Gezondheidsraad

Vis

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

Vis

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de staatssecretaris van Economische Zaken

Nr. A15/25, 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. Vis - Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. A15/25.

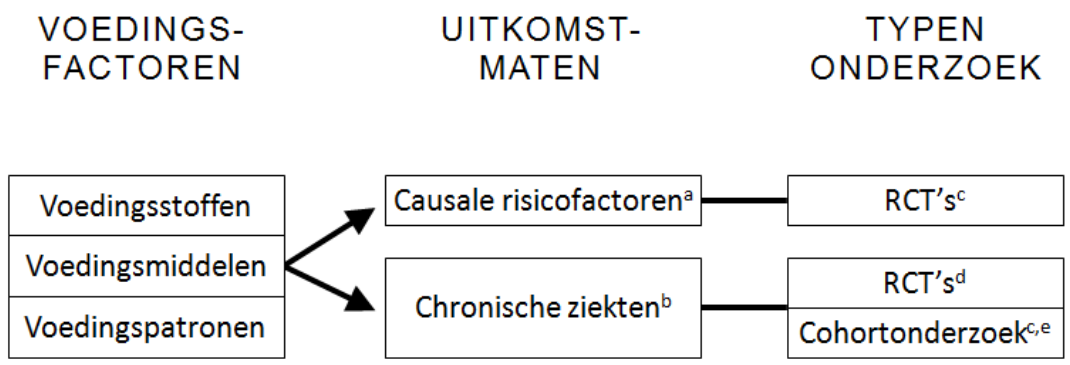
auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-94-6281-065-5

Vis

Achtergronddocument Richtlijnen goede voeding 2015

Werkwijze in het kort



[a] De commissie neemt effecten op drie causale risicofactoren voor ziekten in beschouwing: systolische bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht.
[b] De commissie evalueert de relatie met tien voedinggerelateerde chronische ziekten: coronaire hartziekten, beroerte, hartfalen, diabetes mellitus type 2, chronisch obstructieve longziekten, borstkanker, darmkanker, longkanker, dementie en cognitieve achteruitgang en depressie. Bij alcohol en voedingspatronen is ook het verband met het risico op sterfte ongeacht doodsoorzaak beschreven.
[c] De commissie richt zich primair op gepoolde analyses, meta-analyses en systematische reviews.
[d] RCT's naar effecten op ziekten zijn schaars. Vanwege het belang van deze onderzoeken voor uitspraken over causaliteit, beschrijft de commissie ten aanzien van deze uitkomstmaten alle beschikbare RCT's, ongeacht of meta-analyses en systematische reviews beschikbaar zijn.
[e] De term cohortonderzoek wordt in dit advies gebruikt voor alle vormen van prospectief observationeel onderzoek.

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 Vis 4
1.1 Consumptie van vis in Nederland 4
1.2 Literatuuronderzoek 5

2 Interventieonderzoek met vis 6
2.1 Methodologische kanttekeningen bij interventieonderzoek naar vis 6
2.2 Fatale coronaire hartziekten 6
2.3 Plotse (hart)dood 8
2.4 Niet-fataal myocardinfarct 9
2.5 Depressie 9
2.6 Systolische bloeddruk 10
2.7 LDL-cholesterol 10
2.8 Lichaamsgewicht 12
2.9 Conclusies interventieonderzoek 14

3 Cohortonderzoek met vis 15
3.1 Methodologische kanttekeningen bij cohortonderzoek naar vis 15
3.2 Fatale coronaire hartziekten 16
3.3 Niet-fatale coronaire hartziekten 18
3.4 Beroerte 20
3.5 Hartfalen 22
3.6 Diabetes mellitus type 2 24
3.7 Borstkanker 28
3.8 Darmkanker 29
3.9 Longkanker 32
3.10 Depressie 32
3.11 Dementie en cognitieve achteruitgang 34
3.12 Conclusies cohortonderzoek 37

4 Conclusies relevant voor de richtlijnen 39

Literatuur 40

A De commissie 48

1 Vis

In dit achtergronddocument beschrijft de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015 (bijlage A) de relatie tussen de consumptie van vis het optreden van chronische ziekten.* Vis is een belangrijke bron van de zeer-lange-keten meervoudig onverzadigde vetzuren eicosapentaeenzuur en docosahexaeenzuur (EPA en DHA) en essentiële nutriënten zoals vitamine D, jodium en selenium.

In dit achtergronddocument komt als eerste interventieonderzoek (RCT's) naar het effect van visconsumptie aan de orde. Vervolgens wordt cohortonderzoek beschreven naar de relaties van vis met chronische ziekten. Wat betreft coronaire hartziekte zijn er aanwijzingen dat vis en visvetzuren vooral beschermen tegen fatale coronaire hartziekten en plotse (hart)dood en (in lage hoeveelheden) niet tegen niet-fatale coronaire hartziekten (zie ook het achtergronddocument 'EPA en DHA').[1-7] Daarom worden in dit achtergronddocument de eindpunten fatale coronaire hartziekten, plotse (hart)dood en niet-fatale coronaire hartziekten apart van elkaar gepresenteerd in plaats van de combinatie van fatale en niet-fatale coronaire hartziekten.

1.1 Consumptie van vis in Nederland

De Nederlandse Voedselconsumptiepeiling (VCP) geeft informatie over de consumptie van vis[8] (tabel 1). De consumptie van vis in Nederland is laag, met een mediane inname van respectievelijk 7 gram per dag voor volwassenen. De visconsumptie is scheef verdeeld doordat veel mensen geen of weinig vis eten. De VCP levert informatie over de frequentie van visconsumptie door middel van een aanvullende frequentievragenlijst.[9] Bij de leeftijdsgroep tussen 7 en 18 jaar at 30-33% tenminste een keer per week vis. Bij de leeftijdsgroep tussen 19 en 69 jaar was dit 47-52%. Twintig procent van de volwassenen at tenminste twee keer per week vis. Van de kinderen rapporteerden zeven (meisjes) en acht (jongens) procent dit. Het percentage mensen dat geen vis at, lag tussen de 9 en 15% en was het hoogst bij meisjes tot 18 jaar.

Tabel 1 De gebruikelijke inname[a,b] van vis (g/d) in Nederland op basis van de Nederlandse Voedselconsumptiepeiling 2007-2010.[8,10]

	P10	P50	P90
Jongens 7-18 jaar	0	2	15
Meisjes 7-18 jaar	0	3	12
Mannen 19-69 jaar	0	7	33
Vrouwen 19-69 jaar	0	7	23

[a] Gewogen voor sociaaldemografische factoren, seizoen en dag van de week.
[b] Gebruikelijke inname o.b.v. een 24uurs voedingsnavraag op twee niet-opeenvolgende dagen.

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

1.2 Literatuuronderzoek

Literatuur (meta-analyses en systematische reviews) is gezocht met de volgende zoekopdracht in PubMed:

((((((seafood[mesh] OR seafood[tiab] OR fish[tiab]))) AND ((diet[tiab] OR diets[tiab] OR dietary[tiab] OR intake*[tiab] OR suppl*[tiab] OR consumption[tiab] OR food*[tiab] OR drink*[tiab] OR meal[tiab] OR nutrition[tiab] OR nutrient*[tiab] OR products[tiab]))) AND ((meta-analysis[ptyp] OR systematic[sb]))))) NOT (((animals[MeSH] NOT (humans[MeSH] AND animals[MeSH]))))

2 Interventieonderzoek met vis

In dit achtergronddocument worden RCT's naar het effect van visconsumptie op coronaire hartziekten, depressieve symptomen, het LDL-cholesterol, de systolische bloeddruk en lichaamsgewicht besproken. De commissie is niet op de hoogte van interventieonderzoeken m.b.t. de andere voor de richtlijnen relevante uitkomstmaten.

2.1 Methodologische kanttekeningen bij interventieonderzoek naar vis

Interventieonderzoek waarin vis wordt verstrekt is relatief zeldzaam vanwege een aantal praktische redenen. Onderzoek met vis kan niet blind worden uitgevoerd. Daarnaast vallen mensen die niet van vis houden bij voorbaat af voor deelname. Ook is een (langdurige) interventie met vis logistiek bewerkelijk vanwege houdbaarheid en distributie.

Er zijn wel veel interventieonderzoeken uitgevoerd op basis van suppletie van de in vis aanwezige omega-3 visvetzuren. De onderzoeken met visvetzuren vallen buiten het bestek van dit achtergronddocument, maar worden besproken in het achtergronddocument 'EPA en DHA'.

2.2 Fatale coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van vette visconsumptie op het risico op fatale coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 RCT's
Heterogeniteit	Ja, tussen de twee studies
Sterkte effect	RR: 0,68 (p<0,01) en 1,26 hoger risico (95% bi: 1,00-1,58) na een advies om 2x per week vette vis te eten (of visoliesupplementen te nemen) t.o.v. geen advies.
Onderzochte populaties	Europese myocardinfarctpatiënten en angina pectorispatiënten

Conclusie: Het effect van vette visconsumptie op het risico op fatale coronaire hartziekten is niet eenduidig.

Toelichting

De twee gerandomiseerde interventieonderzoeken (RCT's) die zijn uitgevoerd m.b.t. het effect van vis op coronaire hartziekte betreffen secundaire preventie bij mensen met respectievelijk coronaire hartziekten en stabiele angina pectoris. Er zijn geen RCT's gedaan met vis binnen het domein van primaire preventie van ziekte. In de DART Studie[3], uitgevoerd in de jaren tachtig, kreeg van een groep van ~2000 mannen uit Wales die recent een myocardinfarct hadden doorgemaakt (mediaan 41 dagen na hartinfarct) de helft het advies om minstens twee keer per week vette vis te eten. De andere helft kreeg dit advies niet. Mannen die geen vette vis wilden eten, werd

geadviseerd om drie visoliesupplementen per dag te nemen. Het primaire eindpunt was totale sterfte, maar ook incidentie van coronaire hartziekten was als eindpunt meegenomen. Verder is o.b.v. een tabel uit de publicatie het relatieve risico op fatale coronaire hartziekten te berekenen. De inname van EPA was na twee jaar ~343 mg per dag, vergeleken met ~86 mg per dag in de controlegroep. Na twee jaar was in de groep die het visadvies kreeg 83% van de sterfgevallen het gevolg van coronaire hartziekten; in de controlegroep was dit 89%. De sterfte aan coronaire hartziekten was in de interventiegroep ongeveer 30% lager (7,7/11,4=0,68) dan in de controlegroep ($p<0,01$) (tabel 2).

De DART-2 studie is uitgevoerd met ~3000 mannen met stabiele angina pectoris. Deze groep werd gekozen omdat angina pectoris een verhoogd risico geeft om te overlijden aan coronaire hartziekten. De mannen kregen het advies om twee keer per week vette vis te eten. Mannen die de vis niet (meer) lekker vonden, mochten visoliesupplementen nemen. De inclusie werd een jaar gestopt vanwege financiële problemen. Tijdens de tweede fase van de inclusieperiode werden de mannen die het visadvies kregen verder onderverdeeld (o.b.v. loting) in een visgroep of een visoliegroep. In dezelfde studie werd ook naar fruit gekeken in een '2x2 factorial design'. Er was dus een groep die alleen het vis(olie)advies kreeg, een groep die zowel een vis(olie)- als een fruitadvies kreeg, een groep die alleen een fruitadvies kreeg, en een groep die geen van beide adviezen kreeg. 'Hartdood' ('cardiac death') was het primaire eindpunt, maar ook totale sterfte en plotse dood werden als eindpunt meegenomen. In de interventiegroep was 64% van de sterfgevallen het gevolg van hartdood en in de controlegroep 57%. Bij de mannen die het vis(olie)advies kregen was het risico op overlijden aan coronaire hartziekten significant verhoogd ten opzichte van de controlegroep. De risicoverhoging was met name aanwezig bij de mannen die de visoliesupplementen gebruikten. De onverwachte resultaten van de DART-2 studie zijn uitgebreid bekritiseerd.[11] Zoals al genoemd werd de werving van deelnemers na een derde van de inclusie gedurende een jaar gestopt vanwege financiële problemen. De auteurs geven zelf allerlei mogelijke verklaringen voor de onverwachte resultaten, waaronder toeval, maar de echte reden blijft onduidelijk.[12] Eén van de gedachten was dat de mensen in de visgroep meer risicovol gedrag zouden kunnen hebben vertoond, omdat zij zich 'beschermd' zouden voelen gegeven het feit dat ze in de visgroep zaten. Echter, duidelijk bewijs hiervoor is er niet. Ook de EPA-waarden in het bloed (gemeten in een subgroep) waren in de lijn van de verwachting.

Er zijn twee RCT's bij verschillende patiëntgroepen waarvan de resultaten m.b.t. sterfte aan coronaire hartziekten niet in dezelfde richting wijzen. De commissie concludeert daarom dat het effect van vette visconsumptie op het risico op fatale coronaire hartziekten niet eenduidig is.

Tabel 2 Interventieonderzoek naar het effect van vette vis op het risico op fatale coronaire hartziekten.

	Interventie	Controle	N	N cases	Studieduur (jr)	Karakteristieken	RR	95% bi
RCT's								
DART, 1989[3]	Advies 2x/w vette vis of visoliesupple-menten (1,5 g/d); Inname EPA na 2 jr: ~343 mg/d	Geen visadvies; inname EPA na 2 jr: ~86 mg/d	2.033	visgroep: 78; controle-groep:116	2	Mannelijke hartpatiënten uit Wales	0,68[a]	P<0,01
DART-2, 2003[13]	Advies 2x/w vette vis of visoliesupple-menten (max 3 g/d) Inname EPA na 6 mnd: ~680 mg/d	Geen visadvies Inname EPA na 6 mnd: ~41 mg/d	3.114	Visgroep: 180; Controle-groep: 139	3-9	Mannen met stabiele angina pectoris uit Wales	1,26	1,00-1,58

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; RCT: gerandomiseerd interventieonderzoek; RR: relatief risico.

[a] De auteurs vermelden in de publicatie de p-waarde voor het effect op sterfte aan coronaire hartziekten; het RR werd niet gepresenteerd, maar is berekend door het aantal gevallen in de visgroep te delen door het aantal gevallen in de controlegroep (7.7/11.4).[3]

2.3 Plotse (hart)dood

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van vette visconsumptie op het risico op plotse (hart)dood.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van één gerandomiseerd interventieonderzoek naar het effect van vette vis op plotse (hart)dood. Deze RCT is uitgevoerd bij ~3000 mannen met stabiele angina pectoris (DART-2; zie 2.2). De mannen kregen het advies om twee keer per week vette vis te eten of visoliesupplementen te nemen. Bij de mannen die het vis(olie)advies kregen was het risico op plotse (hart)dood en op overlijden aan coronaire hartziekten significant verhoogd ten opzichte van de controlegroep (RR: 1,54; 95% bi: 1,06-2,23). De risicoverhoging was met name aanwezig bij de mannen die de visoliesupplementen gebruikten. De onverwachte resultaten van de DART-2 studie zijn uitgebreid bekritiseerd (zie vorige paragraaf).

Er is slechts één RCT's beschikbaar m.b.t. plotse (hart)dood in een populatie met stabiele angina pectoris. De commissie concludeert daarom dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van vette visconsumptie op het risico op plotse (hart)dood (tabel 3).

Tabel 3 Interventieonderzoek naar het effect van vette visconsumptie op het risico op plotse (hart)dood.

	Interventie	Controle	N	N cases	Studie-duur (jr)	Karakteristieken	RR	95% bi
RCT								
DART-2, 2003[13]	Advies 2x/w vette vis of visoliesupple-menten (max 3 g/d) Inname EPA na 6 mnd: ~680 mg/d	Geen visadvies Inname EPA na 6 mnd: ~41 mg/d	2.033	Visgroep: 73; controle-groep: 47	3-9	Mannen met stabiele angina pectoris uit Wales	1,54	1,06-2,23

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; RCT: gerandomiseerd interventieonderzoek; RR: relatief risico.

2.4 Niet-fataal myocardinfarct

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van vette visconsumptie op het risico op een niet-fataal myocardinfarct.

Toelichting

De commissie is bekend met één RCT m.b.t. het effect van vette visconsumptie op een niet-fataal myocardinfarct. In deze DART Studie[3] (zie 2.2) met ~2000 mannelijke hartpatiënten kreeg de groep met het visadvies iets vaker een niet-fataal hartinfarct dan de controlegroep, maar dit effect was niet significant.

Er is slechts één RCT's beschikbaar m.b.t. een niet-fataal myocardinfarct (tabel 4). De commissie concludeert daarom dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van vette visconsumptie op het risico op een (nieuw) niet-fataal myocardinfarct.

Tabel 4 Interventieonderzoek naar het effect van vette visconsumptie op het risico op een niet-fataal myocardinfarct.

	Interventie	Controle	N	N cases	Studieduur	Karakteristieken	RR	P
RCT								
DART, 1989[3]	Advies 2x/w vette vis of visoliesupple-menten (1,5 g/d); Inname EPA na 2 jr: ~343 mg/d	Geen visadvies; inname EPA na 2 jr: ~86 mg/d	2.033	Visgroep: 49; controle-groep: 33	24 mnd	Mannelijke hartpatiënten uit Wales	1,5[a]	n.s.

Afkortingen: RCT: gerandomiseerd interventieonderzoek; RR: relatief risico.

[a] De auteurs vermelden in de publicatie geen p-waarde voor dit niet statistisch significante verschil wat betreft het effect op een niet-fataal myocardinfarct; het RR is berekend door de incidentie in de visgroep te delen door de incidentie in de controlegroep (4,8/3,2).[3]

2.5 Depressie

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van vette visconsumptie op het risico op depressie.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee RCT's naar visconsumptie en depressieve symptomen.[14,15] In één van de twee studies werd zelfgerapporteerde stemming als uitkomstmaat gebruikt.[15] Omdat de commissie deze uitkomstmaat niet als voldoende specifiek voor depressie beoordeelt, wordt deze studie buiten beschouwing gelaten. De andere RCT betreft een secundaire analyse op basis van de DART-2 studie (zie 2.5) bij 452 Britse mannen met angina pectoris.[14] De mannen in de interventiegroep kregen het advies om twee keer per week vette vis te eten of visoliesupplementen te nemen. Er werd geen effect gevonden van het advies om vette vis te eten ten opzichte van geen visadvies op depressieve symptomen (tabel 5). Het verschil in Derogatis-score na zes maanden tussen de interventie- en controlegroep was 1,55 (95% bi: -0,43 tot 3,53).

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van visconsumptie op het risico op depressie

Tabel 5 Interventieonderzoek naar het effect van visconsumptie op het risico op depressieve symptomen.

	Eindpunt	Interventie	Controle	Deelnemers	Effect interventie - controle
RCT					
DART-2 2003[14]	Depressie met Derogatis vragenlijst	Advies: 2x/w vette vis of 3x/d een visoliesupplement gedurende 6 mnd. n=229	Geen visadvies n=223	Mannen met stabiele angina pectoris	Verschil in score na 6 mnd. 1,55 (-0,43 tot 3,53)

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; RCT: gerandomiseerd interventieonderzoek.

2.6 Systolische bloeddruk

De commissie is bekend met een tweetal gerandomiseerde interventiestudies naar de consumptie van vette vis ten opzichte van mager vlees en systolische bloeddruk.[16,17] In één van de twee studies was een derde arm met magere vis meegenomen.[16] Er was een overall statistisch significant verschil tussen de drie groepen met betrekking tot de systolische bloeddruk, maar het verschil in effect tussen de individuele interventies wordt niet beschreven. Omdat er vervolgens slechts één studie overblijft, wat te weinig is om een conclusie op te baseren, wordt dat onderzoek niet besproken.[17]

2.7 LDL-cholesterol

De commissie is bekend met een achttal[16-23] publicaties van RCT's naar visconsumptie en het LDL-cholesterol. De publicatie van Erkkilä e.a. uit 2014[20] betreft dezelfde studie als de publicatie van 2008.[16] De studie van Sofi[19] had als doel de n-6/n-3 vetzuurverhouding te verhogen, met een gelijkblijvende hoeveelheid EPA+DHA. Het ging in dit onderzoek niet om het effect van vis als zodanig; er was ook geen controlegroep zonder vis. De commissie laat deze studie om deze reden buiten beschouwing. De RCT van Seierstad e.a.[18] had als doel het effect van zalm gevoerd met meer plantaardige vetzuurbronnen op bloedlipiden en markers voor atherosclerose te

bestuderen bij 58 Noorse hartpatiënten.[18] Net als in de vorige studie was de vraagstelling niet gericht op visconsumptie als zodanig. Ook hier was geen controlegroep die geen vis kreeg. Daarom wordt ook deze studie buiten beschouwing gelaten.

Van de vijf resterende RCT's vergelijken er drie de consumptie van vette vis ten opzichte van (mager) vlees. Er was één RCT waarin heek werd vergeleken met geen heek[21] en één RCT waarin makreel werd vergeleken met geen vis.[23] Met het oog op de uiteenlopende blootstellingen worden deze twee studies buiten beschouwing gelaten.

2.7.1 *Vette vis ten opzichte van vlees*

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van de consumptie van vette vis ten opzicht van vlees op het LDL-cholesterol.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Sterkte effect	+0,04 tot + 0,15 mmol/l (n.s.)
Onderzochte populaties	Europese hartpatiënten of mannen met overgewicht, Aziatische vrouwen

Conclusie: Een effect van de consumptie van vette vis ten opzichte van vlees op het LDL-cholesterol is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie heeft drie RCT's gevonden.[16,17,23] In de parallelle RCT van Erkkilä e.a.[16] met 33 Finse hartpatiënten had het advies om vette vis, respectievelijk magere vis, te eten, geen effect op het LDL-cholesterol ten opzichte van de groep die het advies kreeg om mager vlees te eten (tabel 6). In de cross-over RCT van Lindqvist e.a.[17] werd bij 35 Zweedse mannen met overgewicht geen verschil op het LDL-cholesterol gevonden door het 5x per week eten van gebakken haring ten opzichte van mager vlees.

In een parallelle studie met 126 Chinese vrouwen van middelbare leeftijd met een verhoogd triglyceridengehalte werd geen effect gevonden van het eten van zalm, haring of pompano (drie verschillende interventies met vette vis) ten opzichte van vlees gedurende acht weken op het LDL-gehalte.

Concluderend, er zijn drie RCT's uitgevoerd waarin de effecten van vette visconsumptie in relatief grote hoeveelheden (500-750 g/wk) ten opzichte van vlees op het LDL-cholesterol zijn bestudeerd. Op basis van de beschikbare gegevens concludeert de commissie dat een effect van de consumptie van vette vis ten opzichte van vlees op het LDL-cholesterol onwaarschijnlijk is.

Tabel 6 Interventieonderzoek naar het effect van visconsumptie op het LDL-cholesterol.

	Design	Interventie	Controlegroep	Deelnemers	Verandering in LDL–cholesterol (mmol/l) t.o.v. controle
RCT's					
Erkkilä, 2008[16]	Parallelle RCT van 8 wk met 3 armen.	Advies: tenminste 4 porties vette vis/wk	Advies: tenminste 4 porties mager vlees/wk	33 Finse patiënten met MI of instabiele angina pectoris, die statines en beta-blockers gebruikten	+0,15 (n.s.)
Lindqvist, 2009[17]	Cross-over studie van 2x6 wk met 12 wk er tussen (washout);	5x /wk 150 gram gebakken haring; De maaltijden werden bereid aangeboden	5x/wk 150 gram mager varkensvlees en kip	35 Zweedse mannen met overgewicht	+0,04 (n.s.)
Zhang, 2012[23]	Parallelle RCT van 8 wk	5x/wk 80 gram zalm, of haring, of pompano; De lunch met vis of vlees werd verstrekt	5x/wk 80 gram vlees	126 Chinese vrouwen met een verhoogd triglyceridengehalte	zalm: +0,13 (n.s.) haring: +0,12 (n.s.) pompano: +0,09 (n.s.)

Afkortingen: MI: myocardinfarct; n.s.: niet significant; RCT: gerandomiseerd interventieonderzoek.

2.8 Lichaamsgewicht

In een meta-analyse (2014) naar het effect van vis en visvetzuren op lichaamssamenstelling[24] worden drie interventiestudies genoemd die specifiek over vis gaan. Echter, er blijft slechts één RCT over,[25] omdat twee van de drie een energiebeperkt dieet betreffen en daarom buiten het bestek van de werkwijze vallen. De RCT van Yamaoka[25] was een parallelle interventie van vijf weken waarbij 146 vrouwelijke Japanse studenten een 'vis-rijke' lunch geserveerd krijgen of een normale lunch. Tijdens de vakantie (onbekende duur) werd de visrijke lunch vervangen door DHA supplementen. De commissie is van mening dat deze studie van onvoldoende kwaliteit is om het effect van visconsumptie op lichaamsgewicht vast te stellen. De commissie heeft nog drie andere RCT's gevonden waarbinnen lichaamsgewicht een uitkomstmaat was.[16,17,21] Twee van de drie betreffen vette vis ten opzichte van vlees.[16,17] De andere gaat over magere vis (heek) vs. geen vis.[21] Omdat er voor deze laatste vergelijking maar één studie beschikbaar is, wordt deze verder niet besproken.

2.8.1 Vette vis ten opzichte van mager vlees

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van de consumptie van vette vis ten opzichte van mager vlees op het lichaamsgewicht.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Sterkte effect	-0,5 tot +0,6 kg voor vette vis t.o.v. mager vlees (n.s.).
Onderzochte populaties	Europese myocardinfarctpatiënten en angina pectorispatiënten

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van de consumptie van vette vis ten opzichte van mager vlees op het lichaamsgewicht.

Toelichting

Zie voor een beschrijving van de beschikbare RCT's de eerdere paragrafen. Beide RCT's vonden geen effect van visconsumptie ten opzichte van mager vlees op het lichaamsgewicht (tabel 7).

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te kunnen doen over het effect van vette vis ten opzichte van mager vlees op het lichaamsgewicht.

Tabel 7 Interventieonderzoek naar het effect van visconsumptie op het lichaamsgewicht.

	Design	Interventie	Controlegroep	Deelnemers	Verandering van gewicht (kg) van interventie t.o.v. controle
RCT's					
Erkkilä, 2008[16]	Parallelle studie van 8 wk met 3 armen	Advies: tenminste 4 porties vette vis/wk	Advies: tenminste 4 porties mager vlees	33 Finse patiënten met MI of instabiele angina pectoris, die statines en beta-blockers gebruikten	+0,6 (n.s. p-waarde voor verschil tussen vette vis en vlees n.g.; p-waarde voor ANOVA over drie groepen was 0,06)
Lindqvist, 2009[17]	Cross-over studie van 2x6 wk met 12 wk er tussen (washout); maaltijden werden bereid aangeboden	5x/wk 150 gram gebakken haring	5x/wk 150 gram mager varkensvlees en kip	35 Zweedse mannen met overgewicht	-0,5; p-waarde n.s., waarde n.g.

Afkortingen: n.g.: niet gegeven, RCT: gerandomiseerd interventieonderzoek.

2.9 Conclusies interventieonderzoek

Het volgende effect acht de commissie onwaarschijnlijk:

- een effect van de consumptie van vette vis ten opzichte van vlees op het LDL-cholesterol.

Het effect van vette visconsumptie op het risico op fatale coronaire hartziekten is niet eenduidig.

Er is te weinig interventieonderzoek om een uitspraak te doen over het effect van (vette) visconsumptie op:

- plotse (hart)dood
- een niet-fataal myocardinfarct
- depressie
- de systolische bloeddruk
- het lichaamsgewicht.

3 Cohortonderzoek met vis

In dit achtergronddocument bespreekt de commissie het cohortonderzoek naar het verband van visconsumptie met het risico op coronaire hartziekten, beroerte, hartfalen, diabetes mellitus type 2, borst- en darm- en longkanker, depressie, cognitieve achteruitgang en dementie. Voor het eindpunt chronische obstructieve longziekte, is de commissie bekend met slechts één cohortonderzoek,[26] wat te weinig is om conclusies op te baseren. Dit onderzoek wordt daarom verder niet besproken.

3.1 Methodologische kanttekeningen bij cohortonderzoek naar vis

In de meeste cohortonderzoeken wordt de voedselinname berekend met een voedselfrequentievragenlijst (FFQ). FFQ's zijn vooral bedoeld om mensen te rangschikken. Ze geven niet de absolute inname weer. Verschillen tussen onderzoek in hoeveelheden gegeten vis kunnen deels worden veroorzaakt doordat verschillende voedselfrequentievragenlijsten of navraagmethoden zijn gebruikt. Voor veel FFQ's wordt middels validatieonderzoek informatie gegeven over (relatieve) validiteit en reproduceerbaarheid, die een indruk geven van de kwaliteit van de gebruikte methode.

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 het visgebruik met een de voedselfrequentie-vragenlijst na een half jaar en een jaar bepaald. De correlatiecoëfficiënt lag bij mannen na een half jaar op 0,49 en na een jaar op 0,45 en bij vrouwen na een half jaar op 0,61 en na een jaar op 0,63.[27] In de Nurses' Health Study bedroeg de correlatiecoëfficiënt van de voedselfrequentievragenlijst na één jaar voor visgebruik 0,46.[28]

Naast reproduceerbaarheid is ook de validiteit van een voedselfrequentie-vragenlijst van belang. In de Britse tak van het EPIC-onderzoek was het gemiddelde geschatte gebruik van vis m.b.v. een 16-daagse gewogen voedingsopschrijfmethode 31 g/d, volgens een 7-daagse opschrijfmethode 25 g/d, volgens de Oxford FFQ 35 g/d, volgens de Cambridge FFQ 27 g/d, en volgens een 24-uurs-navraagmethode 36 g/d.[29] Er zijn geen gegevens om de ordening van personen voor vis te kunnen beoordelen. 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) 0,32 bij mannen en 0,37 bij vrouwen. Dit was ten opzichte van andere voedingsmiddelen aan de lage kant. Deze lage correlaties kunnen mede een gevolg zijn van een relatief grote groep van personen die geen vis gebruiken. De FFQ resulteerde in hogere waarden voor visconsumptie dan de 24-uurs-navraagmethode.

In de Nurses' Health Study[28] en Health Professionals' Study[30] is de voedsel-frequentievragenlijst vergeleken met een voedingsopschrijfmethode die gedurende respectievelijk twee en drie keer een week is uitgevoerd. De correlatie tussen de FFQ en de voedingsopschrijfmethode was 0,34 in de Nurses' Health Study.[28] Voor de

Health Professionals was de correlatie tussen de FFQ en de voedingsopschrijfmethode 0,39 voor 'dark meat fish' en 0,35 voor andere vis.[30]

Vaak is er weinig informatie beschikbaar over de soort gegeten vis of over hoe de vis bereid was. De vettere vissoorten bevatten meer van de visvetzuren EPA en DHA dan magere vissoorten. Gefrituurde vis is vaak magere vis. Rauwe haring bevat relatief veel zout en schaal- en schelpdieren bevatten relatief veel cholesterol. Schadelijke stoffen zoals methylkwik en dioxine zitten meer in vette dan in magere vissoorten. Deze aspecten kunnen sterk met elkaar verweven zijn, wat de interpretatie van het onderzoek naar visconsumptie bemoeilijkt.

3.2 Fatale coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van visconsumptie met het risico op sterfte aan coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 recente meta-analyses met 17 cohortstudies
Heterogeniteit	Nee
Sterkte van het verband	RR=0,84 (0,75-0,95) voor visconsumptie 1x/w t.o.v. <1x/m
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese en Aziatische cohorten

Conclusie: Visconsumptie van minimaal 1x per week ten opzichte van minder dan eens per maand hangt samen met een ongeveer 15% lager risico op overlijden aan coronaire hartziekten.
Bewijskracht: groot.

Toelichting

De commissie is bekend met zes meta-analyses naar het verband tussen de consumptie van vis en het optreden van fatale coronaire hartziekten.[1,2,31-34] De meest recente meta-analyse is die van Zheng e.a.[2] uit 2012. Deze meta-analyse bevatte grotendeels dezelfde studies als de meta-analyse van He e.a. (2004)[1] met daarbij de nieuwere cohortonderzoeken vanaf 2004 tot september 2010. De commissie baseert zich daarom op deze meest complete meta-analyse en laat de oudere buiten beschouwing. Over het geheel genomen zijn de resultaten van de twee meta-analyses overigens in dezelfde orde van grootte (tabel 8). Eén keer per week vis eten hing samen met een ~15% lager risico op sterfte aan coronaire hartziekten. Echter, terwijl bij de meta-analyse van He e.a. nog sprake was van een sterkere inverse associatie bij meer visconsumptie, werd dit niet bevestigd door de update van Zheng e.a., waar het grootste risicoverschil ten opzichte van de referentiegroep lag bij een visconsumptie van één keer per week. De auteurs presenteren ook een dosis-responsrelatie per 15g vis per dag (RR: 0,94; 95% bi: 0,90-0,98). Echter, op basis van een 'restricted cubic spline' analyse werden aanwijzingen gevonden voor een niet-lineair verband. De commissie baseert zich daarom op de verbanden binnen de verschillende categorieën van visconsumptie.

Mozaffarian e.a. rapporteerden in 2006[33] in een systematische review op basis van cohortonderzoek en RCT's ook al dat het verband tussen visconsumptie en het

risico op coronaire hartziekten niet lineair was. Zij concludeerden dat één tot twee porties vis per week (ongeveer 250 mg visvetzuren) het risico op sterfte aan coronaire hartziekten relatief het meest zou verlagen, terwijl meer niet veel beter was. Die conclusie komt overeen met die van de meta-analyse van Zheng.[2]

Zeer recent zijn resultaten verschenen van het verband tussen visconsumptie en fatale coronaire hartziekten in de EPIC studie met ruim 500 duizend deelnemers en 2.215 cases. De auteurs concluderen dat er geen verband is tussen visconsumptie en sterfte aan coronaire hartziekten. Er zijn calibratietechnieken toegepast om centrum-specifieke bias en “regression-dilution” bias te corrigeren. In geen van de gecalibreerde effectschatters waren significante verbanden te zien (op basis van 99% betrouw-baarheidsintervallen). De commissie constateert dat de gepresenteerde consumptiecijfers voor vis in Nederland (gemiddelde van ~5 g/d) een stuk lager zijn dan in andere EPIC publicaties.[35] Verder zijn de visinnames over de quintielen van mannen en vrouwen identiek, wat niet waarschijnlijk is. Ook is het niet helder wat de calibratie heeft opgeleverd in relatie tot de innamecijfers over de quintielen. Voor de Nederlandse situatie zijn de onderste drie quintielen het meest van belang. Bij vrouwen zijn de relatieve risico’s van het eerste en tweede quintiel van visinname hoger dan in quintiel 3, wat de referentiecategorie is, maar er is geen sprake van statistische significantie. Bij mannen is geen trend te zien. De betrouwbaarheidsintervallen zijn erg breed, (o.a.) door de gekozen p-waarde van 0,01. De gevolgde aanpak van deze analyses sluit niet goed aan bij het eerdere onderzoek op dit onderwerp, op basis waarvan bleek dat het met name belangrijk is om goed in kaart te brengen wat er gebeurt in het lage domein van inname (1x per week vs. bijna nooit vis) omdat juist daar de meeste gezondheidswinst te verwachten is.

In een recente Chinese cohortstudie werd geen verband gevonden van visconsumptie met sterfte aan coronaire hartziekten. Deze studie is lastig te vergelijken met de Nederlandse situatie, omdat de visconsumptie in de Chinese referentiegroep veel hoger ligt dan in Nederland en Noord-Amerika. Hierdoor is een verband in het lage domein moeilijk aan te tonen, omdat vrijwel de hele bevolking hogere innames heeft.

De grootste gezondheidswinst in relatie tot sterfte aan coronaire hartziekten is gevonden voor mensen die minimaal één keer per week vis eten ten opzichte van mensen die (bijna) nooit vis eten. De commissie baseert zich voor haar conclusie op de meta-analyse van Zheng en concludeert dat de consumptie van vis van één keer per week ten opzichte van minder dan eens per maand samenhangt met een ongeveer 15% lager risico op sterfte aan coronaire hartziekten. De bewijskracht hiervoor is groot.

Tabel 8 Cohortonderzoek naar het verband tussen visconsumptie en het risico op sterfte aan coronaire hartziekten.

	Eindpunt	Blootstelling (gem of range)	Aantal cohorten	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Meta-analyse								
Zheng, 2012[2]	Sterfte CHZ	<3/m	17	6-30	315.812	4472	1 (ref)	-
		1/w					0,84	0,75-0,95
		2-4/w					0,79[a]	0,67-0,92
		>5/w					0,83	0,68-1,01
		Toename 15 g/d					0,94	0,90-0,98
Gepoolde analyse								
Engeset, 2014[36]	Sterfte CHZ	Mannen (g/d):	10 landen, 23 centra		143.183	2.215		
		Q1: 1,9					0,99	0,75-1,30
		Q2: 10,8					0,98	0,74-1,30
		Q3: 21,1					1 (ref)	-
		Q4: 34,2					1,08	0,82-1,43
		Q5: 76,2					1,09	0,83-1,44
	Sterfte CHZ	Vrouwen (g/d):			337.352	1.050	1,20	0,79-1,81
		Q1: 1,9					1,16	0,77-1,75
		Q2: 10,8					1 (ref)	-
		Q3: 21,1					1,18	0,78-1,77
		Q4: 34,2					1,08	0,71-1,62
		Q5: 76,2						
Recente cohortstudie								
Takata, 2013[37], Shanghai Women's Health Study en Shanghai Men's Health Study	Sterfte CHZ	Q1: 11,1 g/d vis		11,2	134.296	476	1 (ref)	-
		Q2: ng					0,96	0,74-1,23
		Q3: 39,6					0,88	0,66-1,17
		Q4: ng					0,72	0,52-1,00
		Q5:121,9					1,02	0,74-1,41

Afkortingen: Bi: betrouwbaarheidsinterval; CHZ: coronaire hartziekten, MI: myocardinfarct; RR: relatief risico.
[a] Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit.

3.3 Niet-fatale coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van visconsumptie met het risico op niet-fatale coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse met 5 cohortstudies, 3 recentere cohortstudies
Heterogeniteit	Nee
Sterkte van het verband	RR=0,79 (0,64-0,99) voor 5 porties/week t.o.v. <1/maand.
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese en Aziatische cohorten

Conclusie: Visconsumptie van minimaal 5x per week ten opzichte van minder dan eens per maand hangt samen met een ongeveer 20% lager risico op niet-fatale coronaire hartziekten.
Bewijskracht: groot.

Toelichting

De commissie is bekend met één meta-analyse en drie recentere cohortstudies. In de meta-analyse van He e.a. uit 2004[1] is op basis van vijf Amerikaanse cohortstudies vanaf 5 porties vis per week een statistisch significant invers verband te zien met niet-fatale hartziekten (tabel 9). Recentere meta-analyses voor niet-fatale coronaire hartziekten zijn de commissie niet bekend.

De recente cohortstudies ondersteunen de bevindingen uit de meta-analyse. In twee cohorten lag de visconsumptie ruim onder de vijf porties per week.
Een cohortonderzoek van ruim 20.000 Nederlanders (MORGEN studie) liet geen verband zien van visconsumptie met het risico op een niet-fataal hartinfarct.[38] In een recente Duitse studie werd een bijna significante trend (p=0,07) gevonden voor een invers verband met een niet-fataal myocardinfarct, maar de risicoschatters per quintiel waren niet significant verschillend van het laagste quintiel.[39] Bij Japanse mannen en vrouwen hing het hoogste quintiel (180 g/d t.o.v. 23 g/d) van visconsumptie statistisch significant samen met een lager risico op niet-fatale coronaire hartziekten met een relatief risico van 0,43 (95% bi: 0,23-0,81). In deze Japanse studie lag de visconsumptie in de laagste categorie van inname (23 gram per dag) al op het niveau van de hoogste Nederlandse inname.[40]

De commissie concludeert dat een visconsumptie van minimaal 5x per week ten opzichte van minder dan eens per maand samenhangt met een ongeveer 20% lager risico op niet-fatale coronaire hartziekten. De bewijskracht hiervoor is groot.

Tabel 9 Cohortonderzoek naar het verband tussen visconsumptie en het risico op niet-fatale coronaire hartziekten.

	Blootstelling	Aantal onder-zoeken, eindpunt	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Meta-analyse							
He, 2004[1]	<1/m	5,	6-16	167.355	N.g.	1 (ref)	-
	1-3/m	Niet-fatale CHZ				0,88	0,70-1,10
	1/w					0,95	0,75-1,22
	2-4/w					0,86	0,67-1,09
	>5/w					0,79	0,64-0,99
Recente cohortstudies							
Kühn, 2013, EPIC	<7,5 g/d	Niet-fataal MI	8,1	48.315	488	1 (ref)	-
Duitsland[39]	7,5-14,5 g/d					0,91	0,69-1,21
	14,5-21,5 g/d					0,87	0,66-1,16
	21,5-31,1 g/d					0,80	0,60-1,06
	>31,1 g/d					0,78	0,59-1,03
De Goede,	<3,3 g/d	Niet-fataal MI	11,3	21.342	252	1 (ref)	-
2010[38], MORGEN	3,3-7,3 g/d					0,96	0,67-1,39
studie, Nederland	7,4-14,0 g/d					1,07	1,07-1,54
	>14 g/d					1,01	0,71-1,45

	Blootstelling	Aantal onder-zoeken, eindpunt	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Iso, 2006,[40]	23 g/d	Niet-fatale CHZ	10	41.578	196	1 (ref)	-
Japan, Japan	51 g/d					0,77	0,51-1,16
Public Health	78 g/d					0,79	0,50-1,24
Center-Based	114 g/d					0,70	0,42-1,18
(JPHC) Study	180 g/d					0,43	0,23-0,81
Cohort I							

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; CHZ: coronaire hartziekten; MI: myocardinfarct; N.g.: niet gegeven; RR: relatief risico.

3.4 Beroerte

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van visconsumptie met het risico op beroerte.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 meta-analyses (met 15 tot 21 cohortstudies)
Heterogeniteit	Nee
Sterkte verband	RR: 0,86 (0,80-0,93) voor visconsumptie 1x/w t.o.v. <1x/m; RR: 0,91 (0,85-0,98) voor 2-4x/w.
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese en Aziatische populaties

Conclusie: Een visconsumptie van minimaal 1x per week ten opzichte van minder dan eens per maand hangt samen met een 10% lager risico op beroerte. Bewijskracht: groot.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van vijf meta-analyses naar de relatie tussen vis en het risico op beroerte (tabel 10).[41-45] Eén meta-analyse betrekt naast vijf cohortstudies ook een case-controleonderzoek en deze wordt daarom buiten beschouwing gelaten.[45] In 2004 bleek op basis van een meta-analyse van He e.a. van acht cohortonderzoeken dat het eten van vis tenminste één keer per week ten opzichte van minder dan eens per maand significant samenhing met een 13% (95% bi: 2-23%) lager risico op beroerte.[41] Dit verband leek vooral beïnvloed te worden door het verband van vis met ischemische beroerte, hoewel er slechts drie cohortonderzoeken waren die informatie hadden over het soort beroerte (hersenbloedingen versus herseninfarcten en “transient ischemic attacks” (TIAs).

In 2011-2012 zijn kort na elkaar drie meta-analyses verschenen over vis en beroerte met meer cohorten dan in 2004. De overlap van studies tussen de meta-analyses is groot, maar omdat de analyses alledrie anders zijn aangepakt, kiest de commissie ervoor om ze alle drie te bespreken. De meta-analyse van Xun e.a. betreft t.o.v. de meta-analyse van He e.a. een verdubbeling van het aantal mensen en cases. Het beeld voor de consumptie van één keer vis per week in relatie tot het optreden van beroerte (RR: 0,86; 95% bi: 0,80-0,93) bleek gelijk aan dat van He 2004 met een relatief risico van 0,87 (95% bi: 0,77-0,98). Voor hogere innames waren de verbanden

die Xun e.a. rapporteerden minder sterk invers dan die van He e.a. Daarnaast vonden Xun e.a. sterkere inverse verbanden voor de Noord-Amerikaanse cohorten ten opzichte van de Europese.[42] Ondanks dat er geen significante interactie werd gevonden voor geslacht en de betrouwbaarheidsintervallen grotendeels overlapten tussen mannen en vrouwen, was het verband duidelijker aanwezig bij vrouwen, en niet (significant) bij mannen.

In de dosisrespons meta-analyse van Larsson e.a. (2011)[44] werd gerapporteerd dat een toename van drie porties vis per week significant samenhing met een 6% lager risico op een beroerte (RR:0,94; 95% bi: 0,89-0,99), zonder dat daarbij het soort beroerte van belang leek. Het is echter de vraag of een eventuele relatie van visconsumptie met beroerte lineair is.

De meta-analyse van Chowdhury e.a.,[43] op basis van 21 cohortonderzoeken, laat zien dat 2-4 porties vis per week ten opzichte van 1 portie per week of minder, significant samenhangt met een 6% lager risico op beroerte. Omdat in deze meta-analyse de referentiegroep één keer per week of minder is, is er geen informatie over het verband van één vismaaltijd per week ten opzichte van minder dan één keer per maand conform He en Xun. Het relatieve risico uit de hoog-laag analyse is 0,88 (95% bi: 0,84-0,93). Over het geheel genomen zijn de grootte van de verbanden bij Chowdhury iets kleiner dan in de meta-analyse van Xun e.a.

Net als bij sterfte aan coronaire hartziekten, lijkt het verband tussen visconsumptie en beroerte niet lineair te zijn. Een keer per week is mogelijk gunstig, terwijl meer vis het verband niet sterker maakt. Het is nog onduidelijk of er een wezenlijk verschil is in de verbanden van vis met respectievelijk hersenbloedingen en herseninfarcten. Het aantal studies dat hierover uitspraak kan doen is nog relatief beperkt. De commissie constateert dat op basis van de meta-analyse met gegevens over het lage domein van inname (1x/wk vs. minder)[42] de consumptie van vis van één keer per week ten opzichte van minder dan één keer per maand samenhangt met een ongeveer 15% lager risico op beroerte. De andere twee meta-analyses laten over het geheel genomen een minder sterke associatie zien: een ongeveer 10% lager risico voor het consumeren van minimaal één keer per week vis ten opzichte van minder dan eens per maand. De commissie schat daarom het verband conservatief in en concludeert dat visconsumptie van minimaal één keer per week ten opzichte van minder dan één keer per maand samenhangt met een 10% lager risico op beroerte. De bewijskracht hiervoor is groot.

Tabel 10 Cohortonderzoek naar het verband tussen het gebruik van vis en het risico op beroerte.

	Blootstelling	Aantal onder-zoeken	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Meta-analyses							
Larsson, 2011[44]	Toename van 3 porties/w	15		383.838	9.360	0,94	0,89-0,99
Xun, 2012[42]	<1/m	16	8.5-28	402.127	10.568	1 (ref)	-
	1-3/m					0,97	0,87-1,08
	1/w					0,86	0,80-0,93
	2-4/w					0,91	0,85-0,98
	≥5w					0,87	0,79-0,96
Chowdhury, 2012[43]	Hoog/laag	21	15,1	675.048	25.320	0,88	0,84-0,93
	2-4 t.o.v. ≤1/w	18		650.210	24.612	0,94	0,90-0,98
	>5 t.o.v. ≤1/w	8		394.958	16.890	0,88	0,81-0,96
	Toename 2 porties/w	18		669.727	24.791	0,96[a]	0,93-0,99
	T3 vs. T1	11		366.787	11.349	0,91	0,86-0,97

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; RR: relatief risico.
[a] Er waren aanwijzingen voor matige statistische heterogeniteit.

3.5 Hartfalen

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van visconsumptie met het risico op hartfalen.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 meta-analyses met 5 cohortstudies
Heterogeniteit	Ja, deze lijkt toegeschreven te kunnen worden aan de bereidingswijze van de vis.
Sterkte verband	Varieert van 0,85 (0,73-0,99) tot 1,00 (0,81-1,24) voor de hoogste t.o.v. de laagste categorieën van visinname
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese cohorten

Conclusie: Het verband tussen visconsumptie en het risico op hartfalen is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is bekend met drie meta-analyses uit 2012 en 2013 naar het verband tussen visconsumptie en hartfalen. De meta-analyses gebruiken grotendeels dezelfde data en betreffen 145.000 tot 170.000 deelnemers en 10 jaar follow-up (tabel 11). In de meta-analyse van Hou e.a.[46] op basis van vijf studies werd geen verband (hoog-laag analyse) gevonden tussen visconsumptie en hartfalen, maar er was veel heterogeniteit tussen de studies. De twee studies binnen deze meta-analyse die specifiek naar de bereidingswijze van de vis hadden gekeken[47,48] lieten beide zien dat het risico op

hartfalen significant hoger was bij de mensen die meer gefrituurde* vis aten, terwijl het risico bij deze twee cohortstudies lager was voor niet-gefrituurde vis. De drie andere studies binnen de meta-analyse van Hou, die dit onderscheid in bereidingswijze niet konden maken, rapporteerden risicoschattingen rond de 1. Hoewel ervoor was gecorrigeerd, hadden de mensen die veel gefrituurde vis aten, in het geheel genomen een ongezonder voedingspatroon.

In de meta-analyse van Djoussé e.a.[49] hing een hogere visconsumptie (hoog-laag analyse) samen met een 15% lager risico op hartfalen. In deze meta-analyse was geen sprake van statistisch significante heterogeniteit. Wat betreft de twee studies met aparte risicoschattingen voor gefrituurde en niet-gefrituurde vis, lijkt Djoussé gefrituurde vis buiten beschouwing te laten, maar dit wordt niet specifiek vermeld. Het lijkt erop dat door de selectie op bereidingswijze de totale risicoschatter van Djoussé gunstiger uitvalt dan die van Hou e.a.. Als de resultaten continu werden geanalyseerd was het risico 5% lager per toename van 15 gram niet-gefrituurde vis. Li e.a.[50] komen tot vergelijkbare conclusies.[50] Hoewel niet is vermeld hoe er is omgegaan met de gefrituurde vis in deze laatste meta-analyse, lijken de resultaten zo sterk op die van Djoussé, dat het ook hier lijkt te gaan om een analyse waar de resultaten voor gefrituurde vis (van twee cohorten) niet zijn meegenomen.

In een groot recent cohortonderzoek van Amerikaanse mannen[51] werd gevonden dat een vismaaltijd eens per maand of vaker samenhing met een 30% lager risico op hartfalen ten opzichte van minder dan eens per maand. Er was geen dosisresponsrelatie. In dit onderzoek werd geen onderscheid gemaakt in bereidingswijze. Deze resultaten zijn sterker dan het beeld dat naar voren komt op basis van de meta-analyses.

Het aantal cohortonderzoeken over het verband van vis met het risico op hartfalen is nog relatief gering en er is nog onduidelijkheid over de rol van de bereidingswijze van vis in dit geheel. De commissie concludeert daarom dat het verband tussen visconsumptie en het risico op hartfalen niet eenduidig is.

Tabel 11 Cohortonderzoek naar het verband tussen het gebruik van vis en het risico op hartfalen.

	Blootstelling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Meta-analyses							
Hou, 2012[46]	Vis, hoog t.o.v. laag	5 (7)	9-13,3	144.917	5273	1,00[a]	0,81-1,24
	Gebakken vis, hoog t.o.v. laag	2	10-12	89.231	2813	1,40	1,22-1,61
	Dose-respons: per portie gefrituurde vis	2	10-12	89.231	2813	1,37	1,20-1,56

* In de betreffende cohortstudies wordt gesproken over 'fried' fish.

	Blootstelling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Djoussé, 2012[49]	Vis, hoog t.o.v. laag	5	7-10	170.131	4730	0,85	0,73-0,99
	Per 15 g/d					0,95	0,93-0,98
Li, 2013[50]	Vis	5	9,7	170.231	4750		
	Nooit vis					1 (ref)	-
	1-3x/mnd					0,99	0,91-1,08
	1x/wk					0,91	0,84-0,99
	2-4x/wk					0,87	0,81-0,95
	≥5x/wk					0,86	0,84-0,99
	Per 20 g/d					0,94	0,90-0,97
Recente cohortstudies							
Wilk, 2012, [51] VS, Physicians' Health Study	<1/m		13	18.968	695	1 (ref)	-
	1-3/m					0,70	0,52-0,94
	1/w					0,73	0,55-0,97
	≥2/w					0,72	0,54-0,96

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; RR: relatief risico.
[a] Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit.

3.6 Diabetes mellitus type 2

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van visconsumptie met het risico op diabetes mellitus type 2 in westerse landen.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	5 meta-analyses met 5-8 cohortstudies
Heterogeniteit	Ja, bron onbekend.
Sterkte van het verband	RR= 1,09 (0,94-1,27) tot 1,38 (1,13-1,70) voor een hoge t.o.v. een lage visconsumptie
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese cohorten

Conclusie: Het verband tussen visconsumptie en het risico op diabetes mellitus type 2 in westerse landen is niet eenduidig.

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van visconsumptie met het risico op diabetes mellitus type 2 in Aziatische landen.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	5 meta-analyses met 2 of 3 cohortstudies
Heterogeniteit	Nee (niet in 4 meta-analyses, niet gerapporteerd in de 5e)
Sterkte van het verband	RR= 0,98 (0,97-1,00) voor 1x vis per week, t.o.v. geen vis
Onderzochte populaties	Aziatische cohorten

Conclusie: In Aziatische landen, hangt een hogere visconsumptie samen met een lager risico op diabetes mellitus type 2.
Bewijskracht: gering.

Toelichting

In 2012-2014 zijn zeven meta-analyses [52-58] en een systematische review[59] verschenen over het verband tussen visconsumptie (vis+zeevoedsel) en diabetes mellitus type 2 (tabel 12). Het systematische review levert ten opzichte van de meta-analyses geen aanvullende studies op. Wallin e.a.[54] vinden in hun meta-analyse bescheiden verbanden, waaronder een statistisch significant positief verband binnen Amerikaanse cohorten, maar concluderen dat meer onderzoek nodig is vanwege de grote mate van heterogeniteit tussen de studies, ook na stratificatie op werelddeel.

De meta-analyse van Zheng e.a.[52] laat een significant invers verband zien voor visconsumptie met diabetes voor Aziatische populaties (2 cohorten; 4 strata), maar een positief significant verband voor westerse populaties (5 cohorten; 7 strata). Ook hier was sprake van aanzienlijke statistische heterogeniteit tussen de studies, voor zowel Aziatische als westerse landen.

Ook Wu e.a.[56] vinden, uitgedrukt per toename van 100 gram vis per dag een invers verband voor de Aziatische landen, en een significant positief verband bij de Europese en Noord-Amerikaanse cohorten. Heterogeniteit is aanwezig bij de westerse cohorten, maar niet bij de Aziatische cohorten. Een analyse uitgedrukt in stappen van 100 gram vis per dag is opmerkelijk omdat dit contrast in de meeste westerse populaties niet in werkelijkheid aanwezig is. Het gevolg is dat de resultaten minder betrouwbaar zijn.

Xun e.a.[53] concluderen dat er in westerse landen geen verband is tussen visconsumptie en diabetes, terwijl voor Aziatische landen een invers verband wordt gevonden. Heterogeniteit is onderzocht in deze meta-analyse, maar er is niet gerapporteerd of er heterogeniteit aanwezig was in de subgroepanalyses (naar bijv. o.a. werelddeel).

Zhou e.a.[55] maken geen onderscheid tussen werelddelen, en bovendien missen ze ten opzichte van de andere meta-analyses een aantal publicaties. Daarom laat de commissie deze meta-analyse buiten beschouwing.

In de meta-analyse van Zhang e.a.[58] zijn ook de resultaten uit de EPIC-InterAct Study opgenomen.[60] Dit is een groot Europees case-cohortonderzoek met 778 incidente cases van diabetes mellitus type 2 uit acht Europese landen. Deze meta-analyse geeft in hoofdlijnen hetzelfde beeld als de andere meta-analyses. Echter, de resultaten van de EPIC-InterAct Study bevatten een subgroep van het EPIC-Norfolk cohort, waarvan ook separate resultaten zijn opgenomen in de meta-analyse.[61] Dit is niet correct. Ten opzichte van de andere meta-analyses bevat de analyse van Zhang specifieke analyses naar vis (in plaats van zeevoedsel), vette vis (n=4) en magere vis (n=4), maar in al deze subgroepen doet het EPIC-Norfolk cohort twee keer mee. Vette vis was invers geassocieerd met diabetes mellitus type 2 en magere vis niet. Bij de analyse naar vette vis was geen sprake van heterogeniteit; bij de magere vis wel.

De meest recente meta-analyse uit 2014 van Muley[57] e.a. is wat betreft vette vis gebaseerd op dezelfde vier cohorten als de analyse van Zhang e.a.[58] (dus inclusief de dubbele bijdrage van het EPIC-Norfolk cohort) en de resultaten zijn dan ook vergelijkbaar met een relatief risico van 0,89 (95% bi 0,82-0,96). De auteurs drukken hun resultaten uit als het verband voor een zeven keer zo hoge inname van vette vis in relatie tot het risico op diabetes. De auteurs geven aan dat dit contrast het aanwezige contrast was in de geïncludeerde cohorten. Het gaat dus in feite om een hoog-laag analyse. Er was geen sprake van heterogeniteit, met een I^2 van 0. Muley e.a. geven ook resultaten voor magere vis (RR: 1,03; 95% bi (0,90-1,16; I^2=0), echter informatie over de geïncludeerde studies en aantallen deelnemers en cases ontbreekt. Waarschijnlijk zijn ook dit weer dezelfde studies als in de meta-analyse van Zhang e.a.[58]

In een recent Noors cohortonderzoek van Rylander[62] met bijna 34.000 vrouwen van gemiddeld 48 jaar op baseline rapporteerden 479 vrouwen na 6-7 jaar diabetes te hebben gekregen. De inname van vis in dit cohort was erg hoog met een mediane inname van 83 g/d. Ongeveer 40% hiervan bestond uit bewerkte vis (o.a. gefrituurd). Deze categorie is daarom apart beoordeeld. Er was sprake van een inverse dosisresponsrelatie tussen het eten van magere (onbewerkte) vis en het risico op diabetes. Vanaf 75 g/d was het inverse verband significant met een relatief risico van 0,71 (95% bi 0,51-0,98) voor 75 g/d en 0,67 (95% bi 0,46-0,98) voor 100 g/d ten opzichte van 0 g/d. Er was geen verband tussen vette vis of bewerkte vis en diabetes.

De meta-analyses bevatten grotendeels dezelfde cohorten en zijn grotendeels consistent: ze vinden een lager risico in de drie Aziatische cohorten en een hoger risico of geen verband in de meeste Europese en Amerikaanse cohorten bij een hogere visconsumptie. In Aziatische landen, resulteerde een toename van één vismaaltijd per week in een relatief risico van 0,98 (95% bi: 0,97-1,00).[54] Op basis van dezelfde drie cohortstudies, was dit 0,89 (0,81-0,98) uitgedrukt per 100 g/d (ongeveer een portie per dag).[56] Een stap van 100 g/d is aan de ruime kant, echter de resultaten zijn in lijn met de schatters uit drie andere hoog-laag meta-analyses (o.b.v. 1 cohort minder).

De commissie concludeert dat door de grote mate van heterogeniteit tussen studies een overkoepelende uitspraak over de grootte en sterkte van het verband tussen vis en diabetes mellitus type 2 niet mogelijk is. De resultaten binnen westerse landen zijn niet eenduidig. In Aziatische landen, hing een hogere visconsumptie samen met een lager risico op diabetes mellitus type 2. Omdat het aantal cohorten beperkt is, is de bewijskracht gering. Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te kunnen doen over specifiek vette en magere vis.

Tabel 12 Cohortonderzoek naar de relatie tussen visconsumptie en het risico op diabetes mellitus type 2.

	Blootstelling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N totaal	N cases	RR	95% bi	Werelddeel
Meta-analyses								
Wallin, 2012[54]	Vis, per portie per week	4(6)	15-19	242.764	12.470	1,05[a]	1,02-1,09	Verenigde Staten
		3 (3)	12-28	30.215	1.546	1,03[a]	0,96-1,11	Europa
		3 (5)	6-11	212.012	7.157	0,98	0,97-1,00	Azië

	Blootstelling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N totaal	N cases	RR	95% bi	Werelddeel
Zheng, 2012[52]	Vis, hoogste t.o.v. laagste inname	7 (11)	4,1-18	429.912	18.047	1,07[a]	0,91-1,25	
		5 (7)	10,2-18	261.076	13.142	1,20[a]	1,01-1,44	Westerse landen
		2 (4)	4,1-8,9	168.836	4.905	0,89	0,81-0,98	Azië
Wu, 2012[56]	Vis, per 100 g/d	9 (13)	4-16,7	48.1489	20830	1,12[a]	0,94-1,34	
		6 (8)	9.6-16,7	269.180	13.673	1,38[a]	1,13-1,70	Westerse landen
		3 (5)	4-8,9	212.012	7.157	0,89	0,81-0,98	Azië
Xun, 2012[53]	Vis <1/m	9 (12)	4-23	438.214	18.711	1 (ref) [a]	-	
	1-3x/m					0,97	0,90-1,04	
	1/w					0,99	0,89-1,10	
	2-4/w					1,00	0,85-1,18	
	≥5/w					0,99	0,85-1,16	
	Vis <1/m	7 (9)	9.6-23	265.380	13.525	1 (ref) [b]	-	Westerse landen
	1-3x/m					0,99	0,92-1,06	
	1/w					1,07	1,00-1,15	
	2-4/w					1,13	0,98-1,29	
	≥5/w					1,09	0,94-1,27	
	Vis <1/m	2 (3)	4,1-8,9	168.927	4.905	1 (ref) [b]	-	Azië
	1-3x/m					0,81	0,57-1,15	
	1/w					0,76	0,64-0,92	
	2-4/w					0,71	0,60-0,84	
	≥5/w					0,79	0,66-0,96	
Zhang, 2013[58]	Vis/zeevoedsel, hoog-laag analyse	10(10)	4,1-18,5	445.955	N.g.	1,04[a]	0, 90-1,20	
		8 (8)	7,5-18,5	381.182	N.g.	1,10[a]	P=0,22	Westerse landen
		2 (2)	4,1-10	64.299	N.g.	0,87	P=0,006	Azië
	Vis, hoog-laag analyse	7 (7)	4,1-18,5	N.g.	N.g.	1,01[ac]	0,90-1,12	
	Vette vis, hoog-laag	4 (4)	6,9-12	N.g.	N.g.	0,89[c]	0,82-0,96	
	Magere vis, hoog-laag	4 (4)	6,9-12	103.949	N.g.	1,02[ac]	0,93-1,12	
Muley, 2014[57]	Vette vis, hoog vs. laag	4 (5)	N.g.	N.g.	N.g.	0,89	0,80-0,99	
	Magere vis, hoog vs. laag	3 (4)	N.g.	N.g.	N.g.	1,03	0,90-1,16	

	Blootstelling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N totaal	N cases	RR	95% bi	Werelddeel
Recente cohortstudies								
Rylander, 2014, [62] Norwegian Women and Cancer Study	Totale vis, 225 vs 0 g/d	-	6-7	33.740	479	0,66	0,36-1,21	
	Bewerkte vis, 100 vs 0 g/d					0,86	0,54-1,38	
	Onbewerkte magere vis, 100 vs 0 g/d					0,67	0,46-0,98	
	Onbewerkte vette vis, 50 vs 0 g/d					1,10	0,81-1,50	

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; n.g.: niet gegeven; RR: relatief risico.

[a] Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit tussen de onderzoeken.

[b] Geen info beschikbaar over heterogeniteit.

[c] Er is sprake van overlap tussen Patel 2009[61] en Patel 2012.[60]

3.7 Borstkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van visconsumptie met het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse (met 11 cohortstudies), 1 recent cohort
Heterogeniteit	Ja, oorzaak onverklaard
Sterkte verband	RR: 1,03 (0,93-1,14) en 0,98 (95% bi: 0,88-1,10)
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese, en Aziatische cohorten

Conclusie: Een verband tussen visconsumptie en het risico op borstkanker is onwaarschijnlijk.

Toelichting

Het WCRF concludeerde in 2007 dat het bewijs te beperkt is om een conclusie te trekken over het verband van visconsumptie en borstkanker.[63] In de WCRF update van 2008 op basis van in totaal negen cohort- en geneste case-controleonderzoeken wordt een vergelijkbare conclusie getrokken voor premenopausale (4 studies), postmenopausale (3 studies) en onbekende menopausale status (8 studies).[64] De studies werden niet gecombineerd tot één effectschatter.

In de meta-analyse van Zheng e.a. (2013)[65] zijn op basis van 14 strata uit 11 cohortstudies geen aanwijzingen gevonden dat visconsumptie gerelateerd is aan het risico op borstkanker (tabel 13). Er was sprake van aanzienlijke statistische heterogeniteit (I^2=54%, p=0,009), maar een duidelijke bron van heterogeniteit werd niet gevonden. Bij alle subgroepanalyses (geografisch gebied, studieduur, menopausale

status, wel of geen adjustering voor BMI, totale energie of opleiding, studiekwaliteit en gebruikte risicomaat) was geen sprake van aanwijzingen voor een verband.

In een recente publicatie op basis van de Nurses' Health Study werden geen aanwijzingen voor een verband gevonden tussen visconsumptie in quintielen en het risico op borstkanker, ook niet in subgroepen van menopausale status.

Hoewel er sprake was van heterogeniteit binnen de meta-analyse werd er binnen de vele subgroepanalyses ook geen verband gevonden van visconsumptie met borstkanker. De commissie concludeert daarom dat een verband tussen visconsumptie en borstkanker onwaarschijnlijk is.

Tabel 13 Cohortonderzoek naar de relatie tussen visconsumptie en het risico op borstkanker.

	Blootstelling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Meta-analyse							
Zheng, 2013[65]	Hoog t.o.v. laag	11 (14)	9,4	687.770	13.323	1,03[a]	0,93-1,14
	Per 15 g/d	11 (14)	9,4	687.770	13.323	1,00[a]	0,97-1,03
Recente cohortstudies							
Farvid, 2014[66], Nurses' Health Study II	Q5: 0,50 vs. Q1: 0,07 portie/d		20	88.803	2.830	0,98	0,88-1,10

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; RR: relatief risico.
[a] Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit.

3.8 Darmkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van visconsumptie en het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse (met 25 cohortstudies), 1 recente cohortstudie
Heterogeniteit	Ja, m.b.t. adjustering voor vlees
Sterkte verband	RR voor een hoge t.o.v. een lage visconsumptie
	meta-analyse: 0,90 (0,78-1,04)
	cohort: 0,88 (0,72-1,08) in mannen en 1,02 0,86-1,20 in vrouwen
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese en Aziatische cohorten

Conclusie: Het verband tussen visconsumptie en het risico op darmkanker is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van vijf meta-analyses naar het verband tussen visconsumptie en het risico op colorectaalkanker.[67-71] De meta-analyses vinden over het algemeen inverse, maar geen statistisch significante verbanden tussen het eten van vis en het risico op darmkanker (tabel 14). Het WCRF heeft in 2011 met betrekking tot colorectaalkanker een update[68] gepubliceerd van haar rapport uit 2007[63] met publicaties

tot december 2009. Het WCRF concludeerde op basis van 25 studies dat de relatie van vis met colorectaalkanker niet consistent is, met een 'beperkt (limited) bewijs' dat vis beschermend zou zijn voor het risico op colorectaalkanker.[68] In de dosisresponsanalyse (negen studies) werd alleen voor mannen een niet-significante inverse associatie gevonden. In studies waarin niet werd geadjusteerd voor vleesconsumptie (n=5) was het risico op colorectaalkanker (met name rectaalkanker) significant lager bij een hogere visconsumptie (RR:0,78; 95%bi: 0,62-0,97). Dit verband was afwezig wanneer wel (n=4) voor vleesconsumptie was geadjusteerd (RR: 0,95; 95% bi: 0,74-1,23). Hoewel deze bevinding is gebaseerd op een beperkt aantal studies, wekt dit toch de suggestie dat een eventuele inverse associatie van vis op colorectaalkanker mogelijk verloopt via het verband met vlees. In de meta-analyse van Wu e.a. (2012) waarbij hoge innames werden vergeleken met lage, vonden de onderzoekers een niet significant lager risico (RR: 0,93; bi: 0,86-1,01) voor de incidentie van colorectaalkanker op basis van 22 cohortstudies.[69] De commissie plaatst een kanttekening bij deze analyse omdat sommige cohorten zowel met een schatter voor colon- als voor rectaalkanker werden meegenomen, en op die manier te veel gewicht krijgen.

Yu e.a. (2014) komen op basis van 20 cohortstudies tot een relatief risico van 0,93 dat, i.t.t. Wu e.a., net wél statistisch significant is (95% bi: 0,87-0,99). Ten opzichte van de meta-analyse van Wu e.a. is een groot Amerikaans cohortonderzoek (NIH-AARP) toegevoegd, waardoor het deelnemersaantal met bijna 500.000 en het aantal cases met 7.000 toenamen. Het betreft een hoog-laag analyse, echter de auteurs hebben de resultaten van alle studies eerst gedichotomiseerd en daarna weer gepoold. Er is dus niet gewerkt met de resultaten op basis van de oorspronkelijk gerapporteerde contrasten. Het is onduidelijk hoe deze berekeningen precies zijn uitgevoerd. Ook waren er aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit, die niet verklaard werd.

Net als in het WCRF rapport[68] worden in het NIH-AARP cohort van Daniel e.a.[72] aanwijzingen gevonden voor een invloed van rood vlees op de relatie tussen visconsumptie en colonkanker. Het verband van visconsumptie met colonkanker was afwezig wanneer voor rood vlees werd gecorrigeerd. Binnen de Nurses' Health Study en de Health Professionals Follow-up Study werden in een recent gepubliceerde cohortanalyse geen verbanden gevonden tussen visconsumptie en colorectaalkanker. In deze analyses werd gecorrigeerd voor rood en bewerkt vlees.[73]

In een meta-analyse met alleen Japanse cohortstudies werd geen verband gevonden tussen visconsumptie en darmkanker.[71] Deze bevinding is moeilijk vergelijkbaar met resultaten uit westerse landen, want de visconsumptie in Japan is een van de hoogste ter wereld, hoewel de hoogte van de visconsumptie in deze meta-analyse niet vermeld was.

De commissie is van mening dat de twee meest recente meta-analyses[69,70] beide tekortkomingen hebben en baseert zich daarom op de WCRF-analyse uit 2011 en de de recente grote cohortstudie.[73] De rol van rood vlees bij de relatie tussen visconsumptie en colorectaalkanker is nog onvoldoende duidelijk. De commissie concludeert daarom dat het verband tussen de consumptie van vis en het risico op darmkanker niet eenduidig is.

Tabel 14 Cohortonderzoek naar de relatie tussen visconsumptie en het risico op darmkanker.

	Blootstelling	Eindpunt	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Meta-analyses								
Geelen, 2007[67]	Hoog vs. laag	Colorectaalkanker	14 (16)	N.g.	N.g.	N.g.	0,88	0,78-1,00
	Per toename van 1 portie/w		7	N.g.	N.g.	N.g.	0,96	0,92-1,00
Norat, 2011[68]	Per 100 g/d	Colorectaal-kanker	9	N.g.	N.g.	N.g.	0,88	0,74-1,06
	Hoog vs. laag		25	N.g.	N.g.	N.g.	0,90	0,78-1,04
Wu, 2012[69]	Hoog vs. laag	Colorectaal-kanker	22 (27)	N.g.	N.g.	7.483	0,93	0,86-1,01
Pham, 2013[71]	Hoog vs. laag, alleen Japanse cohorten	Colonkanker	4 (8)	8-17	512.853	2.843	1,05	0,88-1,26
	Hoog vs. laag, alleen Japanse cohorten	Rectumkanker	4 (8)	8-17	512.853	2.843	0,96	0,77-1,21
Yu, 2014[70]	Vis, hoog vs. laag	Colorectaal-kanker	20	4,5-24	1.633.066	14.097	0,93[a]	0,87-0,99
	Per 20g/d						0,99[a]	0,97-1,01
Recent cohortonderzoek								
Song, 2014, Nurses' Health Study, Health Professionals Follow-up Study[73]		Colorectaal-kanker			123.529			
	≥46 vs. <16 g/d	Mannen		24	47.143	987	0,88	0,72-1,08
	≥40 vs. <15 g/d	Vrouwen		26	76.386	1.469	1,02	0,86-1,20

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; n.g.: niet gegeven; RR: relatief risico.

[a] Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit.

3.9 Longkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van visconsumptie en het risico op longkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse (met 3 cohortstudies)
Heterogeniteit	Ja, oorzaak onverklaard
Sterkte verband	0,95 (0,73-1,24)
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese, en Aziatische cohorten

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen visconsumptie en het risico op longkanker.

Toelichting

Het WCRF concludeerde in 2007 dat er onvoldoende bewijs is om een conclusie te trekken over het verband van visconsumptie en longkanker.[63] In een recente meta-analyse met drie cohortstudies[74] werd geen verband gevonden tussen visconsumptie en het risico op longkanker met een relatief risico van 0,95 (95% bi 0,73-1,24). Er was sprake van aanzienlijke statistische heterogeniteit. De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te kunnen doen over het verband tussen visconsumptie en het risico op longkanker (tabel 15).

Tabel 15 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van vis en het risico op longkanker.

	Blootstelling	Aantal cohorten (strata)	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Meta-analyse							
Song, 2014[74]	Hoog t.o.v. laag	3	9-15	976.092	N.g.	0,95[a]	0,73-1,24

[a] Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke statistische heterogeniteit.

3.10 Depressie

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van visconsumptie met het risico op depressie.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	4 cohortstudies
Heterogeniteit	Ja, tussen studies
Sterkte van het verband	0,68 (0,38-1,21) tot 0,97 (0,70-1,33)
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse, Europese cohorten

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen visconsumptie en het risico op depressie.

Toelichting

Er zijn bij de commissie vier cohortonderzoeken bekend naar de relatie tussen de inname van vis en depressie of depressieve symptomen (tabel 16). In een Fins cohort van bijna 30 duizend mannen was visconsumptie niet gerelateerd aan symptomen van depressie of ziekenhuisopname voor depressie na negen jaar.[75] In het Griekse deel van de EPIC studie met 610 personen werd geen verband gevonden tussen visconsumptie en score op de GDS-vragenlijst (Geriatric Depression Scale) na 6-13 jaar.[76] In de Amerikaanse CARDIA studie met jongvolwassenen hing een hogere visconsumptie na drie jaar niet samen met symptomen van depressie. In een Frans cohort met 809 mannen en 1055 vrouwen van wie informatie beschikbaar was o.b.v. een 24-uurs-navraagmethode over tenminste zes dagen, was een hogere visconsumptie geassocieerd met een lagere kans op depressieve symptomen na acht jaar. Voor het totale cohort was dit verband significant (OR: 0,71; 95% bi: 0,52-0,97).[77]

De uitkomstmaten en de ranges van visinname variëren tussen de studies, wat de vergelijkbaarheid lastig maakt. Er werd in geen van de studies gecorrigeerd voor andere voedingsfactoren (afgezien van totale energie), waardoor niet uit te sluiten is dat een gevonden verband wordt 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 visconsumptie en depressie.

Tabel 16 Cohortonderzoek naar de relatie tussen visconsumptie en het risico op depressie.

	Blootstelling	Uitkomstmaat	Follow-up (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
Cohortstudies							
Kyrozis, 2009[76] EPIC-Griekenland	Visconsumptie per SD toename	GDS 15 score	6-13	610	Nvt	-0,08 (β)	-0,30 tot 0,15
Colangelo, 2009[78] CARDIA, VS	Quintielen	Symptomen depressie (afkappunt o.b.v. CESD vragenlijst)	3-8-13	N=3.317 van 18-30 jr	M:17% V: 24%	1 (ref) 1,09 0,99 0,98 0,97	- 0,83-1,43 0,75-1,31 0,74-1,29 0,73-1,28
Astorg, 2008[77] SU-VI-MAX, Frankrijk	Tertielen T1:15 g/d T2:43 g/d T3:88 g/d T1:11 g/d T2:33 g/d T3:72 g/d	Depressieve episode (voorschrijven van medicatie)	8	N=1.864; 30-65 jr	664	M: 1 (ref) 0,63 0,68 V: 1 (ref) 0,75 0,70	 - 0,35-1,14 0,38-1,21 - 0,52-1,09 0,48-1,02

	Blootstelling	Uitkomstmaat	Follow-up (jaren)	N	N cases	RR	95% bi
	Wel t.o.v. geen vette vis					0,50	0,30-0,83
Hakkarainen, 2004[75] ATBC Finland	T1	Opname voor depressie	9	27.111	246	1 (ref)	-
	T2, gem 40 g/d					1,04	0,77-1,42
	T3					0,97	0,70-1,33

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; CESD: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, GDS: Geriatric Depression Scale; Q: quintielen; RR: relatief risico; T: tertielen.

3.11 Dementie en cognitieve achteruitgang

Er zijn vanaf 2009 diverse, maar niet altijd systematische, reviews verschenen waarin het verband tussen gebruik van vis met cognitieve achteruitgang en/of dementie wordt beschreven.[79-82] De commissie bespreekt eerst het onderzoek naar dementie en vervolgens het onderzoek naar cognitieve achteruitgang.

3.11.1 Dementie

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van visconsumptie met het risico op dementie.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	5 cohortstudies
Heterogeniteit	Ja
Sterkte van het verband	RR (95% bi) tussen 0,73 (0,52-1,03) en 0,99 (0,76-1,29)
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese cohorten

Conclusie: Het verband tussen visconsumptie en het risico op dementie is niet eenduidig.

Toelichting

In een recente meta-analyse (online beschikbaar: nov 2014) worden vijf cohortstudies samengenomen in relatie tot het risico op dementie.[83] Voor het eindpunt dementie zijn een publicatie uit 1997[84] evenals een update van hetzelfde ERGO cohort samen meegenomen in de meta-analyse.[85] De commissie is van mening dat de gepoolde schatters van Wu e.a. daardoor niet valide zijn en bespreekt daarom de individuele cohortstudies.

De commissie is bekend met zes cohortstudies,[84-89] waaronder twee binnen het Rotterdamse ERGO onderzoek.[84,85] Uitgaande van de meest recente publicatie per cohort laten vier studies geen statistisch significant verband zien (tabel 17)[85-88] waarvan één studie een bijna statistisch significant invers verband vond voor het risico op dementie of de ziekte van Alzheimer bij een visconsumptie van minstens eens per week ten opzichte van minder.[88] In één studie werd wel een invers verband gevonden voor twee tot drie porties vis per week, maar niet voor vier of meer ten opzichte van

minder dan één per week.[89] De studies lopen uiteen wat betreft de soorten vis die bestudeerd zijn, de categorisatie van vis in de analyse en de resultaten.

De commissie concludeert dat het verband van visconsumptie op het risico op dementie niet eenduidig is.

Tabel 17 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van vis en het risico op dementie.

	Blootstelling	Follow-up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% bi	Leeftjid (jr)
Cohortonderzoeken							
Barberger-Gateau, 2002[88], PAQUID Frankrijk	≥1x /w t.o.v. minder	Max 7	1.674	170	0,73	0,52-1,03	>68
Huang, 2005[87], CHS Cognition Study, VS	Fried fish, fish sandwich	5,4	2.233	378			>65
	<1 m;				1 (ref)	-	
	1x/m-2x/w				1,12	0,87-1,44	
	≥2 w				0,97	0,69-1,35	
	Tonijn en andere vis						
	<1 m;				1 (ref)	-	
	1x/m-2x/w				0,85	0,61-1,19	
	2-4x w				0,83	0,59-1,18	
	≥4 w				0,79	0,53-1,20	
Schaefer, 2006, Framingham, VS [86]	Groter >2/w t.o.v. ≤2/w	9,1	488	99	0,61	0,28-1,33	Mediaan: 76
Barberger-Gateau, 2007; Three Cities, Frankrijk [89]	Vis <1x/w	3,48	8.085	281	1 (ref)		>65
	1x/w				0,81	0,57-1,17	
	2-3x/w				0,68	0,48-0,98	
	≥4x/w				0,81	0,45-1,46	
Devore, 2009, ERGO, Nederland[85]	2,4x vis/w t.o.v. minder	9,6	5.395	465	0,99	0,76-1,29	>55
	Wel/geen vette vis				0,98	0,77-1,24	

Afkortingen: bi: betrouwbaarheidsinterval; MMSE: Mini Mental State Examination; n.g.: niet gegeven; RR: relatief risico.

3.11.2 Cognitieve achteruitgang

Samenvatting bewijsvoering voor het verband van visconsumptie met het risico op cognitieve achteruitgang.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	4 cohortstudies
Heterogeniteit	Ja tussen studies
Sterkte van het verband	Zie tabel 18 vanwege variatie in eindpunten
Onderzochte populaties	Noord-Amerikaanse en Europese cohorten

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen visconsumptie en het risico op cognitieve achteruitgang

Toelichting

Voor het onderzoek op het gebied van cognitieve achteruitgang geldt dat het aantal gebruikte cognitieve testen erg groot is en dat ze sterk verschillen tussen studies, wat de vergelijkbaarheid lastig maakt.[90] Kwantitatieve meta-analyses zijn daardoor niet goed mogelijk. Soms wordt cognitieve functie gemeten met de MMSE test (de "Mini Mental State Examination"), wat een globale maat is voor cognitief functioneren. Idealiter wordt een set aan cognitieve testen gebruikt, die een uitspraak kunnen doen over verschillende domeinen van cognitie (zoals geheugen, taalvaardigheid etc.). In grote cohortstudies zijn uitgebreide metingen van cognitieve functie vaak niet beschikbaar onder andere omdat deze zeer tijdrovend zijn.

Wat betreft cognitieve achteruitgang is de commissie bekend met vijf cohortstudies (tabel 18),[91-95] waaronder twee binnen de Zutphen Elderly Study.[91,94] Uitgaande van de meest recente publicatie per cohort, laten twee van de vier resterende cohortstudies een statistisch significant invers verband zien.[91,95] De Amerikaanse CHAP studie was de grootste studie met 3.718 mensen van 65 jaar of ouder. In die studie was het eten van twee porties vis per week geassocieerd met minder cognitieve achteruitgang na twee jaar, gemeten met vier cognitieve testen ('global cognitive decline').[95] In de Zutphen Ouderen Studie hing het eten van geen vis ten opzichte van meer dan 1,65 porties vis per week significant samen met meer cognitieve achteruitgang gemeten met de MMSE na vijf jaar.[91]

In een Finse studie werden voor twee van de zes uitkomstmaten aanwijzingen gevonden voor een invers verband van visconsumptie met cognitieve functie na 21 jaar.[92] In de vierde studie in 313 Amerikaanse mannen (21-81 jr) werd geen verband gevonden[93] van vette visconsumptie en achteruitgang in drie verschillende domeinen van cognitieve functie (geheugen/taal, visuospatial/aandacht, snelheid) na zes jaar.[93] In een van deze drie domeinen (geheugen/taal) werden aanwijzingen gevonden voor een minder goede score bij een hogere consumptie van vette vis.

De studies lopen uiteen wat betreft de soorten vis die bestudeerd zijn, de categorisatie van vis in de analyse, en de resultaten. Omdat ook de gebruikte maten voor cognitieve achteruitgang sterk verschillen, concludeert de commissie dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het verband tussen visconsumptie en cognitieve achteruitgang.

Tabel 18 Cohortonderzoek naar het verband tussen visconsumptie en het risico op cognitieve achteruitgang.

	Blootstelling	Eindpunt	Follow-up tijd (jaren)	N	Uitkomst-maat	p-waarde	Leeftjid
Cohortonderzoeken							
Morris, 2005; CHAP, VS[95]	2x/w t.o.v. 0x/w	'Global cognitive decline' Combi van 4 testen, inclusief MMSE	6	3.718	13% minder achteruit-gang	0,04	>65 jr
Van Gelder, 2007, Zutphen, Nederland[91]	Wel t.o.v. geen vis	MMSE	5	210	-1,2 t.o.v. -0,3	0,01	70-89 jr
Eskelinen, 2008, CAIDE study, Finland[92]	≥2x/w t.o.v. minder	MMSE, semantic memory, episodic memory, prospective memory, psychomotor speed, executive function, MCI (mild cognitive impairment)	21	152	Minder achteruit-gang MMSE; Semantic memory; Geen verbanden op andere uitkomstmat en (geen resultaten verstrekt)	0,09 0,06	65-79 jr
Van de Rest, 2009; NAS, VS[93]	Vette vis Q4 vs Q1	Geheugen/taal ('word list');	6	313	18,7 vs. 19,0 (slechtere score bij hoger visgebruik)	0,08	Gem 68 jr
		Visuospatial/ aandacht ('Spatial copying');			5,8 vs. 5,8	0,70	
		Snelheid ('Pattern Comparison')			5,6 vs. 5,7	0,18	

3.12 Conclusies cohortonderzoek

De commissie heeft de volgende verbanden met een grote bewijskracht gevonden:

- Visconsumptie van minimaal één keer per week ten opzichte van minder dan eens per maand hangt samen met een ongeveer 15% lager risico op overlijden aan coronaire hartziekten.
- Visconsumptie van minimaal vijf keer per week ten opzichte van minder dan eens per maand hangt samen met een ongeveer 20% lager risico op niet-fatale coronaire hartziekten.
- Visconsumptie van minimaal één keer per week ten opzichte van minder dan eens per maand hangt samen met een ongeveer 10% lager risico op beroerte.

Het volgende verband heeft een geringe bewijskracht:

- In Aziatische landen hangt de consumptie van vis samen met een lager risico op diabetes mellitus type 2.

De commissie acht een verband van visconsumptie met borstkanker onwaarschijnlijk.

De commissie acht het verband van visconsumptie met hartfalen, diabetes mellitus type 2 in westerse landen, darmkanker, en dementie niet eenduidig.

Er is te weinig cohortonderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen visconsumptie en longkanker, depressie, cognitieve achteruitgang.

4 Conclusies relevant voor de richtlijnen

Bij de afleiding van de Richtlijnen goede voeding stelt de commissie effecten en verbanden met een grote bewijskracht centraal. Hierbinnen vallen de volgende conclusies:

- Visconsumptie van minimaal één keer per week ten opzichte van minder dan eens per maand hangt samen met een ongeveer 15% lager risico op overlijden aan coronaire hartziekten.
- Visconsumptie van minimaal 5x per week ten opzichte van minder dan eens per maand hangt samen met een ongeveer 20% lager risico op niet-fatale coronaire hartziekten.
- Visconsumptie van minimaal één keer per week ten opzichte van minder dan eens per maand hangt samen met een ongeveer 10% lager risico op beroerte.

Het is onwaarschijnlijk dat er een verband is tussen:

- Consumptie van vette vis ten opzichte van vlees en het LDL-cholesterolgehalte.
- Visconsumptie en borstkanker.

Literatuur

1 He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van HL, Dyer AR e.a. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. Circulation 2004; 109(22): 2705-2711.

2 Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. Public Health Nutr 2012; 15(4): 725-737.

3 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.

4 Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet 1999; 354(9177): 447-455.

5 Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. Clin Cardiol 2009; 32(7): 365-372.

6 Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2002; 112(4): 298-304.

7 Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. BMJ 2008; 337: a2931.

8 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.

9 Geurts M, Buurma-Rethans EJM, Van der A D, Van Rossum CTM. Memo: Aanvullende gegevens ter ondersteuning van de Richtlijnen goede voeding 2015. Resultaten van VCP 2007-2010 en voedingsstatusonderzoek. Bilthoven: RIVM; 2015.

10 Van Rossum CTM, 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.

11 Kris-Etherton PM, Harris WS. Adverse effect of fish oils in patients with angina? Curr Atheroscler Rep 2004; 6(6): 413-414.

12 Burr ML, Dunstan FD, George CH. Is fish oil good or bad for heart disease? Two trials with apparently conflicting results. J Membr Biol 2005; 206(2): 155-163.

13 Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T e.a. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. Eur J Clin Nutr 2003; 57(2): 193-200.

14 Ness AR, Gallacher JE, Bennett PD, Gunnell DJ, Rogers PJ, Kessler D e.a. Advice to eat fish and mood: a randomised controlled trial in men with angina. Nutr Neurosci 2003; 6(1): 63-65.

15 Beezhold BL, Johnston CS. Restriction of meat, fish, and poultry in omnivores improves mood: a pilot randomized controlled trial. Nutr J 2012; 11: 9.

16 Erkkila AT, Schwab US, de M, V, Lappalainen T, Mussalo H, Lehto S e.a. Effects of fatty and lean fish intake on blood pressure in subjects with coronary heart disease using multiple medications. Eur J Nutr 2008; 47(6): 319-328.

17 Lindqvist HM, Langkilde AM, Undeland I, Sandberg AS. Herring (Clupea harengus) intake influences lipoproteins but not inflammatory and oxidation markers in overweight men. Br J Nutr 2009; 101(3): 383-390.

18 Seierstad SL, Seljeflot I, Johansen O, Hansen R, Haugen M, Rosenlund G e.a. Dietary intake of differently fed salmon; the influence on markers of human atherosclerosis. Eur J Clin Invest 2005; 35(1): 52-59.

19 Sofi F, Giorgi G, Cesari F, Gori AM, Mannini L, Parisi G e.a. The atherosclerotic risk profile is affected differently by fish flesh with a similar EPA and DHA content but different n-6/n-3 ratio Asia Pac J Clin Nutr 2013; 22(1): 32-40.

20 Erkkila AT, Schwab US, Lehto S, de M, V, Kangas AJ, Soininen P e.a. Effect of fatty and lean fish intake on lipoprotein subclasses in subjects with coronary heart disease: a controlled trial. J Clin Lipidol 2014; 8(1): 126-133.

21 Vazquez C, Botella-Carretero JI, Corella D, Fiol M, Lage M, Lurbe E e.a. White fish reduces cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: the WISH-CARE study, a multicenter randomized clinical trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014; 24(3): 328-335.

22 Din JN, Harding SA, Valerio CJ, Sarma J, Lyall K, Riemersma RA e.a. Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man. Atherosclerosis 2008; 197(1): 290-296.

23 Zhang J, Wang C, Li L, Man Q, Meng L, Song P e.a. Dietary inclusion of salmon, herring and pompano as oily fish reduces CVD risk markers in dyslipidaemic middle-aged and elderly Chinese women. Br J Nutr 2012; 108(8): 1455-1465.

24 Bender N, Portmann M, Heg Z, Hofmann K, Zwahlen M, Egger M. Fish or n3-PUFA intake and body composition: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2014; 15(8): 657-665.

25 Yamaoka S, Fujimoto M, Mori M, Mori H, Yamori Y. Risk reduction of lifestyle-related diseases in young adults on soy- or fish-rich traditional Japanese meals. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2007; 34(SUPPL. 1): S79-S81.

26 Walda IC, Tabak C, Smit HA, Rasanen L, Fidanza F, Menotti A e.a. Diet and 20-year chronic obstructive pulmonary disease mortality in middle-aged men from three European countries. Eur J Clin Nutr 2002; 56(7): 638-643.

27 Ocke MC, Bueno-de-Mesquita HB, Goddijn HE, Jansen A, Pols MA, van Staveren WA e.a. The Dutch EPIC food frequency questionnaire. I. Description of the questionnaire, and relative validity and reproducibility for food groups. Int J Epidemiol 1997; 26 Suppl 1: S37-S48.

28 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.

29 Bingham SA, Gill C, Welch A, Day K, Cassidy A, Khaw KT e.a. Comparison of dietary assessment methods in nutritional epidemiology: weighed records v. 24 h recalls, food-frequency questionnaires and estimated-diet records. Br J Nutr 1994; 72(4): 619-643.

30 Feskanich D, Rimm EB, Giovannucci EL, Colditz GA, Stampfer MJ, Litin LB e.a. Reproducibility and validity of food intake measurements from a semiquantitative food frequency questionnaire. J Am Diet Assoc 1993; 93(7): 790-796.

31 Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. Am J Cardiol 2004; 93(9): 1119-1123.

32 Konig A, Bouzan C, Cohen JT, Connor WE, Kris-Etherton PM, Gray GM e.a. A quantitative analysis of fish consumption and coronary heart disease mortality. Am J Prev Med 2005; 29(4): 335-346.

33 Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. JAMA 2006; 296(15): 1885-1899.

34 Mente A, de KL, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 2009; 169(7): 659-669.

35 Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajes V, Jenab M, Goudable J, Biessy C e.a. Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Clin Nutr 2009; 89(1): 331-346.

36 Engeset D, Braaten T, Teucher B, Kuhn T, Bueno-de-Mesquita HB, Leenders M e.a. Fish consumption and mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. Eur J Epidemiol 2015; 30(1): 57-70.

37 Takata Y, Zhang X, Li H, Gao YT, Yang G, Gao J e.a. Fish Intake and Risks of Total and Cause-specific Mortality in 2 Population-based Cohort Studies of 134,296 Men and Women. Am J Epidemiol 2013; 178(1): 46-57.

38 Goede J de, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Verschuren WM. Marine (n-3) fatty acids, fish consumption, and the 10-year risk of fatal and nonfatal coronary heart disease in a large population of Dutch adults with low fish intake. J Nutr 2010; 140(5): 1023-1028.

39 Kuhn T, Teucher B, Kaaks R, Boeing H, Weikert C, Buijsse B. Fish consumption and the risk of myocardial infarction and stroke in the German arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Germany). Br J Nutr 2013; 110(6): 1118-1125.

40 Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y e.a. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. Circulation 2006; 113(2): 195-202.

41 He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van HL, Dyer AR e.a. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. Stroke 2004; 35(7): 1538-1542.

42 Xun P, Qin B, Song Y, Nakamura Y, Kurth T, Yaemsiri S e.a. Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Clin Nutr 2012; 66(11): 1199-1207.

43 Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S e.a. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 345: e6698.

44 Larsson SC, Orsini N. Fish consumption and the risk of stroke: a dose-response meta-analysis. Stroke 2011; 42(12): 3621-3623.

45 Bouzan C, Cohen JT, Connor WE, Kris-Etherton PM, Gray GM, Konig A e.a. A quantitative analysis of fish consumption and stroke risk. Am J Prev Med 2005; 29(4): 347-352.

46 Hou LN, Li F, Zhou Y, Nie SH, Su L, Chen PA e.a. Fish intake and risk of heart failure: A meta-analysis of five prospective cohort studies. Exp Ther Med 2012; 4(3): 481-486.

47 Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident heart failure. J Am Coll Cardiol 2005; 45(12): 2015-2021.

48 Belin RJ, Greenland P, Martin L, Oberman A, Tinker L, Robinson J e.a. Fish intake and the risk of incident heart failure: the Women's Health Initiative. Circ Heart Fail 2011; 4(4): 404-413.

49 Djousse L, Akinkuolie AO, Wu JH, Ding EL, Gaziano JM. Fish consumption, omega-3 fatty acids and risk of heart failure: a meta-analysis. Clin Nutr 2012; 31(6): 846-853.

50 Li YH, Zhou CH, Pei HJ, Zhou XL, Li LH, Wu YJ e.a. Fish consumption and incidence of heart failure: a meta-analysis of prospective cohort studies. Chin Med J (Engl) 2013; 126(5): 942-948.

51 Wilk JB, Tsai MY, Hanson NQ, Gaziano JM, Djousse L. Plasma and dietary omega-3 fatty acids, fish intake, and heart failure risk in the Physicians' Health Study. Am J Clin Nutr 2012; 96(4): 882-888.

52 Zheng JS, Huang T, Yang J, Fu YQ, Li D. Marine N-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with risk of type 2 diabetes in Asians: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012; 7(9): e44525.

53 Xun P, He K. Fish Consumption and Incidence of Diabetes: meta-analysis of data from 438,000 individuals in 12 independent prospective cohorts with an average 11-year follow-up. Diabetes Care 2012; 35(4): 930-938.

54 Wallin A, Di GD, Orsini N, Patel PS, Forouhi NG, Wolk A. Fish consumption, dietary long-chain n-3 fatty acids, and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care 2012; 35(4): 918-929.

55 Zhou Y, Tian C, Jia C. Association of fish and n-3 fatty acid intake with the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. Br J Nutr 2012; 108(3): 408-417.

56 Wu JH, Micha R, Imamura F, Pan A, Biggs ML, Ajaz O e.a. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr 2012; 107 Suppl 2: S214-S227.

57 Muley A, Muley P, Shah M. ALA, fatty fish or marine n-3 fatty acids for preventing DM?: a systematic review and meta-analysis. Curr Diabetes Rev 2014; 10(3): 158-165.

58 Zhang M, Picard-Deland E, Marette A. Fish and marine omega-3 polyunsatured fatty acid consumption and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Int J Endocrinol 2013; 2013: 501015.

59 Yanai H, Hamasaki H, Katsuyama H, Adachi H, Moriyama S, Sako A. Effects of intake of fish or fish oils on the development of diabetes. J Clin Med Res 2015; 7(1): 8-12.

60 Patel PS, Forouhi NG, Kuijsten A, Schulze MB, van Woudenbergh GJ, Ardanaz E e.a. The prospective association between total and type of fish intake and type 2 diabetes in 8 European countries: EPIC-InterAct Study. Am J Clin Nutr 2012; 95(6): 1445-1453.

61 Patel PS, Sharp SJ, Luben RN, Khaw KT, Bingham SA, Wareham NJ e.a. Association between type of dietary fish and seafood intake and the risk of incident type 2 diabetes: the European prospective investigation of cancer (EPIC)-Norfolk cohort study. Diabetes Care 2009; 32(10): 1857-1863.

62 Rylander C, Sandanger TM, Engeset D, Lund E. Consumption of lean fish reduces the risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective population based cohort study of Norwegian women. PLoS One 2014; 9(2): e89845.

63 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.

64 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.

65 Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. BMJ 2013; 346: f3706.

66 Farvid MS, Cho E, Chen WY, Eliassen AH, Willett WC. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. BMJ 2014; 348: g3437.

67 Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, Stam BE, Burema J, Renkema JM e.a. Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Epidemiol 2007; 166(10): 1116-1125.

68 Norat T, Chan D, Lau R, Aune D, Vieira R. WCRF/AICR Systematic Literature Review Continuous Update Project Report. The associations between food, nutrition and physical activity and the risk of colorectal cancer. 2010.

69 Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X e.a. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. Am J Med 2012; 125(6): 551-559.

70 Yu XF, Zou J, Dong J. Fish consumption and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis of cohort studies. World J Gastroenterol 2014; 20(41): 15398-15412.

71 Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K e.a. Fish consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol 2013; 43(9): 935-941.

72 Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, Hollenbeck AR, Park Y, Sinha R. Prospective investigation of poultry and fish intake in relation to cancer risk. Cancer Prev Res (Phila) 2011; 4(11): 1903-1911.

73 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.

74 Song J, Su H, Wang BL, Zhou YY, Guo LL. Fish consumption and lung cancer risk: systematic review and meta-analysis. Nutr Cancer 2014; 66(4): 539-549.

75 Hakkarainen R, Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Albanes D, Lonnqvist J. Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression? Am J Psychiatry 2004; 161(3): 567-569.

76 Kyrozis 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.

77 Astorg P, Couthouis A, Bertrais S, Arnault N, Meneton P, Guesnet P e.a. Association of fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intakes with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2008; 78(3): 171-182.

78 Colangelo LA, He K, Whooley MA, Daviglus ML, Liu K. Higher dietary intake of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with depressive symptoms in women. Nutrition 2009; 25(10): 1011-1019.

79 Dangour AD, Whitehouse PJ, Rafferty K, Mitchell SA, Smith L, Hawkesworth S e.a. B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review. J Alzheimers Dis 2010; 22(1): 205-224.

80 Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F, Begin M, Feart C, Barberger-Gateau P. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. Prog Lipid Res 2009; 48(5): 239-256.

81 Huang TL. Omega-3 fatty acids, cognitive decline, and Alzheimer's disease: a critical review and evaluation of the literature. J Alzheimers Dis 2010; 21(3): 673-690.

82 van de Rest O, van Hooijdonk LW, Doets E, Schiepers OJ, Eilander A, de Groot LC. B vitamins and n-3 fatty acids for brain development and function: review of human studies. Ann Nutr Metab 2012; 60(4): 272-292.

83 Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Hou J, Mao P. Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2015; 48C: 1-9.

84 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.

85 Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, Hofman A, Rosner B, Stampfer MJ e.a. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. Am J Clin Nutr 2009; 90(1): 170-176.

86 Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R e.a. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. Arch Neurol 2006; 63(11): 1545-1550.

87 Huang TL, Zandi PP, Tucker KL, Fitzpatrick AL, Kuller LH, Fried LP e.a. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. Neurology 2005; 65(9): 1409-1414.

88 Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. BMJ 2002; 325(7370): 932-933.

89 Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF e.a. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. Neurology 2007; 69(20): 1921-1930.

90 Dangour AD, Allen E. Do omega-3 fats boost brain function in adults? Are we any closer to an answer? Am J Clin Nutr 2013; 97(5): 909-910.

91 Gelder BM van, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. Am J Clin Nutr 2007; 85(4): 1142-1147.

92 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.

93 Rest O van de, Spiro A, III, Krall-Kaye E, Geleijnse JM, de Groot LC, Tucker KL. Intakes of (n-3) fatty acids and fatty fish are not associated with cognitive performance and 6-year cognitive change in men participating in the Veterans Affairs Normative Aging Study. J Nutr 2009; 139(12): 2329-2336.

94 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.

95 Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. Arch Neurol 2005; 62(12): 1849-1853.

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 bewindslieden. 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.