

Volle graanproducten en de risico's van cardiovasculaire aandoeningen, kanker, globale en specifieke mortaliteit

Referentie

Aune D, Keum N, Giovannucci E, et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2016;353:i2716. DOI: 10.1136/bmj.i2716

Duiding

André Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Klinische vraag

Welke is de dosis-respons relatie tussen de consumptie van volle graanproducten en specifieke graansoorten en het risico van cardiovasculaire aandoeningen, kanker en globale en specifieke mortaliteit?

Achtergrond

Cardiovasculaire aandoeningen en kanker blijven 2 belangrijke doodsoorzaken (1). In verschillende prospectieve studies is er een verband aangetoond tussen een hoge consumptie van volle granen en een verminderd risico van type 2-diabetes (2), coronairlijden (3) en obesitas (4). Richtlijnen geven dus de voorkeur aan volle graanproducten zoals volkorenbrood, bruin brood, volle rijst, enzovoort (5). De aanbevelingen over de hoeveelheid en over de specifieke graansoort zijn echter onduidelijk. De hier besproken systematische review met meta-analyse probeert een antwoord te geven op deze vragen.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed en Embase (tot april 2016)
- raadpleging van de referentielijsten van de gevonden publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - **prospectieve** studies over de consumptie van graanproducten en de incidentie van mortaliteit door coronaire hartziekte, CVA, cardiovasculair lijden, kanker en globale en specifieke mortaliteit; die de gecorrigeerde relatieve risico's en de 95% betrouwbaarheidsintervallen vermelden en informatie bevatten over de specifieke graansoort
 - voor de evaluatie van de dosis-respons relatie: studies die de inname van minstens 3 graanproducten kwantificeerden of die de inname van graanproducten rapporteerden op een continue schaal
- exclusiecriteria: de exclusiecriteria waren niet vooraf vastgelegd, maar de auteurs vermelden in een tabel de exclusie van 82 studies met als redenen: o.a. studies met onvolledige of onbruikbare gegevens, case-control en cross-sectionele onderzoeken, meta-analyses, studies bij patiënten met een specifieke aandoening
- 48 380 artikels gevonden; uiteindelijke inclusie van 45 cohortstudies (20 in Europa, 16 in de V.S. en 9 in Azië).

Bestudeerde populatie

- volwassenen van 16 tot 89 jaar
- het aantal deelnemers per studie varieerde naargelang de uitkomstmaat: o.a. 245 012 voor CVA en 705 253 voor globale mortaliteit.

Uitkomstmeting

- gepoolde relatieve risico's voor cardiovasculair lijden, kanker, globale en specifieke mortaliteit bij de hoogste inname van volle graanproducten versus de laagste inname
- gepoolde relatieve risico's bij verhoging van de inname met 90 gram (=3 porties, bijvoorbeeld 2 sneden bruin brood en 1 kop granen) per dag
- analyse met het random effects model
- berekening van de 95% betrouwbaarheidsintervallen
- evaluatie van de heterogeniteit tussen de studies aan de hand van de **Q-test** en de I^2 -test
- evaluatie van publicatiebias op basis van de **Egger-test** en van funnel plots
- evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies met de Newcastle-Ottawa-criteria.

Resultaten

- samenvatting van de belangrijkste resultaten: *zie tabel*

Tabel. Inname van volle graanproducten en effect op verschillende aandoeningen (incidentie en mortaliteit) bij vergelijking van hoge innames versus lage innames en bij analyse van de dosis-respons relatie.

		Hoge doses volle granen versus lage doses		Dosis-respons relatie (verhoging met 90 gram per dag)	
		aantal studies	RR (95% BI)	aantal studies	RR (95% BI)
Incidentie	coronaire hartziekte	5	0,80 (0,74 tot 0,87)	5	0,84 (0,77 tot 0,92)
	CVA	3	0,86 (0,60 tot 1,20)	3	0,84 (0,59 tot 1,20)
	cardiovasculaire aandoening	2	0,89 (0,81 tot 0,99)	2	0,87 (0,78 tot 0,97)
Mortaliteit	coronaire hartziekte	2	0,65 (0,52 tot 0,83)	3	0,81 (0,75 tot 0,87)
	CVA	2	0,85 (0,64 tot 1,13)	3	0,86 (0,74 tot 0,99)
	cardiovasculaire aandoening	7	0,81 (0,75 tot 0,87)	8	0,71 (0,61 tot 0,82)
	kanker	6	0,89 (0,82 tot 0,96)	6	0,85 (0,80 tot 0,91)
	globale mortaliteit	9	0,82 (0,77 tot 0,88)	11	0,83 (0,77 tot 0,90)
	respiratoire aandoening	4	0,81 (0,69-0,94)	4	0,78 (0,70 tot 0,87)
	diabetes	4	0,64 (0,42-0,98)	4	0,49 (0,23 tot 1,05)

- voor de meeste resultaten is er een daling van het risico vastgesteld bij een inname van 210 tot 225 gram per dag (7 tot 7,5 porties per dag), behalve voor het risico van CVA dat niet meer daalde bij een inname van meer dan 120 tot 150 gram per dag
- de inname van volkorenbrood, van alle vormen van ontbijtgranen en van zemelen was omgekeerd evenredig met het risico van cardiovasculaire aandoeningen en globale mortaliteit, maar dat was niet het geval voor kiemen, geraffineerde granen, witte rijst, het totaal van geraffineerde en volle granen en het totaal van witte rijst en volle rijst.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze systematische review met meta-analyse verder bewijs aanbrengt dat de inname van volle graanproducten gepaard gaat met een verminderd risico van coronaire hartziekte, cardiovasculair lijden, kanker en globale mortaliteit of mortaliteit door respiratoire en infectieuze aandoeningen, diabetes of door oorzaken die niet gerelateerd zijn aan kanker of cardiovasculaire

aandoeningen. Deze bevindingen bevestigen de voedingsrichtlijnen die een hogere inname van volle graanproducten aanraden om het risico van chronische aandoeningen en van vroegtijdige sterfte te verminderen.

Financiering van de studie

Olav og Gerd Meidel Raagholt's Stiftelse for Medisinsk Forskning (the liaison committee between the Central Norway Regional Health Authority (RHA) and the Norwegian University of Science and Technology (NTNU)); Imperial College National Institute of Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre (BRC); beide instituten zijn in geen enkele fase van het onderzoek of van het publicatieproces tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze groots opgezette systematische review includeert een groot aantal deelnemers, onderzoekt een thema dat relevant is voor de hele bevolking en probeert een antwoord te geven op veel vragen. Het onderzoeksprotocol is echter vrij complex omdat de auteurs het verband wilden onderzoeken tussen een reeks gezondheidsuitkomstmaten en de dosis volle granen en de graansoort. Zowel voor de consumptie als voor de resultaten gebruikten ze tal van indicatoren. In tegenstelling tot veel andere publicaties over het nut van volle graanproducten, hebben de auteurs van de hier besproken studie geen belangenconflicten met de voedingsindustrie.

Ze onderzochten de heterogeniteit tussen de studies aan de hand van de Q- en de I²-test. Publicatiebias werd nagegaan op basis van de Egger-test en van funnel plots. De auteurs gebruikten de **PRISMA-aanbevelingen** (6) voor de rapportering van de meta-analyse. De samenvatting van alle geïncludeerde studies is beschikbaar als appendix bij hun publicatie.

Eén auteur verwerkte de studiegegevens en een tweede auteur controleerde de resultaten. Dat is een minder strikte werkwijze dan wanneer 2 auteurs onafhankelijk van elkaar de gegevens extraheren en nadien de resultaten samenleggen. In een bijlage publiceren de auteurs een tabel met de zoekstrategie. Deze tabel bevat een lijst van ongeveer 100 zoektermen, maar zonder veel extra informatie waardoor de zoektocht moeilijk te reproduceren is. Met deze ruime zoekstrategie vonden de auteurs 48 380 artikels. Op basis van niet duidelijk omschreven in- en exclusiecriteria werden 45 studies opgenomen in de systematische review.

De auteurs evalueerden de methodologische kwaliteit van de studies aan de hand van de Newcastle-Ottawa-criteria. Slechts in 1 studie was de methodologische kwaliteit matig. Ze betrokken geen patiënten bij het formuleren van de onderzoeksvragen, bij de studie-opzet of bij het verloop van de studie.

De selectieprocedure van de studies is weergegeven in de vorm van een stroomdiagram. De zoekprocedure was gebaseerd op slechts 2 databanken. Blijkbaar konden de auteurs geen bijkomende referenties vinden door de referentielijsten van gevonden artikels te raadplegen (*zie geraadpleegde bronnen*).

Het gaat hier om een niet-geselecteerde populatie en sommige indicatoren zijn slecht gedefinieerd. De auteurs evalueerden talrijke uitkomstmaten, maar stelden geen primaire of secundaire uitkomstmaten voorop. Voor sommige resultaten werden de uitkomstmaten incidentie en mortaliteit samengevoegd, wat niet vermeld was in het studieprotocol.

De meta-analyse includeert alleen cohortstudies, met alle beperkingen van dien. Die beperkingen zijn echter wel belangrijk in het kader van voedingsconsumptie en kunnen een bron zijn van bias. Het is bijvoorbeeld moeilijk om bij een dagelijkse gevarieerde voeding exact het aandeel van de inname van volle graanproducten te meten. Het is ook mogelijk dat deelnemers met een hogere economische status, of deelnemers die bezorgd zijn over hun gezondheid en beter geïnformeerd zijn, meer volle graanproducten eten. En ten slotte kunnen deelnemers die weten dat volle graanproducten goed zijn

voor hun gezondheid, de neiging hebben om bij de rapportering van hun gegevens de consumptie te overschatten.

Resultaten in perspectief

Minerva publiceerde nog geen besprekingen over het nut van volle graanproducten. We gaven in 2009 wel commentaar op een studie over het effect van een mediterraan dieet (7,8). We besloten dat een voedingspatroon gebaseerd op het mediterrane dieet een belangrijk voordeel kan hebben op het vlak van de primaire preventie van globale en cardiovasculaire mortaliteit en op het vlak van preventie van kanker, ziekte van Alzheimer en ziekte van Parkinson.

Verskillende studies wezen al op een verband tussen de consumptie van volle granen en een verminderd risico van cardiovasculaire aandoeningen (3), diabetes (2) en globale mortaliteit (9). Kelly et al. publiceerden in 2007 een meta-analyse voor de Cochrane Collaboration over het effect van volle granen op de risicofactoren voor coronaire aandoeningen (10). De auteurs besloten dat we, hoewel het positieve effect consistent was in alle studies, zeer voorzichtig moeten zijn bij de interpretatie van deze resultaten. Veel studies waren van korte duur, hadden een geringe methodologische kwaliteit en onvoldoende power. De meeste studies waren gefinancierd door firma's met commerciële belangen. De auteurs wezen op de nood aan goed opgezette, langer durende RCT's met een voldoende aantal deelnemers.

In een andere systematische review van de Cochrane Collaboration zochten de auteurs naar het effect van de consumptie van volle granen op de incidentie van type 2-diabetes (11). Deze auteurs besloten dat ze geen definitieve conclusies konden trekken omdat de resultaten alleen gebaseerd waren op prospectieve cohortstudies. Ook zij dringen aan op methodologisch goed opgezette RCT's over een lange termijn.

Besluit van Minerva

Deze systematische review brengt geen bewijs aan voor het nut van hoge doses (210 tot 225 gram per dag) versus lage doses volle graanproducten voor de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en globale mortaliteit, maar de resultaten zijn voor discussie vatbaar. De dagelijkse aanbevolen dosis dient nog bevestigd te worden in verder onderzoek. Volkorenbrood, volle granen, alle ontbijtgranen en zemelen zijn het meest effectief voor de vermindering van het cardiovasculaire risico en van het risico van vroegtijdige globale mortaliteit.

Voor de praktijk

De NICE-richtlijn over cardiovasculaire aandoeningen beveelt volle graanproducten aan voor personen met een hoog cardiovasculair risico of met een cardiovasculaire aandoening (12). Een andere NICE-richtlijn over de preventie bij personen met hoog risico van type 2-diabetes raadt aan om de inname van volle graanproducten, groenten en andere vezelrijke producten te verhogen (13). En een derde NICE-richtlijn over de preventie van type 2-diabetes adviseert volwassenen om zoveel mogelijk te kiezen voor volle granen (14). De Hoge Gezondheidsraad in België stelt in haar aanbevelingen van 2016 dat de promotie van voedingsmiddelen op basis van volle graanproducten onderbouwd is door onderzoeksresultaten die een duidelijk gunstig effect aantonen op dyslipidemie, type 2-diabetes, arteriële hypertensie en coronaire hartziekten (5,15). De hier besproken systematische review met meta-analyses is van goede methodologische kwaliteit, maar de resultaten zijn soms moeilijk interpreteerbaar. De resultaten vragen geen aanpassing van de huidige aanbevelingen. Inname van volle graanproducten (bruin brood, volkorenbrood, volkorenpasta, volle rijst, enzovoort) kan verder aanbevolen worden (5,12-14), maar we moeten voor ogen houden dat de argumenten pro voor discussie vatbaar zijn en dat er nog twijfels bestaan. Daarom is verder methodologisch goed opgezet, gerandomiseerd onderzoek nodig.

Referenties: zie website