i>n</i>)	293	293	121	25	21	—	—
RR (95% CI)	1.00 (—)	1.15 (0.97, 1.36)	0.99 (0.79, 1.24)	0.94 (0.62, 1.44)	1.01 (0.63, 1.62)	0.59	—
Pooled							
RR (95% CI)	1.00 (—)	1.16 (1.01, 1.33)	1.09 (0.93, 1.29)	1.11 (0.84, 1.48)	1.34 (0.98, 1.83)	0.05	0.27
Multiple myeloma							
Men							
Cases (<i>n</i>)	47	39	32	5	8	—	—
RR (95% CI)	1.00 (—)	1.10 (0.70, 1.74)	1.28 (0.78, 2.11)	0.80 (0.30, 2.10)	1.76 (0.77, 4.03)	0.37	—
Women							
Cases (<i>n</i>)	62	56	24	8	4	—	—
RR (95% CI)	1.00 (—)	1.03 (0.70, 1.51)	0.96 (0.57, 1.59)	1.54 (0.70, 3.38)	1.07 (0.36, 3.16)	0.58	—
Pooled							
RR (95% CI)	1.00 (—)	1.06 (0.79, 1.42)	1.11 (0.78, 1.59)	1.18 (0.64, 2.17)	1.47 (0.76, 2.83)	0.31	0.81
Leukemia							
Men							
Cases (<i>n</i>)	71	65	31	11	8	—	—
RR (95% CI)	1.00 (—)	0.97 (0.68, 1.40)	0.64 (0.41, 1.01)	0.96 (0.49, 1.89)	0.92 (0.42, 2.02)	0.61	—
Women							
Cases (<i>n</i>)	56	55	31	7	4	—	—
RR (95% CI)	1.00 (—)	1.27 (0.85, 1.88)	1.62 (1.01, 2.60)	1.73 (0.76, 3.96)	1.39 (0.47, 4.07)	0.21	—
Pooled							
RR (95% CI)	1.00 (—)	1.10 (0.84, 1.43)	0.99 (0.72, 1.38) ⁵	1.22 (0.72, 2.06)	1.06 (0.56, 2.00)	0.68	0.23

¹ Cox proportional hazards models were used to compute RRs (95% CIs) and *P*-trend values. Heterogeneity between main results for men and women was tested by using the random-effects method of DerSimonian and Laird (22). RRs (95% CIs) were adjusted for age; questionnaire cycle; diet soda consumption; fruit and vegetable consumption; multivitamin use; intakes of alcohol, saturated fat, animal protein, and total energy; race; BMI; height; discretionary physical activity; smoking history; and menopausal status and use of hormone replacement therapy (women only). HPFS, Health Professionals Follow-Up Study; NHS, Nurses' Health Study.

² Frequency of regular sugar-sweetened soda consumption on the basis of a 12-fl oz (355 mL) serving that was equivalent to one bottle, glass, or can.

³ Test for linear trend using median values within each category of regular soda consumption.

⁴ Test for heterogeneity between linear models for men and women.

⁵ *P* < 0.05 in the test for heterogeneity between RRs for men and women in the same category for regular soda.

- Με βάση τον πίνακα 4, αυξημένος ήταν ο κίνδυνος νοσηρότητας και στα άτομα που κατανάλωναν ποτά που είχαν αποκλειστικά σουκρόζη.

– In table 4 is shown that there was also a high risk of morbidity in people consuming sugar – sweetened sodas.

Σύνοψη αποτελεσμάτων

Summary of results

- Άντρες που καταναλώναν πάνω από 1 μερίδα διαιτητικού αναψυκτικού ημερησίως εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης NHL και πολλαπλού μυελώματος σε σχέση με άντρες που δεν καταναλώναν καθόλου τέτοιου είδους ποτά.
 - Men consuming more than 1 serving of diet soda per day present a high risk of NHL and multiple myeloma compared to men that don't consume that type of sodas.
- Κανένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στις γυναίκες.
 - There was no statistically important result in women.
- ΩΣΤΩΣΟ, ανάλογος κίνδυνος παρατηρήθηκε σε άντρες που καταναλώναν αναψυκτικά που περιείχαν κανονικά σουκρόζη.
 - HOWEVER, similar risk was observed in men consuming sugar – sweetened sodas.
- Τέλος, αναφορικά με τη λευχαιμία στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα αντίστοιχο με αυτό των άλλων 2 νοσημάτων προέκυψε μόνο όταν τα άτομα των δύο μελετών ενώθηκαν και όχι όταν εξεταζόταν το κάθε φύλο ξεχωριστά.
 - Finally, when it comes to leykemia, there was statistically important result, similar with that of the other two conditions, only when the participants of the two studies were examined together and with no adjustment for sex.

Συζήτηση

Discussion

- Οι μελέτες για την καρκινογόνο δράση της ασπαρτάμης σε ζώα, μελετήθηκαν προσεκτικά πριν την έγκρισή της από τον FDA.
 - Carcinogenicity studies in animals were reviewed carefully before the approval of aspartame by the FDA.
- 4 πειραματικές μελέτες αξιολόγησαν τον πιθανό κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου, 3 εκ των οποίων συνέβαλαν στην τελικά έγκριση για τη χρήση της ασπαρτάμης σε τρόφιμα.
 - 4 experimental studies evaluated potential cancer risk, 3 of which contributed to the approval of aspartame for use in foods.
- Οι συγκεκριμένες μελέτες αξιολόγησαν την ασφάλεια χρήσης της ασπαρτάμης σε συγκεκριμένες ομάδες του πληθυσμού.
 - These studies have also evaluated the safety of aspartame in specific subpopulations.
- Γενικά φάνηκε ότι η πρόσληψη ασπαρτάμης για μικρό χρονικό διάστημα είναι ασφαλής.
 - It was generally shown that short – term aspartame intake is safe.
- Στην έρευνα με τη μεγαλύτερη χρονική διάρκεια (18 εβδομάδες) δε φάνηκαν κάποια σοβαρά ανεπιθύμητα αποτελέσματα.
 - In the study with the longest duration (18 weeks) no serious adverse events were reported.
- Με βάση τα παραπάνω, η χρήση της ασπαρτάμης εγκρίθηκε και σήμερα χρησιμοποιείται ως γλυκαντικό και ενισχυτικό γεύσης σε περισσότερα από 6.000 τρόφιμα παγκοσμιώς.
 - Based on the above the use of aspartame was approved and today it is been used as sweetener and flavor enhancer in more than 6000 foods worldwide.

- Η πιθανή καρκινογόνος δράση της ασπαρτάμης είναι βιολογικώς δυνατή, καθώς είναι ο μεθυλεστέρας του διπεπτιδίου φαινυλαλανίνης και ασπαρτικού οξέος.
 - The potential carcinogenicity of aspartame is biologically plausible, since it is the methyl ester of a dipeptide of phenylalanine and aspartic acid.
- Μια σύγχρονη τοξικολογική μελέτη ανέφερε αλληλεπίδραση μεταξύ της ασπαρτάμης και των μεταβολιτών της με το DNA in vitro.
 - A recent toxicology study reported an interaction of aspartame and its metabolites with DNA in an in vitro model.
- Έχει επίσης προταθεί πως η μεθανόλη, μέσω του μεταβολισμού της σε φορμαλδεΰδη, ευθύνεται για την αύξηση της λευχαιμίας και του λεμφώματος, ειδικά εφόσον η φορμαλδεΰδη αποτελεί μια αναγνωρισμένη καρκινογόνο ουσία για τον άνθρωπο.
 - It is also been speculated that methanol, though its metabolization to formaldehyde, may cause an increase in leukemias and lymphomas, since formaldehyde has been classified as a definite carcinogen on humans.
- Λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης κάποιων μορφών καρκίνου που συσχετίστηκε με την κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη, είναι πιθανό ο καρκίνος να οφείλεται σε συστατικά ή σε συνδυασμό αυτών που είναι κοινά και στους δύο τύπους αναψυκτικών.
 - Because of the elevated cancer risks associated with higher regular soda consumption, possible explanations may relate to factors or multiple agents that are common to both diet and regular sodas.

- Sex differences

- Chance
- Results related to uncontrolled, confounding risk factors for lymphoma and leukemia (soda consumption in men)
- Differences in enzyme activity:
 - ADH activity higher in men
 - Increased alcohol consumption associated with decreased ADH activity in men
- IACR: formaldehyde as carcinogen
- Οι διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα μπορεί να οφείλονται:
 - Στην τύχη
 - Σε συγχυτικούς παράγοντες για λέμφωμα και λευχαιμία (κατανάλωση αναψυκτικών από άνδρες)
 - Διαφορές στην ενζυμική δραστηριότητα:
 - Υψηλότερη δραστηριότητα ADH στους άνδρες
 - Αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με μειωμένη δραστηριότητα ADH σε άνδρες
 - IARC: κατηγοριοποίηση της φορμαλδεΐδης ως καρκινογόνου παράγοντα

- Imperfect measurement as a limitation of the study

- No complete assessment of each single dietary item
- Multiple sources in the diet that must be self-reported
- Περιορισμός της μελέτης οι ατέλειες στις μετρήσεις
 - Όχι πλήρης αξιολόγηση του καθενός στοιχείου της διαίτας
 - Πολλές πηγές στη διαίτα έπρεπε να αναφέρονται από τους συμμετέχοντες

- Assessed long-term aspartame intake on basis of repeated FFQs.
 - Αξιολόγηση μακράς διάρκειας πρόσληψης ασπαρτάμης βασισμένη σε επαναλαμβανόμενα FFQs.
- Mean aspartame intake in this cohort study was lower than other reported means.
 - Η μέση πρόσληψη ασπαρτάμης στη συγκεκριμένη μελέτη κοορτής ήταν χαμηλότερη από άλλες.
- Mean difference in aspartame intake.
 - Differences in details of questionnaire; portion size, frequency of intake or timing of administration of questionnaires
 - Η διαφορά της πρόσληψης ασπαρτάμης μπορεί να οφείλεται
 - Σε διαφορές στις λεπτομέρειες του ερωτηματολογίου, όπως μέγεθος μερίδας, συχνότητα πρόσληψης ή χρόνος διαχείρισης των ερωτηματολογίων.
- Confoundings
 - Increased risk of NHL in men with a higher intake of regular sugar-sweetened soda
 - Συγχυτικοί παράγοντες
 - Αυξημένος κίνδυνος για NHL σε άνδρες με υψηλότερη κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη.

- Strenght of the study
 - Prospective nature of the study
 - Large sample size
 - Effectively captured lifetime exposure to aspartame
 - Δύναμη της μελέτης
 - Προοπτική μελέτη
 - Μεγάλο δείγμα
 - Αποτελεσματικός υπολογισμός έκθεσης στην ασπαρτάμη κατά τη διάρκεια της ζωής των συμμετεχόντων
- Extra considerations
 - Results of this study necessarily requires confirmation in other large cohort studies.
 - Future studies should also evaluate potential for higher enzymatic activity and chronic low-dose formaldehyde
 - Επιπλέον προβληματισμοί
 - Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι απαραίτητο να αποδειχθούν και με άλλες μεγάλες μελέτες κοορτής
 - Οι μελλοντικές μελέτες πρέπει επίσης να αξιολογούν την πιθανή υψηλότερη ενζυμική δραστηριότητα και τη χρόνια μικρής δόσης πρόσληψη φορμαλδεΐδης



Thank you!
Ευχαριστούμε!