

Gezondheidsraad

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015



Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de staatssecretaris van Economische Zaken

Nr. A15/22, 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 deze publicatie downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren - Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. A15/22.

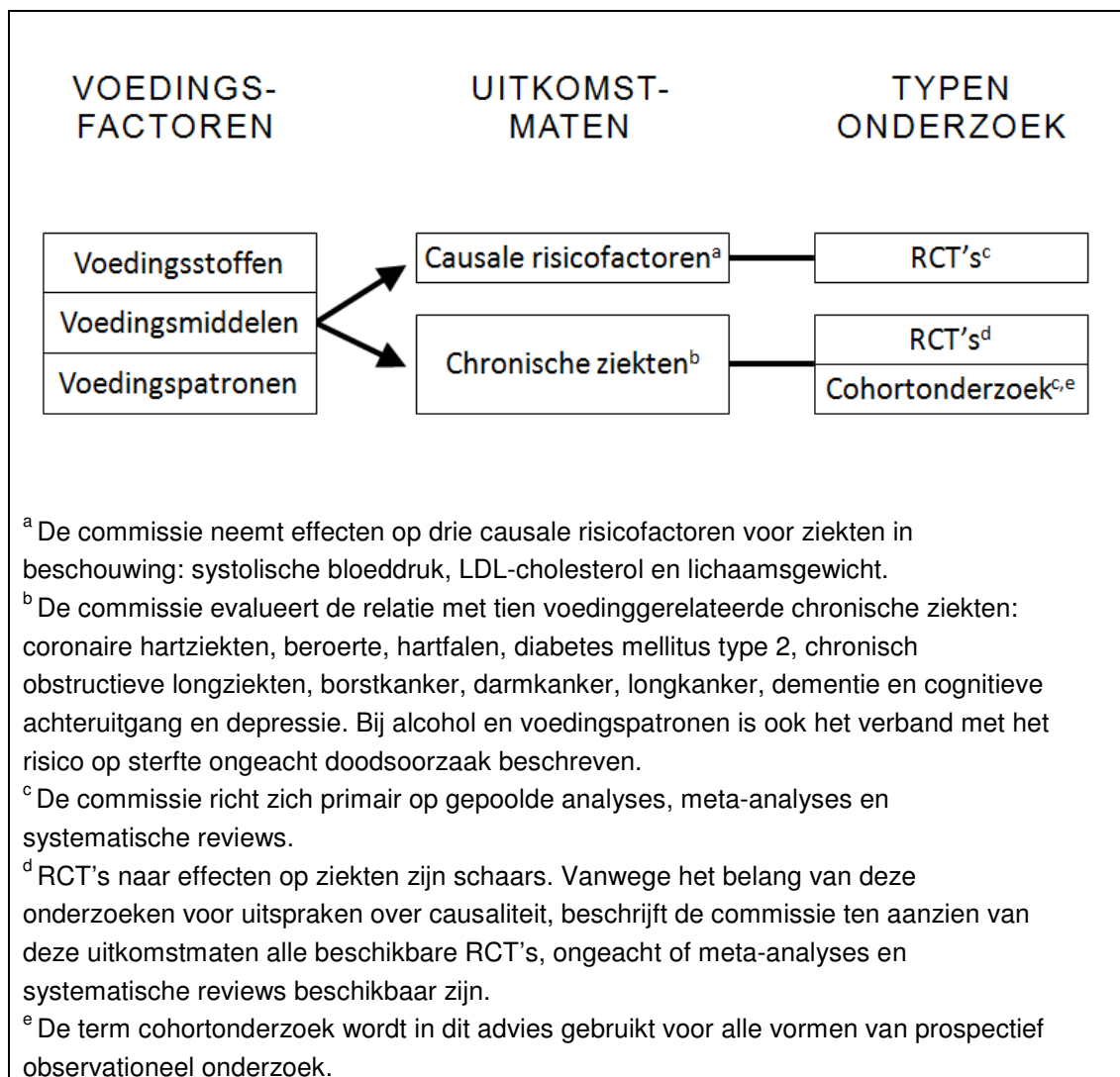
auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-94-6281-082-2

**Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig
onverzadigde (n-6) vetzuren**

Achtergronddocument 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 Inname vetzuren in Nederland.....	4
1.2 Methodologische aandachtspunten	5
1.3 Literatuuronderzoek	6
2 Interventieonderzoek.....	7
2.1 Interventieonderzoek LDL-cholesterol	7
2.2 Coronaire hartziekten	10
2.3 Beroerte	15
2.4 Conclusies interventieonderzoek.....	16
3 Cohortonderzoek.....	17
3.1 Methodologische aandachtspunten cohortonderzoek.....	17
3.2 Coronaire hartziekten	18
3.3 Beroerte	27
3.4 Diabetes mellitus type 2	28
3.5 Borstkanker	34
3.6 Darmkanker.....	46
3.7 Longkanker	53
3.8 Depressie	56
3.9 Dementie en cognitieve achteruitgang.....	61
3.10 Conclusies cohortonderzoek	71
4 Conclusies relevant voor de richtlijnen	73
Literatuur.....	74
A De commissie.....	82

1 Inleiding

Vetzuren in de voeding bestaan uit de volgende categorieën: verzadigde vetzuren, cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren, cis-meervoudig onverzadigde vetzuren en transvetzuren. De inname van transvetzuren is tegenwoordig erg laag, omdat het grootste deel van de transvetzuren uit de voeding is verwijderd. Elk van de categorieën vetzuren is weer onderverdeeld in specifieke vetzuren, afhankelijk van o.a. de ketenlengte die ze hebben. Dit achtergronddocument beschrijft de relatie van verzadigde vetzuren en onverzadigde vetzuren met gezondheid.* Het betreft daarbij dus mengsels van de categorieën van vetzuren. Het onderzoek naar transvetzuren wordt in een ander achtergronddocument beschreven.

Verzadigde vetzuren hebben geen dubbele bindingen en komen voor in dierlijke producten zoals vlees en zuivel, maar ook in een aantal plantaardige bronnen zoals palmolie en kokosolie.¹ Het belangrijkste cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuur in de voeding is oliezuur, wat veel in olijfolie zit.¹ Echter, ook vlees bevat enkelvoudig onverzadigde vetzuren.¹ Meervoudig onverzadigde vetzuren kunnen worden onderverdeeld in n-6 en n-3 vetzuren. N-6 vetzuren (dit is vooral linolzuur) leveren hiervan 85-90%. Linolzuur is een essentieel vetzuur. Echter, een inname van twee energieprocent is al voldoende om deficiëntie te voorkomen.² Linolzuur zit vooral in plantaardige oliën, zoals zonnebloemolie en sojaolie, en in voedingsmiddelen waarin deze oliën verwerkt zijn.¹ In Nederland is de gemiddelde inname van linolzuur ~5,5 energieprocent (~14 g/d) (tabel 1). Het aandeel van n-3 vetzuren ligt in de Nederlandse voeding ongeveer een factor tien lager.³ N-3 vetzuren komen aan de orde in de achtergronddocumenten 'Alfa-linoleenzuur' en 'EPA en DHA'.

In hoofdstuk 2 komt interventieonderzoek naar het effect van de vervanging van vetzuren met koolhydraten en andere vetzuren op het LDL-cholesterol aan de orde, gevolgd door het effect van de vervanging van verzadigde vetzuren door onverzadigde vetzuren op coronaire hartziekten. Bij een isocalorische vervanging van verschillende categorieën vetzuren is onder gecontroleerde omstandigheden geen effect te verwachten op het gewicht. Ook is er geen effect tussen verschillende categorieën vetzuren te verwachten op de bloeddruk. De commissie laat deze intermediaire eindpunten daarom buiten beschouwing.

In hoofdstuk 3 wordt cohortonderzoek naar vetzuren en het risico op coronaire hartziekten, beroerte, diabetes mellitus type 2, borstkanker, darmkanker, longkanker, depressie, dementie en cognitieve achteruitgang beschreven.

1.1 Inname vetzuren in Nederland

De inname van vetzuren is in Nederland binnen VCP 2007-2010^{4,5} gebaseerd op de 24-uurs-voedingsnavraagmethode over twee dagen (tabel 1). Deze zijn omgerekend naar een gebruikelijke inname. Mannen eten in absolute termen meer vet dan vrouwen, maar

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

omgerekend naar energiepercentage is er weinig verschil. Ook tussen kinderen en volwassenen zit weinig verschil in energiepercentages van de categorieën vetzuren.

Tabel 1 De gebruikelijke inname van verzadigde en (cis) onverzadigde vetzuren in Nederland op basis van de Nederlandse Voedselconsumptiepeiling 2007-2010 in energiepercentage/d (g/d).^{5 a,b}

	P10	P50	P90
<i>Jongens 7-18 jaar</i>			
Verzadigde vetzuren	9,9 (22)	12,1 (33)	14,6 (45)
Cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren	10,0 (22)	12,0 (33)	14,2 (45)
Meervoudig onverzadigde vetzuren ^c	4,8 (11)	6,1 (16)	7,8 (24)
Linolzuur	3,9 (9)	5,2 (14)	6,6 (20)
<i>Meisjes 7-18 jaar</i>			
Verzadigde vetzuren	10,0 (19)	12,5 (28)	15,2 (39)
Cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren	9,7 (19)	11,9 (27)	14,2 (36)
Meervoudig onverzadigde vetzuren	4,9 (10)	6,3 (14)	8,1 (19)
Linolzuur	4,0 (8)	5,3 (11)	6,8 (16)
<i>Mannen 19-69 jaar</i>			
Verzadigde vetzuren	10,3 (26)	12,6 (37)	15,1 (50)
Cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren	10,0 (25)	12,0 (35)	14,2 (48)
Meervoudig onverzadigde vetzuren	5,2 (13)	6,6 (19)	8,3 (27)
Linolzuur	4,3 (11)	5,5 (16)	7,1 (23)
<i>Vrouwen 19-69 jaar</i>			
Verzadigde vetzuren	10,3 (19)	12,9 (28)	15,6 (38)
Cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren	9,3 (18)	11,4 (25)	13,7 (34)
Meervoudig onverzadigde vetzuren	5,1 (10)	6,6 (14)	8,3 (19)
Linolzuur	4,2 (8)	5,5 (11)	7,0 (16)

^a Gebaseerd op de gebruikelijke inname o.b.v. een 24uurs-voedingsnavraagmethode op twee niet-openvolgende dagen.

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

^c Inclusief vetzuren die zowel cis- als transverbindingen bevatten.

1.2 Methodologische aandachtspunten

Het is belangrijk om macronutriënten, zoals vetzuren, niet in isolatie te beoordelen, omdat een toename van calorieën via een bepaald macronutriënt bij een gelijkblijvende energie-inname altijd zal leiden tot een lagere inname van één of meerdere andere macronutriënten. Er is dan sprake van een isocalorische uitwisseling. Bij interventieonderzoek is dit te controleren. Bij cohortonderzoek wordt dit nagebootst door in het statistische model te adjusteren* voor de totale energie-inname.

Het is niet altijd mogelijk om de inname van bepaalde vetzuren goed te scheiden van de inname van andere vetzuren. De inname van linolzuur hangt bijvoorbeeld samen met de inname van het n-3 vetzuur alfa-linoleenzuur, omdat ze vaak in dezelfde voedingsmiddelen voorkomen. Producten met veel linolzuur zoals margarine leverden in het verleden (in Nederland tot de jaren negentig) ook transvetzuren. Hoewel tegenwoordig de transvetzuren grotendeels uit de voeding zijn verdwenen, zijn veel studies nog (deels) gebaseerd op

* De commissie spreekt over adjusteren i.t.t. corrigeren. Corrigeren impliceert dat het effect van een correctiefactor volledig is ondervangen, terwijl dit in de werkelijkheid meestal niet zo is.

innamegegevens van voor die tijd. Niet elk onderzoek heeft goede getallen voor transvetzuren. Hierdoor worden transvetzuren soms meegerekend bij de cis-onverzadigde vetzuren. Waar bekend, vermeldt de commissie of het onderzoek 'cis-enkelvoudig' of 'cis-meervoudig onverzadigde vetzuren' betreft. Als de rol van transvetzuren hierin niet duidelijk is, dan wordt 'cis' weggelaten in de naamgeving. Daarbij gaat de commissie er in principe van uit dat het in bij meervoudig onverzadigde vetzuren voor het overgrote deel om vetzuren met de cis-configuratie gaat.

1.3 Literatuuronderzoek

De commissie heeft gezocht met de volgende zoekopdrachten in PubMed:

vetzuren: ((fatty acids[mesh])) AND ((meta-analysis[ptyp]) OR (systematic[sb])) and diet

n-6 vetzuren: (fatty acids, omega-6 [mesh] AND (meta-analysis[ptyp] OR systematic [sb]))

Linolzuur: (linoleic acid[mesh]) AND (meta-analysis[ptyp] OR systematic [sb])

Daarnaast is gezocht door na te gaan of er relevante publicaties waren welke verwezen naar de recentste meta-analyses en reviews.

2 Interventieonderzoek

In dit hoofdstuk worden resultaten van interventieonderzoeken beschreven naar het effect van veranderingen van de inname van categorieën van vetzuren op het LDL-cholesterol, het risico op coronaire hartziekten en beroerte.

2.1 Interventieonderzoek LDL-cholesterol

2.1.1 *Het effect van de vervanging van koolhydraten door verzadigde, cis-enkelvoudig onverzadigde en cis-meervoudig onverzadigde vetzuren op het LDL-cholesterol*

Samenvatting bewijsvoering voor de vervanging van koolhydraten door verzadigde vetzuren op het LDL-cholesterol.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse met 43 RCT's
Heterogeniteit	Nee, o.b.v. Cook's distances, en de invloed van individuele studies op het geheel
Schatter effect	Vervanging van koolhydraten door verzadigde vetzuren verhoogt het LDL-cholesterol per 1 energieprocent met 0,032 mmol/l (0,025 tot 0,039 mmol/l).
Representativiteit / onderzochte populaties	Uiteenlopende groepen volwassenen zonder verstoorde vetstofwisseling of diabetes

Conclusie 1: Het vervangen van koolhydraten door verzadigde vetzuren verhoogt per 1 energieprocent het LDL-cholesterol met 0,032 mmol/l.

Bewijskracht: groot.

Samenvatting bewijsvoering voor de vervanging van koolhydraten door cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren op het LDL-cholesterol.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse met 43 RCT's
Heterogeniteit	Nee, o.b.v. Cook's distances, en de invloed van individuele studies op het geheel
Schatter effect	Vervanging van koolhydraten door cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol per 1 energieprocent met 0,009 mmol/l (-0,014 tot -0,003 mmol/l).
Representativiteit / onderzochte populaties	Uiteenlopende groepen volwassenen zonder verstoorde vetstofwisseling of diabetes

Conclusie 2: Het vervangen van koolhydraten door cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren verlaagt per 1 energieprocent het LDL-cholesterol met 0,009 mmol/l.

Bewijskracht: groot.

Samenvatting bewijsvoering voor de vervanging van koolhydraten door cis-meervoudig onverzadigde vetzuren op het LDL-cholesterol.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse met 43 RCT's
Heterogeniteit	Nee, o.b.v. Cook's distances, en de invloed van individuele studies op het geheel
Schatter effect	Vervanging van koolhydraten door cis-meervoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol per 1 energieprocent met 0,019 mmol/l (-0,025 tot -0,013 mmol)
Representativiteit / onderzochte populaties	Uiteenlopende groepen volwassenen zonder verstoorde vetstofwisseling of diabetes

Conclusie 3: Het vervangen van koolhydraten door cis-meervoudig onverzadigde vetzuren verlaagt per 1 energieprocent het LDL-cholesterol met 0,019 mmol/l. Bewijskracht: groot.

Toelichting

In de meta-analyse van Mensink e.a. uit 2003 op basis van 43 interventieonderzoeken zijn de effecten van vetzuren op het serum LDL-cholesterolgehalte geschat voor de uitwisseling met koolhydraten (tabel 2).⁶ Voorwaarde voor opname in de meta-analyse was dat de voedselinname strikt gecontroleerd en beschreven was, de inname van cholesterol constant was, de interventie meer dan 13 dagen duurde en dat (volwassen) deelnemers geen verstoorde vetstofwisseling of diabetes hadden.

Wanneer koolhydraten worden vervangen door verzadigde vetzuren stijgt het LDL-cholesterol met 0,032 mmol/l per energieprocent. Wanneer koolhydraten worden vervangen door cis-enkelvoudig onverzadigde of meervoudig onverzadigde vetzuren daalt het LDL-cholesterol met respectievelijk 0,009 en 0,019 mmol/l. In de meta-analyse, en de meeste opgenomen onderzoeken, is geen onderscheid gemaakt naar de aard van de koolhydraten.

In deze meta-analyse is gekeken naar de invloed van individuele studies op de resultaten (de regressielijnen) op basis van 'Cook's distance'. Er waren slechts één of twee studies die afweken van de rest (Cook's distance >0,3). Het weglaten van deze studies had geen invloed op de conclusies.

De commissie concludeert dat bij het vervangen van koolhydraten door verzadigde vetzuren per 1 energieprocent het LDL-cholesterol stijgt met 0,032 mmol/l en dat het LDL-cholesterol daalt als koolhydraten worden vervangen door cis-enkelvoudige vetzuren (-0,009 mmol/l per 1 energieprocent) of cis-meervoudig onverzadigde vetzuren (-0,019 mmol/l per 1 energieprocent). De bewijskracht hiervoor is groot.

Tabel 2 Interventieonderzoek naar het effect van mengsel van vetzuren ten opzichte van koolhydraten op het serum LDL-cholesterol (in mmol/l).

onderzoek	Aantal onderzoeken; aantal deelnemers	Duur (maand)	Interventie	Controle	Verandering in LDL-cholesterol per 1 en% (mmol/l) (95% bi)
<i>RCT's</i>					
Mensink e.a., 2003 ⁶	43; 1.672	0,4-3 per interventie	VV (verstrekt)	Koolhydraten (verstrekt)	0,032 (0,025 tot 0,039)
			Cis-EOV (verstrekt)	Koolhydraten (verstrekt)	-0,009 (-0,014 tot -0,003)
			Cis-MOV (verstrekt)	Koolhydraten (verstrekt)	-0,019 (-0,025 tot -0,013)

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, en%: energieprocent, EO: enkelvoudig onverzadigde vetzuren, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren, VV: verzadigde vetzuren.

2.1.2 *Het effect van de vervanging van verzadigde vetzuren door cis-enkelvoudig en cis-meervoudig onverzadigde vetzuren op het LDL-cholesterol*

Samenvatting bewijsvoering voor de vervanging van verzadigde vetzuren door cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren op het LDL-cholesterol.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse met 43 RCT's
Heterogeniteit	Nee, o.b.v. Cook's distances, en de invloed van individuele studies op het geheel
Schatter effect	Vervanging van verzadigde vetzuren door cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol per 1 energieprocent met 0,041 mmol/l (p<0,05)
Representativiteit / onderzochte populaties	Uiteenlopende groepen volwassenen zonder verstoorde vetstofwisseling of diabetes

Conclusie 1: Het vervangen van 1 energieprocent verzadigde vetzuren door cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol met 0,041 mmol/l.

Bewijskracht: groot

Samenvatting bewijsvoering voor de vervanging van verzadigde vetzuren door cis-meervoudig onverzadigde vetzuren op het LDL-cholesterol.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse met 43 RCT's
Heterogeniteit	Nee, o.b.v. Cook's distances, en de invloed van individuele studies op het geheel
Schatter effect	Vervanging van verzadigde vetzuren door cis-meervoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol per 1 energieprocent met 0,051 mmol/l (p<0,05).
Representativiteit / onderzochte populaties	Uiteenlopende groepen volwassenen zonder verstoorde vetstofwisseling of diabetes

Conclusie 2: Het vervangen van 1 energieprocent verzadigde vetzuren door cis-meervoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol met 0,051 mmol/l.**Bewijskracht: groot***Toelichting*

In de meta-analyse van Mensink e.a. uit 2003 op basis van 43 interventieonderzoeken zijn de effecten van vetzuren op het serum LDL-cholesterolgehalte geschat voor de uitwisseling met koolhydraten (zie 2.1.1).⁶ De effecten van vervangingen van categorieën van vetzuren onderling zijn op basis hiervan te berekenen (tabel 3). Het effect van het vervangen van 1 energieprocent verzadigde vetzuren door cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol met $0,032+0,009=0,041$ mmol/l ($p<0,05$). Een vergelijkbare vervanging van koolhydraten door cis-meervoudig onverzadigde vetzuren levert de grootste LDL-verlaging op, namelijk een verlaging van $0,032+0,019=0,051$ mmol/l ($p<0,05$).

Tabel 3 Interventieonderzoek naar het effect van mengfels van cis-onverzadigde vetzuren ten opzichte van verzadigde vetzuren op het serum LDL-cholesterol (in mmol/l).

Onderzoek	Aantal onderzoeken; aantal deelnemers	Duur	Interventie	Controle	Verandering in LDL- cholesterol per 1 en% (mmol/l)
<i>RCT's</i>					
Mensink e.a. 2003 ⁶	43; 1.672	0,4-3 maand per interventie	VV (verstrekt)	Cis-EOV (verstrekt)	-0,041 ^a
			VV (verstrekt)	Cis-MOV (verstrekt)	-0,051 ^a

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, en%: energieprocent, EOv: enkelvoudig onverzadigde vetzuren, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren, VV: verzadigde vetzuren.

^a Resultaten berekend op basis van de (gecombineerde) verschillen ten opzichte van koolhydraten.

2.2 Coronaire hartziekten

De interventieonderzoeken naar de effecten van de verschillende vetzuren op coronaire hartziekten zijn vanaf de jaren zestig uitgevoerd; de meest recente in 1992. In deze trials werden verzadigde vetzuren vergeleken met meervoudig onverzadigde vetzuren.

2.2.1 *Het effect van verzadigde vetzuren ten opzichte van meervoudig onverzadigde vetzuren op coronaire hartziekten*

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van verzadigde vetzuren ten opzichte van meervoudig onverzadigde vetzuren op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	4 meta-analyses met 7-8 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Sterkte van het effect	Het vervangen van 10 energie% verzadigde vetzuren door meervoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het risico op coronaire hartziekten met ongeveer 15%
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese personen met of zonder hartaandoening

Conclusie: Het vervangen van 10 energieprocent verzadigde vetzuren door meervoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het risico op coronaire hartziekten met ongeveer 15%.

Bewijskracht: groot

Toelichting

De commissie is bekend met zes meta-analyses⁷⁻¹² en twee systematische reviews^{13,14} naar het effect van de vervanging van verzadigde vetzuren met meervoudig onverzadigde vetzuren op het risico op coronaire hartziekten. De meta-analyses en reviews beslaan grotendeels dezelfde RCT's, maar de accenten liggen iets anders, met name met betrekking tot het wel of niet includeren van studies. De commissie beperkt zich tot het beschrijven van de meta-analyses.

Skeaff e.a. (2009)¹² vonden in hun meta-analyse van negen RCT's waarin verzadigde vetzuren (deels) waren vervangen door meervoudig onverzadigde vetzuren, een relatief risico van 0,89 (95% bi: 0,69-1,00) voor het optreden van coronaire hartziekten.

Mozaffarian e.a. (2010)⁷ voerden ook een meta-analyse uit van RCT's (bij mensen met of zonder hartaandoening) naar het effect van de uitwisseling van verzadigde vetzuren met meervoudig onverzadigde vetzuren op coronaire hartziekten. De geïnccludeerde studies duurden tenminste één jaar. Op basis van acht RCT's (dezelfde set als Skeaff e.a., afgezien van de relatief kleine Rose Corn Oil Trial¹⁵) was het gemiddelde effect van een 10 energieprocent hogere inname van meervoudig onverzadigde vetzuren een 19% lager risico op coronaire hartziekten (RR: 0,81; 95% bi: 0,70-0,95; tabel 4). Ook bleek uit meta-regressie dat hoe langer de trials duurden, hoe groter het effect was ($p=0,017$). De meta-analyse laat ook zien dat het effect op de incidentie van coronaire hartziekten overeenkomt met het verwachte effect van de veranderingen van plasma cholesterol en het effect daarvan op coronaire hartziekten.

Deze meta-analyse werd bekritiseerd door Ramsden e.a. (2010),⁹ die een nieuwe meta-analyse deden (o.b.v. zes RCT's). Het belangrijkste bezwaar van Ramsden e.a. was dat Mozaffarian e.a.⁷ geen onderscheid maakten tussen n-6 en n-3 meervoudig onverzadigde vetzuren. Twee Finse (Finnish Mental Hospitals) RCT's in de meta-analyse van Mozaffarian

e.a. lieten binnen de set van acht RCT's de sterkste effecten zien. Deze RCT's waren echter niet gerandomiseerd op persoonsniveau maar op groepsniveau.^{16,17} Ramsden e.a. includeerden deze studies (onder andere) daarom niet. Ook namen zij de DART studie¹⁸ niet mee in hun analyse omdat er onvoldoende informatie beschikbaar was over de onderverdeling van de meervoudig onverzadigde vetzuren (n-6 vs. n-3). Ramsden e.a. hadden als extra trial de (relatief kleine) Rose Corn Oil Trial.¹⁵ De algehele risicoschatter (0,85; 95% bi: 0,73-0,99) van Ramsden e.a.⁹ kwam vrij goed overeen met de schatter van Mozaffarian e.a (RR:0,81; 95% bi: 0,70-0,95).⁷ Voor sterfte aan coronaire hartziekten (deze analyse had een geringer aantal cases en dus een lagere power) vonden zij een relatief risico van 0,91 (0,74-1,10). De belangrijkste focus van de analyse van Ramsden e.a. was echter de gestratificeerde analyse naar RCT's die specifiek naar het effect van een verhoging van n-6 vetzuren hadden gekeken en RCT's waarvan de interventie een variabele mix was van n-6 en n-3 meervoudig onverzadigde vetzuren. Zij concludeerden op basis van twee RCT's met drie strata dat er geen bewijs was voor een gunstig effect op coronaire hartziekten voor de vervanging van verzadigde vetzuren door n-6 meervoudig onverzadigde vetzuren (RR: 1,13; 95% bi: 0,84-1,53) en dat een hogere inname van n-6 vetzuren schadelijk zou kunnen zijn voor coronaire hartziekten.⁹ Het relatieve risico voor de vier RCT's waarvan de interventie een combinatie was van n-3 en n-6 vetzuren was 0,78 (95% bi: 0,65-0,93).

Hooper e.a. (2012)¹⁹ voerden namens de Cochrane Collaboration een meta-analyse uit, waarin negen RCT's waren geïncludeerd. Net als Ramsden, excludeerden ook Hooper e.a. de twee Finse studies niet omdat daarin geen sprake was van randomisatie op persoonsniveau. De DART trial¹⁸ en de STARS trial²⁰ werden ondergebracht in de categorie 'verlaagde of veranderde vetzuursamenstelling'. Extra studies t.o.v. Mozaffarian e.a. waren de Rose Corn Oil Trial¹⁵ met 21 ziektegevallen en studies van Houtsmuller²¹ met slechts zes ziektegevallen (binnen een studie met diabetespatiënten) en Faribault (NDHS)²² met acht ziektegevallen. Het gewicht van deze drie studies in de meta-analyse van Hooper was 4,5% en ze hadden dus weinig invloed op de totale schatter. Het risico op een myocardinfarct was 0,91 (95% bi: 0,72-1,16) voor de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep.

In 2013 publiceerden Ramsden e.a. een nieuwe meta-analyse¹⁰ waarbij de Australische Sydney Diet Heart Study, gestart in 1966, was toegevoegd.²³ Tijdens die studie (met een gemiddelde studieduur van 5 jaar) overleden 67 van de 458 hartpatiënten, van wie 60 aan coronaire hartziekten. De controlegroep kreeg geen dieetadvies, maar ze mochten wel margarine met meervoudig onverzadigde vetzuren eten in plaats van boter. De andere helft kreeg het advies om de inname van verzadigde vetzuren te beperken tot 10 energieprocent en ze werden aangemoedigd om minimaal 15 energieprocent meervoudig onverzadigde vetzuren te eten. De overleving was iets beter in de controlegroep. De auteurs concludeerden op basis van multivariabele analyse dat voedingsfactoren geen significante bijdrage hadden geleverd aan de overleving en dat met name de ernst van de hartaandoening van invloed was geweest. Ook stelden ze dat hun studie uiteindelijk geen goede studie was geweest om de vetzuurhypothese te testen, omdat de voedingsinterventie samenging met allerlei andere veranderingen na het optreden van de hartziekte, zoals rookgedrag, afvallen en bewegen.²³ De auteurs geven geen overzicht van de diverse risicofactoren op groepsniveau, zodat niet direct zichtbaar is welke factoren mogelijk, ondanks de randomisatie, onevenredig verdeeld waren. Ramsden e.a.¹⁰ zochten

in oude databestanden naar informatie over doodsoorzaken in deze Australische studie en vonden 56 of 58 (de aantallen verschillen binnen de publicatie) sterfgevallen van coronaire hartziekten. In de interventiegroep die meervoudig onverzadigde vetzuren at in de vorm van margarine met saffloerolie (i.e. met name linolzuur) was de sterfte 35 'ten opzichte van' 23 in de controlegroep. Opvallend is dat het aantal mensen 'at risk' aan het eind van de studie (na 5 jaar) slechts 141 bedroeg. Dit betekent dat een groot deel (~2/3) van de deelnemers 'lost to follow-up' was. In de originele publicatie van de Sydney Diet Heart Study²³ is hierover geen informatie terug te vinden.

Het toevoegen van de Sydney Diet Heart Study (SDHS) aan de meta-analyse van 2010⁹ leidde tot een relatief risico voor sterfte aan coronaire hartziekten door het verhogen van de consumptie van n-6 vetzuren van 1,33 (95% bi: 0,99-1,79).¹⁰ De vele kritiek die deze publicatie opriep betrof met name het punt dat margarines in die tijd veel transvetzuren bevatten, waardoor de interventiegroep van de SDHS slechter af was in plaats van beter. Ramsden e.a. ontkennen dit in hun reactie op een letter to the editor.²⁴

De recente (2014) meta-analyse van Chowdhury e.a.¹¹ lijkt op de meta-analyse van Mozaffarian e.a.,⁷ maar de twee Finse studies werden gecombineerd tot één risicoschatter, de resultaten van de Sydney Diet Heart Study werden overgenomen uit de publicatie van Ramsden e.a. (2013),¹⁰ en de Rose Corn Oil Trial¹⁵ ontbrak. Inclusief de Sydney Diet Heart study was het relatieve risico op coronaire hartziekten (fataal+niet-fataal) 0,86 (0,69-1,07). Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit ($I^2=59,4$, $p=0,016$) die niet verklaard werd door het baselinerisico van de populaties, geografische locatie van de studie, duur van de studie, wijze van vaststellen van het eindpunt, en het aantal eindpunten. Zonder de Sydney Diet Heart Study was het relatieve risico 0,81 (95% bi: 0,68-0,98). De mate van heterogeniteit is voor deze analyse niet gerapporteerd, maar het is aannemelijk dat deze afwezig was, omdat de geselecteerde studies en het gepoolde relatieve risico overeenkomen met Mozaffarian 2010. In een bijlage is ook de gestratificeerde analyse van Ramsden 2013¹⁰ herhaald, met een vergelijkbaar resultaat.

Een gestratificeerde analyse voor interventies met specifiek n-6 vetzuren vs. interventies met een variabele mix van n-6+n-3 vetzuren, binnen de relatieve kleine set van RCT's brengt een groot risico op toevalsbevindingen met zich mee. Daarnaast zijn er grote twijfels over de resultaten van de Sydney Diet Heart Study,²³ welke de commissie deelt, met betrekking tot het mogelijk versturende effect van transvetzuren en andere risicofactoren en de grote loss to follow up. De meta-analyse van Mozaffarian e.a.⁷ laat zien dat het effect op coronaire hartziekten overeenkomt met het verwachte effect van de veranderingen van plasma cholesterol en het effect daarvan op coronaire hartziekten. Het is onwaarschijnlijk dat het gunstige effect op coronaire hartziekten van het vervangen van verzadigde vetzuren door n-6 + n-3 vetzuren enkel verklaard wordt door de n-3 vetzuren.

De commissie concludeert dat het vervangen van 10 energieprocent verzadigde vetzuren door meervoudig onverzadigde vetzuren het risico op coronaire hartziekten verlaagt met ongeveer 15%. De bewijskracht hiervoor is groot.

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

GEZONDHEIDSRAAD

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

Tabel 4 Interventieonderzoek naar het effect van verzadigde vetzuren vs. cis-meervoudig onverzadigde vetzuren op het risico op coronaire hartziekten.

Meta-analyses en eindpunten	Blootstelling	Aantal studies (strata)	Aantal deelnemers / aantal ziektegevallen interventiegroep	Aantal deelnemers / aantal ziektegevallen Controlegroep	RR	95% bi
<i>Meta-analyses</i>						
Skeaff 2009, Optreden van CHD	MOV t.o.v. VV	9	7.259/440	7.826/512	0,83	0,69-1,00
Mozaffarian 2010, ⁷ Optreden van MI+sterfte aan CHZ	MOV: 14,9 (range 8,0-20,7) en% in de interventiegroep en 5,0 (4,0-6,4) en% in de controlegroep. Contrast o.b.v. gewogen gemiddelde: 9,9 en%	8	Interventie+ controle: 13.614 n.g./476	n.g./566	0,81	0,70-0,95
Ramsden 2010, ⁹ Optreden van MI+sterfte aan CHZ	n-6+n-3 MOV t.o.v. VV	6 (7)			0,85	0,73-0,99 ^a
	n-6 MOV t.o.v. VV	2 (3)			1,13	0,84-1,53
	n-6+n-3 MOV t.o.v. VV	4			0,78	0,65-0,93
Sterfte aan CHZ	MOV t.o.v. VV				0,91	0,74-1,10
Hooper 2012, ¹⁹ Optreden MI	MOV t.o.v. VV	9	5.935/279	5.896/300	0,91	0,72-1,16
Ramsden 2013, ¹⁰ Sterfte aan CHZ	n-6 en n-6+n-3 MOV t.o.v. VV	7 (8)			0,98	0,82-1,19
	n-6 MOV t.o.v. VV	3 (4)			1,33	0,99-1,79
	n-6+n-3 MOV t.o.v. VV	4			0,81	0,64-1,03
Chowdhury 2014, ¹¹ Optreden van CHZ	MOV t.o.v. VV	8	7.245/459	7.231/515	0,86	0,69-1,07 ^b
	MOV t.o.v. VV zonder SDHS	7			0,81	0,68-0,98
	n-6 MOV t.o.v. VV	n.g.	4.762/166	4.753/144	1,30	0,82-2,04
	n-6+n-3 MOV t.o.v. VV	n.g.	2.483/293	2.478/371	0,77	0,65-0,91

Afkortingen: CHZ: coronaire hartziekten, bi: betrouwbaarheidsinterval, MI: myocardinfarct, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren, n.g.: niet gegeven, RR: relatieve risico, SDHS: Sydney Diet Heart Study, VV: verzadigde vetzuren.

^a Een heterogeniteitstest was gedaan (Q statistic) om te bepalen of de effecten van n-6 en n-6+n-3 interventies apart zouden moeten worden beoordeeld. Deze test was statistisch significant.

^b Aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit.

2.3 Beroerte

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van de verzadigde vetzuren vs. meervoudig onverzadigde vetzuren op beroerte.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyses met 3 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Sterkte van het effect	0,70 (0,36-1,34) voor de vervanging van verzadigde vetzuren door meervoudig onverzadigde vetzuren (contrast ongeveer 10-15 energieprocent)
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese personen met of zonder hartaandoening

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van de vervanging van verzadigde vetzuren door meervoudig onverzadigde vetzuren op het risico op beroerte.

Toelichting

De commissie is bekend met één meta-analyse¹⁹ naar het effect van de vervanging van verzadigde vetzuren met meervoudig onverzadigde vetzuren op beroerte (tabel 5). De meta-analyse (Hooper e.a., 2012) omvat drie RCT's met vier strata. Het relatieve risico is 0,70 (95% bi: 0,36-1,34). Er is geen sprake van statistische heterogeniteit, maar de betrouwbaarheidsintervallen zijn breed. In totaal gaat het om 20 gevallen in de interventiegroepen (hoger aan meervoudig onverzadigde vetzuren en lager aan verzadigde vetzuren) en 31 gevallen in de controlegroepen.

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van de vervanging van verzadigde door meervoudig onverzadigde vetzuren op beroerte.

Tabel 5 Interventieonderzoek naar het effect van de vervanging van verzadigde vetzuren door meervoudig onverzadigde vetzuren op beroerte.

	Blootstelling	Aantal studies	n/N interventie groep	n/N controlegroep	RR	95% bi
<i>Meta-analyse</i>						
Hooper 2012 ¹⁹	Contrast MOV: 10-15 energie%	3 (4)	5.171/20	5.144/31	0,70	0,36-1,34

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren, RR: relatieve risico.

2.4 Conclusies interventieonderzoek

De commissie heeft de volgende conclusies gedefinieerd met een grote bewijskracht:

- Het vervangen van koolhydraten door verzadigde vetzuren verhoogt het LDL-cholesterol per 1 energieprocent met 0,032 mmol/l
- Het vervangen van koolhydraten door cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol per 1 energieprocent met 0,009 mmol/l
- Het vervangen van koolhydraten door cis-meervoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol per 1 energieprocent met 0,019 mmol/l
- Het vervangen van verzadigde vetzuren door cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol per 1 energieprocent met 0,041 mmol/l
- Het vervangen van verzadigde vetzuren door cis-meervoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol per 1 energieprocent met 0,051 mmol/l
- Het vervangen van 10 energieprocent verzadigde vetzuren door meervoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het risico op coronaire hartziekten met ongeveer 15%.

3 Cohortonderzoek

In dit achtergronddocument worden resultaten van cohortonderzoeken beschreven naar verbanden tussen de inname van verzadigde, enkelvoudig onverzadigde en meervoudig onverzadigde vetzuren (linolzuur/n-6) en het risico op chronische ziekten. De commissie is niet op de hoogte van meta-analyses van cohortonderzoek naar het verband tussen vetzuren en hartfalen, COPD, cognitieve achteruitgang, dementie en depressie. De commissie is op de hoogte van slechts één cohortonderzoek naar vetzuren (linolzuur) en hartfalen²⁵ en vetzuren en COPD²⁶ en deze studies worden daarom niet besproken.

3.1 Methodologische aandachtspunten cohortonderzoek

De RCT's naar coronaire hartziekten in dit achtergronddocument (hoofdstuk 2) vergelijken de effecten van verzadigde vetzuren met meervoudig onverzadigde vetzuren. Binnen sommig cohortonderzoek naar vetzuren en coronaire hartziekten is eenzelfde uitwisseling specifiek gemodelleerd om deze vervanging zo goed mogelijk na te bootsen. Bijvoorbeeld: als er in een statistisch model naar het verband van verzadigde vetzuren met ziekte wordt geadjusteerd voor totale energie, dan is er sprake van een 'isocalorisch' model. Als er daarnaast bijvoorbeeld wordt geadjusteerd voor koolhydraten en eiwit, dan geeft het model informatie over de 'uitwisseling' van verzadigde vetzuren met het totaal van andere vetzuren. Worden dan ook enkelvoudig onverzadigde vetzuren en transvetzuren toegevoegd, dan geeft het model informatie over de 'uitwisseling' van verzadigde vetzuren met cis-meervoudig onverzadigde vetzuren. Het hangt bij cohortonderzoek dus van de gebruikte statistische modellen af, van welke 'uitwisseling' er sprake is en hoe de verbanden geïnterpreteerd dienen te worden.

Sommige meta-analyses of gepoolde analyses combineren alleen studies met een vergelijkbare gemodelleerde 'uitwisseling', bijvoorbeeld verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' onverzadigde of 'ten opzichte van' koolhydraten. Echter, de meeste meta-analyses combineren studies met uiteenlopende 'uitwisselingen'. In die meta-analyses wordt het betreffende onderzochte nutriënt vergeleken met een variabele mix van andere calorieleverende nutriënten. Deze meta-analyses zijn dus minder specifiek wat betreft de onderzochte vraagstelling. In de rest van de tekst wordt waar mogelijk aangegeven om welke isocalorisch gemodelleerde uitwisseling het ging in de onderzoeken, bijvoorbeeld verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten. Door middel van de aanhalingstekens wordt benadrukt dat het om statistische modellering gaat. Afgezien van wel of niet gemodelleerde isocalorische uitwisselingen, verschillen cohortstudies verder van elkaar met betrekking het adjusteren voor confounders, waaronder voedingsmiddelen en nutriënten.

In de meeste cohortonderzoeken wordt de voedselinname geschat met een voedselfrequentievragenlijst (FFQ). FFQ's zijn vooral bedoeld om mensen te rangschikken. Ze geven niet de absolute inname weer. Bij FFQ's is er sprake van meetfouten in bijvoorbeeld de gerapporteerde frequentie, de portiegrootte en het groeperen van meerdere voedingsmiddelen in een vraag. Vervolgens moet er een goede voedingsmiddelentabel beschikbaar zijn om de nutriënten te schatten vanuit de inname van voedingsmiddelen.

Voor veel FFQ's wordt middels validatieonderzoek informatie gegeven over (relatieve) validiteit en reproduceerbaarheid.

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 inname van totaalvet (geadjusteed voor energie) met een voedselfrequentie-vragenlijst (178 items) na een half jaar en een jaar bepaald. De correlatiecoëfficiënt lag bij mannen na een half jaar op 0,73 en na een jaar op 0,64 en bij vrouwen na een half jaar op 0,72 en na een jaar op 0,80.²⁷ Er zijn geen gegevens over categorieën van vetzuren. In de Nurses' Health Study bedroeg de correlatiecoëfficiënt van de 61-item voedselfrequentie-vragenlijst na één jaar 0,57 voor totaal vet, 0,55 voor verzadigde vetzuren, en 0,64 voor meervoudig onverzadigde vetzuren.²⁸ Voor de Health Professionals' Study waren (131-item FFQ) de intraclass correlaties (gecorrigeerd voor energie) 0,52 voor totaal vet, 0,66 voor verzadigde vetzuren, 0,56 voor enkelvoudig onverzadigde vetzuren en 0,38 voor meervoudig onverzadigde vetzuren.²⁹

Naast reproduceerbaarheid is ook de validiteit van een voedselfrequentie-vragenlijst van belang. In de Britse tak van het EPIC-onderzoek was de gemiddelde geschatte inname van totaal vet m.b.v. een 16-daagse gewogen voedingsopschrijfmethode volgens een 7-daagse opschrijfmethode 76 g/d, volgens de Oxford FFQ 87 g/d, volgens de Cambridge FFQ 58 g/d, en volgens een 24-uurs-navraagmethode 77 g/d.³⁰ Spearman correlatiecoëfficiënten met de 16-daagse opschrijfmethode waren 0,55 voor de Oxford FFQ, 0,35 voor de Cambridge FFQ, en 0,40 voor de 24-uurs-navraagmethode. Met name de ordening van personen (en niet zozeer de absolute inname) is van belang voor associaties tussen een voedingsfactor en een ziekteuitkomstmaat. In de Nederlandse tak van het EPIC-onderzoek was de correlatie tussen de FFQ en een 12 maal herhaalde 24-uurs-navraagmethode (relatieve validiteit) voor totaal vet 0,57 bij zowel mannen als vrouwen. De FFQ resulteerde in hogere waarden voor de inname van totaal vet dan de 24-uurs-navraagmethode.

In de Nurses' Health Study²⁸ en Health Professionals' Study²⁹ is de 61-item voedselfrequentievragenlijst vergeleken met een voedingsopschrijfmethode die gedurende respectievelijk vier en drie keer een week is uitgevoerd. De correlatie tussen de FFQ en de voedingsopschrijfmethode was in de Nurses' Health Study 0,48 voor totaal vet, 0,49 voor verzadigde vetzuren en 0,42 voor meervoudig onverzadigde vetzuren.³¹ Voor de Health Professionals was de correlatie tussen de FFQ en de voedingsopschrijfmethode 0,61 voor totaal vet, 0,71 voor verzadigde vetzuren, 0,62 voor enkelvoudig onverzadigde vetzuren en 0,29 voor meervoudig onverzadigde vetzuren.²⁹

3.2 Coronaire hartziekten

De commissie is op de hoogte van vijf recente meta-analyses^{7,9-12,32-34} naar verbanden van vetzuurinname met coronaire hartziekten. Recente systematische reviews leveren geen aanvullende studies op.^{13,14,35-37}

3.2.1 Verzadigde vetzuren en het risico op coronaire hartziekten

Uit interventieonderzoek naar LDL-cholesterol en coronaire hartziekten is gebleken (zie 2.1 en 2.2) dat het in relatie tot coronaire hartziekten belangrijk is welke

macronutriënten elkaar vervangen. De commissie presenteert daarom het cohortonderzoek naar coronaire hartziekten op basis van de gemodelleerde vervanging.

Verzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ cis-meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyses met 9 en 7 cohorten
Heterogeniteit	In 1 meta-analyse niet, in de andere wel
Sterkte van het verband	0,87 (0,77-0,97) tot 0,89 (0,84-0,95)
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese cohorten

Conclusie: Een vijf energieprocent hogere inname van meervoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ verzadigde vetzuren hangt samen met een ongeveer 10% lager risico op coronaire hartziekten.

Bewijskracht: groot

Toelichting

De commissie is op de hoogte van drie recente meta-analyses³²⁻³⁴ naar het verband van meervoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ verzadigde vetzuren en het risico op coronaire hartziekten (tabel 6).

De meta-analyse van Jakobsen e.a.³² betrof een set van 11 cohorten met ruim 306.000 personen van het “Pooling Project of Cohort Studies on Diet and Coronary Disease” waarbinnen dezelfde statistische modellen werden toegepast, waarna de cohort-specifieke RR’s werden gepoold. Een dergelijke gepoolde analyse heeft voordelen ten opzichte van een meta-analyse van gepubliceerde data, omdat behalve van gepubliceerde data ook gebruik gemaakt kan worden van datasets waarbinnen een verband nog niet eerder werd onderzocht of gepubliceerd. Dit kan publicatiebias verkleinen. Ook is de vergelijkbaarheid tussen studies beter. In deze gepoolde studie werden cohorten geselecteerd die tenminste 150 cases bevatten, die informatie hadden over de gebruikelijke inname van vetzuren en die informatie hadden over herhaalbaarheid of validiteit van de innamemeting.^{*} Een punt van aandacht is dat het cohort van de Nurses’ Health Study in tweeën is gesplitst op basis van de follow-up tijd (1980-1986 en 1986-1996). Het grootste deel van de personen in dit cohort doet dus twee keer mee in de meta-analyse.[†] De commissie plaatst vraagtekens bij deze aanpak, want de invloed van het Nurses’ cohort op het totaal van de cohorten wordt op deze manier vergroot. De resultaten werden gepresenteerd als een 5 energieprocent hogere inname van meervoudig onverzadigde

^{*} De auteurs geven aan dat de reproduceerbaarheid en validiteit van de voedingsdata binnen de geïnccludeerde cohorten als ‘reasonable’ werd beoordeeld, maar geven hierover geen nadere details.

[†] De auteurs stellen dat bij survival data ‘blokken persoons-tijd’ onafhankelijk van elkaar zijn, zelfs als het dezelfde personen betreft.³² Deze aanpak wordt gehanteerd bij alle analyses van dit Pooling Project of Cohort Studies on Diet and Coronary Disease.

vetzuren 'ten opzichte van' verzadigde vetzuren. Het relatieve risico voor de incidentie van coronaire hartziekten was 0,87 (95% bi: 0,77-0,97) op basis van negen studies. Het relatieve risico voor sterfte (11 studies) aan coronaire hartziekten was: 0,74 (95% bi: 0,61-0,89). Er was geen sprake van statistische heterogeniteit.

In een secundaire analyse van Siri-Tarino e.a.³⁴ op basis van drie cohortstudies werd een relatief risico gevonden van 1,07 (95% bi: 0,91-1,25) voor studies die een hogere inname (hoog-laag analyse) van verzadigde vetzuren hadden gemodelleerd tegen een lagere inname van meervoudig onverzadigde vetzuren. De inverse hiervan levert een relatief risico van 0,93 (95% bi: 0,80-1,10). Deze meta-analyse laat de commissie verder buiten beschouwing omdat het slechts om drie cohorten gaat. Twee van de drie cohorten (Nurses' Health Study en Health Professionals Follow-up Study) zitten ook in de andere, grotere, meta-analyses.

In de recente meta-analyse van Farvid e.a. (2014)³³ naar het verband van linolzuur met coronaire hartziekten zijn ook specifieke uitwisselingen gemodelleerd. In totaal waren 13 cohorten onderdeel van deze meta-analyse: zeven cohorten die op dezelfde manier in de analyse van Jakobsen³² zaten, plus drie cohorten met aangepaste data³⁸⁻⁴⁰ (langere follow-up tijd of andere confounders) en drie andere nieuwe^{3,41} of bestaande⁴² publicaties. Twee cohorten uit de meta-analyse van Jakobsen werden niet meegenomen (Adventist Health Study en de Glostrup Population Study), mogelijk omdat ze geen data hadden over specifiek linolzuur. In zeven cohorten kon de uitwisseling van linolzuur met verzadigde vetzuren worden onderzocht en in acht de uitwisseling van linolzuur met koolhydraten. Het risico op coronaire hartziekten was bij een vijf energieprocent hogere inname van linolzuur 'ten opzichte van' verzadigde vetzuren ongeveer 10% lager (RR: 0,89; 95% bi: 0,84-0,95). Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit. Als de 13 cohorten samen werden genomen was er matige heterogeniteit. Deze werd niet verklaard door leeftijd, geslacht, studieduur, wel/geen herhaalde metingen van de blootstelling of studiekwaliteit. Tussen de teksten en tabellen zitten enkele inconsistenties. De commissie heeft zich daarom voor de getallen gebaseerd op de data uit de forest plots.

De commissie hecht de meeste waarde aan de resultaten van Jakobsen e.a. vanwege de eerder genoemde voordelen van een gepoolde analyse ten opzichte van een meta-analyse van gepubliceerde data. De meta-analyse van Farvid e.a. laat hetzelfde beeld zien.

De commissie concludeert dat bij een vijf energieprocent hogere inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' verzadigde vetzuren het risico op coronaire hartziekten ongeveer 10% lager is. De bewijskracht hiervoor is groot.

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

GEZONDHEIDSRAAD

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

Tabel 6 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren 'ten opzichte van' verzadigde vetzuren en het risico op coronaire hartziekten.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Gepoolde analyse</i>								
Jakobsen 2009 ³²	5 en% cis-MOV	VV	9 (15)	4-10	306.244	5.249	0,87	0,77-0,97
<i>Meta-analyses</i>								
Farvid 2014 ³³			13	5,3-30	310.602	12.479		
	Hoog vs laag linolzuur	VV	7 (10)				0,85 ^{ab}	0,78-0,92
	Per 5 en% linolzuur	VV	7 (10)				0,89 ^{ab}	0,84-0,95

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, en%: energiepercentage, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren, RR: relatief risico, VV: verzadigde vetzuren.

^a Aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit.

^b Analyse op basis van fixed effects.

Het verband tussen verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse met 9 cohortstudies
Heterogeniteit	Ja, voor het eindpunt sterfte aan coronaire hartziekten
Sterkte van het verband	1,07 (1,01-1,14) voor incidentie en 0,96 (0,82-1,13) voor sterfte per 5 en% hogere inname van verzadigde vetzuren 't.o.v.' koolhydraten
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese en Aziatische cohorten

Conclusie: Een verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van één gepoolde analyse en één meta-analyse naar verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een gemodelleerde uitwisseling met koolhydraten en het risico op coronaire hartziekten (tabel 7).^{32,34}

In een secundaire analyse van Siri-Tarino e.a.³⁴ op basis van vier cohortstudies werd een relatief risico gevonden van 0,98 (95% bi: 0,86-1,13) voor studies die een hogere inname (hoog-laag analyse) van verzadigde vetzuren hadden gemodelleerd tegen een lagere inname van koolhydraten. Deze meta-analyse laat de commissie verder buiten beschouwing omdat het slechts om vier cohorten gaat, waarvan er drie ook in de gepoolde analyse zitten.

In de gepoolde analyse van Jakobsen e.a.³² was bij een vijf energieprocent hogere inname van koolhydraten 'ten opzichte van' verzadigde vetzuren het relatieve risico (95% bi) voor het risico op coronaire hartziekten 1,07 (1,01-1,14) en voor overlijden aan coronaire

hartziekten 0,96 (0,82-1,13) waarbij bij sterfte sprake was van aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit ($p=0,05$).

De commissie concludeert dat een verband tussen een hogere inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op coronaire hartziekten niet eenduidig is.

Tabel 7 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van koolhydraten 'ten opzichte van' verzadigde vetzuren en het risico op coronaire hartziekten.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi ^a
<i>Gepoolde analyse</i>								
Jakobsen, 2009 ³²	5 en% koolhydraten	5 en% VV	9	4-10	38.452	5249	1,07	1,01-1,14 (incidentie)
							0,96 ^a	0,82-1,13 (sterfte)

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, en%: energieprocent, EO:V: enkelvoudig onverzadigde vetzuren, RR: relatief risico, VV: verzadigde vetzuren.

^a Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit.

Het verband tussen verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele variabele mix van andere macronutriënten en het risico op coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyses met 16 en 20 cohortstudies
Heterogeniteit	Ja, niet of deels verklaard
Sterkte van het verband	1,03 (0,98-1,07) tot 1,07 (0,96-1,19) voor een hoge vs. een lage inname
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese en Aziatische cohorten

Conclusie: Een verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele variabele mix van andere macronutriënten en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van drie recente meta-analyses naar verzadigde vetzuren en het risico op coronaire hartziekten waarbij geen sprake was van een specifieke gemodelleerde uitwisseling (tabel 8).^{11,12,34} Verzadigde vetzuren worden in dat geval afgezet tegen een variabele variabele mix van andere macronutriënten. De meta-analyse van Skeaff e.a.¹² met vijf cohortstudies laat de commissie verder buiten beschouwing, omdat de twee recentere meta-analyses van Tiri-Tarino e.a.³⁴ en Chowdhury e.a.¹¹ veel meer studies bevatten.

In 2010 concludeerden Siri-Tarino e.a.³⁴ op basis van een meta-analyse van 16 cohortstudies dat de inname van verzadigde vetzuren (hoog vs. laag) niet geassocieerd

was met het risico op coronaire hartziekten met een relatief risico van 1,07 (95% bi: 0,96-1,19). Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit ($p=0,04$). Deze heterogeniteit werd niet verklaard door leeftijd, geslacht, omvang van de populatie, duur van follow-up, methode van het vaststellen van de uitkomstmaat of studiekwaliteit. In de primaire analyse werd geen onderscheid gemaakt met betrekking tot het nutriënt waarmee de verzadigde vetzuren werden uitgewisseld. In secundaire analyses wel.

Chowdhury e.a. (2014)¹¹ vonden op basis van 20 cohorten een vergelijkbaar resultaat als Siri-Tarino e.a. met een relatief risico van 1,03 (95% bi: 0,98-1,07) voor het hoogste vs. het laagste tertiel van inname van verzadigde vetzuren. Er was sprake van matige statistische heterogeniteit ($I^2=35,5$; $p=0,059$). Deze werd mogelijk verklaard door het aantal gevallen van coronaire hartziekten (minder of meer dan 500).

Zowel Siri-Tarino als Chowdhury hebben veel kritiek gekregen op hun analyses vanwege het feit dat hun meta-analyses onvoldoende specifiek zijn: datgene waarmee verzadigde vetzuren worden vergeleken is per studie binnen de meta-analyse anders. Verzadigde vetzuren worden dus vergeleken met een variabele variabele mix van andere macronutriënten. Dit is geen logische aanpak gezien de kennis die er al is over de specifieke uitwisseling van verzadigde vetzuren met meervoudig onverzadigde vetzuren.

De commissie concludeert dat een verband tussen een hogere inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele variabele mix van andere macronutriënten en het risico op coronaire hartziekten niet eenduidig is.

Tabel 8 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele variabele mix van andere macronutriënten en het risico op coronaire hartziekten.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Meta-analyses</i>								
Siri-Tarino 2010 ³⁴	VV Hoog vs laag	Niet gemodelleerd	16	5-23	343.747	N.g.	1,07 ^a	0,96-1,19
Chowdhury 2014 ¹¹	VV T3 vs T1	Niet gemodelleerd	20	n.g.	276.763	10.155	1,03 ^b	0,98-1,07

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, N.g.: niet gegeven, RR: relatief risico, VV: verzadigde vetzuren.

^a Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit.

^b Er waren aanwijzingen voor matige statistische heterogeniteit.

3.2.2 Enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op coronaire hartziekten

Het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ verzadigde vetzuren en het risico op coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren ten opzichte van verzadigde vetzuren en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse met 9 cohorten
Heterogeniteit	Nee
Sterkte van het verband	1,19 (1,00-1,42) per 5 en% hogere inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘t.o.v.’ verzadigde vetzuren
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese populaties

Conclusie: Het verband tussen een hogere inname van enkelvoudige onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ verzadigde vetzuren en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig.

Toelichting

De al eerder beschreven meta-analyse van Jakobsen e.a.^{32*} vergeleek ook de gemodelleerde uitwisseling van enkelvoudig onverzadigde vetzuren met verzadigde vetzuren in relatie tot het risico op coronaire hartziekten (in negen cohortstudies m.b.t. incidentie van coronaire hartziekten en 11 cohorten m.b.t. sterfte aan coronaire hartziekten) (tabel 9). Voor een 5 energieprocent hogere inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ verzadigde vetzuren was het relatieve risico op coronaire hartziekten 1,19 (95% bi: 1,00-1,42). Voor sterfte aan coronaire hartziekten was het relatieve risico 1,01 (95% bi: 0,73-1,41). Er was geen sprake van statistische heterogeniteit. De risicoschatters tussen incidentie en sterfte aan coronaire hartziekten verschilden relatief veel.

Ook al was er zo goed mogelijk geadjusteerd voor transvetzuren, de auteurs denken toch dat de data onvolledig waren voor transvetzuren en dat daardoor een hoger relatief risico werd gevonden voor enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ verzadigde vetzuren. Transvetzuren waren namelijk onderdeel van het totaal van enkelvoudig onverzadigde vetzuren in deze analyse. Een andere verklaring zou confounding door vleesconsumptie kunnen zijn, gezien het feit dat in Westerse landen vlees een belangrijke bron is van enkelvoudig onverzadigde vetzuren.³²

De commissie concludeert dat het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ verzadigde vetzuren en coronaire hartziekten niet eenduidig is.

* Zie voor opmerkingen over de gevolgde methodologie paragraaf 3.1.1.

Tabel 9 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' verzadigde vetzuren en het risico op coronaire hartziekten.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi ^a
<i>Gepoolde analyse</i>								
Jakobsen, 2009 ³²	5 en% EO	5 en% VV	9	4-10	38.452	5.249	1,19	1,00-1,42

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, en%: energieprocent, EO: enkelvoudig onverzadigde vetzuren, RR: relatief risico, VV: verzadigde vetzuren.

Het verband tussen enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een mix van andere macronutriënten en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse met 9 cohorten
Heterogeniteit	Ja, mogelijk verklaard door aantal events, of door twee cohorten die afwijken van de rest
Sterkte van het verband	1,00 (0,91-1,10) voor een hoge vs. een lage inname
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese populaties

Conclusie: Het verband tussen een hogere inname van enkelvoudige onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van één meta-analyse naar het verband tussen een hogere inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op coronaire hartziekten (tabel 10). Chowdhury e.a. (2014)¹¹ vonden op basis van negen cohorten een relatief risico van 1,00 (95% bi: 0,91-1,10) voor het hoogste vs. het laagste tertiel van inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren. In deze analyse werd geen onderscheid gemaakt met betrekking tot het nutriënt waarmee de enkelvoudig onverzadigde vetzuren werden uitgewisseld; het gaat hier dus om de uitwisseling tegen een variabele mix van de andere macronutriënten, die per studie verschilt. Het is niet duidelijk of transvetzuren onderdeel uitmaakten van het totaal van de enkelvoudig onverzadigde vetzuren. Het is niet uit de publicatie op te maken voor welke confounders de (individuele) cohorten hadden geadjusteerd. Het is echter te verwachten dat in deze meta-analyse mogelijk verstoring optreedt van het verband door transvetzuren, naast gebruikelijke confounding. Er was ook sprake van statistische heterogeniteit ($I^2=54,8$, $p=0,024$). Twee studies vallen op. Ten eerste het Griekse EPIC cohort, met een relatief risico van 0,52 (95% bi: 0,14-1,94) en het Lipid Research Clinics cohort met een relatief risico van 1,85 (95% bi: 1,18-2,87). Deze tweede studie zorgt op het oog voor de heterogeniteit omdat het betrouwbaarheidsinterval niet overlapt met een aantal andere cohorten. De auteurs geven aan dat het aantal ziektegevallen (minder of meer dan 500) een oorzaak van de heterogeniteit zou kunnen zijn (p -waarde voor meta-regressie=0,006).

Vanwege de verschillende mix van vergelijkingen die zijn gemaakt, de statistische heterogeniteit en de mogelijke verstoring van de resultaten door transvetzuren, concludeert de commissie dat het verband tussen een hogere inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten met coronaire hartziekten niet eenduidig is.

Tabel 10 Cohortonderzoeken naar het verband tussen het gebruik van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een mix van andere macronutriënten en het risico op coronaire hartziekten.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Meta-analyse</i>								
Chowdhury, 2014 ¹¹	EOV T3 tov T1	Niet gemodelleerd	9	n.g.	144.219	6.031	1,00 ^a	0,91-1,10

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, EOV: enkelvoudig onverzadigde vetzuren, N.g.: niet gegeven, RR: relatief risico.

^a Er was sprake van aanzienlijke statistische heterogeniteit.

3.2.3 *Het verband tussen meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op coronaire hartziekten*

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyses met 8 cohorten
Heterogeniteit	Ja, niet verklaard door geslacht, leeftijd, studieduur, herhaalde voedingsmetingen, of studiekwaliteit
Sterkte van het verband	0,85 (0,78-0,93) voor een hoge vs. een lage inname 't.o.v.' koolhydraten
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese cohorten

Conclusie: Het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van één recente meta-analyse van Farvid e.a. (2014)³³ naar het verband van linolzuur gemodelleerd tegen een uitwisseling met koolhydraten en het risico op coronaire hartziekten (tabel 11). Het relatieve risico voor coronaire hartziekten was bij een 5 energieprocent hogere inname van linolzuur 'ten opzichte van' koolhydraten 0,85; 95% bi: 0,78-0,93). Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit. Deze werd niet verklaard door leeftijd, geslacht, studieduur, wel/geen herhaalde metingen van de blootstelling of studiekwaliteit. Tussen de teksten en tabellen zitten enkele inconsistenties. De commissie heeft zich daarom voor de getallen gebaseerd op de data uit de forest plot (supplement figuur 5). Ook bij de hoog-laag analyse was sprake van statistische heterogeniteit. Er zijn alleen getallen beschikbaar op basis van een 'fixed effects' analyse (i.t.t. een random effects analyse).

De commissie concludeert dat het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op coronaire hartziekten niet eenduidig is.

Tabel 11 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren (linolzuur) 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op coronaire hartziekten.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Meta-analyse</i>								
Farvid 2014 ³³								
	Hoog vs laag linolzuur	Koolhydraten	13 8 (11)	5,3-30	310.602	12.479	0,85 ^{a,c}	0,78-0,93
	Per 5 en% linolzuur	Koolhydraten	8 (11)				0,90 ^{b,c}	0,85-0,95

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, en%: energiepercentage, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren, RR: relatief risico, VV: verzadigde vetzuren.

^a Aanwijzingen voor matige statistische heterogeniteit.

^b Aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit.

^c Analyse op basis van fixed effects.

3.3 Beroerte

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op beroerte.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse o.b.v. 8 cohorten
Heterogeniteit	Ja
Sterkte van het verband	0,81 (0,62-1,05) voor een hoge vs. een lage inname
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese en Aziatische studies

Conclusie: Het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het optreden van beroerte is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is bekend met één meta-analyse naar het verband tussen verzadigde vetzuren en beroerte (tabel 12).³⁴ In die meta-analyse (Siri-Tarino 2010) werd geen specifieke isocalorische uitwisseling gemodelleerd. Er werd geen verband gevonden tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het optreden van beroerte. Er was sprake van aanzienlijke heterogeniteit (I^2 van 61% en $p=0,08$). Deze heterogeniteit werd niet verklaard door leeftijd, geslacht, omvang van de populatie, duur van follow-up, methode van het vaststellen van de uitkomstmaat of kwaliteit van de cohortonderzoeken. Twee van de acht geïnccludeerde studies keken specifiek naar hersenbloedingen. Zonder deze twee studies was het relatieve risico 0,86 (95% bi: 0,67-1,11).

De commissie concludeert dat het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het optreden van beroerte niet eenduidig is.

Tabel 12 Meta-analyses van cohortonderzoeken naar het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op beroerte.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Meta-analyse</i>								
Siri-Tarino, 2010 ³⁴	VV: hoog vs laag	Niet gemodelleerd	8	8-23	179.436	n.g.	0,81 ^a	0,62-1,05

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, n.g.: niet gegeven, RR: relatieve risico, VV: verzadigde vetzuren.

^a Er was sprake van aanzienlijke heterogeniteit.

3.4 Diabetes mellitus type 2

3.4.1 Verzadigde vetzuren en het risico op diabetes mellitus type 2

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op diabetes mellitus type 2.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 4 cohorten, 3 geneste patiënt-controleonderzoeken
Heterogeniteit	I ² niet vermeld bij meta-analyse, maar geen van de cohorten vindt een verband
Sterkte van het verband	0,71 (0,50-0,99) tot 1,68 (0,94-3,02) voor een hoge vs. een lage inname
Onderzochte populaties	1 Europees en 3 Noord-Amerikaanse cohorten

Conclusie: Het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het optreden van diabetes mellitus type 2 is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee systematische reviews uit 2009⁴³ en 2010⁴⁴ waarin samen vier en vijf grotendeels overlappende, cohortonderzoeken zijn vermeld (gepubliceerd tussen 2001 en 2007) die het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren met diabetes mellitus type 2 hebben beschreven (tabel 13). Een van de cohorten presenteert alleen resultaten voor de ratio van meervoudig onverzadigde met verzadigde vetzuren, maar niet voor absolute innames.⁴⁵ Dit cohort valt daarom buiten het bestek van dit achtergronddocument. De commissie is verder bekend met twee recentere genest patient-controleonderzoeken.^{46,47}

Micha e.a.⁴⁴ hebben, naast een systematisch review, ook een meta-analyse uitgevoerd naar het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op diabetes mellitus type 2. De studie van Hodge 2009⁴⁸ was niet in de meta-analyse opgenomen en

wordt daarom apart beschreven. In de meta-analyse o.b.v. vier cohorten (5 strata) werd geen specifieke isocalorische uitwisseling gemodelleerd. Er werd geen verband gevonden tussen een hogere inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op diabetes mellitus type 2. In geen van de vijf strata, met in totaal 184.168 deelnemers en 6.059 gevallen van diabetes mellitus type 2, werd een verband gevonden met relatieve risico's variërend tussen 0,95 en 1,04. In drie van de vier cohorten was informatie over transvetzuren beschikbaar. Heterogeniteit werd niet vermeld, maar op basis van een visuele beoordeling van het forest plot, lijkt hiervan geen sprake.

In het patient-controleonderzoek genest binnen de Melbourne Collaborative Cohort Study van Hodge e.a.⁴⁸ hingen verzadigde vetzuren niet significant samen met het risico op diabetes mellitus type 2. Er werd niet voor totale energie of andere voedingsfactoren, afgezien voor alcohol, geadjusteerd. Innamecijfers over de quintielen zijn niet verstrekt.⁴⁸ In een recenter patiënt-controleonderzoek genest binnen het EPIC-Norfolk cohort (2010)⁴⁶ hing de consumptie van verzadigde vetzuren samen met een hoger risico op diabetes mellitus type 2 met een relatief risico (95% bi) van 1,79 (1,01-3,19) voor tertiair 2 en 1,68 (0,94-3,02) voor tertiair 3. Er werd niet voor totale energie of voor andere voedingsfactoren (afgezien van alcohol) geadjusteerd. Ook waren geen getallen voor transvetzuren bekend in deze analyse. In het geneste patiënt-controleonderzoek binnen het EPIC Potsdam cohort⁴⁷ was het relatieve risico voor diabetes mellitus type 2 significant lager in quintiel 5 t.o.v. quintiel 1. De trend was (net) niet significant. Er werd geadjusteerd voor BMI, middelomtrek, totale energie, en met betrekking tot voedingsfactoren voor totale energie, koffie, vezel en totaal vet. Er was geen sprake van een gemodelleerde uitwisseling.

Er is één meta-analyse beschikbaar met vier cohortstudies, waarbij verzadigde vetzuren werden afgezet tegen een variabele mix van andere macronutriënten, en drie cohortonderzoeken met deels beperkte adjustering. De meeste onderzoeken vinden geen verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op diabetes, maar er zijn ook inverse verbanden en directe verbanden gevonden.

De commissie concludeert dat het onderzoek over het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op diabetes mellitus type 2 niet eenduidig is.

Tabel 13 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op diabetes mellitus type 2.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Meta-analyse</i>								
Micha 2010 ⁴⁴	VV: Hoog vs. laag	Niet gemodelleerd	4 (5)		184.168	6.059	0,98	0,87-1,10
<i>Cohortonderzoek</i>								
Hodge 2007 ⁴⁸ , Melbourne Collaborative Cohort Study Australië	VV: Q5 vs Q1:	Niet gemodelleerd	1	4	3.391 ^a	346	1,04	0,68-1,58

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

GEZONDHEIDSRAAD

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Patel 2010 ⁴⁶ ,	VV:	Niet	1	8-12	184 ^a	199		
EPIC Norfolk Engeland	T1:	gemodelleerd			(controles)		1 (ref)	-
	T2:						1,79	1,01-3,49
	T3:						1,68	0,94-3,02
Kröger 2011 ⁴⁷ ,	VV:	Niet	1	7	2.724 ^a	673	0,71	0,50-0,99
EPIC Potsdam Duitsland	Q5 vs Q1 (47% vs. 36,1% van totaalvet)	gemodelleerd						

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, Q: quintiel, RR: relatief risico, T: tertiair, VV: verzadigde vetzuren.

^a Genest patiënt-controleonderzoek.

3.4.2 Enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op diabetes mellitus type 2

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op diabetes mellitus type 2.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	6 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Nee, ondanks verschil in aanpak is er geen verband gevonden.
Sterkte van het verband	0,87 (0,49-1,53) tot 1,06 (0,84-1,33) voor een hoge vs. een lage inname
Onderzochte populaties	1 Europees en 3 Noord-Amerikaanse cohorten

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op diabetes mellitus type 2.

Toelichting

In een systematisch review uit 2009⁴³ worden vier cohortonderzoeken vermeld (gepubliceerd tussen 2001 en 2007) die het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren met diabetes mellitus type 2 hebben beschreven (tabel 14).⁴⁸⁻⁵¹ In de Amerikaanse Nurses' Health Study werd geen verband gevonden voor enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten op het risico op diabetes mellitus type 2 (RR:1,06; 95% bi: 0,84-1,33).⁴⁹ In de Amerikaanse Health Professionals Follow-up Study werd ook geen verband gevonden tussen de inname van oliezuur (het enkelvoudig onverzadigde vetzuur uit olijfolie) en het risico op diabetes mellitus type 2 (RR: 0,93; 95% bi: 0,76-1,14).⁵⁰ In deze analyses werd geen specifieke uitwisseling gemodelleerd, dus het gaat hier om een uitwisseling 'ten opzichte van' een mix van andere macronutriënten. Meyer e.a.⁵¹ vonden in de Iowa Women's Health Study geen verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten (RR: 1,02; 95% bi: 0,78-1,34). Alle drie de cohorten hebben informatie vermeld over transvetzuren. In het patient-controleonderzoek genest binnen de Melbourne Collaborative Cohort Study van Hodge e.a.⁴⁸ hingen enkelvoudig onverzadigde vetzuren niet

samen met het risico op diabetes mellitus type 2 als er werd geadjusteerd voor BMI en middelomtrek. Er was sprake van een positief verband als er niet voor BMI en middelomtrek werd geadjusteerd. Er werd niet voor totale energie of andere voedingsfactoren, afgezien voor alcohol, geadjusteerd. Innamecijfers over de quintielen zijn niet verstrekt.⁴⁸ De commissie is verder bekend met twee recentere geneste patiënt controleonderzoeken.^{46,47}

In een recenter patiënt-controleonderzoek genest binnen het EPIC-Norfolk cohort (2010)⁴⁶ hing de consumptie van enkelvoudig onverzadigde vetzuren niet samen met het risico op diabetes mellitus type 2. Er werd niet voor totale energie of voor andere voedingsfactoren (afgezien van alcohol) geadjusteerd. Ook is er geen informatie over de inname van transvetzuren. In het geneste patiënt-controleonderzoek binnen het EPIC Potsdam cohort⁴⁷ was er geen verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op diabetes mellitus type 2. Er was geen sprake van een gemodelleerde uitwisseling. De trend was (net) niet significant. Er werd geadjusteerd voor BMI, middelomtrek, totale energie, en met betrekking tot voedingsfactoren voor totale energie, koffie, vezel en totaal vet.

Er zijn de commissie zes cohortstudies bekend, waarbij er twee modelleerden ten opzichte van koolhydraten, één ten opzichte van verzadigde vetzuren en er drie geen specifieke uitwisseling modelleerden. Daarbij was de statistische adjustering beperkt in sommige studies.

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten, verzadigde vetzuren, of een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op diabetes mellitus type 2.

Tabel 14 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op diabetes mellitus type 2.

	Blootstelling	Uitwisseling	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Cohortonderzoeken</i>							
Salmerón, 2001 ⁴⁹ , Nurses' Health Study	EOV	Koolhydraten	14	84.204	2.507	1,06	0,84-1,33
Van Dam, 2001 ⁵⁰ , Health Professionals Follow-up study	Oliefzuur Q5 vs. Q1	Totaal van andere macronutriënten	12	42.504	1.321	0,93	0,76-1,14
Meyer, 2002 ⁵¹ , Iowa Women's Health Study	EOV	Koolhydraten	11	35.988	1.890	1,02	0,78-1,34
Hodge 2007 ⁴⁸ , Melbourne Collaborative Cohort Study, Australië	EOV Q5 vs. Q1	Niet gemodelleerd	4	3.391 ^a	346	1,04	0,68-1,58

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

GEZONDHEIDSRAAD

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

	Blootstelling	Uitwisseling	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Patel 2010 ⁴⁶ , EPIC	EOV	Niet	8-12	184 ^a	199		
Norfolk, Engeland	T1	gemodelleerd		(controles)		1 (ref)	-
	T2					0,84	0,48-1,48
	T3					0,87	0,49-1,53
Kröger 2011 ⁴⁷ , EPIC	Q5 vs. Q1	Niet	7	2.724 ^a	673	0,98	0,71-1,35
Potsdam, Duitsland	(36,1 vs. 31,8% van totaalvet)	gemodelleerd					

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, EOV: enkelvoudig onverzadigde vetzuren, Q: quintiel, RR: relatief risico.

^a Genest patiënt-controleonderzoek.

3.4.3 Meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op diabetes mellitus type 2

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op diabetes mellitus type 2.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	6 cohorten
Heterogeniteit	Verschillende aanpak m.b.t. modellering
Sterkte van het verband	0,65 (0,54-0,78) tot 1,29 (0,84-1,97) voor een hoge vs. een lage inname
Onderzochte populaties	1 Europees en 3 Noord-Amerikaanse cohorten

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op diabetes mellitus type 2.

Toelichting

In een systematisch review uit 2009⁴³ worden vier cohortonderzoeken vermeld (gepubliceerd tussen 2001 en 2007) die het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op diabetes mellitus type 2 hebben beschreven (tabel 15). In de Amerikaanse Nurses' Health Study werd een invers verband gevonden voor een toename van 5 energieprocent meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' verzadigde vetzuren op het risico op diabetes mellitus type 2 (RR:0,65; 95% bi: 0,54-0,78).⁴⁹ In de Amerikaanse Health Professionals Follow-up Study werd ook een invers verband gevonden tussen de inname van linolzuur en het risico op diabetes mellitus type 2 (RR: 0,89; 95% bi: 0,74-1,06), maar dit was niet statistisch significant.⁵⁰ In deze analyses werd geen specifieke uitwisseling gemodelleerd. Meyer e.a. vonden in de Iowa Women's Health Study een significant invers verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren (gemodelleerd) 'ten opzichte van' verzadigde vetzuren (RR: 0,84; 95% bi: 0,71-0,98 voor het hoogste t.o.v. het laagste quintiel van inname).⁵¹ De trend was ook significant. In het patient-controleonderzoek genest binnen de Melbourne Collaborative Cohort Study van Hodge e.a.⁴⁸ hingen meervoudig onverzadigde vetzuren niet samen met het risico op diabetes mellitus type 2 als er werd geadjusteerd voor BMI en middelomtrek. Er was sprake van een significant positief verband als er niet voor BMI en middelomtrek werd geadjusteerd. Er werd niet voor totale energie of andere voedingsfactoren,

afgezien voor alcohol, geadjusteerd. Innamecijfers over de quintielen zijn niet verstrekt.⁴⁸ De commissie is verder bekend met twee recentere geneste patiënt controleonderzoeken.^{46,47}

In een recent patiënt-controleonderzoek genest binnen het EPIC-Norfolk cohort (2010)⁴⁶ hing de consumptie van meervoudig onverzadigde n-6 vetzuren niet significant samen met het risico op diabetes mellitus type 2. Er werd niet voor totale energie of voor andere voedingsfactoren (afgezien van alcohol) geadjusteerd. Ook is er geen informatie over de inname van transvetzuren.

In het geneste patiënt-controleonderzoek binnen het EPIC Potsdam cohort⁴⁷ was er geen verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico voor diabetes mellitus type 2. Er was geen sprake van een gemodelleerde uitwisseling. De trend was (net) niet significant. Er werd geadjusteerd voor BMI, middelomtrek, totale energie, en met betrekking tot voedingsfactoren voor totale energie, koffie, vezel en totaal vet.

Er zijn de commissie zes cohortstudies bekend; twee met een gemodelleerde uitwisseling met verzadigde vetzuren en vier zonder specifieke isocalorische modellering. De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren ten opzichte van verzadigde vetzuren of een mix van andere macronutriënten en het risico op diabetes mellitus type 2.

Tabel 15 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op diabetes mellitus type 2.

	Blootstelling	Uitwisseling	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Cohortonderzoeken</i>							
Salmerón, 2001 ⁴⁹ , Nurses'Health Study, VS	5 en% MOV	VV	14	84.204	2.507	0,65	0,54-0,78
Van Dam, 2001 ⁵⁰ , Health Professionals Follow-up study, VS	Q5 vs. Q1	Totaal van andere macronutriënten	12	42.504	1.321	0,89	0,74-1,06
Meyer, 2002 ⁵¹ , Iowa Women's Health Study, VS	MOV	VV	11	35.988	1.890	0,84	0,71-0,98
Hodge 2007 ⁴⁸ , Melbourne Collaborative Cohort Study, Australië	Q5 vs. Q1	Niet gemodelleerd	4	3.391 ^a	346	1,29	0,84-1,97
Patel 2010 ⁴⁶ , EPIC Norfolk, Engeland	MOV	Niet gemodelleerd	8-12	184	199	1 (ref)	-
	T1			(controles) ^a		0,91	0,51-1,62
	T2					0,77	0,43-1,37
	T3					1,26	0,89-1,77
Kröger 2011 ⁴⁷ , EPIC Potsdam, Duitsland	Q5: 24,5% vs Q1: 11,6%	Niet gemodelleerd	7	2.724 ^a	673		

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, en%: energieprocent, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren;

Q: quintiel, RR: relatieve risico; T: tertiair, VV: verzadigde vetzuren.

^a Genest patiënt-controleonderzoek.

3.5 Borstkanker

Het WCRF heeft in 2007 geconcludeerd dat er beperkte aanwijzingen ('limited suggestive') waren voor een hoger risico op borstkanker bij post-menopausale vrouwen bij een hogere inname van totaal vet.⁵² De commissie heeft om die reden ook geïnventariseerd wat de stand van de wetenschap is voor het verband tussen de inname van totaal vet en het risico op borstkanker. Een hogere inname van vet gaat bij isocalorische omstandigheden over het algemeen samen met een lagere inname van koolhydraten.

3.5.1 Totaal vet en het risico op borstkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van totaal vet en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 gepoolde analyses (n=23, n=8), 3 meta-analyses (n=5, 13, 25)
Heterogeniteit	Ja, tussen studies m.b.t. aanpak
Sterkte van het verband	1,00 (0,98-1,03) per 5 en% tot 1,13 (1,04-1,23) voor een hoge vs. een lage inname
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese populaties

Conclusie: Het verband tussen de inname van totaal vet en het risico op borstkanker is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is bekend met drie gepoolde studies⁵³⁻⁵⁵ en vier meta-analyses^{52,56-58} naar het verband tussen de inname van totaal vet en het risico op borstkanker (tabel 16). Afgezien van één meta-analyse zijn deze al wat gedateerd. Twee van de drie gepoolde studies zijn gebaseerd op het "Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer",^{53,54} bestaande uit acht cohorten die elk minimaal 200 gevallen van borstkanker hadden en die validatiestudies hadden uitgevoerd naar de voedingsnavraagmethode. De commissie laat de gepoolde studie uit 1993 buiten beschouwing, want de tweede (2001) is een update van de eerste. In de gepoolde analyse van Smith-Warner e.a. (2001)⁵⁴ werd geen verband gevonden tussen de inname van totaal vet 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op borstkanker met een relatief risico van 1,00; 95% bi: 0,98-1,03 per 5 energie% toename van totaal vet (p voor heterogeniteit=0,19). Er werd wat betreft voedingsfactoren geadjusteerd voor totale energie, alcohol en voedingsvezel. Er waren geen getallen beschikbaar voor transvetzuren en n-3 vetzuren. In de publicatie is gestratificeerd voor menopausale status m.b.t. categorieën van vetzuren, maar niet in relatie tot de inname van totaal vet en het risico op borstkanker.

De meest recente gepoolde analyse is die van Sieri e.a. (2008)⁵⁵ uitgevoerd binnen de EPIC studie (in 10 Europese landen). De auteurs hebben verschillende modellen gebruikt om de invloed van totale energie en vet uit elkaar proberen te halen: een standaard multi-variabel model, een analyse o.b.v. residuals, een density-model (vet uitgedrukt in energiepercentage) en een 'partition' model. In geen van de analyses werd een verband

gevonden tussen de inname van totaal vet 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op invasieve (geen definitie gegeven) borstkanker. Het relatieve risico voor het density-model was 1,04; 95% bi: 0,96-1,13 voor Q5 vs. Q1). De resultaten waren niet heterogeen m.b.t. de deelnemende landen. De resultaten verschilden niet op basis van menopausale status (getallen zijn niet beschikbaar). De analyses werden wat betreft voedingsfactoren alleen geadjusteerd voor alcoholconsumptie.

De meta-analyse van Boyd e.a. uit 1993⁵⁶ laat de commissie buiten beschouwing, omdat de meta-analyse van 2003⁵⁷ een update hiervan is. Boyd e.a. (2003) vonden o.b.v. 14 cohorten in een hoog-laag meta-analyse dat een hogere inname van totaal vet samenhangt met een relatief risico op borstkanker van 1,11 (95% bi: 0,99-1,25). Als er werd geselecteerd op cohorten die voor totale energie en risicofactoren voor borstkanker hadden geadjusteerd (o.b.v. 13 cohorten), dan was het relatieve risico 1,13 (95% bi: 1,04-1,23). Er werd geen informatie gegeven over statistische heterogeniteit, voor de mate van adjustering van onderliggende cohorten en over menopausale status. De resultaten van de gepoolde analyse van Smith-Warner uit 2001 zijn niet opgenomen in deze meta-analyse.

Het WCRF heeft in 2007 op basis van vijf cohorten met post-menopausale vrouwen een relatief risico berekend van 1,06 (95% bi: 0,99-1,14) per toename van 20 gram totaal vet per dag, waarbij sprake was van 'moderate' heterogeniteit.⁵² In de update van 2008 is dezelfde schatter gepresenteerd. In 2008 waren twee nieuwe cohorten beschikbaar. Er werd in 2008 een forest plot gepresenteerd met de schatters van de individuele studies met hoog-laag analyses, maar zonder een overall schatter.⁵⁹

Turner e.a. (2011) concluderen in hun meta-analyse op basis van 25 cohorten dat er geen verband was tussen de inname van totaal vet op het risico op borstkanker met een relatief risico van 1,01 (95% bi: 0,99-1,03) voor een hoge vs. een lage inname. In deze laatste meta-analyse is geen informatie verstrekt over de mate van adjustering in de onderliggende cohorten. Analyses naar heterogeniteit en forest plots ontbreken. Als er specifiek werd gekeken naar het verband (hoge vs. lage inname) voor post-menopausale vrouwen (16 cohorten) dan hing een hogere inname van totaal vet samen met een statistisch significant hoger risico op borstkanker met een relatief risico van 1,05 (95% bi: 1,01-1,08) ten opzichte van een lage inname.

De verbanden van de inname van totaal vet in relatie tot het risico op borstkanker lopen uiteen van geen verband tot mogelijk een positief verband (voor post-menopausale vrouwen). Er wordt beperkt geadjusteerd voor andere voedingsfactoren. In sommige studies ontbreken gegevens voor menopausale status, in andere ontbreken gegevens over statistische heterogeniteit of details over de adjustering binnen onderliggende cohortstudies. De commissie concludeert dat het verband tussen totaal vet en het risico op borstkanker niet eenduidig is.

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

GEZONDHEIDSRAAD

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

Tabel 16 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van totaal vet en het risico op borstkanker.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Gepoolde analyses</i>								
Smith-Warner 2001 ⁵⁴	Per toename van 5 en%	Koolhydraten +eiwit	8 (9)	6-10	351.821	7.329	1,00	0,98-1,03
Sieri 2008 ⁵⁵ , EPIC	Q5 vs Q1	Koolhydraten	23 centra (10 landen)	8,8	319.826	7.119	1,04	0,96-1,13
<i>Meta-analyses</i>								
Boyd 2003 ⁵⁷	Hoog vs. laag	Correctie voor energie, dus koolhydraten+ eiwit (en alcohol)	13	n.g.	n.g.	n.g.	1,13	1,04-1,23
WCRF 2007 Postmeno-pausaal ⁵²	Per 20g/d	Niet gespecificeerd	5	n.g.	n.g.	n.g.	1,06	0,99-1,14
Turner 2011 ⁵⁸	Hoog vs. laag	Niet gespecificeerd	25	n.g.	1.643.030	29.690	1,01	0,99-1,03
	Post-menopausale status		16	n.g.	n.g.	n.g.	1,05	1,01-1,08

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, n.g.: niet gegeven, RR: relatieve risico.

3.5.2 Verzadigde vetzuren en het risico op borstkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 gepoolde analyse (n=8 en n=23)
Heterogeniteit	Nee
Sterkte van het verband	1,01 (0,89-1,16) voor Q4 vs Q1 en 1,09 (1,00-1,19) per toename van 5 energieprocent.
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese populaties

Conclusie 1: Het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op borstkanker is niet eenduidig.

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse (n=23) en 2 meta-analyses (n=4, 13, 19)
Heterogeniteit	Ja, tussen de publicaties, binnen publicaties weinig informatie beschikbaar
Sterkte van het verband	0,99 (0,94-1,05) tot 1,15 (1,02-1,30) voor een hoge vs. een lage inname
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese populaties

Conclusie 2: Het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op borstkanker is niet eenduidig.*Toelichting*

De commissie is bekend met drie gepoolde studies⁵³⁻⁵⁵ en vier meta-analyses.^{52,56-58} Eén gepoolde studie⁴³ en één meta-analyse⁵⁶ worden buiten beschouwing gelaten omdat er recentere updates zijn (tabel 17).

In de gepoolde analyse van Smith-Warner e.a. (2001)⁵⁴ op basis van het “Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer” (zie 3.5.1) werd een hoger risico gevonden voor borstkanker bij een hogere inname van verzadigde vetzuren (RR: 1,09; 95% bi: 1,00-1,19) ‘ten opzichte van’ koolhydraten. Er was geen sprake van interactie op basis van menopausale status. Er werd wat betreft voedingsfactoren verder nog geadjusteerd voor voedingsvezel. Er waren geen getallen beschikbaar voor transvetzuren en n-3 vetzuren.

In de gepoolde analyse van Sieri e.a. (2008)⁵⁵ binnen de EPIC studie (in 10 Europese landen) werd gevonden dat een hogere inname van verzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ een variabele mix van andere macronutriënten samenhang met een hoger risico op borstkanker (RR: 1,10; 95% bi: 1,01-1,19 voor Q5 vs. Q1). De resultaten waren niet heterogeen m.b.t. de deelnemende landen. Eenzelfde trend was te zien, echter deze was niet meer statistisch significant, voor uitwisseling tussen verzadigde vetzuren en koolhydraten (getallen zijn niet gegeven). De publicatie vermeldt geen gegevens over transvetzuren.

Boyd e.a. (2003)⁵⁷ vonden o.b.v. hun meta-analyse van 13 cohorten in een hoog-laag meta-analyse dat een hogere inname van verzadigde vetzuren samenhang met een relatief risico van 1,15 (95% bi: 1,02-1,30). De auteurs rapporteren niet waarvoor de auteurs van de oorspronkelijke cohorten hadden geadjusteerd in hun analyses. Het gaat dus waarschijnlijk om een combinatie van macronutriënten waarmee verzadigde vetzuren worden uitgewisseld (modellering). Er wordt geen informatie gegeven over statistische heterogeniteit.

Het WCRF heeft in 2007 geen resultaten van analyses gepresenteerd naar categorieën vetzuren,⁵² maar in de update van 2008 staan wél schatters vermeld voor wat betreft de literatuur die binnen de rapportage van 2007 valt. Per 10 gram toename van verzadigde vetzuren werd een relatief risico van 0,97 (95% bi: 0,91-1,03) gevonden voor vier cohorten waarvan de menopausale status niet bekend was. In de update van 2008⁵⁹ was één nieuw cohort beschikbaar (zonder info over menopausale status)⁶⁰ dat geen verband vond, maar een nieuwe schatter is niet verstrekt.⁵⁹ Er werd een relatief risico van 1,12 (95% bi: 1,01-1,24) gevonden o.b.v. vier cohorten met post-menopausale vrouwen. In de tekst staat niet vermeld om welk contrast van inname het hier ging, maar de commissie verwacht dat dit ook een toename van 10 g/d betreft. In aanvulling staat vermeld dat twee van drie andere cohorten met een hoog-laag analyse dit positieve verband niet bevestigen. Er staat niet vermeld om welke uitwisselingen het in de WCRF analyses ging.

Turner e.a. (2011)⁵⁸ concluderen in hun meta-analyse op basis van 19 cohorten dat er geen verband was van de inname van verzadigde vetzuren op het risico op borstkanker met een relatief risico van 0,99 (95% bi: 0,94-1,05). In deze meta-analyse is geen

informatie verstrekt over de mate van adjustering in de onderliggende cohorten. Analyses naar heterogeniteit en forest plots ontbreken.

De commissie concludeert dat de aanpak van de verschillende gepoolde analyses en meta-analyses sterk uiteenloopt, zoals verzadigde vetzuren die worden vergeleken met koolhydraten, met andere vetzuren of met een combinatie hiervan. Ook ontbreken in sommige gevallen gegevens over de onderliggende studies, de mate van adjustering en heterogeniteit. De commissie is van mening dat de resultaten daardoor niet goed vergelijkbaar zijn. Met betrekking tot de gemodelleerde uitwisseling van verzadigde vetzuren met koolhydraten baseert de commissie zich op de twee gepoolde analyses. Smith-Warner e.a.⁵⁴ vinden dat een hogere inname van vijf energieprocent verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten samenhangt met een hoger risico op borstkanker, maar er is geen verband meer bij een analyse op basis van kwartielen. In EPIC⁵⁵ werd geen statistisch significant verband gevonden voor de uitwisseling van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten, echter de getallen hierbij ontbreken.

De commissie concludeert dat het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op borstkanker niet eenduidig is. De commissie concludeert verder dat ook het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op borstkanker niet eenduidig is.

Tabel 17 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op borstkanker.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Gepoolde analyses</i>								
Smith-Warner 2001 ⁵⁴	VV Per toename van 5 en%	Koolhydraten	8 (9)	6-10	351.821	7.329	1,09	1,00-1,19
	VV K4 vs K1	Koolhydraten					1,01	0,89-1,16
	VV Per toename van 5 en%	EOV					1,18	0,99-1,42
	VV Per toename van 5 en%	MOV					0,98	0,85-1,12
Sieri 2008 ⁵⁵ , EPIC	VV Q5 vs Q1	Andere macronutriënten Koolhydraten	23 centra (10 landen)	8,8	319.826	7.119	1,10	1,01-1,19 Geen verband, geen getallen gegeven
<i>Meta-analyses</i>								
Boyd 2003 ⁵⁷	VV: hoog vs. laag	Andere macronutriënten inclusief alcohol	13	n.g.	n.g.	n.g.	1,15	1,02-1,30
WCRF 2007 Menopauale status niet gedefinieerd	Per 10g/d	Niet gespecificeerd	4	n.g.	n.g.	n.g.	0,97	0,91-1,03

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

GEZONDHEIDSRAAD

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Postmen-pausaal	Per 10g/d	Niet gespecificeerd	4	n.g.	n.g.	n.g.	1,12	1,01-1,24
Turner 2011 ⁵⁸	VV: hoog vs. laag	Niet gespecificeerd	19	n.g.	1.379.666	24.257	0,99	0,94-1,05
Post-menopau-sale status			11	n.g.	n.g.	n.g.	1,01	0,93-1,09

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, en%: energieprocent, K: kwartiel, n.g.: niet gegeven, Q: quintiel, RR: relatieve risico, VV: verzadigde vetzuren.

3.5.3 Enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op borstkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 gepoolde analyse (n=8 en n=23)
Heterogeniteit	Nee
Sterkte van het verband	0,93 (0,84-1,03) voor een toename van 5 energieprocent en 0,97 (0,86-1,09) voor een hoge vs. een lage inname
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese populaties

Conclusie 1: Het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op borstkanker is onwaarschijnlijk.

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse (n=23) en 3 meta-analyses (n=4, 13, 16)
Heterogeniteit	Ja, tussen de publicaties, binnen publicaties weinig informatie beschikbaar
Sterkte van het verband	0,99 (0,94-1,05) tot 1,15 (1,02-1,30) voor een hoge vs. een lage inname
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese populaties

Conclusie 2: Het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op borstkanker is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is bekend met drie gepoolde studies⁵³⁻⁵⁵ en vier meta-analyses^{52,56-58}. Eén gepoolde studie⁴³ en één meta-analyse⁵⁶ worden buiten beschouwing gelaten omdat er recentere updates zijn (tabel 18).

Smith-Warner e.a.⁵⁴ vonden in hun gepoolde analyse (zie 3.5.1) o.b.v. acht cohorten geen verband tussen een 5 energieprocent hogere inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op borstkanker (RR: 0,93; 95% bi: 0,84-1,03). Het model betrof een uitwisseling met koolhydraten. Het relatieve risico was 0,97 (95% bi: 0,86-1,09) voor kwartiel vier 'ten opzichte van' kwartiel één. Er was geen sprake van interactie op basis van menopausale status. Er werd wat betreft voedingsfactoren verder nog geadjusteerd voor voedingsvezel. Er waren geen getallen beschikbaar voor transvetzuren en n-3 vetzuren.

Sieri e.a. (2008)⁵⁵ vonden op basis van een gepoolde analyse van de EPIC studie (in 10 Europese landen) dat een hogere inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten niet statistisch significant samenhang met een hoger risico op borstkanker (RR: 1,05; 95% bi: 0,96-1,16 voor Q5 vs. Q1). De resultaten waren niet heterogeen m.b.t. de deelnemende landen. Eenzelfde trend was te zien als enkelvoudig onverzadigde vetzuren werden uitgewisseld met koolhydraten (getallen zijn niet gegeven). De publicatie vermeldt geen gegevens over transvetzuren.

Boyd e.a. (2003)⁵⁷ vonden o.b.v. hun meta-analyse van 12 cohorten in een hoog-laag meta-analyse dat een hogere inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren samenhang met een relatief risico van 1,10 (95% bi: 0,83-1,44). De auteurs rapporteren niet waarvoor in de oorspronkelijke cohorten was geadjusteerd. Het gaat dus waarschijnlijk om een combinatie van macronutriënten waarmee enkelvoudig onverzadigde vetzuren worden uitgewisseld. Er wordt geen informatie gegeven over statistische heterogeniteit.

Het WCRF heeft in 2007 geen analyses gepresenteerd naar categorieën vetzuren,⁵² maar in de update van 2008 staan wél schatters vermeld voor wat betreft de literatuur die binnen de rapportage van 2007 valt. Een hogere inname (contrast onbekend) van enkelvoudig onverzadigde vetzuren hing samen met een relatief risico van 1,00 (95% bi: 0,94-1,07) in vier cohorten waarvan de menopausale status niet vermeld is. Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit. In de update van 2008⁵⁹ was één nieuw cohort beschikbaar⁶⁰ (zonder info over menopausale status), maar een nieuwe schatter is niet verstrekt.⁵⁹ Er werd een relatief risico van 1,10 (95% bi: 0,96-1,25) gevonden o.b.v. vier cohorten met post-menopausale vrouwen. Ook hier was sprake van aanzienlijke statistische heterogeniteit. Er staat niet vermeld om welke uitwisselingen het in de WCRF analyses ging.

Turner e.a. (2011)⁵⁸ concluderen in hun meta-analyse op basis van 16 cohorten dat er geen verband was van de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten op het risico van borstkanker met een relatief risico van 0.99 (95% bi: 0,93-1,05). In deze meta-analyse is geen informatie verstrekt over de mate van adjustering in de onderliggende cohorten. Analyses naar heterogeniteit en forest plots ontbreken.

De commissie concludeert dat de aanpak van de verschillende gepoolde en meta-analyses uiteenloopt, zoals enkelvoudig onverzadigde vetzuren die worden vergeleken met koolhydraten, of met een mix van andere macronutriënten. Ook ontbreken in sommige gevallen gegevens over de onderliggende studies, de mate van adjustering en heterogeniteit. De commissie is van mening dat de resultaten daardoor niet goed vergelijkbaar zijn. Met betrekking tot de uitwisseling van enkelvoudig onverzadigde vetzuren met koolhydraten baseert de commissie zich op de twee gepoolde analyses. Beide vinden geen aanwijzingen voor een verband.

De commissie concludeert dat een verband van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten onwaarschijnlijk is. De commissie concludeert verder het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op borstkanker niet eenduidig is.

Tabel 18 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op borstkanker.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Gepoolde analyses</i>								
Smith-Warner 2001 ⁵⁴	EOV per toename van 5 en%	Koolhydraten	8 (9)	6-10	351.821	7.329	0,93	0,84-1,03
Sieri 2008 ⁵⁵ , EPIC	EOV K4 vs K1	Koolhydraten	23 centra (10 landen)	8,8	319.826	7.119	0,97	0,86-1,09
	EOV Q5 vs Q1	Andere macronutriënten					1,05	0,96-1,16
		Koolhydraten					Geen verband, geen getallen gegeven	
<i>Meta-analyses</i>								
Boyd 2003 ⁵⁷	EOV hoog vs. laag	Andere macronutriënten incl alcohol	13	n.g.	n.g.	n.g.	1,10	0,83-1,44
WCRF 2007 Postmenopausaal	EOV	Niet gespecificeerd	4	n.g.	n.g.	n.g.	1,10 ^a	0,96-1,25
Menopausale status niet gedefinieerd	EOV	Niet gespecificeerd	4	n.g.	n.g.	n.g.	1,00 ^a	0,94-1,07
Turner 2011	EOV hoog vs. laag	Niet gespecificeerd	16	n.g.	1.200.634	22.217	0,99	0,93-1,05
	Post-menopausale status		11	n.g.	n.g.	n.g.	1,01	0,93-1,09

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, EOV: enkelvoudig onverzadigde vetzuren, K: kwartiel, n.g.: niet gegeven, Q: Quintiel, RR: relatief risico.

^a aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit.

3.5.4 Meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op borstkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 gepoolde analyse (n=8 en n=23)
Heterogeniteit	Nee
Sterkte van het verband	1,04 (0,95-1,14) voor een hoge vs. een lage inname en 1,05 (0,96-1,16) per 5 en%
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese populaties

Conclusie 1: Een verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ koolhydraten en het risico op borstkanker is onwaarschijnlijk.

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse (n=23) en 3 meta-analyses (n=3, 7 en 13)
Heterogeniteit	Ja, tussen de publicaties, binnen publicaties weinig informatie beschikbaar
Sterkte van het verband	0,96 (0,88-1,04) voor Q5 vs. Q1 tot 1,56 (1,33-1,84) per 5 g/d
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese populaties

Conclusie 2: Het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op borstkanker is niet eenduidig.*Toelichting*

De commissie is bekend met drie gepoolde studies⁵³⁻⁵⁵ vijf meta-analyses^{52,56-58,61} en een systematisch review⁶² (tabel 19). Zock en Katan⁶² refereren in hun systematische review over linolzuur en het risico op kanker naar de gepoolde analyse van Hunter e.a. (1996).⁵³ De analyse van Hunter e.a.⁵³ wordt buiten beschouwing gelaten omdat er een update van is. Een meta-analyse⁵⁶ wordt eveneens buiten beschouwing gelaten omdat er een update van is. Yang e.a.⁶¹ keken in hun meta-analyse naar de ratio n-3/n-6 vetzuren. Omdat er geen analyses zijn gedaan naar de individuele vetzuren, laat de commissie deze meta-analyse buiten beschouwing.

Smith-Warner e.a.⁵⁴ vonden in hun gepoolde analyse (zie 3.5.1) o.b.v. acht cohorten geen verband tussen een 5 energieprocent hogere inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op borstkanker (RR: 1,05; 95% bi: 0,96-1,16). Het model betrof een uitwisseling met koolhydraten. Het relatieve risico was 1,04 (95% bi: 0,95-1,14) voor kwartiel vier ‘ten opzichte van’ kwartiel 1. Er was geen sprake van significante interactie op basis van menopausale status. Er werd wat betreft voedingsfactoren verder nog geadjusteerd voor voedingsvezel. Er waren geen getallen beschikbaar voor transvetzuren en n-3 vetzuren.

Sieri e.a. (2008)⁵⁵ vonden op basis van de EPIC studie (in 10 Europese landen) geen verband tussen een hogere inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op borstkanker (RR: 0,96; 95% bi: 0,88-1,04 voor Q5 vs. Q1). Als de uitwisseling met koolhydraten werd gemodelleerd was er ook geen verband (geen getallen gegeven). De resultaten waren niet heterogeen m.b.t. de deelnemende landen. De publicatie vermeldt geen gegevens over transvetzuren.

Boyd e.a. (2003)⁵⁷ vonden o.b.v. hun meta-analyse van 12 cohorten in een hoog-laag meta-analyse dat een hogere inname van meervoudig onverzadigde vetzuren samenhang met een relatief risico van 1,11 (95% bi: 1,00-1,22). De auteurs rapporteren niet waarvoor de auteurs van de oorspronkelijke cohorten hadden geadjusteerd in hun analyses. Het gaat

dus waarschijnlijk om een combinatie van macronutriënten waarmee meervoudig onverzadigde vetzuren worden uitgewisseld. Er wordt geen informatie gegeven over statistische heterogeniteit.

Het WCRF heeft in hun rapport in 2007 geen analyses gepresenteerd naar categorieën vetzuren.⁵² In de update van 2008 staan wél schatters vermeld met betrekking tot de update van 2007. Een hogere inname (per 5 g/d) van meervoudig onverzadigde vetzuren hing samen met een relatief risico van 1,56 (95% bi: 1,33-1,84) in drie cohorten met postmenopausale vrouwen. In de update van 2008⁵⁹ was één nieuw cohort beschikbaar⁶⁰ (zonder info over menopausale status), waarin een invers verband te zien was, maar een nieuwe schatter is niet verstrekt. Er staat niet vermeld om welke uitwisselingen het in de WCRF analyses ging.

De commissie concludeert dat de aanpak van de verschillende gepoolde analyses en meta-analyses sterk uiteenloopt, zoals meervoudig onverzadigde vetzuren die worden vergeleken met koolhydraten, met andere vetzuren of met een combinatie hiervan. Ook ontbreken in sommige gevallen gegevens over de onderliggende studies, de mate van adjustering en heterogeniteit. De commissie is van mening dat de resultaten daardoor niet goed vergelijkbaar zijn. Met betrekking tot de uitwisseling van meervoudig onverzadigde vetzuren met koolhydraten baseert de commissie zich op de twee gepoolde analyses. Beide vinden geen aanwijzingen voor een verband.

De commissie concludeert dat een verband van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten onwaarschijnlijk is. De commissie concludeert verder dat het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op borstkanker niet eenduidig is.

Tabel 19 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op borstkanker.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Gepoolde-analyses</i>								
Smith-Warner 2001 ⁵⁴	MOV per 5 energie%	Koolhydraten	8	6-10	351.821	7.329	1,05	0,96-1,16
	MOV	Koolhydraten	8				1,04	0,95-1,14
	MOV	K4 vs. K1						
Sieri 2008 ⁵⁵ , EPIC	MOV	Andere macronutriënten	23 centra (10 landen)	8,8	319.826	7.119	0,96	0,88-1,04
		Koolhydraten					Geen verband, geen getallen gegeven	

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

GEZONDHEIDSRAAD

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Meta-analyses</i>								
Boyd 2003 ⁵⁷	MOV hoog vs. laag	Andere macronutriënten incl alcohol	7	n.g.			1,11	1,00-1,22
WCRF 2007 ⁵²	MOV toename per 5 g/d	Niet gespecificeerd	3	n.g.			1,56	1,33-1,84
Turner 2011 ⁵⁸	MOV hoog vs. laag	Niet gespecificeerd	13	n.g.	713.804	15.425	1,09	1,00-1,18
	Post-menopau-sale vrouwen	Niet gespecificeerd	9	n.g.	n.g.	n.g.	1,23	1,09-1,39

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, K: kwartiel, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren, N.g.: niet gegeven, Q: quintiel, RR: relatief risico.

3.5.5 Categorieën vetzuren 'ten opzichte van' elkaar en het risico op borstkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van verschillende typen vetzuren en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse (n=8 cohortstudies)
Heterogeniteit	n.g.
Sterkte van het verband	1,18 (0,99-1,42) per toename van 5 en%
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese vrouwen

Conclusie 1: Het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op borstkanker is niet eenduidig.

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse (n=8 cohortstudies)
Heterogeniteit	n.g.
Sterkte van het verband	0,98 (0,85-1,12) per toename van 5 en%
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese vrouwen

Conclusie 2: Het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op borstkanker is niet eenduidig.

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse (n=8 cohortstudies)
Heterogeniteit	n.g
Sterkte van het verband	0,87 (0,73-1,02) per toename van 5 en%
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese vrouwen

Conclusie 3: Het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op borstkanker is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is bekend met één gepoolde studie⁵⁴ die categorieën vetzuren onderling vergelijkt in relatie tot het risico op borstkanker (tabel 20). In de gepoolde analyse van Smith-Warner e.a. (2001)⁵⁴ op basis van het "Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer" (zie 3.5.1) werd een hoger risico gevonden voor borstkanker bij een 5 energieprocent hogere inname van verzadigde vetzuren (RR: 1,18; 95% bi: 0,99-1,42) 'ten opzichte van' enkelvoudig onverzadigde vetzuren. Voor verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' meervoudig onverzadigde vetzuren was het relatieve risico 0,98 (0,85-1,12). Een toename van 5 energieprocent enkelvoudig onverzadigde vetzuren, 'uitgewisseld' tegen meervoudig onverzadigde vetzuren resulteerde in een relatief risico van 0,87 (95% bi: 0,73-1,02). Er was geen sprake van interactie op basis van menopausale status. Er werd wat betreft voedingsfactoren verder nog geadjusteerd voor voedingsvezel. Er waren geen getallen beschikbaar voor transvetzuren en n-3 vetzuren.

De gepoolde analyse geeft aanwijzingen voor een mogelijk gunstig verband op voor enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' de andere twee categorieën, terwijl er geen verband lijkt te zijn voor verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' meervoudig onverzadigde vetzuren, maar de resultaten zijn niet statistisch significant. Het gaat hier om een al enigszins gedateerde gepoolde analyse en de rol van transvetzuren is onbekend.

De commissie concludeert dat de verbanden van de categorieën vetzuren 'ten opzichte van' elkaar in relatie tot borstkanker niet eenduidig zijn.

Tabel 20 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van verschillende typen vetzuren en het risico op borstkanker.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Gepoolde analyse</i>								
Smith-Warner 2001 ⁵⁴	VV per 5 en%	EOV	8 (9)	6-10	351.821	7.329	1,18	0,99-1,42
	VV per 5 en%	MOV					0,98	0,85-1,12
	EOV per 5 en%	MOV					0,87	0,73-1,02

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, EOV: enkelvoudig onverzadigde vetzuren, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren, RR: relatief risico; VV: verzadigde vetzuren.

3.6 Darmkanker

3.6.1 Verzadigde vetzuren en het risico op darmkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	9 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Ja, m.b.t analyse en richting van het verband
Sterkte van het verband	0,73 (0,49-1,07) tot 1,47 (0,56-3,83) voor hoog-laag analyses
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese en Aziatische cohorten

Conclusie: Het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op darmkanker is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is bekend met één systematisch review uit 2014 naar (o.a.) het verband tussen de inname van vetzuren en het risico op darmkanker.¹⁴ Het review verwijst naar een cohortstudie en een genest patiënt-controleonderzoek m.b.t. het verband tussen verzadigde vetzuren en darmkanker.^{63,64} De commissie is ook op de hoogte van een meta-analyse uit 2011.⁶⁵ Deze meta-analyse bevat echter veel studies met een zeer beperkte adjustering. De commissie heeft daarom de afzonderlijke studies opgenomen in dit achterdocument die tenminste geadjusteerd hadden voor de inname van totale energie, geslacht en leeftijd.^{63,66-72} De commissie is op de hoogte van nog één recenter cohortonderzoek (tabel 21).⁶⁴

In de Amerikaanse Nurses' Health Study (1990)⁶⁶, Health Professionals Follow-up Study (1994),⁶⁷ Iowa Women's Health Study (1994)⁶⁸ en New York University Women's Health Study werd geen verband gevonden tussen de inname van energie-geadjusteerde quintielen van verzadigde vetzuren en het risico op colonkanker. Er werd niet geadjusteerd voor andere voedingsfactoren, behalve voor vitamines A en E supplementen bij de Iowa Women's Health Study.

Goldbohm e.a. (1994) vinden in 120.852 Nederlanders geen verband tussen de inname van energie-geadjusteerde quintielen van verzadigde vetzuren en het risico op colonkanker.⁶⁹ In het Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey (2001) werd na 30 jaar follow-up geen significant verband gevonden tussen de inname van verzadigde vetzuren en het optreden van colorectalkanker. Het relatieve risico in kwartiel 4 was verhoogd (1,47), maar het betrouwbaarheidsinterval was erg breed (0,56-3,83).

In ruim 37 duizend Amerikaanse vrouwen (2004), oorspronkelijk deelnemers aan een RCT met aspirine en vitamine E, werd geen verband gevonden tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op colorectalkanker.⁶³ Er werd wat betreft voedingsfactoren alleen geadjusteerd voor totale energie, alcohol en de interventiegroep van de RCT.

Butler (2009)⁷² e.a. vonden bij Chinese mannen en vrouwen geen significant verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op vergevorderde darmkanker (gedefinieerd als Dukes C of D) met relatieve risico's van 0,76 (0,54-1,07) voor Q4 t.o.v. Q1 bij mannen en 0,88 (0,61-1,28) bij vrouwen. De trend was bij de mannen significant ($p=0,04$). Er werd geadjusteerd voor de voedingsfactoren totale energie en alcohol. Voor het verband met het totaal aan darmkanker werden geen associaties gevonden (geen getallen beschikbaar).

Dahm e.a. (2010)⁶⁴ voerden een genest patiënt-controleonderzoek uit o.b.v. zeven Britse cohortstudies. Voeding werd nagevraagd door middel van een FFQ en een 7-daagse opschrijfmethode. De inname van verzadigde vetzuren hing voor beide methoden niet statistisch significant samen met het risico op colorectalkanker, hoewel de resultaten o.b.v. de 7-daagse opschrijfmethode meer richting een invers verband gingen en een smaller betrouwbaarheidsinterval hadden (RR: 0,73; 95%bi: 0,49-1,07) t.o.v. 0,82 (0,49-1,21) o.b.v. de FFQ. De auteurs corrigeerden voor de voedingsfactoren totale energie, voedingsvezel en alcohol.

Hoewel de commissie negen cohortstudies beschrijft naar verzadigde vetzuren, zijn de studies erg beperkt met betrekking tot statistische adjustering voor andere nutriënten en voor confounding in het algemeen. Hoewel geen enkele studie een significant verband laat zien, gaan de richtingen van de verbanden zowel in de gunstige als ongunstige richting.

De commissie concludeert dat het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op darmkanker niet eenduidig is.

Tabel 21 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van verzadigde vetzuren en het risico op darmkanker.

	Blootstelling	Voedingsfac- toren waarvoor geadjusteerd	Follow- up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Cohortonderzoeken</i>							
Willett 1990, Nurses' Health Study, VS ⁶⁶	VV Q5 vs. Q1 ≥33 vs. <23 g/d	Totale energie	6	88.751	150	1,39	0,83-2,33
Giovannucci 1994, Health Professionals Follow-up Study, VS ⁶⁷	VV Q5 vs. Q1 33 vs 17.4 g/d	Totale energie	6	47.949	205	0,88	0,56-1,37
Bostick 1994, Iowa Women's Health Study, VS ⁶⁸	VV Q5 vs. Q1 >88.3 vs. <46.1 g/d	Totale energie vit E en vit A supplementen	4	35.215	212	1,21	0,78-1,89
Goldbohm 1994, Netherlands Cohort Study, Nederland ⁶⁹	VV Q5 vs. Q1	Voedings-vezel	3,3	120.852	215	0,91	0,69-1,66
Kato 1997, New York University Women's Health Study, VS	K4 vs. K1 Innames n.g.	Totale energie	7,1	14.727	100	1,05	0,59-1,88

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

GEZONDHEIDSRAAD

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

	Blootstelling	Voedingsfac- toren waarvoor geadjusteerd	Follow- up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Järvinen 2001 ⁷¹ , Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey, Finland	VV Q5 vs. Q1 >86,6 vs. 53,5 (m) en >60,1 vs. 35,6 (v) g/d	Totale energie, fruit, groente, granen	27-32	9.959	109	1,47	0,56-3,83
Lin, 2004, Women's Health Study, VS ⁶³	VV Q5 vs. Q1 13 vs. 7 en%	Totale energie, alcohol, interventie- groep RCT	8.7	37.547	202	0,92	0,61-1,41
Butler 2009, Singapore Chinese Health Study ^{72a} Singapore	VV K4 vs. K1	Totale energie en alcohol	9,8	61.321	291 ^a 236	Mannen: 0,76 Vrouwen: 0,88	0,54-1,07 0,61-1,28
Dahm 2010, Verenigd Koninkrijk ⁶⁴	VV Q5 vs Q1 Obv voedingsdagboekjes (17,9 vs 8,8 en%) Obv FFQ (17,5 vs 8,0 en%)	Totale energie, voedingsvezel en alcohol		1.996 (controles) ^b	579		
						0,73	0,49-1,07
						0,82	0,55-1,21

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval. FFQ: voedselfrequentie vragenlijst, K: kwartiel, Q: quintiel, VV: verzadigde vetzuren.

^a 'Advanced' colorectalkanker o.b.v. Dukes C en D.

^b Genest patiënt-controleonderzoek.

3.6.2 Enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op darmkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	8 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Ja, m.b.t. analyse
Sterkte van het verband	0,71 (0,49-1,04) tot 2,37 (0,86-6,51) voor een hoge vs. een lage inname
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese en Aziatische cohorten

Conclusie: Het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op darmkanker is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is bekend met één systematisch review uit 2014 naar (o.a.) het verband tussen de inname van vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op darmkanker.¹⁴ Het review verwijst naar één cohortstudie en één genest patiënt-

controleonderzoek naar het verband tussen enkelvoudig onverzadigde vetzuren en darmkanker.^{63,64} De commissie is ook op de hoogte van een meta-analyse uit 2011.⁶⁵ Deze meta-analyse bevat echter veel studies met een zeer beperkte adjustering. De commissie heeft daarom de afzonderlijke studies opgenomen in dit achterdocument die tenminste geadjusteerd hadden voor de inname van totale energie, geslacht en leeftijd.^{63,66-69,72} De commissie is op de hoogte van nog één recenter cohortonderzoek (tabel 22).⁶⁴

Eén van de zeven⁶⁶ vindt een significant hoger risico op colonkanker bij een hogere inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ andere macronutriënten. De andere cohortstudies vinden geen verband, waarbij de risicoschatters zowel in gunstige als ongunstige richting gaan. Hoewel de commissie acht cohortstudies heeft beschreven naar enkelvoudig onverzadigde vetzuren, zijn deze erg beperkt met betrekking tot statistische adjustering voor andere nutriënten (zie ook 3.6.1). In geen enkel cohort is terug te vinden in hoeverre transvetzuren onderdeel waren van de enkelvoudig onverzadigde vetzuren.

De commissie concludeert dat het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op darmkanker niet eenduidig is.

Tabel 22 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op darmkanker.

	Blootstelling	Voedingsfactoren waarvoor geadjusteerd	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Cohortonderzoeken</i>							
Willett 1990, Nurses' Health Study, VS ⁶⁶	EOV Q5 vs. Q1 ≥34 vs. <23 g/d	Totale energie	6	88.751	150	1,72	1,01-2,93
Giovannucci 1994, Health Professionals Follow-up Study, VS ⁶⁷	EOV Q5 vs. Q1 34.2 vs 19.1 g/d	Totale energie	6	47.949	205	1,07	0,68-1,69
Bostick 1994 Iowa Women's Health Study, VS ⁶⁸	EOV Q5 vs Q1 >33.1 vs <16.6	Totale energie vit E en vit A supplementen	4	35.215	212	0,85	0,54-1,35
Goldbohm 1994, Netherlands Cohort Study, Nederland ⁶⁹	EOV Q5 vs. Q1	Voedingsvezel	3.3	120.852	215	0,88	0,63-1,57
Järvinen 2001, ⁷¹ Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey, Finland	EOV Q4 vs. Q1 >49,2 vs. <30,5 (m) en >34,0 vs. 20,8 (v)	Totale energie, fruit, groente, granen	27-32	9.959	109	2,37	0,86-6,51
Lin, 2004, Women's Health Study, VS ⁶³	EOV Q5 vs. Q1 15 vs 8 en%	Totale energie, alcohol, interventie- groep RCT	8.7	37.547	202	1,09	0,68-1,73

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

GEZONDHEIDSRAAD

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

	Blootstelling	Voedingsfactoren waarvoor geadjusteerd	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Butler 2009, Singapore Chinese Health Study, Singapore ⁷²	EOV K4 vs. K1 15 vs 8 en%	Totale energie, alcohol	9.8	61.321	291 ^a 236	Mannen: 0,78 Vrouwen: 1,07	0,55-1,11 0,74-1,54
Dahm 2010, Verenigd Koninkrijk ⁶⁴	EOV Q5 vs Q1 Obv FFQ (14,7 vs 7,9 en% EOV Q5 vs Q1 obv voedingsdagboekjes (14,7 vs 8,7 en%)	Totale energie, voedings-vezel en alcohol		1.996 (controles) ^a	579	0,91 0,71	0,62-1,34 0,49-1,04

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, EOV: enkelvoudig onverzadigde vetzuren, K: kwartielen, RR: relatief risico, Q: quintielen.

^a Genest patiënt-controleonderzoek

3.6.3 Meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op darmkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	8 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Ja, mbt analyse
Sterkte van het verband	0,74 (0,49-1,12) tot 1,17 (0,88-1,55) voor een hoge vs een lage inname
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese en Aziatische cohorten

Conclusie: Het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op darmkanker is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is bekend met één systematisch review uit 2014 naar (o.a.) het verband tussen de inname van vetzuren en het risico op darmkanker.¹⁴ Het review verwijst naar één cohortstudie en een genest patiënt-controleonderzoek naar het verband tussen meervoudig onverzadigde vetzuren en darmkanker.^{63,64} De commissie is ook op de hoogte van een meta-analyse uit 2011.⁶⁵ Deze meta-analyse bevat echter veel studies met een zeer beperkte adjustering. De commissie heeft daarom de afzonderlijke studies opgenomen in dit achterdocument die tenminste geadjusteerd hadden voor de inname van totale energie, geslacht en leeftijd.^{63,68,69,71} De commissie is op de hoogte van nog vier recentere cohortonderzoeken (tabel 23).^{64,73-75}

Bostick e.a. (1994)⁶⁸ vinden in de Iowa Women's Health Study geen verband tussen de inname van energie-geadjusteerde quintielen van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op colonkanker.

Goldbohm e.a. (1994)⁶⁹ vinden in 120.852 Nederlanders geen verband tussen de inname van energie-geadjusteerde quintielen van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op colonkanker. Er werd geen isocalorisch model gebruikt, waardoor er geen uitwisseling is gemodelleerd.

In het Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey (2001) werd na 30 jaar follow-up geen significant verband gevonden tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het optreden van colorectalkanker.

Bij ruim 37 duizend Amerikaanse vrouwen (2004), oorspronkelijk deelnemers aan een RCT met aspirine en vitamine E, werd geen verband gevonden tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op colorectalkanker.⁶³

Bij Amerikaanse mannen en vrouwen in de Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort werd geen verband gevonden tussen de inname van energie-geadjusteerde kwartielen van n-6 meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op colorectalkanker. Er werd geen isocalorisch model gebruikt. Wel werd geadjusteerd voor rood en bewerkt vlees, zuivel met weinig vet, fruit en groenteconsumptie.⁷³

Bij 73.242 Chinese vrouwen werd na 11 jaar geen verband gevonden tussen de inname van linolzuur 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op colorectalkanker. Er werd geadjusteerd voor de inname van totale energie, alcohol, n-3 vetzuren, de ratio van n-6 t.o.v. n-3 vetzuren en rood vlees. De adjustering voor de ratio n-6/n-3 vetzuren is opmerkelijk omdat er ook al separaat voor n-3 vetzuren werd geadjusteerd.⁷⁴

Dahm e.a. (2010)⁶⁴ voerden een patiënt-controleonderzoek uit genest in zeven Britse cohortstudies. Voeding werd nagevraagd door middel van een FFQ en een 7-daagse opschrijfmethode. De inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten hing voor beide methoden niet statistisch significant samen met het risico op colorectalkanker. De auteurs corrigeerden voor totale energie, voedingsvezel en alcohol.

Song e.a. (2014)⁷⁵ vonden in de Nurses' Health Study en Health Professionals Health Study geen verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten op het risico op colorectalkanker. Er werd geadjusteerd voor totale energie, rood vlees, bewerkt vlees, alcohol, folaat, calcium, vitamine D, voedingsvezel en multivitaminen.

Van de zeven cohortstudies vindt geen enkele studie een verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op darmkanker. Hoewel er zeven cohortstudies zijn uitgevoerd, zijn deze erg beperkt met betrekking tot statistische adjustering voor andere nutriënten (zie ook 3.6.1).

De commissie concludeert dat het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op darmkanker niet eenduidig is.

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

GEZONDHEIDSRAAD

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

Tabel 23 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op darmkanker

	Blootstelling	Voedingsfactoren in model	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Cohortonderzoeken</i>							
Bostick 1994, Iowa Women's Health Study ⁶⁸ , VS	MOV Q5 vs Q1 >16.2 vs. <8	Totale energie vit E en vit A supplementen	4	35215	212	0,74	0,49-1,12
Goldbohm 1994 ⁶⁹ , Nederland	MOV Q5 vs. Q1	voedingsvezel	3.3	120.852	215	1,38	0,88-2,16
Järvinen 2001, Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey ⁷¹ , Finland	MOV Q4 vs Q1 >10,3 vs. <5,9 (m) en >7,5 vs. <4,1 g/d	Totale energie, fruit, groente, granen	27-32	9.959	109	1,13	0,56-2,26
Lin, 2004, Women's Health Study, VS ⁶³	MOV: Q5 vs. Q1	Totale energie, alcohol, interventie- groep RCT	8.7	37.547	202		
Daniel, 2009, Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort, VS ⁷³	n-6 MOV: K4 vs. K1	Rood en bewerkt vlees, laag-vet-zuivel fruit, groente	6	43.108 55.972	452 417	Mannen: 0,81 Vrouwen: 1,17	0,61-1,07 0,88-1,55
Murff 2009 ⁷⁴ Shanghai Women's Health Study, China	Linolzuur Q5 vs Q1: 9,5 vs 4,2 g/d	Totale energie, alcohol, n-3 vetzuren, de ratio van n-6 t.o.v. n-3 vetzuren en rood vlees	11	73.243	396	1,07	0,62-1,84
Dahm 2010, Verenigd Koninkrijk ⁶⁴	MOV Q5 vs Q1 Obv voedings- dagboek-jes (9,6 vs 4,3 en%) MOV Q5 vs Q1 Obv FFQ (9,8 vs 3,9 en%)	Totale energie, voedingsvezel, alcohol		1.996 (contro -les) ^a	579	0,98 0,95	0,68-1,43 0,66-1,37
Song 2014, Nurses' Health Study, Health Professionals Health Study ⁷⁵ , VS	n-6 MOV ≥12,0 vs. <8 g/d	Totale energie, rood vlees, bewerkt vlees, alcohol, folaat, calcium, vitamine D, voedingsvezel, multivitamines	Mannen: 26 Vrouwen:24	47.143 76.386	987 1469	Mannen: 1,17 Vrouwen: 0,89	0,95-1,44 0,70-1,12

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren, K: kwartiel, Q: quintiel, RR: relatief risico,

^a Genest patiënt-controleonderzoek.

3.7 Longkanker

3.7.1 Verzadigde vetzuren ten opzichte koolhydraten en het risico op longkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 8 cohortstudies
Heterogeniteit	Nee
Sterkte van het verband	1,03 (0,96-1,11) per 5 en% verzadigde vetzuren 't.o.v.' koolhydraten
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese cohorten

Conclusie: Een verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is bekend met één gepoolde studie uit 2002 en één systematisch review naar het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op longkanker (tabel 24).^{14,76} Het review verwijst naar de resultaten van het "Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer", bestaande uit acht cohorten die validatiestudies hadden uitgevoerd naar de voedingsnavraagmethode. Er was geen verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker, met een relatief risico van 1,03 (95% bi: 0,96-1,11) voor een 5 energieprocent hogere inname van verzadigde vetzuren. Er was geen sprake van statistische heterogeniteit tussen studies of tussen mannen en vrouwen. De resultaten verschilden niet tussen rokers en niet-rokers. De auteurs geven geen informatie over transvetzuren in de voeding.

De commissie concludeert dat een verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en longkanker onwaarschijnlijk is.

Tabel 24 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Meta-analyse</i>								
Smith-Warner 2002 ⁷⁶	Per 5 en% VV	Koolhydraten	8	6-16	430.281	3.188	1,03	0,96-1,11

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, en%: energieprocent, RR: relatief risico, VV: verzadigde vetzuren.

3.7.2 Enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 8 cohortstudies
Heterogeniteit	Nee
Sterkte van het verband	1,01 (0,93-1,10) per 5 en% enkelvoudig onverzadigde vetzuren 't.o.v.' koolhydraten
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese cohorten

Conclusie: Een verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is bekend met één gepoolde studie uit 2002 naar het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op longkanker (tabel 25).⁷⁶ De data zijn gebaseerd op het "Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer", bestaande uit acht cohorten die validatiestudies hadden uitgevoerd naar de voedingsnavraagmethode. Er was geen verband tussen de inname van enkelvoudige onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker, met een relatief risico van 1,01 (95% bi: 0,93-1,10) voor een 5 energieprocent hogere inname van enkelvoudige onverzadigde vetzuren. Er was geen sprake van heterogeniteit tussen studies of tussen mannen en vrouwen. De resultaten verschilden niet tussen rokers en niet-rokers. De auteurs geven geen informatie over transvetzuren.

De commissie concludeert dat een verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en longkanker onwaarschijnlijk is.

Tabel 25 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Meta-analyse</i>								
Smith-Warner 2002 ⁷⁶	Per 5 en% EOV	koolhydraten	8	6-16	430.281	3.188	1,01	0,93-1,10

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, EOV: enkelvoudig onverzadigde vetzuren, en%: energieprocent, RR: relatief risico.

3.7.3 Meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker.

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 8 cohortstudies
Heterogeniteit	Nee
Sterkte van het verband	0,99 (0,90-1,10) per 5 en% meervoudig onverzadigde vetzuren 't.o.v.' koolhydraten
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese cohorten

Conclusie: Een verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is bekend met één gepoolde studie uit 2002 naar het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op longkanker (tabel 26).⁷⁶ De data zijn gebaseerd op het "Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer", bestaande uit acht cohorten die validatiestudies hadden uitgevoerd naar de voedingsnavraagmethode. Er was geen verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker, met een relatief risico van 0,99 (95% bi: 0,90-1,10) voor een 5 energieprocent hogere inname van meervoudige onverzadigde vetzuren. Er was geen sprake van heterogeniteit tussen studies, of tussen mannen en vrouwen. De resultaten verschilden niet tussen rokers en niet-rokers. De auteurs geven geen informatie over transvetzuren. De commissie concludeert dat een verband tussen de inname van enkelvoudige onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en longkanker onwaarschijnlijk is.

Tabel 26 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten en het risico op longkanker.

	Blootstelling	Uitwisseling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Meta-analyse</i>								
Smith-Warner 2002 ⁷⁶	Per 5 en% MOV	koolhydraten	8	6-16	430.281	3.188	0,99	0,90-1,10

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, en%: energieprocent, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren, RR: relatief risico.

3.8 Depressie

3.8.1 Verzadigde vetzuren en het risico op depressie

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van verzadigde vetzuren en het risico op depressie

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Ja, m.b.t. uitkomstmaten en adjustering
Sterkte van het verband	Vanwege uiteenlopende uitkomstmaten is samenvatting niet mogelijk, zie tabel 27.
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse cohorten en een Europees cohort

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op depressie.

Toelichting

De commissie is bekend met vier⁷⁷⁻⁸⁰ cohortonderzoeken naar het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op depressie of depressieve symptomen (tabel 27). In de studie van Bots e.a.⁸⁰ werden vetzuren alleen univariaat geanalyseerd en deze studie wordt daarom (ook voor de onverzadigde vetzuren) buiten beschouwing gelaten.

In het Griekse deel van de EPIC studie met 610 personen werd geen verband gevonden tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en depressie of depressieve symptomen (Geriatric Depression Scale; GDS) na 6-13 jaar.⁷⁷ Er werd slechts beperkt voor voedingsfactoren geadjusteerd (totale energie, koffie en alcohol). De auteurs vermelden niks over transvetzuren.

Wolfe e.a. rapporteren over het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op ernstige depressie (CES-D \geq 22) tijdens 11 jaar follow-up bij een subgroep uit de Amerikaanse NHANES populatie.⁷⁸ De auteurs hebben op vier manieren voor de inname van totale energie geadjusteerd, waarbij de resultaten tussen methoden sterk uiteen lopen (bijv. het RR voor tertiair 3 is 1,71 voor het model o.b.v. residuals en 0,82 voor het model o.b.v. energiedichtheid). De resultaten laten voor geen enkele van de vier methoden statistisch significante verbanden zien. Naast energie werd er wat betreft voedingsfactoren alleen voor de consumptie van groente en fruit geadjusteerd. De auteurs vermelden dat ze geen rekening hebben kunnen houden met transvetzuren als potentiële confounder, omdat ze daarover geen informatie hadden.

In de Spaanse SUN studie werd geen verband gevonden bij oud-studenten (gem. 37,5 jaar) tussen de consumptie van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op depressie na zes jaar.⁷⁹ Het meest complete model corrigeerde voor leefstijlfactoren, BMI en voor de mate van volgen van een Mediterraan voedingspatroon (Mediterranean Dietary Pattern). Er werd dus niet specifiek voor andere vetzuren (inclusief transvetzuren) geadjusteerd.

Er is een beperkt aantal onderzoeken naar het verband tussen verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' een variabele mix van andere macronutriënten en het risico op depressieve symptomen. De mate van adjustering voor andere voedingsfactoren is beperkt waardoor er grote kans is dat resultaten zijn vertekend door andere componenten uit de voeding. De

commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en depressie.

Tabel 27 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op depressie.

	Blootstelling	Uitkomst-maat	Follow-up (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Cohortonderzoeken</i>							
Kyrozis, 2009, ⁷⁷ EPIC-Griekenland	SFA Per SD	GDS 15 score	6-13	610	Nvt	Beta: -0,06	-0,49 tot 0,34
Wolfe, 2009 ⁷⁸ VS	VV Mannen: ^b T1: 18,3 g/d T2: 33,2 g/d T3: 58,2 g/d Vrouwen: T1: 11,5 g/d T2: 21,0 g/d T3: 37,9 g/d	Ernstige depressie ^a	11	1.947	221	1 (ref) 0,85 0,82	- 0,42-1,73 0,31-2,20
Sanchez-Villegas, 2011 ⁷⁹ SUN, Spanje	Q1: 8,7 en% Q2: 10,9 en% Q3: 12,4 en% Q4: 13,9 en% Q5: 16,4 en%	Incidentie depressie, vastgesteld door arts, (zelfgerap-porteerd)	6,1	12.059	657	1 (ref) 1,16 0,90 1,14 1,11	- 0,89-1,52 0,67-1,19 0,86-1,51 0,83-1,48

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; en%: energiepercentage; GDS: Geriatric Depression Scale; N.v.t. : niet van toepassing; T: tertiair; Q: quintiel; SD: standaard deviatie; VV: vetzuren.

^a Ernstige depressie was gedefinieerd als: CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) score van 22 of hoger of gebruik van antidepressiva.

^b De auteurs hebben vier modellen gepresenteerd o.b.v. verschillende methodes om voor totale energie te corrigeren. De resultaten voor het 'energy-density' model zijn weergegeven (het percentage energie uit verzadigd vet 'ten opzichte van' de totale energieinname) De innamegetallen zijn gebaseerd op absolute innames (zonder energiecorrectie).

3.8.2 Enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op depressie

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op depressie

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Ja, m.b.t. uitkomstmaten en adjustering
Sterkte van het verband	Vanwege uiteenlopende uitkomstmaten is samenvatting niet mogelijk, zie tabel 28.
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse cohorten en een Europees cohort

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op depressie.

Toelichting

De commissie is bekend met drie⁷⁷⁻⁷⁹ cohortonderzoeken naar het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op depressie of depressieve symptomen (tabel 28).

In het Griekse deel van de EPIC studie met 610 personen werd een invers verband gevonden tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ andere macronutriënten en depressie of depressieve symptomen (Geriatric Depression Scale; GDS) na 6-13 jaar.⁷⁷ Er werd slechts beperkt voor voedingsfactoren geadjusteerd (totale energie, koffie en alcohol). De auteurs vermelden niks over transvetzuren.

Wolfe e.a. rapporteren over het verband tussen de inname van oliezuur ‘ten opzichte van’ andere macronutriënten en het risico op ernstige depressie (CES-D \geq 22) tijdens 11 jaar follow-up bij een subgroep uit de Amerikaanse NHANES populatie.⁷⁸

De publicatie is verwarrend omdat er zowel over oliezuur als over het totaal van n-9 vetzuren wordt gesproken. De auteurs hebben op vier manieren voor de inname van totale energie geadjusteerd, waarbij de resultaten tussen methoden uiteen lopen (zie ook paragraaf 3.8.1). De resultaten laten echter voor geen van de vier methoden significante verbanden zien. Naast energie werd er wat betreft voedingsfactoren alleen voor de consumptie van groente en fruit geadjusteerd. De auteurs vermelden dat ze geen rekening hebben kunnen houden met transvetzuren, omdat ze daarover geen informatie hadden.

In de Spaanse SUN studie werd een invers verband gevonden bij oud-studenten (gem. 37,5 jaar) tussen de consumptie van enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ andere macronutriënten en depressie of depressieve symptomen (Geriatric Depression Scale; GDS) na zes jaar.⁷⁹ Alleen quintiel vier verschilde significant van 1. Het meest complete model corrigeerde voor leefstijlfactoren, BMI en voor de mate van volgen van een Mediterraan voedingspatroon (Mediterranean Dietary Pattern). Er werd dus niet specifiek voor andere vetzuren (inclusief transvetzuren) geadjusteerd. De auteurs doen ook een analyse naar transvetzuren, maar vermelden niet of het bij de analyse naar enkelvoudig onverzadigde vetzuren specifiek om cis-vetzuren gaat.

Er is een beperkt aantal onderzoeken naar het verband tussen enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ andere macronutriënten en het risico op depressieve symptomen. De mate van adjustering voor andere voedingsfactoren is beperkt waardoor er grote kans is dat resultaten worden vertekend door andere componenten uit de voeding. De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek van voldoende kwaliteit is om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op depressie.

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

GEZONDHEIDSRAAD

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

Tabel 28 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op depressie.

	Blootstelling	Uitkomst-maat	Follow-up (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Cohortonderzoeken</i>							
Kyrozis, 2009, ⁷⁷	EOV	GDS 15 score	6-13	610	Nvt	Beta:	-1,04 tot
EPIC-Griekenland						-0,55	-0,06
Wolfe, 2009 ⁷⁸ , VS	Oliefzuur	Ernstige depressie ^a	11				
	Mannen: ^b			1.947	221		
	T1: 19.4 g/d					1 (ref)	-
	T2: 35.0 g/d					0,90	0,34-2,33
	T3: 60.5 g/d					1,01	0,41-2,53
	Vrouwen:			2.909	529		
	T1: 12.4 g/d					1 (ref)	-
	T2: 22.4 g/d					0,80	0,43-1,48
	T3: 39.0 g/d					0,68	0,33-1,39
Sanchez-Villegas, 2011 ⁷⁹ SUN, Spanje	EOV	Incidentie depressie, vastgesteld door arts, (zelfgerap-porteerd)	6,1	12.059	657	1 (ref)	-
	Q1: 11,5 en%					0,85	0,65-1,09
	Q2: 13,8 en%					0,84	0,65-1,09
	Q3: 15,4 en%					0,69	0,53-0,90
	Q4: 17,2 en%					0,80	0,62-1,03
	Q5: 20,2 en%						

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, en%: energieprocent, EOVS: enkelvoudig onverzadigde vetzuren,

N.v.t. : niet van toepassing; Q: quintiel, T: tertiaal.

^a Ernstige depressie was gedefinieerd als: CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) score van 22 of hoger of gebruik van antidepressiva.

^b De auteurs hebben vier modellen gepresenteerd o.b.v. verschillende methodes om voor totale energie te corrigeren. De resultaten voor het 'energy-density' model zijn weergegeven (het percentage energie uit enkelvoudig onverzadigd vet'ten opzichte van' de totale energieinname) De innamegetallen zijn gebaseerd op absolute innames (zonder energiecorrectie).

3.8.3 Meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op depressie

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op depressie

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Ja, m.b.t. uitkomstmaten en adjustering
Sterkte van het verband	Vanwege uiteenlopende uitkomstmaten is samenvatting niet mogelijk, zie tabel 29.
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse cohorten en een Europees cohort

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op depressie.

Toelichting

De commissie is bekend met drie⁷⁷⁻⁷⁹ cohortonderzoeken naar het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op depressie of depressieve symptomen (tabel 29).

In het Griekse deel van de EPIC studie met 610 personen hing een hogere inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten samen met een hoger risico op depressie of depressieve symptomen (Geriatric Depression Scale; GDS) na 6-13 jaar.⁷⁷ Er werd slechts beperkt voor voedingsfactoren geadjusteerd (totale energie, koffie en alcohol). De auteurs vermelden niks over transvetzuren.

Wolfe e.a. rapporteren over het verband tussen de inname van linolzuur en het risico op ernstige depressie (CES-D \geq 22) tijdens 11 jaar follow-up bij een subgroep uit de Amerikaanse NHANES populatie.⁷⁸ De publicatie is verwarrend omdat er zowel over linolzuur als over het totaal van n-6 vetzuren wordt gesproken. De auteurs hebben op vier manieren voor de inname van totale energie geadjusteerd. Voor alle vier de methoden hing de inname van n-6 vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten samen met een hoger risico op ernstige depressie bij mannen, maar niet bij vrouwen. De schatters lopen erg uiteen. Bijv. voor tertiair 3 is het hoogste relatieve risico 2,34 (residuals methode) en de laagste 1,62 ('standaard' model). Naast energie werd er wat betreft voedingsfactoren alleen voor de consumptie van groente en fruit geadjusteerd. De auteurs vermelden dat ze geen rekening hebben kunnen houden met transvetzuren, omdat ze daarover geen informatie hadden.

In de Spaanse SUN studie werd bij oud-studenten (gem. 37,5 jaar) een invers verband gevonden tussen de consumptie van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op depressie na zes jaar.⁷⁹ Alleen voor quintiel 5 was het relatieve risico significant verschillend van 1 (p-trend=0,03). Het meest complete model corrigeerde voor leefstijlfactoren, BMI en voor de mate van volgen van een Mediterraan voedingspatroon (Mediterranean Dietary Pattern). Er werd dus niet specifiek voor andere vetzuren (inclusief transvetzuren) geadjusteerd. De auteurs doen ook een analyse naar transvetzuren, maar vermelden niet of het bij de analyse naar meervoudig onverzadigde vetzuren specifiek om cis-vetzuren gaat.

Er is een beperkt aantal onderzoeken naar het verband tussen meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op depressieve symptomen. De mate van adjustering voor andere voedingsfactoren en (trans)vetzuren is beperkt waardoor er grote kans is dat resultaten worden vertekend door andere componenten uit de voeding. De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op depressie.

Tabel 29 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op depressie.

	Blootstelling	Uitkomst-maat	Follow-up (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
<i>Cohortonderzoeken</i>							
Kyrozis, 2009, ⁷⁷	MOV	GDS 15 score	6-13	610	N.v.t.	Beta:	0,03 tot
EPIC-Griekenland						0,30	0,60
Wolfe, 2009 ⁷⁸	Linolzuur	Ernstige depressie ^a	11				
VS	Mannen: ^b			1.947	221		
	T1: 3.5 g/d					1 (ref)	-
	T2: 8.7 g/d					1,41	0,88-2,27
	T3: 19.3 g/d					1,90	1.19-3.02
	Vrouwen:			2.909	529		
	T1: 2.5 g/d					1 (ref)	-
	T2: 5.9 g/d					0,93	0,73-1,18
	T3: 13.4 g/d					0,84	0,62-1,13
Sanchez-Villegas, 2011 ⁷⁹	MOV	Incidentie depressie,	6,1	12.059	657	1 (ref)	-
Spanje	Q1: 8,7 en%	vastgesteld				1,16	0,89-1,52
	Q2: 10,9 en%	door arts,				0,90	0,67-1,19
	Q3: 12,4 en%	(zelfgerap-				1,14	0,86-1,51
	Q4: 13,9 en%	porteed)				1,11	0,83-1,48
	Q5: 16,4 en%						

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren,

N.v.t. : niet van toepassing; Q: quintielen, T: tertielen.

^a Ernstige depressie was gedefinieerd als: CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) score van 22 of hoger of gebruik van antidepressiva.

^b De auteurs hebben vier modellen gepresenteerd o.b.v. verschillende methodes om voor totale energie te corrigeren. De resultaten voor het 'energy-density' model zijn weergegeven (het percentage energie uit enkelvoudig onverzadigd vetzuren ten opzichte van de totale energieinname) De innamegetallen zijn gebaseerd op absolute innames (zonder energiecorrectie).

3.9 Dementie en cognitieve achteruitgang

De commissie bespreekt per categorie vetzuren eerst het onderzoek naar dementie en daarna het onderzoek naar cognitieve achteruitgang. De commissie laat de Finse CAIDE studie^{81,82} buiten beschouwing omdat in die studie zeer beperkte voedingsinformatie beschikbaar was, namelijk een vragenlijst met 20 vragen over voeding. Vetzuren werden alleen berekend op basis van spreads en zuivel.

3.9.1 *Verzadigde vetzuren en het risico op dementie*

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen verzadigde vetzuren en het risico op dementie

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 cohortstudies
Heterogeniteit	Ja, m.b.t. adjustering
Sterkte van het verband	RR 0,91 (0,81-1,07) voor een toename van verzadigde vetzuren van 1 SD tot een RR van 3,6 (0,7-18,6) voor Q5 vs. Q1
Onderzochte populaties	Een Europese populatie en Noord-Amerikaanse populaties

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op dementie.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematisch review (2014) naar het verband tussen verzadigde vetzuren en het risico op dementie,⁸³ waarin drie bruikbare cohortstudies vermeld staan (tabel 30).⁸⁴⁻⁸⁶

In de Rotterdam Study werd geen statistisch significant verband gevonden (RR: 0,91; 95% bi: 0,79-1,05) tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op dementie na zes jaar.⁸⁴ Werd er specifiek gekeken naar de ziekte van Alzheimer (146 van de 197 dementiegevallen), dan was het relatieve risico 0,83 (0,70-0,98). Er werd wat betreft voedingsfactoren alleen geadjusteerd voor totale energie en vitamine E.

Luchsinger e.a.⁸⁵ vinden geen significant verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op de ziekte van Alzheimer met een relatief risico van 1,3 (0,9-1,9). Deze analyses zijn echter niet geadjusteerd voor andere voedingsfactoren. Ook is er geen isocalorisch model gebruikt.

Morris e.a. (2003)⁸⁶ vinden geen verband tussen de inname van verzadigde vetzuren, geadjusteerd voor andere vetzuren inclusief transvetzuren, met het risico op de ziekte van Alzheimer. De betrouwbaarheidsintervallen zijn erg breed, waardoor deze resultaten weinig gewicht hebben.

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op dementie.

Tabel 30 Cohortonderzoek naar de relatie tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op dementie.

	Eindpunt	Blootstelling	Follow-up tijd (jaren)	n	N cases	RR	95% bi
<i>Cohortonderzoeken</i>							
Engelhart, 2002, Rotterdam Study, Nederland ⁸⁴	Dementie	VV per SD	6	5.395	197	0,91	0,81-1,07
Luchsinger, 2002, ⁸⁵ WHICAP, VS	Ziekte van Alzheimer	VV K4 vs. K1	4	980	242	1,3	0,9-1,9
Morris 2003, ⁸⁶ CHAP, VS	Ziekte van Alzheimer	VV Q5 vs. Q1	3.9	815	131	3,6	0,7-18,6

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, K: kwartielen, Q: quintielen, SD: standaarddeviatie; VV: verzadigde vetzuren.

3.9.2 *Verzadigde vetzuren en het risico op cognitieve achteruitgang*

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van verzadigde vetzuren en het risico op cognitieve achteruitgang

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	4 cohortstudies
Heterogeniteit	Ja, met name m.b.t. uitkomstmaten
Sterkte van het verband	Samenvatting niet mogelijk vanwege uiteenlopende uitkomstmaten (zie tabel 31)
Onderzochte populaties	Europese en Noord-Amerikaanse populaties

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op cognitieve achteruitgang.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van vier cohortonderzoeken naar het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en cognitieve achteruitgang (tabel 31).⁸⁷⁻⁹⁰

Morris e.a. (2004) onderzochten bij 2.560 mensen boven de 65 jaar het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en cognitieve achteruitgang over zes jaar gebaseerd op een combinatie van testen.⁹⁰ De auteurs vonden een significante trend: de inname van verzadigde vetzuren hing statistisch significant samen met een grotere cognitieve achteruitgang met een p-waarde voor trend over de quintielen van 0,04. Er kon niet geadjusteerd worden voor meervoudig onverzadigde vetzuren vanwege multicollineariteit, maar wel voor enkelvoudig onverzadigde vetzuren en transvetzuren.

Bij Franse oudere vrouwen werd na 13 jaar geen verband gevonden tussen de inname van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en cognitieve achteruitgang gedurende een jaar, gemeten met de DECO (Détérioration Cognitive Observeé questionnaire) vragenlijst.⁸⁷ Er werd niet geadjusteerd voor andere factoren uit de voeding, afgezien van totale energie.

In Amerikaanse vrouwen vanaf 60 jaar werd geen verband gevonden tussen de inname van verzadigde vetzuren en cognitieve achteruitgang na drie jaar (p-trend over kwartielen=0,69).⁸⁸ Er werd geadjusteerd voor andere vetzuren, inclusief transvetzuren.

Een ander Amerikaans onderzoek betrof vrouwelijke deelnemers boven de 65 jaar aan de Women's Health Study. Primaire uitkomstmaten waren 'global cognition' (een combinatie van verschillende testen) en 'verbal memory'.⁸⁹ In dit onderzoek werd een uitwisseling gemodelleerd van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten. Er werd ook geadjusteerd voor transvetzuren. De cognitieve achteruitgang was groter bij een hogere inname van verzadigde vetzuren.

In twee van de vier cohortstudies hangt een hogere inname van verzadigde vetzuren samen met een grotere mate van cognitieve achteruitgang. De commissie stelt vast dat het aantal studies op dit terrein beperkt is en dat de uitkomstmaten en mate van adjustering sterk uiteen lopen. De commissie concludeert daarom dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en cognitieve achteruitgang.

Tabel 31 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren en het risico op cognitieve achteruitgang.

	Blootstelling	Eindpunt	Follow-up tijd (jaren)	N	Versand	95% bi of p-trend
<i>Cohortonderzoeken</i>						
Morris 2004, ⁹⁰ CHAP, VS	Q5 vs. Q1	Vershil in jaarlijkse verandering van z-score (t.o.v. Q1) o.b.v. immediate recall, delayed recall, MMSE, symbol digit modalities	6	2.560	Diff (se): -0,023 (0.06)	p-trend: 0,04
Vercambre, 2009 ⁸⁷ E3N, Frankrijk	T3 vs. T1	Recente cognitieve achtergang (m.b.t. het afgelopen jaar) o.b.v. DECO <33 (n=598)	13	4.809	OR: 1,02	0,82-1,26
Naqvi 2011, ⁸⁸ Cognitive Change in Women Study, VS	K4 vs. K1	Vershil in z-score t.o.v. baseline van memory, vision, executive function, language, attention	3	482	-0,13 vs. -0,20	p-trend: 0,69
Okereke 2012 ⁸⁹ , Women's Health Study, VS	Q5 vs. Q1 VV t.o.v. koolhydraten	Geadjusteerde gemiddelde delta's t.o.v. baseline afgezet tegen Q1. 'Global score' ^a Verbal fluency	4	6.183	-0,12 -0,13	-0,20 tot -0,03 -0,23 tot -0,03

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; K: kwartiel, MMSE: Mini Mental State Examination; Q: quintielen; T: tertiaal, VV: verzadigde vetzuren.

^a Telephone interview for cognitive status, immediate and delayed recall East Boston Memory Test, delayed recall TICS 10-word list, category fluency.

3.9.3 Enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op en dementie

Samenvatting bewijsvoering naar het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op dementie.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 cohortstudies
Heterogeniteit	Ja, m.b.t. adjustering
Sterkte van het verband	RR 0,2 (0,02-1,5) voor Q5 vs. Q1 tot 1,6 (1,0-2,4) voor K4 vs. K1
Onderzochte populaties	Een Europese populatie en Noord-Amerikaanse populaties

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op dementie.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van drie cohortstudies naar het verband tussen enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op dementie (tabel 32).⁸⁴⁻⁸⁶ In de Rotterdam Study werd geen verband gevonden tussen de inname van cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op dementie na zes jaar.⁸⁴ Er werd wat betreft voedingsfactoren alleen geadjusteerd voor totale energie en vitamine E.

Luchsinger e.a.⁸⁵ vinden een hoger risico op de ziekte van Alzheimer voor een hogere inname van cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten met een relatief risico van 1,6 (1,0-2,4). Deze analyses zijn echter niet geadjusteerd voor andere voedingsfactoren. Het is onduidelijk of binnen de enkelvoudig onverzadigde vetzuren ook transvetzuren vallen. Ook is er geen isocalorisch model gebruikt. Morris e.a. (2003)⁸⁶ vinden geen verband van de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren, geadjusteerd voor andere vetzuren inclusief transvetzuren, met het risico op de ziekte van Alzheimer. De betrouwbaarheidsintervallen zijn erg breed, waardoor deze resultaten weinig gewicht hebben.

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op dementie.

Tabel 32 Cohortonderzoek naar de relatie tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op dementie.

	Eindpunt	Blootstelling	Follow-up tijd (jaren)	n	N cases	RR	95% bi
<i>Cohortonderzoeken</i>							
Engelhart, 2002, ⁸⁴ Rotterdam Study, Nederland	Dementie	Cis-EOV per SD	6	5.395	197	0,96	0,84-1,10
Luchsinger, 2002, ⁸⁵ WHICAP, VS	Ziekte van Alzheimer	VV K4 vs. K1	4	980	242	1,6	1,0-2,4
Morris 2003, ⁸⁶ CHAP, VS	Ziekte van Alzheimer	VV Q5 vs. Q5	3.9	815	131	0,2	0,02-1,5

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, EO: enkelvoudig onverzadigde vetzuren, K: kwartielen, Q: quintielen, SD: standaarddeviatie.

3.9.4 Enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op en cognitieve achteruitgang

Samenvatting bewijsvoering naar het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op cognitieve achteruitgang.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	5 cohortstudies
Heterogeniteit	Ja, m.b.t. uitkomstmaten en adjustering
Sterkte van het verband	Samenvatting niet mogelijk vanwege uiteenlopende uitkomstmaten (zie tabel 33)
Onderzochte populaties	Europese en Noord-Amerikaanse populaties

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op cognitieve achteruitgang.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van vijf cohortonderzoeken naar het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en cognitieve achteruitgang (tabel 33).⁸⁷⁻⁹¹

Morris e.a. onderzochten bij 2560 mensen boven de 65 jaar de mate van cognitieve achteruitgang over zes jaar gebaseerd op een combinatie van testen. Er was geen verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en cognitieve achteruitgang.⁹⁰ Er kon niet geadjusteerd worden voor meervoudig onverzadigde vetzuren vanwege multicollineariteit, maar wel voor verzadigde vetzuren en transvetzuren.

Bij Franse oudere vrouwen werd na 13 jaar geen verband gevonden tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en cognitieve achteruitgang gedurende een jaar, gemeten met de DECO (Détérioration Cognitive Observée questionnaire) vragenlijst.⁸⁷ Er werd niet geadjusteerd voor andere factoren uit de voeding, afgezien van totale energie.

Solfrizzi e.a. (2006)⁹¹ vonden bij 704 Italianen dat de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren samenhang met een minder snelle cognitieve achteruitgang na 8,5 jaar. De auteurs rapporteren een significante interactieterm tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en tijd als maat voor snelheid van achteruitgang. Een significante interactieterm duidt op een samenhang tussen de voedingsfactor en cognitieve achteruitgang. Er werd wat betreft voedingsfactoren alleen geadjusteerd voor totale energie. De auteurs geven geen informatie over transvetzuren.

Bij Amerikaanse vrouwen vanaf 60 jaar werd een verband gevonden tussen een hogere inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en een minder grote cognitieve achteruitgang na drie jaar (p-trend over kwartielen=0,02).⁸⁸ Er werd geadjusteerd voor andere vetzuren, inclusief transvetzuren.

Een ander Amerikaans onderzoek betrof vrouwelijke deelnemers boven de 65 jaar aan de Women's Health Study.⁸⁹ Primaire uitkomstmaten waren 'global cognition' (een combinatie van verschillende testen) en 'verbal memory'. In dit onderzoek werd een uitwisseling gemodelleerd van verzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten. Er werd ook geadjusteerd voor transvetzuren. De cognitieve achteruitgang was statistisch significant minder groot bij een hogere inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren.⁸⁹

In drie van de vijf cohortstudies werd een invers verband gevonden tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en de mate van cognitieve achteruitgang. De commissie stelt vast dat het aantal studies op dit terrein beperkt is, waarbij de uitkomstmaten en de mate van adjustering sterk uiteen lopen. De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van enkelvoudig verzadigde vetzuren en cognitieve achteruitgang.

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

GEZONDHEIDSRAAD

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

Tabel 33 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en het risico op cognitieve achteruitgang.

	Blootstelling	Eindpunt	Follow-up tijd (jaren)	N	Verband	95% bi of p-trend
<i>Cohortonderzoeken</i>						
Morris 2004 ⁹⁰ , CHAP, VS	EOV Q5 vs. Q1	Verschil in jaarlijkse verandering van z-score (t.o.v. Q1) o.b.v. immediate recall, delayed recall, MMSE, symbol digit modalities	6	2.560	Diff (se): -0,021 (0,15)	p-trend: 0,28
Solfrizzi 2006 ⁹¹ , Italian Longitudinal Study on Aging, Italië	EOV per SD	MMSE	8,5	704	-0,001	-0,002 tot -0,0009
Vercambre, 2009 ⁸⁷ E3N, Frankrijk	EOV T3 vs. T1	Recente cognitieve achtergang (m.b.t. het afgelopen jaar) o.b.v. DECO <33 (n=598)	13	4.809	OR: 1,16	0,93-1,44
Naqvi 2011, ⁸⁸ Cognitive Change in Women Study, VS	K4 vs. K1 EOV t.o.v. koolhydraten	Geadjusteerde gemiddelde delta's van z-score t.o.v. baseline o.b.v. memory, vision, executive function, language, attention	3	482	-0,05 vs. -0,21	p-trend: 0,02
Okereke 2012 ⁸⁹ , Women's Health Study, VS	Q5 vs. Q1 EOV t.o.v. koolhydraten	Geadjusteerde gemiddelde delta's t.o.v. baseline afgezet tegen Q1. 'Global score' ^a Verbal fluency	4	6.183	0,17 0,16	0,07 tot 0,26 0,04 tot 0,27

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; EOV: enkelvoudig onverzadigde vetzuren; K: kwartiel, MMSE: Minimental State Examination, Q: quintiel, SD: standaard deviatie.

^a Telephone interview for cognitive status, immediate and delayed recall East Boston Memory Test, delayed recall TICS 10-word list, category fluency.

3.9.5 Meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op en dementie

Samenvatting bewijsvoering naar het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op dementie.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 cohortstudies
Heterogeniteit	Ja, m.b.t. adjustering
Sterkte van het verband	RR 0,3 (0,1-1,5) voor Q5 vs. Q1 tot 1,05 (0,80-1,38) per toename van 1 SD
Onderzochte populaties	Een Europese populatie en Noord-Amerikaanse populaties

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op dementie.*Toelichting*

De commissie is op de hoogte van drie cohortstudies naar het verband tussen meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op dementie (tabel 34).⁸⁴⁻⁸⁶ In de Rotterdam Study werd geen verband gevonden tussen de inname van (n-6) cis-meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op dementie na zes jaar.⁸⁴ Er werd wat betreft voedingsfactoren alleen geadjusteerd voor totale energie en vitamine E.

Luchsinger e.a.⁸⁵ vinden geen verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren met een relatief risico van 0,9 (0,6-1,4). Deze analyses zijn echter niet geadjusteerd voor andere voedingsfactoren. Het is onduidelijk of binnen de meervoudig onverzadigde vetzuren ook transvetzuren vallen. Ook is er geen isocalorisch model gebruikt.

Morris e.a. (2003)⁸⁶ laten een invers verband zien tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren, geadjusteerd voor andere vetzuren inclusief transvetzuren, en het risico op de ziekte van Alzheimer. Het betrouwbaarheidsinterval is erg breed, waardoor deze resultaten weinig gewicht hebben.

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en het risico op dementie.

Tabel 34 Cohortonderzoek naar de relatie tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op dementie.

	Eindpunt	Blootstelling	Follow-up tijd (jaren)	n	N cases	RR	95% bi
<i>Cohortonderzoeken</i>							
Engelhart, 2002, ⁸⁴	Dementie	Cis-MOV per SD	6	5.395	197	1,05	0,80-1,38
Rotterdam Study, Nederland		n-6 MOV per SD				1,03	0,77-1,36
Luchsinger, 2002, ⁸⁵	Ziekte van Alzheimer	MOV K4 vs. K1	4	980	242	0,9	0,6-1,4
WHICAP, VS							
Morris 2003, ⁸⁶	Ziekte van Alzheimer	n-6 MOV Q5 vs. Q1	3.9	815	131	0,3	0,1-1,5
VS							

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval, K: kwartielen, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren, Q: quintielen, SD: standaarddeviatie.

3.9.6 *Meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op en cognitieve achteruitgang*

Samenvatting bewijsvoering naar het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op cognitieve achteruitgang

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	5 cohortstudies
Heterogeniteit	Ja, met name m.b.t. uitkomstmaten en adjustering
Sterkte van het verband	Samenvatting niet mogelijk vanwege uiteenlopende uitkomstmaten (zie tabel 35)
Onderzochte populaties	Europese en Noord-Amerikaanse populaties

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op cognitieve achteruitgang.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van vijf^{87,89-92} cohortonderzoeken naar het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op cognitieve achteruitgang (tabel 35).

Kalmijn e.a.⁹² vonden in de Zutphen Ouderen Studie geen verband tussen de inname van n-6 meervoudig onverzadigde vetzuren en de achteruitgang in MMSE over drie jaar bij 342 oudere mannen. Er werd wat betreft voedingsfactoren alleen voor totale energie geadjusteerd. Er werd geen informatie verstrekt over transvetzuren.

Morris e.a. onderzochten bij 2560 mensen boven de 65 jaar de mate van cognitieve achteruitgang over zes jaar gebaseerd op een combinatie van testen. Er was geen statistisch significante samenhang tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en cognitieve achteruitgang.⁹⁰ Er werd behalve voor transvetzuren, niet voor andere vetzuren geadjusteerd vanwege multicolineariteit. Als er niet voor vitamine E, dat grotendeels dezelfde voedingsbron (plantaardige olie) heeft als meervoudig onverzadigde vetzuren, werd geadjusteerd dan was er sprake van een bijna significante trend voor een invers verband (p -trend=0,06).

Solfrizzi e.a. (2006)⁹¹ vonden bij 704 Italianen dat een hoge inname van meervoudig onverzadigde vetzuren samenhang met een minder snelle cognitieve achteruitgang na 8,5 jaar. De auteurs rapporteren een significante interactieterm tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en tijd als maat voor snelheid van achteruitgang. Een significante interactieterm duidt op een samenhang van de voedingsfactor met cognitieve achteruitgang. Er werd wat betreft voedingsfactoren alleen geadjusteerd voor totale energie. De auteurs geven geen informatie over transvetzuren.

Bij Franse oudere vrouwen werd na 13 jaar geen verband gevonden tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' andere macronutriënten en cognitieve achteruitgang gedurende een jaar, gemeten met de DECO (Détérioration Cognitive Observée questionnaire) vragenlijst.⁸⁷ Er werd niet geadjusteerd voor andere factoren uit de voeding, afgezien van totale energie.

In de Women's Health Study met vrouwen boven de 65 jaar waren de primaire uitkomstmaten 'global cognition' (een combinatie van verschillende testen) en 'verbal

memory'.⁸⁹ In dit onderzoek werd een uitwisseling gemodelleerd van meervoudig onverzadigde vetzuren 'ten opzichte van' koolhydraten. Er was geen verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en de mate van cognitieve achteruitgang.

In één van de vijf cohortstudies werd een invers verband gevonden tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en de mate van cognitieve achteruitgang; in de andere vier werd geen verband gevonden. De commissie stelt vast dat het aantal studies op dit terrein beperkt is waarbij de uitkomstmaten en mate van adjustering sterk uiteen lopen en concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op cognitieve achteruitgang.

Tabel 35 Cohortonderzoek naar het verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en het risico op cognitieve achteruitgang.

	Blootstelling	Eindpunt	Follow-up tijd (jaren)	N	Versband	95% bi of p-trend
<i>Cohortonderzoeken</i>						
Kalmijn 1997, ⁹³ Zutphen Ouderen Studie, Nederland	n-6 MOV T3 vs. T1	Delta MMSE van >2 punten	3	342	1,05	0,49-2,27
Morris 2004, ⁹⁰ CHAP, VS	MOV Q5 vs. Q1	Verschil in jaarlijkse verandering van z-score (t.o.v. Q1) o.b.v. immediate recall, delayed recall, MMSE, symbol digit modalities	6	2.560	Diff (se): 0,007 (0,46)	p-trend: 0,46
Solfrizzi 2006, Italian Longitudinal Study on Aging, Italië ⁹¹	MOV per SD	MMSE	8,5	704	-0,006	-0,012 tot -0,0004
Vercambre, 2009 ⁸⁷ E3N, Frankrijk	MOV T3 vs. T1	Recente cognitieve achtergang (m.b.t. het afgelopen jaar) o.b.v. DECO <33 (n=598)	13	4.809	OR: 1,04	0,84-1,30
Okereke 2012 ⁸⁹ , Women's Health Study, VS	Q5 vs. Q1 EOV t.o.v. koolhydraten	Geadjusteerde gemiddelde delta's t.o.v. baseline afgezet tegen Q1. 'Global score' ^a Verbal fluency	4	6.183	1,37 1,03	0,97-1,94 0,73-1,46

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; MMSE: Minimental State Examination, MOV: meervoudig onverzadigde vetzuren, Q: quintielen, T: tertielen.

^a Telephone interview for cognitive status, immediate and delayed recall East Boston Memory Test, delayed recall TICS 10-word list, category fluency.

3.10 Conclusies cohortonderzoek

De commissie heeft de volgende conclusie gedefinieerd met een grote bewijskracht:

- Een vijf energieprocent hogere inname van meervoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ verzadigde vetzuren hangt samen met een ongeveer 10% lager risico op coronaire hartziekten.

De commissie heeft geen conclusies gedefinieerd met een geringe bewijskracht.

De volgende verbanden acht de commissie onwaarschijnlijk:

- Een verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ koolhydraten en het risico op borstkanker.
- Een verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ koolhydraten en het risico op borstkanker.
- Een verband tussen de inname van verzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ koolhydraten en het risico op longkanker.
- Een verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ koolhydraten en het risico op longkanker.
- Een verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ koolhydraten en het risico op longkanker.

Met betrekking tot de volgende verbanden concludeert de commissie dat het onderzoek niet eenduidig is:

Nutrient	‘ten opzichte van’	Eindpunt
VV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Coronaire hartziekten
VV	Koolhydraten	Coronaire hartziekten
EOV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Coronaire hartziekten
EOV	VV	Coronaire hartziekten
MOV	Koolhydraten	Coronaire hartziekten
VV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Beroerte
VV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Diabetes Mellitus type 2
Totaal vet	Een variabele mix van andere macronutriënten	Borstkanker
VV	Koolhydraten	Borstkanker
VV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Borstkanker
VV	EOV	Borstkanker
VV	MOV	Borstkanker
EOV	MOV	Borstkanker
EOV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Borstkanker

Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren

GEZONDHEIDSRAAD

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

Nutrient	'ten opzichte van'	Eindpunt
MOV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Borstkanker
VV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Darmkanker
EOV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Darmkanker
MOV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Darmkanker

Met betrekking tot de volgende verbanden concludeert de commissie dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te kunnen doen:

Nutrient	'ten opzichte van'	Eindpunt
EOV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Diabetes Mellitus type 2
MOV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Diabetes Mellitus type 2
VV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Depressie
EOV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Depressie
MOV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Depressie
VV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Dementie en cognitieve achteruitgang
EOV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Dementie en cognitieve achteruitgang
MOV	Een variabele mix van andere macronutriënten	Dementie en cognitieve achteruitgang

4 Conclusies relevant voor de richtlijnen

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

De volgende conclusies vallen in deze categorie:

- Het vervangen van 1 energieprocent koolhydraten door verzadigde vetzuren verhoogt het LDL-cholesterol met 0,032 mmol/l
- Het vervangen van 1 energieprocent koolhydraten door cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol met 0,009 mmol/l
- Het vervangen van 1 energieprocent koolhydraten door cis-meervoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol met 0,019 mmol/l
- Het vervangen van 1 energieprocent verzadigde vetzuren door cis-enkelvoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol met 0,041 mmol/l
- Het vervangen van 1 energieprocent verzadigde vetzuren door cis-meervoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het LDL-cholesterol met 0,051 mmol/l
- Het vervangen van 10 energieprocent verzadigde vetzuren door meervoudig onverzadigde vetzuren verlaagt het risico op coronaire hartziekten met 15%
- Een 5 energieprocent hogere inname van meervoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ verzadigde vetzuren hangt samen met een ongeveer 10% lager risico op coronaire hartziekten.

De volgende verbanden acht de commissie onwaarschijnlijk:

- Een verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ koolhydraten en het risico op borstkanker
- Een verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ koolhydraten en het risico op borstkanker
- Een verband tussen de inname van verzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ koolhydraten en het risico op longkanker
- Een verband tussen de inname van enkelvoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ koolhydraten en het risico op longkanker
- Een verband tussen de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren ‘ten opzichte van’ koolhydraten en het risico op longkanker.

Literatuur

- 1 RIVM. Nederlands Voedingsstoffenbestand (NEVO). NEVO-online versie 2013/4.0. <http://nevo-online.rivm.nl/> geraadpleegd: 29-7-2015.
- 2 Meyer BJ, Mann NJ, Lewis JL, Milligan GC, Sinclair AJ, Howe PR. Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 2003; 38(4): 391-398.
- 3 Goede J de, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Verschuren WM. Linoleic acid intake, plasma cholesterol and 10-year incidence of CHD in 20,000 middle-aged men and women in the Netherlands. *Br J Nutr* 2012; 107(7): 1070-1076.
- 4 Rossum CTM van, Fransen HP, Verkaik-Kloosterman J, Buurma-Rethans EJM, Ocke MC. Dutch National Food Consumption Survey 2007-2011. Diet of children and adults aged 7 to 69 years. Bilthoven: RIVM; 2011: 350050006/2011.
- 5 Geurts M, Beukers M, Buurma-Rethans E, van Rossum CTM. Memo: Consumptie van een aantal voedingsmiddelengroepen en nutriënten door de Nederlandse bevolking. Resultaten van VCP 2007-2010. Bilthoven: RIVM; 2015.
- 6 Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(5): 1146-1155.
- 7 Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010; 7(3): e1000252.
- 8 Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore H e.a. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7): CD002137.
- 9 Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, Davis JM. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2010; 104(11): 1586-1600.
- 10 Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM e.a. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: e8707.
- 11 Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L e.a. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160(6): 398-406.

- 12 Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 2009; 55(1-3): 173-201.
- 13 Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak-Hong SF. All PUFAs are not created equal: absence of CHD benefit specific to linoleic acid in randomized controlled trials and prospective observational cohorts. *World Rev Nutr Diet* 2011; 102: 30-43.
- 14 Schwab U, Lauritzen L, Tholstrup T, Haldorssoni T, Riserus U, Uusitupa M e.a. Effect of the amount and type of dietary fat on cardiometabolic risk factors and risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer: a systematic review. *Food Nutr Res* 2014; 58.
- 15 Rose GA, Thomson WB, Williams RT. Corn oil in treatment of ischaemic heart disease. *Br Med J* 1965; 1(5449): 1531-1533.
- 16 Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, Paavilainen E, Elosuo R. Dietary prevention of coronary heart disease in women: the Finnish mental hospital study. *Int J Epidemiol* 1983; 12(1): 17-25.
- 17 Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, Miettinen M, Elosuo R, Paavilainen E. Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. *Int J Epidemiol* 1979; 8(2): 99-118.
- 18 Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM e.a. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2(8666): 757-761.
- 19 Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ e.a. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD002137.
- 20 Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD e.a. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339(8793): 563-569.
- 21 Houtsmuller AJ, van Hal-Ferwerda J, Zahn KJ, Henkes HE. Favourable influences of linoleic acid on the progression of diabetic micro- and macroangiopathy. *Nutr Metab* 1980; 24 Suppl 1: 105-118.
- 22 The National Diet-heart study. *Nutr Rev* 1968; 26(5): 133-136.
- 23 Woodhill JM, Palmer AJ, Leelarthae-pin B, McGilchrist C, Blacket RB. Low fat, low cholesterol diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1978; 109: 317-330.
- 24 Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak-Hong SF. Response to Clifton. *British Journal of Nutrition* 2011; 106: 959-960.
- 25 Levitan EB, Wolk A, Hakansson N, Mittleman MA. alpha-Linolenic acid, linoleic acid and heart failure in women. *Br J Nutr* 2012; 108(7): 1300-1306.

- 26 Miedema I, Feskens EJ, Heederik D, Kromhout D. Dietary determinants of long-term incidence of chronic nonspecific lung diseases. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138(1): 37-45.
- 27 Ocke 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.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 Salvini S, Hunter DJ, Sampson L, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B e.a. Food-based validation of a dietary questionnaire: the effects of week-to-week variation in food consumption. *Int J Epidemiol* 1989; 18(4): 858-867.
- 32 Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Balter K, Fraser GE e.a. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(5): 1425-1432.
- 33 Farvid MS, Ding M, Pan A, Sun Q, Chiuve SE, Steffen LM e.a. Dietary Linoleic Acid and Risk of Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Circulation* 2014.
- 34 Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(3): 535-546.
- 35 Schwingshackl L, Hoffmann G. Dietary fatty acids in the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open* 2014; 4(4): e004487.
- 36 Khandelwal S, Kelly L, Malik R, Prabhakaran D, Reddy S. Impact of omega-6 fatty acids on cardiovascular outcomes: A review. *J Preventive Cardiol* 2013; 2(3): 325-336.
- 37 Sanders TA. Protective effects of dietary PUFA against chronic disease: evidence from epidemiological studies and intervention trials. *Proc Nutr Soc* 2014; 73(1): 73-79.
- 38 Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D e.a. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145(10): 876-887.

- 39 Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996; 313(7049): 84-90.
- 40 Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am J Epidemiol* 2005; 161(7): 672-679.
- 41 Vedtofte MS, Jakobsen MU, Lauritzen L, Heitmann BL. Dietary alpha-linolenic acid, linoleic acid, and n-3 long-chain PUFA and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(4): 1097-1103.
- 42 Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200(2): 177-182.
- 43 Riserus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res* 2009; 48(1): 44-51.
- 44 Micha R, Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids* 2010; 45(10): 893-905.
- 45 Harding AH, Day NE, Khaw KT, Bingham S, Luben R, Welsh A e.a. Dietary fat and the risk of clinical type 2 diabetes: the European prospective investigation of Cancer-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 2004; 159(1): 73-82.
- 46 Patel PS, Sharp SJ, Jansen E, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ e.a. Fatty acids measured in plasma and erythrocyte-membrane phospholipids and derived by food-frequency questionnaire and the risk of new-onset type 2 diabetes: a pilot study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk cohort. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(5): 1214-1222.
- 47 Kroger J, Zietemann V, Enzenbach C, Weikert C, Jansen EH, Doring F e.a. Erythrocyte membrane phospholipid fatty acids, desaturase activity, and dietary fatty acids in relation to risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(1): 127-142.
- 48 Hodge AM, English DR, O'Dea K, Sinclair AJ, Makrides M, Gibson RA e.a. Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(1): 189-197.
- 49 Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB e.a. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(6): 1019-1026.
- 50 Dam RM van, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2002; 25(3): 417-424.
- 51 Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Jr., Folsom AR. Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1528-1535.

- 52 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.
- 53 Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR e.a. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer--a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334(6): 356-361.
- 54 Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Folsom AR e.a. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2001; 92(5): 767-774.
- 55 Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiebaut AC e.a. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(5): 1304-1312.
- 56 Boyd NF, Martin LJ, Noffel M, Lockwood GA, Trichler DL. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Br J Cancer* 1993; 68(3): 627-636.
- 57 Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003; 89(9): 1672-1685.
- 58 Turner LB. A meta-analysis of fat intake, reproduction, and breast cancer risk: an evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* 2011; 23(5): 601-608.
- 59 Norat T, Chan D, Lau R, Vieira R, Thompson R. WCRF/AIRC Systematic literature review continuous update project report. The associations between food, nutrition, physical activity and breast cancer. 2008.
- 60 Lof M, Sandin S, Laggiou P, Hilakivi-Clarke L, Trichopoulos D, Adami HO e.a. Dietary fat and breast cancer risk in the Swedish women's lifestyle and health cohort. *Br J Cancer* 2007; 97(11): 1570-1576.
- 61 Yang B, Ren XL, Fu YQ, Gao JL, Li D. Ratio of n-3/n-6 PUFAs and risk of breast cancer: a meta-analysis of 274135 adult females from 11 independent prospective studies. *BMC Cancer* 2014; 14: 105.
- 62 Zock PL, Katan MB. Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(1): 142-153.
- 63 Lin J, Zhang SM, Cook NR, Lee IM, Buring JE. Dietary fat and fatty acids and risk of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol* 2004; 160(10): 1011-1022.
- 64 Dahm CC, Keogh RH, Lentjes MA, Spencer EA, Key TJ, Greenwood DC e.a. Intake of dietary fats and colorectal cancer risk: prospective findings from the UK Dietary Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol* 2010; 34(5): 562-567.
- 65 Liu L, Zhuang W, Wang RQ, Mukherjee R, Xiao SM, Chen Z e.a. Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies. *Eur J Nutr* 2011; 50(3): 173-184.

- 66 Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323(24): 1664-1672.
- 67 Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994; 54(9): 2390-2397.
- 68 Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR e.a. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994; 5(1): 38-52.
- 69 Goldbohm RA, van den Brandt PA, Van 't Veer P, Brants HA, Dorant E, Sturmans F e.a. A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res* 1994; 54(3): 718-723.
- 70 Kato I, Akhmedkhanov A, Koenig K, Toniolo PG, Shore RE, Riboli E. Prospective study of diet and female colorectal cancer: the New York University Women's Health Study. *Nutr Cancer* 1997; 28(3): 276-281.
- 71 Jarvinen R, Knekt P, Hakulinen T, Rissanen H, Heliovaara M. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2001; 85(3): 357-361.
- 72 Butler LM, Wang R, Koh WP, Stern MC, Yuan JM, Yu MC. Marine n-3 and saturated fatty acids in relation to risk of colorectal cancer in Singapore Chinese: a prospective study. *Int J Cancer* 2009; 124(3): 678-686.
- 73 Daniel CR, McCullough ML, Patel RC, Jacobs EJ, Flanders WD, Thun MJ e.a. Dietary intake of omega-6 and omega-3 fatty acids and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of U.S. men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(2): 516-525.
- 74 Murff HJ, Shu XO, Li H, Dai Q, Kallianpur A, Yang G e.a. A prospective study of dietary polyunsaturated fatty acids and colorectal cancer risk in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(8): 2283-2291.
- 75 Song M, Chan AT, Fuchs CS, Ogino S, Hu FB, Mozaffarian D e.a. Dietary intake of fish, omega-3 and omega-6 fatty acids and risk of colorectal cancer: A prospective study in U.S. men and women. *Int J Cancer* 2014; 135(10): 2413-2423.
- 76 Smith-Warner SA, Ritz J, Hunter DJ, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA e.a. Dietary fat and risk of lung cancer in a pooled analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(10 Pt 1): 987-992.
- 77 Kyrozi A, Psaltopoulou T, Stathopoulos P, Trichopoulos D, Vassilopoulos D, Trichopoulou A. Dietary lipids and geriatric depression scale score among elders: the EPIC-Greece cohort. *J Psychiatr Res* 2009; 43(8): 763-769.

- 78 Wolfe AR, Ogbonna EM, Lim S, Li Y, Zhang J. Dietary linoleic and oleic fatty acids in relation to severe depressed mood: 10 years follow-up of a national cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33(6): 972-977.
- 79 Sanchez-Villegas A, Verberne L, de IJ, Ruiz-Canela M, Toledo E, Serra-Majem L e.a. Dietary fat intake and the risk of depression: the SUN Project. *PLoS One* 2011; 6(1): e16268.
- 80 Bots S, Tijhuis M, Giampaoli S, Kromhout D, Nissinen A. Lifestyle- and diet-related factors in late-life depression--a 5-year follow-up of elderly European men: the FINE study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(5): 478-484.
- 81 Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, Helkala EL, Uusitalo U, Viitanen M e.a. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22(1): 99-107.
- 82 Eskelinen MH, Ngandu T, Helkala EL, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H e.a. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(7): 741-747.
- 83 Barnard ND, Bunner AE, Agarwal U. Saturated and trans fats and dementia: a systematic review. *Neurobiol Aging* 2014; 35 Suppl 2: S65-S73.
- 84 Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC e.a. Diet and risk of dementia: Does fat matter?: The Rotterdam Study. *Neurology* 2002; 59(12): 1915-1921.
- 85 Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59(8): 1258-1263.
- 86 Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N e.a. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60(2): 194-200.
- 87 Vercambre MN, Boutron-Ruault MC, Ritchie K, Clavel-Chapelon F, Berr C. Long-term association of food and nutrient intakes with cognitive and functional decline: a 13-year follow-up study of elderly French women. *Br J Nutr* 2009; 102(3): 419-427.
- 88 Naqvi AZ, Harty B, Mukamal KJ, Stoddard AM, Vitolins M, Dunn JE. Monounsaturated, trans, and saturated Fatty acids and cognitive decline in women. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(5): 837-843.
- 89 Okereke OI, Rosner BA, Kim DH, Kang JH, Cook NR, Manson JE e.a. Dietary fat types and 4-year cognitive change in community-dwelling older women. *Ann Neurol* 2012; 72(1): 124-134.
- 90 Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology* 2004; 62(9): 1573-1579.

- 91 Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Rizzo C e.a. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging* 2006; 27(11): 1694-1704.
- 92 Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997; 145(1): 33-41.
- 93 Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997; 42(5): 776-782.

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.

