

Gezondheidsraad

Eiwit

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015



Eiwit

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de staatssecretaris van Economische Zaken

Nr. A15/10, Den Haag, 4 november 2015

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids-(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Eiwit - Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. A15/10.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-94-6281-031-0

Eiwit

GEZONDHEIDSRAAD

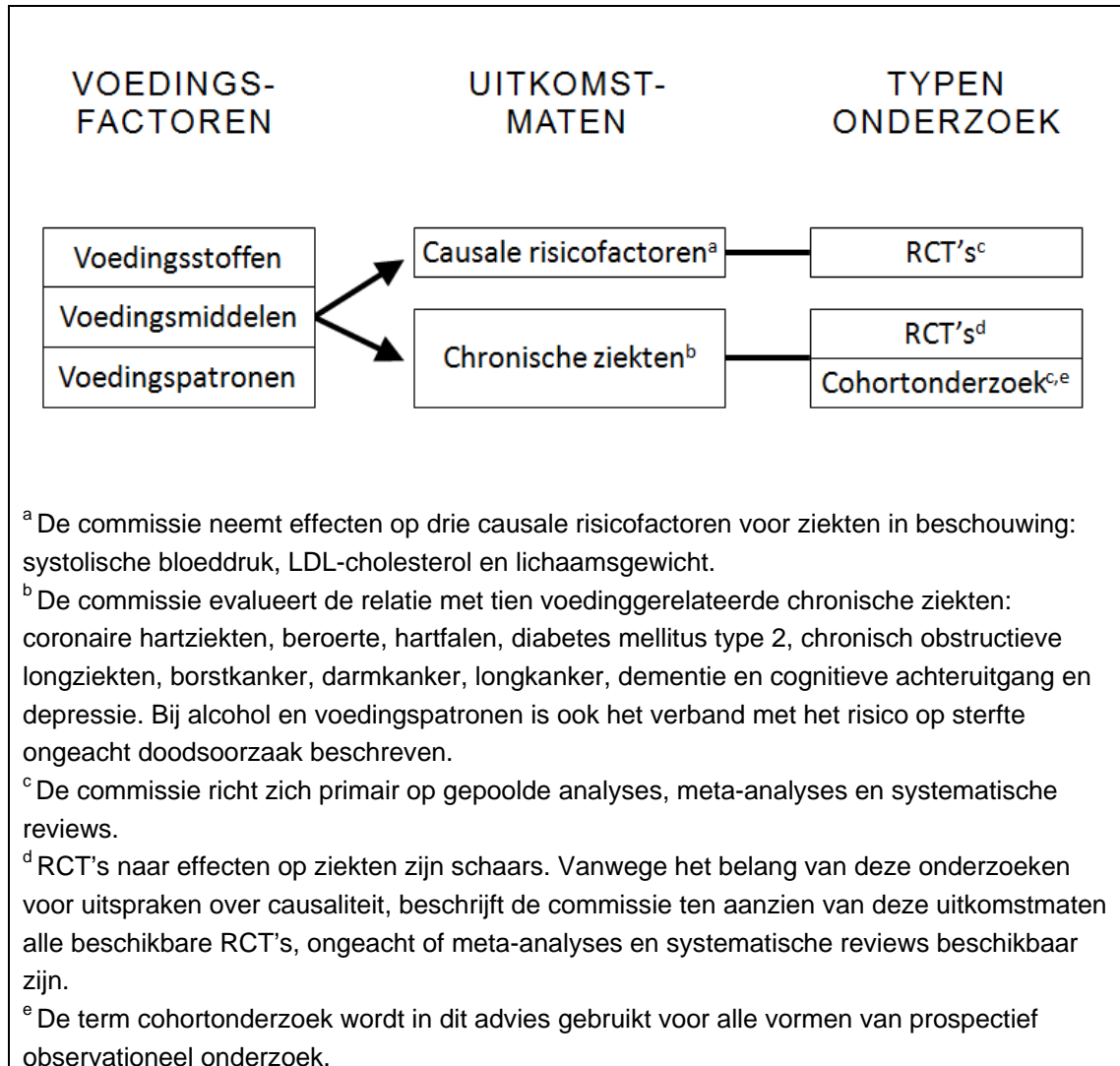
Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

Eiwit

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015



Werkwijze in het kort



Conclusies in de achtergronddocumenten zijn gebaseerd op de hoeveelheid onderzoek, aanwijzingen voor heterogeniteit, de sterkte van het verband, deelnemerskarakteristieken en specifieke afwegingen die in de toelichting zijn beschreven. De conclusie kan luiden dat er grote of geringe bewijskracht is voor een effect of verband, dat een effect of verband onwaarschijnlijk of niet eenduidig is, of dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect of verband.

Het achtergronddocument 'Werkwijze van de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015' geeft een uitgebreide beschrijving en toelichting van de gehanteerde werkwijze.

Inhoud

Werkwijze in het kort.....	2
1 Inleiding.....	4
1.1 Definities	4
1.2 Inname van eiwit.....	4
1.3 Literatuuronderzoek.....	5
2 Interventieonderzoek	6
2.1 Vervanging van dierlijk door plantaardig eiwit.....	6
2.2 De vervanging van niet-sojaeiwit door sojaeiwit	8
2.3 De vervanging van caseïne door wei-eiwit	12
2.4 Conclusie	14
3 Cohortonderzoek	16
3.1 Methodologische kanttekeningen bij cohortonderzoek naar eiwit.....	16
3.2 Cohortonderzoek naar totaal eiwit	17
3.3 Cohortonderzoek naar dierlijk eiwit.....	21
3.4 Cohortonderzoek naar plantaardig eiwit	26
3.5 Conclusie	29
4 Conclusie	31
Literatuur.....	32
A De commissie	36

1 Inleiding

In dit document beschrijft de commissie Richtlijnen goede voeding 2015 (bijlage A) de relatie tussen eiwit en het risico op chronische ziekten*. Hierbij wordt ingegaan op totaal eiwit, dierlijk eiwit en plantaardig eiwit.

In een afzonderlijk achtergronddocument komen de effecten van de onderlinge uitwisseling van de macronutriënten eiwit, vet en koolhydraten aan de orde.

1.1 Definities

Eiwit is een bron van stikstof en essentiële aminozuren† die nodig zijn voor groei en instandhouding van het lichaam. De eiwitkwaliteit van een product, ofwel de proteïne digestibility-corrected amino acid score (PD-CAAS), wordt ondermeer bepaald door de hoeveelheid essentiële aminozuren en de opname ervan in het lichaam. Eiwit afkomstig uit dierlijke producten heeft in de regel een hogere eiwitkwaliteit dan eiwit afkomstig uit plantaardige producten, met uitzondering van soja-eiwit.

Dierlijke producten rijk aan eiwit zijn vlees, vis, eieren en zuivelproducten. Voorbeelden van plantaardige producten met relatief hoge eiwitgehalten zijn brood en andere graanproducten, peulvruchten en noten.¹

1.2 Inname van eiwit

De voedselconsumptiepeiling 2007-2010 wijst uit dat de mediane inname van energie uit eiwit bij kinderen op 13 energieprocent ligt en bij volwassenen 15 tot 16 energieprocent bedraagt. Bij zowel kinderen als volwassenen is circa 60% van het eiwit afkomstig uit dierlijke producten (tabel 1).²

Tabel 1 De gebruikelijke inname^a van totaal, dierlijk en plantaardig eiwit in Nederland op basis van de Nederlandse voedselconsumptiepeiling 2007-2010 (energieprocent).²

	7-18 jaar		19-69 jaar	
	Jongens	Meisjes	Mannen	Vrouwen
<i>Totaal eiwit</i>				
P10	11	11	12	13
P50	13	13	15	16
P90	16	16	18	19
<i>Dierlijk eiwit</i>				
P10	6	6	7	7
P50	8	8	10	10
P90	10	11	13	13

* Zie voor een beschrijving van de gehanteerde methodologie het achtergronddocument 'Werkwijze van de commissie Richtlijnen goede voeding 2015'.

† Aminozuren die het lichaam niet zelf kan aanmaken.

	7-18 jaar		19-69 jaar	
	Jongens	Meisjes	Mannen	Vrouwen
<i>Plantaardig eiwit</i>				
P10	4	4	4	5
P50	5	5	6	6
P90	7	6	7	7

^a Gewogen voor sociaaldemografische factoren, seizoen en dag van de week.

1.3 Literatuuronderzoek

De commissie heeft de volgende zoekstrategie in PubMed uitgevoerd:

'dietary proteins' en 'vegetable poteins' als Mesh-term en de filters 'meta-analysis' en 'systematic reviews', species: humans (tot 1 juli 2014).

Omdat het aantal systematische reviews en meta-analyses beperkt was, heeft de commissie aanvullende onderzoeken gezocht met behulp van het filter 'review'³⁻⁸ en aan de hand van recent cohortonderzoek naar eiwit.^{9,10}

2 Interventieonderzoek

In dit hoofdstuk komt interventieonderzoek aan de orde naar de vervanging van dierlijk door plantaardig eiwit, niet-sojaeiwit en melkeiwit door sojaeiwit, en caseïne door wei-eiwit op systolische bloeddruk en LDL-cholesterol. De commissie heeft geen systematische reviews of meta-analyses gevonden naar het effect op lichaamsgewicht.

Bij systolische bloeddruk en LDL-cholesterol richt de commissie zich bij voorkeur op interventieonderzoeken die zijn uitgevoerd onder isoenergetische omstandigheden. Hierbij is de energie-inname dus constant. Hierbij wordt beoogd dat de eventuele gewichtsverandering in de interventie- en controlegroep hetzelfde is, omdat een verschil in gewichtsverandering het effect op bloeddruk en LDL-cholesterol kan vertekenen.

2.1 Vervanging van dierlijk door plantaardig eiwit

De commissie heeft meta-analyses en systematische reviews gevonden naar het effect van de vervanging van dierlijk door plantaardig eiwit op de systolische bloeddruk.

2.1.1 Systolische bloeddruk

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van de vervanging van dierlijk door plantaardig eiwit op de systolische bloeddruk.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 12 RCT's
Heterogeniteit	Ja, onverklaard.
Schatter effect	-0,8 (-2,8 tot +1,2)
Onderzochte populatie	Gezonde personen, personen met al dan niet behandelde hypertensie, personen met hypercholesterolemie of obesitas en diabetespatiënten*.

Conclusie: Een effect op de systolische bloeddruk van de vervanging van dierlijk door plantaardig eiwit is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie heeft twee meta-analyses gevonden naar het effect van de vervanging van dierlijk door plantaardig eiwit op de systolische bloeddruk (tabel 2). Altorf-van der Kuil en collega's^{11†} beschrijven twee interventieonderzoeken die door Rebholz en collega's¹² in combinatie met 10 andere interventieonderzoeken zijn samengevat. Daarom blijft de meta-analyse van Altorf-van der Kuil en collega's hier verder buiten beschouwing.

* Omdat dit in de meta-analyse niet specifiek wordt gerapporteerd, is deze beschrijving mogelijk niet volledig.

† Deze meta-analyse is gefinancierd uit een publiek-private samenwerking.

Rebholz en collega's vinden geen aanwijzingen voor een effect van de vervanging van dierlijk door plantaardig eiwit. De analyse ging gepaard met aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit, die in aanvullende sensitiviteitsanalyses^a niet verder is verklaard. Ook waren er aanwijzingen voor publicatiebias. Een sensitiviteitsanalyse waarin hiervoor werd gecorrigeerd vond een niet-significante verlaging in systolische bloeddruk (-0,8 mmHg; -2,8 tot +1,2 mmHg) bij de vervanging van dierlijk door plantaardig eiwit.

Er zijn verschillende factoren die kunnen hebben bijgedragen aan de heterogeniteit. Zo verschilt de interventie tussen onderzoeken: in zes van de interventieonderzoeken is een eiwit-supplement verstrekt, in vier een volledige voeding en in twee ontvingen deelnemers instructies om hun voeding aan te passen. In de suppletieonderzoeken is een supplement met 30 tot 50 gram eiwit per dag verstrekt. De auteurs hebben niet beschreven hoe groot het verschil in inname van dierlijk en plantaardig eiwit was in de andere interventieonderzoeken. Een ander punt is dat de voedingen niet isoenergetisch hoefden te zijn: een van de inclusiecriteria was dat er niet meer dan 10% verschil mocht bestaan tussen de inname van energie in de interventie- en controlegroep. Verschillen in gewichtsverandering tussen de interventie- en controlegroep kunnen het effect op de systolische bloeddruk hebben vertekend. Verder wordt niet vermeld welk type eiwit in de interventieonderzoeken is onderzocht: dierlijk eiwit bestond uit vlees, vis, gevogelte, melk, caseïne en wei, plantaardig eiwit uit soja en andere plantaardige bronnen.¹²

Met het oog op de onverklaarde heterogeniteit, de variatie in interventiebehandelingen en de uiteenlopende controlebehandelingen concludeert de commissie dat het effect van de vervanging van dierlijk door plantaardig eiwit op de systolische bloeddruk niet eenduidig is.

Tabel 2 Interventieonderzoek naar het effect van de vervanging van dierlijk door plantaardig eiwit op de systolische bloeddruk.

	Aantal onderzoeken; N deelnemers	Duur per interventie (maand)	Interventie	Controle	Verandering in bloeddruk t.o.v. controle (mmHg) (95%-b.i. ^a)
<i>Meta-analyse</i>					
Rebholz 2012 ¹²	1-3; 1.083	1-3	Plantaardig eiwit	Dierlijk eiwit	-0,1 (-2,3 tot +2,1) ^b
	Na correctie voor publicatiebias ^c				-0,8 (-2,8 tot +1,2) ^d

^a Betrouwbaarheidsinterval.

^b De analyse ging gepaard met aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit.

^c Trim and fill methode.

^d Geen informatie over heterogeniteit verstrekt.

^{*} Naar >20 deelnemers, enkel- of dubbelblind, bloeddruk als primaire uitkomstmaat, meer dan één bloeddrukbevestiging en geen gebruik antihypertensiva.

2.2 De vervanging van niet-sojaweiwit door sojaweiwit

2.2.1 Systolische bloeddruk

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van de vervanging van melkeiwit door sojaweiwit (in combinatie met isoflavonen) op de systolische bloeddruk.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 16 RCT's
Heterogeniteit	Ja, onverklaard
Schatter effect	-2,0 (-5,0 tot +0,1) per 18-50 g/d sojaweiwit met 34-160 mg/d isoflavonen
Onderzochte populatie	Gezonde personen, personen met hypertensie en diabetespatiënten

Conclusie: Een effect op de systolische bloeddruk van de vervanging van melkeiwit door sojaweiwit (in combinatie met isoflavonen) is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie heeft twee meta-analyses gevonden naar het effect van de vervanging van melkeiwit door sojaweiwit (in combinatie met isoflavonen) op de systolische bloeddruk (tabel 3). Hooper en collega's vatten negen interventieonderzoeken naar sojaweiwitisolaat samen, waarbij in het midden blijft op welke interventieonderzoeken de meta-analyse zich baseert. Ook is onduidelijk waaruit de controlebehandeling bestaat. Daarom blijft deze meta-analyse hier verder buiten beschouwing.¹³

Dong en collega's vatten 16 interventieonderzoeken samen (tabel 3).¹⁴ Zij vinden geen aanwijzingen voor een effect van de vervanging van melkeiwit door sojaweiwit met isoflavonen. Er was sprake van aanzienlijke heterogeniteit, die niet verder is verklaard. Op basis van bestudering van het forest plot had de heterogeniteit zowel met de richting als de grootte van de effectschatting te maken. De interventie bestond in acht interventieonderzoeken uit sojaweiwitisolaat, in de acht andere onderzoeken zijn andere sojaproducten, zoals sojamelk, sojashakes en sojanoten onderzocht. De controlebehandeling bestond in vijf interventieonderzoeken uit caseïne en in de zeven andere uit al dan niet halfvolle of magere melk of zuivel. Dong en collega's beschrijven niet of de interventies isoenergetisch zijn uitgevoerd. Ook hebben ze geen afzonderlijke analyse uitgevoerd naar onderzoeken waarin sojaweiwitisolaat is vergeleken met caseïne.¹⁴

Omdat er sprake is van aanzienlijke heterogeniteit, concludeert de commissie dat een effect van de vervanging van melkeiwit door sojaweiwit (in combinatie met isoflavonen) op de systolische bloeddruk niet eenduidig is.

Tabel 3 Interventieonderzoek naar het effect van de vervanging van melkeiwit door sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) op de systolische bloeddruk.

	Aantal onderzoeken; N deelnemers	Duur per interventie (maand)	Interventie	Controle	Verandering in bloeddruk t.o.v. controle (mmHg) (95%-b.i. ^a)
<i>Meta-analyse</i>					
Dong 2011 ¹⁴	16; 947	1-12	18-50 g/d sojaeiwit met 34-160 mg/d isoflavonen	Caseïne of melkeiwit	-2,0 (-5,0 tot +0,1) ^b

^a Betrouwbaarheidsinterval.

^b De analyse ging gepaard met aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit.

2.2.2 LDL-cholesterol

De commissie heeft acht meta-analyses gevonden naar het effect van sojaeiwit op het LDL-cholesterol.^{13,15-21*} De controlebehandeling is slechts in een deel van meta-analyses beschreven en varieerde van niet-sojaeiwit, melkeiwit, vleeseiwit tot koolhydraten. Omdat in dit hoofdstuk de effecten van verschillende eiwitten worden vergeleken, beperkt de commissie zich tot twee hoofdvragen: het effect van niet-sojaeiwit ten opzichte van sojaeiwit en het effect van caseïne ten opzichte van sojaeiwit.

Sojaeiwit ten opzichte van niet-sojaeiwit

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van de isoenergetische vervanging van niet-sojaeiwit door sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) op LDL-cholesterol.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 42 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	-0,23 (-0,28 tot -0,18) mmol/l
Onderzochte populatie	Gezonde personen, personen met hypercholesterolemie, diabetespatiënten

Conclusie: De vervanging van niet-sojaeiwit door 30 gram sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) per dag verlaagt het LDL-cholesterol met ongeveer 0,20 mmol/l. Het effect lijkt sterker bij personen met een hoog LDL-cholesterolgehalte.

Bewijskracht: groot.

* Meta-analyses nr. 15,17 en 21 zijn gefinancierd door de voedingsmiddelenindustrie. De auteurs van meta-analyse nr. 20 waren werkzaam bij de voedingsmiddelenindustrie.

Toelichting

Van de acht bovengenoemde meta-analyses is de meta-analyse van Anderson en collega's de meest uitgebreide en recentste (tabel 4).¹⁵ Anderson en collega's hanteerden als voorwaarden voor opname in de meta-analyse dat het onderzoek zo diende te zijn opgezet dat de interventie- en controlevoeding alleen verschilden in het type eiwit en dat er dagelijks niet meer dan 65 gram sojaeiwit werd verstrekt. De interventie bestond uit (geïsoleerd) sojaeiwit, tofu, sojamelk, sojayoghurt, sojanoten, sojameel of hele sojabonen, waarbij de sojaeiwitinname varieerde van 15 tot 50 gram per dag (mediaan 30 gram per dag) en de inname van isoflavonen varieerde van 22 tot 185 mg per dag (mediaan 56 mg per dag). In de meeste onderzoeken bestond de controlebehandeling uit melk, melkeiwit of zuivel en in sommige onderzoeken uit vlees. Andere controlebehandelingen betroffen een combinatie van vlees en melk (één onderzoek), cellulose (één onderzoek) of complexe koolhydraten (één onderzoek). Ten slotte is in één onderzoek niet-sojaeiwit niet verder gespecificeerd en ontving de controlegroep in twee onderzoeken alleen een advies voor een cholesterolverlagende voeding. In de meeste onderzoeken zijn personen met een hoog cholesterolgehalte onderzocht.

Anderson en collega's vinden een LDL-cholesterolverlaging van 0,23 (-0,28 tot -0,18) mmol per liter bij inname van 20 tot 30 gram sojaeiwit per dag ten opzichte van niet-sojaeiwit. Er was sprake van weinig tot geen heterogeniteit, wat er op duidt dat het effect van sojaeiwit niet sterk varieerde tussen de uiteenlopende controlebehandelingen. Ook was er geen verschil in effect tussen onderzoeken met verschillende vormen waarin sojaeiwit werd verstrekt. Er waren geen aanwijzingen voor een dosisresponsrelatie tussen de hoeveelheid sojaeiwit of de hoeveelheid isoflavonen en de verandering in LDL-cholesterol. Wel was in subgroepanalyses* het effect beperkt tot de 10 onderzoeken met hogere baseline LDL-cholesterolwaarden (-0,34; -0,41 tot -0,27 mmol/l) ten opzichte van de negen andere met lagere waarden (-0,06; -0,13 tot +0,10 mmol/l).¹⁵

Op grond van de bevindingen in de meta-analyse van Anderson en collega's concludeert de commissie dat het gebruik van 30 gram sojaeiwit per dag (in combinatie met isoflavonen) ten opzichte van niet-sojaeiwit het LDL-cholesterol verlaagt met ongeveer 0,2 mmol/l. Het effect lijkt sterker bij personen met een hoog LDL-cholesterolgehalte. Met het oog op de consistentie in bevindingen, beoordeelt de commissie de bewijskracht als groot.

* De auteurs beperken zich bij deze analyse tot parallele studies, omdat die van goede kwaliteit waren.

Tabel 4 In Interventieonderzoek naar het effect van de isoenergetische vervanging van niet-sojaeiwit door sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) op LDL-cholesterol.

	Aantal studies; N	Duur per interventie (maand); opzet	Interventie	Controle	Verandering in LDL-cholesterol (mmol/l) t.o.v. controle (95%-b.i. ^a)
<i>Meta-analyse</i>					
Anderson 2011 ¹⁵	42 ^b ; 954 (soja) t.o.v. 981 (controle)	1-3	Sojaproducten en sojaeiwitisolaat	Caseïne, zuivelproducten, vlees, cellulose (1 onderzoek) of complexe koolhydraten (1 onderzoek)	-0,23 (-0,28 tot -0,18)

^a Betrouwbaarheidsinterval.

^b 42 RCT's met in het totaal 31 vergelijkingen.

Sojaeiwit ten opzichte van caseïne

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van de isoenergetische vervanging van caseïne door sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) op LDL-cholesterol.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyses van 10 en 27 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	-0,16 (-0,25 tot -0,07) mmol/l
Onderzochte populatie	Gezonde personen, personen met hypercholesterolemie

Conclusie: De vervanging van caseïne door 40 gram sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) per dag verlaagt het LDL-cholesterol met 0,15 mmol/l.

Bewijskracht: groot.

Toelichting

In twee van de acht eerder genoemde meta-analyses is een subgroepanalyse uitgevoerd van interventieonderzoeken waarin sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) met caseïne is vergeleken.^{19,20} In de door Zhan en collega's samengevatte interventieonderzoeken was de gewichtsverandering vergelijkbaar tussen de interventie- en controlegroep, terwijl Weggemans en collega's als voorwaarde hanteerden dat het gewicht van de deelnemers stabiel diende te blijven tijdens het onderzoek (+/- 2 kg) (tabel 5).^{19,20}

Van de tien interventieonderzoeken in de meta-analyse van Weggemans, beschrijven Zhan en collega's er negen in combinatie met 18 andere. Zhan en collega's vinden aanwijzingen dat de vervanging van caseïne door sojaeiwitisolaat (in combinatie met isoflavonen) het LDL-cholesterol verlaagt met 0,16 mmol/l. De auteurs geven geen informatie over de hoeveelheid eiwit die is vervangen. De verandering in isoflavoneninname varieerde van 20 tot 185 mg per dag. Er was sprake van significante heterogeniteit, waarvan de omvang niet is beschreven en waarnaar geen

nader onderzoek is gedaan. De forest plot liet zien dat de heterogeniteit meer samenhang met de grootte van de schatting dan met de richting. Ook was het betrouwbaarheidsinterval rond de schatting smal. Er is geen analyse beschikbaar naar het effect op LDL-cholesterol van de vervanging van caseïne door sojaeiwitisolaat zonder isoflavonen.¹⁹

Weggemans en collega's beschrijven in hun meta-analyse dat het effect op LDL-cholesterol in de subgroepanalyse waarin sojaeiwit met caseïne is vergeleken overeenkwam met de analyse waarin sojaeiwit ook met andere dierlijke eiwitbronnen dan caseïne is vergeleken. In dat laatste geval bedroeg het effect -0,17 (+/- 0,04, SD) mmol/l per 36 g sojaeiwit in combinatie met 52 mg isoflavonen per dag). Omdat de auteurs geen kwantitatieve gegevens voor deze subgroepanalyse hebben gerapporteerd, is deze niet opgenomen in tabel 5.²⁰

Zhan en collega's rapporteerden geen dosis eiwit. De gemiddelde of mediane dosering in andere meta-analyses varieerde van 25 gram per dag tot 40 gram per dag.^{15,17-20}

De commissie concludeert dat de vervanging van caseïne door ongeveer 40 gram sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) per dag het LDL-cholesterol verlaagt met 0,15 mmol/l. Omdat het betrouwbaarheidsinterval rond de schatting smal is en de bovengrens niet vlakbij nul ligt, beoordeelt de commissie de bewijskracht als groot.

Tabel 5 Interventieonderzoek naar het effect van de isoenergetische vervanging van caseïne door sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) op LDL-cholesterol.

	Aantal onderzoeken; N deelnemers	Duur per interventie (maand)	Interventie	Controle	Verandering in LDL-cholesterol t.o.v. controle (mmol/L) (95%-b.i. ^a)
<i>Meta-analyse</i>					
Zhan 2005 ¹⁹	27; 1.501	1-4	Sojaeiwitisolaat met isoflavonen	Caseïne	-0,16 (-0,25 tot -0,07)

^a Betrouwbaarheidsinterval.

2.3 De vervanging van caseïne door wei-eiwit

De commissie heeft twee (niet-systematische) reviews gevonden naar het effect van de vervanging van caseïne door wei-eiwit op de systolische bloeddruk en LDL-cholesterol.^{3,22} De reviews beschrijven twee interventieonderzoeken, die uitsluitend bij personen met overgewicht en obesitas zijn uitgevoerd.^{23-25*} De commissie heeft geen andere interventieonderzoeken gevonden.

* Beide interventieonderzoeken zijn gefinancierd door de voedingsmiddelenindustrie.

2.3.1 Systolische bloeddruk

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van de vervanging van caseïne door wei-eiwit op de systolische bloeddruk.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 RCT's
Heterogeniteit	N.v.t.
Schatter effect	-6,5 t.o.v. -2,9 (P=0,3) en 4% daling in beide groepen t.o.v. baseline (n.s.) bij 50 tot 60 g wei-eiwit t.o.v. caseïne
Onderzochte populatie	Personen met overgewicht of obesitas

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect op de systolische bloeddruk van de vervanging van caseïne door wei-eiwit.

Toelichting

Claessens en collega's²³ rapporteren geen aanwijzingen voor een effect van wei ten opzichte van caseïne op de systolische bloeddruk tijdens een periode van handhaving van gewichtsverlies. Pal en collega's²⁵ vinden eveneens geen aanwijzingen voor een effect van wei-eiwit ten opzichte van caseïne op de systolische bloeddruk (tabel 6). In beide interventieonderzoeken is het eiwit in de vorm van een supplement verstrekt. Claessens en collega's hebben hun onderzoek onder ad-libitum omstandigheden uitgevoerd en Pal en collega's onder isoenergetische omstandigheden. In beide onderzoeken was de geringe gewichtsverandering vergelijkbaar tussen de interventie- en controlegroep.^{23,25}

Met het oog op het kleine aantal onderzoeken concludeert de commissie dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van wei-eiwit ten opzichte van caseïne op de systolische bloeddruk.

Tabel 6 Interventieonderzoek naar het effect van de vervanging van caseïne door wei-eiwit op de systolische bloeddruk.

	N deelnemers	Duur per interventie (maand); opzet	Interventie	Controle	Verandering in bloeddruk t.o.v. controle (mmHg) (95%-b.i. ^a)
<i>Interventieonderzoek</i>					
Claessens 2009 ²³	32	3; parallel	50 g/d wei	50 g/d caseïne	-6,5 t.o.v. -2,9 (P=0,3)
Pal 2010 ²⁵	45	3; parallel	60 g/d wei-eiwitisolaat	60 g/d natriumcaseïnaat	4% daling in beide groepen t.o.v. baseline (n.s. ^b)

^a Betrouwbaarheidsinterval.

^b Niet significant.

2.3.2 LDL-cholesterol

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van de vervanging van caseïne door wei-eiwit op de LDL-cholesterol

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 RCT's
Heterogeniteit	N.v.t.
Schatter effect	+0,48 t.o.v. +0,22 (P=0,13) en -0,22 t.o.v. +0,03 mmol/l (n.s.) bij 50 tot 60 g wei-eiwit t.o.v. caseïne
Onderzochte populatie	Personen met overgewicht of obesitas

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect op LDL-cholesterol van de vervanging van caseïne door wei-eiwit.

Toelichting

Claessens en collega's²³ rapporteerden geen aanwijzingen voor een effect van wei ten opzichte van caseïne op het LDL-cholesterol tijdens een periode van handhaving van gewichtsverlies. Pal en collega's²⁴ vinden eveneens geen aanwijzingen voor een effect van wei-eiwit ten opzichte van caseïne op LDL-cholesterol (tabel 7). In beide interventieonderzoeken is het eiwit in de vorm van een supplement verstrekt. Claessens en collega's hebben hun onderzoek onder ad-libitum omstandigheden uitgevoerd en Pal en collega's onder isoenergetische omstandigheden. In beide onderzoeken was de geringe gewichtsverandering vergelijkbaar tussen de interventie- en controlegroep.^{23,24}

Met het oog op het kleine aantal onderzoeken concludeert de commissie dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van wei-eiwit ten opzichte van caseïne op LDL-cholesterol.

Tabel 7 Interventieonderzoek naar het effect van de vervanging van caseïne door wei-eiwit op LDL-cholesterol.

	N deelnemers	Duur per interventie (maand); opzet	Interventie	Controle	Verandering in LDL-cholesterol t.o.v. controle (mmol/l) (95%-b.i. ^a)
<i>Interventieonderzoek</i>					
Claessens 2009 ²³	32	3; parallel	50 g/d wei	50 g/d caseïne	+0,48 t.o.v. +0,22 (P=0,13)
Pal 2010 ²⁴	45	3; parallel	60 g/d wei-eiwit isolaat	60 g/d natriumcaseïnaat	-0,22 t.o.v. +0,03 n.s. ^b

^a Betrouwbaarheidsinterval.

^b Niet significant.

2.4 Conclusie

De vervanging van niet-sojaeiwit door 30 gram sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) per dag verlaagt het LDL-cholesterol met ongeveer 0,20 mmol/l. Het effect lijkt sterker bij personen met een hoog LDL-cholesterolgehalte. De vervanging van

caseïne door van 40 gram sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) per dag verlaagt het LDL-cholesterol met 0,15 mmol/l. De bewijskracht voor beide effecten is groot.

Het effect op de systolische bloeddruk van de vervanging van dierlijk door plantaardig eiwit of van melkeiwit door sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) is niet eenduidig.

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect op de systolische bloeddruk en LDL-cholesterol van de vervanging van caseïne door wei-eiwit.

3 Cohortonderzoek

In dit hoofdstuk wordt cohortonderzoek beschreven naar de relatie tussen de inname van totaal, plantaardig en dierlijk eiwit en het risico op chronische ziekten. Het hoofdstuk begint met een beschrijving van methodologische aandachtspunten bij cohortonderzoek naar eiwit.

3.1 Methodologische kanttekeningen bij cohortonderzoek naar eiwit

Bij het schatten van de inname van eiwit in cohortonderzoek zijn enkele methodologische kanttekeningen te plaatsen.

In de meeste cohortonderzoeken is de inname van eiwit nagevraagd met een voedselfrequentievragenlijst. Deze geven niet de volledige inname weer. Voedselfrequentievragenlijsten kunnen aanleiding zijn voor meetfouten in bijvoorbeeld gerapporteerde frequentie, portiegrootte en het groeperen van voedingsmiddelen en dranken in een vraag. Daarnaast is er verschil tussen onderzoeken in de afkappunten voor de definitie van een hoog en een laag gebruik.

De kwaliteit van een voedselfrequentievragenlijst wordt bepaald door de reproduceerbaarheid en validiteit. Om een indruk te krijgen, wordt hier de reproduceerbaarheid in een aantal onderzoeken beschreven. In de Nederlandse tak van het EPIC-onderzoek is de reproduceerbaarheid van de bepaling van de inname van eiwit* met een voedselfrequentievragenlijst na een half jaar en een jaar bepaald. De correlatiecoëfficiënt lag bij mannen na een half jaar op 0,82 en na een jaar 0,73 en bij vrouwen na een half jaar op 0,76 en na een jaar op 0,70.²⁶ In de Nurses' Health Study bedroeg de correlatiecoëfficiënt van de voedselfrequentievragenlijst na 1 jaar voor de inname van eiwit 0,54²⁷ en in de Health Professionals Study lag deze op 0,47.²⁸

Naast reproduceerbaarheid is ook de validiteit van een voedselfrequentievragenlijst van belang. In de Britse tak van het EPIC-onderzoek is de geschatte inname van eiwit aan de hand van de voedselfrequentievragenlijst (82 gram per dag) hoger dan de schatting op basis van een 16-daagse gewogen voedingsopschrijfmethode (69 gram per dag) en de schatting op basis van een 24-uurs recall (70 gram per dag).²⁹ In de Nurses' Health Study en Health Professionals' Study is de voedselfrequentievragenlijst vergeleken met een voedingsopschrijfmethode die gedurende respectievelijk twee en drie keer een week is uitgevoerd. Bij de 'Nurses' werd de inname van eiwit met een voedselfrequentievragenlijst (78 gram per dag) overschat ten opzichte van de voedingsopschrijfmethode (68 gram per dag).²⁷ Bij de 'Health professionals' was de schatting van de inname van eiwit met een voedselfrequentievragenlijst (88 gram per dag) enigszins lager dan met de voedingsopschrijfmethode (92 gram per dag).²⁸

* Gecorrigeerd voor de energie-inname.

In sommige onderzoeken is de gebruikelijke voeding nagevraagd met een 24-uurs recall of is een meerdaagse opschrijfmethode gebruikt. Met het opschrijven van de voeding is een meer valide inzicht in de absolute inname van eiwit te krijgen. Omdat het arbeidsintensief is, wordt dit in de praktijk echter weinig toegepast.

Het gebruik van uiteenlopende methoden om de inname van eiwit te bepalen en de variatie bij de schatting zelf dragen dus bij aan de aanzienlijke heterogeniteit tussen de cohortonderzoeken. Hierdoor kunnen werkelijk bestaande verbanden worden versluierd.

Een andere bron van heterogeniteit is dat het soort eiwitrijke producten dat wordt gebruikt aanzienlijk varieert tussen landen en werelddelen. Hierdoor kunnen verbanden tussen de inname van eiwit en het risico op chronische ziekten uiteenlopen. Dit geldt niet alleen voor totaal eiwit, maar ook voor dierlijk en plantaardig eiwit.³⁰

De inname van een bepaald eiwit kan samenhangen met een ongezonder of juist gezonder leefpatroon dat gecorreleerd is met respectievelijk een hoger of lager risico op chronische ziekten. Dit betekent dat als in de onderzoeken onvoldoende wordt geadjusteerd voor potentieel versturende factoren (residuele confounding) het verband in cohortonderzoek wordt onder- of overschat. Omdat residuele confounding nooit volledig is uit te sluiten, dienen de verbanden uit epidemiologisch onderzoek idealiter ook te worden onderzocht in interventieonderzoek bij mensen.

3.2 Cohortonderzoek naar totaal eiwit

In dit hoofdstuk worden cohortonderzoeken beschreven naar het verband tussen de inname van totaal eiwit en het risico op coronaire hartziekten, beroerte en diabetes mellitus type 2. De commissie is niet op de hoogte van meta-analyses of systematische reviews van cohortonderzoeken naar hartfalen, chronisch obstructieve longziekten (COPD), borst-, darm- en longkanker, dementie en cognitieve achteruitgang, of depressie.

3.2.1 Coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor een verband tussen de inname van totaal eiwit en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	4 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Ja (op het oog)
Schatter verband	Varieert van RR=0,74 (0,59-0,95) bij 24 t.o.v. 15 energie% tot RR=1,08 (0,95-1,23) bij 22 t.o.v. 15 energie%
Onderzochte populatie	Noord-Amerikaans

Conclusie: Het verband tussen de inname van totaal eiwit en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie heeft vier cohortonderzoeken gevonden naar het verband tussen de totale eiwitinname en het risico op coronaire hartziekten (tabel 8). Alle cohorten komen uit de Verenigde Staten.

In de Nurses' Health Study hing een hoog gebruik van eiwit samen met een 26% lager risico op coronaire hartziekten. In de analyse is ondermeer gecorrigeerd voor specifieke vetzuren en voedingsvezel.³¹ De Atherosclerosis Risk in Communities study wijst in de richting van een invers verband, dat niet significant was. In de analyse is ondermeer gecorrigeerd voor de inname van koolhydraten en vezel, maar niet voor de inname van vetzuren.⁹

De Health Professionals Follow-up study levert daarentegen geen aanwijzingen voor een verband (RR=1,08). Dit cohortonderzoek omvatte ongeveer drie keer zo veel cases als de andere twee cohortonderzoeken. Ook is gecorrigeerd voor ondermeer de inname van vetzuren en vezel.³²

In de Iowa Women's Health Study is de analyse zo uitgevoerd dat de inname van eiwit met koolhydraten is vergeleken. Dit cohortonderzoek vindt een vergelijkbare risicoschatting als de Atherosclerosis Risk in Communities study. De schatting ging echter gepaard met een breed betrouwbaarheidsinterval, wat de zeggingskracht van de bevindingen verkleint.³³

Met het oog op de uiteenlopende verbanden concludeert de commissie dat het verband tussen de totale eiwitinname en het risico op coronaire hartziekten niet eenduidig is.

Tabel 8 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van totaal eiwit en het risico op coronaire hartziekten.

	Blootstelling	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i. ^a
<i>Cohortonderzoek</i>						
Nurses' Health Study 1999 ³¹	24 t.o.v. 15 energie%	14	80.082	939	0,74	0,59-0,95
Iowa Women's Health Study 2005 ³³	22 t.o.v. 14 energie% substitutie met koolhydraten	15	29.017	739	0,84 ^b	0,39-1,79
Health Professionals Follow-up Study 2010 ³²	22 t.o.v. 15 energie%	18	43.960	2.959	1,08	0,95-1,23
Atherosclerosis Risk in Communities 2014 ⁹	94 t.o.v. 49 g/d	22	12.066	1.147	0,84	0,66-1,07

^a Betrouwbaarheidsinterval.

^b Sterfte.

3.2.2 *Beroerte*

Samenvatting bewijsvoering voor een verband tussen de inname van totaal eiwit en het risico op beroerte

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 7 cohorten
Heterogeniteit	Ja, deels verklaard
Schatter verband	RR=0,80 (0,66-0,99) bij hoog t.o.v. laag gebruik
Onderzochte populatie	Europa, Noord-Amerika, Azië

Conclusie: Een hoge inname van totaal eiwit hangt samen met een lager risico op beroerte.

Bewijskracht: gering.

Toelichting

De commissie heeft een meta-analyse gevonden naar het verband tussen de inname van totaal eiwit en het risico op beroerte (tabel 9).³⁴

Zhang en collega's vinden op basis van zeven cohorten aanwijzingen voor een verband tussen een hoge inname van eiwit en een 20% lager risico op beroerte, waarbij de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval 0,99 bedroeg. Er was sprake van aanzienlijke heterogeniteit, die samen leek te hangen met het type eiwit (dierlijk of plantaardig), geslacht, geografische locatie en geschiedenis van hypertensie. Het kleine aantal cohorten in de subgroepanalyses bemoeilijkt de interpretatie van deze bevindingen.³⁴

Van de zeven cohorten vindt één - de Health Professionals Follow-up Study³⁵ - een (niet-significant) hoger risico (RR=1,14; 0,90-1,43), terwijl de zes andere aanwijzingen vinden voor een invers verband, dat in drie cohorten ook significant is. Een verklaring voor de tegengestelde bevindingen is dat in de Health Professionals Follow-up Study als enige gecorrigeerd is voor de inname van de verschillende typen vetzuren.

De commissie concludeert dat een hoge inname van totaal eiwit samenhangt met een lager risico op beroerte. Met het oog op de heterogeniteit en verschillen tussen onderzoeken in de mate van correctie voor confounders beoordeelt de commissie de bewijskracht als gering.

Tabel 9 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van totaal eiwit en het risico op beroerte.

	Blootstelling	Aantal cohorten	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i. ^a
<i>Meta-analyse</i>							
Zhang 2014 ³⁴	Hoog t.o.v. laag	7	10-18	254.489	n.g.	0,80 ^b	0,66-0,99

^a Betrouwbaarheidsinterval.

^b Er is sprake van aanzienlijke heterogeniteit.

3.2.3 *Diabetes mellitus type 2*

Samenvatting bewijsvoering voor een verband tussen de inname van totaal eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 8 cohorten; 3 recente cohorten
Heterogeniteit	Ja, effect lijkt beperkt tot vrouwen
Schatter verband	RR=1,06 (1,02-1,09) per 10 g eiwit/d Vrouwen: 1,10 (1,06-1,14) per 10 g eiwit/d Mannen: 1,02 (0,98-1,06) per 10 g eiwit/d
Onderzochte populatie	Europa. Noord-Amerika

Conclusie: Een inname van totaal eiwit hangt per 10 gram per dag samen met een 10% hoger risico op diabetes mellitus type 2 bij vrouwen.

Bewijskracht: groot.

Conclusie 2: Het verband tussen de inname van totaal eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2 bij mannen is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie heeft een gepoolde analyse en een meta-analyse gevonden naar het verband tussen de inname van totaal eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2 (tabel 10).¹⁰

Van Nielen en collega's vinden in hun gepoolde analyse op basis van het EPIC-InterAct onderzoek aanwijzingen voor een verband tussen de inname van totaal eiwit en een hoger risico op diabetes mellitus type 2. Er was sprake van weinig tot geen heterogeniteit tussen de landen. De inname varieerde van 72 gram per dag in de lage innamegroep tot 111 gram per dag in de hoge innamegroep. De subgroepanalyses zijn alleen uitgevoerd voor de dosisrespons analyse. Uit deze analyses bleek dat het verband beperkt was tot vrouwen: per 10 gram totaal eiwit per dag bedroeg het relatieve risico bij vrouwen 1,10 (1,06-1,14) en 1,02 (0,98-1,06) bij mannen.¹⁰

In de meta-analyse van Alhazmi en collega's zijn drie cohortonderzoeken samengevat: het EPIC-NL onderzoek, en twee publicaties over de Nurses' Health Study na respectievelijk zes en 20 jaar follow-up.³⁶⁻³⁸ Omdat het EPIC-NL onderzoek ook onderdeel is van de gepoolde analyse, blijft deze hier verder buiten beschouwing.³⁹ Omdat de andere twee cohortonderzoeken hetzelfde cohort betreffen, laat de commissie de meta-analyse buiten beschouwing en beschrijft zij de resultaten uit de Nurses' Health Study na 20 jaar follow-up.

De Nurses' Health Study levert geen aanwijzingen voor een verband tussen een zeer hoge eiwitinname (10^e deciel t.o.v. eerste deciel) en het risico op diabetes mellitus type 2. Innames in het derde, vijfde en zevende deciel hingen significant samen met een 16-20% hoger risico.³⁸

De commissie heeft nog twee andere cohortonderzoeken gevonden. In het cohort van de Women's Health Initiative studie hing een 20 energieprocent hogere eiwitinname samen met een acht procent hoger risico op diabetes mellitus type 2.⁴⁰ In

het Malmö Diet and Cancer cohort hing een hoge inname van eiwit samen met een 30% hoger risico op diabetes mellitus type 2 bij vrouwen en een 21% hoger risico bij mannen.⁴¹

De commissie concludeert dat bij vrouwen de inname van totaal eiwit per 10 gram per dag samenhangt met een 10% hoger risico op diabetes mellitus type 2. Met het oog op de consistentie van de bevindingen, beoordeelt de commissie de bewijskracht als groot. Het verband tussen de inname van totaal eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2 bij mannen is niet eenduidig.

Tabel 10 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van totaal eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2.

	Blootstelling	Aantal cohorten	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR ^a	95% b.i. ^b
<i>Meta-analyse</i>							
EPIC-InterAct 2014 ¹⁰	111 t.o.v.72 g/d	8	12	15.352 (cohort)	10.901	1,17	1,00-1,38
	Per 10 g/d					1,06	1,02-1,09
<i>Cohortonderzoek</i>							
Nurses' Health Study 2008 ³⁸	Gemiddeld (5e deciel) t.o.v. laag 1 ^e deciel)	1	20	85.059	4.670	1,16	1,00-1,34
	Hoog (10 ^e deciel) t.o.v. laag (1 ^e deciel)					1,03	0,89-1,19
Women's Health Initiative 2011 ⁴⁰	Per 20% toename (grammen)	1	8	74.155	3.319	1,03	1,02-1,05
	Per 20% toename (energieprocent)					1,08	1,05-1,22
Malmö Diet and Cancer cohort 2013 ⁴¹	18-31 t.o.v. 7-14 energie%	1	12	27.140	1.709		
	18-33 t.o.v. 6-14 energie%				Vrouwen	1,30	1,03-1,64
					Mannen	1,21	0,98-1,50

^a De relatieve risico's zijn gecorrigeerd voor BMI.

^b Betrouwbaarheidsinterval.

3.3 Cohortonderzoek naar dierlijk eiwit

In dit hoofdstuk worden cohortonderzoeken beschreven naar het verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op coronaire hartziekten, beroerte, diabetes mellitus type 2 en darmkanker. In de meta-analyse naar beroerte die bij totaal eiwit staat beschreven is ook het verband met dierlijk eiwit beschreven. De commissie is niet op de hoogte van (meta-analyses of systematische reviews van) cohortonderzoeken naar hartfalen, chronisch obstructieve longziekten (COPD), borst- en longkanker dementie en cognitieve achteruitgang, of depressie.

3.3.1 Coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor een verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	4 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Ja (op het oog)
Schatter verband	Varieert van RR=0,84 (0,65-1,07) bij 21 t.o.v. 12 energie% tot RR=1,11 (0,97-1,28) bij 18 t.o.v. 9 energie%
Onderzochte populatie	Noord-Amerikaans

Conclusie: Het verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie heeft vier cohortonderzoeken gevonden naar het verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op coronaire hartziekten (tabel 11). Alle cohorten komen uit de Verenigde Staten.

De Nurses' Health Study vindt een niet-significant lager risico (RR=0,84), de Atherosclerosis Risk in Communities study levert geen aanwijzingen voor een verband (RR=1,00) en de Health Professionals Follow-up study vindt een niet-significant hoger risico (RR=1,11).^{9,31} De Health Professionals Follow-up study omvatte drie keer zoveel cases als de andere twee cohortonderzoeken.³²

In de Iowa Women's Health Study is de analyse zo uitgevoerd dat de inname van eiwit met koolhydraten is vergeleken. Dit cohortonderzoek levert evenmin aanwijzingen voor een verband. De schatting ging echter gepaard met een breed betrouwbaarheidsinterval, wat de zeggingskracht van de bevindingen verkleint.³³

Met het oog op de uiteenlopende verbanden concludeert de commissie dat het verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op coronaire hartziekten niet eenduidig is.

Tabel 11 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op coronaire hartziekten.

	Blootstelling	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i. ^a
<i>Cohortonderzoek</i>						
Nurses' Health Study 1999 ³¹	21 t.o.v. 12 energie%	14	80.082	939	0,84	0,65-1,07
Iowa Women's Health Study 2005 ³³	18 t.o.v. 9 energie% substitutie met koolhydraten	15	29.017	739	0,88 ^b	0,42-1,86
Health Professionals Follow-up Study 2010 ³²	18 t.o.v. 9 energie%	18	43.960	2.959	1,11	0,97-1,28
Atherosclerosis Risk in Communities 2014 ⁹	n.g. ^c	22	12.066	1.147	1,00	0,79-1,26

^a Betrouwbaarheidsinterval.

^b Sterfte.

^c Niet gerapporteerd.

3.3.2 *Beroerte*

Samenvatting bewijsvoering voor een verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op beroerte

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 5 cohorten
Heterogeniteit	Ja, niet verklaard
Schatter verband	RR=0,71 (0,50-0,99) bij hoog t.o.v. laag gebruik
Onderzochte populatie	Europa, Noord-Amerika, Azië

Conclusie: Een hoge inname van dierlijk eiwit hangt samen met een lager risico op beroerte.

Bewijskracht: gering.

Toelichting

De commissie heeft een meta-analyse gevonden naar het verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op beroerte (tabel 12).³⁴

Zhang en collega's vinden op basis van twee cohorten uit de Verenigde Staten, één uit Zweden en twee uit Japan aanwijzingen voor een verband tussen een hoge inname van dierlijk eiwit en een 29% lager risico op beroerte, waarbij de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval 0,99 bedroeg. Er was sprake van aanzienlijke heterogeniteit, die niet verder is onderzocht.³⁴

Van de vijf cohorten vindt één - de Health Professionals Follow-up Study³⁵ - een (niet-significant) hoger risico (RR=1,11; 0,87-1,41), terwijl de vier andere aanwijzingen vinden voor een invers verband, dat in één Japans cohort en het Zweedse cohort ook significant is. Een verklaring voor de tegengestelde bevindingen is dat in de Health Professionals Follow-up Study als enige gecorrigeerd is voor de inname van de verschillende vetzuren. Ook kan hebben meegespeeld dat de bronnen van dierlijk eiwit verschillen tussen onderzoeken uit verschillende landen: in Zweden en Japan wordt bijvoorbeeld beduidend meer vis gegeten dan in de Verenigde Staten.

De commissie concludeert dat een hoge inname van dierlijk eiwit samenhangt met een lager risico op beroerte. Met het oog op de onverklaarde heterogeniteit en verschillen tussen onderzoeken in de mate van correctie voor confounders beoordeelt de commissie de bewijskracht als gering.

Tabel 12 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op beroerte.

	Blootstelling	Aantal cohorten	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i. ^a
<i>Meta-analyse</i>							
Zhang 2014 ³⁴	Hoog t.o.v. laag	5	10-18	172.900	n.g.	0,71 ^b	0,50-0,99

^a Betrouwbaarheidsinterval.

^b Er is sprake van aanzienlijke heterogeniteit.

3.3.3 *Diabetes mellitus type 2*

Samenvatting bewijsvoering voor een verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 8 cohorten; 2 recente cohorten
Heterogeniteit	
Schatter verband	RR=1,05 (1,02-1,08) per 10 g dierlijk eiwit/d Vrouwen: RR=1,09 (1,05-1,14) per 10 g dierlijk eiwit/d Mannen: RR=1,02 (0,97-1,06) per 10 g dierlijk eiwit/d
Onderzochte populatie	Europa, Noord-Amerika

Conclusie 1: Een inname van dierlijk eiwit hangt per 10 gram per dag samen met een 10% hoger risico op diabetes mellitus type 2 bij vrouwen.

Bewijskracht: groot.

Conclusie 2: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2 bij mannen.

Toelichting

De commissie heeft een gepoolde analyse en een meta-analyse gevonden naar het verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2 (tabel 13).^{10,36}

Van Nielen en collega's vinden in hun gepoolde analyse op basis van het EPIC-InterAct onderzoek aanwijzingen voor een verband tussen de inname van dierlijk eiwit en een hoger risico op diabetes mellitus type 2.¹⁰ Er was sprake van matige heterogeniteit tussen de landen. De forest plot liet zien dat het verband meer met de grootte dan met de richting te maken had. In subgroepanalyses bleek het verband beperkt tot vrouwen: per 10 gram totaal eiwit bedroeg het relatieve risico bij vrouwen 1,09 (1,05-1,14) en 1,02 (0,97-1,06) bij mannen.¹⁰

In de meta-analyse zijn de bevindingen uit het EPIC-NL onderzoek, de Nurses' Health Study en de Women's Health Initiative study gecombineerd.^{36,38,39,42} De gegevens uit het EPIC-NL onderzoek zijn ook gebruikt bij het EPIC-InterAct onderzoek. Daarom kiest de commissie er voor de andere twee cohortonderzoeken uit de meta-analyse afzonderlijk te beschrijven.^{38,42}

In de Women's Health study hing een hoge inname van dierlijk eiwit samen met een hoger risico op diabetes mellitus type 2.⁴² De Nurses' Health Study leverde daarentegen geen aanwijzingen voor een verband tussen een eiwitinname in het tiende deciel ten opzichte van het eerste deciel. Wel was het risico 10 tot 16% hoger bij vergelijking van het derde, vijfde en zevende deciel van inname ten opzichte van het eerste deciel.³⁸

De commissie concludeert dat de inname van dierlijk eiwit per 10 gram bij vrouwen samenhangt met een 10% hoger risico op diabetes mellitus type 2. Met het oog op de consistentie, beoordeelt de commissie de bewijskracht als groot. Er is te

weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband bij mannen, omdat dit alleen binnen het EPIC-onderzoek is onderzocht.

Tabel 13 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2.

	Blootstelling	Aantal cohorten	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR ^a	95% b.i. ^b
<i>Meta-analyse</i>							
EPIC-InterAct 2014 ¹⁰	78 t.o.v. 47 g/d	9	12	15.352 (cohort)	10.901	1,22	1,06-1,40
	Per 10 g/d					1,05 ^c	1,02-1,08
<i>Cohortonderzoek</i>							
Women's Health Study 2004 ⁴²	58 t.o.v. 40 g/d	1	9	37.309	1.558	1,33	1,10-1,60
Nurses' Health Study 2008 ³⁸	77 t.o.v. 40 g/d					1,44	1,16-1,78
	Gemiddeld (5 ^e deciel) t.o.v. laag (1 ^e deciel)	1	20	85.059	4.670	1,12	0,97-1,30
	Hoog (10 ^e deciel) t.o.v. laag (1 ^e deciel)					1,01	0,87-1,17

^a De relatieve risico's zijn gecorrigeerd voor BMI.

^b Betrouwbaarheidsinterval.

^c Er was sprake van matige heterogeniteit.

3.3.4 Darmkanker

Samenvatting bewijsvoering voor een verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 3 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Nee
Schatter verband	RR=0,90 (0,70-1,15) bij hoge t.o.v. lage inname
Onderzochte populatie	Misschien Europa, Noord-Amerika

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over de inname van dierlijk eiwit en het risico op darmkanker.

Toelichting

De commissie heeft een meta-analyse gevonden naar het verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op darmkanker (tabel 14).^{43*} Alexander en collega's vinden op basis van drie cohortonderzoeken geen aanwijzingen voor een verband. Uit de meta-analyse is echter niet af te leiden op welke drie van de zes beschreven cohortonderzoeken deze analyse is gebaseerd. Wel is duidelijk dat er op zijn minst een Amerikaans onderzoek is samengevat. Er was geen significante heterogeniteit.

* Deze meta-analyse is gefinancierd door de voedingsmiddelenindustrie.

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek beschikbaar is om een uitspraak te doen over de inname van dierlijk eiwit en het risico op darmkanker.

Tabel 14 Cohortonderzoek naar de relatie tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op darmkanker.

	Blootstelling	Aantal cohorten	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i. ^a
<i>Meta-analyse</i>							
Alexander 2009	Hoog t.o.v. laag	3	n.g. ^b	n.g.	n.g.	0,90	0,70-1,15

^a Betrouwbaarheidsinterval.

^b Niet gerapporteerd.

3.4 Cohortonderzoek naar plantaardig eiwit

In dit hoofdstuk worden cohortonderzoeken beschreven naar het verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op coronaire hartziekten, beroerte en diabetes mellitus type 2. De commissie is niet op de hoogte van (meta-analyses of systematische reviews van) cohortonderzoeken naar hartfalen, chronisch obstructieve longziekten (COPD), borst-, darm- en longkanker, dementie en cognitieve achteruitgang, of depressie.

3.4.1 Coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor een verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	4 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Ja (op het oog)
Schatter verband	Varieert van RR=0,87 (0,68-1,10) tot RR=0,93 (0,78-1,12) bij 6 of 7 t.o.v. 4 energie%
Onderzochte populatie	Noord-Amerikaans

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op coronaire hartziekten.

Toelichting

De commissie heeft vier cohortonderzoeken gevonden naar het verband tussen de plantaardige eiwitinname en het risico op coronaire hartziekten (tabel 15). Alle cohorten komen uit de Verenigde Staten.

De Nurses' Health Study, de Atherosclerosis Risk in Communities study en de de Health Professionals Follow-up study leverden geen significante aanwijzingen voor een verband, waarbij relatieve risico's uiteenliepen van 0,87 tot 0,93 bij vergelijking van een hoge met een lage inname van plantaardig eiwit. Het cohortonderzoek met veruit het grootste aantal cases vond het zwakste verband.^{9,31,32}

In de Iowa Women's Health Study is de analyse zo uitgevoerd dat de inname van eiwit met koolhydraten is vergeleken. Dit cohortonderzoek vindt dat een hoge inname

van plantaardig eiwit samenhangt met een 30% lager risico op coronaire hartziekten. De bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval bedroeg 0,99.³³

Het contrast in de inname van plantaardig eiwit was in de cohorten echter gering (2 tot 3 energieprocent). Gezien het kleine contrast in de inname van plantaardig eiwit en het feit dat de relatieve risico's niet vlakbij 1 liggen, concludeert de commissie dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op coronaire hartziekten.

Tabel 15 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op coronaire hartziekten.

	Blootstelling	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i. ^a
<i>Cohortonderzoek</i>						
Nurses' Health Study 1999 ³¹	4 t.o.v. 2 energie%	14	80.082	939	0,89	0,68-1,18
Iowa Women's Health Study 2005 ³³	6 t.o.v. 4 energie% substitutie met koolhydraten	15	29.017	739	0,70 ^b	0,49-0,99
Health Professionals Follow-up Study 2010 ³²	7 t.o.v. 4 energie%	18	43.960	2.959	0,93	0,78-1,12
Atherosclerosis Risk in Communities 2014 ⁹	n.g.	22	12.066	1.147	0,87	0,68-1,10

^a Betrouwbaarheidsinterval.

^b Sterfte.

3.4.2 Beroerte

Samenvatting bewijsvoering voor een verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op beroerte

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 5 cohorten
Heterogeniteit	Nee
Schatter verband	RR=0,88 (0,76-1,02) bij hoog t.o.v. laag gebruik
Onderzochte populatie	Europa, Noord-Amerika, Azië

Conclusie: Het verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op beroerte is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie heeft een meta-analyse gevonden naar het verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op beroerte (tabel 16).³⁴

Zhang en collega's vinden op basis van vijf cohorten aanwijzingen voor een verband tussen een hoge inname van plantaardig eiwit en een 12% lager risico op beroerte, waarbij de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval 1,02 bedroeg. Er was sprake van weinig tot geen heterogeniteit.³⁴

Van de vijf cohorten vinden er twee – een niet-significant hoger risico, terwijl de drie andere niet-significante aanwijzingen vinden voor een invers verband.

Omdat de relatieve risico's variëren, concludeert de commissie dat het verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op beroerte niet eenduidig is.

Tabel 16 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op beroerte.

	Blootstelling	Aantal cohorten	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i. ^a
<i>Meta-analyse</i>							
Zhang 2014 ³⁴	Hoog t.o.v. laag	5	10-18	172.900	n.g. ^b	0,88	0,76-1,02

^a Betrouwbaarheidsinterval.

^b Niet gerapporteerd.

3.4.3 Diabetes mellitus type 2

Samenvatting bewijsvoering voor een verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 8 cohorten; 1 recent cohort
Heterogeniteit	Nee
Schatter verband	RR=1,04 (0,93-1,16) per 10 g plantaardig eiwit/d
Onderzochte populatie	Europa, Noord Amerika

Conclusie: Het verband tussen de inname van plantaardig eiwit en risico op diabetes mellitus type 2 is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie heeft een gepoolde analyse en een meta-analyse gevonden naar het verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2 (tabel 17).^{10,36}

Van Nielen en collega's vinden op basis van het EPIC-InterAct onderzoek geen aanwijzingen voor een verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2. De risicoschattingen bij de hoog-laag analyse en dosisrespons analyse lagen in dezelfde orde van grootte als bij totaal eiwit en dierlijk eiwit, terwijl de bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen breder waren.¹⁰ Hierbij speelt mee dat het contrast in de inname van plantaardig eiwit circa drie keer zo klein is als bij dierlijk eiwit. Er was sprake van matige heterogeniteit, die op het oog zowel met de omvang als de richting van de risicoschatting te maken had.

In de meta-analyse zijn de bevindingen uit het EPIC-NL onderzoek, de Nurses' Health Study en de Women's Health Initiative study gecombineerd.^{36,38,39,42} Het EPIC-NL

onderzoek is onderdeel van de gepoolde analyse. Daarom kiest de commissie er voor de andere twee cohortonderzoeken uit de meta-analyse afzonderlijk te beschrijven.^{38,42}

De Women's Health Study en Nurses' Health Study leveren geen aanwijzingen voor een verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2.^{38,42}

Omdat in de gepoolde analyse en een van de twee cohortonderzoeken de risicoschattingen niet vlakbij één lagen en tegengesteld waren, concludeert de commissie dat het verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2 niet eenduidig is.

Tabel 17 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2.

	Blootstelling	Aantal cohorten	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i. ^a
<i>Meta-analyse</i>							
EPIC-InterAct 2014 ¹⁰	36 t.o.v. 23 g/d	8	12	15.352 (cohort)	10.901	1,22	0,98-1,52
	Per 10 g/d					1,04 ^b	0,93-1,16
<i>Cohortonderzoek</i>							
Women's Health Study 2004 ⁴²	29 t.o.v. 17 g/d	1	9	37.309	1.558	0,91	0,73-1,14
Nurses' Health Study 2008 ³⁸	Gemiddeld (5 ^e deciel) t.o.v. laag (1 ^e deciel)	1	20	85.059	4.670	0,98	0,84-1,15
	Hoog (10 ^e deciel) t.o.v. laag (1 ^e deciel)					0,97	0,81-1,17

^a Betrouwbaarheidsinterval.

^b Er was sprake van matige heterogeniteit.

3.5 Conclusie

Een inname van totaal eiwit en van dierlijk eiwit hangt per 10 gram per dag samen met een 10% hoger risico op diabetes mellitus type 2 bij vrouwen. De bewijskracht hiervoor is groot.

Een hoge inname van totaal eiwit en dierlijk eiwit hangt samen met een lager risico op beroerte. De bewijskracht hiervoor is gering.

Het verband tussen de inname van totaal eiwit en dierlijk eiwit en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig. Het verband tussen de inname van totaal eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2 is niet bij mannen eenduidig.

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van dierlijk eiwit en het risico op diabetes mellitus type 2 (bij mannen) en darmkanker.

Ook is er te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op coronaire hartziekten. Het verband

tussen de inname van plantaardig eiwit en het risico op beroerte en diabetes mellitus type 2 is niet eenduidig.

4 Conclusie

Bij de afleiding van de Richtlijnen goede voeding stelt de commissie effecten en verbanden met een grote bewijskracht centraal.

Effecten en verbanden met een grote bewijskracht is het volgende:

- de vervanging van niet-sojaeiwit door 30 gram sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) per dag verlaagt het LDL-cholesterol met ongeveer 0,20 mmol/l. Het effect lijkt sterker bij personen met een hoog LDL-cholesterolgehalte
- de vervanging van caseïne door 40 gram sojaeiwit (in combinatie met isoflavonen) per dag verlaagt het LDL-cholesterol met 0,15 mmol/l. De bewijskracht hiervoor is groot
- een inname van totaal eiwit hangt per 10 gram per dag samen met een 10% hoger risico op diabetes mellitus type bij vrouwen
- een inname van dierlijk eiwit hangt per 10 gram per dag samen met een 10% hoger risico op diabetes mellitus type bij vrouwen.

De commissie heeft geen effecten of verbanden met een geringe bewijskracht of onwaarschijnlijke effecten of verbanden gevonden.

Literatuur

- 1 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for protein. *EFSA Journal* 2012; 10(2): 2557.
- 2 Geurts M, Beukers M, Buurma-Rethans E, van Rossum C. Memo: Consumptie van een aantal voedingsmiddelengroepen en nutriënten door de Nederlandse bevolking. Resultaten van VCP 2007-2010. Bilthoven: RIVM; 2015.
- 3 Graf S, Egert S, Heer M. Effects of whey protein supplements on metabolism: evidence from human intervention studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14(6): 569-580.
- 4 Clifton PM. Protein and coronary heart disease: the role of different protein sources. *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13(6): 493-498.
- 5 Darioli R. Dietary proteins and atherosclerosis. *Int J Vitam Nutr Res* 2011; 81(2-3): 153-161.
- 6 Hu FB. Protein, body weight, and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1 Suppl): 242S-247S.
- 7 Vega-Lopez S, Lichtenstein AH. Dietary protein type and cardiovascular disease risk factors. *Prev Cardiol* 2005; 8(1): 31-40.
- 8 Appel LJ. The effects of protein intake on blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(1): 55-59.
- 9 Haring B, Gronroos N, Nettleton JA, von Ballmoos MC, Selvin E, Alonso A. Dietary protein intake and coronary heart disease in a large community based cohort: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [corrected]. *PLoS One* 2014; 9(10): e109552.
- 10 Nielen Mv, Feskens EJ, Mensink M, Sluijs I, Molina E, Amiano P e.a. Dietary protein intake and incidence of type 2 diabetes in Europe: the EPIC-InterAct Case-Cohort Study. *Diabetes Care* 2014; 37(7): 1854-1862.
- 11 Altorf-van der Kuil W, Engberink MF, Brink EJ, van Baak MA, Bakker SJ, Navis G e.a. Dietary protein and blood pressure: a systematic review. *PLoS One* 2010; 5(8): e12102.
- 12 Rebholz CM, Friedman EE, Powers LJ, Arroyave WD, He J, Kelly TN. Dietary protein intake and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Epidemiol* 2012; 176 Suppl 7: S27-S43.

- 13 Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA e.a. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(1): 38-50.
- 14 Dong JY, Tong X, Wu ZW, Xun PC, He K, Qin LQ. Effect of soya protein on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2011; 106(3): 317-326.
- 15 Anderson JW, Bush HM. Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies. *J Am Coll Nutr* 2011; 30(2): 79-91.
- 16 Jenkins DJ, Mirrahimi A, Srichaikul K, Berryman CE, Wang L, Carleton A e.a. Soy protein reduces serum cholesterol by both intrinsic and food displacement mechanisms. *J Nutr* 2010; 140(12): 2302S-2311S.
- 17 Harland JI, Haffner TA. Systematic review, meta-analysis and regression of randomised controlled trials reporting an association between an intake of circa 25 g soya protein per day and blood cholesterol. *Atherosclerosis* 2008; 200(1): 13-27.
- 18 Reynolds K, Chin A, Lees KA, Nguyen A, Bujnowski D, He J. A meta-analysis of the effect of soy protein supplementation on serum lipids. *Am J Cardiol* 2006; 98(5): 633-640.
- 19 Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(2): 397-408.
- 20 Weggemans RM, Trautwein EA. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(8): 940-946.
- 21 Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333(5): 276-282.
- 22 Fekete AA, Givens DI, Lovegrove JA. The impact of milk proteins and peptides on blood pressure and vascular function: a review of evidence from human intervention studies. *Nutr Res Rev* 2013; 26(2): 177-190.
- 23 Claessens M, van Baak MA, Monsheimer S, Saris WH. The effect of a low-fat, high-protein or high-carbohydrate ad libitum diet on weight loss maintenance and metabolic risk factors. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33(3): 296-304.
- 24 Pal S, Ellis V, Dhaliwal S. Effects of whey protein isolate on body composition, lipids, insulin and glucose in overweight and obese individuals. *Br J Nutr* 2010; 104(5): 716-723.
- 25 Pal S, Ellis V. The chronic effects of whey proteins on blood pressure, vascular function, and inflammatory markers in overweight individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(7): 1354-1359.

- 26 Ocké MC, Bueno-de-Mesquita HB, Pols MA, Smit HA, van Staveren WA, Kromhout D. The Dutch EPIC food frequency questionnaire. II. Relative validity and reproducibility for nutrients. *Int J Epidemiol* 1997; 26 Suppl 1: S49-S58.
- 27 Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J e.a. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985; 122(1): 51-65.
- 28 Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB, Willett WC. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol* 1992; 135(10): 1114-1126.
- 29 Bingham SA, Gill C, Welch A, Day K, Cassidy A, Khaw KT e.a. Comparison of dietary assessment methods in nutritional epidemiology: weighed records v. 24 h recalls, food-frequency questionnaires and estimated-diet records. *Br J Nutr* 1994; 72(4): 619-643.
- 30 World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington D.C.: AICR; 2007.
- 31 Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Speizer FE e.a. Dietary protein and risk of ischemic heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(2): 221-227.
- 32 Preis SR, Stampfer MJ, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB. Dietary protein and risk of ischemic heart disease in middle-aged men. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(5): 1265-1272.
- 33 Kelemen LE, Kushi LH, Jacobs DR, Jr., Cerhan JR. Associations of dietary protein with disease and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2005; 161(3): 239-249.
- 34 Zhang Z, Xu G, Yang F, Zhu W, Liu X. Quantitative analysis of dietary protein intake and stroke risk. *Neurology* 2014; 83(1): 19-25.
- 35 Preis SR, Stampfer MJ, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB. Lack of association between dietary protein intake and risk of stroke among middle-aged men. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(1): 39-45.
- 36 Alhazmi A, Stojanovski E, McEvoy M, Garg ML. Macronutrient intakes and development of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Am Coll Nutr* 2012; 31(4): 243-258.
- 37 Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(5): 1018-1023.
- 38 Halton TL, Liu S, Manson JE, Hu FB. Low-carbohydrate-diet score and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(2): 339-346.

- 39 Sluijs I, Beulens JW, van der A DL, Spijkerman AM, Grobbee DE, van der Schouw YT. Dietary intake of total, animal, and vegetable protein and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL study. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 43-48.
- 40 Tinker LF, Sarto GE, Howard BV, Huang Y, Neuhouser ML, Mossavar-Rahmani Y e.a. Biomarker-calibrated dietary energy and protein intake associations with diabetes risk among postmenopausal women from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(6): 1600-1606.
- 41 Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, Hellstrand S, Hindy G, Wirfalt E e.a. High intakes of protein and processed meat associate with increased incidence of type 2 diabetes. *Br J Nutr* 2013; 109(6): 1143-1153.
- 42 Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the women's health study. *Diabetes Care* 2004; 27(9): 2108-2115.
- 43 Alexander DD, Cushing CA, Lowe KA, Scurman B, Roberts MA. Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(5): 1402-1409.

A De commissie

- prof. dr. ir. D. Kromhout, vicevoorzitter Gezondheidsraad (*tot 1 januari 2015*), Den Haag, *voorzitter*
- prof. dr. ir. J. Brug, hoogleraar epidemiologie, VU medisch centrum, Amsterdam
- prof. dr. A.W. Hoes, hoogleraar klinische epidemiologie en huisartsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- dr. J.A. Iestra, voedingskundige, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. H. Pijl, hoogleraar diabetologie, Leids Universitair Medisch Centrum, *lid (tot 1 april 2015), adviseur (vanaf 1 april 2015)*
- prof. dr. J.A. Romijn, hoogleraar inwendige geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. ir. J.C. Seidell, hoogleraar voeding en gezondheid, Vrije Universiteit, Amsterdam
- prof. dr. ir. P. van 't Veer, hoogleraar voeding, volksgezondheid en duurzaamheid, Wageningen Universiteit en Research Centrum, *lid (tot 1 juni 2015), adviseur (vanaf 1 juni 2015)*
- prof. dr. ir. M. Visser, hoogleraar gezond ouder worden, Vrije Universiteit en VU medisch centrum, Amsterdam
- prof. dr. J.M. Geleijnse, hoogleraar voeding en cardiovasculaire ziekten, Wageningen Universiteit en Research Centrum, *adviseur*
- prof. dr. J.B van Goudoever, hoogleraar kindergeneeskunde, VU medisch centrum en Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, *adviseur*
- prof. dr. M.T.E. Hopman, hoogleraar integratieve fysiologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen, *adviseur*
- prof. dr. ir. R.P. Mensink, hoogleraar moleculaire voedingskunde, Universiteit Maastricht, *adviseur*
- prof. dr. ir. A.M.W.J. Schols, hoogleraar voeding en metabolisme bij chronische ziekten, Universiteit Maastricht, *adviseur*
- prof. dr. ir. M.H. Zwietering, hoogleraar levensmiddelenmicrobiologie, Wageningen Universiteit en Research Centrum, *adviseur*
- ir. C.A. Boot, ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag, *waarnemer*
- dr. ir. J. de Goede, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*
- dr. ir. C.J.K. Spaaij, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*
- dr. ir. R.M. Weggemans, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

