Gezondheidsraad

Vitamine- en mineralensupplementen

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

Vitamine- en mineralensupplementen

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de staatssecretaris van Economische Zaken

Nr. A15/26, Den Haag, 4 november 2015

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

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

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

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

U kunt deze publicatie downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Vitamine- en mineralensupplementen - Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. A15/26.

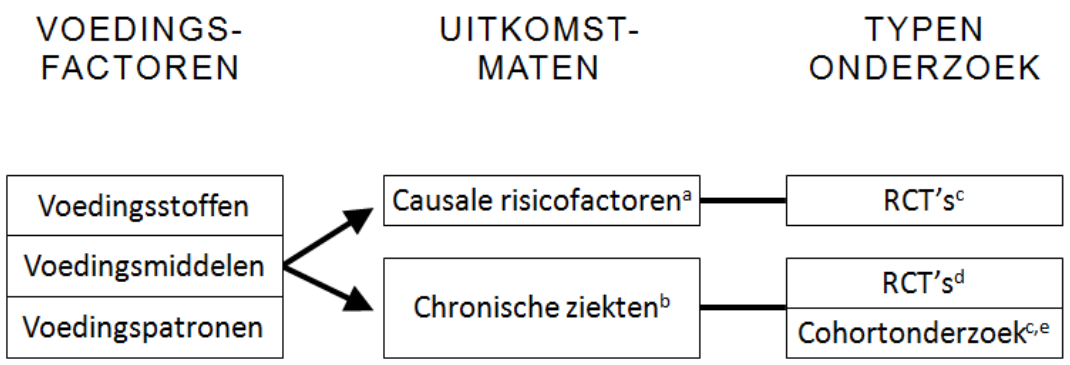
auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-94-6281-055-6

Vitamine- en mineralensupplementen

Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015

Werkwijze in het kort



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

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

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

Inhoud

Werkwijze in het kort 2

1 Inleiding 4
1.1 Definities 4
1.2 Gebruik van voedingssupplementen 4
1.3 Literatuuronderzoek 5

2 Interventieonderzoek 7
2.1 Methodologische kanttekeningen bij interventieonderzoek 7
2.2 Vitamine A-supplementen 7
2.3 Beta-caroteensupplementen 8
2.4 Vitamine C-supplementen 14
2.5 Vitamine E-supplementen 19
2.6 Seleniumsupplementen 27
2.7 Foliumzuur-, vitamine B12- en vitamine B6-supplementen 31
2.8 Vitamine D met calciumsupplementen 41
2.9 Vitamine D-supplementen 49
2.10 Calciumsupplementen 61
2.11 Magnesiumsupplementen 73
2.12 Multivitaminemineralensupplementen 74
2.13 Conclusie op basis van interventieonderzoek 80

3 Cohortonderzoek 83
3.1 Methodologische kanttekeningen 83
3.2 Vitamine A-supplementen 84
3.3 Beta-caroteensupplementen 85
3.4 Vitamine C-supplementen 86
3.5 Vitamine E 89
3.6 Foliumzuur-, vitamine B12- en vitamine B6-supplementen 92
3.7 Vitamine D-supplementen 93
3.8 Calciumsupplementen 97
3.9 Multivitaminemineralen- (MVM-)supplementen 101
3.10 Conclusies per paragraaf 106

4 Conclusies 107

Literatuur 110

A De commissie 129

1 Inleiding

In dit document beschrijft de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015 (bijlage A) de relatie tussen het gebruik van supplementen met vitamines en mineralen en het risico op chronische ziekten[*].

Als eerste komt interventieonderzoek aan de orde naar het effect van het gebruik van deze voedingssupplementen op bloeddruk, LDL-cholesterol, gewicht en gezondheid. Vervolgens wordt cohortonderzoek beschreven naar het verband tussen het gebruik van voedingssupplementen en gezondheid. Het verband tussen de inname van vitamines en mineralen uit voeding en supplementen samen in relatie tot gezondheid valt buiten het bestek van dit document.

1.1 Definities

Dit document richt zich op voedingssupplementen met vitamines en mineralen. Hierbij worden zowel supplementen met individuele micronutriënten besproken, als combinaties van micronutriënten. Deze supplementen zijn in de vorm van poeders, pillen, druppels en bruistabletten beschikbaar. In dit document zijn multivitaminemineralen (MVM-)supplementen gedefinieerd als supplementen die ten minste drie verschillende vitamines of mineralen bevatten, zonder kruiden, hormonen of geneesmiddelen.[1] Supplementen waarin foliumzuur met vitamines B6 en B12 is gecombineerd, vallen buiten deze definitie en komen in een aparte paragrafen [2.7 en 3.6] aan de orde.

Voedingssupplementen met andere nutriënten, zoals visoliesupplementen, komen in het desbetreffende document aan de orde. Supplementen met andere bioactieve stoffen zoals flavonoïden, fytosterolen, terpenen en probiotica, vallen buiten het bestek van dit document.

1.2 Gebruik van voedingssupplementen

In Nederland gebruikt 38% van de kinderen in de leeftijd van 7 tot 18 jaar een of meerdere supplementen in de winter en/of zomer. Bij volwassen mannen ligt dit op 35% en bij vrouwen op 53%[†].[2] Het gebruik is het hoogst bij jonge kinderen en vrouwen en het laagst bij jongens tussen de 14 en 18 jaar. Verder is het gebruik hoger in de winter dan in de rest van het jaar.[3]

Kinderen tot 18 jaar gebruiken vooral multivitamine/mineralen en vitamine C-supplementen. Volwassenen gebruiken eveneens vooral deze supplementen. Vrouwen gebruiken daarnaast vooral vitamine B-supplementen (tabel 1).

Voedingssupplementen dragen in de algemene bevolking tot ongeveer 10% bij aan de inname van vitamines en tot ruim 5% bij aan de inname van mineralen, met

[*] Zie voor een beschrijving van de gehanteerde methodologie het achtergronddocument 'Werkwijze van de commissie Richtlijnen goede voeding 2014'.
[†] Dit is inclusief het gebruik van visolie.

name zink, seleen, ijzer en koper.[3] Bij gebruikers van micronutriëntensupplementen ligt dit hoger. Op dagen dat supplementen worden gebruikt, dragen supplementen bij kinderen tot 30% bij aan de inname van vitamines - met uitzondering van foliumzuur waar de bijdrage 81% is - en tot 17% aan de inname van mineralen. Bij volwassenen dragen supplementen op gebruiksdagen bij tot 39% aan de inname van vitamines, met uitzondering van foliumzuur waar de bijdrage 88% is. De bijdrage van supplementen aan de inname van mineralen loopt tot 24%.[2]

Tabel 1 Het gebruik[a] van voedingssupplementen in Nederland in de winter en/of de rest van het jaar (%) in de voedselconsumptiepeiling 2007-2010.[2]

	Kinderen 7-18 jaar	Mannen 19-69 jaar	Vrouwen 19-69 jaar
Vitamine A	4	4	3
Vitamine AD	4	4	5
Vitamine B	4	6	12
Foliumzuur	2	4	6
Vitamine C	14	15	20
Vitamine D	4	5	6
Vitamine E	3	4	5
Multivitamines	8	7	8
Multivitamine/mineralen	23	25	36
IJzer	2	4	5
Calcium	3	5	9
Overige supplementen	2	4	11

[a] Gewogen voor sociaal-economische factoren en seizoen.

1.3 Literatuuronderzoek

De commissie heeft in eerste instantie onderzoeken naar voedingssupplementen gezocht met de volgende zoekopdrachten in PubMed:

Vitamins/adverse effects; vitamins/therapeutic use; Minerals/adverse effects; mineral/therapeutic use met als filters meta-analysis, systematic reviews en adults: 19+ years.

Ook zijn er zoekopdrachten met iedere nutriënt als Mesh-term en de term *suppl** uitgevoerd met en zonder de filters *meta-analysis* en *systematic reviews*. Voor multivitamine-mineralensupplementen is hierbij gezocht met de Mesh-termen:

Micronutrients/therapeutic use of Micronutrients/therapy.

Om interventie en cohortonderzoeken te vinden die na het uitkomen van de meta-analyses zijn gepubliceerd zijn deze zoekopdrachten eveneens uitgevoerd zonder deze filters.

Een belangrijke bron bij dit hoofdstuk is de systematische review van Fortmann en collega's[4] die de effecten van micronutriënten op hart- en vaatziekten en kanker heeft samengevat. Voorwaarde voor inclusie in deze meta-analyse was dat de dosering

onder de (Amerikaanse) veilige bovengrenzen van inname lag en dat het onderzoek bij gezonde personen is uitgevoerd (primaire preventie). Bij de selectie van supplementen heeft de commissie zich gebaseerd op de supplementen die door Fortmann en collega's[4] zijn beschreven.

Voor het identificeren van publicaties naar vitamine D en calcium heeft de commissie verder gebruik gemaakt van de umbrella review van Theodoratou en collega's, de meta-analyse van Bolland en collega's uit 2014 en de systematische reviews van Fortmann en collega's en Chung en collega's.[4-7]

2 Interventieonderzoek

In dit hoofdstuk worden meta-analyses en systematische reviews beschreven van interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van micronutriëntensupplementen op LDL-cholesterol en systolische bloeddruk en op het risico op coronaire hartziekten, beroerte en hartfalen of – wanneer deze niet afzonderlijk zijn gerapporteerd – hart- en vaatziekten, chronisch obstructieve longziekten, diabetes type 2, borst-, darm- en longkanker, en dementie en cognitieve achteruitgang. De commissie is niet op de hoogte van systematische reviews of meta-analyses van interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van micronutriëntensupplementen op lichaamsgewicht en het risico op depressie.

2.1 Methodologische kanttekeningen bij interventieonderzoek

Interventieonderzoeken naar supplementen kennen enkele methodologische beperkingen. In veel interventieonderzoeken worden bijvoorbeeld hoge doseringen micronutriënten onderzocht, die vaak boven de gebruikelijke spreiding in inname liggen en soms zelfs boven de veilige bovengrens van inname.[4]

Verder zijn de onderzoeken in diverse groepen uitgevoerd, variërend van personen uit de algemene bevolking tot personen met een deficiëntie of – in de meeste gevallen – uiteenlopende patiëntgroepen. Dit kan resulteren in heterogeniteit tussen onderzoeken. Ook valt niet altijd met zekerheid te zeggen wat de betekenis is van bevindingen in personen met een deficiëntie of specifieke patiëntgroepen (secundaire preventie) voor de algemene Nederlandse bevolking (primaire preventie). Dit geldt eveneens voor bevindingen uit landen waarin bepaalde voedingsmiddelen op grote schaal worden verrijkt met bijvoorbeeld foliumzuur: het is onzeker wat die betekenen voor de Nederlandse situatie.

Verder hebben veel interventieonderzoeken naast de primaire uitkomstmaat, een groot aantal secundaire uitkomstmaten gerapporteerd, terwijl ze daar niet specifiek voor zijn opgezet. Hierdoor is het aantal cases bij secundaire uitkomsten vaak beperkt en hebben de bevindingen geringe zeggingskracht.

Tenslotte gelden de conclusies van veel interventieonderzoeken voor de korte termijn en is onduidelijk wat de betekenis van de bevindingen voor de lange termijn is.

2.2 Vitamine A-supplementen

De commissie is niet op de hoogte van meta-analyses of systematische reviews naar het effect van een vitamine A-supplement alleen op bloeddruk, LDL-cholesterol en gewicht. Ook zijn er geen meta-analyses van interventieonderzoeken naar het effect van vitamine A-supplementen alleen op het risico op chronische ziekten. Er zijn wel meta-analyses van interventieonderzoeken naar vitamine A in combinatie met andere nutriënten. Een voorbeeld van een dergelijk interventieonderzoek is de Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET).[8] De bevindingen van deze Trial komen aan de

orde in de paragraaf over beta-caroteen, omdat in het onderzoek het effect van beta-caroteen centraal stond. Bevindingen van onderzoeken naar vitamine A in combinatie met andere vitamines en mineralen komt aan de orde in de paragraaf over multivitaminemineralensupplementen.

2.3 Beta-caroteensupplementen

De commissie is op de hoogte van meta-analyses en systematische reviews naar het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op hart- en vaatziekten, diabetes en borst-, darm- en longkanker. De onderliggende interventieonderzoeken hebben als primaire uitkomstmaat het risico op hart- en vaatziekten en/of kanker. De commissie heeft geen onderzoeken gevonden naar het effect op het risico op hartfalen, chronisch obstructief longlijden, dementie en cognitieve achteruitgang, en depressie.

2.3.1 Hart- en vaatziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 5 RCT's
Heterogeniteit	Ja, onverklaard
Schatter effect	RR=1,02 (0,96-1,08) per 6-50 mg/d beta-caroteen
Onderzochte populatie	Primaire en secundaire preventie: gezonde personen en personen met uiteenlopende ziektes

Conclusie: Een effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op hart- en vaatziekten is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee systematische reviews[1,4] en twee meta-analyses[9,10] naar het effect van het gebruik van beta-caroteen alleen of in combinatie met andere micronutriënten op het risico op hart- en vaatziekten. De systematische review van Fortmann en collega's[4] vormt een update van de systematische review van Huang en collega's[1]. De onderzoeken in de meta-analyse van Vivekananthan[9] worden samen met drie andere onderzoeken samengevat door Myung en collega's[10]. Daarom richt de commissie zich hier op de systematische review van Fortman en collega's en de meta-analyse van Myung en collega's (tabel 2).

Fortmann en collega's hebben het effect van beta-caroteen en andere micronutriënten afzonderlijk en in samenhang beschreven. De auteurs beschrijven dat in vier van de vijf onderzoeken er meer gevallen van sterfte aan hart- en vaatziekten waren in de groep die beta-caroteen gebruikte dan in de controlegroep, maar dat dit verschil in geen van de onderzoeken significant was. Twee van de onderzoeken hebben het risico op een hartinfarct of een beroerte onderzocht, en vonden geen significant effect. [4]

Myung en collega's vinden op basis van vijf interventieonderzoeken geen aanwijzingen voor een verband tussen het gebruik van beta-caroteen afzonderlijk en het risico op hart- en vaatziekten. De interventieonderzoeken waren zowel bij gezonde personen als patiënten uitgevoerd. Ook hanteerden de auteurs geen restricties met betrekking tot de dosering. Er waren aanwijzingen voor matige heterogeniteit, die door de auteurs niet verder is onderzocht.[10]

De commissie concludeert dat een effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op hart- en vaatziekten onwaarschijnlijk is.

Tabel 2 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

	N studies; N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Meta-analyse								
Myung 2013[10]	5; n.g.[b]	n.g.	6-50 mg/d	n.g.	n.g.	n.g.	1,02[c]	0,96-1,08

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] N.g., niet gerapporteerd.
[c] De schatting ging gepaard met aanwijzingen voor matige heterogeniteit.

2.3.2 Borstkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,01 (0,79-1,30) en RR= 1,00 (0,81-1,24) bij 25 mg/d beta-caroteen t.o.v. placebo en RR= 0,78 (0,55-1,12) 30 mg beta-caroteen en 25.000 IE vitamine A t.o.v. placebo
Onderzochte populatie	Gezondheidswerkers, rokers, 40+-vrouwen

Conclusie: Een effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op borstkanker is onwaarschijnlijk.

De commissie is op de hoogte van een systematische review en een meta-analyse naar het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op borstkanker (tabel 3).[4,11] Fortmann en collega's beschrijven in hun systematische review twee onderzoeken, de Women's Health Study en de Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial, waarin het gebruik van beta-caroteensupplementen geen significant effect had op het risico op borstkanker.[8,12]

Juraschek en collega's beschrijven in hun meta-analyse naast bovenstaande twee onderzoeken nog een ander onderzoek, de Women's Antioxidant Cardiovascular Study. Dit onderzoek levert eveneens geen aanwijzingen voor een effect van beta-caroteen op het risico op borstkanker.[13]

Tabel 3 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op borstkanker.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek								
Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial 1996[8]	18.314	11	30 mg beta-caroteen en 25.000 IE vitamine A	Placebo	59/3.208	65/3.081	0,78	0,55-1,12
Women's Health Study 1999[12]	39.876	2	25 mg/d beta-caroteen	Placebo	169/19.939	168/19.937	1,00	0,81-1,24
Women's Antioxidant Cardiovascular Study 2009[13]	7.627	9	25 mg/d beta-caroteen	Placebo	129/3.807	128/3.820	1,01	0,79-1,30

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.3.3 Darmkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 meta-analyse met 3 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,09 (0,79-1,51) bij 30 mg/d beta-caroteen t.o.v. placebo; RR=0,99 (0,83-1,18) bij 25-30 mg/d t.o.v. placebo
Onderzochte populatie	Gezondheidswerkers, rokers

Conclusie: Een effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op darmkanker is onwaarschijnlijk.

De commissie is op de hoogte van vier meta-analyses naar het effect van beta-caroteensupplementen op het risico op darmkanker (tabel 4).[4,14-16] Bjelakovic en collega's en Pais en collega's vinden een relatief risico van 1,09 (niet significant). De meta-analyse van Bjelakovic ging echter gepaard met aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit en een zeer breed betrouwbaarheidsinterval. Dit wordt verklaard door een klein Chinees onderzoek dat samen met de Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention-studie en de Physicians' Health Study wordt samengevat. In het Chinese onderzoek wás er echter slechts één geval van darmkanker.[15] Uit de meta-analyse van Pais en collega's is niet op te maken welke onderzoeken zijn betrokken bij de analyse van het effect van beta-caroteen afzonderlijk. Daarom blijft deze hier verder buiten beschouwing.[16]

Druesne-Pecollo en collega's vinden op basis van drie interventieonderzoeken geen aanwijzingen voor een effect op darmkanker. Net als Bjelakovic en collega's baseren zij zich op de Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention-studie en de Physicians' Health Study, die zij hebben aangevuld met de Women's Health Study.[17]

Uit de meta-analyse van Jeon en collega's is niet exact af te leiden op welke drie interventieonderzoeken de analyse is gebaseerd. Omdat de risicoschatting nagenoeg gelijk is aan die van Druesne-Pecollo en collega's, lijkt het erop dat zij zich op dezelfde interventieonderzoeken baseren.[14] In deze twee meta-analyses was er geen sprake van heterogeniteit.

Tabel 4 Interventieonderzoek naar het effect van beta-caroteensupplementen op het risico op darmkanker.

	N studies; N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Meta-analyse								
Bjelakovic 2008[15]	3; 36.812	7-12	20-30 mg beta-caroteen/d	Placebo	269/18.436	252 /18.376	1,09[b]	0,79-1,51
Druesne-Pecollo 2010[17]	3; 91.080	2-12	20-25 mg beta-caroteen/d	Placebo	n.g.[c,d]	n.g.	0,99	0,83-1,18
Jeon 2011[14]	3; n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	0,98	0,81-1,19

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] De schatting ging gepaard met aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit.
[c] N.g., niet gerapporteerd.
[d] Het totale aantal deelnemers bedroeg 89.171, waarvan er 504 darmkanker kregen.

2.3.4 Longkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op longkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	5 RCT's
Heterogeniteit	Ja, verklaard door rookgedrag en blootstelling aan asbest
Schatter effect	Rokers en asbestwerkers: RR=1,18 (1,03-1,36) en RR= 1,28 (1,04-1,57) bij 20-30 mg/d beta-caroteen (al dan niet met vitamine A) t.o.v. placebo Gezondheidswerkers: RR=0,93 (0,69-1,26) en RR=1,43 (0,82-1,50) bij 25 mg/d t.o.v. placebo
Onderzochte populatie	Gezondheidswerkers, rokers, asbestwerkers

Conclusie 1: Het gebruik van 20 tot 30 mg/d beta-caroteen uit supplementen (al dan niet in combinatie met vitamine A) verhoogt het risico op longkanker met ongeveer 20% bij rokers en mensen die met asbest werken.
Bewijskracht: groot.

Conclusie 2: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op longkanker bij niet-rokers.

De commissie is op de hoogte van zes meta-analyses en een systematische review naar het effect van beta-caroteen op het risico op longkanker.[4,14,17-21] Deze overzichtsartikelen baseren zich op vier interventieonderzoeken, waarvan er twee zijn uitgevoerd bij een groep met een hoog risico op longkanker en drie bij een groep met een laag risico op longkanker. Omdat het effect van beta-caroteen beperkt lijkt tot groepen met een hoog risico op longkanker, kiest de commissie ervoor de onderzoeken afzonderlijk te beschrijven (tabel 5).

In de Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention-studie[22] en Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial[8] had de groep die beta-caroteensupplementen gebruikte een verhoogd risico op longkanker. De deelnemers aan de onderzoeken bestonden uit rokers en mensen die beroepsmatig zijn blootgesteld aan asbest.

De Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial is voortijdig beëindigd vanwege het risicoverhogende effect op sterfte aan longkanker dat zowel in het Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention-onderzoek als in Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial werd gevonden. In de Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial is de beta-caroteen gecombineerd met een vitamine A-supplement.

Drie andere interventieonderzoeken uitgevoerd bij groepen met een laag risico op longkanker [12,23,24] vinden geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op risico op longkanker.[4] Het aantal rokers lag in de onderzoeken tussen de 10 en 15%. In de drie onderzoeken was het aantal gevallen van longkanker echter relatief klein, wat de interpretatie van de bevinding bemoeilijkt. Zo waren er in de Skin Cancer Prevention Study* 13 gevallen van longkanker in de groep die 50 mg/d beta-caroteen gebruikte en 17 gevallen van longkanker in de placebogroep.[24]

De commissie concludeert dat het gebruik van 20-30 mg/d beta-caroteen al dan niet in combinatie met vitamine A het risico op longkanker met ongeveer 20% verhoogt bij rokers en asbestwerkers. De bewijskracht hiervoor is groot. Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van beta-caroteen op het risico op longkanker bij niet-rokers.

Tabel 5 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op longkanker.[4,20]

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek bij rokers en asbestwerkers							
Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study 1994 [22]	6,1	20 mg beta-caroteen/d	Placebo	474/14.560	402 /14.573	1,18	1,03-1,36
Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial 1996[8]	4	30 mg beta-croteen en 25.000 IE vitamine A	Placebo	229/9.420	159 /8.894	1,28	1,04-1,57

* In dit onderzoek zijn de capsules gratis verstrekt door een producent van supplementen.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek bij groepen met laag risico op longkanker							
Skin Cancer Prevention Study 1996[24]	8	50 mg/d beta-caroteen	Placebo	13/6.719	17/6.651	0,75[b]	0,37-1,56[b]
Physicians' Health Study 1996[23]	12	25 mg beta-caroteen/d	Placebo	82/11.036	88 /11.035	0,93	0,69-1,26
Women's Health Study 1999[12]	4	25 mg beta-caroteen/d	Placebo	34/19.939	21 /19.937	1,43	0,83-2,48

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Door de commissie berekend.

2.3.5 Diabetes

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op diabetes type 2.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=0,99 (0,85-1,15) bij 20 mg/d t.o.v. placebo en RR=0,99 (0,86-1,14) bij 25 mg/d t.o.v. placebo
Onderzochte populatie	Gezondheidswerkers, rokers

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op diabetes mellitus type 2.

Fortmann en collega's beschrijven in hun systematische review twee interventieonderzoeken naar het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op diabetes mellitus type 2 (tabel 6).[25,26] Zowel de Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention -studie als de Physicians' Health Study vinden geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van 20 tot 25 mg/d beta-caroteen op het risico op diabetes type 2.

Tabel 6 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op diabetes mellitus type 2.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study 1994 [25]	6	20 mg beta-caroteen/d	Placebo	180/6.832	188 /6.867	0,99	0,85-1,15
Physicians' Health Study1996[26]	12	25 mg beta-caroteen/d	Placebo	396/10.756	402 /10.712	0,99	0,86-1,14

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.3.6 Conclusie beta-caroteensupplementen

Het gebruik van 20 tot 30 mg/d beta-caroteen uit supplementen (al dan niet in combinatie met vitamine A) verhoogt het risico op longkanker met ongeveer 20% in rokers en mensen die met asbest werken. De bewijskracht hiervoor is groot.

Een effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op hart- en vaatziekten, borstkanker en darmkanker is onwaarschijnlijk.

Tenslotte is er te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op longkanker bij niet-rokers en het risico op diabetes mellitus type 2.

2.4 Vitamine C-supplementen

De commissie is op de hoogte van een meta-analyse naar het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op de systolische bloeddruk en een systematisch review naar het effect op hart- en vaatziekten en borst-, darm- en longkanker. De onderliggende interventieonderzoeken hebben als primaire uitkomstmaat het risico op hart- en vaatziekten en/of kanker.

2.4.1 Bloeddruk

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op de systolische bloeddruk.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 16 RCT's
Heterogeniteit	Onbekend
Schatter effect	-2,59 (-3,81 tot -1,38) mmHg bij 500 mg/d vitamine C t.o.v. placebo
Onderzochte populatie	Gezonde personen en personen met hypertensie of andere aandoeningen

Conclusie: Het gebruik van 500 (60-4.000) mg/d vitamine C uit supplementen verlaagt de systolische bloeddruk met -2,6 mmHg.
Bewijskracht: groot.

Toelichting

Juraschek en collega's vinden in hun meta-analyse van 16 interventieonderzoeken dat het mediane gebruik van 500 mg per dag vitamine C afzonderlijk de systolische bloeddruk verlaagt (tabel 7). In 15 andere onderzoeken waarin vitamine C in combinatie met andere micronutriënten en medicatie[*] werd verstrekt, was het effect groter. Wanneer de onderzoeken werden gecombineerd was er sprake van aanzienlijke heterogeniteit, die op het oog vooral met de grootte van de effectschatting te maken had. Bij de

[*] Wanneer vitamine C in combinatie met medicatie werd verstrekt, bestond de placebobehandeling ook uit deze medicatie.

subgroepanalyses – bijvoorbeeld vitamine C afzonderlijk of in combinatie met andere micronutriënten – is geen informatie verstrekt over eventuele heterogeniteit.[11]

Omdat het betrouwbaarheidsinterval rond de schatting aanzienlijk afwijkt van één en niet heel breed is, beoordeelt de commissie de bewijskracht als groot.

Tabel 7 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op de systolische bloeddruk.

	N studies; N	Duur (maand)	Interventie	Controle	Verandering (mmHg)	95%-b.i.[a]
Meta-analyse						
Juraschek 2012[11]	29; 1407	0,25 tot 6	60-4.000 mg vitamine C/d al dan niet in combinatie met andere micronutriënten	Placebo, zetmeel, citroenzuur	-3,84[b]	-5,29 tot -2,38
	16		300-4.000 mg/d vitamine C		-2,59	-3,81 tot -1,38
	15		60-2.000 mg/d vitamine C in combinatie met andere micronutriënten		-4,98	-7,30 tot -2,65

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

[b] De schatting ging gepaard met aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit.

2.4.2 Hart- en vaatziekten

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

De commissie is op de hoogte van één systematische review en één meta-analyse die beiden één interventieonderzoek naar het effect van vitamine C-suppletie op het risico op hart- en vaatziekten beschrijven (tabel 8).[4,10,27] De Physicians' Health Study II levert geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van 500 mg vitamine C per dag op het risico op hart- en vaatziekten, myocard infarct, beroerte of hartfalen.[27]

Tabel 8 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek						HVZ[b]	
Physicians' Health Study II 2008[27]	8	500 mg/d	Placebo	619/3.673	626 /3.653	0,99	0,89-1,11
						MI[c]	
				30/3.673	22 /3.653	1,04	0,87-1,24
						Beroerte	
				218/3.673	246 /3.653	0,89	0,74-1,07
						Hartfalen	
				293/3.673	290 /3.653	1,02	0,87-1,20

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] HVZ, Hart- en vaatziekten.
[c] MI, myocard infarct.

2.4.3 Borstkanker

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op borstkanker.

De commissie is op de hoogte van één meta-analyse die één interventieonderzoek beschrijft naar het effect van het gebruik van vitamine C op het risico op borstkanker (tabel 9).[18] De Women's Antioxidant and Cardiovascular Health Study levert geen aanwijzingen voor een verband tussen het gebruik van vitamine C-supplementen en het risico op borstkanker. Het aantal gevallen van borstkanker was echter beperkt, waardoor het betrouwbaarheidsinterval rond de risicoschatting breed is.[13]

Tabel 9 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op darm- en longkanker.

	Duur follow-up(jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Women's Antioxidant and Cardiovascular Study 2009[13]	9	500 mg/d vitamine C	Placebo	135 /13.824	122 /3.803	1,11	0,87-1,41

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.4.4 Darmkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 interventieonderzoeken
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=0,86 (0,63-1,17) en RR=0,76 (0,42-1,38)
Onderzochte populatie	Gezondheidswerkers, 40+-vrouwen

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op darmkanker.

De commissie is op de hoogte van een systematische review en drie meta-analyses naar het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op darmkanker (tabel 10). Uit de systematische review en meta-analyses blijkt dat er twee interventieonderzoeken zijn waarin het effect van vitamine C afzonderlijk is bestudeerd.[4,16,18,28]

De Physicians' Health Study II levert geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van 500 mg vitamine C per dag op het risico op darmkanker of op het risico er aan te overlijden.[29] De Women's Antioxidant and Cardiovascular Health Study levert eveneens geen aanwijzingen voor een effect. Het aantal gevallen van darmkanker was echter beperkt, waardoor de risicoschatting een grote onzekerheid kent.[13]

Tabel 10 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op darmkanker.

	N	Duur follow-up(jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek								
Physicians' Health Study II 2009[29]	14.520	8	500 mg/d	Placebo	75/3.673	87 /3.653	0,86	0,63-1,17
Women's Antioxidant and Cardiovascular Study 2009[13]	7.627	9	500 mg/d vitamine C	Placebo	19/3.824	25 /3.803	0,76	0,42-1,38

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.4.5 Longkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op longkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 interventieonderzoeken
Heterogeniteit	Ja
Schatter effect	RR=0,95 (0,64-1,39) en RR=1,84 (1,14-2,97)
Onderzochte populatie	Gezondheidswerkers, 40+-vrouwen

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op longkanker.

Fortmann en collega's beschrijven in hun systematische review één interventie-onderzoek naar het effect van vitamine C op het risico op longkanker (tabel 11).[4] De Physicians' Health Study II levert geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van 500 mg vitamine C per dag op het risico op longkanker of op het risico er aan te overlijden.[29]

Cortes-Jofre en collega's[18] beschrijven in hun meta-analyse ook de Women's Antioxidant and Cardiovascular Health Study. In dit onderzoek verhoogt het gebruik van vitamine C-supplementen het risico op longkanker. Het betrouwbaarheidsinterval rond de risicoschatting is echter breed.[13] De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van vitamine C-supplementen op het risico op longkanker.

Tabel 11 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op longkanker.

	Duur follow-up(jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Physicians' Health Study II 2009[29]	8	500 mg/d vitamine C	Placebo	50/3.673	53 /3.653	0,95	0,64-1,39
Women's Antioxidant and Cardiovascular Study 2009[13]	9	500 mg/d vitamine C	Placebo	48/3.824	26 /3.803	1,84	1,14-2,97

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.4.6 Conclusie vitamine C-supplementen

Het gebruik van 500 (60-4.000) mg/d vitamine C uit supplementen verlaagt de systolische bloeddruk met -2,6 mmHg. De bewijskracht hiervoor is groot.

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten, borstkanker, darmkanker en longkanker.

2.5 Vitamine E-supplementen

De commissie is op de hoogte van systematische reviews en meta-analyses naar het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op hart- en vaatziekten, kanker en dementie en cognitieve achteruitgang. Dit zijn ook de primaire uitkomstmaten van de onderliggende interventieonderzoeken. De commissie is niet op de hoogte van systematische reviews en meta-analyses naar het effect op het risico op diabetes mellitus type 2, chronisch obstructief longlijden en depressie.

2.5.1 Hart- en vaatziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 10 RCT's
Heterogeniteit	Ja, onverklaard
Schatter effect	RR=0,93 (0,65-1,01) per 30-60 mg/d vitamine E
Onderzochte populatie	Primaire en secundaire preventie: algemene bevolking, gezondheidswerkers, rokers en asbestwerkers en diverse patiëntgroepen

Conclusie: Een effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een recente systematische review[4] en een recente meta-analyse[10] naar het effect van vitamine E-suppletie op het risico op hart- en vaatziekten en vier oudere meta-analyses.[9,30-32] Myung en collega's beschrijven in hun meta-analyse de onderzoeken uit de eerdere meta-analyses in combinatie met meer recente onderzoeken. Daarom richt de commissie zich hier op de bevindingen van Myung en collega's (tabel 12).[10]

Daarnaast betrekt de commissie de systematische review van Fortmann en collega's hier bij. Zij beschrijven drie interventieonderzoeken waarin vitamine E afzonderlijk is bestudeerd, de Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial, Physicians' Health Study II and Women's Health Study. In deze onderzoeken bedroeg het relatieve risico respectievelijk 0,99, 1,01 en 0,93. Geen van de relatieve risico's verschilde significant van 1.[4]

Myung en collega's vatten 10 onderzoeken samen waarin vitamine E afzonderlijk is onderzocht. Deze analyse levert eveneens geen aanwijzingen voor een effect op het risico op hart- en vaatziekten. Wel was er sprake van heterogeniteit, die niet verder is verklaard.[10]

Tabel 12 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

	N studies	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Meta-analyse								
Myung 2013 [10]	10	n.g.[b]	30-60 mg/d vitamine E afzonderlijk	Placebo	n.g.	n.g.	0,93[c]	0,85-1,01

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] N.g., niet gerapporteerd.
[c] Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit.

2.5.2 Beroerte

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op beroerte.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 7 RCT's
Heterogeniteit	Nee, maar wel verschil in risicoschatting voor subtypes van beroerte
Schatter effect	Totale beroerte: RR=0,98 (0,90-1,06) bij 50-540 mg/d vitamine E Herseninfarct: RR=0,89 (0,82-0,99) bij 50-540 mg/d vitamine E Hersenbloeding: RR=1,22 (1,00-1,48) bij 50-400 mg/d vitamine E
Onderzochte populatie	Primaire en secundaire preventie: algemene bevolking, gezondheidswerkers, rokers en asbestwerkers en diverse patiëntengroepen

Conclusie 1: Het gebruik van 200 (50-540) mg/d vitamine E uit supplementen verlaagt het risico op herseninfarct met ongeveer 10%.
Bewijskracht: groot.

Conclusie 2: Het gebruik van 200 (50-400) mg/d vitamine E uit supplementen verhoogt het risico op hersenbloeding met ongeveer 20%.
Bewijskracht: groot.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een recente systematische review[4] en twee recente meta-analyses naar het effect van vitamine E op het risico op beroerte.[10,33] Myung en collega's hebben in hun meta-analyse echter vitamine E al dan niet in combinatie met andere vitamines en mineralen samengevat, en niet onderzoeken waarin het effect van vitamine E afzonderlijk is onderzocht. Daarom blijft deze meta-analyse hier verder buiten beschouwing (tabel 13).

De andere twee publicaties leveren aanwijzingen dat er geen verband is tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op totale beroerte. Fortmann en collega's beschrijven twee onderzoeken, de Physicians' Health Study en de Women's

Health Study, waarin het gebruik van 200 tot 400 mg vitamine E/dag niet samenhing met het risico op beroerte.[4] Schurks en collega's vinden in hun meta-analyse eveneens geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op beroerte. De dosis vitamine E varieerde van 50 tot 540 mg per dag, waarbij de mediaan 200 mg per dag bedroeg. Er was in de meta-analyse sprake van weinig heterogeniteit.[33]

Wel leek er een verschil te bestaan tussen het effect van vitamine E op een het risico op een herseninfarct of hersenbloeding. Van de vijf onderzoeken in deze beide subgroepanalyses overlapten er vier. In de vijf onderzoeken naar herseninfarct lag het effect onder de 1, dat in de Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention-studie met ruim 800 gevallen van een herseninfarct significant was (RR=0,86; 0,75 tot 0,99).

In vier van de vijf onderzoeken naar hersenbloeding lag het effect boven de 1, wat in de Physicians' Health Study II ook significant was (RR=1,70; 1,02-2,84).[33] Het aantal gevallen van hersenbloeding was echter lager dan het aantal gevallen van herseninfarct, waardoor het betrouwbaarheidsinterval rond de schatting breder is dan bij het risico op een herseninfarct.[4,33]

De commissie concludeert dat het gebruik van vitamine E-supplementen het risico op een herseninfarct verlaagt. Zij concludeert verder dat het gebruik van vitamine E-supplementen het risico op een hersenbloeding verhogen. De bewijskracht voor beide bevindingen is groot.

Tabel 13 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op beroerte.

	N studies	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Meta-analyse								
Schurks 2010[33]	7	1-10	50-540 mg/d Vitamine E	Placebo	1.438/58.225	1.475 /58.342	0,98	0,90-1,06
							Hersen-infarct	
	5	1-10	50-540 mg/d vitamine E	Placebo	884/45.670	983 /45.733	0,89	0,82-0,99
							Hersen-bloeding	
	5	4-10	50-400 mg/d vitamine E	Placebo	223/50.334	183 /50.414	1,22	1,00-1,48

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.5.3 Hartfalen

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op hartfalen.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,02 (0,87-1,20) per 135 mg vitamine E/d en RR=0,93 (0,71-1,21) per 200 mg vitamine E/d
Onderzochte populatie	Gezondheidswerkers

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op hartfalen.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een recente systematische review[4] van twee interventieonderzoeken naar het effect van vitamine E op het risico op hartfalen (tabel 14). Zowel de Physicians' Health Study als de Women's Health Study leveren geen aanwijzingen voor een effect op het risico op hartfalen.[27,34]

Tabel 14 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op hartfalen.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Physicians' Health Study II 2008[27]	8	90 mg/d vitamine E	Placebo	289/7.315	294/7.326	1,02	0,87-1,20
Women's Health Study 2012[34]	10	135 mg/d vitamine E	Placebo	106/19.913	114/19.902	0,93	0,71-1,21

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.5.4 Borstkanker

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op borstkanker.

De commissie is op de hoogte van een systematische review naar het effect van vitamine E op het risico op borstkanker. Fortmann en collega's[4] beschrijven in hun systematische review één interventieonderzoek, de Women's Health Study, dat geen aanwijzingen voor een effect van 135 milligram vitamine E per dag levert (tabel 15).[12]

Tabel 15 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op borstkanker.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek Women's Health Study 1999[12]	10	135 mg/d vitamine E	Placebo	616/19.937	614/19.939	1,00	0,90-1,12

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.5.5 Darmkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 6 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=0,99 (0,86-1,14) per 50-600 mg/d
Onderzochte populatie	Gezondheidswerkers, rokers, algemene bevolking, patiënten met hart- en vaatziekten

Conclusie: Een effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op darmkanker is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review[4] en vier meta-analyses naar het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op darmkanker.[15,16,28,35] Papaioannou en collega's hebben de onderzoeken uit de systematische review van Fortman en collega's en de meta-analyses van Bjelakovic en collega's en Akhenizan en collega's samen met twee andere onderzoeken samengevat.[4,15,28,35] Uit de meta-analyse van Pais en collega's is niet op te maken op welke onderzoeken zij hun risicoschatting baseren.[16] Wel is hun risicoschatting nagenoeg even groot als die van Papaioannou. Omdat de meta-analyse van Papaioannou het meest up to date en transparant is plaatst de commissie deze centraal (tabel 16).

Papaioannou en collega's vinden op grond van zes interventieonderzoeken geen aanwijzingen dat het gebruik van vitamine E-supplementen een effect heeft op het risico op darmkanker. Er was geen sprake van heterogeniteit.[28]

Tabel 16 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op darmkanker.

	N studies	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Meta-analyse								
Papaioannou 2011[28]	6	5-12	50-600 mg/d Vitamine E	Placebo	n.g.[b]	n.g.	0,99	0,86-1,14

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] N.g., niet gerapporteerd.

2.5.6 Longkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op longkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	5 RCT's
Heterogeniteit	Ja, gevolg van onderzoeken met klein aantal cases
Schatter effect	Varieert van RR=0,89 (0,60-1,31) per 90 mg/d tot RR=1,26 (0,80-1,98) per 135 mg/d
Onderzochte populatie	Gezondheidswerkers, rokers, algemene bevolking, personen met verhoogd risico op hart- en vaatziekten

Conclusie: Een effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op longkanker is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van één systematische review[4] en twee meta-analyses[18,35] naar het effect van vitamine E op het risico op longkanker. Fortmann en collega's beschrijven in hun systematische review vier interventieonderzoeken.[4] In de tijd dat Akhenizan en collega's hun meta-analyse hebben uitgevoerd waren de resultaten van drie grote interventieonderzoeken nog niet gepubliceerd.[35] Cortes-Jofre en collega's beschrijven het effect van vitamine E afzonderlijk voor rokers en asbestwerkers (N=1), oudere mannen (N=2) en vrouwen (N=2).[18] Omdat zij alleen effectschattingen geven per subgroep en dus op basis van maximaal twee onderzoeken, kiest de commissie ervoor de onderzoeken afzonderlijk te beschrijven (tabel 17).

Geen van de vijf onderzoeken vindt een significant effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op longkanker. Wel was het betrouwbaarheidsinterval rond de risicoschatting in vier van de vijf onderzoeken breed.[13,29,36-38]

Tabel 17 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op longkanker.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study1994[36]	6.1	50 mg/d vitamine E	Placebo	464/14.564	459/14.569	1,02	0,89-1,15[b]
Women's Health Study 2005[38]	10	135 mg/d vitamine E	Placebo	107/19.937	98/19.939	1,09	0,83-1,44
Physicians' Health Study 2009 [29]	8	90 mg/d vitamine E	Placebo	48/7.315	55/7.326	0,89	0,60-1,31
Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial 2009[37]	5	180 mg/d vitamine E	Placebo	67/ 8.737	67/8.696	1,00	0,64-1,55
Women's Antioxidant Cardiovascular Study 2009[13]	9	135 mg/d vitamine E	Placebo	41/3.791	33/3.836	1,26	0,80-1,98

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Berekend door de commissie.

2.5.7 Dementie en cognitieve achteruitgang

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op dementie en cognitieve achteruitgang.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	Dementie: RR=0,77 (P=0,077) en RR=1,02 (0,74-1,41) bij 900 mg/d vitamine E t.o.v. placebo Verandering MMSE van 0 tot -0,5 eenheden bij 900 mg/d vitamine E t.o.v. placebo
Onderzochte populatie	Personen met milde cognitieve achteruitgang, patiënten met ziekte van Alzheimer

Conclusie: Een effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op dementie of cognitieve achteruitgang bij personen met milde cognitieve achteruitgang en patiënten met dementie is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee interventieonderzoeken naar het effect van het gebruik van 900 milligram per dag vitamine E op het risico dementie en drie interventieonderzoeken naar het risico op cognitieve achteruitgang (tabel 18).[39-41]

Petersen en collega's* vinden geen aanwijzingen voor een effect op het risico op de ziekte van Alzheimer bij personen met milde cognitieve achteruitgang.[40] Sano en collega's vinden geen significant effect op het risico op ernstige dementie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.[41] Beide onderzoeken laten eveneens geen significant verschil zien in verandering in score op de Mini-Mental State Examination en ander cognitieve testen tussen de groep die extra vitamine E kreeg en de placebogroep.[40,41] Dit gold eveneens voor het onderzoek van Dysken en collega's* bij patiënten met een milde tot matige vorm van de ziekte van Alzheimer.[39]

Tabel 18 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op dementie en cognitieve achteruitgang.

	Duur (jaar)	Interventie	Uitkomst-maat	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Alzheimer's Disease Cooperative Study 1997[41]	2	900 mg/d vitamine E t.o.v. placebo	Ernstige dementie[b]	43/85	40/84	0,77	P=0,077
Petersen 2005[40]	3	900 mg/d vitamine E t.o.v. placebo	Risico Alzheimer	76/257	73/259	1,02	0,74-1,41
					Verandering		
		Interventie	Controle	Uitkomst-maat	Interven-tie	Controle	95%-b.i.[a]
Alzheimer's Disease Cooperative Study 1997[41]	2; 341	900 mg/d vitamine E	Placebo	MMSE[c]	-4,6	-4,6	n.s.[d]
Petersen 2005[40]	3; 769	900 mg/d vitamine E	Placebo	MMSE	-2,2	-2,75	n.s.
Trial of Vitamin E and Memantine in Alzheimer's Disease 2014[39]	4; 613	900 mg/d vitamine E	Placebo	MMSE	0,19[e]	0	-0,54 tot +0,92

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Clinical dementia rating van 3.
[c] MMSE, Mini-Mental State Examination.
[d] N.s, niet significant.
[e] Verandering t.o.v. controle.

* Dit onderzoek is gefinancierd door de supplementenindustrie.

2.5.8 Conclusie vitamine E-supplementen

Het gebruik van 200 (50-540) mg/d vitamine E uit supplementen verlaagt het risico op herseninfarct met ongeveer 10%. Het gebruik van 200 (50-400) mg/d vitamine E uit supplementen verhoogt daarentegen het risico op hersenbloeding met ongeveer 20%. De bewijskracht voor beide effecten is groot.

Het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten, darmkanker en longkanker is onwaarschijnlijk.

Het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op de dementie en cognitieve achteruitgang bij personen met milde cognitieve achteruitgang en patiënten met dementie is niet eenduidig.

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op hartfalen en borstkanker.

2.6 Seleniumsupplementen

De commissie is op de hoogte van meta-analyses en systematische reviews naar het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op hart- en vaatziekten, diabetes mellitus type 2, darm- en longkanker. De onderliggende interventieonderzoeken hebben als primaire uitkomstmaat het risico op kanker. Een van de meta-analyses beschrijft een onderzoek naar het effect van selenium op het LDL-cholesterol.[42,43] Dit is echter te weinig om een uitspraak te doen over het effect. De commissie is niet op de hoogte van interventieonderzoeken naar het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op hartfalen, chronisch obstructieve longziekten, borstkanker, dementie en cognitieve achteruitgang en depressie.

2.6.1 Hart- en vaatziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,02 (0,92-1,13) en RR=1,03 (0,78-1,37) bij 200 mcg/d selenium
Onderzochte populatie	50+ mannen, patiënten met huidkanker zonder hart- en vaatziekten

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik seleniumsupplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

De commissie is op de hoogte van een systematische review en twee meta-analyses naar het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op hart- en vaatziekten. Fortmann en collega's en Rees en collega's beschrijven dezelfde twee interventieonderzoeken.[4,42]

Myung en collega's beschrijven één van deze twee onderzoeken samen met twee andere interventieonderzoeken waarin selenium afzonderlijk is onderzocht.[10] De commissie heeft echter slechts één van deze twee aanvullende interventieonderzoeken kunnen achterhalen. Omdat de follow-up tijd van het achterhaalde onderzoek slechts een half jaar bedroeg[44], laat de commissie dit interventieonderzoek en daarmee ook de meta-analyse van Myung en collega's verder buiten beschouwing.[10]

De twee interventieonderzoeken uit de systematische review van Fortman en collega's en de meta-analyse van Rees en collega's[4,42], beschrijft de commissie hier afzonderlijk (tabel 19).

Geen van beide onderzoeken vindt een effect van het gebruik van 200 microgram selenium per dag op het risico op hart- en vaatziekten. Analyses naar het risico op een hartinfarct of beroerte geven een vergelijkbaar beeld (resultaten niet getoond).[37,45] Het aantal gevallen van hart- en vaatziekten lag in het ene onderzoek rond de 100 per behandelgroep en in het andere onderzoek rond de 1.000. De onderzochte populaties lopen uiteen tussen de twee onderzoeken – gezondheidswerkers en patiënten met huidkanker zonder hart- en vaatziekten. Daarom concludeert de commissie dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

Tabel 19 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Nutritional Prevention of Cancer Trial 2006[45]	7,6	200 mcg/d	Placebo	103/504	96 /500	1,03	0,78-1,37
Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial 2009[37]	5	200 mcg/d	Placebo	1.080/8.752	1.050 /8.696	1,02	0,92-1,13

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.6.2 Diabetes Mellitus type 2

Het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op diabetes mellitus type 2.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,04 (0,96-1,14) en RR=1,49 (1,01-2,20)
Onderzochte populatie	50+ mannen, patiënten met huidkanker zonder hart- en vaatziekten

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op diabetes mellitus type 2.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een meta-analyse naar het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op diabetes mellitus type 2. Rees en collega's vatten drie interventieonderzoeken samen, Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial[37], Nutritional Prevention of Cancer Trial[45] en een interventieonderzoek uitgevoerd door Algotar en collega's.[46] In het onderzoek van Algotar en collega's waren maar acht gevallen van diabetes mellitus type 2. Daarom laat de commissie dit onderzoek buiten beschouwing (tabel 20).[46]

De Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial levert geen aanwijzingen voor een verband.[37] In de Nutritional Prevention of Cancer studie levert aanwijzingen voor een hoger risico op diabetes mellitus type 2. Het betrouwbaarheidsinterval rond de risicoschatting is echter breed, doordat het aantal gevallen van diabetes mellitus type 2 relatief klein was.[45] De commissie is dan ook van mening dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van selenium op het risico op diabetes mellitus type 2.

Tabel 20 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op diabetes mellitus type 2.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Nutritional Prevention of Cancer Trial 2006[45]	7,7	200 mcg/d	Placebo	58/600	39/602	1,49	1,01-2,20
Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial 2009 [37]	5	200 mcg/d	Placebo	913/8.752	869/9.896	1.04	0,96-1,14

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.6.3 Darmkanker

Het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 RCT's
Heterogeniteit	Ja
Schatter effect	RR=0,46 (0,19-1,08) en RR=1,04 (0,73-1,48)
Onderzochte populatie	50+ mannen, patiënten met huidkanker

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op darmkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review en zes meta-analyses naar het effect van selenium op het risico op darmkanker.[4,15,16,47-50] De zeven publicaties beschrijven één of twee interventieonderzoeken. Daarom beschrijft de

commissie hier de bevindingen uit deze interventieonderzoeken (tabel 21). De Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial vindt geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van 200 microgram selenium per dag op het risico op darmkanker.[37] De Nutritional Prevention of Cancer Trial vindt een niet-significant lager risico op darmkanker bij gebruik van 200 microgram selenium per dag.[51]

Tabel 21 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op darmkanker.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Nutritional Prevention of Cancer Trial 2002[51]	5; 7 jaar incl follow-up	200 mcg/d	Placebo	9/621	19/629	0,46	0,19-1,08
Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial 2009[37]	5	200 mcg/d	Placebo	63/8.752	60/8.696	1,04	0,73-1,48

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.6.4 Longkanker

Het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op longkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 RCT's
Heterogeniteit	Ja
Schatter effect	RR=0,54 (0,30-0,98) en RR=1,12 (0,73-1,72)
Onderzochte populatie	50+ mannen, patiënten met huidkanker

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op longkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review en drie meta-analyses naar het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op longkanker.[4,18,50,52] De vier publicaties beschrijven samen slechts twee interventieonderzoeken. Lee en collega's beschrijven nog een derde interventieonderzoek, maar uit de publicatie is niet op te maken welk onderzoek zij daarmee bedoelen. Daarom richt de commissie zich hier op de twee andere interventieonderzoeken (tabel 22).

De Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial vindt geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van 200 microgram selenium per dag op het risico op longkanker.[37] De Nutritional Prevention of Cancer Trial vindt een significant lager risico op longkanker bij gebruik van 200 microgram selenium per dag.[51]

Tabel 22 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op longkanker.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Nutritional Prevention of Cancer Trial 2002[51]	6	200 mcg/d	Placebo	17/653	31/659	0,54	0,30-0,98
Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial 2009[37]	5	200 mcg/d	Placebo	75/8.752	67/8.696	1,12	0,73-1,72

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.6.5 Conclusie seleniumsupplementen

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op hart- en vaatziekten, diabetes mellitus type 2, darmkanker en longkanker.

2.7 Foliumzuur-, vitamine B12- en vitamine B6-supplementen

In veel interventieonderzoeken is foliumzuur in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 bestudeerd. Daarom worden de effecten van deze drie vitamines hier in samenhang beschreven. De commissie is op de hoogte van systematische reviews en meta-analyses naar hart- en vaatziekten, kanker, dementie en cognitieve achteruitgang en depressie. De interventieonderzoeken zijn vooral opgezet om het effect op het risico op hart- en vaatziekten, darmkanker en/of cognitieve achteruitgang te onderzoeken. De commissie is niet op de hoogte van meta-analyses of systematische reviews naar het effect van het gebruik van B-vitaminesupplementen op bloeddruk, LDL-cholesterol en gewicht en op het risico op hartfalen, diabetes type 2 en chronisch obstructieve longziekte.

2.7.1 Coronaire hartziekten

Het effect van het gebruik van foliumzuur al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyses van 11 en 21 RCT's
Heterogeniteit	Ja, matig, niet verklaard.
Schatter effect	RR=1,02 (0,95-1,10) en RR=1,03 (0,98-1,08) per 0,5-5 en 40 mg/d foliumzuur al dan niet met B12 e/of B6
Onderzochte populatie	Personen met een al dan niet verhoogd risico op hart- en vaatziekten, patiënten met hart- en vaatziekten, diabetes, ernstige nierziekte, patiënten met donornier

Conclusie: Een effect van het gebruik van foliumzuursupplementen al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op coronaire hartziekten is onwaarschijnlijk bij personen met hart- en vaatziekten of ernstige nierziekte.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review, twee gepoolde analyses en tien recente meta-analyses naar het effect van het gebruik van foliumzuursupplementen al dan niet in combinatie met vitamine B6 en/of vitamine B12 op het risico op coronaire hartziekten (tabel 23).[10,53-61] De interventieonderzoeken zijn overwegend uitgevoerd bij patiënten met hart- en vaatziekten of ernstige nierziekte en met doseringen die boven de aanvaardbare bovengrens liggen.

De commissie baseert zich bij haar conclusies op de gepoolde analyse van Clarke en collega's en de meta-analyses van Yang en collega's en Marti-Carvajal en collega's.[53,54,56]

Clarke en collega's[54] hebben in hun gepoolde analyse de individuele gegevens van acht interventieonderzoeken naar het effect van foliumzuur gecombineerd, waaronder de twee interventieonderzoeken uit de gepoolde analyse van Ebbing en collega's[55], die hier daarom verder buiten beschouwing blijft.

De meest recente meta-analyse van Myung en collega's[10] richt zich op hart- en vaatziekten in plaats van coronaire hartziekten en beroerte en blijft verder buiten beschouwing, omdat er andere meta-analyses zijn die wel beide uitkomstmaten afzonderlijk hebben samengevat.

Yang en collega's[56] en Marti-Carvajal en collega's[53] hebben de eerdere meta-analyse van Marti-Carvajal en collega's uit 2009[57] geactualiseerd in 2012 en Miller en collega's[58] hebben de meta-analyse van Bazzano en collega's uit 2006 geactualiseerd in 2010.[59] De onderzoeken uit de meta-analyse van Miller en collega's[58] worden ook samengevat door de andere twee meta-analyses. Daarom blijft de meta-analyse van Miller en collega's hier verder buiten beschouwing.

Een verschil tussen de twee meta-analyses van Marti-Carvajal en collega's en Yang en collega's is dat Marti-Carvajal en collega's onderzoeken bij patiënten met ernstige nierziekte of met een getransplanteerde nier hebben uitgesloten. Elf van de 12 onderzoeken uit de meta-analyse van Marti-Carvajal en collega's overlappen met de meta-analyse van Yang en collega's.[53,56]

Yang en collega's[56] vatten 21 interventieonderzoeken samen. Een deel hiervan wordt ook in andere overzichtsartikelen beschreven, namelijk één – met doseringen onder de veilige bovengrens van inname bij gezonde personen – in de systematische review van Fortmann en collega's, 11 in de meta-analyse van Zhou en collega's[61] en 14 in de meta-analyse van Mei en collega's[60].

Noch de gepoolde analyse[54], noch de twee meta-analyses[53,56] vinden aanwijzingen voor een effect van het gebruik van foliumzuur al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op coronaire hartziekten. Er was sprake van weinig tot geen heterogeniteit.

Tabel 23 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van foliumzuur- vitamine B6 en vitamine B12-supplementen op het risico op coronaire hartziekten.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Gepoolde analyse[b]								
Clarke 2010[54]	8	2-7	0,8 tot 5 en 40 mg/d foliumzuur, 0-1 mg/d B12 en 0-100 mg/d B6 [c]	Placebo	2.019/ 18.723	1.971/ 18.762	1,03	0,97-1,10
Meta-analyse								
Yang 2012[56]	21	0,5-7	0,5-5 en15 en 40 mg/d foliumzuur en eventueel B6 e/o B12[c,d]	Placebo / gebruike-lijke zorg / foliumzuur, B6 en B12[e]	3.085/ 28.248	2.781/ 26.430	1,03	0,98-1,08
Marti-Carvajal 2013[53]	11	1-7	0,5-5 mg/d foliumzuur en eventueel 25-50 mg/d B6 e/o 0,02-1 mg/d B12	Placebo / gebruike-lijke zorg	1.743/ 23.590	1.247/ 20.190	1,02	0,95-1,10

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Gegevens van individuele deelnemers gecombineerd.
[c] In een interventieonderzoek bedroeg de dosis 40 mg foliumzuur per dag.
[d] De auteurs geven geen informatie over de exacte doses van vitamines B12 en B6.
[e] Lage dosis ten opzichte van interventie.

2.7.2 Beroerte

Het effect van het gebruik van foliumzuur al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op beroerte.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 8 RCT's en 2 meta-analyses van 9 en 14 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=0,96 (0,87-1,06), RR=0,91 (0,82-1,00) en RR=0,93 (0,86-1,00) per 0,8 tot 5 en 40 mg/d foliumzuur
Onderzochte populatie	Personen met een al dan niet verhoogd risico op hart- en vaatziekten, patiënten met hart- en vaatziekten, diabetes, ernstige nierziekte, patiënten met donornier

Conclusie: Een effect van het gebruik van foliumzuursupplementen al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op beroerte bij personen met hart- en vaatziekten of ernstige nierziekte is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een gepoolde analyse van individuele gegevens[54] en veertien meta-analyses[10,53,56-67] naar het effect van het gebruik van foliumzuursupplementen op het risico op beroerte. De commissie baseert zich hier op de gepoolde analyse van Clarke en collega's uit 2010[54] en de meta-analyses van Marti-Carvajal en collega's[53] en Ji en collega's[67] die de interventieonderzoeken uit tien andere meta-analyses[10,58-65] in combinatie met een aantal andere interventieonderzoeken beschrijven (tabel 24). De reden om de meta-analyse van Huang en collega's uit 2012[66] en Yang en collega's uit 2012[56] niet te beschrijven heeft te maken met overlap tussen onderzoeken en verschillen in inclusiecriteria. De vijftien interventieonderzoeken uit de meta-analyse van Huang en collega's[66] worden ook in de meta-analyse van Yang en collega's[56] en/of Ji en collega's[67] beschreven. Van de achttien interventieonderzoeken uit de meta-analyse van Yang en collega's.[56] beschrijven Ji en collega's[67] er veertien. De andere vier worden door hen uitgesloten vanwege kleine aantallen deelnemers, geen optreden van beroerte, slecht gedefinieerde eindpunten of een incorrecte opzet van de controlegroep.[67] '

Een verschil tussen de meta-analyses van Ji en collega's[67] en Marti-Carvahal en collega's[53] is dat de laatsten onderzoeken bij nierpatiënten hebben uitgesloten van de analyse.

Clarke en collega's vinden op basis van individuele gegevens uit acht onderzoeken geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van foliumzuursupplementen al dan niet in combinatie met vitamines B6 en B12 op het risico op beroerte. Er was sprake van weinig tot geen heterogeniteit. In sensitiviteitsanalyses hebben de auteurs onder andere geen effect gevonden van de aanwezigheid van verplichte verrijking. In hun artikel beschrijven zij dit echter alleen voor het risico op hart- en vaatziekten, en niet specifiek voor beroerte.[54]

De meta-analyse van Marti-Carvahal en collega's[53] en Ji en collega's[67] vinden daarentegen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van supplementen met foliumzuur al dan niet in combinatie met vitamines B6 en B12 op het risico op beroerte, waarbij de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval 1 bedroeg. Er was sprake van weinig heterogeniteit. Subgroepanalyses laten echter wel een verschil in effect zien tussen landen waarin graanproducten met foliumzuur verplicht verrijkt zijn en landen waarin dat niet het geval is. Alleen bij deelnemers in landen zonder verplichte foliumzuurverrijking verlaagt het gebruik van foliumzuursupplementen het risico op beroerte met 9% in de meta-analyse van Ji en collega's; er waren geen aanwijzingen voor een effect in landen waar wel verplichte verrijking ingevoerd is.[67] Omdat in de hoofdanalyse echter geen sprake is van heterogeniteit en het effect van verrijking een secundaire analyse betreft, dient deze bevinding eerst te worden bevestigd in interventieonderzoek dat hiervoor speciaal is opgezet.

De gepoolde analyse vindt geen aanwijzingen voor een effect en in de meta-analyses ligt het effect op de grens van significantie. Daarom concludeert de commissie dat een effect van het gebruik van foliumzuursupplementen al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op beroerte onwaarschijnlijk is bij personen met hart- en vaatziekten of ernstige nierziekte.

Tabel 24 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van foliumzuur- vitamine B6 en vitamine B12-supplementen op het risico op beroerte.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Gepoolde analyse[b]								
Clarke 2010[54]	8	2-7	0,8 tot 5 en 40 mg/d foliumzuur, 0-1 mg/d B12 en 0-100 mg/d B6[c]	Placebo	747/ 18.723	781/18.762	0,96	0,87-1,06
Meta-analyse								
Ji 2013[67]	14	2-7	0,8-5, 15 en 40 mg/d foliumzuur en 0-100 mg/d B12 en 0-2 mg/d B12[c]	Placebo	1.188/ 27.436	1.286/ 27.477	0,93	0,86-1,00
Verplichte verrijking					274/5.708	259/5.722	1,06	0,90-1,25
Geen verplichte verrijking					768/16.916	845/16.935	0,91	0,83-1,00
Marti-Carvahal 2013[53]	9	1-7	0,5-5 mg/d foliumzuur en eventueel 25-50 mg/d B6 e/o 0,02-1 mg/d B12	Placebo / gebruike-lijke zorg	968/22.348	974/18.957	0,91	0,82-1,00

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Gegevens van individuele deelnemers gecombineerd.
[c] In een interventieonderzoek bedroeg de dosis 40 mg foliumzuur per dag.

2.7.3 Borstkanker

Het effect van het gebruik van foliumzuur al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 13 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=0,89 (0,66-1,20) per 0,8 tot 5 en 40 mg/d foliumzuur
Onderzochte populatie	Patiënten met hart- en vaatziekten, diabetes, ernstige nierziekte, patiënten met donornier, patiënten met colorectale adenomen

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van foliumzuursupplementen al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op borstkanker.

De commissie is op de hoogte van een gepoolde analyse van individuele gegevens uit acht onderzoeken en drie meta-analyses (tabel 25). De drie of vier onderzoeken die in de drie meta-analyses worden samengevat, zijn ook meegenomen in de gepoolde analyse.[68-71] Daarom neemt de commissie deze analyse als uitgangspunt.

De gepoolde analyse levert geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van foliumzuursupplementen op het risico op borstkanker. Het aantal gevallen van borstkanker (circa 300) was echter gering. Hierbij speelt mee dat in de onderzoeken borstkanker een secundaire uitkomstmaat was.[70] De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van foliumzuursupplementen op het risico op borstkanker.

Tabel 25 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van foliumzuur- vitamine B6 en vitamine B12-supplementen op het risico borstkanker.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Gepoolde analyse[b]								
Vollset 2013[70]	13	2-7	0,8 tot 5 en 40 mg foliumzuur, B6 en B12[c]	Placebo	140/24.799	157/24.822	0,89	0,66-1,20

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

[b] Gegevens van individuele deelnemers gecombineerd.

[c] In een interventieonderzoek bedroeg de dosis 40 mg foliumzuur per dag. De auteurs geven geen informatie over de exacte dosis van vitamines B12 en B6.

2.7.4 Darmkanker

Het effect van het gebruik van foliumzuur al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 13 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,07 (0,83-1,37) per 0,8 tot 5 en 40 mg/d foliumzuur
Onderzochte populatie	Patiënten met hart- en vaatziekten, diabetes, ernstige nierziekte, patiënten met donornier, patiënten met colorectale adenomen

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van foliumzuursupplementen al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op darmkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een gepoolde analyse van individuele gegevens en drie meta-analyses naar het effect van het gebruik van foliumzuursupplementen op het risico op darmkanker (tabel 26). De onderzoeken uit de drie meta-analyses zijn op een na opgenomen in de gepoolde analyse.[68-71] Dit ene onderzoek betrof een klein onderzoek met 98 deelnemers die gedurende twee jaar foliumzuur gebruikten en waarbij één geval van darmkanker optrad, en dat was in de placebogroep.[72] De commissie laat dan ook dit onderzoek verder buiten beschouwing en neemt de gepoolde analyse als uitgangspunt.

De gepoolde analyse van dertien interventieonderzoeken (10 gericht op preventie hart- en vaatziekten en drie bij patiënten met colorectale adeonomen) levert geen aanwijzingen voor een effect op.[70] Het betrouwbaarheidsinterval rond de risicoschatting is echter breed. Daarom concludeert de commissie dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van foliumzuursupplementen op het risico op darmkanker.

Tabel 26 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van foliumzuur- vitamine B6 en vitamine B12-supplementen op het risico op darmkanker.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Gepoolde analyse[b]								
Vollset 2013[70]	13	2-7	0,8 tot 5 en 40 mg/d foliumzuur, B6 en B12[c]	Placebo	221/24.799	208/24.822	1,07	0,83-1,37

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

[b] Gegevens van individuele deelnemers gecombineerd.

[c] In een interventieonderzoek bedroeg de dosis 40 mg foliumzuur per dag. De auteurs geven geen informatie over de exacte dosis van vitamines B12 en B6.

2.7.5 Longkanker

Het effect van het gebruik van foliumzuur al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op longkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 13 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,08 (0,86-1,35) per 0,8 tot 5 en 40 mg/d foliumzuur;
Onderzochte populatie	Patiënten met hart- en vaatziekten, diabetes, ernstige nierziekte, patiënten met donornier, patiënten met colorectale adenomen

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van foliumzuursupplementen al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op longkanker bij personen met hart- en vaatziekten, ernstige nierziekte of colorectale adenomen.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een gepoolde analyse van individuele gegevens en drie meta-analyses naar het effect van het gebruik van foliumzuursupplementen op het risico op longkanker (tabel 27). De vijf of zes interventieonderzoeken in de meta-analyses maken ook deel uit van de interventieonderzoeken in de gepoolde analyse.[68-71] Daarom plaatst de commissie de gepoolde analyse centraal.

De gepoolde analyse levert op basis van dertien interventieonderzoeken geen aanwijzingen voor een effect op.[70] Het betrouwbaarheidsinterval rond de risicoschatting is echter breed. Daarom concludeert de commissie dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van foliumzuursupplementen op het risico op longkanker.

Tabel 27 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van foliumzuur- vitamine B6 en vitamine B12-supplementen op het risico op longkanker.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Gepoolde analyse[b]								
Vollset 2013	13	2-7	0,8 tot 5 en 40 mg/d foliumzuur, B6 en B12[c]	Placebo	272/24.799	253/24.822	1,08	0,86-1,35

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

[b] Gegevens van individuele deelnemers gecombineerd.

[c] In een interventieonderzoek bedroeg de dosis 40 mg foliumzuur per dag. De auteurs geven geen informatie over de exacte dosis van vitamines B12 en B6.

2.7.6 Dementie en cognitieve achteruitgang

Het effect van het gebruik van foliumzuur en/of vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op cognitieve achteruitgang.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 19 RCT's; gepoolde analyse van individuele onderzoeken van 4 (domeinspecifieke) en 7 (MMSE) RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	Verandering in overall testscore Personen zonder cognitieve achteruitgang: -0,03 (-0,10 tot +0,04) Personen met cognitieve achteruitgang: 0,10 (-0,08 tot +0,28) Verandering in domeinspecifieke score: 0 (-0,05 tot +0,06) Verandering in MMSE: -0,01 (-0,03 tot +0,02)
Onderzochte populatie	50+'ers al dan niet met cognitieve achteruitgang.

Conclusie: Een effect van het gebruik van foliumzuur, vitamine B6 en/of vitamine B12-supplementen op het risico op cognitieve achteruitgang op de korte termijn is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van zeven systematische reviews, een gepoolde analyse van individuele gegevens en drie meta-analyses naar het effect van foliumzuur al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op dementie en cognitieve achteruitgang. In de systematische reviews wordt geconcludeerd dat er te weinig onderzoek is naar het effect van B-vitamines op cognitieve achteruitgang en/of dat de resultaten inconsistent zijn.[73-81]

Ford en collega's[82] baseren hun meta-analyse op negen van de tien onderzoeken uit de meta-analyse van Wald en collega's[83] in combinatie met tien andere onderzoeken. De reden die Ford en collega's aanvoeren om het ene onderzoek niet op te nemen is dat daarin de B-vitamines met andere vitamines en mineralen zijn gecombineerd. Van de vijf interventieonderzoeken uit de meta-analyse van Jia en collega's[81] worden er vier samengevat door Ford en collega's. Het vijfde onderzoek is uitgevoerd in vijf personen en blijft daarom verder buiten beschouwing.

Zes van de acht onderzoeken in de gepoolde analyse van individuele gegevens van Clarke en collega's overlappen met de meta-analyse van Ford en collega's.[80] De commissie plaatst daarom hier de meta-analyse van Ford en collega's en de gepoolde analyse van Clarke en collega's centraal (tabel 28).[80,82]Omdat de meeste cognitieve testen maar in één of twee interventieonderzoeken zijn gebruikt, hebben Ford en collega's de cognitieve testen in zes categorieën opgedeeld: testen voor algemeen cognitief functioneren, zoals de Mini-Mental State Examination; geheugen; snelheid van verwerken en concentratietaken; taal; uitvoerende functies; visueelruimtelijke taken. Ook is er een overall testscore berekend. De veranderingen in scores op de uiteenlopende testen zijn gestandaardiseerd.

De analyses leveren geen aanwijzingen voor een significant effect van het gebruik van foliumzuur-, vitamine B12- en/of vitamine B6-supplementen op het risico op cognitieve achteruitgang, zowel bij personen met als zonder verminderd cognitief functioneren. Dit geldt zowel voor de overall testscore als de testscores op specifieke domeinen van cognitief functioneren. Wel was het betrouwbaarheidsinterval breed rond de effectschatting van de groep met verminderd cognitief functioneren. Ook aanvullende sensitiviteitsanalyses leveren geen aanwijzingen dat de effectschatting werd beïnvloed door de duur van het onderzoek, het aantal deelnemers of het type supplement.[82]

Clarke en collega's hebben het effect van het gebruik van foliumzuur-, vitamine B12- en/of vitamine B6-supplementen op specifieke domeinen van cognitieve functie en op Mini-Mental State Examination-achtige scores samengevat. Een van de voorwaardes voor opname in de gepoolde analyse was dat de deelnemers niet waren geselecteerd voor cognitie-gerelateerde ziektes anders dan een hartaanval, beroerte of transient ischemic attack (TIA). De cognitieve domeinen betreffen geheugen, snelheid, uitvoerende functie en een samengetelde score. De auteurs vinden eveneens geen aanwijzingen voor een effect op cognitieve functie.[80]

De commissie concludeert dat een effect van het gebruik van foliumzuur, vitamine B6 en/of vitamine B12 op het risico op cognitieve achteruitgang op de korte termijn onwaarschijnlijk is.

Tabel 28 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van foliumzuur en/of vitamine B12 en/of vitamine B6-supplementen op het risico cognitieve achteruitgang.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	N interventie	N controle	Verandering in overall test score	95%-b.i.[a]
Meta-analyse					Zonder cognitieve achteruitgang			
Ford 2013[82]	13	0,1-5	0,8 tot 15 mg/d foliumzuur, B6 en B12	Placebo	1.534	1.514	-0,03	-0,10 tot +0,04
					Met cognitieve achteruitgang			
	6	0,3-2	0,4 tot 20 mg/d foliumzuur, B6 en B12	Placebo	480	398	0,10[b]	-0,08 tot +0,28
Gepoolde analyse					N totaal		Samengestelde domeinspecifieke score	
Clarke 2014[80]	4	0,5-2,2	foliumzuur, B6 en B12[c]	Placebo	1.340		0	-0,05 tot +0,06
							Globale MMSE-achtige score	
	7	1-7,1	foliumzuur, B6 en B12[c]	Placebo	20.431		-0,01	-0,03 tot +0,02

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] De analyse ging gepaard met aanwijzingen voor matige heterogeniteit.
[c] Dosis niet gerapporteerd

2.7.7 Depressie

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van foliumzuur-, vitamine B6 en/of vitamine B12-supplementen op het risico op depressie.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review dat opgezet is om het effect van vitamine B6-suppletie op het risico op depressie samen te vatten.[75] De systematische review beschrijft één interventieonderzoek dat niet alleen vitamine B6, maar ook foliumzuur en vitamine B12 heeft onderzocht. Dit onderzoek vindt geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van foliumzuur, vitamine B6- of vitamine B12-supplementen gedurende ruim één maand op het risico op zelfgerapporteerde depressieve stemmingen met behulp van de Center for Epidemiological Studies-Depression Scale bij jonge, middelbare en oudere vrouwen. Omdat de aantallen in de subgroepen klein waren, de duur van de interventie beperkt was en de depressieve gevoelens zelfgerapporteerd zijn, geeft de commissie verder geen beschrijving van het onderzoek in tabelvorm.[84]

2.7.8 Conclusie foliumzuur- in combinatie met vitamine B12- en/of vitamine B6-supplementen

De volgende effecten van het gebruik van foliumzuursupplementen al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 zijn onwaarschijnlijk:

- op het risico op coronaire hartziekten en beroerte bij personen met hart- en vaatziekten of ernstige nierziekte
- op het risico op cognitieve achteruitgang op de korte termijn bij 50+'ers al dan niet met cognitieve achteruitgang.

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van foliumzuur-, vitamine B6 en/of vitamine B12-supplementen op het risico op borstkanker, darmkanker, longkanker en depressie.

2.8 Vitamine D met calciumsupplementen

In deze paragraaf wordt het effect beschreven van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op systolische bloeddruk, LDL-cholesterol, lichaamsgewicht en op het risico op coronaire hartziekten, beroerte, diabetes mellitus type 2 en borst- en darmkanker. De commissie is niet op de hoogte van systematische reviews en meta-analyses naar het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op hartfalen, chronisch obstructief longlijden, dementie en cognitieve achteruitgang, en depressie. Er is te weinig interventieonderzoek om een uitspraak te doen over het effect op het risico op longkanker.[85]

De bewijsvoering voor het effect van supplementen met vitamine D en calcium wordt gedomineerd door één groot interventieonderzoek bij Amerikaanse postmenopausale vrouwen, het Women's Health Initiative onderzoek (kader). Het onderzoek was opgezet om botgezondheid te bestuderen en heeft het risico op hart- en vaatziekten, diabetes mellitus type 2 en kanker als secundaire uitkomstmaten. Andere, beduidend kleinere onderzoeken naar vitamine D met calciumsupplementen hanteren eveneens botgezondheid als primaire uitkomstmaat en het risico op hart- en vaatziekten en kanker als secundaire uitkomstmaat.[85]

Women's Health Initiative Study

In dit onderzoek met 36.282 postmenopausale vrouwen is het dagelijkse gebruik van 10 mcg vitamine D en 1 gram calcium vergeleken met placebo. Het onderzoek duurde 7 jaar. De vrouwen mochten tot in eerste instantie 15 en later 25 mcg per dag extra vitamine D gebruiken en tot 1 gram per dag extra calcium. Bij aanvang van het onderzoek gebruikte ongeveer een derde van de vrouwen minstens 10 mcg/d extra vitamine D en minstens 0,5 g/d extra calcium. Aan het eind van het onderzoek gebruikte 69% van de vrouwen extra calcium. Tijdens het onderzoek gebruikte 76% van de vrouwen ten minste 80% van de studiesupplementen.[7]

2.8.1 Systolische bloeddruk

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op de systolische bloeddruk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review naar het effect van het gebruik van vitamine D met calcium op de systolische bloeddruk. Chung en collega's beschrijven twee interventieonderzoeken (tabel 29). Omdat in een van de onderzoeken de deelnemers een energiebeperkt dieet gebruikten, blijft dit onderzoek verder buiten beschouwing.[7] Het andere onderzoek is de Women's Health Initiative Study, die geen aanwijzingen levert voor een significant effect.[86]

Tabel 29 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op de systolische bloeddruk.

	N	Duur (maand)	Interventie	Controle	Verandering (mmHg)	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek					Systolische bloeddruk	
Women's Health Initiative 2006 [86]	36.282	72	10 mcg/d D + 1 g/d calcium	Placebo	+0,22	-0,05 tot +0,49

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.8.2 LDL-cholesterol

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op LDL-cholesterol.

Toelichting

De commissie is niet op de hoogte van systematische reviews of meta-analyses naar het effect van het gebruik van vitamine D met calcium op LDL-cholesterol. Een recente publicatie over de Women's Health Initiative Study beschrijft dat het gebruik van vitamine D met calcium het LDL-cholesterol verlaagde met 0,11 mmol/l ten opzichte van placebo (tabel 30).[87] De commissie is niet op de hoogte van andere interventieonderzoeken naar het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op LDL-cholesterol.

Tabel 30 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op LDL-cholesterol.

	N	Duur (maand)	Interventie	Controle	Verandering (mmol/l)	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek						
Women's Health Initiative 2006 [87]	36.282	24	10 mcg/d D + 1 g/d calcium	Placebo	-0,11	-0,22 tot -0,01

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.8.3 Lichaamsgewicht

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op lichaamsgewicht.

Toelichting

De commissie is niet op de hoogte van systematische reviews of meta-analyses naar het effect van het gebruik van vitamine D met calcium op lichaamsgewicht. Een publicatie over de Women's Health Initiative Study beschrijft dat het gebruik van vitamine D met calcium de toename in gewicht gedurende zeven jaar verminderde met 0,1 kilogram ten opzichte van placebo (tabel 31).[88] De commissie is niet op de hoogte van andere interventieonderzoeken naar het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het lichaamsgewicht.

Tabel 31 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op lichaamsgewicht.

	N	Duur (maand)	Interventie	Controle	Verandering (mmol/l)	95%-b.i.a
Interventieonderzoek						
Women's Health Initiative 2006[88]	36.282	82	10 mcg/d D + 1 g/d calcium	Placebo	-0,13	-0.21 tot -0.05

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.8.4 Coronaire hartziekten

Het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyses van 3 RCT's
Heterogeniteit	Ja, verklaard door gebruikelijke calciuminname
Schatter effect	RR=1,06 (0,92-1,21) en RR=1,21 (1,01-1,44) per 10-25 mcg/d D en 1,0 tot 1,5 g/d calcium
Onderzochte populatie	Oudere vrouwen, 70+'ers met minimale trauma fracturen

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op coronaire hartziekten.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee systematische reviews[4,7] en drie meta-analyses[89-91] naar het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op coronaire hartziekten. De onderzoeken die beschreven worden in de systematische reviews[4,7] en de meta-analyse van Wang en collega's[89] komen eveneens aan de orde in de twee andere meta-analyses (tabel 32).[90,91] De resultaten van beide meta-analyses worden gedomineerd door het Women's Health Initiative onderzoek dat veruit de meeste cases omvatte.

Mao en collega's vinden op basis van drie onderzoeken geen aanwijzingen voor een significant effect. Zij hebben alle vrouwen uit het Women's Health Initiative onderzoek betrokken bij hun analyse.[91]

De meta-analyse van Bolland en collega's levert op basis van dezelfde onderzoeken daarentegen aanwijzingen dat het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen het risico op coronaire hartziekten met 21% verhoogt. Zij hebben bij hun analyse echter niet alle vrouwen uit de Women's Health Initiative Study opgenomen, maar een subgroep die aan bij aanvang van het onderzoek geen calciumsupplement gebruikte als onderdeel van de gebruikelijke voeding. De reden voor Bolland en collega's om hiervoor te kiezen was dat alleen bij deze vrouwen het gebruik van supplementen met vitamine D en calcium het risico op coronaire hartziekten verhoogde. In de Women's Health Initiative bedroeg het relatieve risico op coronaire hartziekten in deze groep 1,20 (0,99-1,47) en bij de groep die bij aanvang van het onderzoek al extra calcium gebruikten als onderdeel van hun gebruikelijke voeding 0,97 (0,81-1,16).[90]

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op coronaire hartziekten.

Tabel 32 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op coronaire hartziekten.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Meta-analyse								
Bolland 2011[90]	3	2-7	10-25 mcg/d D en 1,0 tot 1,5 g/d calcium	Placebo	n.g.[b,c]	n.g.[c]	1,21	1,01-1,44
Mao 2014[91]	3	2-7	10-25 mcg/d D en 1,0 tot 1,5 g/d calcium	Placebo	n.g.	n.g.	1,06	0,92-1,21

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] N.g., niet gerapporteerd.
[c] 465 gevallen van myocard infarct bij 20.090 deelnemers.

2.8.5 Beroerte

Het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op beroerte.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyses van 3 RCT's
Heterogeniteit	Ja, verklaard door gebruikelijke calciuminname
Schatter effect	RR=0,98 (0,86-1,13) en RR=1,20 (1,00-1,43) per 10-25 mcg/d D en 1,0 tot 1,5 g/d calcium
Onderzochte populatie	Oudere vrouwen, 70+'ers met minimale trauma fracturen

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op beroerte.

Toelichting

Net als bij coronaire hartziekten, neemt de commissie hier de bevindingen uit de meta-analyses van Bolland en collega's en Mao en collega's als uitgangspunt (tabel 33).[90,91] De resultaten van beide meta-analyses worden gedomineerd door het Women's Health Initiative onderzoek.

Mao en collega's vinden op basis van drie interventieonderzoeken geen aanwijzingen voor een significant effect. Zij hebben alle vrouwen uit het Women's Health Initiative onderzoek betrokken in hun analyse.[91]

De meta-analyse van Bolland en collega's levert daarentegen aanwijzingen dat het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen het risico op beroerte verhoogt, waarbij de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval 1 bedraagt. Zij hebben bij hun analyse echter niet alle gegevens gebruikt van vrouwen in de Women's Health Initiative Study, maar alleen van een subgroep die bij aanvang van het onderzoek geen calciumsupplement gebruikte als onderdeel van de gebruikelijke voeding. De reden voor Bolland en collega's om hiervoor te kiezen was dat het gebruik van supplementen met vitamine D en calcium alleen bij deze vrouwen het risico op beroerte leek te verhogen. In de Women's Health Initiative bedroeg het relatieve risico op beroerte bij deze groep 1,17 (0,95-1,44) en bij de groep die bij het begin van het onderzoek al extra gebruikte als onderdeel van hun gebruikelijke voeding 0,83 (0,67-1,02).[90]

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op beroerte.

Tabel 33 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op beroerte.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Meta-analyse								
Bolland 2011[90]	3	2-7	10-25 mcg/d D en 1,0 tot 1,5 g/d calcium	Placebo	n.g.[b,c]	n.g.[c]	1,20	1,00-1,43
Mao 2014[91]	3	2-7	10-25 mcg/d D en 1,0 tot 1,5 g/d calcium	Placebo	n.g.	n.g.	0,98	0,86-1,13

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

[b] N.g., niet gerapporteerd.

[c] 477 gevallen van beroerte bij 20.090 deelnemers.

2.8.6 Diabetes mellitus type 2

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op diabetes mellitus type 2.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een interventieonderzoek, het Women's Health Initiative onderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D met calcium-supplementen op het risico op diabetes mellitus type 2. Het onderzoek levert geen aanwijzingen voor een effect (tabel 34).[92]

Tabel 34 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op diabetes mellitus type 2.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek								
Women's Health Initiative 2008[92]		7	10 mcg/d D en 1 g/d calcium	Placebo	1.149/ 16.999	1.135/ 16.952	1,01	(0,94-1,10)

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.8.7 Borstkanker

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op borstkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee systematische reviews naar het effect van vitamine D in combinatie met calcium op het risico op borstkanker.[4,7] Deze publicaties beschrijven twee interventieonderzoeken, het Women's Health Initiative onderzoek en een onderzoek van Lappe en collega's (tabel 35).[85,93] Het Women's Health Initiative onderzoek vindt geen significante aanwijzingen voor een effect wanneer er geen rekening wordt gehouden met het gebruik van calciumsupplementen door de vrouwen bij aanvang van het onderzoek.[93] In de groep die hier geen gebruik van maakte verlaagde het gebruik van vitamine D in combinatie met calcium het risico op borstkanker significant (RR=0,82; 0,70-0,97), terwijl in de groep die bij aanvang van het onderzoek wel gebruik maakte van een calciumsupplement het gebruik het risico niet-significant verhoogde (RR=1,08; 0,94-1,24).[94] Het aantal gevallen in het onderzoek van Lappe en collega's was dermate gering (N=13) dat de commissie dit onderzoek buiten beschouwing laat.[85]

Tabel 35 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op borstkanker.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Women's Health Initiative 2008[93]	7	10 mcg/d D en 1 g/d calcium	Placebo	668/18.176	693/18.106	0,98	0,86-1,13

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.8.8 Darmkanker

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op darmkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee systematische reviews naar het effect van vitamine D in combinatie met calcium op het risico op darmkanker.[4,7] Deze publicaties beschrijven twee interventieonderzoeken, het Women's Health Initiative onderzoek en een onderzoek van Lappe en collega's (tabel 36).[85,95]

Het Women's Health Initiative onderzoek vindt geen significante aanwijzingen voor een effect wanneer er geen rekening wordt gehouden met het gebruik van calciumsupplementen door de vrouwen bij aanvang van het onderzoek.[95] In de groep die hier geen gebruik van maakte verlaagde het gebruik van vitamine D in combinatie met calcium het risico op darmkanker niet significant (RR=0,83; 0,60-1,15), terwijl het in de groep die bij aanvang van het onderzoek wel gebruik maakte van een calcium en/of vitamine D-supplement niet-significant verhoogde (RR=1,26; 0,94-1,69).[94]

Het aantal gevallen in het onderzoek van Lappe en collega's was zeer gering (N=3), dat de commissie dit onderzoek buiten beschouwing laat.[85]

Tabel 36 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op darmkanker.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Women's Health Initiative 2006[95]	7	10 mcg/d D en 1 g/d calcium	Placebo	168/18.176	154/18.106	1,08	0,86-1,34

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.8.9 Fracturen

Het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op fracturen.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 10 RCT's (totale fracturen) en 9 RCT's (heupfracturen)
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	Totale fracturen RR=0,92 (0,85-0,99) Heupfracturen RR=0,84 (0,74-0,96)
Onderzochte populatie	65+, met name postmenopausale vrouwen.

Conclusie 1: Het gebruik van 10 tot 20 microgram vitamine D per dag in combinatie met 1 (0,5 tot 1,2) gram calcium per dag uit supplementen verlaagt het risico op fracturen met ongeveer 10% bij ouderen, en met name postmenopausale vrouwen.
Bewijskracht: groot.

Conclusie 2: Het gebruik van 10 tot 20 microgram vitamine D per dag in combinatie met 1 (0,5 tot 1,2) gram calcium per dag uit supplementen verlaagt het risico op heupfracturen met 15% bij ouderen, en met name postmenopausale vrouwen.
Bewijskracht: groot.

Toelichting

Er is een groot aantal systematische reviews en meta-analyses uitgevoerd naar het effect van vitamine D in combinatie met calcium op het risico op fracturen. De meest recente meta-analyse van Bolland en collega's baseert zich op vier meta-analyses die tussen 2009 en 2013 zijn gepubliceerd.[6] Sinds die tijd is er nog een gepoolde analyse van individuele gegevens verschenen van Bischoff-Ferrari en collega's. Deze auteurs hebben echter in een gepoolde analyse individuele gegevens uit acht onderzoeken naar vitamine D gecombineerd met drie onderzoeken naar vitamine D in combinatie met calcium. Zij hebben echter geen subgroepanalyses uitgevoerd waarin deze drie onderzoeken afzonderlijk zijn samengevat.[96] Deze drie onderzoeken zijn ook opgenomen in de meta-analyse van Bolland en collega's. Daarom neemt de commissie hier de meta-analyse van Bolland en collega's als uitgangspunt (tabel 37).[6]

Bolland en collega's vinden op basis van 10 interventieonderzoeken aanwijzingen dat het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen het risico op totale fracturen en heupfracturen verlaagt met respectievelijk 8 en 16%. Bij de analyses was er sprake van weinig tot geen heterogeniteit.[6]

In eerdere adviezen van de Gezondheidsraad over vitamine D luidde de conclusie dat er overtuigende aanwijzingen zijn dat het gebruik van 10 tot 20 microgram vitamine D per dag in combinatie met 1 gram calcium per dag uit supplementen het risico op fracturen verlaagt met 7 tot 30%.[97,98]

De commissie concludeert dat een effect van het gebruik van 10 tot 20 microgram vitamine D per dag in combinatie met 1 (0,5 tot 1,2) gram calcium per dag uit supplementen het risico op fracturen verlaagt met ongeveer 10% en op heupfracturen met 15%. De bewijskracht voor beide effecten is groot.

Tabel 37 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op het risico op fracturen.

Onderzoek	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Meta-analyse							Totale fracturen	
Bolland 2014[6]	10	2-7	10- 20 mcg/d vitamine D en 0,5-1,2 g/d calcium	Placebo	2.582/24.903	2.718/25.310	0,92	0,85-0,99
							Heupfracturen	
Bolland 2014[6]	9	2-7	10- 20 mcg/d vitamine D en 0,5-1,2 g/d calcium	Placebo	399/24.841	461/25.249	0,84	0,74-0,96

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

Conclusie vitamine D met calciumsupplementen

Het gebruik van 10 tot 20 microgram vitamine D per dag in combinatie met 1 (0,5 tot 1,2) gram calcium per dag uit supplementen verlaagt het risico op totale fracturen met ongeveer 10% en het risico op heupfracturen met 15% bij ouderen, en met name postmenopausale vrouwen. De bewijskracht voor deze effecten is groot.

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van suppletie met vitamine D en calcium op systolische bloeddruk, LDL-cholesterol, lichaamsgewicht en het risico op coronaire hartziekten, beroerte, diabetes mellitus type 2 en borst- en darmkanker.

2.9 Vitamine D-supplementen

In dit hoofdstuk komt het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op de gezondheid aan de orde. Naast de vaste uitkomstmaten, komt hierbij ook het risico op fracturen aan de orde, dat ook in eerdere adviezen van de Gezondheidsraad aan de orde is gekomen.[97,98] Het gaat hier om vitamine D2 (ergocalciferol) of D3 (cholecalcicerol); vitamine D-analogen als alfacalcidiol blijven buiten beschouwing. Onderzoeken waarin vitamine D is gecombineerd met calcium zijn alleen meegewogen als de controlegroep alleen calcium kreeg.

De meeste interventieonderzoeken naar vitamine D zijn opgezet om het effect op botdichtheid, valrisico en fractuurrisico of het risico op depressie te bepalen. Uitkomstmaten als hart- en vaatziekten en kanker zijn secundaire uitkomstmaten. In de

meeste onderzoeken naar vitamine D zijn systolische bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht eveneens secundaire uitkomstmaten.

De commissie is niet op de hoogte van interventieonderzoeken naar het effect van vitamine D-suppletie op het risico op hartfalen, diabetes mellitus type 2, chronisch obstructief longlijden en dementie en cognitieve achteruitgang.

2.9.1 Bloeddruk

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op de systolische bloeddruk.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyse van 10 en 16 RCT's
Heterogeniteit	Ja, onverklaard
Schatter effect	-1,9 (-4,2 tot 0,4) mmHg en -0,94 (-2,98 tot 1,10) mmHg per 10-214 mcg/d vitamine D t.o.v. placebo
Onderzochte populatie	Gezonde personen en personen met hypertensie, obesitas, hartfalen of diabetes melltitus type 2.

Conclusie: Een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op de systolische bloeddruk is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een recente systematische review [7]en vier recente meta-analyses naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op de systolische bloeddruk.[99-102] De commissie kiest er hier voor de meta-analyses van Kunutsor en collega's[99] en Pittas en collega's[101] te beschrijven (tabel 38). Deze twee meta-analyses omvatten ook – op één na[103] – alle onderzoeken naar vitamine D-suppletie uit de andere twee meta-analyses.[100,102]

Kunutsor en collega's beschrijven in hun meta-analyse 16 interventieonderzoeken het effect van vitamine D-suppletie (vitamine D2 of D3) op de bloeddruk. Zij vinden geen aanwijzingen voor een bloeddrukverlagend effect. Er was sprake van zowel aanzienlijke heterogeniteit als publicatie bias. Aanvullende sensitiviteitsanalyses naar effecten van ondermeer de geografische locatie, de gezondheidstoestand van de deelnemers, en de dosis vitamine D leverden echter geen verklaring hiervoor.[99]

Pittas en collega's vatten tien onderzoeken samen, waarvan er vijf ook door Kunutsor en collega's zijn beschreven. Zij beschrijven het effect op de bloeddruk van vitamine D al dan niet in combinatie met calcium of een energiebeperkt dieet. In één van de samengevatte onderzoeken werd voor de vitamine D-voorziening gebruik gemaakt van UV-straling. Het Women's Health Initiative onderzoek was veruit het grootste onderzoek in deze meta-analyse. De meta-analyse levert geen aanwijzingen voor een effect, waarbij wederom sprake was van aanzienlijke heterogeniteit. De Sensitiviteitsanalyses naar de dosis vitamine D of het verstrekken van vitamin D in combinatie met calcium leverden geen verklaringen hiervoor. De auteurs geven geen informatie over eventuele publicatie bias.[101]

De commissie is niet op de hoogte van recente interventieonderzoeken.

De commissie concludeert dat een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op de bloeddruk onwaarschijnlijk is.

Tabel 38 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op de systolische bloeddruk.

	N studies; N deelnemers	Duur (maand)	Interventie	Controle	Verandering (mmHg)	95%-b.i.[a]
Meta-analyse						
Pittas 2010[101]	10; 37.162	1,25- 82	10-214 mcg/d vitamine D	Placebo	-1,9[b]	-4,2 tot 0,4
Kunutsor 2014[99]	16; 1.879	1,25-12	20-214[b] mcg/d vitamine D	Placebo	-0,94[b]	-2,98 tot 1,10

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

[b] De schatting ging gepaard met aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit en in de meta-analyse van Kunutsor en collega's met aanwijzingen voor publicatiebias

2.9.2 LDL-cholesterol

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op LDL-cholesterol.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyse van 6 en 11 RCT's
Heterogeniteit	Ja, in 1 meta-analyse en tussen meta-analyses
Schatter effect	+0,08 (+0,01 tot +0,15) mmol/l per 7,5 tot 210 mcg/d vitamine D t.o.v. placebo en -0,09 (-0,24 tot +0,07) (dosis niet gerapporteerd)
Onderzochte populatie	Gezonde personen, patiënten met hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, obesitas of colorectale adenomen

Conclusie: Het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op LDL-cholesterol is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van drie recente systematische reviews en twee meta-analyses naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het LDL-cholesterol. De artikelen uit de systematische reviews van Chung en collega's[7] en Jorde en collega's[104] zijn samengevat in de meta-analyse van Wang en collega's uit 2012.[105] Uit de meta-analyse van Elamin en collega's uit 2011 is niet goed op te maken op welke interventieonderzoeken zij zich met betrekking tot hun conclusies over LDL-cholesterol baseren.[106] De systematische review van Challoumas en collega's uit 2014 omvat de onderzoeken uit de meta-analyse van Wang en collega's in combinatie met acht andere onderzoeken.[107] Deze systematische review beschrijft dat slechts één onderzoek een LDL-cholesterolverlagend effect vindt en dat de andere interventie-

onderzoeken geen of een LDL-cholesterolverhogend effect vinden.[107] De commissie plaatst hier de bevindingen uit de meta-analyses van Wang en collega's en Elamin en collega's centraal (tabel 39).

Wang en collega's vinden aanwijzingen dat het gebruik van vitamine D-supplementen het LDL-cholesterol verhoogt. De onderzochte populaties liepen uiteen van gezonde personen tot patiënten met hart- en vaatziekten, diabetes of obesitas. Van de zeven interventies in zes onderzoeken laten er twee een significante verhoging zien. De dosis vitamine D lag in de beide onderzoeken op respectievelijk 50 en 80 microgram per dag. Vier onderzoeken vonden een niet-significante verhoging en één een niet-significante verlaging. Het LDL-cholesterolverhogende effect bleef nagenoeg gelijk wanneer twee onderzoeken met een lage studiekwaliteit werden uitgesloten. Er was sprake van weinig heterogeniteit.[105]

Elamin en collega's vinden daarentegen geen aanwijzingen voor een effect van vitamine D-suppletie op het LDL-cholesterol. Er was sprake van aanzienlijke heterogeniteit, die niet verder is onderzocht. Uit hun meta-analyse is echter niet direct op te maken op welke interventieonderzoeken zij zich baseren. Op basis van overzichtstabellen lijkt de overlap tussen hun meta-analyse en die van Wang en collega's vier interventieonderzoeken te betreffen.[106]

De interpretatie van de gegevens uit meta-analyse wordt bemoeilijkt doordat veel onderzoeken niet speciaal zijn opgezet om het effect van vitamine D-supplementen op LDL-cholesterol te onderzoeken. De commissie concludeert het effect van vitamine D-suppletie op het LDL-cholesterol niet eenduidig is.

Tabel 39 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op LDL-cholesterol.

	N studies; N deelnemers	Duur (maand)	Interventie	Controle	Verandering (mmol/l)	95%-b.i.[a]
Meta-analyse						
Elamin 2011[106]	11; 2.210	n.g.	Vitamine D	Placebo	-0,09	-0,24 tot +0,07
Wang 2012[105]	6; 1.129	2-36	7,5-210 mcg/d vitamine D[b]	Placebo	0,08	0,01 tot 0,15

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

[b] Zes onderzoeken verstrekten cholecalciferol, een onderzoek verstrekte 0,5 mcg/d calcitriol.

2.9.3 Lichaamsgewicht

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op body mass index.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 12 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	-0,097 (-0,210 tot +0,016) kg /m^2 per 5-1250 mcg/d vitamine D t.o.v. placebo
Onderzochte populatie	Gezonde personen al dan niet met obesitas

Conclusie: Een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op lichaamsgewicht is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review Chung[7] en een meta-analyse naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het lichaamsgewicht.[108] Van de drie interventieonderzoeken uit de systematische review van Chung en collega's[7] zijn er twee samengevat door Pathak en collega's[108] in combinatie met tien andere interventieonderzoeken (tabel 40).

De meta-analyse vindt geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op lichaamsgewicht, body mass index, vetmassa of %vetmassa onder ad-libitum omstandigheden. De auteurs geven echter geen kwantitatieve informatie over de effecten op lichaamsgewicht. Daarom beschrijft de commissie in de tabel de effecten op body mass index. Er was sprake van weinig tot geen heterogeniteit.

Het derde onderzoek uit de meta-analyse van Chung en collega's leverde eveneens geen aanwijzingen voor een effect: het gebruik van 7,5 mcg/d vitamine D per dag gedurende drie jaar verlaagde het gewicht niet significant met 1,5%[*] (-3,6 tot +0,6 %).[109]

De commissie concludeert dat een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het lichaamsgewicht onwaarschijnlijk is.

Tabel 40 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op body mass index onder ad-libitum omstandigheden.

	N studies; N deelnemers	Duur (maand)	Interventie	Controle	Verandering in BMI (kg/m^2)	95%-b.i.[a]
Meta-analyse						
Pathak 2014[108]	12; 1210	1-36	5-1250[b] mcg/d vitamine D	Placebo	-0,097	-0,210 tot +0,016

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

[b] De veilige bovengrens van inname bedraagt 100 microgram per dag.[110]

2.9.4 Coronaire hartziekten

Het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 7 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=0,99 (0,86-1,13) per 2,5-34 mcg/d
Onderzochte populatie	Gezonde personen, personen met osteoporose en kwetsbare ouderen

[*] Heikkinen en collega's rapporteren geen absolute gewichtsveranderingen.

Conclusie: Een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op coronaire hartziekten is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee recente systematische reviews en drie meta-analyses naar het effect van vitamine D-suppletie op het risico op coronaire hartziekten.[4,6,7,89,91,106] Bolland en collega's baseren hun meta-analyse op de interventieonderzoeken uit de twee systematische reviews en de twee andere meta-analyses. Daarom neemt de commissie de meta-analyse van Bolland en collega's hier als uitgangspunt (tabel 41).

Deze meta-analyse levert op basis van zeven interventieonderzoeken geen aanwijzingen voor een effect. Van de zeven onderzoeken omvatten er slechts twee een groot aantal cases, respectievelijk meer dan 150 en meer dan 450. Het aantal cases varieerde tussen de andere interventieonderzoeken van 3 tot 30. Er was sprake van weinig tot geen heterogeniteit. Omdat het relatieve risico vlakbij 1 ligt, concludeert de commissie dat een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op coronaire hartziekten onwaarschijnlijk is.[6]

Tabel 41 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op coronaire hartziekten.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Meta-analyse								
Bolland 2014[6]	7	1-5	2,5-34 mcg/d vitamine D	Placebo	343/6.131	342/6.082	0,99	0,86-1,13

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.9.5 *Beroerte*

Het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op beroerte.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 6 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,09 (0,92-1,30) per 2,5 tot 27,5 mcg/d vitamine D
Onderzochte populatie	Gezonde personen, personen met osteoporose en kwetsbare ouderen.

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op beroerte.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee recente systematische reviews en vier meta-analyses naar het effect van vitamine D-suppletie op het risico op beroerte.[4,6,7,91,105,106]

Bolland en collega's baseren hun meta-analyse op de interventieonderzoeken uit de twee systematische reviews en de drie andere meta-analyses (tabel 42). Deze meta-analyse levert op basis van zes interventieonderzoeken geen aanwijzingen voor een effect. Het betrouwbaarheidsinterval rond de schatting was echter breed. Van de zes interventieonderzoeken omvatten er twee er meer dan 200 cases; het aantal cases varieerde tussen de andere interventieonderzoeken van 3 tot 24. Er was sprake van weinig tot geen heterogeniteit. Omdat van de zes interventieonderzoeken er vier een klein aantal cases omvatten, concludeert de commissie dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van vitamine D-suppletie op het risico op beroerte.[6]

Tabel 42 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op beroerte.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Meta-analyse								
Bolland 2014[6]	6	1-5	2,5- 27,5 mcg/d vitamine D	Placebo	248/5.000	224/4.957	1,09	0,92-1,30

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.9.6 Diabetes mellitus type 2

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op diabetes mellitus type 2.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review naar het effect van vitamine D-suppletie op het risico op diabetes mellitus type 2.[111] George en collega's beschrijven een interventieonderzoek, het RECORD-onderzoek, dat geen aanwijzingen levert voor een effect (tabel 43). Diabetes mellitus werd in dit onderzoek vastgesteld op basis van zelfrapportage.[112]

Tabel 43 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op diabetes mellitus type 2.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
RECORD 2009 [113]	6	20 mcg/d vit D	Placebo	60/2.649	54/2.643	1,11	0,77-1,62

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.9.7 Borstkanker

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op borstkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review[4] en een meta-analyse[114] naar het effect van vitamine D-suppletie op het risico op borstkanker. Beide publicaties beschrijven twee interventieonderzoeken. De RECORD-trial staat beschreven in tabel 44. Deze levert geen aanwijzingen voor een significant effect, waarbij de betrouwbaarheidsintervallen rond de effectschatting echter breed zijn.[112] Het andere onderzoek van Lappe en collega's omvat slechts 11 gevallen van borstkanker. Daarom laat de commissie dit onderzoek verder buiten beschouwing.[85]

Tabel 44 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op borstkanker.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
RECORD-trial 2012 [112]	6	20 mcg/d vit D	Placebo	20/1.104	21/1.113	0,96b	0,52-1,72
		20 mcg/d vit D+ calcium	Calcium	23/1.136	16/1.128	1,43[b]	0,76-2,69

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Beschreven door Sperati en collega's.[114]

2.9.8 Darmkanker

Het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,02 (0,60-1,74) per 20 mcg/d vitamine D
Onderzochte populatie	65+ personen al dan niet met eerdere minimale trauma fractuur

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op darmkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee systematische reviews naar het effect van vitamine D-suppletie op het risico op darmkanker.[4,7] Deze twee publicaties beschrijven samen twee interventieonderzoeken (tabel 45).[112*,115] Het betrouwbaarheidsinterval

[*] De vitamine D-supplementen zijn verstrekt door de farmaceutische industrie.

rond de effectschatting was in beide onderzoeken breed, waardoor er geen uitspraak kan worden gedaan over het effect.

Tabel 45 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op darmkanker.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Trivedi 2003[115]	5	20 mcg/d	Placebo	28/1.345	27/1.341	1,02	0,60-1,74
RECORD-trial 2012[112]	6	20 mcg/d	Placebo	41/2.649	30/2.643	1,36[b]	0,85-2,18

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Door de commissie berekend.

2.9.9 Longkanker

Het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op longkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,12 (0,56-2,25) per 20 mcg/d vitamine D
Onderzochte populatie	65+ personen al dan niet met eerdere minimale trauma fractuur

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op longkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee systematische reviews naar het effect van vitamine D-suppletie op het risico op darmkanker. Chung en collega's[7] en Fortman en collega's[4] beschrijven samen twee interventieonderzoeken (tabel 46). In de RECORD-trial kregen de deelnemers dagelijks 20 mcg/d vitamine D[*112], terwijl in het onderzoek van Trivedi de deelnemers elke vier maanden 2.500 mcg vitamine D kregen.[115] Het betrouwbaarheidsinterval rond de effectschatting was in beide onderzoeken echter breed, waardoor er geen uitspraak kan worden gedaan over het effect.

Tabel 46 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op longkanker.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Trivedi 2003[115]	5	20 mcg/d	Placebo	17/1.345	15/1.341	1,12	0,56-2,25
RECORD-trial 2012[112]	6	20 mcg/d	Placebo	24/2.649	32/2.643	0,74[b]	0,44-1,27

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Door de commissie berekend.

[*] De vitamine D-supplementen zijn verstrekt door de farmaceutische industrie.

2.9.10 Depressie

Het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op depressieve symptomen.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyses van respectievelijk 6 en 7 RCT's
Heterogeniteit	Ja, onverklaard
Schatter effect	Gestandaardiseerd verschil: -1,14 (-0,33 tot +0,05) per 15-142 mcg/d en -0,14 (-0,41 tot +0,13) per 37-178 mcg/d
Onderzochte populatie	Personen zonder en met depressieve symptomen en patiënten met een depressie

Conclusie: Het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op depressieve symptomen is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van drie meta-analyses naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op depressieve symptomen (tabel 47).[116-118] Shaffer en collega's vinden op basis van zeven interventieonderzoeken geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op depressieve symptomen. Deze symptomen zijn in de verschillende onderzoeken met uiteenlopende methodes vastgesteld en de meta-analyse is uitgevoerd op gestandaardiseerde scores. Er was sprake van aanzienlijke heterogeniteit. Sensitiviteitsanalyses vonden aanwijzingen voor een beschermend effect in twee onderzoeken bij depressieve patiënten (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,60; -1,19 tot -0,01). De vijf onderzoeken met deelnemers zonder of met minimale depressieve symptomen leverden daarentegen geen aanwijzingen voor een effect (-0,04; -0,20 tot 0,12).[116]

Li en collega's beschrijven drie van de interventieonderzoeken uit de meta-analyse van Shaffer en collega's in combinatie met drie andere interventieonderzoeken. In de onderzoeken zijn met uiteenlopende methodes depressieve symptomen vastgesteld. Zij vinden eveneens geen aanwijzingen voor een effect op depressieve symptomen. Ook hier was sprake van aanzienlijke heterogeniteit, waarvoor sensitiviteitsanalyses naar ondermeer studiekwaliteit en studieduur geen duidelijke verklaring leverden.[117]

Spedding en collega's beschrijven vier van de interventieonderzoeken uit de meta-analyse van Shaffer en collega's en vijf van de interventieonderzoeken uit de meta-analyse van Li en collega's in combinatie met respectievelijk elf en tien andere interventieonderzoeken. De auteurs maken onderscheid tussen onderzoeken met en zonder '*biological flaws*'. Met onderzoeken zonder *biological flaws* bedoelen zij dat de deelnemers een vitamine D-tekort hebben bij het begin van het onderzoek, de vitamine D-spiegel in het bloed tijdens het onderzoek steeg en de dagelijkse dosis vitamine D ten minste 10 mcg/d bedroeg. Van de 15 interventieonderzoeken voldeden zeven aan deze criteria. In zes van deze zeven onderzoeken ging het gebruik van vitamine D gepaard met verbeteringen in depressiescore. Van de acht onderzoeken met *biological flaws* leverden twee onderzoeken aanwijzingen voor een beschermend effect. De auteurs hebben alleen twee onderzoeken met dezelfde uitkomstmaat samengevat en geven geen samenvatting van een gestandaardiseerde score over de verschillende

uitkomstmaten.[118] De commissie is niet op de hoogte van recente interventieonderzoeken naar het effect van vitamine D-suppletie op het risico op depressieve symptomen.

Met het oog op de uiteenlopende resultaten in de meta-analyses en de heterogeniteit in de schattingen, concludeert de commissie dat het effect van vitamine D-suppletie op depressieve symptomen niet eenduidig is.

Tabel 47 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op depressieve symptomen.

	N studies; N deelnemers	Duur (jaar)	Interventie	Controle	Gemiddeld gestandaardiseerd verschil	95%-b.i.[a]
Meta-analyse						
Li 2014[117]	6; 1.203	2-5	Vitamine D	Placebo	-0,14[b]	-0,41 tot +0,13
Shaffer 2014[116]	7; 3.191	0,2-2	Vitamine D al dan niet met calcium	Placebo	-1,14[b]	-0,33 tot +0,05

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

[b] De analyse ging gepaard met aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit.

2.9.11 Fracturen

Het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op fracturen.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 15 RCT's (totale fracturen) en 12 RCT's (heupfracturen)
Heterogeniteit	Ja bij totale fracturen, niet verklaard
Schatter effect	Totale fracturen RR=0,97 (0,88-1,08) Heupfracturen RR=1,11 (0,97-1,27)
Onderzochte populatie	65+, met name postmenopausale vrouwen.

Conclusie 1: Een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op totale fracturen is onwaarschijnlijk bij ouderen, en met name postmenopausale vrouwen.

Conclusie 2: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van vitamine D-supplementen op het risico op heupfracturen.

Toelichting

Er is een groot aantal systematische reviews en meta-analyses uitgevoerd naar het effect van vitamine D al dan niet in combinatie met calcium op het risico op fracturen. De meest recente meta-analyse van Bolland en collega's baseert zich op vier meta-analyses die tussen 2009 en 2013 zijn gepubliceerd.[6] Sindsdien is er een gepoolde analyse van individuele gegevens verschenen van Bischoff-Ferrari en collega's. Deze auteurs hebben echter in de gepoolde analyse individuele gegevens uit acht

onderzoeken naar vitamine D gecombineerd met drie onderzoeken naar vitamine D in combinatie met calcium. Omdat het niet mogelijk is op grond van deze publicatie het effect te bepalen van vitamine D zonder calcium, blijft deze gepoolde analyse hier verder buiten beschouwing.[96] De commissie neemt daarom hier de meta-analyse van Bolland en collega's als uitgangspunt (tabel 48).

Bolland en collega's vinden op basis van 15 interventieonderzoeken geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op totale fracturen of heupfracturen. Bij de analyse naar totale fracturen was sprake van matige heterogeniteit, die niet verder is onderzocht. Het aantal gevallen van heupfracturen was beduidend kleiner dan van totale fracturen, wat de conclusie over een effect bemoeilijkt. Zo waren er vier onderzoeken met in het totaal maximaal vier heupfracturen en vijf onderzoeken waarin het totale aantal heupfracturen meer dan 100 bedroeg.[6]

In twee eerdere adviezen van de Gezondheidsraad over vitamine D luidde de conclusie dat er geen aanwijzingen zijn voor een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op fracturen. Wel werd daarbij opgemerkt door de toenmalige commissies dat er aanwijzingen waren dat wanneer de calciuminname voldoet aan de voedingsnorm vitamine D ook zonder extra calcium botverlies bij oudere vrouwen tegengaat. De toenmalige commissies veronderstelden op grond hiervan dat bij deze adequate calciuminname vitamine D-suppletie ook zonder extra calcium een beschermend effect heeft op het risico een bot te breken.[97,98] Bolland en collega's hebben echter geen subgroepanalyse uitgevoerd naar het effect van de gebruikelijke calciuminname op de risicoschatting.[6]

Op grond van deze meta-analyse concludeert de commissie dat een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op totale fracturen onwaarschijnlijk is. Zij is van mening dat er mede door het kleine aantal cases in het merendeel van de interventieonderzoeken er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect op heupfracturen.

Tabel 48 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op het risico op fracturen.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Meta-analyse							Totale fracturen	
Bolland 2014[6]	15	0,1-5	2,5- 27,5 mcg/d vitamine D	Placebo	1.440/ 14.536	1.442/ 14.493	0,97[b]	0,88-1,08
							Heupfracturen	
Bolland 2014[6]	12				424/13.939	381/13.895	1,11	0,97-1,27

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

[b] Er waren aanwijzingen voor matige heterogeniteit.

2.9.12 Conclusie vitamine D-supplementen

De commissie acht een effect onwaarschijnlijk van vitamine D-suppletie op de systolische bloeddruk en het lichaamsgewicht en op het risico op coronaire hartziekten en – bij ouderen, en met name postmenopausale vrouwen – totale fracturen.

Het effect van vitamine D-suppletie op het LDL-cholesterol en op depressieve symptomen beoordeelt de commissie als niet eenduidig.

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van vitamine D-suppletie op LDL-cholesterol en het risico op beroerte en borst-, darm- en longkanker, en heupfracturen.

2.10 Calciumsupplementen

In dit hoofdstuk komt het effect van het gebruik van calciumsupplementen aan de orde. De meeste interventieonderzoeken naar calcium zijn opgezet om het effect op botdichtheid, valrisico en fractuurrisico te bepalen. Het risico op hart- en vaatziekten en kanker zijn in deze onderzoeken secundaire uitkomstmaten. In de meeste interventieonderzoeken zijn systolische bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht eveneens secundaire uitkomstmaten.

De commissie is niet op de hoogte van systematische reviews en meta-analyses naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op hartfalen, diabetes mellitus type 2, chronisch obstructief longlijden, dementie en cognitieve achteruitgang en depressie.

2.10.1 Systolische bloeddruk

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van calciumsupplementen op de systolische bloeddruk.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyse van 13 (hypertensieven) en 25 RCT's (normo- en hypertensieven); 3 recente RCT's
Heterogeniteit	Ja, verklaard door kwaliteit onderzoek of locatie onderzoek
Schatter effect	Hypertensieven: -2,5 (-4,5 tot -0,6) mmHg per 0,4 tot 2 g/d calcium Normo- en hypertensieven:-1,70 (-2,85 tot -0,55) mmHg per 0,4 tot 2 g/d calcium t.o.v. placebo
Onderzochte populatie	Gezonde personen en personen met hypertensie of andere aandoeningen

Conclusie: Het gebruik van 1,2 (0,4 tot 2) g/d calcium uit supplementen verlaagt de systolische bloeddruk met ongeveer 2 mmHg.
Bewijskracht: groot.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee recente systematische review [7,119] en vijf meta-analyses naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op de systolische bloeddruk.[120-124] Van Mierlo en collega's betrekken in hun meta-analyse de interventieonderzoeken uit meta-analyses uit eerdere jaren. De meta-analyse van Dickinson uit hetzelfde jaar is gebaseerd op een deel van deze onderzoeken, omdat de auteurs strengere inclusiecriteria hanteerden. Daarom kiest de commissie deze twee meta-analyses hier als uitgangspunt (tabel 49). [123,124]

Van Mierlo en collega's vinden op basis van 35 interventieonderzoeken dat het gebruik van gemiddeld 1,2 gram calcium uit calciumsupplementen per dag de systolische bloeddruk verlaagt met -1,70 mmHg. Zij hebben hierbij gegevens van personen met een normale bloeddruk en een hoge bloeddruk samen geanalyseerd. De auteurs geven geen informatie over eventuele heterogeniteit. Gestratificeerde analyses zijn uitgevoerd op de combinatie van de 35 interventieonderzoeken naar calciumsupplementen met vijf interventieonderzoeken naar veranderingen in de calciuminname via de voeding*. Hierbij waren effecten met name sterk bij de Aziatische onderzoeken (-9,66 mmHg) ten opzichte van onderzoeken bij negroïde personen (-1,54 mmHg) en blanke personen (-1,21 mmHg). De auteurs geven aan dat dit te maken kan hebben met de lage calciuminname in Aziatische landen. Zij vinden geen significant verschil in effect tussen personen met een normale en een hoge bloeddruk. In gestratificeerde analyses was het effect van extra calcium op de systolische bloeddruk groter bij personen met een gebruikelijke calciuminname van minder dan 0,8 gram per dag dan bij personen die tenminste 0,8 gram calcium per dag innemen (-2,63 mmHg t.o.v. -0,90 mmHg, P=0,08).[123]

Dickinson en collega's hebben hun meta-analyse beperkt tot 15 interventieonderzoeken uit de meta-analyse van Van Mierlo en collega's met deelnemers met een hoge bloeddruk en een onderzoeksduur van tenminste acht weken. Zij vinden dat het gebruik van calciumsupplementen gedurende maximaal 15 weken de systolische bloeddruk verlaagt. In de analyse was sprake van matige heterogeniteit, die niet verklaard werd door verschillen in uitgangswaarde van de bloeddruk of de dosis extra calcium. De heterogeniteit verdween wel als de analyse werd beperkt tot kwalitatief goede onderzoeken, terwijl de effectschatting nagenoeg gelijk bleef.[124]

Chung en collega's beschrijven in hun systematische review in aanvulling hierop een interventieonderzoek dat niet is opgenomen in de meta-analyses. Deze is uitgevoerd bij gezonde oudere vrouwen.[7,125] De commissie is daarnaast op de hoogte van twee recente onderzoeken die zijn uitgevoerd bij gezonde oudere mannen en patiënten met colorectale adenomen. De studieduur varieerde van 6 tot 30 maanden.[126,127] van deze drie interventieonderzoeken vindt het grootste onderzoek met 1.471 deelnemers een vergelijkbaar effect als in de meta-analyses, terwijl de andere twee geen aanwijzingen vinden voor een effect.. De commissie verwacht dat de resultaten van deze interventieonderzoeken de uitkomsten van de meta-analyses niet zullen veranderen.

* Overall effect -1,86 (-2,91 tot -0,81) mmHg.

Op grond van de meta-analyses concludeert de commissie dat het gebruik van calciumsupplementen de systolische bloeddruk verlaagt. Het effect lijkt groter bij personen met een hoge bloeddruk. Omdat de matige heterogeniteit verdween wanneer de analyse werd beperkt tot kwalitatief goede onderzoeken, beoordeelt de commissie de bewijskracht voor het effect als groot.

Tabel 49 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op de systolische bloeddruk.

	N studies; N deelnemers	Duur (maand)	Interventie	Controle	Verandering (mmHg)	95%-b.i.[a]
Meta-analyse						
Dickinson 2006[124]	13; 485	2-3,5	0,4 tot 2 g/d calcium	Placebo	-2,5[b]	-4,5 tot -0,6
Van Mierlo 2006[123]	35; 2.163	0,75-17	0,6 tot 2 g/d calcium	Placebo	-1,70	-2,85 tot -0,55
Recent interventieonderzoek						
	N deelnemers	Duur (maand)	Interventie	Controle	Verandering (mmHg)	95%-b.i.[a]
Reid 2005[125]	1.471	30	1 g/d calcium	Placebo	-2.4	-5,6 tot 0,8
Reid 2010[126]	323	24	0,6 g/d calcium	Placebo	Circa +0,03	n.s.[c]
			1,2 g/d calcium	Placebo	Circa -0,07	n.s.
Chai 2013[127]	92	6	2 g/d calcium	Placebo	+7,6	P=0,08

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] De schatting ging gepaard met aanwijzingen voor matige heterogeniteit.
[c] N.s., niet significant.

2.10.2 LDL-cholesterol

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op lichaamsgewicht

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	7 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	Varieert van tot +0,04 tot -0,28 mmol/l per 0,4 tot 2 g/d calcium (n.s.)
Onderzochte populatie	Gezonde personen, patiënten met colorectale adenomen, obesitaspatiënten

Conclusie: Een effect van het gebruik van calciumsupplementen op LDL-cholesterol is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is niet op de hoogte van systematische reviews en meta-analyses naar het effect van calciumsuppletie op LDL-cholesterol. Daarom heeft zij drie recente interventieonderzoeken naar dit effect die zijn gevonden met de eerder beschreven zoekopdracht in PubMed, als uitgangspunt genomen bij de beschrijving van de literatuur.[126-128] Deze onderzoeken verwijzen naar vijf kwalitatief goede interventieonderzoeken (tabel

50).[129-133] Zeven interventieonderzoeken vinden geen aanwijzingen voor een significant effect van het gebruik van calciumsupplementen op LDL-cholesterol[129-132], terwijl in één onderzoek het gebruik van calciumsupplementen het LDL-cholesterol significant verlaagde.[133]

Tabel 50 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op LDL-cholesterol.

	N deelnemers	Duur (maand)	Interventie	Controle	Verandering (mmol/l)	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek						
Bell 1992[133]	56	2	0,4 g/d calcium	Placebo	-0,28	P=0,001
Bostick 2000[129]	193	4	1 of 2 g/d calcium	Placebo	-0,08[b]	P=0,4
Reid 2002[130]	223	12	1 g/d calcium	Placebo	-0,16	-0,35 tot +0,03
Ditscheid 2005[131]	31	1	1 g/d calcium	Placebo	-0,14	P=0,08
Karandish 2009[132]	44	1	1 g/d calcium	Placebo	-0,11	n.s.[c]
Reid 2010[126]	323	24	0,6 g/d calcium	Placebo	Circa 0,04	n.s.
			1,2 g/d calcium	Placebo	Circa -0,07	
Chai 2013[127]	92	6	2 g/d calcium	Placebo	-0,32[b]	P=0,3
Li 2013[128]	372	24	0,2 g/d calcium	Placebo	0	P=0,7

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Verandering in totaal cholesterol.
[c] N.s., niet significant

2.10.3 Lichaamsgewicht

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op lichaamsgewicht.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 17 RCT's; 3 recente RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	+0,1 (-0,3 tot +0,6) kg per 0,3-1,2 mg/d calcium t.o.v. placebo
Onderzochte populatie	Kinderen; volwassen en met name postmenopausale vrouwen; personen met obesitas

Conclusie: Een effect van het gebruik van calciumsupplementen op het lichaamsgewicht bij kinderen en volwassenen is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review en een meta-analyse die het effect van calciumsuppletie op het lichaamsgewicht bij kinderen samenvatten. Verder heeft zij een meta-analyse en drie systematische reviews naar het effect bij volwassenen gevonden.

Winzenberg en collega's hebben in hun meta-analyse het effect bij kinderen onderzocht (tabel 51). Zij vinden op basis van 17 interventieonderzoeken geen aanwijzingen voor een effect. Er was sprake van weinig heterogeniteit.[134] De systematische review van Lanou en

collega's komt op basis van 11 interventieonderzoeken tot dezelfde conclusie.[135] Een recent interventieonderzoek bij kinderen vindt eveneens geen aanwijzingen voor een effect.[136]

Er zijn één meta-analyse en drie systematische reviews naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen bij volwassenen en met name postmenopausale vrouwen al dan niet in combinatie met een energiebeperkt dieet.[135] Bij haar conclusie gaat de commissie uit van onderzoeken zonder energiebeperkte omstandigheden.

Onakpoya en collega's hebben in hun meta-analyse één interventieonderzoek zonder energiebeperkt dieet beschreven. In het ene onderzoek was er na 24 maanden geen significant verschil in gewichtsverandering tussen de groep die 1,5 g calcium per dag gebruikte en de placebogroep (+0,02 kg, n.s.).[137]

Trowman en collega's beschrijven twee interventieonderzoeken zonder energiebeperkte voeding. Het gebruik van een calciumsupplement van 1,0 gram per dag verhoogde in het ene onderzoek na één jaar het lichaamsgewicht niet significant en verlaagde het na twee jaar niet-significant in het andere onderzoek.[138]

Lanou en collega's maken in hun systematische review wel onderscheid tussen onderzoeken zonder en met energiebeperkt dieet. Zij beschrijven dat van de negen* interventieonderzoeken zonder energiebeperkt dieet er één een kleine afname in gewichtstoename vond en de andere acht geen significant effect vonden. Een beperking van deze meta-analyse is dat zij ook onderzoeken met zwangeren en vrouwen in de eerste maanden na de bevalling hebben betrokken.[135]

Chung en collega's[7] beschrijven de bevindingen uit de systematische review van Lanou en collega's in combinatie met zes aanvullende interventieonderzoeken. Deze aanvullende onderzoeken liepen uiteen van 1 tot bijna 36 maanden. De netto verandering in gewicht (calciumgroep min controlegroep) varieerde van -0,8 kg tot +0,5 kg tussen de onderzoeken. Geen van de onderzoeken vond een significant effect.[7] Twee recente interventieonderzoeken bij volwassen mannen en personen met obesitas vinden eveneens geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van calciumsupplementen op lichaamsgewicht.[126,139]

De commissie concludeert dat een effect van het gebruik van calciumsupplementen op het lichaamsgewicht onwaarschijnlijk is.

Tabel 51 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op lichaamsgewicht.

	N studies; N deelnemers	Duur (maand)	Interventie	Controle	Verandering (kg)	95%-b.i.[a]
Meta-analyse kinderen						
Winzenberg 2012[134]	17; 2.088	8-24	0,3 tot 1,2 g/d	Placebo	0,1	-0,3 tot +0,6
Recent interventieonderzoek kinderen						
Weaver 2012[136]	1; 17	0,75	1.2 g/d	0,6 g/g	-0,2	P=0,6
Recent interventieonderzoek volwassenen						
Reid 2010[126]	1; 323	24	1,2 g/d	0 g/d	-0,3	n.s.
			0,6 g/d	0 g/d	-0,1	n.s.
Palacios 2011[139]	1; 30	5	1,2 g/d	0,6 g/d	+0,4	n.s.[b]

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

[b] N.s., niet signifcant.

* De auteurs beschrijven ook de bevindingen van de Women's Health Initiative trial naar calcium in combinatie met vitamine D. Deze komt in dit document aan de orde in de paragraaf of vitamine D in combinatie met calcium.

2.10.4 Hart- en vaatziekten: beschikbare meta-analyses

De commissie is op de hoogte van één systematische review en drie meta-analyses naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op coronaire hartziekten en beroerte. Bolland en collega's[140] hebben in 2010 zowel een gepoolde analyse van individuele gegevens uit vijf interventieonderzoeken uitgevoerd als een meta-analyse van gegevens op onderzoeksniveau uit zes andere onderzoeken. Zij hebben hierbij ook de onderzoeken betrokken die zijn samengevat in de systematische review van Fortmann en collega's[4] en de meta-analyse van Wang en collega's.[89]

Mao en collega's[91] lijken dezelfde onderzoeken betrokken te hebben bij hun meta-analyse van de effecten van calcium. Dit betrof echter een subgroepanalyse, waarbij de auteurs niet duidelijk hebben gerapporteerd om welke onderzoeken het ging. Daarom kiest de commissie de meta-analyse van Bolland en collega's hier als uitgangspunt.[140]

2.10.5 Coronaire hartziekten

Het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 5 RCT's en 1 meta-analyse van 6 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,31 (1,02-1,67) per 0,6 tot 1,2 g/d en RR=1,27 (1,01-1,59) per 0,5 tot 2 g/d
Onderzochte populatie	40+'ers

Conclusie: Het gebruik van 1,2 (0,6-2) g/d calcium uit supplementen verhoogt het risico op coronaire hartziekten met ongeveer 30%.
Bewijskracht: groot.

Toelichting

Bolland en collega's hebben individuele gegevens uit vijf interventieonderzoeken samengevat (tabel 52). Zij vinden dat het gebruik van calciumsupplementen het risico op een myocard infarct verhoogt met 31%, waarbij het betrouwbaarheidsinterval breed is.[140] Ook hebben Bolland en collega's de gemiddelde effecten uit zes andere interventieonderzoeken samengevat. Deze analyse laat een 27% hoger risico zien bij het gebruik van calciumsupplementen. Er was bij de meta-analyse sprake van weinig tot geen heterogeniteit.[140]

De commissie concludeert dat het gebruik van 1,2 g/d calcium uit supplementen het risico op coronaire hartziekten verhoogt met ongeveer 30%. De gepoolde analyse en de meta-analyse wijzen dezelfde kant op, daarom is de bewijskracht hiervoor groot.

Tabel 52 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op coronaire hartziekten.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Gepoolde analyse[b]								
Bolland 2010[140]	5	3-7	0,6 tot 1,2 g/d calcium	Placebo	293/4.097	254/4.054	1,31[c]	1,02-1,67
Meta-analyse								
Bolland 2010[140]	6	2-4	0,5 tot 2 g/d calcium	Placebo	143/2.019	111/1.751	1,27[c]	1,01-1,59

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Analyse van individuele gegevens.
[c] Myocard infarct.

2.10.6 Beroerte

Het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op beroerte.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 5 RCT's en 1 meta-analyse van 6 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,20 (0,96-1,50) per 0,6-1,2 g/d en RR=1,12 (0,92-1,36) per 0,5 tot 2 g/d
Onderzochte populatie	40+ 'ers

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op beroerte.

Toelichting

Bolland en collega's[140] hebben het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op beroerte samengevat op basis van vijf onderzoeken waarvan zij individuele gegevens hadden en voor zes andere onderzoeken waarvan zij alleen gemiddelde gegevens hadden (tabel 53). Zowel de gepoolde analyse van individuele gegevens als de meta-analyse van gemiddelde gegevens leveren aanwijzingen voor een niet-significant hoger risico. Het betrouwbaarheidsinterval rond de risicoschattingen is echter breed. Er was bij de meta-analyse sprake van weinig tot geen heterogeniteit.[140]

De commissie concludeert dan ook dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op beroerte.

Tabel 53 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op beroerte.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Gepoolde analyse[b]								
Bolland 2010[140]	5	3-7	0,6 tot 1,2 g/d calcium	Placebo	293/4.097	254/4.054	1,20	0,96-1,50
Meta-analyse								
Bolland 2010[140]	6	2-4	0,5 tot 2 g/d calcium	Placebo	167/2.019	143/1.751	1,12	0,92-1,36

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

[b] Analyse van individuele gegevens.

2.10.7 Borstkanker

Het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 4 RCT's en 1 meta-analyse van 7 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,27 (0,81-2,02) bij 0,6 tot 1,2 g/d en RR=1,01 (0,64-1,59) per 0,5 tot 2 g/d
Onderzochte populatie	55+ vrouwen en 70+ personen met eerdere minimale trauma fractuur

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op borstkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een meta-analyse en een systematische review naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op borstkanker (tabel 54).[4,141]

Bristow en collega's hebben zowel een gepoolde analyse uitgevoerd van de individuele gegevens uit vier interventieonderzoeken als een meta-analyse van de gemiddelde gegevens uit deze vier onderzoeken in combinatie met drie andere onderzoeken. Zowel de gepoolde analyse van individuele gegevens als de meta-analyse leveren geen aanwijzingen voor een effect. Het betrouwbaarheidsinterval rond de risicoschattingen was echter breed, wat verklaard wordt door het kleine aantal gevallen van borstkanker in de analyses. Er was sprake van weinig heterogeniteit.[141]

Fortmann en collega's beschrijven een ander interventieonderzoek, dat eveneens geen aanwijzingen voor een effect oplevert.[112]

Tabel 54 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op borstkanker.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Gepoolde analyse[b]								
Bristow 2013[141]	4	3,5	0,6 tot 1,2 g/d calcium	Placebo	41/3.633	35/3.588	1,27	0,81-2,02
Meta-analyse								
Bristow 2013[141]	4	4	0,5 tot 2 g/d calcium	Placebo	49/n.g.[c]	49/n.g.	1,01	0,64-1,59
Interventieonderzoek								
RECORD-trial 2012 [112]	6		1 g/d calcium	Placebo	41/2.617	39/2.675	1,07[d]	0,70-1,66[d]

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Analyse van individuele gegevens.
[c] N.g., niet gerapporteerd.
[d] Door de commissie berekend.

2.10.8 Darmkanker

Het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 4 RCT's en een meta-analyse van 8 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,63 (1,01-2,64) bij 0,6 tot 1,2 g/d en RR=1,38 (0,89-2,15) per 0,5 tot 2 g/d
Onderzochte populatie	Met name ouderen, personen met colorectale adeonomen, personen met eerdere minimale trauma fractuur

Conclusie: Het gebruik van calciumsupplementen verhoogt het risico op darmkanker bij met name ouderen.
Bewijskracht: gering.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee meta-analyses en twee systematische reviews naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op darmkanker.[4,141-143]

De onderzoeken uit de systematische reviews[4,142] en de meta-analyses van Carroll en collega's[143] worden samengevat door Bristow en collega's, op één interventieonderzoek[112] na (tabel 55).[141] Deze auteurs hebben zowel een gepoolde analyse uitgevoerd van de individuele gegevens uit vier interventieonderzoeken als een meta-analyse van de gemiddelde gegevens uit deze vier onderzoeken in combinatie met vier andere onderzoeken.

De gepoolde analyses vindt een significant hoger risico op darmkanker, terwijl het risico in de meta-analyse niet significant hoger was. Het betrouwbaarheidsinterval rond

de risicoschattingen was echter breed, wat verklaard wordt door het kleine aantal gevallen van darmkanker in de meta-analyse. Er was sprake van weinig tot geen heterogeniteit.[141]

Fortmann en collega's beschrijven in hun systematische review een aanvullend onderzoek, het RECORD-onderzoek, waarin het aantal gevallen van darmkanker in dezelfde orde van grootte ligt als in de meta-analyse. Het levert aanwijzingen voor een significant effect.[4,112*]

De commissie concludeert dat er een verband is tussen het gebruik van calciumsupplementen en een hoger risico op darmkanker. Met het oog op het kleine aantal cases beoordeelt de commissie de bewijskracht als gering.

Tabel 55 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op darmkanker.

	N; Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Gepoolde analyse[b]							
Bristow 2013[141]	4; 3,5	0,6 tot 1,2 g/d calcium	Placebo	43/3.633	27/3.588	1,63	1,01-2,64
Meta-analyse							
Bristow 2013[141]	8; 4	0,5 tot 2 g/d calcium	Placebo	48/n.g.[c]	35/n.g.	1,38	0,89-2,15
Interventieonderzoek							
RECORD-trial 2012 [112]	1; 6	1 g/d	Placebo	46/2.617	25/2.675	1,88[d]	1,16-3,05[d]

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Analyse van individuele gegevens uit interventieonderzoeken.
[c] N.g., niet gerapporteerd.
[d] Door de commissie berekend.

2.10.9 Longkanker

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op longkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op longkanker.[4] Fortmann en collega's beschrijven twee interventieonderzoeken. De RECORD-trial leverde geen aanwijzingen voor een effect (tabel 56).[112] In het interventieonderzoek van Lappe en collega's waren in het totaal zes gevallen van longkanker.[85] Daarom laat de commissie dit onderzoek verder buiten beschouwing.

* De vitamine D-supplementen zijn verstrekt door de farmaceutische industrie.

Tabel 56 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op longkanker.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek								
RECORD-trial 2012 [112]	6		1 g/d	Placebo	24 /2.617	32 /2.675	0,77[b]	0,45-1,30

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Door de commissie berekend.

2.10.10 Fracturen

Het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op fracturen.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 9 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	Totale fracturen: RR=0,90 (0,80-1,00)
Onderzochte populatie	65+, met name postmenopausale vrouwen

Conclusie: Het gebruik van calciumsupplementen verlaagt het risico op totale fracturen bij ouderen, en met name postmenopausale vrouwen.
Bewijskracht: gering.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van drie meta-analyses naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op totale fracturen[144,145], niet-vertebrale fracturen (fracturen die geen werverfractuur zijn)[146] en heupfracturen[145,146]. Reid en collega's[145] beschrijven de bevindingen uit de meta-analyse naar totale fracturen van Tang en collega's[144]. Ook vatten ze zelf drie interventieonderzoeken samen naar heupfracturen. Deze onderzoeken worden met een ander interventieonderzoek van Bischoff-Ferrari en collega's[146] samengevat. Daarom blijft de meta-analyse van Reid en collega's[145] hier verder buiten beschouwing (tabel 57).

De commissie beschouwt het effect op totale fracturen als hoofduitkomstmaat. Tang en collega's vinden op grond van negen interventieonderzoeken aanwijzingen dat het gebruik van calciumsupplementen het risico op totale fracturen vermindert met 10%. Alle negen interventieonderzoeken vinden een lager risico, dat in geen van de onderzoeken significant was.[144] De auteurs hebben niet onderzocht of de gebruikelijke calciuminname van invloed was op het effect van calciumsupplementen. Dit hebben ze wel gedaan voor de combinatie van vitamine D met calcium. Dat verlaagde het risico sterker bij een lage dan een hoge gebruikelijke calciuminname.

Bischoff-Ferrari en collega's hebben twee soorten fracturen onderzocht: heupfracturen, omdat deze de ernstigste en meest voorkomende fracturen bij ouderen zijn en alle niet-vertebrale fracturen (dus inclusief heupfracturen), omdat de interventieonderzoeken in termen van aantal deelnemers aan de kleine kant waren voor de bepaling van heupfracturen. De auteurs vinden op basis van vijf onderzoeken

een niet-significant beschermend effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op non-vertebrale fracturen. Volgens hun meta-analyse verhoogt het gebruik van calciumsupplementen daarentegen het risico op heupfracturen met meer dan 60%. Het betrouwbaarheidsinterval rond deze schatting is echter breed, als gevolg van het kleine aantal heupfracturen in de interventieonderzoeken. Van de vier interventieonderzoeken vond er één een significant risicoverhogend effect (RR=3,43; 1,35-8,70), terwijl het grootste onderzoek een beduidend kleiner relatief risico vond (RR=1,21; 0,81-1,82). Wanneer de analyses werden beperkt tot personen met een hoge therapietrouw bleef het effect van dezelfde orde van grootte, zij het niet langer signifcant (RR=1,42; 0,81, 2,49). De gebruikelijke calciuminname in deze onderzoeken was hoog.[146] Omdat de interventieonderzoeken die in deze meta-analyse zijn opgenomen het risico op non-vertebrale en specifiek, heupfracturen niet als primaire uitkomstmaat hanteerden en het aantal gevallen van heupfracturen relatief klein is, laat de commissie deze bevindingen in de eindconclusie buiten beschouwing.

De commissie concludeert dat het gebruik van calciumsupplementen het risico op totale fracturen verlaagt. Omdat de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval 1 bedraagt, beoordeelt de commissie de bewijskracht als gering.

Tabel 57 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op het risico op fracturen.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Meta-analyse							Totale fracturen	
Tang 2007[144]	9	n.g.[b]	0,75-1,6 g/d calcium	Placebo	[c]	[c]	0,90	0,80-1,00
							Niet-vertebrale fracturen	
Bischoff-Ferrari 2007[146]	5	2-5	1,0-1,6 g/d calcium	Placebo	388/3.356	426/3.384	0,92	0,81-1,05
							Heupfracturen	
Bischoff-Ferrari 2007[146]	4	2-5	1,0-1,6 g/d calcium	Placebo	83/3.237	56/3.267	1,64	1,02-2,64

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] N.g., niet gerapporteerd.
[c] N=6.517 in het totaal.

2.10.11 Conclusie calciumsupplementen

De commissie concludeert dat het gebruik van 1,2 (0,4 tot 2) g/d calcium uit supplementen de systolische bloeddruk verlaagt met ongeveer 2 mmHg. Het gebruik van 1,2 (0,6-2) g/d calcium uit supplementen verhoogt daarentegen het risico op coronaire hartziekten met ongeveer 30%. De bewijskracht voor deze effecten is groot.

Het gebruik van calciumsupplementen verlaagt het risico op totale fracturen bij ouderen en met name postmenopausale vrouwen. De bewijskracht voor dit effect is gering.

De commissie acht een effect onwaarschijnlijk van calciumsuppletie op LDL-cholesterol en, specifiek bij zowel kinderen als volwassenen, op lichaamsgewicht.

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van calciumsuppletie op het risico op beroerte, borst-, darm- en longkanker, en non-vertebrale fracturen.

2.11 Magnesiumsupplementen

In deze paragraaf wordt het effect beschreven van het gebruik van magnesiumsupplementen op de systolische bloeddruk. De commissie is niet op de hoogte van systematische reviews of meta-analyses naar het effect van het gebruik van magnesiumsupplementen op LDL-cholesterol en lichaamsgewicht en het risico op het risico op coronaire hartziekten, beroerte, diabetes mellitus type 2, chronisch obstructief longlijden (COPD), borst-, darm- en longkanker, dementie en cognitieve achteruitgang, en depressie.

2.11.1 Systolische bloeddruk

Samenvatting bewijsvoering voor het effect van het gebruik van magnesiumsupplementen op de systolische bloeddruk.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 22 RCT's
Heterogeniteit	Ja, onverklaard
Schatter effect	-0,3 (-0,6 tot -0,1) mmHg
Onderzochte populatie	Gezonde personen en personen met hypertensie of andere aandoeningen, deels behandeld met antihypertensiva, diabetes patiënten

Conclusie: Het gebruik van magnesiumsupplementen verlaagt de systolische bloeddruk.
Bewijskracht: gering.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een meta-analyse naar het effect van het gebruik van magnesiumsupplementen op de systolische bloeddruk. Kass en collega's[147] vinden dat het gebruik van gemiddeld 410 milligram magnesium per dag uit supplementen de systolische bloeddruk verlaagt met 0,3 mmHg (tabel 58). Er was sprake van aanzienlijke heterogeniteit. Deze had op het oog niet alleen met de grootte, maar ook met de richting van de risicoschattingen te maken. Er bleef sprake van aanzienlijke heterogeniteit bij subgroepanalyses waarbij onderscheid werd gemaakt tussen onderzoeken met een cross-over en een parallelle opzet en tussen onderzoeken met een lage of hoge dosering. Cross-over onderzoeken vinden een groter effect van de interventie dan onderzoeken met een parallelle opzet[*]. Ook was het effect groter bij

[*] Systolische bloeddruk -0,8 (-1,3 tot -0,3) mmHg t.o.v. -0,1 (-0,3 tot 0) mmHg.

een dosering van 370 milligram magnesium of meer dan bij lagere doseringen[*]. Er was bij alle subgroepanalyses sprake van aanzienlijke heterogeniteit. Er waren aanwijzingen voor publicatiebias, die erop duidden dat grote onderzoeken zonder significant effect vaker werden gepubliceerd.

De commissie concludeert dat het gebruik van magnesiumsupplementen de systolische en diastolische bloeddruk verlaagt. Met het oog op de beperkt verklaarde heterogeniteit, beoordeelt de commissie de bewijskracht als gering.

Tabel 58 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van calciumsupplementen op de systolische bloeddruk.

	N studies; N deelnemers	Duur (maand)	Interventie	Controle	Verandering (mmHg)	95%-b.i.[a]
Meta-analyse					Systolische	
Kass 2012[147]	22; 1.173	0,75-6	120 tot 973 mg/d	Placebo	-0,3[b]	-0,6 tot -0,1

[a] b.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Er waren aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit.

2.12 Multivitaminemineralensupplementen

In deze paragraaf wordt het effect beschreven van het gebruik van multivitaminemineralen (MVM)-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten, borst-, darm- en longkanker, dementie en cognitieve achteruitgang, en depressie. De commissie is niet op de hoogte van systematische reviews of meta-analyses naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op de systolische bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht en het risico op diabetes mellitus type 2 en chronisch obstructief longlijden.

2.12.1 Hart- en vaatziekten

Het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 10 RCT's; 5 recente RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=0,95 (0,81-1,13)
Onderzochte populatie	Gezonde personen, patiënten met hart- en vaatziekten, patiënten met kanker

Een effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten is onwaarschijnlijk.

[*] Systolische bloeddruk -0,7 (-0,9 tot -0,6) mmHg t.o.v. -0,1 (-0,3 tot 0) mmHg.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee systematische reviews en een meta-analyse naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten.[148*,4,149†] Twee interventieonderzoeken[150,151‡] uit de systematische reviews zijn niet samengevat in de meta-analyse en worden daarom afzonderlijk beschreven.

Daarnaast is de commissie op de hoogte van twee meta-analyses naar het effect van antioxidanten op het risico op hart- en vaatziekten. In deze onderzoeken is echter geen onderscheid gemaakt tussen interventies met ten minste drie micronutriënten en interventies met minder dan drie micronutriënten.[9,152] Daarom beschrijft de commissie de drie interventieonderzoeken naar MVM-supplementen uit deze meta-analyses die niet door MacPherson en collega's zijn samengevat.[149,153,154§155**] De commissie is verder op de hoogte van een recent interventieonderzoek dat niet in de bovenstaande publicaties is beschreven (tabel 59).[156]

De meta-analyse van MacPherson en collega's levert geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op vasculaire sterfte bij patiënten met hart- en vaatziekten of kanker.[149]

Andere interventieonderzoeken bij gezonde personen en patiënten met hart- en vaatziekten leveren eveneens geen aanwijzingen voor een effect.[150,151,153-156]

De commissie concludeert dat een effect onwaarschijnlijk is.

Tabel 59 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Meta-analyse								
MacPherson 2012[149]	10	1-9	MVM-supplement	Placebo	1.433/ 39.666	1.032/ 17.488	0,95[b]	0,81-1,13
Interventieonderzoeken								
Brown 2001[154]	1	2	C, E, Beta-caroteen en selenium	Placebo	17/84	13/76	1,38	P=0,38
HSPC Group 2002 [155]	1	5	C, E and beta-caroteen	Placebo	2.306/ 10.269	2.312/ 10.267	0,98	0,90-1,06
SU.VI.MAX 2004[150]	1	7	MVM-supplement	Placebo	134/5.576	137/6.601	0,97	0,77-1,20
CLIPS Group 2007[153]	1	2	C, E and beta-caroteen	Placebo	16/185	11/181	1,35	0,62-2,90

* Dit onderzoek is gefinancierd door de supplementenindustrie.
† De hoofdauteur wordt betaald door de voedingssupplementenindustrie.
‡ Het onderzoek is gefinancierd door de supplementenindustrie.
§ Het onderzoek is gefinancierd door de farmaceutische industrie.
** Het onderzoek is gefinancierd door de farmaceutische en supplementenindustrie.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
PHS II 2012[151]	1	11	MVM-supplement	Placebo	876/7.317	856/7.324	1,01	0,91-1,10
Trial to Assess Chelation Therapy 2013[156]	1	5	MVM-supplement	Placebo	94/853	115/855	0,82	0,62-1,07

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Sterfte aan vasculaire ziekte.

2.12.2 Borstkanker

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op borstkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een recente systematische review naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op borstkanker.[4] Zij beschrijven de bevindingen uit de SU.VI.MAX-studie (tabel 60), die geen aanwijzingen levert voor een effect.[150] De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over dit effect.

Tabel 60 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op borstkanker.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
SU.VI.MAX 2004[150]	7	Vitamines C en E, beta-caroteen, selenium en zink	Placebo	95/3.869	100/3.844	0,94[b]	0,72-1,24[b]

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Berekend door de commissie.

2.12.3 Darmkanker

Het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	Varieert van RR=0,84 (0,65-1,07) tot RR=0,89 (0,68-1,17)
Onderzochte populatie	Gezonde personen, patiënten met hart- en vaatziekten of diabetes

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op darmkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van drie recente systematische reviews naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op darmkanker.[4,15,28] De drie systematische reviews beschrijven drie interventieonderzoeken (tabel 61).[150,157*158†] In de drie onderzoeken lag het risico op darmkanker bij gebruik van een MVM-supplement ongeveer 10% lager (niet significant).[150,155,157] De effectschattingen gingen echter gepaard met een breed betrouwbaarheidsinterval, waardoor een uitspraak over een eventueel effect niet mogelijk is.

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over dit effect.

Tabel 61 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op darmkanker.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Heart Protection Study 2002[155]	5	Vitamines C en E, beta-caroteen	Placebo	117/ 10.269[b]	140/ 10.267[b]	0,84[b]	0,65-1,07[b]
SU.VI.MAX 2004[150]	7	Vitamines C en E, beta-caroteen, selenium	Placebo	21/6.481[b]	24/6.536[b]	0,88[b]	0,49-1,58[b]
Physicians' Health Study II 2012[157]	11	MVM-supplement	Placebo	99/7.255	111/7.264	0,89	0,68-1,17

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Overgenomen uit de systematische review van Bjelakovic en collega's.[15]

2.12.4 Longkanker

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op longkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een recente systematische review naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op longkanker.[4] Zij beschrijven de bevindingen uit de Physicians' Health Study II (tabel 62), die geen aanwijzingen levert voor een significant effect.[157*] De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is voor een uitspraak over dit effect.

[*] Het onderzoek is gefinancierd door de supplementenindustrie.
[†] Het onderzoek is gefinancierd door de farmaceutische en supplementenindustrie.

Tabel 62 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op longkanker.

	Duur (jaar)	Interventie	Controle	n/N Interventie	n/N controle	RR	95%-b.i.[a]
Interventieonderzoek							
Physicians' Health Study II 2012[157]	11	MVM-supplement	Placebo	74/7.300	88 /7.310	0,84	0,61-1,14

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.12.5 Dementie en cognitieve achteruitgang

Het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op dementie en cognitieve achteruitgang.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 3 (ideeënproductie; delayed free recall) en 4 (immediate free recall) RCT's
Heterogeniteit	Ja, tussen verschillende cognitieve domeinen
Schatter effect	Ideeënproductie: +0,06 (-0,05 tot +0,18) Immediate free recall: +0,32 (+0,09 tot +0,56) Delayed free recall: -0,14 (-0,43 tot +0,14)
Onderzochte populatie	Gezonde volwassenen, zelfstandig en niet-zelfstandig wonende ouderen

Conclusie: Het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op cognitieve achteruitgang is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review[81], een meta-analyse[159] en een recent interventieonderzoek, de Physicians' Health Study II[160*] naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op cognitieve achteruitgang. De twee interventieonderzoeken uit de systematische review zijn ook samengevat in de meta-analyse (tabel 63). Daarom blijft de systematische review hier verder buiten beschouwing.[81]

De meta-analyse beschrijft 10 interventieonderzoeken die in het totaal 28 verschillende cognitieve testen voor zeven domeinen van cognitief functioneren hebben uitgevoerd. Voor de domeinen ideeën productie[†], *immediate free recall* en *delayed free recall*[‡] waren er voldoende onderzoeken beschikbaar voor een meta-analyse. De meta-analyse levert aanwijzingen dat het gebruik van MVM-supplementen de *immediate free recall* verbetert bij gezonde volwassenen, en zowel zelfstandig- als niet-zelfstandig wonende ouderen. De meta-analyse levert echter geen aanwijzingen voor een effect op de domeinen ideeënproductie en *delayed free recall* en er was te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over de overige vier domeinen.[159]

[*] Het onderzoek is gefinancierd door de supplementenindustrie.
[†] Vermogen om woorden, ideeën en afbeeldingen te produceren en terug te vinden.
[‡] Indicator voor geheugen.

De Physicians' Health Study II levert geen aanwijzingen voor een effect van het gebruik van MVM-supplementen gedurende 12 jaar op veranderingen in een samengestelde maat voor cognitief functioneren en een specifieke samengestelde maat gericht op verbaal geheugen. De auteurs geven aan dat deze laatste maat een goede voorspeller van het risico op de ziekte van Alzheimer is. Het aantal deelnemers was circa vijf keer zo groot als in de meta-analyse. Het testen op cognitief functioneren startte echter pas gemiddeld 2,5 jaar na randomisatie, waardoor er op grond van dit onderzoek geen uitspraak valt te doen over een eventueel effect binnen de eerste 2,5 jaar van het gebruik van MVM-supplementen. Wel bestond er 2,5 jaar na randomisatie geen significant verschil in cognitief functioneren tussen de twee groepen.[160]

De commissie concludeert dat het effect van het gebruik van MVM-supplementen op verschillende domeinen van cognitieve achteruitgang uiteenloopt en dat daarom het effect op cognitieve achteruitgang niet eenduidig is.

Tabel 63 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op cognitieve achteruitgang.

	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	N	Verandering in score	95%-b.i.[a]
Meta-analyse						Ideeën productie	
Grima 2013[159]	3	0,5-3	MVM-supplement	Placebo	1.255	+0,06	-0,05 tot +0,18
						Immediate free recall	
	4	0,25-3	MVM-supplement	Placebo	634	+0,32	+0,09 tot +0,56
						Delayed free recall	
	3	0,25-3	MVM-supplement	Placebo	918	-0,14	-0,43 tot 0,14
Interventieonderzoek						Overall score	
Physicians' Health Study II 2013[160]	1	12	MVM-supplement	Placebo	5.947	-0,01	-0,04 tot +0,02
						Verbal memory score	
						-0,005	-0,04 tot +0,03

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.12.6 Depressie

Het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op depressie.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 3 RCT's
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil in score 0,20 (P=0,09)
Onderzochte populatie	Gezonde mannen

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op depressie.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een meta-analyse naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op subklinische depressie.[161] Op basis van drie interventieonderzoeken vinden Long en collega's geen aanwijzingen voor een effect (tabel 64). De onderzoeken zijn echter bij gezonde mannen uitgevoerd, zonder een verhoogd risico op depressie, en duurden slechts 1 tot 2 maanden. De auteurs geven geen informatie over eventuele heterogeniteit in de gegevens. De commissie is niet op de hoogte van recente interventieonderzoeken naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op depressie.

Met het oog op het kleine aantal onderzoeken, de korte duur en de gezonde deelnemers, concludeert de commissie dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op subklinische depressie.

Tabel 64 Interventieonderzoek naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op verandering in score voor subklinische depressie .

Onderzoek	N	Duur (jaar)	Interventie	Controle	N	Verandering in score	95%-b.i.[a]
Meta-analyse						Gestandaardiseerd gemiddelde verschil	
Long 2013[161]	3	0,1-0,2	MVM-supplement	Placebo	303	0,20	P=0,09

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

2.12.7 Conclusie multivitaminemineralensupplementen

Het effect van het gebruik van een MVM-supplement op het risico op hart- en vaatziekten is onwaarschijnlijk. Het effect op het risico op cognitieve achteruitgang is niet eenduidig. Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect op het risico op borst-, darm- en longkanker en het risico op depressie.

2.13 Conclusie op basis van interventieonderzoek

Op grond van systematische reviews en meta-analyses van interventieonderzoeken komt de commissie tot de volgende effecten met een grote bewijskracht:

- Het gebruik van 200 (50-540) mg/d vitamine E uit supplementen verlaagt het risico op herseninfarct met ongeveer 10%.
- Het gebruik van 200 (50-400) mg/d vitamine E uit supplementen verhoogt het risico op hersenbloeding met ongeveer 20%.
- Het gebruik van 20 tot 30 mg/d beta-caroteen uit supplementen (al dan niet in combinatie met vitamine A) verhoogt het risico op longkanker met ongeveer 20% in rokers en mensen die met asbest werken.
- Het gebruik van 500 (60-4.000) mg/d vitamine C uit supplementen verlaagt de systolische bloeddruk met -2,6 mmHg.
- Het gebruik van 1,2 (0,4 tot 2) g/d calcium uit supplementen verlaagt de systolische bloeddruk met ongeveer 2 mmHg.

- Het gebruik van 1,2 (0,6-2) g/d calcium uit supplementen verhoogt het risico op coronaire hartziekten met ongeveer 30%.
- Het gebruik van 10 tot 20 microgram vitamine D per dag in combinatie met 1 (0,5 tot 1,2) gram calcium per dag uit supplementen verlaagt het risico op totale fracturen met ongeveer 10% en het risico op heupfracturen met 15% bij ouderen, en met name postmenopausale vrouwen.

De volgende effecten hebben een geringe bewijskracht:

- Het gebruik van calciumsupplementen verhoogt het risico op darmkanker bij met name ouderen.
- Het gebruik van calciumsupplementen verlaagt het risico op totale fracturen bij ouderen en met name postmenopausale vrouwen.
- Het gebruik van magnesiumsupplementen verlaagt de systolische bloeddruk.

De volgende effecten zijn onwaarschijnlijk:

- Een effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op hart- en vaatziekten, borstkanker en darmkanker.
- Een effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten, darmkanker en longkanker.
- Een effect van het gebruik van foliumzuursupplementen al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op coronaire hartziekten en beroerte bij personen met hart- en vaatziekten of ernstige nierziekte.
- Een effect van het gebruik van foliumzuur, vitamine B6 en/of vitamine B12 supplementen op het risico op cognitieve achteruitgang op de korte termijn bij 50+'ers al dan niet met cognitieve achteruitgang.
- Een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op de systolische bloeddruk en het lichaamsgewicht en op het risico op coronaire hartziekten en – bij ouderen, en met name postmenopausale vrouwen – totale fracturen.
- Een effect van het gebruik van calciumsupplementen op LDL-cholesterol en, specifiek bij zowel kinderen als volwassenen, op lichaamsgewicht.
- Een effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

De volgende effecten zijn niet eenduidig:

- Het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op de dementie en cognitieve achteruitgang bij personen met milde cognitieve achteruitgang en patiënten met dementie.
- Het gebruik van vitamine D-supplementen op LDL-cholesterol en op depressieve symptomen.
- Het gebruik van MVM-supplementen op het risico op cognitieve achteruitgang.

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect van:

- Het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op longkanker bij niet-rokers en het risico op diabetes mellitus type 2.

- Het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten, borstkanker, darmkanker en longkanker.
- Het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op hartfalen en borstkanker.
- Het gebruik van seleniumsupplementen op het risico op hart- en vaatziekten, diabetes mellitus type 2, darmkanker, longkanker.
- Het gebruik van foliumzuur-, vitamine B6 en/of vitamine B12-supplementen op het risico op borstkanker, darmkanker, longkanker en depressie.
- Het gebruik van vitamine D-supplementen op LDL-cholesterol en het risico op beroerte en borst-, darm- en longkanker, en heupfracturen.
- Het gebruik van calciumsupplementen op het risico op beroerte, borst- en longkanker, en non-vertebrale fracturen.
- Het gebruik van vitamine D met calciumsupplementen op systolische bloeddruk, LDL-cholesterol, lichaamsgewicht en het risico op coronaire hartziekten, beroerte, diabetes mellitus type 2 en borst- en darmkanker.
- Het gebruik van MVM-supplementen op het risico op borst-, darm- en longkanker en het risico op depressie.

3 Cohortonderzoek

In dit hoofdstuk beschrijft de commissie verbanden tussen het gebruik van voedingssupplementen met vitamine A; beta-caroteen; vitamine C: foliumzuur, vitamine B6 en/of B12; vitamine D; calcium; en meerdere vitamines en mineralen en gezondheid. De commissie heeft geen systematische reviews of meta-analyses naar het gebruik van seleniumsupplementen in relatie tot gezondheid gevonden. Dit hoofdstuk begint met een korte beschrijving van methodologische aandachtspunten bij cohortonderzoek naar voedingssupplementen.

3.1 Methodologische kanttekeningen

Methodologische aandachtspunten bij onderzoek naar het verband tussen het gebruik van voedingssupplementen en het risico op ziekte hebben betrekking op het bepalen van het gebruik van voedingssupplementen en andere bronnen van heterogeniteit tussen onderzoeken.

In de meeste cohortonderzoeken is het gebruik van voedingssupplementen nagevraagd met een voedselfrequentievragenlijst. Hierbij wordt veelal de frequentie en duur van gebruik nagevraagd, en soms ook het merk. Voedselfrequentievragenlijsten kunnen aanleiding zijn voor meetfouten in bijvoorbeeld de gerapporteerde frequentie, de dosering en het groeperen van voedingssupplementen in een vraag. Een specifiek probleem is dat in veel onderzoeken de voedselfrequentielijst niet gevalideerd is om informatie over de verschillende samenstellingen en doseringen van supplementen te bepalen.[1]

De bepaling van de kwaliteit van de vragenlijst is echter wel van belang: Patterson en collega's vinden bijvoorbeeld dat de correlatiecoefficiënten voor het gebruik van voedingssupplementen volgens een zelfingevulde vragenlijst of telefonisch interview en het gebruik op basis van informatie op etiketten van voedingssupplementen uiteenliepen van 0,1 voor ijzer tot 0,8 voor vitamine C.[162] Ook komt het voor dat vragenlijsten hiernaar niet tijdig zijn bijgewerkt om veranderingen in samenstellingen en doseringen van een product te bepalen.[1]

Deze meetfouten kunnen leiden tot een vertekening van het werkelijke verband.

Specifiek voor MVM-supplementen geldt dat de samenstelling er van sterk varieert tussen cohortonderzoeken. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de bevindingen.[1,163]

Het gebruik van supplementen hangt samen met een hogere opleiding en gezonde leefstijl in termen van niet-roken, hoge lichamelijke activiteit en een gezond voedingspatroon en daardoor met een lager risico op chronische ziekte. Dit betekent dat als in de onderzoeken onvoldoende wordt geadjusteerd voor potentieel verstorende factoren (residuele confounding) het verband met ziekterisico in cohortonderzoek wordt onder- of overschat. Ook worden gebruikers van supplementen vaker gescreend op ziekte dan niet-gebruikers, wat tot een verschil in het vaststellen van de uitkomstmaat kan leiden tussen de beide groepen. Hierdoor kan eveneens een verband worden over- of onderschat.[164]

Omdat residuele confounding nooit volledig is uit te sluiten, dienen de verbanden uit epidemiologisch onderzoek idealiter verder te worden onderzocht in interventie-onderzoek bij mensen.

Het meeste cohortonderzoek naar het gebruik van supplementen komt uit Noord-Amerika, omdat daar het gebruik hoger is dan in andere landen. Ook verschilt de samenstelling van de supplementen binnen en tussen landen. Deze verschillen kunnen verklaringen vormen voor verschillen in verbanden tussen supplementengebruik en ziekterisico in verschillende landen.

3.2 Vitamine A-supplementen

In deze paragraaf beschrijft de commissie verbanden tussen het gebruik van vitamine A-supplementen en het risico op borstkanker. De commissie is niet op de hoogte van systematische reviews of meta-analyses naar het verband met het risico op coronaire hartziekten, beroerte, hartfalen, diabetes type 2 en chronisch obstructief longlijden, darm- en longkanker, dementie en cognitieve achteruitgang en depressie.

3.2.1 Borstkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van vitamine A-supplementen en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	Varieert van RR=0,49 (0,20-1,18) ≥6.900 t.o.v. 0 mcg/d tot RR=0,94 (0,72-1,23) bij wel t.o.v. geen gebruik
Onderzochte populatie	Noord-Amerika

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen het gebruik van vitamine A-supplementen en het risico op borstkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review naar het verband tussen het gebruik van vitamine A-supplementen en het risico op borstkanker.[165] Deze beschrijft drie cohortonderzoeken en een genest patiëntcontrole onderzoek, die allen een niet-significant lager risico vinden wanneer het gebruik wordt vergeleken met geen gebruik (tabel 65).[166-169] De commissie is niet op de hoogte van recente cohortonderzoeken naar het gebruik van vitamine A-supplementen en het risico op borstkanker. Zij concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over dit verband.

Tabel 65 Cohortonderzoek naar het verband tussen het gebruik van vitamine A-supplementen en het risico op borstkanker.

	Blootstelling	Menopausale status	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Cohortonderzoek							
California 1992 [167]	Wel t.o.v. geen gebruik	Postmenopausaal	8	11.580[b]	218	0,94	0,72-1,23
Iowa Women's Health Study 1996[168]	>3.000 mcg/d t.o.v. 0 mcg/d	Postmenopausaal	6	34.387	879	0,71	0,47-1,06
Nurses' Health Study 1999[166]	≥6.900 mcg/d t.o.v. 0 mcg/d	Pre- en postmenopausaal	14	77.925	2.523	0,49	0,20-1,18
	≥10 jaar suppletie t.o.v. geen gebruik					0,97	0,59-1,62
Genest patiëntcontrole onderzoek							
Canadian National Breast Screening Study 1993[169]	>1.500 mcg/d t.o.v. 0 mcg/d	Pre- en postmenopausaal	5	1.182 (controle)	519	0,70	0,42-1,15

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Gaat om totale cohort, inclusief mannen.

3.3 Beta-caroteensupplementen

De commissie is op de hoogte van systematisch reviews naar het verband tussen het gebruik van beta-caroteensupplementen en het risico op borstkanker. Zij heeft geen systematische reviews of meta-analyses van cohortonderzoeken naar het risico op coronaire hartziekten, beroerte, hartfalen, diabetes type 2, chronisch obstructief longlijden, darm- en longkanker, dementie en cognitieve achteruitgang, en depressie gevonden.

3.3.1 Borstkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van beta-caroteensupplementen en het risico op borstkanker

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=1,07 (0,95-1,21) bij >5,4 t.o.v. 0 mg/d en RR=1,33 (0,75-2,340) bij >9,0 t.o.v. ≤2,2 mg/d
Onderzochte populatie	Noord-Amerika, Europa

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen het gebruik van beta-caroteensupplementen en het risico op borstkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van twee systematische reviews naar het verband tussen het gebruik van beta-caroteensupplementen en het risico op borstkanker.[165,170] Beide reviews beschrijven twee cohortonderzoeken, die een niet-significant verband vinden (tabel 66).[171,172] De commissie is niet op de hoogte van meer recente cohortonderzoeken. Zij concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over dit verband.

Tabel 66 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van beta-caroteensupplementen en het risico op borstkanker.

	Blootstelling	Menopausale status	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Cohortonderzoek							
Women's Health Initiative Observational Study 2008[171]	>5,4 mg/d t.o.v. 0 mg/d	Postmenopausaal	8	84.805	2.879	1,07	0,95-1,21
Diet, Cancer and Health Study 2010[172]	>9,0 mg/d t.o.v. ≤2,2 mg/d	Postmenopausaal	11	26.224	1.072	1,33	0,75-2,34

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

3.3.2 Conclusie beta-caroteensupplementen

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen het gebruik van beta-caroteensupplementen en het risico op borstkanker.

3.4 Vitamine C-supplementen

De commissie is op de hoogte van systematische reviews naar het verband tussen het gebruik van vitamine C-supplementen en het risico op coronaire hartziekten en borstkanker. Zij heeft geen systematische reviews of meta-analyses gevonden naar het risico op beroerte, hartfalen, diabetes type 2, chronisch obstructief longlijden, darm- en longkanker, dementie en cognitieve achteruitgang, en depressie.

3.4.1 Coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van vitamine C-supplementen en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 5 cohortonderzoeken en 1 meta-analyse van 3 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=0,75 (0,60-0,93)bij ≥ 700 t.o.v. 0 mg/d en RR=0,87 (0,63-1,12) bij hoog t.o.v. laag gebruik
Onderzochte populatie	Noord-Amerika

Conclusie: Het gebruik van vitamine C-supplementen hangt samen met een lager risico op coronaire hartziekten in Noord-Amerikaans cohortonderzoek. Bewijskracht: gering.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een gepoolde analyse van individuele gegevens en een meta-analyse naar het effect van het gebruik van vitamine C-supplementen op het risico op coronaire hatziekten (tabel 67). Knekt en collega's vinden op basis van vijf Noord-Amerikaanse cohorten* aanwijzingen dat het gebruik van 700 mg vitamine C of meer uit een supplement samenhangt met een 25% lager risico op coronaire hartziekten. Er was sprake van weinig heterogeniteit.[173] Ye en collega's vinden op basis van drie cohortonderzoeken een niet-signifcant lager risico op coronaire hartziekten. Het is echter niet uit de meta-analyse af te leiden op welke onderzoeken zij zich hierbij baseren, anders dan dat het om Noord-Amerikaanse cohorten gaat waarvan er op zijn minst twee ook zijn opgenomen in de meta-analyse van Knekt en collega's. Ye en collega's geven geen informatie over eventuele heterogeniteit.[174]

De commissie concludeert op basis van de gepoolde analyse dat er een verband bestaat tussen het gebruik van vitamine C-supplementen en een lager risico op coronaire hartziekten in Noord-Amerikaans cohortonderzoek. Omdat de Nurses' Health Study twee keer is meegewogen in gepoolde analyse en de meta-analyse geen significant verband vindt, beoordeelt de commissie de bewijskracht als gering.

Tabel 67 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van vitamine C-supplementen en het risico op coronaire hartziekten.

	N studies	Blootstelling	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Gepoolde analyse[b]							
Knekt 2004[173]	5	100-399 t.o.v. 0 mg/d	6-10	227.243	3.036	0,89	0,76-1,05
		≥ 700 t.o.v. 0 mg/d				0,75	0,60-0,93
Meta-analyse							
Ye 2008[174]	3	Hoog t.o.v. laag gebruik	n.g.	n.g.	1.951	0,87	0,63-1,12

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Van individuele gegevens.

* In deze analyse zijn de gegevens van de Nurses' Health Study apart geanalyseerd voor de periode 1980-1986 en 1986-1996, om zo gebruik te maken van de meest recente gegevens in supplementengebruik.

3.4.2 Borstkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van vitamine C-supplementen en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 systematische review van 7 cohorten
Heterogeniteit	Ja
Schatter effect	Varieert van RR=0,93 (0,71-1,23) bij wel t.o.v. geen gebruik tot RR=1,46 (1,05-2,01) bij >250.o.v. 0 mg/d
Onderzochte populatie	Noord-Amerika, Europa

Conclusie: Het verband tussen het gebruik van vitamine C-supplementen en het risico op borstkanker is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review naar het verband tussen het gebruik van vitamine C-supplementen en het risico op borstkanker.[165] Misotti en collega's beschrijven zes cohortonderzoeken en een genest patiënt-controle onderzoek (tabel 68). Het geneste patiënt-controle onderzoek[169] en de Women's Health Initiative Observational Study[171] leveren aanwijzingen voor een verband tussen het gebruik van respectievelijk meer dan 250 mg/d en 711 mg/d vitamine C uit supplementen en een hoger risico op borstkanker. Andere onderzoeken met vergelijkbare blootstellingen leveren daarentegen geen aanwijzingen voor een verband.[166-168,172,175]

De commisie concludeert met het oog op de uiteenlopende bevindingen dat het verband tusen het gebruik van vitamine C-supplementen en het risico op borstkanker niet eenduidig is.

Tabel 68 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van vitamine C-supplementen en het risico op borstkanker.

	Blootstelling	Menopausale status	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Cohortonderzoek							
Californisch cohort 1992[167] 1994	Wel t.o.v. geen gebruik	Postmenopausaal	8	7.252	216	0,93	0,71-1,23
Iowa Women's Health Study 1996 [168]	200-500 t.o.v. 0 mg/d	Postmenopausaal	6	34.387	879	0,94	0,73-1,21
	>1.000 t.o.v. 0 mg/d					0,77	0,50-1,16
Netherlands Cohort Study 1997[175]	Wel t.o.v. geen gebruik	Postmenopausaal	4	2.205	517	1,06	0,79-1,43

	Blootstelling	Menopausale status	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Nurses' Health Study 1999[166]	400-700 mg/d t.o.v. 0 mg/d	Pre- en postmenopausaal	14	77.925	2.523	1,08	0,93-1,27
	≥1.300 mg/d t.o.v. 0 mg/d					1,04	0,77-1,42
Women's Health Initiative Observational Study 2008[171]	61-347 mg/d t.o.v. 0 mg/d	Postmenopausaal	8	84.805	2.879	0,99	0,88-1,11
	≥711 mg/d t.o.v. 0 mg/d					1,16	1,04-1,30
Diet, Cancer and Health Study 2010[172]	>64 mg/d t.o.v. 0 mg/d	Postmenopausaal	11	26.224	1.072	0,96	0,77-1,21
Genest patient-controle onderzoek							
Canadian National Breast Screening Study 1993[169]	>250 mg/d t.o.v. 0 mg/d	Pre- en postmenopausaal	5	1.182 (controles)	519	1,46	1,05-2,01

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

3.4.3 Conclusie vitamine C-supplementen

Het gebruik van vitamine C-supplementen hangt samen met een lager risico op coronaire hartziekten in Noord-Amerikaans cohortonderzoek. De bewijskracht hiervoor is gering.

Het verband tussen het gebruik van vitamine C-supplementen en het risico op borstkanker is niet eenduidig.

3.5 Vitamine E

De commissie is op de hoogte van een gepoolde analyse, meta-analyse en systematisch review naar het verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op coronaire hartziekten en borstkanker. Zij heeft geen systematische reviews of meta-analyses van cohortonderzoeken naar het risico op beroerte, hartfalen, diabetes type 2, chronisch obstructief longlijden, darm- en longkanker, dementie en cognitieve achteruitgang, en depressie gevonden.

3.5.1 Coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van vijf cohorten en 1 meta-analyse van 4 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Ja, tussen de gepoolde analyse en meta-analyse
Schatter effect	RR=0,94 (0,81-1,09) bij ≥ 250 t.o.v. 0 mg/d en RR=0,78 (0,66-0,91) bij hoog t.o.v. laag gebruik
Onderzochte populatie	Noord-Amerika

Conclusie: Het verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een gepoolde analyse van individuele gegevens en een meta-analyse naar het effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op coronaire hatziekten (tabel 69). Knekt en collega's vinden op basis van vijf cohorten[*] geen aanwijzingen voor een verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op coronaire hartziekten. Er was sprake van weinig heterogeniteit.[173] Ye en collega's vinden op basis van vier cohortonderzoeken, waarvan er drie ook door Knekt en collega's zijn samengevat, daarentegen een verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en een ongeveer 20% lager risico op coronaire hartziekten. Deze auteurs geven geen informatie over eventuele heterogeniteit.[174]

De commissie concludeert dat het verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op coronaire hartziekten niet eenduidig is.

Tabel 69 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op coronaire hartziekten.

	N studies	Blootstelling	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Gepoolde analyse[b]							
Knekt 2004[173]	5	25-99 t.o.v. 0 mg/d	6-10	198.818	2.700	1,00	0,83-1,20
		≥ 250 t.o.v. 0 mg/d				0,94	0,81-1,09
Meta-analyse							
Ye 2008[174]	4	Hoog t.o.v. laag gebruik	4-16	n.g.	2.817	0,78	0,66-0,91

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Van individuele gegevens.

3.5.2 Borstkanker

[*] In deze analyse zijn de gegevens van de Nurses' Health Study apart geanalyseerd voor de periode 1980-1986 en 1986-1996, om zo gebruik te maken van de meest recente gegevens in supplementengebruik.

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 systematische review van 6 cohorten
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	Varieert van RR=0,89 (0,68-1,16) bij wel t.o.v. geen gebruik tot RR=1,07 (0,83-1,37) bij 45-112 mg/d t.o.v. nooit
Onderzochte populatie	Noord-Amerika, Europa

Conclusie: Een verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op borstkanker is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review naar het verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op borstkanker.[165] De systematische review beschrijft vijf cohortonderzoeken en een genest patiënt-controle onderzoek (tabel 70). De onderzoeken leveren geen aanwijzingen voor een verband.[166-169,171,172] De commissie concludeert dat een verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op borstkanker onwaarschijnlijk is.

Tabel 70 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op borstkanker.

	Blootstelling	Menopausale status	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Cohortonderzoek							
Californisch cohort 1992[167] 1994	Wel t.o.v. geen gebruik	Postmenopausaal	8	7.252	216	0,89	0,68-1,16
Iowa Women's Health Study 1996 [168]	>11-45[b] t.o.v. 0 mg /d	Postmenopausaal	6	34.387	879	0,94	0,72-1,21
	>112[b] t.o.v. 0 mg/d					0,96	0,76-1,23
Nurses' Health Study 1999[166]	45-112[b] mg/d t.o.v. 0 mg/d	Pre- en postmeno-pausaal	14	77.925	2.523	1,07	0,83-1,37
	≥ 270[b] mg/d t.o.v. 0 mg/d					0,92	0,70-1,21
Women's Health Initiative	30-232 mg/d t.o.v. 0 mg/d	Postmenopausaal	8	84.805	2.879	1,05	0,94-1,18
Observational Study 2008[171]	≥ 424 t.o.v. 0 mg/d					1,01	0,90-1,14
Diet, Cancer and Health Study 2010[172]	> 10 t.o.v. 0 mg/d	Postmenopausaal	11	26.224	1.072	1,02	0,79-1,30
Genest patient-controle onderzoek							
Canadian	> 4 mgd t.o.v. 0	Pre- en postmeno-	5	1.182	519	1,00	0,65-1,54

	Blootstelling	Menopau-sale status	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
National Breast Screening Study 1993[169]	mg/d	pausaal		(controles)			

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Omgerekend uit IE: 1 IE=0,45 mg vitamine E.

3.5.3 Conclusie vitamine E-supplementen

Een verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op borstkanker is onwaarschijnlijk.

Het verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig.

3.6 Foliumzuur-, vitamine B12- en vitamine B6-supplementen

De commissie is op de hoogte van twee systematische reviews* naar het gebruik van foliumzuursupplementen en het risico op borstkanker. Zij heeft geen systematische reviews of meta-analyses van cohortonderzoeken naar het risico op hart- en vaatziekten, diabetes type 2, chronisch obstructief longlijden, darm- en longkanker, dementie en cognitieve achteruitgang, en depressie gevonden.

3.6.1 Borstkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van foliumzuursupplementen en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 cohorten
Heterogeniteit	Ja
Schatter effect	Varieert van RR=0,99 (0,78-1,25) bij hoog t.o.v. laag gebruik tot RR=1,19 (1,01-1,41) bij ≥400 mcg/d t.o.v. geen
Onderzochte populatie	Noord-Amerika, Europa

Conclusie: Het verband tussen het gebruik van foliumzuursupplementen en het risico op borstkanker is niet eenduidig.

* In hun systematische review beschrijven Misotti en collega's[165] het verband tussen het gebruik van B-vitaminesupplementen en het risico op borstkanker. Alleen voor het verband met het gebruik van foliumzuursupplementen zijn volgens deze systematische review twee of meer cohortonderzoeken beschikbaar.

Toelichting

Het WCRF beschrijft in de update over borstkanker uit 2008 twee cohortonderzoeken[176,177] naar het verband tussen het gebruik van foliumzuursupplementen en het risico op borstkanker.[178] In de systematische review van Misotti en collega's wordt een update[172] van één[176] van deze twee cohortonderzoeken beschreven en een aanvullend cohortonderzoek (tabel 71).[165,179] Twee van de drie cohortonderzoeken[172,179] leveren geen aanwijzingen voor een verband en één[177] vindt een 19% hoger risico.

De commissie concludeert dat het verband tussen het gebruik van foliumzuursupplementen en het risico op borstkanker niet eenduidig is.

Tabel 71 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van foliumzuursupplementen en het risico op borstkanker.

	Blootstelling	Menopausale status	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Cohortonderzoek							
PLCO trial 2006 [177]	≥400 mcg/d t.o.v. 0 mcg/d	Postmeno-pausaal	5	25.400	691	1,19	1,01-1,41
VITAL 2009[179]	400-1400 mcg/d t.o.v. 0 mcg/d	Postmeno-pausaal	10	35.023	743	1,00	0,84-1,19
Diet, Cancer and Health Study 2010[172]	Hoog t.o.v. laag gebruik	Postmeno-pausaa	11	26.224	1.072	0,99	0,78-1,25

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

3.6.2 Conclusie B-vitaminesupplementen

Het verband tussen het gebruik van foliumzuursupplementen en het risico op borstkanker is niet eenduidig.

3.7 Vitamine D-supplementen

De commissie is op de hoogte van systematische reviews naar het gebruik van vitamine D-supplementen in relatie tot het risico op hart- en vaatziekten, en borst- en darmkanker. Zij heeft geen systematische reviews of meta-analyses van cohortonderzoeken naar het risico op chronisch obstructief longlijden, longkanker, dementie en cognitieve achteruitgang, en depressie gevonden. De commisie heeft een onderzoek[180] gevonden naar het verband met het risico op diabetes mellitus type 2 en dat is te weinig om een uitspraak te doen over dit verband.

3.7.1 Hart- en vaatziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 2 cohorten en 1 recent cohort
Heterogeniteit	Ja
Schatter effect	RR=0,93 (0,82-1,07) bij>15 t.o.v. <2,5 mcg/d en 0,80 (0,57-1,13) bij >10 t.o.v. 0 mcg/d
Onderzochte populatie	Noord-Amerika

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op hart- en vaatziekten.

Toelichting

Wang en collega's[181] beschrijven in hun systematische review onderzoek, de Iowa Women's Health Study[182] naar het verband tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op sterfte aan coronaire hartziekten. In aanvulling hierop hebben Sun en collega's[183] gegevens van de Nurses' Health Study en Health Professionals Study samengevat (tabel 72). In beide publicaties hing het gebruik van vitamine
D-supplementen samen met een niet-significant lager risico op hart- en vaatziekten.

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen.

Tabel 72 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op hart- en vaatziekten.

	Blootstelling	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Gepoolde analyse						
Nurses' Health Study en Health Professionals Follow-up Study 2003[183]	5-10 t.o.v. <2,5 mcg/d	22 en 20	173.229	9.886	0,94	0,79-1,11
	>15 t.o.v. <2,5 mcg/d				0,93	0,82-1,07
Cohortonderzoek						
Iowa Women's Health Study 1999[182]	>10 t.o.v. 0 mcg/d	8	34.486	387	0,80[b]	0,57-1,13

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Sterfte aan coronaire hartziekten.

3.7.2 Borstkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=0,76 (0,50-1,17) bij ≥10 t.o.v. 0 mcg/d en 0,89 (0,74-1,08) bij ≥20 t.o.v. 0 mcg/d
Onderzochte populatie	Noord-Amerika

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op borstkanker.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review[165] naar het verband tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op borstkanker. Misotti en collega's beschrijven drie Amerikaanse cohortonderzoeken die geen significante aanwijzingen voor een verband leveren (tabel 73).[184-186] De betrouwbaarheids-intervallen rond de schattingen zijn breed.

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen.

Tabel 73 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op borstkanker.

	Blootstelling	Menopausale status	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Cohortonderzoek							
NHANES I 1999[184]	Dagelijks t.o.v. geen gebruik	Pre- en postmeno-pausaal	11	5.009	190	0,89	0,60-1,32
Women's Health Study 2007[185]	≥10 t.o.v. 0 mcg/d	Premeno-pausaal	10	10.578	276	0,76	0,50-1,17
	≥10 t.o.v. 0 mcg/d	Postmeno-pausaal	10	20.909	743	0,87	0,68-1,12
Iowa Women's Health Study 2007[186]	≥20 t.o.v. 0 mcg/d	Postmeno-pausaal	18	34.321	2.440	0,89	0,74-1,08

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

3.7.3 Darmkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	4 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Ja
Schatter effect	Varieert van RR=0,58 (0,08-4,22) tot RR=1,36 (0,95-1,95) bij wel t.o.v. geen gebruik
Onderzochte populatie	Europa, Noord-Amerika

Conclusie: Het verband tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op darmkanker is niet eenduidig.

Toelichting

Het WCRF heeft in 2010 een update gepubliceerd over het verband tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op darmkanker.[47] Norat en collega's[47] beschrijven vier cohortonderzoeken (tabel 74), waarvan er drie[185,187,188] geen aanwijzingen voor een verband vinden en er één[189] een lager risico bij mannen vindt, maar niet bij vrouwen. De betrouwbaarheidsintervallen rond de risicoschattingen zijn breed.

De commissie concludeert dat het verband niet eenduidig is.

Tabel 74 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op darmkanker.

	Blootstelling	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Cohortonderzoek						
Nurses' Health Study 1996[187]	Wel t.o.v. geen gebruik	12	89.448	501	0,95	0,79-1,15
Social Insurance Institution's Mobile Clinic 2001[188]	Wel t.o.v. geen gebruik	24	9.959	72	0,58	0,08-4,22
Women's Health Study 2005[185]	>0-10 t.o.v. 0 mcg/d	10	38.876	223	1,36	0,95-1,95
Multiethnic Cohort Study 2007[189]	>10 t.o.v. 0 mcg/d	7	85.903 mannen	1.138	0,65	0,49-0,84
	>10 t.o.v. 0 mcg/d	7	105.108 vrouwen	972	0,97	0,75-1,26

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

3.7.4 Conclusie vitamine D-supplementen

Het verband tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op darmkanker is niet eenduidig.

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op hart- en vaatziekten en borstkanker.

3.8 Calciumsupplementen

De commissie is op de hoogte van systematische reviews naar het gebruik van calciumsupplementen in relatie tot het risico op coronaire hartziekten, beroerte, en darmkanker. Zij heeft geen systematische reviews of meta-analyses van cohortonderzoeken naar het risico op hartfalen, diabetes mellitus type 2, chronisch obstructief longlijden, darm- en longkanker, dementie en cognitieve achteruitgang, en depressie gevonden.

3.8.1 Hart- en vaatziekten: beschikbare gegevens

De commissie is op de hoogte van twee systematische reviews naar het verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op hart- en vaatziekten.[89,190]Deze publicaties beschrijven samen vijf cohortonderzoeken.[182,191-194] De commissie heeft twee recente cohortonderzoeken[195,196] gevonden, waarvan er één[196] een update vormt van een eerdere publicatie.[191] De commissie baseert zich op deze zes cohortonderzoeken, waarvan er vijf het verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op coronaire hartziekten en drie het verband met het risico op beroerte beschrijven.

3.8.2 Coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	5 cohorten
Heterogeniteit	Ja, onverklaard
Schatter effect	Varieert van RR=0,71 (0,61-0,83) bij >1.000 t.o.v. 0 mg/d tot RR=1,24 (1,02-1,52) bij wel t.o.v. geen gebruik
Onderzochte populatie	Noord-Amerika, Europa

Conclusie: Het verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig.

Toelichting

In een cohortonderzoek[196] hing het gebruik van calciumsupplementen samen met een lager risico op coronaire hartziekten, in drie cohortonderzoeken[182,193,194] waren er geen aanwijzingen voor een significant verband, terwijl in een vijfde cohortonderzoek [195] het gebruik van calciumsupplementen met een hoger risico samenhing (tabel 75).

De commissie concludeert dat het verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op coronaire hartziekten niet eenduidig is.

Tabel 75 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op coronaire hartziekten.

	Blootstelling	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Cohortonderzoek						
Iowa Women's Health Study 1999[182]	Hoog t.o.v. geen gebruik	8	34.486	387[b]	0,88	0,64-1,23
Health Professionals Follow-up Study 2003[194]	Q5 t.o.v. geen gebruik	12	39.800	1.458	0,87	0,64-1,19
Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study 2009[195]	Wel t.o.v. geen gebruik[c]	7	10.555	513	1,24	1,02-1,52
EPIC-Heidelberg 2012[193]	Wel t.o.v. geen gebruik[d]	11	23.980	354	1,20	0,93-1,54
Nurses' Health Study 2014[196]	101-500 mg/d t.o.v. 0 mg/d	24	74.425	2.709	0,86	0,78-0,95
	>1.000 mg/d t.o.v. 0 mg/d				0,71	0,61-0,83

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Sterfte aan coronaire hartziekten.
[c] Calcium al dan niet in combinatie met vitamine D.
[d] Calcium al dan niet in combinatie met andere micronutriënten.

3.8.3 Beroerte

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op beroerte.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	3 cohorten
Heterogeniteit	Ja
Schatter effect	Varieert van RR=0,88 (0,60-1,27) bij ≥400 t.o.v. 0 mg/d tot RR=1,03 (0,87-1,21) bij >1.000 t.o.v. 0 mg/d
Onderzochte populatie	Noord-Amerika, Europa

Conclusie: Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op beroerte.

Toelichting

De drie cohortonderzoeken vinden geen aanwijzingen voor een verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op beroerte (tabel 76). Het risico ligt in een van de onderzoeken in de buurt van 1 en in de andere onderzoeken rond de 0,9. [192,193,196]

De commissie concludeert dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over dit verband.

Tabel 76 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op beroerte.

	Blootstelling	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Cohortonderzoek						
Ascherio 1998[192]	≥400 mg/d t.o.v. 0 mg/d	8	43.738	328	0,88	0,60-1,27
EPIC-Heidelberg 2012[193]	Wel t.o.v. geen gebruik[b]	11	23.980	260	0,93	0,66-1,30
Nurses' Health Study 2014[196]	101-500 mg/d t.o.v. 0 mg/d	24	74.425	1.856	0,93	0,82-1,05
	>1.000 mg/d t.o.v. 0 mg/d				1,03	0,87-1,21

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Calcium al dan niet in combinatie met andere micronutriënten.

3.8.4 Darmkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op darmkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	2 meta-analyses van 5 en 6 cohorten
Heterogeniteit	Ja, in een meta-analyse
Schatter effect	RR=0,76 (0,65-0,89) bij wel/hoog t.o.v. laag/geen gebruik en RR=0,91 (0,86-0,98) per 300 mg extra
Onderzochte populatie	Europa, Noord-Amerika

Conclusie: Het gebruik van 300 mg/d calcium extra uit supplementen hangt samen met een ongeveer 10% lager risico op darmkanker.
Bewijskracht: groot.

Toelichting

Het WCRF heeft in 2010 een update gepubliceerd over het verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op darmkanker.[47] In de update worden tien cohortonderzoeken beschreven. De systematische review in deze update is op zes cohortonderzoeken (zeven cohorten of strata) van de tien cohortonderzoeken gebaseerd (tabel 77). In zes van de zeven cohorten is er een verband tussen het

gebruik van calciumsupplementen en een lager risico op darmkanker, dat in drie cohorten significant of bijna* significant is. Het zevende cohort rapporteert een niet-significant hoger risico.

De commissie is daarnaast op de hoogte van twee meta-analyses†. Huncharek en collega's[197] hebben voor een hoog-laag analyse vijf van de tien cohortonderzoeken uit de WCRF-update[47] gebruikt. Keum en collega's[198] hebben voor een dosis-respons analyse zes cohortonderzoeken uit de WCRF-update[47] gebruikt. De beide meta-analyses overlappen met betrekking tot twee cohortonderzoeken. Alle cohortonderzoeken in de meta-analyses zijn uitgevoerd in Noord-Amerika.

Beide meta-analyses vinden aanwijzingen voor een verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en een lager risico op darmkanker. Huncharek en collega's[197] vinden dat een hoog gebruik samenhangt met een ongeveer 25% lager risico. Keum en collega's[198] vinden dat het gebruik van 300 milligram per dag extra calcium uit supplementen samenhangt met een ongeveer 10% lager risico. In deze meta-analyse was sprake van aanzienlijke heterogeniteit, die op het oog vooral te maken lijkt te hebben met een onderzoek met een niet-significant hoger risico. Het één voor één weglaten van onderzoeken uit de meta-analyse had nauwelijks invloed op de risicoschatting. Verder was er sprake van een smal betrouwbaarheidsinterval.

De commissie concludeert dat het gebruik van 300 mg extra calcium per dag uit supplementen samenhangt met een ongeveer 10% lager risico op darmkanker. De bewijskracht voor deze bevinding is groot.

Tabel 77 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op darmkanker.

	N studies	Blootstelling	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Meta-analyse							
Huncharek 2009[197]	5	Wel/hoog t.o.v. geen/laag gebruik	5-10	n.g.[b]	3.625	0,76	0,65-0,89
Keum 2014[198]	6	300 mg/d extra	5-10	920.837	8.839	0,91[c]	0,86-0,98

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] N.g., niet gerappoteerd.
[c] De schatting ging gepaard met aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit.

3.8.5 Conclusie calciumsuplementen

Het gebruik van 300 mg/d extra calcium uit supplementen hangt samen met een ongeveer 10% lager risico op darmkanker. De bewijskracht voor deze bevinding is groot.

Het verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig.

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op beroerte.

* Bovengrens betrouwbaarheidsinterval tot 1,02.
† Beide meta-analyses zijn gefinancierd door de zuivelindustrie.

3.9 Multivitaminemineralen- (MVM-)supplementen

De commissie is op de hoogte van systematische reviews naar het gebruik van MVM-supplementen in relatie tot het risico op coronaire hartziekten en borst-, darm- en longkanker. Zij heeft geen systematische reviews of meta-analyses van cohortonderzoeken naar het risico op beroerte, hartfalen, diabetes mellitus type 2, chronisch obstructief longlijden, dementie en cognitieve achteruitgang, en depressie gevonden.

3.9.1 Coronaire hartziekten

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op coronaire hartziekten.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	4 cohortonderzoeken
Heterogeniteit	Ja
Schatter effect	Varieert van RR=0,73 (0,57-0,93) en RR=1,17 (0,90-1,53)
Onderzochte populatie	Europa, Noord-Amerika, Azië

Conclusie: Het verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op coronaire hartziekten is niet eenduidig.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een systematische review naar het effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten.[148*] Alexander en collega's beschrijven 12 cohortonderzoeken, waarvan de meeste in de Verenigde Staten zijn uitgevoerd. Het gebruik van MVM-supplementen is in veel onderzoeken globaal nagegaan, en slechts in enkele is ook type, frequentie en duur van suppletie beschreven. De auteurs concluderen dat het gebruik van MVM-supplementen geen rol lijkt te spelen bij het verhogen van het risico op hart- en vaatziekten en dat een aantal cohortonderzoeken aanwijzingen levert voor een invers verband.[148]

Vier[199-202] van de elf cohortonderzoeken rapporteren over het risico op coronaire hartziekten (tabel 78). Drie van de vier cohortonderzoeken leveren geen aanwijzingen voor een verband en één[201] vindt een ongeveer 25% lager risico.

De commissie concludeert dat het verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op coronaire hartziekten niet eenduidig is.

[*] Dit onderzoek is gefinancierd door de supplementenindustrie.

Tabel 78 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op coronaire hartziekten.

	Blootstelling	Follow up tijd (jaren)	N	N cases	RR	95% b.i.[a]
Cohortonderzoek						
Cancer Prevention Study-II 2000[202]	Gebruik t.o.v. geen gebruik	7	453.962 mannnen	n.g.[b]	0,99[c]	0,93-1,06
			609.061 vrouwen	n.g.[b]	0,97[c]	0,90-1,05
Physicians Health Study I 2002[200]	Gebruik t.o.v. geen gebruik	6	83.639	608	1,02	0,83-1,25
JACC 2007[199]	Gebruik t.o.v. geen gebruik	n.g.	44.647 mannnen	636	1,17[c]	0,90-1,53
			60.982 vrouwen	432	1,13	0,80-1,59
Swedish Mammography Cohort 2010[201]	Gebruik t.o.v. geen gebruik	10	31.671	932	0,73	0,57-0,93

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

[b] N.g., niet gerapporteerd. In de groep die een MVM-supplement gebruikte overleden er 1.154 mannen en 2.636 vrouwen.

[c] Sterfte.

3.9.2 Borstkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op borstkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 5 cohorten; vier aanvullende cohorten
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=0,99 (0,60-1,60)
Onderzochte populatie	Europa, Noord-Amerika

Conclusie: Een verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op borstkanker is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een recente systematische review[165] en een meta-analyse[203] naar het verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op borstkanker. Misotti en collega's[165] beschrijven in hun systematische review zeven cohortonderzoeken, waarvan er vier door Chan en collega's[203] zijn samengevat in combinatie met een ander cohortonderzoek. De resterende drie cohortonderzoeken worden samen met een recent cohortonderzoek apart beschreven (tabel 79).[166,204-206]

Chan en collega's vinden op basis van vijf cohortonderzoeken geen aanwijzingen voor een verband. Ook de vier andere cohortonderzoeken leveren geen aanwijzingen op voor een verband.[166,204-206]

De commissie concludeert dat een verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op borstkanker onwaarschijnlijk is.

Tabel 79 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op borstkanker.

	Blootstelling	Menopausale status	Follow up tijd (jaren)	N studies; N deelnemers	N cases	RR	95% b.i.[a]
Meta-analyse							
Chan 2011[203]	Gebruik t.o.v. geen gebruik	Pre- en postmenopausaal	3-10	5; 347.751	49.294	0,99	0,60-1,60
Cohortonderzoeken				N	N cases		
Nurses' Health Study 1999[166]	≥10 jaar t.o.v nooit	Pre- en postmenopausaal	14	77.925	2.523	0,96	0,85-1,09
Cancer Prevention Study II 2003[204]	Langdurig gebruik t.o.v. geen gebruik	Postmenopausaal	5	66.561	1.303	1,02	0,89-1,17
Multiethnic Cohort Study 2010[205]	Gebruik t.o.v. geen gebruik	Pre- en postmenopausaal	13	99.694	3.450	1,02	0,76-1,39
Genest patient-controle onderzoek			N patiénten	N controles			
Wu 1999[206]	Ooit gebruik MVM-supplement t.o.v. nooit	Pre- en postmenopausaal	1974 cohort: 19	133	133	1,25	0,67-2,36
			1989 cohort: 5	110	110	0,77	0,42-1,43

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.

3.9.3 Darmkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op darmkanker

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 meta-analyse van 11 cohortonderzoeken; 2 recente cohorten
Heterogeniteit	Nee
Schatter effect	RR=0,88 (0,81-0,96)
Onderzochte populatie	Europa, Noord-Amerika

Conclusie: Het gebruik van MVM-supplementen hangt samen met een lager risico op darmkanker.
Bewijskracht: gering.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een gepoolde analyse van individuele gegevens naar het verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op colonkanker (tabel 80). Park en collega's[207] vinden op basis van 11 cohortonderzoeken aanwijzingen voor een verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en een

ongeveer 10% lager risico op colonkanker. Er was sprake van weinig tot geen heterogeniteit.

De commissie heeft twee recente cohortonderzoeken gevonden, die samen ongeveer evenveel cases omvatten als de meta-analyse.[205,208] Neuhouser en collega's[208] vinden geen aanwijzingen voor een verband. Park en collega's[205] vinden eveneens geen aanwijzingen voor een significant verband met het risico op darmkanker, waarbij de richting van het verband verschilde tussen mannen en vrouwen. Omdat het betrouwbaarheidsinterval rond de risicoschattingen breed is, is de betekenis hiervan onduidelijk.

De commissie concludeert op basis van de gepoolde analyse dat er een verband bestaat tussen het gebruik van MVM-supplementen en een lager risico op colonkanker. Omdat twee grote recente cohortonderzoeken de bevindingen in de meta-analyse niet lijken te bevestigen beoordeelt de commissie de bewijskracht als gering.

Tabel 80 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op darmkanker.

	N	Blootstelling	Follow up tijd (jaren)	N deelnemers	N cases	RR	95% b.i.[a]
Meta-analyse							
Park 2010[207b]	11	Gebruik t.o.v. geen gebruik	7-15	556.510	4.032[c]	0,88	0,81-0,96
Cohortonderzoek				N	N cases		
Women's Health Initiative Cohorts 2009[208]		Gebruik t.o.v. geen gebruik	8	161.808	1.590	0,99	0,88-1,11
Multiethnic Cohort Study 2010[205]	1	Gebruik t.o.v. geen gebruik	13	82.405 mannen	1.494	1,08	0,66-1,75
				99.694 vrouwen	1.292	0,71	0,43-1,18

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Van individuele gegevens.
[c] Colonkanker.

3.9.4 Longkanker

Samenvatting bewijsvoering voor het verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op longkanker.

Aspect	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	1 gepoolde analyse van 7 cohortonderzoeken; 4 recente cohorten
Heterogeniteit	Ja, verklaard door geslacht
Schatter effect	Mannen: RR=0,97 (0,84-1,12); vrouwen: RR=1,17 (1,04-1,32); recentere cohorten RR varieert van 0,73 tot 1,08
Onderzochte populatie	Europa, Noord-Amerika

Conclusie: Een verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op longkanker is onwaarschijnlijk.

Toelichting

De commissie is op de hoogte van een gepoolde analyse van individuele gegevens (tabel 81).[209] Cho en collega's vinden op grond van zeven cohortonderzoeken geen aanwijzingen voor een verband. Er was sprake van heterogeniteit die werd verklaard door verschillen tussen mannen en vrouwen: bij mannen waren er geen aanwijzingen voor een verband, terwijl het gebruik van MVM-supplementen bij vrouwen samenhing met een ongeveer 15% hoger risico.

Recente cohortonderzoeken leveren geen significante aanwijzingen voor een verband bij mannen of vrouwen. De relatieve risico's variëren van 0,73 tot 1,08.[199,205,208,210] Het betrouwbaarheidsinterval rond de risicoschattingen is breed, wat de interpretatie van deze bevindingen bemoeilijkt.

De commissie concludeert op basis van de gepoolde analyse en de recente cohortonderzoeken dat het verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op longkanker onwaarschijnlijk is.

Tabel 81 Cohortonderzoek naar de relatie tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op longkanker.

	N	Blootstelling	Follow up tijd (jaren)	N deelnemers	N cases	RR	95% b.i.[a]
Gepoolde analyse[b]							
Cho 2006[209]	7	Gebruik t.o.v. geen gebruik	6-16	373.444	3.057		
				Mannen		0,97	0,84-1,12
				Vrouwen		1,17	1,04-1,32
Cohortonderzoek				N	N cases		
JACC 2007[199]	1	Gebruik t.o.v. geen gebruik	n.g.	44.647 mannen	869	0,97	0,77-1,23
				60.982 vrouwen	254	1,05	0,67-1,63
VITAL 2008[210]	1	>5,6 tabletten/week gedurende 10 jaar t.o.v. geen	4	77.126	521	0,98	0,78-1,22
Women's Health Initiative Cohorts 2009[208]	1	Gebruik t.o.v. geen gebruik	8	161.808	1.340	1,00	0,88-1,13
Multiethnic Cohort Study 2010[205]	1	Gebruik t.o.v. geen gebruik	13	82.405 mannen	1.635	1,08	0,78-1,68
				99.694 vrouwen	1.229	0,73	0,37-1,45

[a] B.i., betrouwbaarheidsinterval.
[b] Van individuele gegevens.

3.9.5 Conclusie MVM-supplementen

Het gebruik van MVM-supplementen hangt samen met een lager risico op darmkanker. De bewijskracht hiervoor is gering.

Een verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op borst- en longkanker is onwaarschijnlijk.

3.10 Conclusies per paragraaf

Het gebruik van 300 mg/d extra calcium uit supplementen hangt samen met een ongeveer 10% lager risico op darmkanker. De bewijskracht voor deze bevinding is groot.

Het gebruik van vitamine C-supplementen hangt samen met een lager risico op coronaire hartziekten in Noord-Amerikaans cohortonderzoek. Het gebruik van MVM-supplementen hangt samen met een lager risico op darmkanker. De bewijskracht voor beide bevindingen is gering.

Een verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op borstkanker is onwaarschijnlijk. Dit geldt eveneens voor een verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op borst- en longkanker.

De volgende verbanden zijn niet eenduidig:

- Het verband tussen het gebruik van vitamine C-supplementen en het risico op borstkanker.
- Het verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op coronaire hartziekten.
- Het verband tussen het gebruik van foliumzuursupplementen en het risico op borstkanker.
- Het verband tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op darmkanker.
- Het verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op coronaire hartziekten.

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen de volgende verbanden:

- Het verband tussen het gebruik van vitamine A- supplementen en het risico op borstkanker.
- Het verband tussen het gebruik van beta-caroteensupplementen en het risico op borstkanker.
- Het verband tussen het gebruik van vitamine D-supplementen en het risico op hart- en vaatziekten en borstkanker.
- Het verband tussen het gebruik van calciumsupplementen en het risico op beroerte.

4 Conclusies

Bij de afleiding van de Richtlijnen goede voeding stelt de commissie effecten en verbanden met een grote bewijskracht centraal. De effecten uit interventieonderzoek en verbanden uit cohortonderzoek met een grote bewijskracht zijn weergegeven in tabel 82 op de volgende pagina.

Er zijn ook allerlei effecten/verbanden aangemerkt als onwaarschijnlijk. Omdat mensen supplementen juist voor hun gezondheid gebruiken, vindt de commissie het van belang dat hier in het einddocument aandacht aan wordt besteed. Daarom staan deze hier samengevat:

- Een effect van het gebruik van beta-caroteensupplementen op het risico op hart- en vaatziekten, borstkanker en darmkanker.
- Een effect van het gebruik van vitamine E-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten, darmkanker en longkanker.
- Een effect van het gebruik van foliumzuursupplementen al dan niet in combinatie met vitamine B12 en/of vitamine B6 op het risico op coronaire hartziekten en beroerte bij personen met hart- en vaatziekten of ernstige nierziekte.
- Een effect van het gebruik van foliumzuur, vitamine B6 en/of vitamine B12 supplementen op het risico op cognitieve achteruitgang op de korte termijn bij 50+’ers al dan niet met cognitieve achteruitgang.
- Een effect van het gebruik van vitamine D-supplementen op de systolische bloeddruk en het lichaamsgewicht en op het risico op coronaire hartziekten en - bij ouderen, en met name postmenopausale vrouwen - totale fracturen.
- Een effect van het gebruik van calciumsupplementen op LDL-cholesterol en, specifiek bij zowel kinderen als volwassenen, op lichaamsgewicht.
- Een effect van het gebruik van MVM-supplementen op het risico op hart- en vaatziekten.

De volgende verbanden zijn op basis van cohortonderzoek onwaarschijnlijk:

- Een verband tussen het gebruik van vitamine E-supplementen en het risico op borstkanker.
- Een verband tussen het gebruik van MVM-supplementen en het risico op borst- en longkanker.

Tabel 82 Overzicht conclusies over voedingssupplementen op basis van interventieonderzoek met grote bewijskracht voor een effect of verband.

Eindpunt	Beta-caroteen (al dan niet in combinatie met vitamine A)	Vitamine C	Vitamine E	Calcium	Vitamine D met calcium
Systolische bloeddruk		500 (60-4.000) mg/d verlaagt met 2,6 mmHg		1,2 (0,4 tot 2) g/d verlaagt met ongeveer 2 mmHg	
Coronaire hartziekten				1,2 (0,6-2) g/d verhoogt risico met ongeveer 30%.	
Herseninfarct			200 (50-540) mg/d verlaagt risico met ongeveer 10%.		
Hersenbloeding			200 (50-400) mg/d verhoogt risico met ongeveer 20%		
Longkanker	20 tot 30 mg/d verhoogt risico met ongeveer 20% in rokers en asbestwerkers				
Darmkanker				300 mg/d extra hangt samen met een ongeveer 10% lager risico.	
Totale fracturen					10 tot 20 mcg/d D en 1 (0,5 tot 1,2) g/d calcium verlaagt risico met ongeveer 10% bij ouderen en met name postmenopausale vrouwen.

Eindpunt	Beta-caroteen (al dan niet in combinatie met vitamine A)	Vitamine C	Vitamine E	Calcium	Vitamine D met calcium
Heupfracturen					10 tot 20 mcg/d D en 1 (0,5 tot 1,2) g/d calcium verlaagt risico met 15% bij ouderen en met name postmenopausale vrouwen.

Literatuur

1 Huang HY, Caballero B, Chang S, Alberg A, Semba R, Schneyer C e.a. Multivitamin/mineral supplements and prevention of chronic disease. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2006;(139): 1-117.

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

3 Rossum CTM van, Fransen HP, Verkaik-Kloosterman J, Buurma-Rethans EJM, Ocké MC. Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010. Diet of children and adults aged 7 to 69 years. Bilthoven: RIVM; 2011: Rapportnummer: 350050006/2011 geraadpleegd: 17-10-2012.

4 Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock EP. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2013; 159(12): 824-834.

5 Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. BMJ 2014; 348: g2035.

6 Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2(4): 307-320.

7 Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J e.a. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2009;(183): 1-420.

8 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A e.a. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 334(18): 1150-1155.

9 Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. Lancet 2003; 361(9374): 2017-2023.

10 Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK e.a. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2013; 346: f10.

11 Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, Miller ER, III. Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2012; 95(5): 1079-1088.

12 Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. J Natl Cancer Inst 1999; 91(24): 2102-2106.

13 Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M e.a. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst 2009; 101(1): 14-23.

14 Jeon YJ, Myung SK, Lee EH, Kim Y, Chang YJ, Ju W e.a. Effects of beta-carotene supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Cancer 2011; 63(8): 1196-1207.

15 Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. Cochrane Database Syst Rev 2008;(3): CD004183.

16 Pais R, Dumitrascu DL. Do antioxidants prevent colorectal cancer? A meta-analysis. Rom J Intern Med 2013; 51(3-4): 152-163.

17 Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P e.a. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Int J Cancer 2010; 127(1): 172-184.

18 Cortes-Jofre M, Rueda JR, Corsini-Munoz G, Fonseca-Cortes C, Caraballoso M, Bonfill C, X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10: CD002141.

19 Tanvetyanon T, Bepler G. Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: a meta-analysis and evaluation of national brands. Cancer 2008; 113(1): 150-157.

20 Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, Tao XG, Chen L, Lam TK e.a. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. Am J Clin Nutr 2008; 88(2): 372-383.

21 World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington D.C.: AICR; 2007.

22 The Alpha-Tocopherol BCCPSG. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 1994; 330(15): 1029-1035.

23 Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR e.a. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 334(18): 1145-1149.

24 Greenberg ER, Baron JA, Karagas MR, Stukel TA, Nierenberg DW, Stevens MM e.a. Mortality associated with low plasma concentration of beta carotene and the effect of oral supplementation. JAMA 1996; 275(9): 699-703.

25 Kataja-Tuomola M, Sundell JR, Mannisto S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D e.a. Effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on the incidence of type 2 diabetes. Diabetologia 2008; 51(1): 47-53.

26 Liu S, Ajani U, Chae C, Hennekens C, Buring JE, Manson JE. Long-term beta-carotene supplementation and risk of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 282(11): 1073-1075.

27 Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J e.a. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA 2008; 300(18): 2123-2133.

28 Papaioannou D, Cooper KL, Carroll C, Hind D, Squires H, Tappenden P e.a. Antioxidants in the chemoprevention of colorectal cancer and colorectal adenomas in the general population: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis 2011; 13(10): 1085-1099.

29 Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J e.a. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA 2009; 301(1): 52-62.

30 Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. Arch Intern Med 2004; 164(14): 1552-1556.

31 Shekelle PG, Morton SC, Jungvig LK, Udani J, Spar M, Tu W e.a. Effect of supplemental vitamin E for the prevention and treatment of cardiovascular disease. J Gen Intern Med 2004; 19(4): 380-389.

32 Pham DQ, Plakogiannis R. Vitamin E supplementation in cardiovascular disease and cancer prevention: Part 1. Ann Pharmacother 2005; 39(11): 1870-1878.

33 Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2010; 341: c5702.

34 Chae CU, Albert CM, Moorthy MV, Lee IM, Buring JE. Vitamin E supplementation and the risk of heart failure in women. Circ Heart Fail 2012; 5(2): 176-182.

35 Alkhenizan A, Hafez K. The role of vitamin E in the prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Saudi Med 2007; 27(6): 409-414.

36 Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M e.a. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. J Natl Cancer Inst 1996; 88(21): 1560-1570.

37 Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG e.a. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 2009; 301(1): 39-51.

38 Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE e.a. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294(1): 56-65.

39 Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M e.a. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. JAMA 2014; 311(1): 33-44.

40 Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S e.a. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med 2005; 352(23): 2379-2388.

41 Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M e.a. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl J Med 1997; 336(17): 1216-1222.

42 Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013; 1: CD009671.

43 Hawkes WC, Laslett LJ. Selenium supplementation does not improve vascular responsiveness in healthy North American men. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 296(2): H256-H262.

44 Korpela H, Kumpulainen J, Jussila E, Kemila S, Kaariainen M, Kaariainen T e.a. Effect of selenium supplementation after acute myocardial infarction. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1989; 65(2): 249-252.

45 Stranges S, Marshall JR, Trevisan M, Natarajan R, Donahue RP, Combs GF e.a. Effects of selenium supplementation on cardiovascular disease incidence and mortality: secondary analyses in a randomized clinical trial. Am J Epidemiol 2006; 163(8): 694-699.

46 Algotar AM, Stratton MS, Stratton SP, Hsu CH, Ahmann FR. No effect of selenium supplementation on serum glucose levels in men with prostate cancer. Am J Med 2010; 123(8): 765-768.

47 Norat T e.a. WCRF/AIRC Systematic literature review continuous update project report. The associations between food, nutrition, physical activity and risk of colorectal cancer. http://www.dietandcancerreport.org/ geraadpleegd: 30-8-2012.

48 Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeegers MP, Horneber M. Selenium for preventing cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011;(5): CD005195.

49 Vinceti M, Dennert G, Crespi CM, Zwahlen M, Brinkman M, Zeegers MP e.a. Selenium for preventing cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014; 3: CD005195.

50 Lee EH, Myung SK, Jeon YJ, Kim Y, Chang YJ, Ju W e.a. Effects of selenium supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Cancer 2011; 63(8): 1185-1195.

51 Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF, Jr., Slate EH, Fischbach LA e.a. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(7): 630-639.

52 Fritz H, Kennedy D, Fergusson D, Fernandes R, Cooley K, Seely A e.a. Selenium and lung cancer: a systematic review and meta analysis. PLoS One 2011; 6(11): e26259.

53 Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Karakitsiou DE, Simancas-Racines D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev 2013; 1: CD006612.

54 Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE e.a. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. Arch Intern Med 2010; 170(18): 1622-1631.

55 Ebbing M, Bonaa KH, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, Rasmussen K e.a. Combined analyses and extended follow-up of two randomized controlled homocysteine-lowering B-vitamin trials. J Intern Med 2010; 268(4): 367-382.

56 Yang HT, Lee M, Hong KS, Ovbiagele B, Saver JL. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Intern Med 2012; 23(8): 745-754.

57 Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4): CD006612.

58 Miller ER III, Juraschek S, Pastor-Barriuso R, Bazzano LA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis of folic acid supplementation trials on risk of cardiovascular disease and risk interaction with baseline homocysteine levels. Am J Cardiol 2010; 106(4): 517-527.

59 Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006; 296(22): 2720-2726.

60 Mei W, Rong Y, Jinming L, Yongjun L, Hui Z. Effect of homocysteine interventions on the risk of cardiocerebrovascular events: a meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Clin Pract 2010; 64(2): 208-215.

61 Zhou YH, Tang JY, Wu MJ, Lu J, Wei X, Qin YY e.a. Effect of folic acid supplementation on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2011; 6(9): e25142.

62 Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y e.a. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. Lancet 2007; 369(9576): 1876-1882.

63 Lee M, Hong KS, Chang SC, Saver JL. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention: a meta-analysis. Stroke 2010; 41(6): 1205-1212.

64 Huo Y, Qin X, Wang J, Sun N, Zeng Q, Xu X e.a. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. Int J Clin Pract 2012; 66(6): 544-551.

65 Qin X, Huo Y, Xie D, Hou F, Xu X, Wang X. Homocysteine-lowering therapy with folic acid is effective in cardiovascular disease prevention in patients with kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr 2013; 32(5): 722-727.

66 Huang T, Chen Y, Yang B, Yang J, Wahlqvist ML, Li D. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. Clin Nutr 2012; 31(4): 448-454.

67 Ji Y, Tan S, Xu Y, Chandra A, Shi C, Song B e.a. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis. Neurology 2013; 81(15): 1298-1307.

68 Wien TN, Pike E, Wisloff T, Staff A, Smeland S, Klemp M. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2012; 2(1): e000653.

69 Qin X, Cui Y, Shen L, Sun N, Zhang Y, Li J e.a. Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cancer 2013; 133(5): 1033-1041.

70 Vollset SE, Clarke R, Lewington S, Ebbing M, Halsey J, Lonn E e.a. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. Lancet 2013; 381(9871): 1029-1036.

71 Mackerras D, Tan J, Larter C. Folic acid, selected cancers and all-cause mortality: a meta-analysis. Int Food Risk Anal J 2014; 4(AOP).

72 Zhu S, Mason J, Shi Y, Hu Y, Li R, Wahg M e.a. The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers. Chin Med J (Engl) 2003; 116(1): 15-19.

73 Balk EM, Raman G, Tatsioni A, Chung M, Lau J, Rosenberg IH. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. Arch Intern Med 2007; 167(1): 21-30.

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

75 Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4): CD004393.

76 Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3): CD004326.

77 Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4): CD004514.

78 Vogel T, Dahli-Youcef N, Kaltenbach G, Andres E. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature. Int J Clin Pract 2009; 63(7): 1061-1067.

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

80 Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen SJ e.a. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. Am J Clin Nutr 2014; 10(2): 657-666.

81 Jia X, McNeill G, Avenell A. Does taking vitamin, mineral and fatty acid supplements prevent cognitive decline? A systematic review of randomized controlled trials. J Hum Nutr Diet 2008; 21(4): 317-336.

82 Ford AH, Almeida OP. Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Alzheimers Dis 2012; 29(1): 133-149.

83 Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive decline: meta-analysis of randomized trials. Am J Med 2010; 123(6): 522-527.

84 Bryan J, Calvaresi E, Hughes D. Short-term folate, vitamin B-12 or vitamin B-6 supplementation slightly affects memory performance but not mood in women of various ages. J Nutr 2002; 132(6): 1345-1356.

85 Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am J Clin Nutr 2007; 85(6): 1586-1591.

86 Margolis KL, Ray RM, Van HL, Manson JE, Allison MA, Black HR e.a. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. Hypertension 2008; 52(5): 847-855.

87 Schnatz PF, Jiang X, Vila-Wright S, Aragaki AK, Nudy M, O'Sullivan DM e.a. Calcium/vitamin D supplementation, serum 25-hydroxyvitamin D concentrations, and cholesterol profiles in the Women's Health Initiative calcium/vitamin D randomized trial. Menopause 2014; 21(8): 823-833.

88 Caan B, Neuhouser M, Aragaki A, Lewis CB, Jackson R, LeBoff MS e.a. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain. Arch Intern Med 2007; 167(9): 893-902.

89 Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. Ann Intern Med 2010; 152(5): 315-323.

90 Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ 2011; 342: d2040.

91 Mao PJ, Zhang C, Tang L, Xian YQ, Li YS, Wang WD e.a. Effect of calcium or vitamin D supplementation on vascular outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol 2013; 169(2): 106-111.

92 de Boer I, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B e.a. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. Diabetes Care 2008; 31(4): 701-707.

93 Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T e.a. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100(22): 1581-1591.

94 Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. Am J Clin Nutr 2011; 94(4): 1144-1149.

95 Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ e.a. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 2006; 354(7): 684-696.

96 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA e.a. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med 2012; 367(1): 40-49.

97 Gezondheidsraad. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad; 2012: publicatienr. 2012/15.

98 Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008:publicatienr. 2008/15.

99 Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? Eur J Epidemiol 2014; 29(1): 1-14.

100 Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2009; 27(10): 1948-1954.

101 Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K e.a. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. Ann Intern Med 2010; 152(5): 307-314.

102 Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. South Med J 2010; 103(8): 729-737.

103 Pan WH, Wang CY, Li LA, Kao LS, Yeh SH. No significant effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure and calcium metabolism in elderly Chinese. Chin J Physiol 1993; 36(2): 85-94.

104 Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. Prog Lipid Res 2011; 50(4): 303-312.

105 Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lipids Health Dis 2012; 11: 42.

106 Elamin MB, bu Elnour NO, Elamin KB, Fatourechi MM, Alkatib AA, Almandoz JP e.a. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7): 1931-1942.

107 Challoumas D. Vitamin D supplementation and lipid profile: What does the best available evidence show? Atherosclerosis 2014; 235(1): 130-139.

108 Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J. Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev 2014; 15(6): 528-537.

109 Heikkinen AM, Tuppurainen MT, Niskanen L, Komulainen M, Penttila I, Saarikoski S. Long-term vitamin D3 supplementation may have adverse effects on serum lipids during postmenopausal hormone replacement therapy. Eur J Endocrinol 1997; 137(5): 495-502.

110 Scientific Committee on Food.Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: European Food Safety Authority; 2006.

111 George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med 2012; 29(8): e142-e150.

112 Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, McPherson GC, McDonald AM, Pant PR e.a. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(2): 614-622.

113 Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). Age Ageing 2009; 38(5): 606-609.

114 Sperati F, Vici P, Maugeri-Sacca M, Stranges S, Santesso N, Mariani L e.a. Vitamin D supplementation and breast cancer prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS One 2013; 8(7): e69269.

115 Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ 2003; 326(7387): 469.

116 Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, Falzon L, Homma K, Ezeokoli N e.a. Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Psychosom Med 2014; 76(3): 190-196.

117 Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, Falavigna M, Zhang S, Adachi JD e.a. Efficacy of vitamin d supplementation in depression in adults: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(3): 757-767.

118 Spedding S. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. Nutrients 2014; 6(4): 1501-1518.

119 Trumbo PR, Ellwood KC. Supplemental calcium and risk reduction of hypertension, pregnancy-induced hypertension, and preeclampsia: an evidence-based review by the US Food and Drug Administration. Nutr Rev 2007; 65(2): 78-87.

120 Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. Am J Hypertens 1999; 12(1 Pt 1): 84-92.

121 Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH, Lang JD, Cook DJ, Hatala R e.a. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1996; 275(13): 1016-1022.

122 Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Pryer J, Elliott P. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Intern Med 1996; 124(9): 825-831.

123 Mierlo LA van, Arends LR, Streppel MT, Zeegers MP, Kok FJ, Grobbee DE e.a. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hum Hypertens 2006; 20(8): 571-580.

124 Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, Campbell F, Beyer FR, Ford GA e.a. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2): CD004639.

125 Reid IR, Horne A, Mason B, Ames R, Bava U, Gamble GD. Effects of calcium supplementation on body weight and blood pressure in normal older women: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(7): 3824-3829.

126 Reid IR, Ames R, Mason B, Bolland MJ, Bacon CJ, Reid HE e.a. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2010; 91(1): 131-139.

127 Chai W, Cooney RV, Franke AA, Bostick RM. Effects of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure and serum lipids and carotenoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Ann Epidemiol 2013; 23(9): 564-570.

128 Li S, Na L, Li Y, Gong L, Yuan F, Niu Y e.a. Long-term calcium supplementation may have adverse effects on serum cholesterol and carotid intima-media thickness in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr 2013; 98(5): 1353-1359.

129 Bostick RM, Fosdick L, Grandits GA, Grambsch P, Gross M, Louis TA. Effect of calcium supplementation on serum cholesterol and blood pressure. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Arch Fam Med 2000; 9(1): 31-38.

130 Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Clearwater J, Bava U e.a. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. Am J Med 2002; 112(5): 343-347.

131 Ditscheid B, Keller S, Jahreis G. Cholesterol metabolism is affected by calcium phosphate supplementation in humans. J Nutr 2005; 135(7): 1678-1682.

132 Karandish M, Shockravi S, Jalali MT, Haghighizadeh MH. Effect of calcium supplementation on lipid profile in overweight or obese Iranian women: a double-blind randomized clinical trial. Eur J Clin Nutr 2009; 63(2): 268-272.

133 Bell L, Halstenson CE, Halstenson CJ, Macres M, Keane WF. Cholesterol-lowering effects of calcium carbonate in patients with mild to moderate hypercholesterolemia. Arch Intern Med 1992; 152(12): 2441-2444.

134 Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Calcium supplements in healthy children do not affect weight gain, height, or body composition. Obesity (Silver Spring) 2007; 15(7): 1789-1798.

135 Lanou AJ, Barnard ND. Dairy and weight loss hypothesis: an evaluation of the clinical trials. Nutr Rev 2008; 66(5): 272-279.

136 Weaver CM, Campbell WW, Teegarden D, Craig BA, Martin BR, Singh R e.a. Calcium, dairy products, and energy balance in overweight adolescents: a controlled trial. Am J Clin Nutr 2011; 94(5): 1163-1170.

137 Onakpoya IJ, Perry R, Zhang J, Ernst E. Efficacy of calcium supplementation for management of overweight and obesity: systematic review of randomized clinical trials. Nutr Rev 2011; 69(6): 335-343.

138 Trowman R, Dumville JC, Hahn S, Torgerson DJ. A systematic review of the effects of calcium supplementation on body weight. Br J Nutr 2006; 95(6): 1033-1038.

139 Palacios C, Bertran JJ, Rios RE, Soltero S. No effects of low and high consumption of dairy products and calcium supplements on body composition and serum lipids in Puerto Rican obese adults. Nutrition 2011; 27(5): 520-525.

140 Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD e.a. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ 2010; 341: c3691.

141 Bristow SM, Bolland MJ, MacLennan GS, Avenell A, Grey A, Gamble GD e.a. Calcium supplements and cancer risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr 2013; 110(8): 1384-1393.

142 Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1): CD003548.

143 Carroll C, Cooper K, Papaioannou D, Hind D, Pilgrim H, Tappenden P. Supplemental calcium in the chemoprevention of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther 2010; 32(5): 789-803.

144 Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370(9588): 657-666.

145 Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. Osteoporos Int 2008; 19(8): 1119-1123.

146 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D e.a. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2007; 86(6): 1780-1790.

147 Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. Eur J Clin Nutr 2012; 66(4): 411-418.

148 Alexander DD, Weed DL, Chang ET, Miller PE, Mohamed MA, Elkayam L. A systematic review of multivitamin-multimineral use and cardiovascular disease and cancer incidence and total mortality. J Am Coll Nutr 2013; 32(5): 339-354.

149 Macpherson H, Pipingas A, Pase MP. Multivitamin-multimineral supplementation and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2013; 97(2): 437-444.

150 Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D e.a. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. Arch Intern Med 2004; 164(21): 2335-2342.

151 Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, Schvartz M e.a. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA 2012; 308(17): 1751-1760.

152 Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2013; 8(2): e56803.

153 Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. J Intern Med 2007; 261: 272-284.

154 Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS e.a. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001; 345(22): 1583-1592.

155 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360(9326): 23-33.

156 Lamas G, Bolneau R, Goertz C, Mark DB, Rosenberg Y, Stylanou M e.a. Oral High-Dose Multivitamins and Minerals After Myocardial Infarction. A randomized trial. Ann Intern Med 2013; 159: 797-804.

157 Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J e.a. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA 2012; 308(18): 1871-1880.

158 MRC/BHF Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360(9326): 7-22.

159 Grima NA, Pase MP, Macpherson H, Pipingas A. The effects of multivitamins on cognitive performance: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis 2012; 29(3): 561-569.

160 Grodstein F, O'Brien J, Kang JH, Dushkes R, Cook NR, Okereke O e.a. Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men: a randomized trial. Ann Intern Med 2013; 159(12): 806-814.

161 Long SJ, Benton D. Effects of vitamin and mineral supplementation on stress, mild psychiatric symptoms, and mood in nonclinical samples: a meta-analysis. Psychosom Med 2013; 75(2): 144-153.

162 Patterson RE, Kristal AR, Levy L, McLerran D, White E. Validity of methods used to assess vitamin and mineral supplement use. Am J Epidemiol 1998; 148(7): 643-649.

163 Yetley EA. Multivitamin and multimineral dietary supplements: definitions, characterization, bioavailability, and drug interactions. Am J Clin Nutr 2007; 85(1): 269S-276S.

164 Prentice RL. Clinical trials and observational studies to assess the chronic disease benefits and risks of multivitamin-multimineral supplements. Am J Clin Nutr 2007; 85(1): 308S-313S.

165 Misotti AM, Gnagnarella P. Vitamin supplement consumption and breast cancer risk: a review. Ecancermedicalscience 2013; 7: 365.

166 Zhang S, Hunter DJ, Forman MR, Rosner BA, Speizer FE, Colditz GA e.a. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91(6): 547-556.

167 Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. Br J Cancer 1992; 66(4): 673-679.

168 Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, Zheng W, Folsom AR. Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer. The Iowa Women's Health Study. Am J Epidemiol 1996; 144(2): 165-174.

169 Rohan TE, Howe GR, Friedenreich CM, Jain M, Miller AB. Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study. Cancer Causes Control 1993; 4(1): 29-37.

170 Aune D, Chan DS, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC e.a. Dietary compared with blood concentrations of carotenoids and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr 2012; 96(2): 356-373.

171 Cui Y, Shikany JM, Liu S, Shagufta Y, Rohan TE. Selected antioxidants and risk of hormone receptor-defined invasive breast cancers among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. Am J Clin Nutr 2008; 87(4): 1009-1018.

172 Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Overvad K, Tjonneland A. Micronutrient intake and breast cancer characteristics among postmenopausal women. Eur J Cancer Prev 2010; 19(5): 360-365.

173 Knekt P, Ritz J, Pereira MA, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE e.a. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. Am J Clin Nutr 2004; 80(6): 1508-1520.

174 Ye Z, Song H. Antioxidant vitamins intake and the risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008; 15(1): 26-34.

175 Verhoeven DT, Assen N, Goldbohm RA, Dorant E, van ’t Veer P, Sturmans F e.a. Vitamins C and E, retinol, beta-carotene and dietary fibre in relation to breast cancer risk: a prospective cohort study. Br J Cancer 1997; 75(1): 149-155.

176 Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Nissen SB, Overvad K e.a. Folate intake, alcohol and risk of breast cancer among postmenopausal women in Denmark. Eur J Clin Nutr 2006; 60(2): 280-286.

177 Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, Johnson KA, Johnson C, Buys SS e.a. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. Am J Clin Nutr 2006; 83(4): 895-904.

178 Norat T, Chan DS, Lau R, Vieira R, Thompson R. WCRF/AIRC Systematic literature review continuous update project report. The associations between food, nutrition, physical activity and risk of breast cancer. http://www.dietandcancerreport.org/ geraadpleegd: 30-8-2012.

179 Maruti SS, Ulrich CM, White E. Folate and one-carbon metabolism nutrients from supplements and diet in relation to breast cancer risk. Am J Clin Nutr 2009; 89(2): 624-633.

180 Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, van Dam RM, Willett WC, Manson JE e.a. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2006; 29(3): 650-656.

181 Wang ZM, Zhou B, Nie ZL, Gao W, Wang YS, Zhao H e.a. Folate and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012; 22(10): 890-899.

182 Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. Am J Epidemiol 1999; 149(2): 151-161.

183 Sun Q, Shi L, Rimm EB, Giovannucci EL, Hu FB, Manson JE e.a. Vitamin D intake and risk of cardiovascular disease in US men and women. Am J Clin Nutr 2011; 94(2): 534-542.

184 John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8(5): 399-406.

185 Lin J, Zhang SM, Cook NR, Manson JE, Lee IM, Buring JE. Intakes of calcium and vitamin D and risk of colorectal cancer in women. Am J Epidemiol 2005; 161(8): 755-764.

186 Robien K, Cutler GJ, Lazovich D. Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. Cancer Causes Control 2007; 18(7): 775-782.

187 Martinez ME, Giovannucci EL, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Speizer FE e.a. Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. J Natl Cancer Inst 1996; 88(19): 1375-1382.

188 Jarvinen R, Knekt P, Hakulinen T, Aromaa A. Prospective study on milk products, calcium and cancers of the colon and rectum. Eur J Clin Nutr 2001; 55(11): 1000-1007.

189 Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Nomura AM, Henderson BE, Kolonel LN. Calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: the Multiethnic Cohort Study. Am J Epidemiol 2007; 165(7): 784-793.

190 Downing L, Islam MA. Influence of calcium supplements on the occurrence of cardiovascular events. Am J Health Syst Pharm 2013; 70(13): 1132-1139.

191 Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode K, Hennekens CH, Colditz GA e.a. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. Stroke 1999; 30(9): 1772-1779.

192 Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ e.a. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. Circulation 1998; 98(12): 1198-1204.

193 Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). Heart 2012; 98(12): 920-925.

194 Al-Delaimy WK, Rimm E, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. A prospective study of calcium intake from diet and supplements and risk of ischemic heart disease among men. Am J Clin Nutr 2003; 77(4): 814-818.

195 Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, Sandini L, Kroger H, Alhava E e.a. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. Maturitas 2009; 63(1): 73-78.

196 Paik JM, Curhan GC, Sun Q, Rexrode KM, Manson JE, Rimm EB e.a. Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women. Osteoporos Int 2014: 25(8): 2047-2056.

197 Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. Nutr Cancer 2009; 61(1): 47-69.

198 Keum N, Aune D, Greenwood DC, Ju W, Giovannucci EL. Calcium intake and colorectal cancer risk: Dose-response meta-analysis of prospective observational studies. Int J Cancer 2014; 135(8): 1940-1948.

199 Iso H, Kubota Y. Nutrition and disease in the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer (JACC). Asian Pac J Cancer Prev 2007; 8 Suppl: 35-80.

200 Muntwyler J, Hennekens CH, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM. Vitamin supplement use in a low-risk population of US male physicians and subsequent cardiovascular mortality. Arch Intern Med 2002; 162(13): 1472-1476.

201 Rautiainen S, Akesson A, Levitan EB, Morgenstern R, Mittleman MA, Wolk A. Multivitamin use and the risk of myocardial infarction: a population-based cohort of Swedish women. Am J Clin Nutr 2010; 92(5): 1251-1256.

202 Watkins ML, Erickson JD, Thun MJ, Mulinare J, Heath CW, Jr. Multivitamin use and mortality in a large prospective study. Am J Epidemiol 2000; 152(2): 149-162.

203 Chan AL, Leung HW, Wang SF. Multivitamin supplement use and risk of breast cancer: a meta-analysis. Ann Pharmacother 2011; 45(4): 476-484.

204 Feigelson HS, Jonas CR, Robertson AS, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. Alcohol, folate, methionine, and risk of incident breast cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12(2): 161-164.

205 Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Multivitamin use and the risk of mortality and cancer incidence: the multiethnic cohort study. Am J Epidemiol 2011; 173(8): 906-914.

206 Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B12, and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8(3): 209-217.

207 Park Y, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bergkvist L, Buring JE e.a. Intakes of vitamins A, C, and E and use of multiple vitamin supplements and risk of colon cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. Cancer Causes Control 2010; 21(11): 1745-1757.

208 Neuhouser ML, Wassertheil-Smoller S, Thomson C, Aragaki A, Anderson GL, Manson JE e.a. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts. Arch Intern Med 2009; 169(3): 294-304.

209 Cho E, Hunter DJ, Spiegelman D, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA e.a. Intakes of vitamins A, C and E and folate and multivitamins and lung cancer: a pooled analysis of 8 prospective studies. Int J Cancer 2006; 118(4): 970-978.

210 Slatore CG, Littman AJ, Au DH, Satia JA, White E. Long-term use of supplemental multivitamins, vitamin C, vitamin E, and folate does not reduce the risk of lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(5): 524-530.

A De commissie

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

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewindslieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden

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

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

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

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

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

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

www.gezondheidsraad.nl