

Ingezonden commentaren op het openbare concept van het achtergronddocument Voedingsvezel

De volgende organisaties hebben commentaar ingestuurd:

- Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
- Unilever
- De Vries Nutrition Solutions / Healthgrain Forum & TNO Food and Nutrition

Van: Christine Grit

Verzonden: dinsdag 10 februari 2015 16:36

Aan: GR_RGV2015

Onderwerp: Respons op eerste serie achtergronddocumenten Gezondheidsraad RGV

Geachte heer/mevrouw,

Bijgaand doe ik u toekomen een reactie namens de Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie (FNLI) op de eerste 8 achtergronddocumenten waarvoor een publieke consultatieronde was ingesteld in het licht van de nieuwe Richtlijnen Goede Voeding van de Gezondheidsraad. De opmerkingen over alle documenten zijn gebundeld in één document dat bij deze e-mail is gevoegd.

Uiteraard kunt u bij eventuele vragen, bij mij terecht.

Met vriendelijke groet,

Christine Grit
Manager Voeding & Gezondheid

FNLI

EGV 15 004 A

Notitie

Consultatierespons op 8 achtergronddocumenten

Onderwerp Achtergronddocumenten Aardappelen, Granen en Graanproducten, Koffie, Thee, Vetten en Oliën, Vitamine- en Mineralensupplementen, Voedingsvezel, Water.

Datum | 10 februari 2015

Inleiding

Als eerste willen we de Commissie bedanken voor het kunnen inzien van de Werkwijze en de achtergronddocumenten voor de Richtlijnen Goede Voeding (RGV) 2015. Als tweede willen we ook graag de Commissie complimenteren met het vele werk dat hiertoe moet zijn uitgevoerd. Er is sprake van stuk voor stuk zeer grondig uitgewerkte documenten en dat is wat ons betreft zeker een compliment waard. Voor de goede orde willen we daarbij ook vermelden dat juist de grondigheid het voor de lezers en belanghebbenden relatief eenvoudig heeft gemaakt om er op- en aanmerkingen bij te plaatsen. Een zeer transparante werkwijze die ons bijzonder aanspreekt.

Vervolgens willen we uiteraard wel graag van de gelegenheid gebruik maken om te reageren op de verschillende achtergronddocumenten die bij deze eerste ronde zijn verspreid voor consultatie. Alle 8 achtergrond documenten zijn in onze achterban doorgenomen waarbij uiteraard de door de Commissie gestelde vragen zoveel mogelijk centraal hebben gestaan. De reacties op de verschillende documenten volgen vanaf pagina 4 van deze consultatierespons. De documenten worden in alfabetische volgorde behandeld, te beginnen bij 'aardappelen' en eindigend bij 'water'.

We willen wel graag een algemeen punt naar voren brengen naar aanleiding van de gekozen thema's voor de achtergronddocumenten. De gedachte dat er zowel naar voedingsmiddelen en dranken als naar voedingsstoffen en voedingspatronen zal worden gekeken, onderschrijven wij uiteraard van harte. Het is de laatste jaren duidelijk geworden dat het uitsluitend evalueren van voedingsstoffen tekort schiet in het duiden van alle mogelijke relaties tussen voeding en gezondheid. Uit de Werkwijze komt naar voren dat er achtergrond documenten zijn opgesteld over verschillende basisvoedingsmiddelen en dat één categorie uit de zogenaamde "extra" categorie of niet-basisvoedingsmiddelen zal worden uitgelicht. De motivering achter de keuze voor de groepen voedingsmiddelen die zijn uitgekozen, is ons onduidelijk gebleven. De meeste basisvoedingsmiddelen lijken te zijn meegenomen maar er lijkt niet gekeken te zijn naar samengestelde voedingsmiddelen en de meeste niet-basisvoedingsmiddelen (die wel een

bijdrage aan de totaal voeding leveren) zijn evenmin opgenomen. De drankenkeuze roept eveneens enkele vragen op. Zo vragen wij ons af of er niet naast dranken met toegevoegd suiker er niet nog anderen zijn om te bespreken.

Werkwijze

De Werkwijze is niet ter consultatie aangeboden, doch ter inzage verstrekt. Hier hebben wij uiteraard begrip voor. Voorop zij gesteld dat het ons verheugt dat er sprake is van een systematische en uitgebreide werkwijze die bovendien heel inzichtelijk is gemaakt. Desalniettemin roept dit document wel enige vragen en opmerkingen op. Deze vragen en opmerkingen willen wij u hieronder graag voorleggen. We zijn ons ervan bewust dat u deze niet mee hoeft te nemen in uw algemene reactie op de verschillende consultatierondes. We hopen echter wel dat u er kennis van wilt nemen, en indien mogelijk, er rekening mee wilt houden.

Werkwijze

1. Het baart ons enige zorgen dat er nauwelijks recht wordt gedaan aan de complexe functie en werking van voedsel en voeding maar uitsluitend naar de relatie tussen voedselinname, voeding en chronische ziekten wordt gekeken. Bovendien via een tamelijk klinische benadering die naar onze mening slechts beperkt recht doet aan de volledige betekenis van voeding en voedsel in de mens en de samenleving (indirecte effecten die eveneens van betekenis zijn voor een goede gezondheid komen niet aan bod). Hiermee wordt enerzijds mogelijkwerwijs een negatieve associatie opgeroepen tussen voedsel en voeding en anderzijds worden meer indirecte aspecten van voedsel, zoals met plezier eten en sociaal eetgedrag buiten beschouwing gelaten. Onzes inziens zijn de navolgende factoren eveneens van belang voor de gezondheid en deze zouden eigenlijk ook moeten worden meegenomen.

- Timing van consumptie en de hoeveelheden ervan. In de Richtlijnen Goede Voeding 1986 en 2006 was er ook aandacht voor frequentie van consumptie van bepaalde producten/voedingsstoffen. Wordt dit aspect ook meegenomen in de algehele uiteindelijke analyse
- Chronische effecten van voedsel of voeding kunnen niet gekoppeld worden aan de eenmalige consumptie van één product maar ook niet aan kortdurende voedselpatronen. Wordt de tijdsduur van het gebruikte voedingspatroon ook meegenomen?
- Wij zijn heel benieuwd naar de afweging tussen voedingsmiddelen en voedingsstoffen en ook wellicht de interacties tussen voedingsmiddelen en voedingsstoffen en de effecten daarvan op de gezondheid.

2. Deze kanttekening vloeit eigenlijk voort uit de eerste. Naar ons idee zijn de achtergronddocumenten wel erg op zichzelfstaand en is het lastig om inzicht te krijgen in de context. Als bijvoorbeeld een effect wordt gevonden van een bepaald voedingsmiddel op het voorkomen van een bepaalde aandoening, is het erg onduidelijk hoe dat dan beoordeeld moet worden in het licht van de rest van de voeding, om welke hoeveelheden het gaat in die bepaalde context, wordt er gekeken naar de wenselijke consumptie in een voedingspatroon of de gebruikelijke consumptie, en zo verder. Wij hopen dat er nog wel

enig inzicht zal worden geboden in deze materie voordat de nieuwe Richtlijnen Goede Voeding verschijnen. Het is wat ons betreft ook onduidelijk wanneer er precies sprake is van een voedingspatroon en hoe deze wordt gedefinieerd.

3. Het buiten het bestek vallen van dit document van supplementen met andere bioactieve stoffen lijkt eveneens een aandachtspunt. We concluderen hieruit dat noch supplementen, noch levensmiddelen verrijkt met deze stoffen aan bod zullen komen in de nieuwe RGV terwijl ze wel een onderdeel uit kunnen maken van de geconsumeerde voeding. Hierdoor zou een vertekend beeld kunnen ontstaan. Wij hopen dat u op een of andere wijze tóch aan deze stoffen recht wilt doen.

4. Bij ons wordt ook de vraag opgeroepen wat de consequentie is van het niet opnemen van de verhoudingen tussen de verschillende cholesterolfracties in het bloed maar uitsluitend naar LDL-cholesterol te kijken (alleen deze is als intermediair eindpunt opgenomen). Dat dit voor de conclusies van het achtergronddocument over oliën en vetten weinig uitmaakt, wil nog niet zeggen dat het voor andere documenten die de relatie met hart- en vaatziekten in kaart brengen, ook het geval zal zijn. Wij hopen dat u hier nog naar wilt kijken en – indien enigszins mogelijk – antwoord wilt/kunt geven.

5. De keuze om alleen PubMed publicaties over de relatie tussen voedsel en/of voeding en chronische ziekten te onderzoeken, levert een incompleet beeld op. Uiteraard begrijpen we dat er op een of andere manier een afbakening moet plaatsvinden omdat er anders wel een hele grote reeks publicaties meegenomen moet worden, zelfs met het in acht nemen van de gestelde criteria aan het onderzoeksdesign. Desalniettemin zouden er belangrijke publicaties kunnen ontbreken. Daarom willen we u vriendelijk verzoeken dit punt te heroverwegen.

Voedingsvezel

Opmerkingen vooraf

Het valt ons op dat het recentelijk verschenen ontwerp rapport van de Britse SACN met een uitgebreide systematische review met betrekking tot koolhydraten – inclusief voedingsvezel – niet is meegenomen bij de beoordeling. De onderliggende methodologie is een andere dan die welke is gebruikt door de commissie, terwijl ook andere intermediaire eindpunten zijn meegenomen.

Referentie:

The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN), Draft Carbohydrates and Health report, scientific consultation: 26 june to 1 september 2014. Note: This is a draft report and does not necessarily represent the final views of the Scientific Advisory Committee on Nutrition, or the advice/policy of Public Health England and Health Departments.

Regels 72-75

Hier wordt gesteld dat er geen internationale consensus is om voedingsvezel te definiëren. In 2014 is er echter een publicatie geweest die laat zien dat de CODEX definitie, inclusief de niet-verteerbare koolhydraten vanaf polymerisatiegraad 3 wereldwijd wordt overgenomen.

Referentie:

CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the 'fiber gap', Julie Miller, Nutrition journal 2014, 13: 34 doi: 10.1186/1475-2891-13-34.

Regels 89-104

De definitie van voedingsvezel is ook in het Nederlands beschikbaar, gezien taalkeuze Nederlands van de achtergronddocumenten.

Regels 242 - 243

Wij vragen ons af waarom constipatie/obstipatie buiten beschouwing wordt gelaten. Het lijkt ons dat een goede afvoer van afvalstoffen van grote betekenis is voor het systeem. Daarenboven was dit wel een belangrijke peiler onder zowel de aanbevelingen voor de vezelconsumptie van de GR uit 2006 als de Richtlijnen Goede Voeding uit 2006. In beide documenten werd aangegeven dat voedingsvezel de snelheid waarmee voedsel het maagdarmkanaal passeert, verhoogt. Deze snelheid werd gekoppeld aan een verlaging van het risico op obstipatie. In de Richtlijn voor de vezelconsumptie is zelfs een getalsmatige uitwerking terug te vinden. Uiteraard onder de voorwaarde dat men voldoende drinkt en voldoende beweegt.

Ook de EFSA heeft (recenter) zich positief uitgelaten in haar oordeel op basis van een aantal ingediende dossiers ten behoeve van het mogen gebruiken van bepaalde gezondheidsclaims. Hierbij ging het om het effect "increase in fecal bulk". De cijfers (prevalantie) omtrent obstipatie variëren tussen de 2 en 27% van de bevolking. Hierbij is een geschat bedrag van \$800 miljoen aan laxantia mee gemoeid alleen al op de Amerikaanse markt. Het lijkt op het eerste gezicht wellicht geen chronische aandoening op de langere termijn maar ten eerste is er sprake van een ernstig ongemak dat wel

degelijk chronisch kan zijn, ten tweede is het gebruik van meer voedingsvezel een relatief goedkope oplossing dan het gebruik van laxantia.

Referenties:

Drossman D.A., Dumitrascu D.L., Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders, *Journal of Gastrointestinal Liver Dis* 2006; 15: pp. 237-241.

M.I. Pinto Sanchez, P. Bercik. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*, 2011; 25 (Suppl. B): pp. 11B-15B .

Regel 276

Tussen 4 en 125 gram per dag. Klopt de vezelinname van 125 gram per dag? Zou een dergelijke grote uitschieter niet buiten het onderzoek moeten worden gelaten?

Regels 302-304

De commissie richt zich op typen voedingsvezel die van nature in voedingsmiddelen voorkomen, omdat die bevindingen het meest relevant zijn voor het opstellen van de Richtlijnen goede voeding.

Ook inuline en oligofruuctose komen van nature in voedingsmiddelen voor (zoals in ui, prei en tarwe) en er zijn ook meerdere RCT's mee uitgevoerd (met wisselende resultaten voor de bloedlipiden). We hebben een systematische meta-analyse hierover bijgevoegd opdat u deze gegevens nog in de analyse mee kunt nemen (bijlage bij deze notitie).

Regel 483

Een hoge vezelconsumptie gaat vaak samen met een lage glycemische index. Wat wordt hier bedoeld, de context ontbreekt.

Er wordt in regel 483: verwezen naar achtergronddocument koolhydraten: deze is nog niet inzichtelijk. Er wordt dus verwezen naar koolhydraten, een verwijzing naar het achtergronddocument granen en graan(producten) zou ook wenselijk zijn, gezien de overlap bij bijvoorbeeld graanvezels.

Regels 498-500

Bronvermelding ontbreekt.

Regels 1037-1038

Er wordt weinig waarde toegekend aan de uitkomsten in de gerefereerde en beoordeelde studies. Onze conclusie zou dan ook niet zozeer zijn dat er geen conclusie kan worden getrokken maar dat het onwaarschijnlijk lijkt dat er een verband is tussen de inname van groentevezel en het risico op COPD.

Regels 1051-1052

Zie hiervoor ook het vermelde onder 1037-1038.

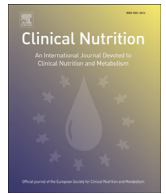
Regels 1061-1062 (in relatie tot 1088-1090)

Ook hier hebben we het gevoel dat er erg weinig waarde wordt toegekend aan de uitkomsten in de gerefereerde en beoordeelde studies. Zou men dan wellicht niet beter kunnen concluderen dat een hogere inname van groentevezel met een lager risico op bostkanker zou kunnen samenhangen maar dat de kracht van het bewijs ervoor gering is (of niet eenduidig)?



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

Meta-analyses

A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity

Bruna T.S. Beserra, Ricardo Fernandes, Vinicius A. do Rosario, Michel C. Mocellin, Marilyn G.F. Kuntz, Erasmo B.S.M. Trindade*

Department of Nutrition and Post-Graduate Program in Nutrition, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 August 2014

Accepted 12 October 2014

Keywords:

Overweight

Obesity

Prebiotic

Synbiotic

Meta-analysis

SUMMARY

Background & aims: Several studies have reported the effects of prebiotics and synbiotics supplementation in lipid profile and glucose homeostasis, however a pooled analysis of clinical trials that assessed these parameters has not been performed in overweight or obese individuals. The aim of this study was to evaluate the effects of prebiotics and synbiotics on plasma lipid profile, fasting insulin and fasting glucose in adults with overweight or obesity.

Methods: Randomized controlled trials were systematically searched before May 2014 in electronic databases and screening reference lists. Combined and stratified (diabetics and non-diabetics trials) meta-analyses were performed.

Results: Thirteen trials, representing 513 adult participants with Body Mass Index ≥ 25 kg/m² were included. Prebiotic supplementation reduced plasma total cholesterol (SMD -0.25 ; 95% CI -0.48 , -0.02) and LDL-c (SMD -0.22 ; 95% CI -0.44 , -0.00) concentrations in overall analysis, and reduced triglycerides (SMD -0.72 ; 95% CI -1.20 , -0.23) and increased HDL-c (SMD 0.49 ; 95% CI 0.01 , 0.97) concentrations in diabetic trials. Synbiotic supplementation reduced plasma fasting insulin (SMD -0.39 ; 95% CI -0.75 , -0.02) and triglycerides (SMD -0.43 ; 95% CI -0.70 , -0.15) concentrations.

Conclusions: The improvement of the evaluated parameters supports prebiotics and synbiotics supplementation as an adjuvant therapy in obesity-related comorbidities, such as dyslipidemia and insulin resistance.

© 2014 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

1. Introduction

Overweight and obesity have been a global epidemic for several years, prevalent among children and adults, decreasing quality and expectancy of life [1,2]. The excessive fat accumulation results in an

alteration of carbohydrate [3] and lipid metabolism [4], a condition that can lead to the development of non-communicable diseases such as type 2 diabetes, dyslipidemia and cardiovascular diseases [5,6]. Concerning the traditional treatments of obesity, which include diet, physical activity, as well as pharmacological and surgical treatment, the intestinal microbiota modulation has been a new therapeutic target in clinical trials to reduce the risks related to obesity [7].

It is firmly established that the gut microbiota differs between obese and lean individuals, both in composition and function, a difference that has also been found between diabetics and non-diabetics [8,9]. Prebiotics and synbiotics may stimulate the growth and activity of beneficial bacteria like *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* [10]. A dietary prebiotic is a selectively fermented ingredient that results in specific changes in the composition and/or activity of the gastrointestinal microbiota, thus conferring benefit(s) upon host health [10]. A dietary synbiotic is a product that contains both probiotics, which are live microorganisms that confer

Abbreviations: BMI, body mass index; CFU, Colony Forming Units; CI, confidence interval; EPHPP, Effective Public Health Practice Project; FOS, fructo-oligosaccharide; GOS, galacto-oligosaccharide; HDL-c, high density lipoprotein cholesterol; HOMA, homeostatic model assessment; LDL-c, low density lipoprotein cholesterol; LPS, lipopolysaccharide; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis; RCT, randomized clinical trial; SMD, standardized mean difference; TLR, toll like receptor; USA, United States of America; VLDL, very low density lipoprotein cholesterol.

* Corresponding author. Post-graduate Program in Nutrition at the Federal University of Santa Catarina, Reitor João David Ferreira Lima Campus, Trindade, Florianópolis, 88040-900, Santa Catarina, Brazil. Tel.: +55 48 3721 9784; fax: +55 48 3721 9542.

E-mail address: erasmotrindade@gmail.com (E.B.S.M. Trindade).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.10.004>

0261-5614/© 2014 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

a health benefit on the host when administered in adequate amounts, and prebiotics [11]. Hence, they are being used to modulate gut microbiota with potential benefits for glucose homeostasis and lipid profile through mechanisms such as energy harvest, storage and expenditure from diet, satiety hormone balance, regulation of lipid synthesis and improvement in insulin resistance and the immune function [10].

Many studies have reported the effects of prebiotics, probiotics and synbiotics on metabolic outcomes, particularly the lipid profile and glucose homeostasis. Nevertheless, according to our search in databases, no systematic review or meta-analysis has evaluated the effect of prebiotics and synbiotics on these outcomes in overweight or obese individuals only. Therefore, we conducted a meta-analysis of randomized controlled trials in adults with overweight or obesity to provide a comprehensive summary of the literature concerning the effect of prebiotics and synbiotics on metabolic outcomes (total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol – LDL-c, high density lipoprotein cholesterol – HDL-c, triglycerides, fasting glucose and fasting insulin).

2. Methods

The methods were consistent with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) statement [12].

2.1. Search strategy

Systematic research was conducted on MEDLINE (via PubMed; National Library of Medicine, Bethesda, Maryland), Science Direct (via Scopus, Elsevier, Philadelphia, USA) and Web of Knowledge (via Web of Science, Thomson Reuters, New York, USA) using the combination of three categories of search terms. The search strategy was carried out in accordance with the database orientations using Boolean operators (OR and AND), parenthesis, quotation marks and asterisk. Quotation marks were used to search for exact terms or expressions; parenthesis were used to indicate a group of search terms or combine two groups of search terms enabling all possible combinations of sentences; asterisks were used to search all words derived of the precedent inflected part. The groups of search terms used were: patients (overweight OR obesity OR obese); intervention (prebiotic OR “fructo-oligosaccharide” OR fructooligosaccharide OR “galacto-oligosaccharide” OR galactooligosaccharide OR inulin OR lactulose OR FOS OR GOS OR Oligofructose OR synbiotic) and outcomes (“blood glucose” OR hyperinsulinism OR “insulin resistance” OR “insulin sensitivity” OR insulin OR homa OR diabetes OR *cholesterol* OR *triglyceride* OR ldl OR hdl OR vldl OR hyperlipidemia OR triacylglycerol OR dyslipidemia). Only articles published in English or Spanish and clinical trials or randomized clinical trials were searched until April 30, 2014, adding filters to language and study type when available on database search options. Reference lists of all identified studies and important reviews about the theme were hand-searched for relevant trials.

The searches were conducted in the online database and the results exported to the reference manager software EndNote® version X7 (Thomson Reuters, New York, USA).

2.2. Selection criteria

Titles and abstracts of the articles – and in case clear information was not presented the full text – were revised in order to choose those which articles were eligible. The eligibility criteria were: clinical trials; controlled; randomized; using prebiotic or synbiotic intervention in obesity or overweight (body mass

index ≥ 25 kg/m²); with sample composed by adults between 18 and 65 years old; plasma lipid profile or fasting insulin or fasting glucose assessed as outcomes. For potentially eligible articles with unclear information, the corresponding author was contacted by e-mail to request additional explanations. The articles were included only if the questions had been resolved and met the inclusion criteria. Duplicate or triplicate articles were excluded.

2.3. Data extraction

Data were extracted from eligible articles independently by two reviewers and cross-checked. Articles were consulted again in case of any divergence of opinions. The following data were extracted: local, patient characteristics (sex, age, body mass index, medications used, associated diseases), sample size, prebiotic, synbiotic or placebo composition, dose, treatment duration and outcomes of interest (mean and standard deviation after supplementation period of each group). Outcomes data extracted were plasma lipid profile (total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides), fasting insulin and glucose. For trials that not presented the mean and standard deviation values for any outcomes of interest (at baseline or at the final time point), the corresponding authors were contacted to request these values, and only articles from authors who provided these data were included. The data were organized in a Microsoft Office Excel® 2013 document (Microsoft Corporation, Washington, USA).

2.4. Validity assessment

An evaluation of quality was conducted by two independent reviewers, according to the quality assessment toll for quantitative studies, EPHP [13] and CONSORT-based checklist [14]. The EPHP toll consists of six assessment criteria: selection bias, study design, confounders, blinding, data collection methods and withdrawals and dropouts. The six criteria were each rated as “strong”, “moderate” or “weak” depending of the characteristics of each criterion reported in the study. Once the ratings of criteria were totaled, each study received an overall assessment of strong, moderate, or weak quality. In order for a study to be rated as “strong”, four of the six quality assessment criteria had to be rated as strong, with no weak ratings. A rating of “moderate” was achieved if less than four criteria were rated strong and one criterion was rated weak. A rating of weak was given if two or more criteria rated weak.

The CONSORT-based checklist consist of 37-item that could be characterized as “yes” if it was clearly and adequately reported or “no” if it was partially reported, unclear, or not reported at all. Each “yes” answer received a score of 1 and each “no” answer was scored as 0. The overall quality scoring of the trial was calculated as a proportion of the “yes” rated applicable items (possible range 0–37 points).

Disagreements between authors in assigning methodological quality scores were resolved by discussion until consensus was reached.

2.5. Statistical analysis

All statistical analyses were performed with the use of Data Analysis and Statistical Software – STATA, version 11.0 (StataCorp, Texas, USA).

Results for prebiotic and synbiotic trials were analyzed separately. Trials with prebiotics (all outcomes) and with synbiotics (only for fasting glucose) were stratified into two groups (non-diabetic and diabetic), due to differentiated composition in intestinal microbiota between the two populations [8,15], and due to high insulin and glucose concentrations in the diabetic population,

which may be more sensitive to interventions that attempt to regulate it, and may have more pronounced results.

No imputation measures for missing data were applied. Heterogeneity of the trials used in this review was assessed by visually inspecting of forest plots to detect overlapping confidence intervals and by performing a Chi [2] test ($p < 0.1$ was considered statistically significant because of the low statistical power of this test). An I -square test (I^2) was also used to test for inconsistencies across studies. If the I^2 value exceeded 50% and the visual in section of the forest plot supported these results, this represented substantial heterogeneity. If a study has a heterogeneous source, it was excluded of the analysis. Data synthesis of these heterogeneous studies was presented in a narrative analysis.

Publication bias was assessed by visually inspecting a funnel plot of the standard mean change in outcomes concentration plotted against the corresponding standard error, on the assumption that interventions achieving a significant reduction or increase in concentration and with larger samples were more likely to be published. Despite the fact that Begg's rank correlation test and Egger's asymmetry test provide a formal assessment of publication bias across trials, these were not conducted because the meta-analysis used fewer than ten trials [16].

The random effects meta-analysis model was applied to all meta-analyses since the studies were clinically heterogeneous in terms of different settings (countries), types of prebiotics, treatment duration, and other unforeseen factors.

The inverse-variance method was used for data treatment. The standardized mean difference – SMD (effect size) and corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated. SMD values of 0.2, 0.5 and 0.8 were considered to represent small, moderate and large effect sizes [17]. Mean of mean differences and 95% CI were calculated for verifying the outcomes behavior of each study group (intervention/control).

3. Results

3.1. Search results

A total of 1128 studies were identified through the database search. Of these, 463 duplicate articles and 37 articles published in languages other than English or Spanish were excluded. After reading titles and abstracts, 605 articles were excluded and 23 full-text articles were assessed for eligibility. Checking references resulted in two more papers. Finally, 14 articles (ten prebiotic and four synbiotic articles) were included. Among the fourteen selected articles, two were different publications from the same trial and were considered as a single trial [18,19]. The selection process is shown in Fig. 1.

3.2. Baseline characteristics

Characteristics of the thirteen included trials [18–31] are shown in Table 1. All trials were published between 2000 and 2014, of which nine [18,19,21–24,27,28,30,31] were published in the last four years. Five of them were from Europe [22,23,26,27,31]; five, from America [20,25,28–30]; and three from Middle East [18,19,21,24]. Of the thirteen trials, eleven were double blind [20–29,31] and one was triple blind [18,19]. Sample sizes analyzed ranged from 10 to 66 participants and follow-up ranged from 28 to 196 days. The prebiotics administered were mostly inulin-type fructans with doses ranging between 5.5 and 21 g per day. The synbiotics administered consisted of a combination of fructo-oligosaccharides (FOS) and *Bifidobacterium* and/or *Lactobacillus* and/or *Streptococcus* species. The maximum dose of FOS in synbiotic trials was 2.50 g per day and commensal bacteria doses

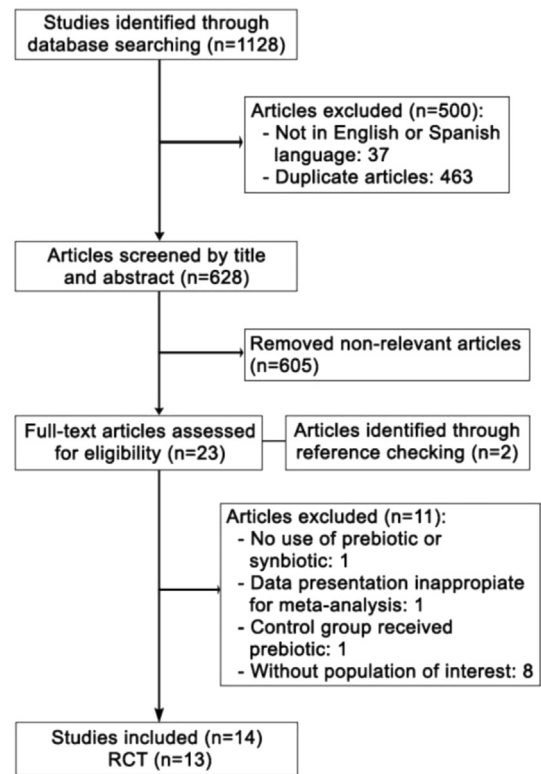


Fig. 1. – Flowchart of selection of studies. Abbreviations: RCT– Randomized clinical trials.

ranged from 2.7×10^8 to 50×10^8 colony forming units per day. It is noteworthy that one prebiotic study [30] included four groups in their analysis, but only two were included in this meta-analysis, because one group did not received prebiotic or synbiotic and another group received a dietary intervention with prebiotic, while the two groups included received only inulin or no additional treatment.

In total, 513 participants were included in this study. The estimated averaging age of patients was under less 45 years. Overall, there was a predominance of women (73.9%). The mean body mass index of all participants at baseline ranged between 27.2 and 39.2 kg/m² (mean: 31.2 kg/m²). On aggregate, there was no significant difference in body mass index between groups at baseline (intervention vs control). Nine trials reported baseline comorbidities [18–21,24–28,31] (Table 1). Of these, five reported if the participants received pharmacotherapy [18,19,26,28] or not [25,27] during the intervention. The use of medications that could modify the intestinal microbiota or the outcomes evaluated, such as antibiotics [18,19,21,23,25,28,31], antacids [18,19,23,25,29], lipid-lowering drugs [18–20,22,25,28,31], antidiabetic drugs [23,25] and insulin [21,25,26,29], was part of the exclusion criteria of some trials. Six trials instructed the participants to maintain their habitual lifestyle behavior without intense physical activity [18,19,24–26,28,29], while four trials instructed the subjects to follow a hypocaloric diet [23,25,27,30]. Of the nine trials (seven prebiotics and two synbiotics) that assessed the dietary intake during the intervention [18,19,21,22,24–26,29–31], two [18,19,29] reported a significant reduction in mean energy and nutrient intake in the intervention group compared with the control group at the end of the intervention. None of the analyzed trials recorded alcohol consumption during the intervention, but in three trials the researchers instructed the patients to avoid excessive intake of

Table 1
Characteristics of included studies.

Study–year	Country	Supplement	Study design/ quality score	Population	Mean BMI (kg/m ²)	Sex	Age (years)	Sample size (n)	Intervention – daily dose	Control – daily dose	Duration (days)	Results (Intervention vs control – after supplementation)
Balcázar-Muñoz; Martínez-Abundis; González-Ortiz, 2003 [20]	Chile	Prebiotic	Parallel RCT/ EPHPP: 3 CONSORT: 19	Excess weight with dyslipidemia	Intervention: 31.6 ± 18.0 Control: 31.1 ± 3.8	M	19–32	12	Inulin – 7 g (n = 6)	Calcined magnesia – 7 g (n = 6)	28	↔ Fasting glucose ↔ Fasting insulin ↔ Total cholesterol ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ Triglycerides
de Luis et al., 2013 [22]	Spain	Prebiotic	Parallel RCT/ EPHPP: 1 CONSORT: 23	Obesity	Intervention: 35.9 ± 3.4 Control: 39.2 ± 7.2	M/F	25–60	36	60 g of cookie enriched with 9.8 g of FOS (n = 18)	60 g of cookie without FOS (n = 18)	30	↔ Fasting glucose ↔ Fasting insulin ↔ Total cholesterol ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ Triglycerides
Dehghan et al., 2013 [18] Gargari et al., 2013 [19]	Iran	Prebiotic	Parallel RCT/ EPHPP: 1 CONSORT: 26	Excess weight with type 2 diabetes	Intervention: 31.6 ± 4.1 Control: 29.9 ± 4.2	F	20–65	49	Inulin – 10 g (n = 24)	Maltodextrin – 10 g (n = 25)	60	↓ Fasting glucose (–9.6 mg/dL) ↓ Total cholesterol (–32.1 mg/dL) ↓ LDL-c (–26.7 mg/dL) ↓ Triglycerides (–47.3 mg/dL) ↑ HDL-c (3.9 mg/dL) ↔ Fasting insulin ^c
Dewulf et al., 2013 [23]	Belgium	Prebiotic	Parallel RCT/ EPHPP: 1 CONSORT: 26	Obesity	Intervention: 36.9 ± 4.1 Control: 35.6 ± 4.3	F	18–65	30	Inulin/oligofructose 50/50% mix – 16 g (n = 15)	Maltodextrin 16 g (n = 15)	90	↔ Fasting glucose ↔ Fasting insulin ↔ Total cholesterol ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ Triglycerides
Genta et al., 2009 [25]	Argentina	Prebiotic	Parallel RCT/ EPHPP: 2 CONSORT: 19	Obesity with mild dyslipidemia and constipation	Intervention: 34.0 ± 2.0 Control: 33.0 ± 3.0	F	31–49	35	Yacon syrup, containing 0.14 g of FOS/kg – 10 g/70 kg weight body (n = 20)	Placebo syrup without FOS (n = 15)	120	↓ Fasting insulin (–9.9 μU/mL) ↓ LDL-c (–35.2 mg/dL) ↓ Fasting glucose (–11.9 mg/dL) ↔ Total cholesterol ↔ HDL-c ↔ Triglycerides
Luo et al., 2000 [26]	France	Prebiotic	Cross-over RCT EPHPP: 1 CONSORT: 19	Excess weight with type 2 diabetes	Intervention and control: 28.0 ± 1.0	M/F	57 ± 2 ^a	10	FOS – 20 g (n = 10)	Sucrose – 20 g (n = 10)	28	↔ Fasting glucose ↔ Fasting insulin ↔ Total cholesterol ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ Triglycerides

Parnell & Reimer, 2009 [29]	Canada	Prebiotic	Parallel RCT/ EPHPP: 2 CONSORT: 27	Excess weight	Intervention: 30.4 ± 3.4 Control: 29.8 ± 4.0	M/F	20–70 ^b	37	Oligofructose - 21 g (n = 20)	Maltodextrin – 21 g (n = 17)	84	↔ Total cholesterol ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ Triglycerides ↔ Fasting glucose ↔ Total cholesterol ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ Triglycerides
Tovar et al., 2012 ^d [30]	Mexico	Prebiotic	Parallel RCT/ EPHPP: 2 CONSORT: 23	Excess weight	Intervention: 30.7 ± 3.9 Control: 30.9 ± 4.5	F	18–50	59	Inulin - 10 g (n = 30)	No additional treatment (n = 29)	90	↔ Triglycerides ↔ Fasting glucose ↔ Total cholesterol ↔ LDL-c ↔ HDL-c ↔ Triglycerides
Vulevic et al., 2013 [31]	United Kingdom	Prebiotic	Cross-over RCT/ EPHPP: 1 CONSORT: 22	Excess weight with metabolic syndrome	Intervention and control: Male: 30.7 ± 5.3 Female: 32.1 ± 6.3	M/F	18–65	45	Galacto- oligosaccharide: 5.5 g (n = 45)	Maltodextrin – 5.5 g (n = 45)	84	↓ Total cholesterol (–11.6 mg/dL) ↓ Triglycerides (–8.9 mg/dL) ↓ Fasting insulin (–1.7 μU/mL) ↔ Fasting glucose ↔ LDL-c ↔ HDL-c
Asemi et al., 2014 [21]	Iran	Synbiotic	Cross-over RCT/EPHPP:1 CONSORT:23	Excess weight with type 2 diabetes	Intervention 29.9 ± 5.2 Control 29.6 ± 4.5	M/F	35–70	62	<i>L. sporogenes</i> (27 × 10 ⁷ CFU) + 1.08 g of inulin (n = 62)	Control food without synbiotic (n = 62)	62	↓ Fasting insulin (–1.98 μU/mL) ↔ HDL-c ↔ LDL-c ↔ Fasting glucose ↔ Total cholesterol ↔ Triglycerides
Malaguarnera et al., 2012 [27]	Italy	Synbiotic	Parallel RCT/ EPHPP: 1 CONSORT: 26	Excess weight with non alcoholic steatohepatitis	Intervention: 27.3 ± 1.4 Control: 27.2 ± 1.3	M/F	30–65	66	<i>B. longum</i> W11 (5 × 10 ⁹ CFU) + 2.5 g of FOS (n = 34)	Placebo – 2.5 g (n = 32)	168	↓ LDL-c (–21.7 mg/dL) ↔ Fasting glucose ↔ Fasting insulin ↔ Total cholesterol ↔ HDL-c ↔ Triglycerides
Moroti et al., 2012 [28]	Brazil	Synbiotic	Parallel RCT/ EPHPP: 2 CONSORT: 26	Excess weight with dyslipidemia and type 2 diabetes	Intervention: 27.7 ± 0.8 Control: 28.2 ± 0.9	F	50–65	20	200 mL of shake containing <i>L. acidophilus</i> (8 × 10 ⁸ CFU) + <i>B. bifidum</i> (8 × 10 ⁸ CFU) + FOS – 2 g (n = 10)	200 mL of shake without synbiotic (n = 10)	30	↔ Total cholesterol ↔ Triglycerides ↔ Fasting glucose. ↔ HDL-c
Eslamparast et al., 2014 [24]	Iran	Synbiotic	Parallel RCT/ EPHPP: 1 CONSORT: 29	Obesity with nonalcoholic fatty liver disease	Intervention: 32.1 ± 2.4 Control: 31.3 ± 2.3	M/F	≥18 ^b	52	<i>L. casei</i> + <i>L. rhamnosus</i> + <i>S. thermophilus</i> + <i>B. breve</i> + <i>L. acidophilus</i> + <i>B. longum</i> + <i>L. bulgaricus</i> (4 × 10 ⁸) + FOS (n = 26)	Maltodextrin (n = 26)	196	↓ Fasting insulin (–1.2 μU/mL) ↓ Fasting glucose (–6.7 mg/dL)

Abbreviations: BMI – Body mass index; LDL – Low Density Lipoprotein cholesterol; HDL-c – High Density Lipoprotein cholesterol; M– Male; F – Female; FOS – Fructo-oligosaccharide; CFU – Colony Forming Units; *L.* – *Lactobacillus*; *B.* – *Bifidobacterium*; *S.* – *Streptococcus*; RCT – Randomized controlled trial; EPHPP – Effective Public Health Practice Project, where trials scoring 1, 2 and 3 are considered strong, moderate or weak quality, respectively; CONSORT – Consolidated Standards of Reporting Trials, where trials can range from 0 to 37 points; ↔ no significant difference between the intervention and control groups after intervention; ↓ significantly lower than control group after intervention; ↑ significantly higher than control group after intervention.

^a Mean ± standard deviation.

^b The number of subjects over the age of 65 was very small and did not contribute to variation in the results (statement of corresponding author).

^c Total cholesterol, LDL-c, HDL-c and triglycerides analysis were adjusted for dietary intakes and baselines values, while fasting glucose and insulin analysis, were adjusted for dietary fiber, energy changes, weight changes, and baseline values. Non-adjusted analysis show: ↔ total cholesterol; ↔ fasting glucose; ↓ triglycerides; ↓ LDL-c; ↓ fasting insulin; and ↑ HDL-c.

^d The study included four groups, but only two were included in this meta-analysis (inulin alone group – INU, and control group without placebo – CON).

alcoholic beverages [23,27,29] and in two trials alcohol consumption was an exclusion criterion [18,19,24]. Intestinal microbiota analysis was performed at the beginning and at the end of intervention in two trials only [23,31]. Weight stable at least three months prior to the intervention was reported in three trials [20,22,29].

3.3. Quality assessment

Using the EPHPP method, eight trials were evaluated as strong [18,19,21–24,26,27,31], four as moderate [25,28–30] and one as weak [20]. The criteria “study design”, “confounders” and “data collection methods” were rated as strong in all trials [18–31], while the criteria “blinding” [30] and “withdrawals and dropout” [20] had only one trial evaluated as weak for each one. The weakest criteria assessed was the “selection bias” with four trials evaluated as weak [20,25,28,29], five as moderate [22,23,27,30,31] and four as strong [18,19,21,24,26].

By CONSORT 2010 method, in the section “title and abstract”, only three trials did not reached the evaluated criteria [25–27], while the “introduction” section achieved all criteria. The “methods” section had weakest evaluation, being the randomization criteria, as well as sample size and data collection information the most absence items. Furthermore, reasons for losses and exclusions in the “results” section were not included in only one trial [20] and the intervention harms and unintended effects were not included in three trials [28,30,31]. Generalizability of the trial findings, as well as trial limitations and sources of potential bias information were missing in six trials [22,25–27,30,31] in the “discussion” section.

An evaluation of each trial, according to EPHPP and CONSORT-based checklist is shown in Supplementary data available online.

3.4. Prebiotic

Nine trials used prebiotic as intervention [18–20,22,23,25,26,29–31]. Baseline and final values of total cholesterol, LDL-c, HDL-c and triglycerides were presented in nine trials ($n = 313$) [18,20,22,23,25,26,29–31], and in eight trials for fasting glucose ($n = 276$) [19,20,22,23,25,26,30,31]. Fasting insulin was presented in seven trials ($n = 217$) [19,20,22,23,25,26,31].

In trials with non-diabetics, only one showed lower values in the intervention group than control group at the end of the protocol period ($p < 0.05$) for total cholesterol [31], LDL-c [25], fasting glucose [25] and triglycerides [31]; two for fasting insulin [25,31];

and one of the two trials with diabetics showed lower concentrations of total cholesterol, LDL-c, triglycerides [18] and fasting glucose [19]. Trials with non-diabetic individuals not showed significant difference between intervention and control groups at the final time point for HDL-c, while one diabetic trial [18] found significant higher HDL-c concentrations in intervention group than control group at final time point ($p < 0.05$) (Table 1).

The outcomes behavior of each group during the protocol periods can be observed by the values of mean of means differences (Table 2). Larger reduction in the total cholesterol, LDL-c, triglycerides, fasting glucose and fasting insulin, and larger increase in the HDL-c concentrations were observed in the group that received prebiotic for both trials groups with diabetes as in those without diabetes. Despite these results, non-significant differences between intervention and control groups were identified for all outcomes by mean of means differences and 95% CI respective.

Meta-analyses were performed on eight trials ($n = 276$) [18,20,22,23,25,26,30,31] for total cholesterol, HDL-c and triglycerides; seven trials for LDL-c [18,20,22,23,26,30,31] and fasting glucose ($n = 241$) [19,20,22,23,26,30,31] and six trials for fasting insulin ($n = 182$). One trial with non-diabetics [25] was removed from analyses of the LDL-c, fasting glucose and insulin due to be a heterogeneous source, observed by visually inspecting of the forest plots.

The meta-analysis indicated a significant reduction in the total cholesterol concentrations after prebiotic supplementation in overall analysis (SMD -0.25 ; 95% CI $-0.48, -0.02$; $p = 0.003$); in the LDL-c concentrations in overall analysis (SMD -0.22 ; 95% CI $-0.44, -0.00$; $p = 0.010$); and in the triglycerides concentrations in trials with diabetics (SMD -0.72 ; 95% CI $-1.20, -0.23$; $p = 0.004$). A significant increase in the HDL-c concentrations was indicated only by trials with diabetics (SMD 0.49 ; 95% CI $0.01, 0.97$; $p = 0.040$) (Fig. 2).

The overall analysis showed a non-significant effect in fasting glucose and in fasting insulin concentrations (SMD -0.11 ; 95% CI $-0.33, 0.10$; $p = 0.450$; SMD -0.19 ; 95% CI $-0.54, 0.16$; $p = 0.230$; respectively), as well as in trials with diabetics or non-diabetics individually (Fig. 2).

Evidence of considerable inter-trial heterogeneity in the observed effect was identified only in fasting insulin analysis ($I^2 = 50.1\%$), due to the trials with diabetics ($I^2 = 61.6\%$).

3.5. Synbiotic

Baseline and final values of fasting glucose were presented in all trials with synbiotics ($n = 200$) [21,24,27,28]. Three trials presented

Table 2
Mean (95% CI) of means differences between intervention and control stratified by trials groups (diabetic and non-diabetic) and overall analysis after prebiotic and synbiotic supplementation period.

Outcomes	Non-diabetic		Diabetic		Overall analysis	
	Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	Control
Prebiotic						
Total cholesterol (mg/dL)	-11.5 (-29.7; 6.6)	-4.4 (-14.5; 5.6)	-10.4 (-152.0; 131.3)	0.1 (-65.4; 65.5)	-11.3 (-25.0; 2.5)	-3.4 (-11.1; 4.2)
LDL-c (mg/dL)	-9.5 (-24.8; 5.8)	-0.8 (-6.0; 4.4)	-11.1 (-137.5; 115.4)	-2.3 (-52.4; 47.9)	-9.8 (-21.5; 1.8)	-1.1 (-5.2; 3.0)
HDL-c (mg/dL)	1.8 (-2.3; 6.0)	0.2 (-2.7; 3.2)	5.9 (-49.4; 61.1)	0.9 (-25.2; 26.9)	2.7 (-1.0; 6.4)	0.4 (-1.9; 2.7)
Triglycerides (mg/dL)	-17.4 (-40.4; 5.7)	-7.4 (-22.4; 7.5)	-21.8 (-422.7; 379.0)	14.7 (-125.1; 154.5)	-18.4 (-39.0; 2.2)	-2.5 (-16.3; 11.3)
Fasting glucose (mg/dL)	-1.4 (-5.1; 2.3)	-0.1 (-3.4; 3.3)	-12.2 (-48.5; 24.0)	-1.0 (-9.3; 7.2)	-3.8 (-8.5; 0.9)	-0.3 (-2.8; 2.1)
Fasting insulin (μ U/mL)	-0.9 (-3.6; 1.8)	0.4 (-0.4; 1.3)	-2.1 (-35.7; 31.6)	1.3 (-12.1; 14.6)	-1.2 (-3.4; 1.0)	0.6 (-0.2; 1.4)
Synbiotic						
Total cholesterol (mg/dL)	NA	NA	NA	NA	-19.9 (-122.5; 82.7)	-4.3 (-30.9; 22.3)
LDL-c (mg/dL)	NA	NA	NA	NA	-10.9 (-285.4; 263.6)	-0.7 (-80.1; 78.8)
HDL-c (mg/dL)	NA	NA	NA	NA	7.8 (-8.4; 23.9)	1.2 (-7.4; 9.8)
Triglycerides (mg/dL)	NA	NA	NA	NA	-41.9 (-247.4; 163.6)	-14.7 (-93.5; 64.1)
Fasting glucose (mg/dL)	-9.9 (-32.4; 12.5)	-7.4 (-68.1; 53.2)	-26.0 (-639.7; 587.7)	-11.0 (-204.1; 182.1)	-18.0 (-82.5; 46.5)	-9.2 (-30.2; 11.7)
Fasting insulin (μ U/mL)	NA	NA	NA	NA	-2.3 (-3.9; 0.7)	-0.3 (-2.9; 2.4)

Abbreviations: LDL-c – Low density lipoprotein cholesterol; HDL-c – High density lipoprotein cholesterol; NA – Not applicable.

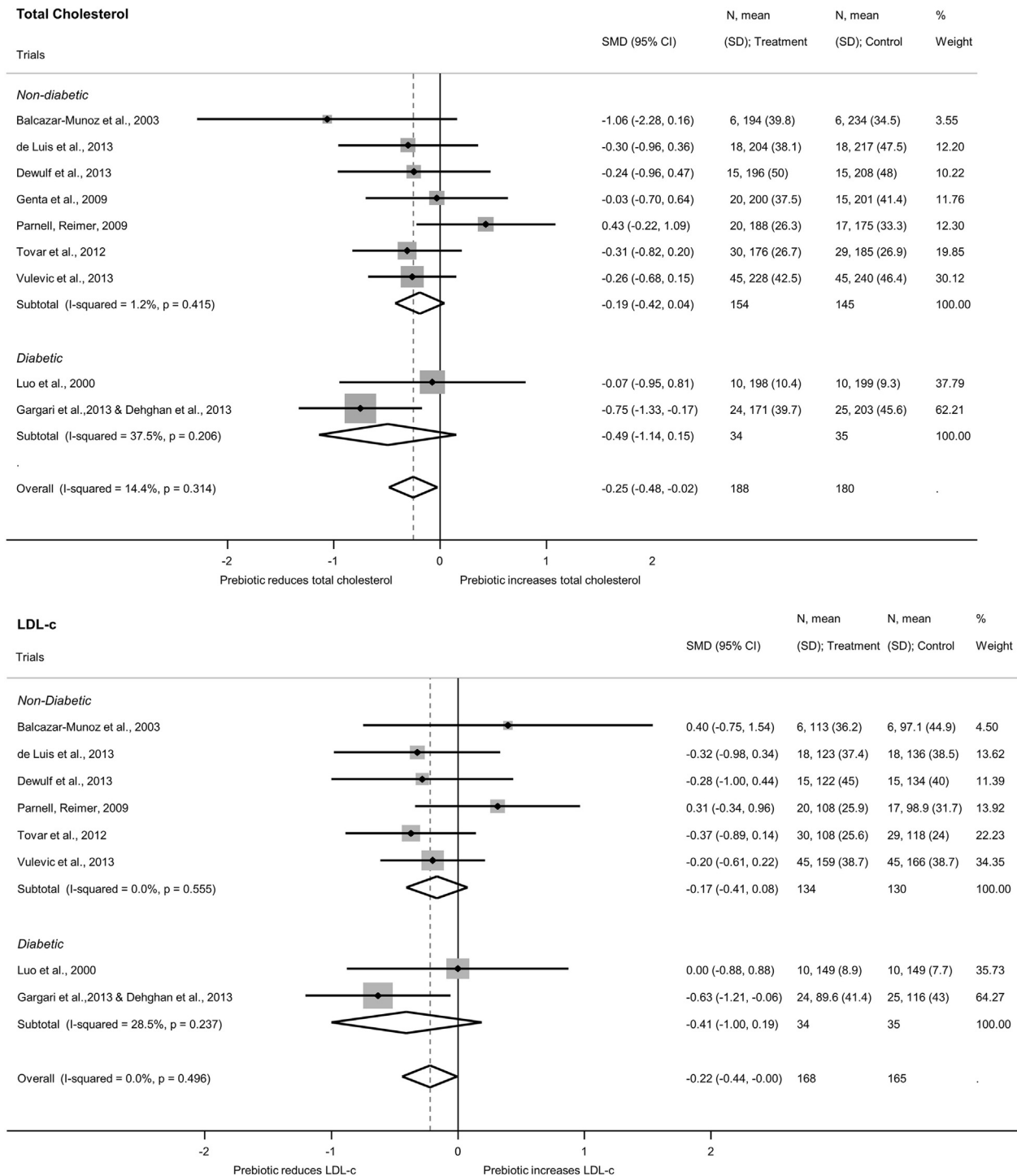


Fig. 2. Forest plot for prebiotic: standard mean differences (SMD) between intervention and control groups in total cholesterol, LDL-c, HDL-c, triglycerides, fasting insulin and fasting glucose. Effect size is indicated by black diamonds; percentage weighting of each study towards the overall effect is indicated by the size of grey squares; 95% confidence interval is indicated by horizontal lines; the overall treatment effect lies at the center of the diamond with left and right endpoints indicating the 95% confidence interval. The left side of vertical line of the absence effect favors intervention, and the right side, the control, with exception for HDL-c.

values for total cholesterol [21,27,28], HDL-c [21,27,28], triglycerides ($n = 148$) [21,27,28] and fasting insulin ($n = 180$) [21,24,27], while two trials [21,27] presented values for LDL-c ($n = 128$). The same trials were used to perform the meta-analysis. One study [21] was excluded from the meta-analysis of HDL-c and fasting insulin because heterogeneity sources were identified by forest plot inspection.

In descriptive analysis, two [21,24] of three [21,24,27] trials presented significantly lower values for fasting insulin in the group that received synbiotics at the final time point compared to the control group; for triglycerides and total cholesterol no significant values were observed. All trials with synbiotics observed no significant changes on HDL-c, while one trial presented significantly lower values for LDL-c [27] and fasting glucose [24] presented

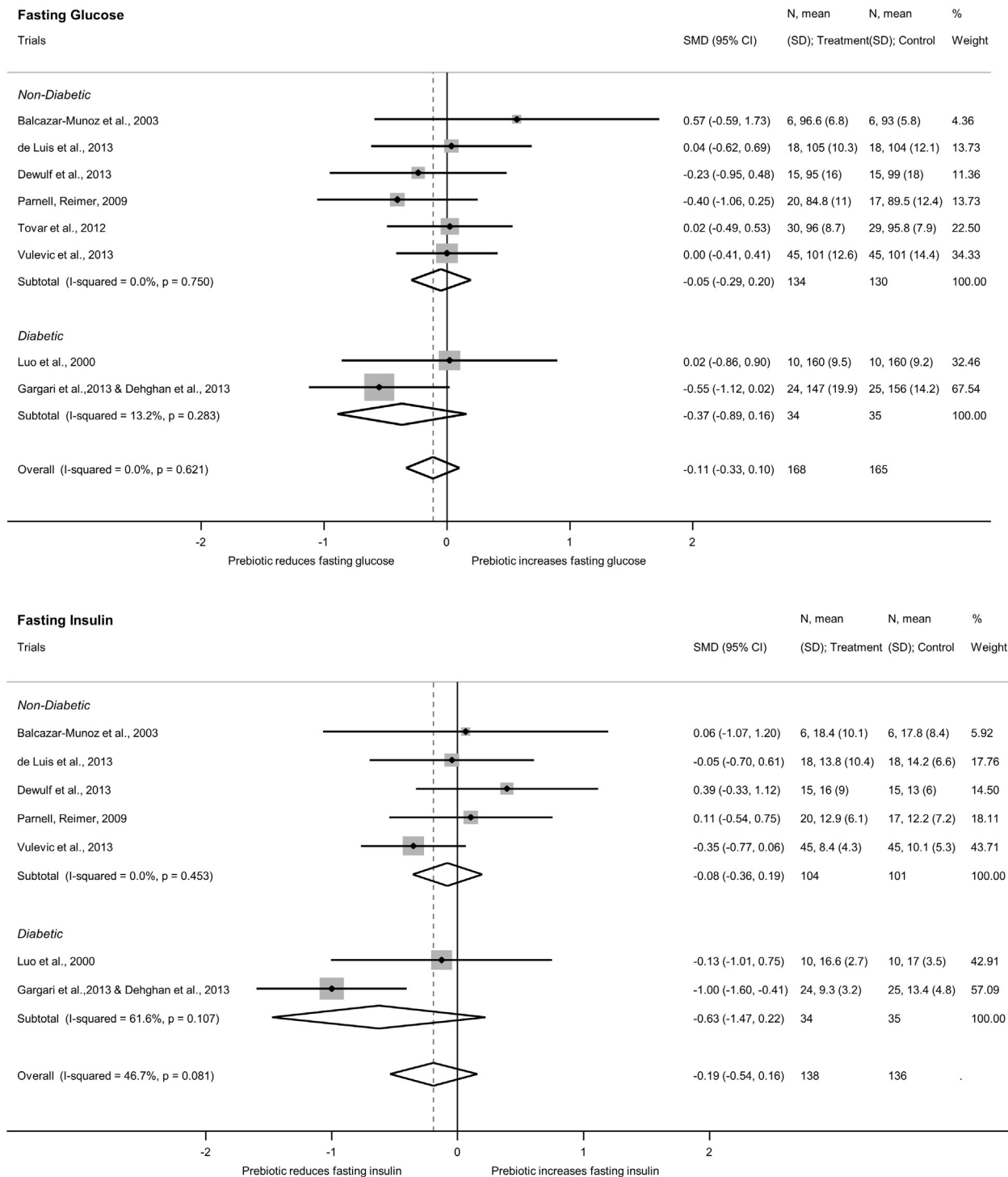


Fig. 2. (continued).

significantly lower values in the intervention group compared to the control group at the final time point (Table 1).

The outcomes behavior of each group during the protocol periods can be observed by the values of mean of means differences (Table 2). Larger reduction in the total cholesterol, LDL-c, triglycerides, fasting glucose and fasting insulin, and larger increase in the HDL-c concentrations were observed in the group that received synbiotics. Despite these results, non-significant

differences between intervention and control groups were identified for all outcomes by mean of means differences and 95% CI respective.

The meta-analyses indicated a significant reduction in the triglycerides (SMD -0.43 ; 95% CI $-0.70, 0.15$; $p < 0.05$) and fasting insulin (SMD -0.39 ; 95% CI $-0.75, -0.02$; $p = 0.04$) after synbiotics supplementation. No significant changes were observed for total cholesterol, LDL-c, HDL-c and fasting glucose (Fig. 3).

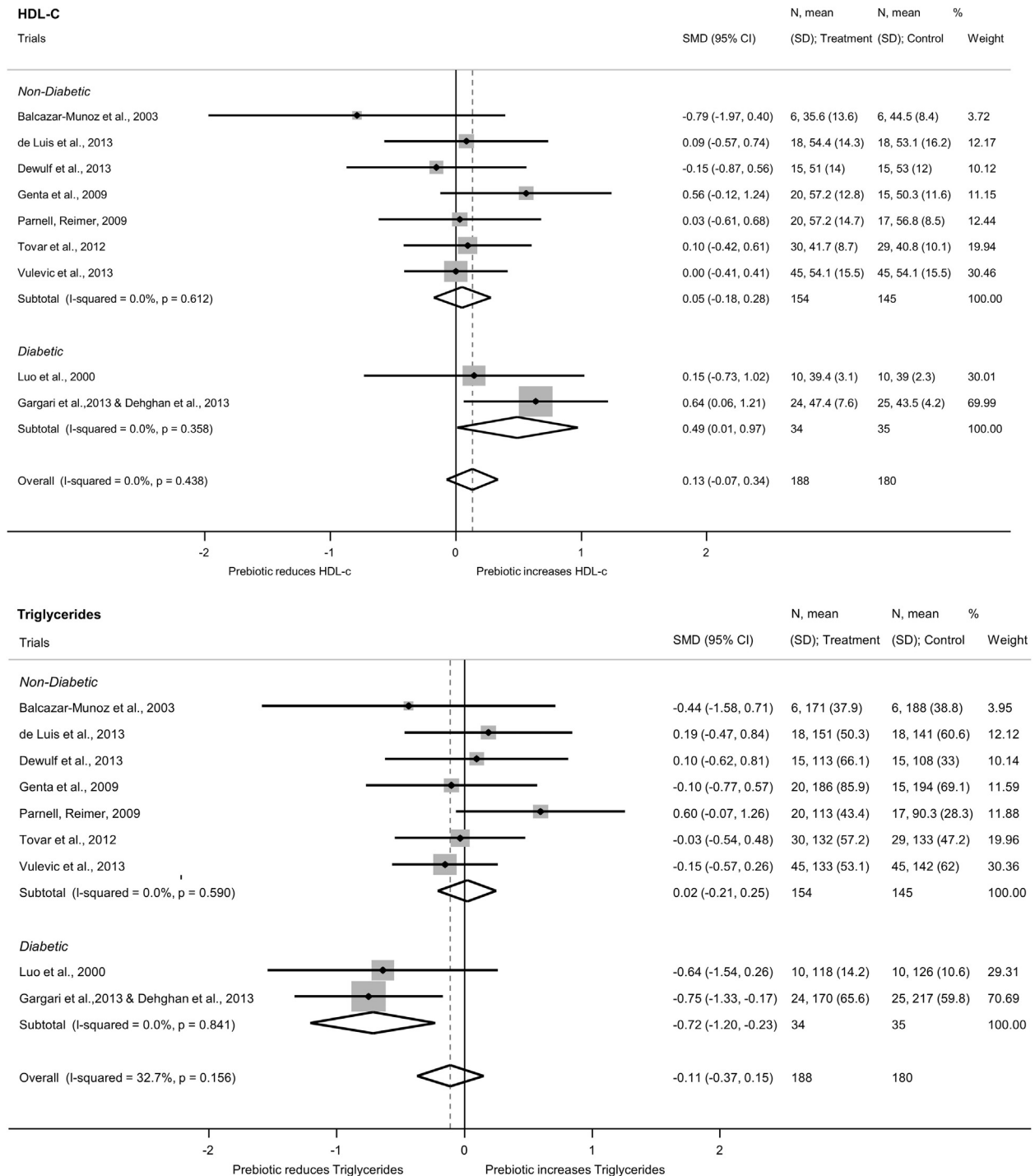


Fig. 2. (continued).

Evidence of considerable inter-trial heterogeneity in the observed effect was identified only in LDL-c analysis ($I^2 = 96.2\%$).

3.6. Adverse effects

Three trials reported adverse effects after prebiotic supplementation, which include diarrhea [22], constipation [22], bloating [23], flatulence [23,29] and abdominal pain [23]. In one trial, the symptoms disappeared after few days of supplementation in most patients [23]. Three trials reported absence of adverse effects after prebiotic supplementation [20,25,26] and three trials did not

include adverse effects as outcomes [18,19,30,31]. In the four trials with synbiotics, two reported adverse effects [24,27], which include nausea [27], abdominal pain [27] and moderate headache [24,27]. Only one trial reported absence of adverse effects after synbiotic supplementation [21].

3.7. Publication bias

Figure 4 are funnel plots for assessing publication bias for prebiotic meta-analyses. Visual inspection of the funnel plots did not indicate publication bias of trials that used prebiotic

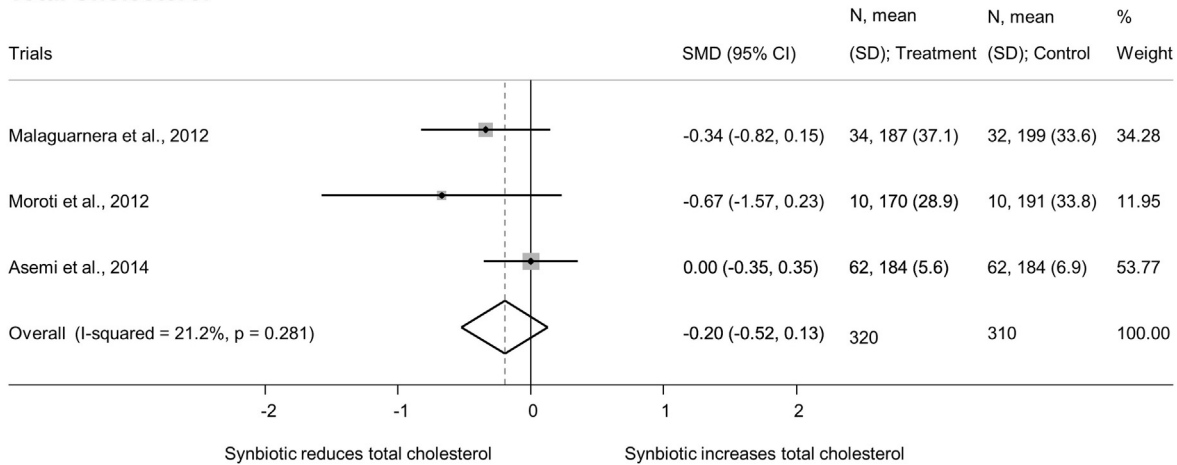
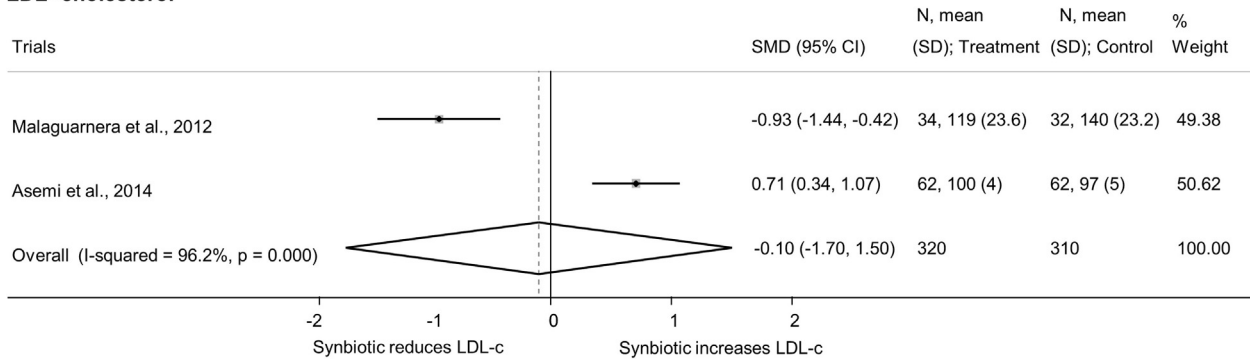
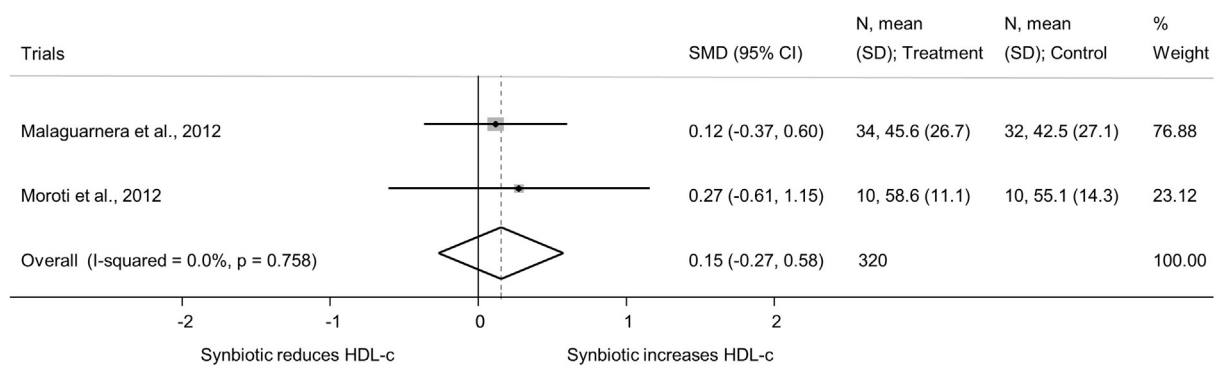
Total Cholesterol**LDL- cholesterol****HDL-cholesterol**

Fig. 3. Forest plot for synbiotic trials: standard mean differences (SMD) between intervention and control groups in total cholesterol, LDL-c, HDL-c, triglycerides, fasting insulin and fasting glucose. Effect size is indicated by black diamonds; percentage weighting of each study towards the overall effect is indicated by the size of grey squares; 95% confidence interval is indicated by horizontal lines; the overall treatment effect lies at the center of the diamond with left and right endpoints indicating the 95% confidence interval. The left side of vertical line of the absence effect favors intervention, and the right side, the control, with exception for HDL-c.

supplementation to change the concentrations of the LDL-c, HDL-c and fasting glucose. On the other hand, there seems to be a possible publication bias when total cholesterol, triglycerides and fasting insulin are analyzed, which may be attributable to different characteristics among trials, especially the presence of diabetic subjects. Funnel plots for synbiotic meta-analyses were not generated due to the low number of trials included.

4. Discussion

To our knowledge, the present meta-analysis is the first that included trials performed only with overweight or obese

individuals. Regarding prebiotics, a meta-analysis [32] suggested that the inulin had a lowering effect on total cholesterol, LDL-c and triglycerides concentrations in hyperlipidemic individuals. The characteristics of the meta-analysis were similar to ours in dose, treatment duration, sample size and mean age. When stratified for hyperlipidemia, these findings correspond with the nature of the individuals analyzed in our meta-analysis, where the overweight itself acts as a favoring condition for hypercholesterolemic states, as evidenced by the majority of trials with prebiotics having individuals with elevated total cholesterol (>200 mg/dL) [20,22,23,25,31] and LDL-c concentrations (>100 mg/dL) [18–20,22,23,26,31].

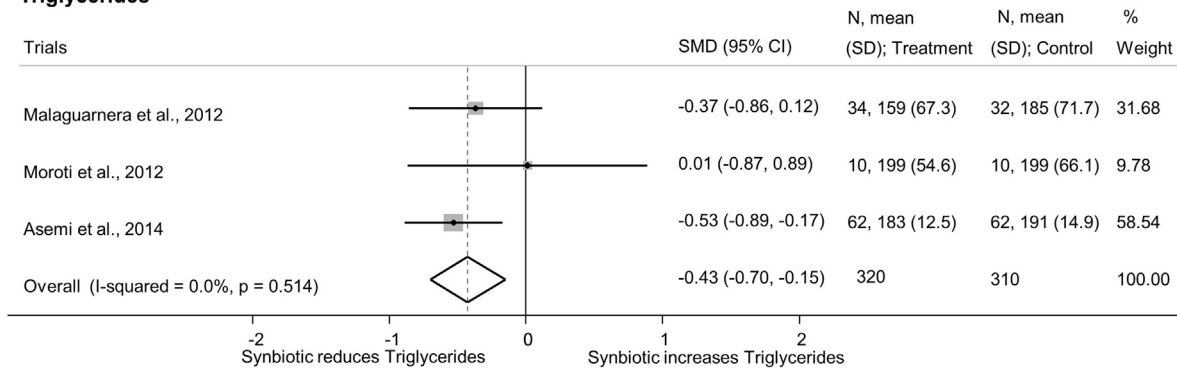
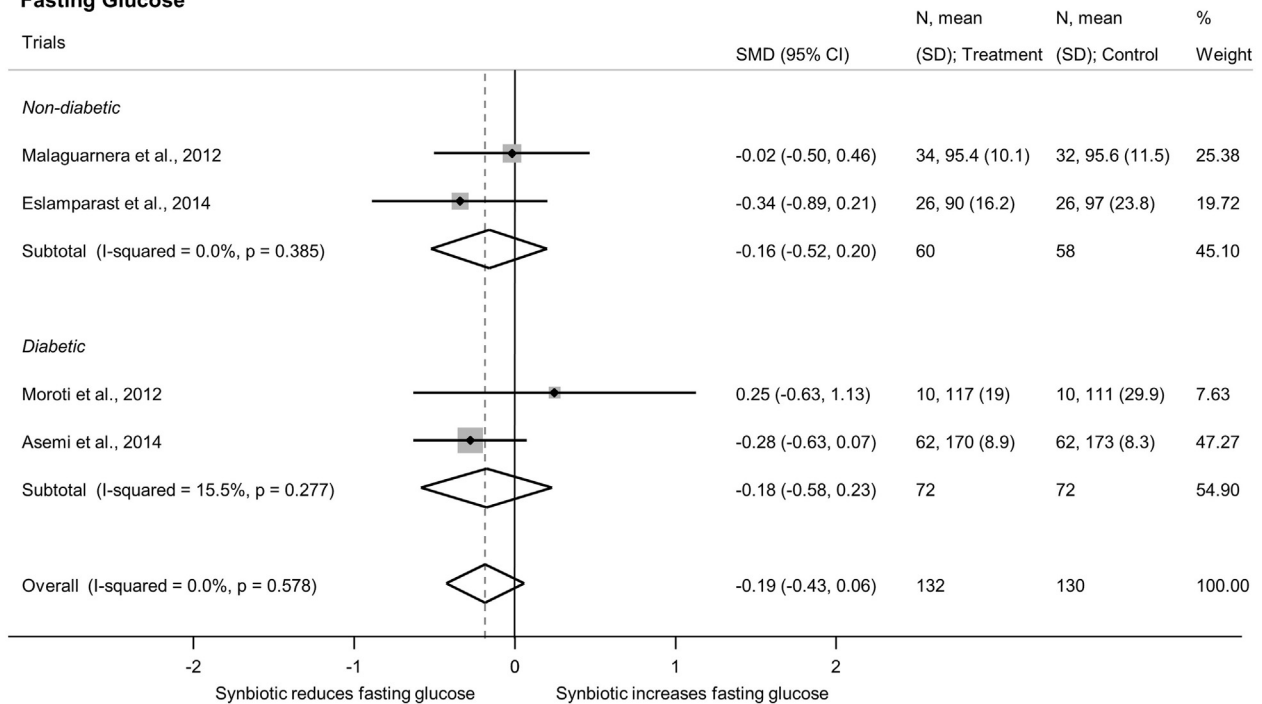
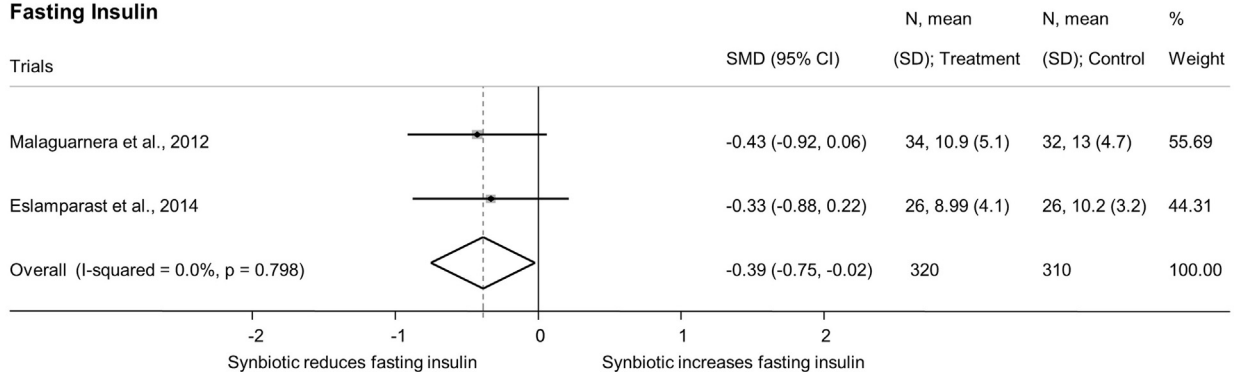
Triglycerides**Fasting Glucose****Fasting Insulin**

Fig. 3. (continued).

Besides the aforementioned meta-analysis, another meta-analysis [33] found a significant lowering effect of prebiotics on triglycerides concentrations, regardless of health conditions. Meanwhile, a systematic review [34] with divergent methodological design, such as inclusion of elderly people and large number of trials with healthy individuals, performed a meta-analysis and

found no significant effect of prebiotic supplementation on triglycerides. Even though a tendency for reduction was observed for triglycerides in overall analysis, the mean of means differences in intervention group seems similar between diabetic and overall analysis (-21.8 and -18.5 mg/dL, respectively). This finding suggests a potential therapeutic action of prebiotics in overweight or

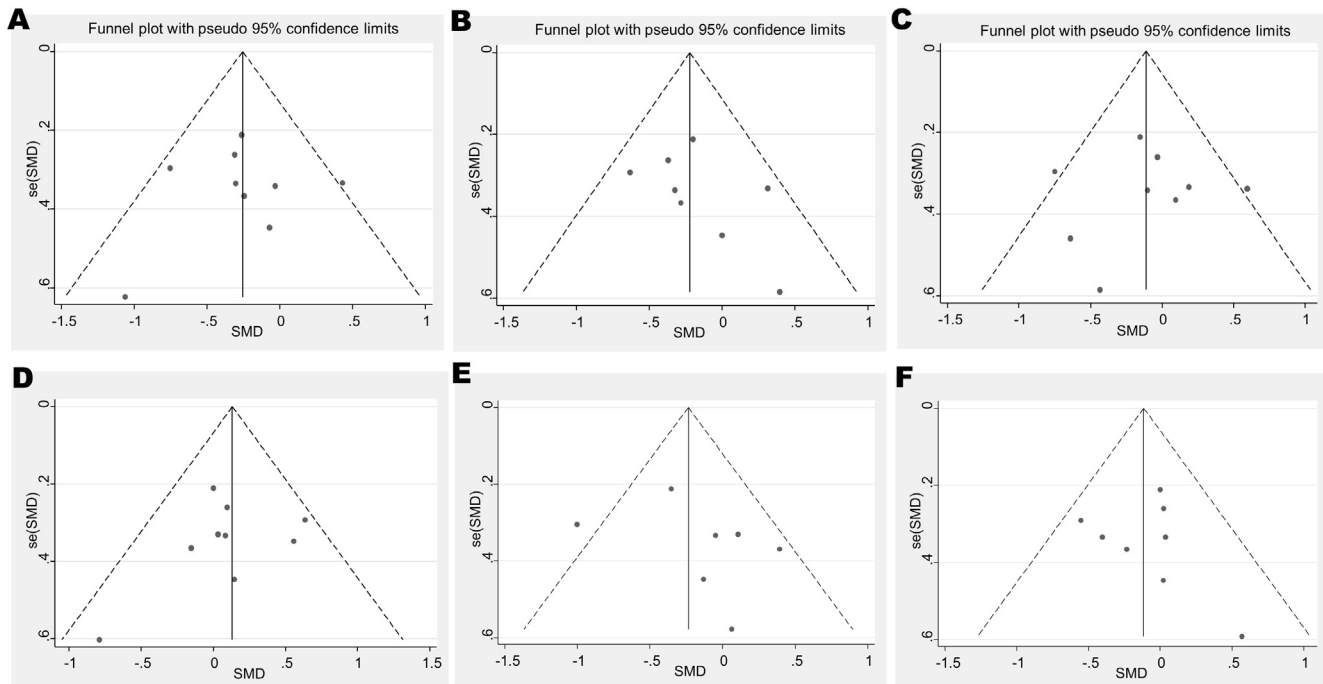


Fig. 4. Funnel plots for meta-analysis of prebiotic trials on A - total cholesterol, B - LDL-c, C - HDL-c, D - triglycerides, E - fasting glucose, F - fasting insulin.

obese individuals. The significant effects on diabetic analysis may be attributable to elevated triglycerides as well as lower HDL-c concentrations that are commonly related to states of insulin resistance [35].

In our review, diabetic trials had subjects with lower baseline plasma HDL-c concentrations (<40 mg/dL [18,19,26]. Moreover, all other trials [22,23,25,30,31], except one [20], had regular plasma HDL-c concentrations at baseline, which could partially explain the lack of effect in the overall and non-diabetic analyses. Even without significant effects in the overall analysis, seven [18–20,25–28,30] from ten studies showed a mild increase in the plasma HDL-c concentrations and the mean of means differences in the intervention group was positive in all analyses. This finding, plus the fact that the meta-analysis showed a significant decrease in total cholesterol and LDL-c, suggests the investigation of the effects of prebiotics in new trials, since they can improve the lipid profile and attenuate the risks of dyslipidemia-related diseases, especially in diabetic and low plasma HDL-c individuals.

Despite various health conditions in the included trials, mean fasting insulin concentrations at the baseline were <20 μ UI/mL, values that may have prevented an important effect. In addition, two trials [25,31] that showed a significant decrease in fasting insulin concentrations had even lower baseline concentrations (<15 μ UI/mL) and used different types of prebiotics, making intricate the understanding of these discordant results. Moreover, two trials that assessed gut microbiota composition [23,31] revealed significant correlations with fasting glucose and insulin. One trial [23] showed that prebiotics significantly decreased plasma lipopolysaccharide concentrations, which are higher in diabetic and overweight individuals [36], negatively correlating with phyla and species of short-chain fatty-acid producing bacteria such as Firmicutes, Actinobacteria, *Faecalibacterium prausnitzii* and *Bifidobacterium*. Furthermore, the increase in *Clostridium* cluster IV was negatively correlated with fasting insulin and glucose, while a positive correlation between *Propionibacterium*, *Bacteroides intestinalis*, *Bacteroides vulgates* (all three significantly decreased by

prebiotic treatment) and fasting glucose was found. The only trial [31] in the meta-analysis that showed significant decrease in fasting insulin concentrations reported an increase in *Bifidobacterium* spp., as well as a decrease in *Bacteroides* spp. and Betaproteobacteria, both of which are highly enriched in diabetic individuals [8].

Resembling our meta-analysis, a systematic review [37] revealed no reduction in fasting glucose after prebiotic supplementation. Possibly the effect was attenuated because the mean fasting glucose concentrations were elevated (>100 mg/dL) in only two included studies [18,19,22]. In one of these, carried out in diabetic individuals [18,19], the prebiotic supplementation had a significant effect, even with all individuals taking hypoglycemic drugs. The two trials [18,19,25] that had significant results used distinct prebiotics, had different treatment duration and showed significant differences in food intake throughout the intervention. These differences, taken together with the absence effect of prebiotics in the overall analysis, makes it difficult to speculate whether the intervention actually caused this impact on fasting glucose or whether it comes from other changes that took effect on individuals during the trial.

The results of this meta-analysis showed that synbiotic supplementation was associated with a significant improvement on triglycerides and fasting insulin concentrations. The trials included overweight or obese individuals with type 2 diabetes [21,27,28] and nonalcoholic fatty liver disease [24,27], metabolic diseases commonly related to elevated plasma LPS concentrations and pro-inflammatory cytokines [36,38]. The increase of these mediators has been associated with insulin resistance, resulting in increased substrate availability for hepatic triglycerides synthesis [35]. Synbiotics could improve gut microbiota composition and reduce LPS concentrations [27,39], consequently, attenuating pro-inflammatory pathways triggered by TLR-LPS complex, evidenced by reduction of tumor necrosis factor- α [24,27], nuclear transcription factor kappa B [24] and C-reactive protein [21,24,27]. Despite the absence of significant effects on other lipid parameters and fasting glucose, the mean of means differences of the intervention group for total cholesterol, LDL-c and fasting glucose was

15.6, 10.2, and 8.8 mg/dL lower than the control group, respectively, while the mean of means difference of the intervention group for HDL-c was 6.6 mg/dL higher than the control group, values that may represent an important clinical relevance.

Regarding the possible adverse effects caused by prebiotics and synbiotics, a group of short-chain carbohydrates and sugar alcohols which are poorly absorbed in the gastrointestinal tract called FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) have been investigated in recent years due to their ability to induce abdominal symptoms such as bloating, pain and nausea [40]. Among the carbohydrates belonging to this group, there are fructans and galactans, prebiotics used by the studies included in this meta-analysis. However, the studies that reported the presence of adverse effects also noted improvement in symptoms during the supplementation, without the withdrawal of participants, allowing us to believe that there is an adaptation period. Although it is not yet clear what the long-term effects of fructans and galactans, the consumption of these food ingredients by individuals with excess weight seems to be a good strategy in the improvement of the evaluated parameters in this meta-analysis.

The strengths of this meta-analysis are: possible absence of publication bias in trials with prebiotics supplementation by visual inspection of funnel plots; the low heterogeneity observed in the majority of forest plots; and in most trials with prebiotic supplementation, the subjects were not taking lipid-lowering drugs, making the results of the meta-analysis more consistent. Nevertheless, there are some limitations in the present meta-analysis: absence of publication bias analysis in trials with synbiotics due to the low number of trials; despite the low probability of bias indicated by heterogeneity tests, the trials varied mainly in sample size, doses, intervention, treatment duration and baseline comorbidities.

Another important issue to consider is that the dietary intakes may present intra- and inter-individual variations, leading to changes on lipid profile and glucose homeostasis, making it difficult to assess the effect of a nutritional supplement without the impact of diet. Therefore, it is important to assess dietary intake in order to verify if there is no significant changes throughout the study. Equally important to note is the gut microbiota composition, which is the main target for metabolic improvements through this type of supplementation. As performed in two trials [23,31], specific correlations must be carried out to elucidate the relationship between bacterial groups and outcomes analyzed.

Despite the lack of studies to establish a dosage range and duration of supplementation to achieve positive effects, the benefits of these supplements shown by pooled analysis makes the intestinal microbiota another therapeutic target in management of various diseases and at the maintenance and promotion of health. As new well-designed trials with these types of intervention are published, nearest is the possibility of specific indications of dose, duration of supplementation and the composition of supplements to achieve beneficial effects.

Meanwhile, results of meta-analyses and well-designed clinical trials should suit to support their clinical applications, wherein should be considered the most similar situations where the intervention was able to achieve positive results.

5. Conclusion

The meta-analysis shows that, in general, prebiotics reduced plasma total cholesterol and LDL-c concentrations in adult subjects with overweight or obesity, and they also decreased plasma triglycerides and increase HDL-c concentrations in adult diabetic subjects with overweight or obesity, while synbiotics decreased

plasma fasting insulin and triglycerides concentrations. Thus, the supplementation of prebiotics or synbiotics could take part in the management of obesity-related comorbidities, such as dyslipidemia and insulin resistance.

Statement of authorship

Bruna Teles Soares Beserra, Ricardo Fernandes, Vinicius André do Rosario, Michel Carlos Mocellin, Marilyn Gonçalves Ferreira Kuntz and Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade contributed to conception and design of the study; Bruna Teles Soares Beserra, Ricardo Fernandes, Vinicius André do Rosario, Michel Carlos Mocellin and Marilyn Gonçalves Ferreira Kuntz contributed to drafting the manuscript; Michel Carlos Mocellin contributed to statistical analysis; Bruna Teles Soares Beserra, Ricardo Fernandes, Vinicius André do Rosario, Michel Carlos Mocellin and Marilyn Gonçalves Ferreira Kuntz contributed to the data acquisition, analysis, and interpretation of the data.

Conflicts of interest

No conflict of interests needs to be reported.

Acknowledgments

The authors are grateful to the Post-Graduate Program in Nutrition – Federal University of Santa Catarina, Brazil and Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES)/Fellowship Program Social Demand for scholarship grant to the first five authors (BTSB, RF, VAR, MCM, MGFK).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.10.004>.

References

- [1] Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershov RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005;352:1138–45.
- [2] Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Technical report no 894. Geneva: WHO; 2000.
- [3] Karastergiou K, Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol* 2010;318:69–78.
- [4] Fernandes R, Beserra BTS, Cunha RSG, Hillesheim E, Camargo CdeQ, Pequeto DCT, et al. Relationship between acute phase proteins and serum fatty acid composition in morbidly obese patients. *Dis Markers* 2013;105–12.
- [5] Association AD. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013;36:S11–66.
- [6] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines and the obesity society. *Circulation* 2014;129(25 Suppl. 2):S102–38.
- [7] Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7: 639–46.
- [8] Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010;5:e9085.
- [9] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480–4.
- [10] Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104(Suppl. 2): S1–63.
- [11] Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:468–81.
- [12] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151:W65–94.

- [13] Thomas BH, Ciliska D, Dobbins M, Micucci S. A process for systematically reviewing the literature: providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews Evid Based Nurs* 2004;1:176–84.
- [14] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869.
- [15] Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol* 2010;61:69–78.
- [16] Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: John Wiley & Sons; 2008.
- [17] White IR, Thomas J. Standardized mean differences in individually-randomized and cluster-randomized trials, with applications to meta-analysis. *Clin Trials* 2005;2:141–51.
- [18] Parvin Dehghan BPG, Asgharijafarabadi Mohammad. Effects of high performance inulin supplementation on glycemic status and lipid profile in women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Health Promot Perspect* 2013;3:9.
- [19] Pourghassem Gargari B, Dehghan P, Aliasgharzadeh A, Asghari Jafar-Abadi M. Effects of high performance inulin supplementation on glycemic control and antioxidant status in women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2013;37:140–8.
- [20] Balcazar-Munoz BR, Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M. Effect of oral inulin administration on lipid profile and insulin sensitivity in subjects with obesity and dyslipidemia. *Rev Med Chil* 2003;131:597–604.
- [21] Asemi Z, Khorrami-Rad A, Alizadeh SA, Shakeri H, Esmailzadeh A. Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2014;33:198–203.
- [22] de Luis DA, de la Fuente B, Izaola O, Aller R, Gutiérrez S, Morillo M, et al. Double blind randomized clinical trial controlled by placebo with a FOS enriched cookie on society and cardiovascular risk factors in obese patients. *Nutr Hosp* 2013;28:78–85.
- [23] Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PG, Neyrinck AM, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut* 2013;62:1112–21.
- [24] Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhan M, Sharafkhan R, Hekmatdoost A, et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr* 2014;99:535–42.
- [25] Genta S, Cabrera W, Habib N, Pons J, Carillo IM, Grau A, et al. Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clin Nutr* 2009;28:182–7.
- [26] Luo J, Van Yperselle M, Rizkalla SW, Rossi F, Bornet FR, Slama G, et al. Chronic consumption of short-chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *J Nutr* 2000;130:1572–7.
- [27] Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2012;57:545–53.
- [28] Moroti C, Souza Magri LF, de Rezende Costa M, Cavallini DC, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis* 2012;11:29.
- [29] Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1751–9.
- [30] Tovar AR, Caamano Mdel C, Garcia-Padilla S, Garcia OP, Duarte MA, Rosado JL, et al. The inclusion of a partial meal replacement with or without inulin to a calorie restricted diet contributes to reach recommended intakes of micronutrients and decrease plasma triglycerides: a randomized clinical trial in obese Mexican women. *Nutr J* 2012;11:44.
- [31] Vulevic J, Juric A, Tzortzis G, Gibson GR. A mixture of trans-galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. *J Nutr* 2013;143:324–31.
- [32] Huang Guo X-ML, Zhang Qiu-Xiang, Tian Feng-Wei, Zhang Hao, Zhang He-Ping, Chen Wei. Effects of inulin on the plasma lipid profile of normolipidemic and hyperlipidemic subjects. *Clin Lipidol* 2012;7:8.
- [33] Brighenti F. Dietary fructans and serum triacylglycerols: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr* 2007;137:2552S–6S.
- [34] Kellow NJ, Coughlan MT, Reid CM. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2013;1–15.
- [35] Ng DS. Diabetic dyslipidemia: from evolving pathophysiological insight to emerging therapeutic targets. *Can J Diabetes* 2013;37:319–26.
- [36] Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher FM, da Silva NF, Khanolkar M, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E740–7.
- [37] Bonsu NK, Johnson CS, McLeod KM. Can dietary fructans lower serum glucose? *J Diabetes* 2011;3:58–66.
- [38] Vespasiani-Gentilucci U, Carotti S, Perrone G, Mazzarelli C, Galati G, Onetti-Muda A, et al. Hepatic toll-like receptor 4 expression is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with NAFLD. *Liver Int* 2014. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12531/abstract>.
- [39] Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey AD. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. *Nutrients* 2013;5:1869–912.
- [40] Fedewa A, Rao SS. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:370.

Van: Caroline van Rossum

Verzonden: maandag 9 februari 2015 22:35

Aan: Javanmardi, M. (Mitra)

CC: Spaaij, C.J.K. (Caroline); Weggemans, R.M. (Rianne)

Onderwerp: Re: Commentaarroude Richtlijnen goede voeding [2015](#)

Beste collega's van de GR,

Hierbij stuur ik jullie de reacties vanuit het RIVM op de documenten in de eerste commentaarroude ..

Succes met de wijzigingen.

Groetjes Caroline

Caroline van Rossum, PhD
Centre for Nutrition, Prevention and Health Services
National Institute for Public Health and the Environment
PO Box 1
3720 BA Bilthoven
The Netherlands

See <http://www.voedselconsumptiepeiling.nl> for information on the Dutch food consumption surveys

See <http://www.rivm.nl/nevo> for information on the Dutch food composition database

Reactie RIVM op concept-achtergrondrapporten RGV

dd 2 februari 2015

Voedingsvezel

- In de overzichtstabel staan ook onwaarschijnlijke effecten, dit is niet consistent met de rapporten van andere productengroepen.
- Er is een voetnoot over r235 nodig, wat is overig vezel. (algemene opmerking ook voor andere productgroepen).
- Hier speelt ook de onzekerheid in kwantificering obv cohortstudies (zie opmerking bij granen).
- In regel 161 toevoegen om welke analysemethode het gaat (AOAC 2009.01?).
- In regel 155 'worden deze' verwijderen.

Van: Elk, Kathelijn-van

Verzonden: maandag 9 februari 2015 18:28

Aan: GR_Webmaster; Javanmardi, M. (Mitra)

Onderwerp: Commentaar Unilever achtergronddocumenten Richtlijnen goede voeding 2015

Beste commissie van de Gezondheidsraad, beste Mitra,

Wij danken de commissie voor de inzage in de werkwijze en achtergronddocumenten voor de Richtlijnen Goede Voeding 2015. Bij dezen maken wij graag gebruik van de gelegenheid tot het geven van commentaar op verschillende achtergronddocumenten.

In de bijlage vindt u het Unilever commentaar op de volgende achtergronddocumenten:

- 'Granen en graanproducten', gecombineerd met 'Voedingsvezel'
- 'Thee'
- 'Vetten en oliën'

Daarnaast hebben we nog een vraag gerelateerd aan het achtergronddocument over supplementen. Regel 80-81:

Supplementen met andere bioactieve stoffen zoals flavonoïden, fytoosterolen, terpenen en probiotica, vallen buiten het bestek van dit document.

Graag zouden we van de commissie vernemen in welk achtergrond document supplementen of voedingsmiddelen verrijkt met deze genoemde bioactieve stoffen, wel zullen worden behandeld.

Wij wensen de commissie veel succes met de komende fases van dit belangrijke werk, en kijken met belangstelling uit naar de volgende achtergronddocumenten.

Mocht u van de genoemde referenties de abstract of de volledige publicatie ontvangen, dan verneem ik dat graag, ook indien er overige vragen zijn.

Met vriendelijke groet,

Kathelijn van Elk



Unilever

Kathelijn van Elk Nutrition and Health Manager

INTRODUCTIE:

Wij danken de commissie voor de inzage in de werkwijze en achtergronddocumenten voor de Richtlijnen Goede Voeding 2015. Bij dezen maken wij graag gebruik van de gelegenheid tot het geven van commentaar op het achtergronddocument Granen en graanproducten en het achtergronddocument Voedingsvezel.

We complimenteren de commissie met de systematische en uitgebreide werkwijze voor de nieuwe richtlijnen. Wij verwelkomen de afstemming van de conclusies met internationale richtlijnen. Het is in onze ogen erg belangrijk dat voedingsadviezen breed worden gedragen. Internationale eenduidigheid in adviezen voor de bevolking verschaft ook de voedingsmiddelenindustrie duidelijke richtingen voor het verbeteren van producten.

Wij waarderen ook de grondige evaluatie en weging van verschenen literatuur tot juli 2014. Toch zouden we graag meegeven dat de Britse SACN onlangs een draft rapport heeft gepubliceerd met een uitgebreide systematische review met betrekking tot koolhydraten inclusief graanproducten en voedingsvezel voor een brede reeks aan uitkomsten. Zij komen op meerdere punten tot andere conclusies (bv. effect van vezels op bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht) dan de commissie. Dit door het gebruik van een andere onderliggende methodologie, waardoor het SACN rapport ook andere intermediaire uitkomstmaten includeert.

Dit rapport willen we graag onder de aandacht brengen, zodat de commissie zich bewust is van het bestaan van deze publicatie en de nieuwe Nederlandse voedingsrichtlijnen gebaseerd zullen zijn op de meest recente wetenschappelijke inzichten.

GEDETAILEERD COMMENTAAR:

- **Achtergrond document Granen en graanproducten: regel 54 - 77**
Er staan momenteel definities in voor Volkoren, Graansoorten en Graanproducten. Wij stellen voor ook een definitie toe te voegen omtrent 'geraffineerde granen'.

Referentie:

1. The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN), Draft Carbohydrates and Health report, scientific consultation: 26 June to 1 September 2014. Note: This is a draft report and does not necessarily represent the final views of the Scientific Advisory Committee on Nutrition, or the advice/policy of Public Health England and Health Departments.

Verzonden: ma 9-2-2015 11:38

Geachte heer/mevrouw,

De concept-achtergronddocumenten Richtlijnen goede voeding 2015 **Granen en graanproducten** en **Voedingsvezel** geven een gedegen overzicht van de stand van zaken op deze terreinen. Desondanks willen wij voor het opstellen van de definitieve documenten hierbij nog enkele zaken ter overweging geven voor aanpassingen en completering.

Onze opmerkingen treft u aan in de bijlage.

Met vriendelijke groet,

Jan de Vries,

Jan Willem van der Kamp
Board member van Healthgrain Forum

(www.healthgrain.org)

Jan Willem van der Kamp
Senior Officer International Projects
TNO Food and Nutrition

TNO innovation
for life

Concept document Voedingsvezel

Constipatie

In de Richtlijnen Goede Voeding van 2006 en in de Richtlijn voor de vezelconsumptie 2006 wordt aangegeven dat voedingsvezel de snelheid waarmee voedsel het maagdarmkanaal passeert verhoogt (Richtlijnen Goede Voeding 2006, pg 66; Richtlijn voor de vezelconsumptie 2006, pg 12 en hoofdstuk 2 Obstipatie). In beide richtlijnen wordt dit gekoppeld aan een risico vermindering op obstipatie. In de Richtlijn voor de vezelconsumptie wordt dit zelfs getalsmatig uitgewerkt: *Voor volwassenen ligt de optimale vezelconsumptie in verband met de darm passagesnelheid bij een gemengde voeding rond de 32 tot 45 gram per dag. Daarbij is essentieel dat men voldoende vocht gebruikt en voldoende lichaamsbeweging heeft.*

Daarnaast heeft EFSA een positief oordeel uitgesproken over de dossiers van een aantal voedingsvezels waarin de claim “increase in fecal bulk” is ingediend. In de literatuur variëren prevalentie cijfers voor constipatie (conform de meest recente Rome Criteria¹) tussen de 2% en 27%² welke in de VS een geschat laxantia gebruik van ca \$800 miljoen dollar met zich mee brengt². Het mag algemeen bekend worden geacht dat obstipatie, of constipatie, een veel voorkomend ongemak is dat in veel gevallen door middel van een hogere inneming van bepaalde voedingsvezels kan worden verholpen, een goedkopere oplossing dan het gebruik van laxatieve geneesmiddelen.. Daarom geven we u in overweging om, in navolging van de adviezen uitgegeven in 2006, dit onderwerp in uw advisering te betrekken.

¹ Drossman DA, Dumitrascu DL, Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 15: 237-41

² MI Pinto Sanchez, P Bercik. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011;25(Suppl B):11B-15B.

Definitie van voedingsvezel

Het huidige sub-hoofdstuk 1.1 stelt dat er geen internationale consensus is. Echter, een publicatie (*CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the ‘fiber gap’*, Julie Miller Jones, *Nutrition Journal* 2014, **13:34** doi:10.1186/1475-2891-13-34) laat zien dat de CODEX definitie, met inclusie van niet-verteerbare koolhydraten vanaf polymerisatiegraad 3 wereldwijd breed wordt overgenomen. Zie ook hieronder voor het overzicht in Table 3 van deze publicatie. Ook het in ontwikkeling zijnde voorstel van de FDA gaat deze kant op, zoals blijkt in diverse mededelingen en presentaties van deze organisatie. Zie bijvoorbeeld

FDA: Proposed Dietary Fiber Definition (in presentatie: Nutrition & Supplement Facts Label Proposed Rule Paula R. Trumbo, PhD www.fda.gov/downloads/Food/.../UCM403514.pdf)

<http://www.nutritionj.com/content/13/1/34>

<http://www.nutritionj.com/content/13/1/34/table/T3>

Table 3

Countries adopting the CODEX with DP >3 dietary fiber definition

Authorities/Countries accepting the definitions with DP3	Countries not accepting the definition with DP3	Countries awaiting a decision
EFSA/European Union	South Africa	US FDA
Food Standards Australia and New Zealand (FSANZ)		
Brazil		
Health Canada		
Chile - for labeling	Chile - not for health claims	
China		
Indonesia		
Korea		
Malaysia		
Mexico		
Thailand		

Reactie van de commissie Richtlijnen goede voeding 2015 op het achtergronddocument Voedingsvezel

De commissie heeft op het achtergronddocument over voedingsvezel reacties ontvangen van de Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie (FNLI), Unilever, De Vries Nutrition Solutions / Health grain forum & TNO Food and Nutrition en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). De commissie heeft de inhoudelijke reacties betrokken bij het opstellen van het definitieve achtergronddocument en over het algemeen de tekstuele suggesties overgenomen.

Geen van de commentaren heeft geresulteerd in wijzigingen van conclusies.

Op de volgende pagina's beschrijft de commissie in een tabel alle inhoudelijke commentaren en wat zij daarmee heeft gedaan.

Tabel Overzicht ontvangen **inhoudelijke** commentaren op achtergronddocument over voedingsvezel en reactie van de commissie

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
FNLI en Unilever	Het valt ons op dat het recentelijk verschenen ontwerp rapport ¹ van de Britse SACN met een uitgebreide systematische review met betrekking tot koolhydraten - inclusief granen en graanproducten - niet is meegenomen bij de beoordeling. Zij komen op meerdere punten tot andere conclusies dan de commissie (bv. effect van vezels op bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht). Dit door het gebruik van een andere onderliggende methodologie, waardoor het SACN ook andere intermediaire eindpunten includeert.	Niet verwerkt. Het rapport van het Scientific Advisory Committee on Nutrition (SANC) ¹ was ten tijde van het opstellen van de achtergronddocumenten alleen beschikbaar als concept. In het concept was vermeld dat het niet noodzakelijkerwijs een weergave was van het uiteindelijke standpunt van SANC. Daarom is het niet aangehaald in het achtergronddocument. De commissie baseert zich op peer-reviewed publicaties die binnen haar werkwijze passen. ²
FNLI en De Vries Nutrition Solutions / Health grain forum & TNO Food and Nutrition	In paragraaf 1.1 wordt gesteld dat er geen internationale consensus is om voedingsvezel te definiëren. In 2014 is er echter een publicatie geweest die laat zien dat de CODEX definitie, inclusief de inclusie van niet-verteerbare koolhydraten vanaf polymerisatiegraad 3 wereldwijd breed wordt overgenomen. Referentie: <ul style="list-style-type: none"> • Julie Miler Jones (Nutrition journal 2014)³ • FDA: Proposed Dietary Fiber Definition (in presentatie: Nutrition & Supplement Facts Label Proposed Rule Paula R. Trumbo, PhD www.fda.gov/downloads/Food/.../UCM403514.pdf) • http://www.nutritionj.com/content/13/1/34 • http://www.nutritionj.com/content/13/1/34/table/T3 	Niet verwerkt Ook uit Table 1 van Jones ³ laat zien dat er geen internationale consensus is om voedingsvezel te definiëren. De overige referenties betreffen de discussie over de polymerisatiegraad, niet de volledige definitie.
FNLI	De definitie van voedingsvezel van de Europese Commissie is ook in het Nederlands beschikbaar, gezien taalkeuze Nederlands van de achtergronddocumenten.	Niet verwerkt De overige definities van voedingsvezel (in dit kader) zijn ook in het Engels gesteld, vandaar dat de taalkeuze hier niet is aangepast.
FNLI en De Vries Nutrition Solutions /	nleidende paragraaf van het hoofdstuk over interventieonderzoek: Wij vragen ons af waarom constipatie/ obstipatie buiten beschouwing wordt gelaten. Het lijkt ons dat een goede afvoer van afvalstoffen van grote betekenis is voor het systeem.	Niet verwerkt Het beschrijven van de effecten van voedingsvezel op constipatie/ obstipatie past niet binnen de werkwijze die de commissie voor de achtergronddocumenten hanteert: het behoort niet tot de tien

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
Health grain forum & TNO Food and Nutrition	<p>Daarenboven was dit wel een belangrijke peiler onder zowel de aanbevelingen voor de vezelconsumptie van de GR uit 2006 als de Richtlijnen Goede Voeding uit 2006. In beide documenten werd aangegeven dat voedingsvezel de snelheid waarmee voedsel het maagdarmkanaal passeert, verhoogt (Richtlijnen Goede Voeding 2006, pg 66; Richtlijn voor de vezelconsumptie 2006, pg 12 en hoofdstuk 2 Obstipatie). Deze snelheid werd gekoppeld aan een verlaging van het risico op obstipatie. In de Richtlijn voor de vezelconsumptie is zelfs een getalsmatige uitwerking terug te vinden. <i>“Voor volwassenen ligt de optimale vezelconsumptie in verband met de darmpassagesnelheid bij een gemengde voeding rond de 32 tot 45 gram per dag. Daarbij is essentieel dat men voldoende vocht gebruikt en voldoende lichaamsbeweging heeft.”</i></p> <p>Ook de EFSA heeft (recenter) zich positief uitgelaten in haar oordeel op basis van een aantal ingediende dossiers ten behoeve van het mogen gebruiken van bepaalde gezondheidsclaims. Hierbij ging het om het effect “increase in fecal bulk” De prevalentie cijfers voor constipatie (conform de meest recente Rome Criteria⁴) variëren tussen de 2 en 27%⁵ van de bevolking. Hierbij is een geschat bedrag van \$800 miljoen aan laxantia mee gemoeid alleen al op de Amerikaanse markt. Het lijkt op het eerste gezicht wellicht geen chronische aandoening op de langere termijn maar ten eerste is er sprake van een ernstig ongemak dat wel degelijk chronisch kan zijn, ten tweede is het gebruik van meer voedingsvezel een relatief goedkope oplossing dan het gebruik van laxantia. Referenties:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drossman D.A., Dumitrascu D.L., Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders, Journal of Gastrointestin Liver Dis 2006; 15: pp. 237-241.⁴ 	<p>chronische ziekten waar de commissie zich toe beperkt.² In de inleidende tekst van het hoofdstuk over interventieonderzoek wordt wel vermeld dat voedingsvezel positieve effecten heeft op de stoelgang, met de volgende voetnoot: “Het sterkste effect is gevonden met vezels uit tarwezemelen en uit fruit en groenten: per gram vezel uit deze bronnen stijgt het fecaal gewicht met ongeveer 5 gram.³”</p>

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
	<ul style="list-style-type: none"> MI Pinto Sanchez, P. Bercik. Epidemiology and burden of chronic constipation. <i>Can J Gastroenterol</i>, 2011; 25 (Suppl. B): pp. 11B-15B.⁵ 	
FNLI	Regel 276 (paragraaf 2.1, derde alinea onder de kop <i>Toelichting</i>): Tussen 4 en 125 gram per dag. Klopt de vezelname van 125 gram per dag?	Verwerkt De range klopt. ⁶ We zijn het ermee eens dat 125 gram per dag een enorme uitschieter betreft, daarom is toegevoegd “ <i>op-één-na alle interventies lagen beneden de 43 g/d</i> ” en “ <i>de mediaan was 11 gram per dag</i> ”.
	Zou een dergelijke grote uitschieter niet buiten het onderzoek moeten worden gelaten?	Niet verwerkt Whelton e.a. ⁶ presenteren geen analyse zonder deze uitschieter, vandaar dat het niet mogelijk is om de uitschieter buiten het onderzoek te laten.
FNLI	Regels 302-304 “ <i>De commissie richt zich op typen voedingsvezel die van nature in voedingsmiddelen voorkomen, omdat die bevindingen het meest relevant zijn voor het opstellen van de Richtlijnen goede voeding.</i> ” Ook inuline en oligofructose komen van nature in voedingsmiddelen voor (zoals in ui, prei en tarwe) en er zijn ook meerdere RCT’s mee uitgevoerd (met wisselende resultaten voor de bloedlipiden). We hebben een systematische meta-analyse hierover bijgevoegd opdat u deze gegevens nog in de analyse mee kunt nemen. ⁸	Verwerkt De tekst op regels 302-304 is aangepast: “ <i>De commissie richt zich bij het beschrijven van interventieonderzoek op typen voedingsvezel die van nature in voedingsmiddelen voorkomen en die volgens het Institute of Medicine⁷ effect hebben op systolische bloeddruk, LDL-cholesterol of lichaamsgewicht bij doseringen die van nature in de voeding voorkomen. Die bevindingen zijn het meest relevant voor het opstellen van de Richtlijnen goede voeding.</i> ” Inuline en oligofructose komen weliswaar ook van nature in voedingsmiddelen voor, maar er zijn weinig aanwijzingen uit RCT’s voor een effect op deze intermediären. Niet verwerkt De publicatie van Beserra e.a. ⁸ is niet in het achtergronddocument opgenomen, omdat daarin RCT’s met verschillende interventies zijn samengevoegd. In de meta-analyse met betrekking tot het effect van prebiotica op LDL-cholesterol bij mensen zonder diabetes

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
		betreft dat inuline (2 RCT's), fructo-oligosacharide (1 RCT), galacto-oligosacharide (1 RCT) en oligofruuctose (1 RCT) en de combinatie van inuline met oligofruuctose (1 RCT). Overigens laten zowel de meta-analyse als alle geïnccludeerde RCT's geen significant effect op LDL-cholesterol zien en liggen de effectschatters aan weerszijden van 0.
FNLI	Regel 483 (paragraaf 3.1: methodologische kanttekeningen bij cohortonderzoek): Een hoge vezelconsumptie gaat vaak samen met een lage glycemische index. Wat wordt hier bedoeld, de context ontbreekt. Er wordt in regel 483: verwezen naar achtergronddocument koolhydraten: deze is nog niet inzichtelijk. Er wordt dus verwezen naar koolhydraten, een verwijzing naar het achtergronddocument granen en graan(producten) zou ook wenselijk zijn, gezien de overlap bij bijvoorbeeld graanvezels.	Verwerkt De betreffende passage is verhelderd: <i>“Een hoge vezelconsumptie gaat vaak samen met een lage glycemische index en met een hoge inname van bepaalde microvoedingsstoffen, zoals bijvoorbeeld magnesium en kalium. In landen waar graanproducten met B-vitamines verrijkt worden, is een hoge graanvezelconsumptie geassocieerd met een hoge inname van B-vitamines. Als in de multivariabele analyses voor deze voedingsfactoren wordt gecorrigeerd, worden de verbanden met voedingsvezel minder sterk of kunnen ze zelfs verdwijnen.”</i>
FNLI	Regels 498-500 (paragraaf 3.1: methodologische kanttekeningen bij cohortonderzoek): Bronvermelding ontbreekt.	Verwerkt De opmerking dat het plausibel is dat de vezelnamen uit verschillende bronnen gecorreleerd zijn, is geschrapt.
FNLI	Paragraaf 3.4.4: het verband tussen de inname van groentevazel en het risico op COPD: Er wordt weinig waarde toegekend aan de uitkomsten in de gerefereerde en beoordeelde studies. Onze conclusie zou dan ook niet zozeer zijn dat er geen conclusie kan worden getrokken maar dat het onwaarschijnlijk lijkt dat er een verband is tussen de inname van groentevazel en het risico op COPD.	Niet verwerkt In deze paragraaf worden twee publicaties beschreven. De commissie geeft aan dat een daarvan niet is meegenomen, omdat de uitkomstmaat (sterfte aan respiratoire aandoeningen) slechts beperkte relevantie heeft voor de uitkomstmaat COPD (het zal deels gaan over mensen die nooit COPD hebben gehad en die bijvoorbeeld zijn overleden aan een longontsteking.) De commissie concludeert: <i>“Omdat de publicatie van Varraso twee cohorten van dezelfde onderzoeksgroep betreft, is er te weinig</i>

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
		<i>onderzoek om een conclusie te trekken over de associatie tussen de vezelinname en het risico op COPD.</i> " Dit is conform het achtergronddocument Werkwijze van de commissie. ²
FNLI	Paragraaf 3.4.5: het verband tussen de inname van groentevazel en het risico op borstkanker: Ook hier hebben we het gevoel dat er erg weinig waarde wordt toegekend aan de uitkomsten in de gerefereerde en beoordeelde studies. Zou men dan wellicht niet beter kunnen concluderen dat een hogere inname van groentevazel met een lager risico op borstkanker zou kunnen samenhangen maar dat de kracht van het bewijs ervoor gering is (of niet eenduidig)?	Niet verwerkt Ook deze conclusie is conform het document Werkwijze van de commissie. ²
RIVM	In de overzichtstabel staan ook onwaarschijnlijke effecten, dit is niet consistent met de rapporten van andere productengroepen.	Niet verwerkt Onwaarschijnlijke verbanden/effecten horen in de overzichtstabellen te staan.
	Ook in tabel 1 speelt de onzekerheid in kwantificering obv cohortstudies (zie opmerking bij granen)	Niet verwerkt De innamegegevens van RIVM zijn gebaseerd op een van de methoden die in cohortonderzoeken gebruikt worden en daarom spelen ook hier onzekerheden over de kwantificering van inname. Dit geldt voor alle achtergronddocumenten. We vermelden dit niet.
	In regel 161 toevoegen om welke analysemethode het gaat (AOAC 2009.01?).	Niet verwerkt De gegevens in de voedingsmiddelentabellen zijn niet op een analysemethode gebaseerd; in speciale bestanden is voor iedere waarde na te zoeken waar deze op gebaseerd is. Het voert te ver om dit in het achtergronddocument te beschrijven.

Literatuur

- 1 The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Draft Carbohydrates and Health report, scientific consultation: 26 June to 1 September 2014 - Note: This is a draft report and does not necessarily represent the final views of the Scientific Advisory Committee on Nutrition, or the advice/policy of Public Health England and Health Departments. 2015.
- 2 Gezondheidsraad. Werkwijze van de commissie Richtlijnen goede voeding 2015 - Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015. Den Haag: Gezondheidsraad; 2015: publicatienr. A15/03.
- 3 Jones JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the 'fiber gap'. *Nutr J* 2014; 13: 34.
- 4 Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15(3): 237-241.
- 5 Sanchez MI, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 Suppl B: 11B-15B.
- 6 Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens* 2005; 23(3): 475-481.
- 7 Institute of Medicine. Dietary, functional, and total fiber. In: *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. Washington DC: The National Academy Press; 2005: 339-421.
- 8 Beserra BT, Fernandes R, do Rosario VA, Mocellin MC, Kuntz M.G., Trindade EB. A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity. *Clin Nutr* 2015; 34(5): 845-858.