

Hoofdstuk 2

Voeding en epidemiologie

December 2016

S.S. Soedamah-Muthu, F.J.B. van Duijnhoven en M.C. Busstra

*Gebaseerd op het hoofdstuk van dr. ir. A. Geelen,
prof. dr. J.M. Geleijnse, prof. dr. ir. P. van 't Veer (2008)*

Samenvatting Voedingsepidemiologie is het onderzoek naar voedingsdeterminanten van ziekten en gezondheid in menselijke populaties. Het doel van voedingsepidemiologie is het duidelijk in kaart brengen van de voedselconsumptie, de nutriënteninname, voedingsmiddeleninname, voedingspatronen en de voedingsstatus van een populatie, het genereren van nieuwe hypothesen over voeding en ziekten, het testen van reeds bestaande hypothesen en het vaststellen van de sterkte en de richting van bepaalde associaties tussen voeding en ziekten. Uiteindelijk is de hoofddoelstelling van de voedingsepidemiologie een bijdrage leveren aan de preventie van ziekten en de verbetering van de volksgezondheid.

2.1 Inleiding

2.1.1 Definitie van epidemiologie

Epidemiologie is het onderzoek naar de verdeling van ziekten en andere gezondheidskenmerken en de determinanten daarvan in menselijke populaties. De epidemiologie bestudeert tevens het natuurlijk beloop van ziekten en kan aanwijzingen leveren voor de preventie ervan. Epidemiologische gegevens leggen een basis voor het volksgezondheidsbeleid. Oorspronkelijk richtten epidemiologen zich vooral op infectieziekten. Vanaf het begin van de twintigste eeuw is de interesse echter steeds meer uitgegaan naar chronische ziekten, waaronder aan voeding gerelateerde ziekten.

S.S. Soedamah-Muthu (✉) · F.J.B. van Duijnhoven · M.C. Busstra
Afdeling Humane Voeding, Wageningen Universiteit, Wageningen, The Netherlands

2.1.2 Nadere karakterisering van voedingsepidemiologie

Voedingsepidemiologie kan worden gedefinieerd als het onderzoek naar de voedingsdeterminanten van ziekten in menselijke populaties. Voedingsepidemiologisch onderzoek is van direct belang bij cruciale gezondheidsproblemen in de westerse, maar ook in de niet-westerse samenleving. Enkele voorbeelden zijn diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, kanker, osteoporose, cataract, voedingsdeficiëntieziekten en congenitale misvormingen. Deze ziekten zijn in de afgelopen decennia in de voedingsepidemiologie onderzocht en sommige bevindingen hebben geleid tot gezondheidsbevorderende aanpassingen of adviezen. Een voorbeeld hiervan is een aantal voltooid epidemiologische onderzoeken uit het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw waaruit bleek dat vrouwen de kans op het krijgen van een kind met een neuralebuisafwijking (anencefalie of spina bifida) substantieel kunnen verlagen door hun inname van foliumzuur te verhogen. Hoewel het werkingsmechanisme van foliumzuur nog niet volledig bekend was, waren de resultaten dermate duidelijk dat gezondheidsinstanties toch zijn begonnen met het nemen van maatregelen. In vele landen zijn aanbevelingen gedaan voor de inname van foliumzuur en maken overheden plannen om ‘basisvoedingsmiddelen’ met foliumzuur te verrijken.

2.1.3 De complexiteit van voeding

Een van de belangrijke problemen in de voedingsepidemiologie is de complexiteit van de voeding. Ieder mens is, in meerdere of mindere mate, blootgesteld aan een complexe combinatie van voedingsfactoren. Eetpatronen veranderen vaak langzaam over perioden van jaren en mensen weten vaak niet meer wanneer zij hun eetgewoonten hebben veranderd. Voeding bestaat uit mengsels van verschillende voedingscomponenten, waarbij substantiële verschillen zelfs tussen ogenschijnlijk identieke producten kunnen bestaan. Eetgewoonten kunnen gecorreleerd zijn met andere factoren die het risico op een ziekte beïnvloeden, zoals etnische achtergrond, sociaaleconomische status en tabaksgebruik. Ook de bereidingswijze van voeding kan van belang zijn. Gekookte koffie kan het cholesterolgehalte in het bloed bijvoorbeeld verhogen door verhoogde concentraties van diterpenen, zoals cafestol en kahweol, terwijl gefilterde koffie dat niet doet. De voedselinname vastleggen is niet eenvoudig. Hiervoor moeten speciale meetmethoden gebruikt worden.

2.1.4 Doelstellingen van voedingsepidemiologie

Het doel van voedingsepidemiologie is het duidelijk in kaart brengen van de voedselconsumptie, de nutriënteninname, voedingsmiddeleninname, voedingspatronen en de voedingsstatus van een populatie, het genereren van nieuwe hypothesen over voeding en ziekte, het testen van reeds bestaande hypothesen en het vaststellen

van de richting en sterkte van bepaalde associaties tussen voeding en ziekten. Uiteindelijk is de hoofddoelstelling een bijdrage leveren aan de preventie van ziekten en de verbetering van de volksgezondheid.

In de voedingsepidemiologie worden onderzoeksontwerpen ('designs') gebruikt die observationeel of experimenteel van aard kunnen zijn:

- *observationeel onderzoek*: ecologisch onderzoek, dwarsdoorsnedeonderzoek, patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek, nested case-controleonderzoek en case-cohortonderzoek;
- *experimenteel onderzoek*: interventieonderzoek ('trial').

Elk van de genoemde designs heeft zijn eigen sterke en zwakke punten, waardoor op verschillende manieren bijgedragen kan worden aan een beter begrip van relaties tussen voeding en ziekten. Het belangrijkste voordeel van experimenteel onderzoek is dat direct een oorzakelijk verband (causaliteit) aannemelijk gemaakt kan worden, terwijl de in observationeel onderzoek gevonden associaties niet zonder meer causaal hoeven te zijn.

In de voedingsepidemiologie gaat het om de relatie tussen de blootstelling (voedselinname) en het effect (ziekte). Er zijn verscheidene technieken beschikbaar om de blootstelling ofwel de voedselinname te meten, zoals de mondelinge navraagmethode, de opschrijfmethode, de 'diet history'-methode en de voedselfrequentievragenlijst.

Strikt genomen kan observationeel epidemiologisch onderzoek alleen associaties vaststellen. Met dit type onderzoek kan niet bewezen worden dat een bepaalde blootstelling (voedselinname) de oorzaak is van een gezondheidseffect. Interventieonderzoek, mits gerandomiseerd en dubbelblind uitgevoerd (par. 2.3.7), is beter geschikt om causaliteit aan te tonen, maar de betekenis is soms beperkt door de korte duur van het onderzoek. Wanneer interventieonderzoek bij mensen niet mogelijk is, moeten bevindingen uit de observationele epidemiologie met andere vormen van wetenschappelijk onderzoek worden gecombineerd om uitspraken te kunnen doen over de mogelijke causaliteit van een verband.

2.1.5 Sterke en zwakke punten van voedingsepidemiologie

Voordelen Een van de voordelen van de voedingsepidemiologie is de directe relevantie voor de menselijke gezondheid. Epidemiologen zijn niet genooddaakt te extrapoleren vanuit diermodellen of in-vitrosystemen. Uit hun onderzoeksresultaten kunnen risico's worden berekend, die direct te vertalen zijn in specifieke aanbevelingen voor nutriënteninname of voedselconsumptiepatronen. Bevindingen uit de voedingsepidemiologie kunnen soms direct toepassing hebben op voedselproductie en levensmiddelentechnologie. Zo is gebleken dat er een duidelijke associatie bestaat tussen een hoge inname van transvetzuren (gevonden in harde margarines en andere bewerkte plantaardige vetten) en een verhoogd risico op coronaire hartziekten. Als reactie hierop hebben margarineproducenten de hoeveelheid transvetzuren in margarine verlaagd. Ook in de horeca zijn initiatieven

genomen om geharde frituurvetten te vervangen door vloeibaar frituurvet met maximaal 5 % transvetzuren en minimaal 65 % onverzadigde vetzuren.

Nadelen Waarschijnlijk is het grootste probleem in de voedingsepidemiologie de potentiële aanwezigheid van vele soorten bias. ‘Bias’ wordt gedefinieerd als een systematische vertekening die resulteert in over- of onderschatting van de sterkte van de aanwezige associatie. De belangrijkste vormen van bias worden beschreven in par. 2.4.

Voedingsepidemiologisch onderzoek moet zorgvuldig worden ontworpen en uitgevoerd om het optreden van bias zo veel mogelijk te voorkomen. Zo kan de gebruikte meetmethode van invloed zijn op de uitkomst van het onderzoek. Wanneer de voeding onnauwkeurig of op een verkeerd moment in de tijd wordt vastgesteld, kan een associatie die daadwerkelijk bestaat gemist worden. Ook is het mogelijk dat de populatie waarin het onderzoek wordt uitgevoerd te homogeen is ten aanzien van bepaalde voedingsgewoonten. Zo kan een verband tussen de inname van keukenzout en cardiovasculaire sterfte gemist worden in een populatie die in zijn totaliteit is blootgesteld aan te veel zout in de voeding, omdat er niet kan worden vergeleken met een lage zoutinname. Het voedingsonderzoek wordt verder bemoeilijkt door de rol van energie-inname, die logischerwijs verband houdt met de inname van specifieke voedingsstoffen. Een andere belangrijke verstorende factor (‘confounder’) betreft (over)gewicht, dat gerelateerd is aan voedingsgewoonten en een onafhankelijke risicofactor is voor allerlei ziekten. Om deze redenen moet verstandig worden omgegaan met epidemiologische bevindingen die een directe toepassing kunnen hebben op de menselijke gezondheid. In sommige gevallen kunnen de media en het publiek de bevindingen verkeerd beoordelen, met als gevolg ongefundeerde en soms zelfs schadelijke gedragsveranderingen.

Een ander probleem bij voedingsepidemiologie is de moeilijkheid om vast te stellen of een waargenomen associatie causaal is. Als er geen causaal verband aanwezig is, heeft een verandering van de blootstelling geen effect op het risico de desbetreffende ziekte te krijgen. Een voorbeeld is de associatie tussen koffieconsumptie en het risico op hart- en vaatziekten. Een verlaging van de koffieconsumptie heeft geen effect op het aantal mensen dat aan hart- en vaatziekten overlijdt omdat de associatie niet causaal is. In dit geval is er een andere, wel causale factor in het spel die samenhangt met het drinken van koffie, namelijk het roken van sigaretten.

2.2 Ziektefrequentiematen, associatiematen en standaardisering voor leeftijd

In epidemiologisch onderzoek wordt het optreden van ziekten uitgedrukt in zogeheten ziektefrequentiematen:

- prevalentie;
- incidentie;
- mortaliteit.

De ziektefrequenties van blootgestelde en niet-blootgestelde groepen worden met elkaar vergeleken, waarbij het gaat om het vinden van een associatie tussen de blootstelling en de desbetreffende ziekte. De richting en de sterkte van zo'n associatie worden uitgedrukt met behulp van associatiematen, zoals het relatieve risico, de 'odds-ratio' en het attributieve risico. Dit zijn maten die in feite zijn samengesteld uit schattingen van een ziektefrequentie-maat bij twee verschillende groepen. In deze paragraaf worden zowel ziektefrequentiematen als associatiematen behandeld.

2.2.1 Ziektefrequentiematen

Prevalentie

Prevalentie heeft betrekking op het percentage ziektegevallen in een populatie op een bepaald tijdstip. Zo leden tijdens de Framingham Study (een langlopend onderzoek naar coronaire hartziekten in de Verenigde Staten) 43 van de 941 mannen in de leeftijd van 45 tot 62 jaar aan een hartziekte, hetgeen een prevalentie is van 4,6 op de 1000 personen ofwel 4,6 %.

Het is belangrijk hierbij op te merken dat de prevalentie van een ziekte zowel veranderingen in de overlevingsduur van de patiënten laat zien als veranderingen in het optreden van de ziekte (incidentie). De prevalentie van diabetes mellitus nam bijvoorbeeld enorm toe na de ontdekking van insuline, omdat patiënten hierdoor niet meer kort na de diagnose overleden. Andere voorbeelden zijn de toename van hartfalen bij overlevenden van een myocardinfarct en de toename van het aantal kankerpatiënten door verbeterde therapie.

Voedingsepidemiologen zijn zowel geïnteresseerd in risicofactoren als in de ziekten zelf. De prevalentie van ziekte kan helpen een beeld te vormen van de ziektelast in de bevolking en de druk op de gezondheidszorg. Gegevens over de prevalentie van risicofactoren, zoals overgewicht en roken, kunnen landelijke overheden helpen prioriteiten te stellen ten aanzien van bepaalde interventies. De resultaten van een aantal grote onderzoeken in de Verenigde Staten (NHANES: National Health and Nutrition Examination Surveys) lieten bijvoorbeeld zien dat tussen 1976 en 2002 de prevalentie van overgewicht ($BMI = 25 \text{ kg/m}^2$) toenam van 47 naar 65 %. Deze resultaten illustreren de noodzaak van extra aandacht voor deze risicofactor.

Incidentie

Het begrip 'incidentie' refereert aan het aantal *nieuwe* ziektegevallen in een bepaalde periode, veelal uitgedrukt per 1000 personen of 100.000 persoons-jaren. Er zijn twee incidentiematen die vaak gebruikt worden in epidemiologisch onderzoek, namelijk de cumulatieve incidentie en de incidentiedichtheid die in de

Tabel 2.1 Relatie tussen het roken van sigaretten en de incidentie van beroerte in een cohort van 118.539 vrouwen in de Verenigde Staten

rookgewoonten	aantal ziektegevallen	aantal persoonsjaren onder observatie	incidentiedichtheid per 100.000 persoonsjaren
nooit gerookt	70	395.594	17,7
ex-roker	65	232.712	27,9
roker	139	280.141	49,6
<i>totaal</i>	<i>274</i>	<i>908.447</i>	<i>30,2</i>

internationale literatuur ook wel worden aangeduid met ‘incidence proportion’ en ‘incidence rate’. Met deze maten is het mogelijk om populaties van verschillende grootte met elkaar te vergelijken. Beide vormen van incidentie worden hierna beschreven.

Cumulatieve incidentie

De cumulatieve incidentie (CI; ‘incidence proportion’) = {(het aantal personen dat een ziekte krijgt in een bepaalde periode)/ (het aantal personen in de populatie dat de ziekte niet heeft aan het begin van deze periode)} $\times 10^n$

De cumulatieve incidentie wordt meestal uitgedrukt in het aantal ziektegevallen per 1000 personen. Ter illustratie wordt in tab. 2.1 het resultaat weergegeven van een onderzoek naar het effect van roken op het krijgen van een beroerte. In dit onderzoek werden in een cohort van 118.539 Amerikaanse vrouwen 274 gevallen van beroerte geconstateerd. De cumulatieve incidentie is dan 0,0023 ofwel 2,3 per 1000 personen.

Incidentiedichtheid

De incidentiedichtheid (I; ‘incidence rate’) = {(het aantal personen dat een ziekte krijgt in een bepaalde periode)/ (de som van de tijdsperioden dat elke persoon in populatie ziektevrij is)} $\times 10^n$

De incidentiedichtheid wordt meestal uitgedrukt per aantal persoonsjaren. Deze uitkomst wordt berekend door het aantal personen in het onderzoek te vermenigvuldigen met het aantal jaren dat het onderzoek wordt uitgevoerd. Het onderzoek naar het effect van roken op het krijgen van een beroerte werd uitgevoerd met 118.539 vrouwen en duurde acht jaar. De ziektevrije periode is dan $8 \times 118.539 = 948.312$ persoonsjaren. Het aantal geconstateerde gevallen van beroerte is dan $274 : 9,08 = 30,2$ per 100.000 persoonsjaren (tab. 2.1). Deze berekening moet gezien worden als een schatting, aangezien niet alle 274 personen acht jaar ziektevrij zijn geweest.

Incidentiegegevens zijn nuttig omdat ze een directe maat zijn voor het aantal individuen in een populatie dat een bepaalde ziekte ontwikkelt. Verschillen in

incidentie zijn soms echter moeilijk te interpreteren, omdat ze verbeteringen in de diagnostiek kunnen weergeven in plaats van veranderingen in het optreden van de ziekte zelf. De 46 % toename in de incidentie van prostaatkanker in de Verenigde Staten tussen 1973 en 1987 bijvoorbeeld, was toe te schrijven aan het toegenomen aantal screeningen en de beschikbaarheid van nieuwe en meer gevoelige technieken om prostaatkanker aan te tonen. Deze uitkomst geeft dus geen reële toename weer als gevolg van veranderingen in de voeding of andere risicofactoren.

Mortaliteit

Gegevens over de mortaliteit van een bepaalde aandoening zijn soms gemakkelijker verkrijgbaar dan incidentie- of prevalentiegegevens. Ze worden echter sterk beïnvloed door veranderingen in de behandeling van de ziekte en zijn dus niet zonder meer een maat voor het optreden van de desbetreffende ziekte. Voor sommige ziekten waarin voedingsepidemiologen zijn geïnteresseerd, zoals alvleesklierkanker, zijn mortaliteitsgegevens bijna gelijk aan de incidentiecijfers, omdat deze ziekten zich snel ontwikkelen en in de meeste gevallen fataal zijn. Bij andere ziekten kunnen de incidentie- en sterftepatronen echter heel verschillend zijn. Prostaatkanker is een goed voorbeeld: de 46 % toename van de incidentie van deze ziekte in de Verenigde Staten ging gepaard met een toename van de mortaliteit van slechts 7 %.

Voor sommige ziekten zijn mortaliteitsgegevens niet van belang omdat mensen er zelden aan sterven, al kunnen ze er wel onder lijden. Mensen overlijden bijvoorbeeld niet aan staar, maar de behandeling ervan drukt wel fors op het budget voor de gezondheidszorg. Als men een manier zou vinden om staar tegen te gaan, bijvoorbeeld door een betere voeding, zou dat voordeel opleveren, maar er zijn geen veranderingen in de mortaliteit te verwachten.

2.2.2 Associatiematen

Om te bepalen of er een associatie bestaat tussen de voedselinname en de ziekte en om de sterkte en de richting van deze associatie te schatten worden de verkregen gegevens statistisch geanalyseerd. In deze fase van het onderzoek worden de richting en de sterkte van een verband uitgedrukt in associatiematen. Dat zijn de relatieve associatiematen, zoals het relatieve risico, de 'hazard-ratio' en de odds-ratio, en de maten die een risicoverschil tussen groepen aanduiden, zoals het attributieve risico. Verder moet rekening worden gehouden met mogelijke effecten van confounders (verstorende factoren). Door middel van stratificatie of met behulp van statistische regressiemethoden kan voor confounders worden gecorrigeerd (par. 2.4.3).

Het relatieve risico

Het relatieve risico is de verhouding tussen de cumulatieve incidentie ('incidence proportion ratio') of de incidentiedichtheid ('incidence rate ratio') bij mensen die blootgesteld zijn aan een bepaalde factor en mensen die niet blootgesteld zijn aan deze factor. De kans op een uitkomst wordt wel een 'hazard' genoemd en de 'hazard-ratio' is een maat die soms gebruikt wordt in plaats van het relatieve risico, vooral in onderzoek naar overlevingsduur.

Als het relatieve risico groter is dan 1, lopen de mensen die blootgesteld zijn een verhoogd risico op het krijgen van de ziekte ten opzichte van mensen die niet zijn blootgesteld. Is het relatieve risico kleiner dan 1, dan hebben de mensen die blootgesteld zijn een verlaagd risico op het krijgen van de ziekte. Bijvoorbeeld: in een Spaans onderzoek naar blaaskanker hadden mensen met een hoge inname van verzadigd vet een relatief risico van 2,30. Dit houdt in dat zij een meer dan tweemaal zo grote kans hadden op blaaskanker dan mensen met een lage inname van verzadigd vet. In een Italiaans onderzoek naar colonkanker hadden mensen met een hoge bètacaroteeninname een relatief risico van 0,35. Dit betekent dat zij ongeveer een derde van het risico op colonkanker hadden ten opzichte van mensen met een lage bètacaroteeninname.

Relatieve risico's kunnen worden gebruikt om de sterkte van verschillende associaties met elkaar te vergelijken. Het relatieve risico op longkanker bij mensen met een lage inname van fruit en groente ten opzichte van mensen met een hoge inname is ongeveer 2,0. Het relatieve risico op longkanker bij rokers ten opzichte van niet-rokers is 10,0. Het is duidelijk dat de associatie van longkanker met roken veel sterker is dan die met de inname van fruit en groente.

De overheid kan gebruikmaken van relatieve risico's om zich te richten op het terugdringen van de belangrijkste risicofactoren voor een bepaalde ziekte. Dit hangt in het algemeen natuurlijk ook af van de prevalentie van deze risicofactoren. In het geval van longkanker bijvoorbeeld zou de preventie voornamelijk gericht moeten zijn op het stoppen met roken. Het stimuleren van een verhoogde fruit- en groenteconsumptie kan van nut zijn, maar is minder belangrijk dan het stoppen met roken.

De odds-ratio

De term 'odds' is de kans op een gebeurtenis ten opzichte van de kans dat die gebeurtenis niet plaatsvindt. Het berekenen van een odds-ratio is een manier om in een patiënt-controleonderzoek (zie par. 2.3.3) het relatieve risico te schatten.

De odds-ratio = (aantal blootgestelden met de ziekte: aantal niet-blootgestelden met de ziekte)/(aantal blootgestelden zonder de ziekte: aantal niet-blootgestelden zonder de ziekte)

Ten aanzien van relatief zeldzame ziekten is de odds-ratio een goede benadering van het relatieve risico. Een odds-ratio groter dan 1 betekent een verhoogd risico

en een odds-ratio kleiner dan 1 een verlaagd risico. Ter illustratie: in een onderzoek hadden vrouwen met een lage concentratie bètacaroteen in het bloed een odds-ratio voor baarmoederhalskanker van 3,1. Dat houdt in dat de kans dat deze vrouwen baarmoederhalskanker krijgen ruim driemaal groter is dan de kans daarop bij vrouwen met een hoge concentratie bètacaroteen. In een ander onderzoek hadden personen die vroeger borstvoeding hadden gekregen, een odds-ratio van 0,74 voor borstkanker. Dit betekent dat hun kans op borstkanker ongeveer 26 % lager was dan de kans bij vrouwen die als baby geen borstvoeding hadden gehad.

Het attributieve risico

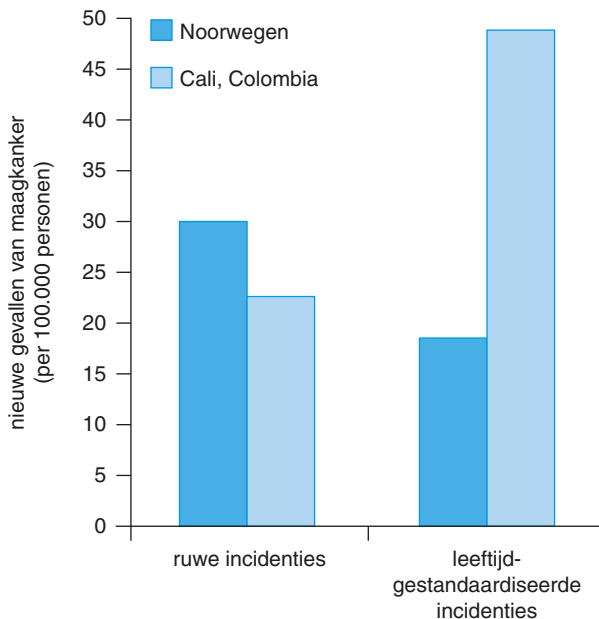
Het attributieve risico, ook wel het risicoverschil genoemd, is het verschil in incidentie tussen de blootgestelde en de niet-blootgestelde groep. Het is een maat die het risico weergeeft om een bepaalde ziekte te krijgen als gevolg van de blootstelling. Als bijvoorbeeld in tab. 2.1 het risico op een beroerte van vrouwen die roken wordt vergeleken met dat van vrouwen die nooit hebben gerookt, wordt een verschil in incidentiedichtheid gevonden van $(49,6 - 17,7 =) 31,9$ per 100.000 persoonsjaren.

Het populatieattributieve risicopercentage (PAR%) is een maat die samenhangt met het attributieve risico. Het is de fractie van alle ziektegevallen in een populatie die toegeschreven kunnen worden aan een bepaalde blootstelling. Deze maat is nuttig om vast te stellen of pogingen om een risicofactor grootschalig aan te pakken substantiële effecten kunnen hebben op de volksgezondheid. Voor de gegevens in tab. 2.1 wordt het PAR% als volgt berekend: $(30,2 - 17,7) : 30,2 \times 100 \% = 41 \%$. Dat betekent dat wanneer de blootstelling (roken) volledig wordt weggenomen, de incidentie van beroertes in de gehele populatie met 41 % afneemt. Het PAR% hangt dus niet alleen af van het risicoverschil tussen wel- en niet-blootgestelden, maar ook van de prevalentie van de risicofactor.

2.2.3 *Standaardisering voor leeftijd*

De meeste ziekten waarvoor voedingsepidemiologen zich nadrukkelijk interesseren, komen niet even vaak voor onder jonge als onder oude mensen. Hart- en vaatziekten, kanker en osteoporose bijvoorbeeld komen veel frequenter voor naarmate de leeftijd stijgt. In een bevolking die voor een groot deel uit oudere mensen bestaat (zoals de huidige West-Europese en Noord-Amerikaanse bevolking) is de prevalentie van de genoemde ziekten veel hoger dan in jongere bevolkingen, zoals die van ontwikkelingslanden.

Voor een zinvolle vergelijking van ziektefrequenties in populaties met verschillende leeftijdsstructuren is het daarom nodig rekening te houden met leeftijdsseffecten. Dit gebeurt door ziektefrequenties in specifieke leeftijdscategorieën met elkaar te vergelijken (bijv. de incidentie van beroerte onder vrouwen tussen de



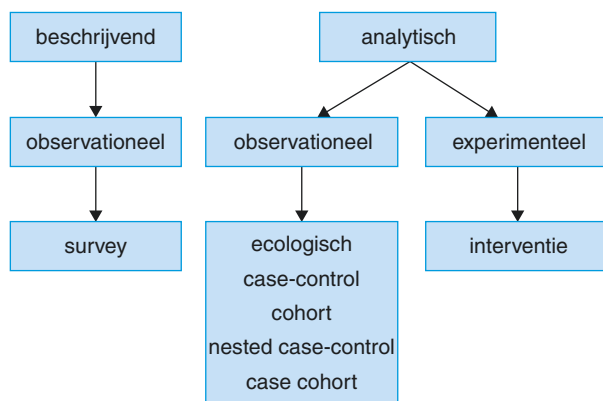
Figuur 2.1 Vergelijking van ziektefrequentie in verschillende populaties

60 en 64 jaar) of door een techniek toe te passen die ‘leeftijdstandaardisering’ wordt genoemd. Met behulp van deze techniek wordt het verschil in leeftijdsverdeling in de onderzoekspopulatie ten opzichte van een gestandaardiseerde referentiepopulatie aangepast.

Ter illustratie een voorbeeld over de incidentie van maagkanker bij mannen in Noorwegen en de stad Cali in Colombia (fig. 2.1; Margetts en Nelson 1991). Voor alle leeftijdsgroepen is de incidentie van maagkanker in Cali hoger dan in Noorwegen. Maar aangezien de bevolking in Noorwegen een andere leeftijdsverdeling heeft (18 % van de mannen in Noorwegen is 60 jaar of ouder vergeleken met 5 % in Cali), is de incidentie in Noorwegen iets hoger dan in Cali (29,7 per 100.000 versus 23,2 per 100.000). Na standaardisering voor leeftijd ontstaat echter een ander beeld. De frequentie voor Noorwegen is nu 18,1 per 100.000 en die voor Cali 48,3 per 100.000. Deze cijfers geven de leeftijdspecifieke frequenties weer en leiden tot de correcte veronderstelling dat mannen in Cali aan meer risicofactoren voor maagkanker blootgesteld zijn dan mannen in Noorwegen.

2.3 Epidemiologische designs

Epidemiologisch onderzoek kan op twee manieren worden geclassificeerd (fig. 2.2; Lilienfeld en Stolley 1994). De eerste manier is een indeling in beschrijvend en analytisch onderzoek.



Figuur 2.2 Verschillende soorten epidemiologische onderzoeken

Beschrijvend onderzoek Een beschrijvend onderzoek is een onderzoek naar de frequentie en verdeling van ziekten, risicofactoren of blootstellingen in een populatie. Het is vaak de eerste stap in een epidemiologisch onderzoek. In een beschrijvend onderzoek verzamelen onderzoekers gegevens over een aantal factoren, zoals voedselinname, biochemische markers, voedingsstatus, risicofactoren voor ziekten en de incidentie van ziekten. Deze factoren kunnen vervolgens vergeleken worden tussen verschillende typen personen: mensen die verschillen in leeftijd, geslacht, erfelijke aanleg, etnische achtergrond of sociaaleconomische status. Ook zijn deze factoren te vergelijken tussen personen die op verschillende plaatsen leven, en wanneer onderzoeken herhaald worden is informatie te verkrijgen over veranderingen in de tijd. Gegevens die gegenereerd zijn door beschrijvende epidemiologie kunnen worden gebruikt om variaties in de verdeling van ziekten of voedingsfactoren vast te stellen.

Analytisch onderzoek De analytische epidemiologie kijkt naar de oorzaken van ziekten in de onderzoekspopulatie. Er wordt volgens een vooraf vastgesteld design gewerkt, dat als doel heeft om uiteindelijk een verband vast te stellen tussen de blootstelling en de ziekte. Analytisch epidemiologisch onderzoek kan worden ingedeeld in observationeel en experimenteel onderzoek. Dit is de tweede manier waarop epidemiologisch onderzoek kan worden geclassificeerd. Bij observationeel onderzoek oefent de onderzoeker geen invloed uit op de blootstelling. Er worden enkel metingen gedaan. Bij experimenteel onderzoek of interventieonderzoek wordt daarentegen wél invloed uitgeoefend op de blootstelling, namelijk dat de onderzoeker de blootstelling aan de deelnemer toewijst.

De afzonderlijke designs die in de voedingsepidemiologie worden gebruikt zijn:

- dwarsdoorsnedeonderzoek, ook wel ‘cross-sectional study’ genoemd;
- transversaal onderzoek ofwel ‘survey’;
- ecologisch onderzoek;
- patiënt-controleonderzoek;

- cohortonderzoek;
- nested case-controle;
- case-cohortonderzoek;
- interventieonderzoek ('trial').

Elk van deze designs heeft sterke en zwakke punten die hier nader worden besproken.

2.3.1 Ecologisch onderzoek

Ecologisch onderzoek maakt gebruik van geaggregeerde data. Dit zijn gegevens op groepsniveau die meestal routinematig voor andere doeleinden verzameld zijn. Sterftecijfers kunnen bijvoorbeeld vergeleken worden tussen verschillende beroepsgroepen om zo een idee te krijgen over sociaaleconomische gezondheidsverschillen. De associatie wordt hierbij dus niet op individueel niveau, maar op geaggregeerd niveau vastgesteld. Omdat ecologisch onderzoek relatief snel en niet duur is, wordt het meestal in een vroeg onderzoeksstadium gebruikt om nieuwe hypothesen te genereren.

Eind jaren dertig van de vorige eeuw werd ontdekt dat het gebruik van drinkwater met hoge fluorideconcentraties leidde tot spikkels op het tandglazuur. Tandartsen observeerden dat mensen met spikkels op de tanden minder gaatjes hadden en vormden de hypothese dat fluoride misschien gaatjes voorkomt. De volksgezondheidsautoriteiten in de Verenigde Staten testten deze hypothese door middel van een ecologisch onderzoek. In dertien steden, waar de concentraties fluoride in het drinkwater aanzienlijk verschilden, werden de gebitten van kinderen op gaatjes onderzocht. De resultaten, die in 1942 gerapporteerd werden, lieten zien dat het aantal gaatjes afnam met een toenemende hoeveelheid fluoride in drinkwater. Deze ecologische bevindingen gaven aanleiding voor latere experimentele onderzoeken die er uiteindelijk toe hebben geleid dat de hoeveelheid fluoride in het drinkwater in de Verenigde Staten is aangepast.

Een veelvoorkomend type ecologisch onderzoek in de voedingsepidemiologie is een 'cross-cultural correlation'-onderzoek. Hierbij worden voedselconsumptiegegevens en ziektefrequenties in verschillende landen of geografische gebieden aan elkaar gekoppeld. Dit type onderzoek speelde een belangrijke rol in de beginstadia van het onderzoek naar voeding en kanker. In 1975 onthulde zo'n onderzoek een positieve relatie tussen vlees- en vetconsumptie in verschillende landen en de frequentie van borst- en darmkanker in die landen.

Voor- en nadelen In sommige gevallen is ecologisch onderzoek de enige manier waarop een hypothese kan worden getoetst. Een voorbeeld hiervan is de meting van blootstelling aan bepaalde typen straling, zoals die van een zendmast. Onderzoekers kunnen de blootstelling van een stad of gemeente vrij gemakkelijk bepalen en vergelijken met gegevens over de gezondheid van deze stad of gemeente.

Het grootste nadeel van ecologisch onderzoek is dat de resultaten op groepsniveau niet zonder meer naar individueel niveau vertaald kunnen worden. Bijvoorbeeld: wanneer geaggregeerde data laten zien dat populaties met een hoge vetinname hogere frequenties hart- en vaatziekten hebben, volgt hieruit niet vanzelfsprekend dat individuen die een hartaanval hebben gekregen grotere hoeveelheden vet hebben geconsumeerd. Ook betekent dit niet dat verschillen in vetinname de oorzaak zijn van de hoge frequentie van coronaire ziekten. De populaties zouden ook in andere opzichten van elkaar kunnen verschillen, bijvoorbeeld in leeftijd, geslacht en sociaaleconomische status, factoren die het risico op coronaire aandoeningen eveneens beïnvloeden.

Confounding (par. 2.4.3), de kwaliteit van de gegevens over blootstelling en het ontbreken van informatie op individueel niveau vormen dus beperkingen van dit type onderzoek.

2.3.2 *Dwarsdoorsnedeonderzoek*

Het dwarsdoorsnedeonderzoek of ‘survey’ is vrij eenvoudig en relatief goedkoop. Om deze reden wordt het vaak in een vroeg onderzoeksstadium uitgevoerd. In een dwarsdoorsnedeonderzoek worden prevalenties van ziekten en determinanten gemeten. In de meeste gevallen is dit onderzoek beschrijvend van aard, maar het kan ook analytisch zijn. In dat geval worden blootstellingen en ziekten die gelijktijdig gemeten zijn, met elkaar in verband gebracht. Ter illustratie: een onderzoeker wil nagaan of lichamelijke inactiviteit een verminderde longfunctie tot gevolg heeft. Daartoe worden de resultaten van een longfunctietest gecorreleerd aan gegevens uit een vragenlijst over lichamelijke activiteit die tijdens hetzelfde bezoek aan het onderzoekscentrum is afgenomen.

Wanneer een dwarsdoorsnedeonderzoek analytisch is, rijst echter de vraag of de blootstelling daadwerkelijk vooraf is gegaan aan het effect. Dit is namelijk een vereiste om een causaal verband te kunnen aantonen. In het genoemde voorbeeld kan het zo zijn dat personen ten gevolge van een verminderde longfunctie lichamenlijk minder actief zijn geworden, hetgeen een vertekend beeld geeft.

Wanneer een dwarsdoorsnedeonderzoek beschrijvend is, worden er geen associatiematen berekend tussen blootstelling en effect. Een voorbeeld van een beschrijvend dwarsdoorsnedeonderzoek is de nationale voedselconsumptiepeiling (VCP) die in Nederland al diverse malen gehouden is. Deze peiling geeft inzicht in de consumptie van voedingsmiddelen en de daaruit berekende inname van voedingsstoffen in verschillende groepen van de Nederlandse bevolking. Dit type onderzoek is bijvoorbeeld van belang voor het ontwikkelen van voedingsbeleid.

Voor- en nadelen Een voordeel van een dwarsdoorsnedeonderzoek is dat het, doordat het een relatief eenvoudig en goedkope studieopzet is, snel een idee kan geven of een bepaalde blootstelling wel of niet verband houdt met een bepaalde ziekte. Dit design kan aanleiding geven tot het genereren van nieuwe hypotheses

voor onderzoek. Vaak wordt dit soort onderzoek toegepast in een vroeg stadium als men nog niet weet wat mogelijke oorzaken zijn van een ziekte. Ook kan men de ziektefrequentie bepalen door middel van een dwarsdoorsnedeonderzoek. Nadeel is dat de blootstelling aan een determinant niet voorafgaat aan de ziekte in de tijd omdat je beide meet op hetzelfde meetmoment, waardoor de relatie oorzaak-gevolg niet duidelijk is. Als een ziekte van korte duur is, dan is een dwarsdoorsnedeonderzoek niet geschikt, aangezien de ziekte gemist kan worden door te meten op een bepaald moment.

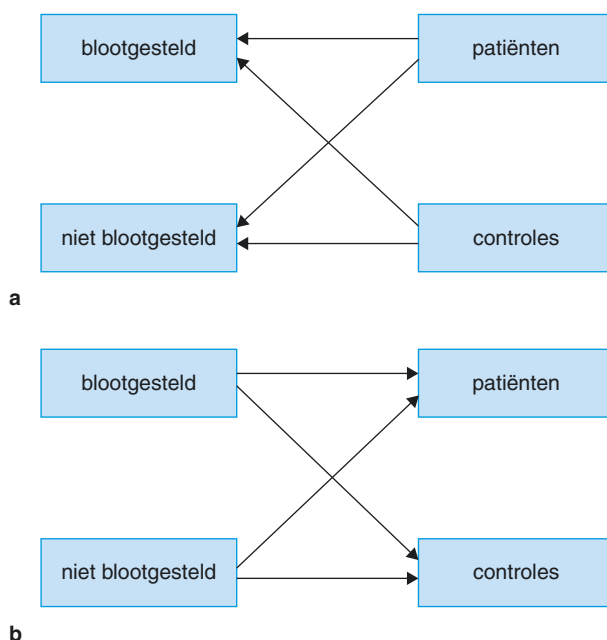
2.3.3 *Patiënt-controleonderzoek*

Bij een patiënt-controleonderzoek worden patiënten en controlepersonen (gelijksoortige personen zonder de ziekte) meestal uit één populatie geselecteerd, waarbij zij als representatief voor deze populatie worden beschouwd. Voor beide groepen wordt vervolgens de blootstelling aan mogelijke risicofactoren gemeten. Patiënt-controleonderzoek is retrospectief, hetgeen inhoudt dat het is gericht op blootstellingen die hebben plaatsgevonden in het verleden en die de huidige gezondheid van de persoon beïnvloed kunnen hebben (fig. 2.3a; Ahlbom en Norell 1984).

Een voorbeeld van een patiënt-controleonderzoek is een onderzoek naar de relatie tussen de consumptie van chilipepers en maagkanker in Mexico-Stad. Uit de populatie werden 220 patiënten met maagkanker en 752 controlepersonen geselecteerd en ondervraagd over hun chilipeperconsumptie en een aantal andere aspecten van hun voeding. Gevonden werd dat de kans op maagkanker bij personen die chilipeper eten, groter is dan bij personen die geen chilipeper eten.

Voor- en nadelen Patiënt-controleonderzoek heeft een aantal voordelen. Een groot aantal potentiële risicofactoren kan tegelijkertijd onderzocht worden. Verder is het relatief snel uitvoerbaar en niet duur vergeleken met cohortonderzoek. Het is een efficiënt design om zeldzame ziekten te onderzoeken. Ook is het een voordeel dat patiënten en controlepersonen ‘gelijkgemaakt’ (‘gematcht’) kunnen worden met betrekking tot belangrijke factoren die op dat moment niet worden onderzocht. Een voorbeeld van matches is een onderzoek naar longkanker waarbij roken een belangrijke confounder is. Wanneer patiënten en controlepersonen zodanig geselecteerd worden dat ze vrijwel dezelfde rookgewoonten hebben, kan de aandacht gericht worden op andere factoren zoals de voeding. Zelfs wanneer geen matching plaatsvindt, is het toch belangrijk om informatie te verzamelen over factoren die van invloed kunnen zijn op het risico om de ziekte te krijgen, zodat voor deze factoren tijdens het analysestadium van het onderzoek correcties uitgevoerd kunnen worden.

Er zitten ook nadelen aan het patiënt-controleonderzoek. Voor dit type onderzoek moeten onderzoekers informatie verzamelen over blootstellingen die in het verleden hebben plaatsgevonden, wat een moeilijke taak is. Het geheugen van mensen laat soms te wensen over, zeker als het gaat om voedsel dat ze



Figuur 2.3 Basisprincipe van **a** een patiënt-controleonderzoek en **b** een cohortonderzoek
 Bron: Ahlbom en Norell 1984

in het verleden gegeten hebben. Bovendien kunnen patiënten en controlepersonen verschillen in hun herinnering ten aanzien van de blootstelling ('recall bias', par. 2.4.2) en daarom is het soms niet mogelijk om objectieve gegevens over de blootstelling te verkrijgen. Een ander en minstens zo belangrijk aspect is dat de blootstelling als gevolg van de ziekte kan zijn veranderd. Ten slotte blijkt het in de praktijk erg lastig te zijn om de juiste controlegroep te kiezen.

2.3.4 Cohortonderzoek

Een cohortonderzoek, ook wel een 'follow-up' of longitudinaal onderzoek genoemd, gaat uit van een groep mensen ('cohort') die ziektevrij is, in tegenstelling tot een patiënt-controleonderzoek waarbij geselecteerd wordt op het al dan niet hebben van de ziekte. In het cohort wordt informatie verzameld over de blootstelling aan risicofactoren, waaronder voedingsfactoren. Vervolgens wordt de groep mensen gedurende een bepaalde periode gevolgd om te zien wie de ziekte wel en niet ontwikkelen. Daarna wordt de ziektefrequentie onder personen die blootgesteld zijn aan een bepaalde risicofactor vergeleken met de frequentie onder personen die niet zijn blootgesteld (fig. 2.3b). Ter illustratie: in Zutphen werd een cohortonderzoek naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten uitgevoerd. In 1970

gaven 552 mannen informatie over hun toenmalige voedingsgewoonten, waaronder hun visconsumptie. Gedurende de daaropvolgende vijftien jaar kregen 42 van de ondervraagde mannen een beroerte. De onderzoekers ontdekten dat mannen die geen vis aten, vaker een beroerte kregen dan mannen die wel vis aten.

Voor- en nadelen Een groot voordeel van een cohortonderzoek is het prospectieve design. Daarnaast kunnen er meerdere ziekten onderzocht worden. Informatie over de blootstelling hoeft niet uit het verleden gehaald te worden, in tegenstelling tot het patiënt-controleonderzoek. Verder is er bij cohortonderzoek minder kans op bias omdat de informatie wordt verzameld voordat de ziekte zich ontwikkelt.

Wat een cohortonderzoek lastig maakt, is het herhaald meten en volgen van een grote groep mensen in de tijd. Van elke persoon moeten gegevens worden bijgehouden, hetgeen ook medewerking van de proefpersoon vereist. Aangezien ziektefrequenties laag zijn, ook voor veelvoorkomende ziekten, is het vaak nodig een groot aantal mensen gedurende een lange tijd te volgen om zinvolle resultaten te verkrijgen. Voor de betrouwbaarheid van het onderzoek is het gewenst dat er zo min mogelijk personen afhaken tijdens het onderzoek ('loss to follow-up'), hetgeen veel inspanning kan vergen van de onderzoekers. Behalve de blootstelling moeten ook alle mogelijke confounders gemeten worden in het onderzoek, wat inhoudt dat bij deelnemers vaak een groot aantal vragenlijsten, lichamelijke onderzoeken en/of laboratoriumtests worden afgenomen. Deze complexiteit maakt het cohortonderzoek een kostbare vorm van epidemiologisch onderzoek.

2.3.5 Nested case-controleonderzoek

Een nested case-controleonderzoek is een patiënt-controleonderzoek dat is ontworpen binnen een bestaande cohortstudie. 'Nested' betekent hier dat de cases (patiënten met bijvoorbeeld suikerziekte) en de controles (patiënten zonder suikerziekte) uit een groot cohortonderzoek geëxtraheerd zijn. Hierdoor omzeilen de onderzoekers een aantal tekortkomingen van een klassieke patiënt-controlestudie. Door het prospectieve karakter van een cohort, waarbij de blootstelling is verzameld voordat de ziekte optrad, kan men in een nested case-controleonderzoek wel naar oorzaak-gevolgverbanden kijken. Door optimaal gebruik te maken van de dataverzameling binnen een cohortstudie, kan men bijvoorbeeld ook biomarkermetingen uitvoeren in bloed dat al bij aanvang van het cohort was afgenomen, dus voor de ziekte is opgetreden.

Voor- en nadelen Een nested case-controleonderzoek wordt vaak gebruikt als het meten van de blootstelling, zoals biomarkers, duur is en de ziekte-uitkomst zeldzaam. Het opzetten van een compleet nieuwe patiënt-controlestudie wordt hiermee vermeden. Er wordt optimaal gebruikgemaakt van een bestaand cohort en met het meten van één blootstelling reduceert men kosten en tijd, waardoor dit een efficiënt design is. Verstoring van andere factoren (confounding) en recall bias zijn

minder aanwezig dan in een klassiek patiënt-controleonderzoek omdat alle factoren op dezelfde manier en voorafgaand aan de ziekte verzameld zijn bij patiënten en controles, waardoor men de associatie tussen blootstelling en ziekte beter kan schatten.

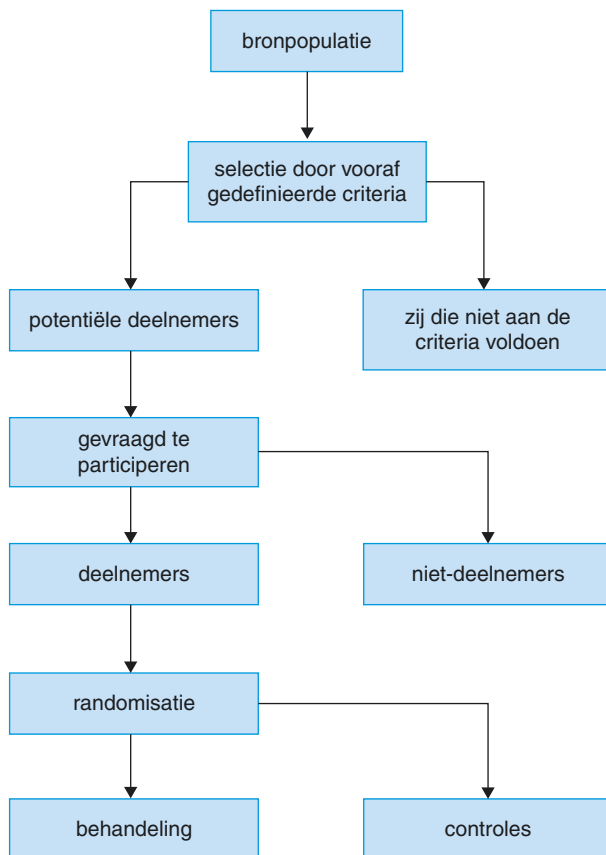
2.3.6 *Case-cohortonderzoek*

Een case-cohortonderzoek is een geavanceerde studieopzet die net als een nested case-controleonderzoek gebruikmaakt van een bestaande cohortstudie. In een case-cohortdesign worden cases gedefinieerd als alle deelnemers binnen een cohort die de ziekte ontwikkelen, maar controles worden in het begin van het onderzoek vastgesteld op basis van een random steekproef vanuit het totale cohort, ongeacht of men de ziekte later ontwikkelt of niet.

Voor- en nadelen Een voordeel van een case-cohortonderzoek is het flexibele design omdat dezelfde controlegroep gebruikt kan worden voor de vergelijking met verschillende case-groepen (bijvoorbeeld met darmkankercases, maar ook met borstkankercases) uit hetzelfde cohort. Complexe statistische analyses zijn nodig om een case-cohortstudie te analyseren. Dit type studiedesign wordt gebruikt om kosten van onderzoek te verlagen, omdat niet het hele cohort gemeten hoeft te worden. Selectiebias is gereduceerd omdat zowel cases als non-cases uit dezelfde populatie afkomstig zijn. Informatiebias is ook minder aanwezig omdat de blootstelling wordt gemeten door de onderzoeker, terwijl deze niet weet of deelnemers ziek worden. Dit type design is minder geschikt als er grote aantallen deelnemers uit de studie verdwijnen ('loss to follow-up') of wanneer de blootstelling verandert in de tijd en er meerdere meetmomenten nodig zijn.

2.3.7 *Interventieonderzoek*

Het gerandomiseerde interventieonderzoek ('trial') verschilt van alle andere typen onderzoek die tot dusverre zijn besproken doordat het experimenteel van aard is. De onderzoekers rekruteren de proefpersonen en die worden willekeurig ('at random') geplaatst in een groep die wel of geen behandeling krijgt. In het ideale geval weten de proefpersonen en onderzoekers zelf niet in welke groep de deelnemers geplaatst zijn (dubbelblind onderzoek). Dit effect wordt bereikt door de groep die geen behandeling krijgt een identieke, inactieve placebo te geven en door pas aan het eind van het onderzoek te vertellen welke behandeling de proefpersonen hebben ondergaan. Aan het eind van het onderzoek wordt de behandelde groep vergeleken met de placebogroep om te zien of er een verschil in bepaalde gezondheidseffecten te meten is (fig. 2.4). Het is belangrijk dat alle personen die in het onderzoek gerandomiseerd zijn, worden meegenomen in de statistische



Figuur 2.4 Design van een gerandomiseerd interventieonderzoek

analyse (het zogeheten ‘intention-to-treat’-principe) om te voorkomen dat het onderzoeksresultaat een vertekend beeld geeft ten gevolge van de eventuele uitval van specifieke proefpersonen.

Voor- en nadelen Het voornaamste voordeel van interventieonderzoek is dat er direct een oorzakelijk verband afgeleid kan worden, mits het onderzoek onberispelijk is uitgevoerd. Afgezien van de steekproefvariatie kan men ervan uitgaan dat elk verschil dat optreedt tussen de interventie- en placebogroep toegeschreven kan worden aan de behandeling als het onderzoek dubbelblind is uitgevoerd, de deelnemers voldoende therapietrouw (‘compliant’) zijn geweest en de uitval van deelnemers aan het onderzoek (‘drop-out’) beperkt is gebleven.

Interventieonderzoek brengt ethische overwegingen mee die niet aan de orde zijn bij observationeel onderzoek. Als het op voorhand aannemelijk is dat de interventie een nadelige uitwerking kan hebben op de gezondheid, is het onethisch om een groep mensen die behandeling op te leggen. Tegelijkertijd moeten onderzoekers er niet van overtuigd zijn dat de interventie effectief is, anders zou het

ethisch onverantwoord zijn om de controlepersonen de behandeling te onthouden. Bijvoorbeeld: ook al zouden onderzoekers graag meer onderzoek doen naar de suppletie van foliumzuur rond de conceptie, het is zeer onwaarschijnlijk dat een ethische commissie interventieonderzoek zou goedkeuren. De gunstige effecten van foliumzuur zijn in eerder onderzoek zo duidelijk naar voren gekomen dat het ongeoorloofd zou zijn om vrouwen dit te onthouden.

Hoewel een dubbelblinde uitvoering de voorkeur heeft, blijkt dit bij interventieonderzoek op het gebied van voeding en leefstijl vaak niet mogelijk. Een voorbeeld hiervan is de Oslo-studie waarbij mannen willekeurig wel of niet in een experimentele groep geplaatst werden en individueel advies kregen over stoppen met roken en over een gezonde voeding die de risico's op hart- en vaatziekten verkleint. In dit geval moesten de proefpersonen over hun behandeling worden geïnformeerd. Bij sommige interventieonderzoeken kan de behandeling geheim gehouden worden door de actieve stof in capsules te doen. Wanneer de interesse ligt bij stoffen in voedingsmiddelen is een geïsoleerde stof misschien niet de beste benadering van de werkelijkheid. Vitaminen, calcium of visoliesupplementen zijn misschien gemakkelijk toe te dienen, maar de effecten ervan hoeven niet hetzelfde te zijn als die van groente, zuivel of vis. De wetenschappelijke zuiverheid van uitspraken op nutriënteniveau en de betekenis van resultaten op het niveau van voedsel zijn daardoor niet altijd eenvoudig met elkaar te combineren.

In veel gevallen kunnen gezondheidseffecten van voedingsfactoren pas na lange tijd gemeten worden. Het is meestal niet mogelijk om deze langetermijneffecten in een trial te bestuderen omdat het lastig is om proefpersonen gedurende lange tijd bepaalde interventies op te leggen. Een voorbeeld van een langdurige trial is een onderzoek in Finland naar het effect van de suppletie van bètacaroteen op het risico op longkanker bij mannen die roken (The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group 1994). In dit onderzoek moesten de proefpersonen gedurende zes jaar een placebo of een bètacaroteensupplement innemen. Dit onderzoek moest overigens voortijdig worden gestopt, omdat de personen die suppletie kregen tegen de verwachting in een verhoogd risico op longkanker hadden.

Ten slotte is een nadeel van een interventieonderzoek dat er maar één of twee factoren tegelijkertijd onderzocht kunnen worden. Vanwege de beperkte middelen kunnen slechts enkele van de meest intrigerende hypothesen met betrekking tot voeding en ziekten op deze manier worden bestudeerd. Vandaar dat veel van onze kennis over het zeer complexe voedingspatroon en de gezondheid niet op het ideaaltypische interventieonderzoek kan worden gebaseerd. Cohortonderzoek en voor zeer zeldzame ziekten het patiënt-controleonderzoek, aangevuld met mechanistische argumenten, blijven een belangrijke rol vervullen.

2.4 Fouten in epidemiologisch onderzoek

In de voorgaande paragrafen zijn verschillende designs beschreven die in de voedingsepidemiologie gebruikt worden. De diverse onderzoeken resulteren uiteindelijk in geschatte associatiematen. De vraag is nu hoe goed die associaties

geschat zijn en of er geen fouten zijn gemaakt bij de opzet en de uitvoering van het onderzoek.

Er kunnen twee soorten fouten gemaakt worden bij het schatten van associaties: toevallige fouten en systematische fouten. Een toevallige fout wordt veroorzaakt door 'random' fluctuaties in de meetmethode. Toevallige fouten leiden tot een verminderde precisie van de associatie en soms een verzwakking van de associatie. Maar door herhaalde schattingen te doen zal de toevallige fout minimaal worden. Een toevallige fout kan gekwantificeerd worden en heeft geen verregaande consequenties voor de validiteit van de geschatte associatie. Een systematische fout (ook wel bias genoemd) bedreigt wél de validiteit van een geschatte associatie. Want ook bij herhaalde schattingen blijft een systematische fout even groot.

Systematische fouten kunnen ontstaan wanneer onjuistheden in de meetmethode aanwezig zijn, wanneer onzuivere ijkstandaarden, balanssen enzovoort worden gebruikt of wanneer fouten optreden in de rekenmethode. Systematische fouten kunnen ook optreden als gevolg van de manier waarop de proefpersonen geselecteerd zijn (selectiebias), de manier waarop de variabelen gemeten zijn (informatiebias) of door de aanwezigheid van confounders waarvoor niet (volledig) gecorrigeerd is (confounding).

2.4.1 *Selectiebias*

Selectiebias wordt veroorzaakt door de selectie van proefpersonen en treedt op als de proefpersonen niet representatief zijn voor de populatie die men wil onderzoeken of wanneer er een verschil is in de selectie van proefpersonen tussen de onderzoeksgroepen. De associatie tussen blootstelling en ziekte kan verschillend zijn bij proefpersonen en personen die niet (willen) deelnemen aan een onderzoek. In de meeste gevallen is die laatste associatie niet bekend. Personen die erg met hun gezondheid bezig zijn, zijn eerder geneigd aan bepaalde onderzoeken deel te nemen. Indien zij daadwerkelijk gezonder eten en minder ziekten hebben, zijn zij als proefpersonen niet representatief voor de algemene bevolking. Het omgekeerde komt ook voor: personen die bezorgd zijn over hun gezondheid omdat ze er een ongezonde leefstijl op nahouden, kunnen extra gemotiveerd zijn om deel te nemen aan een onderzoek. Beslissingen van potentiële deelnemers om al dan niet mee te doen aan een onderzoek, kunnen dus selectiebias veroorzaken, net zoals keuzes die onderzoekers maken.

Bij een observationeel onderzoek naar de effecten van blootstelling aan schadelijke stoffen tijdens het werk is de keuze van de niet-blootgestelde groep essentieel. Een vergelijking van personeel uit de chemische industrie met even oude personen uit de algemene bevolking kan problemen opleveren. Het valt te verwachten dat het personeel gezonder is (ondanks de eventuele gevolgen van de blootstelling) dan de niet-blootgestelden omdat die laatste groep ook personen

omvat die te ziek zijn om te werken. Een groep personen werkzaam in een andere sector is in dit geval dus een betere keuze als niet-blootgestelde groep. Ook kan de werving ongewenste selectie tot gevolg hebben. Het gebruik van de registratie van huisartsen heeft als gevolg dat personen die niet ingeschreven staan bij een huisarts buiten beschouwing blijven. Deze groep kan echter afwijken van de proefpersonen.

2.4.2 *Informatiebias*

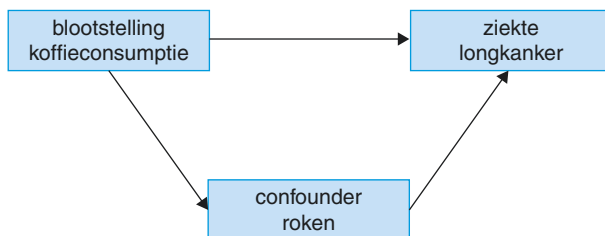
We spreken van informatiebias als er een fout in de associatie is opgetreden als gevolg van een fout bij het meten van de variabelen. Een patiënt-controleonderzoek in de Verenigde Staten liet een significant inverse associatie zien tussen de inname van folaat via de voeding en het risico op een hartaanval in een groep mannen en vrouwen. In dit onderzoek is het de vraag hoe nauwkeurig de folaatinname bepaald is. Folaat is heel labiel en kleine verschillen in verwerking, bereiding of opslag van voedsel kunnen leiden tot grote verschillen in folaatconcentraties. Wegens de grote variabiliteit in de folaatconcentraties in de voeding kan er willekeurige misclassificatie hebben plaatsgevonden van de folaatinname van de proefpersonen. Dat leidt doorgaans tot een verzwakking van de associatie.

‘Recall bias’ is een vorm van informatiebias en kan optreden in patiënt-controleonderzoek wanneer deelnemers worden geïnterviewd om informatie over de blootstelling te verzamelen nadat de ziekte is opgetreden. Er wordt verondersteld dat patiënten zich meer kunnen herinneren als het gaat om mogelijke blootstellingen die verband zouden kunnen houden met de ziekte die zij inmiddels hebben. Voor de controlepersonen speelt dit geen rol en zij zouden zich bepaalde blootstellingen minder goed kunnen herinneren. Of het zou zo kunnen zijn dat patiënten hun blootstelling aan een schadelijke stof of voedingsmiddel overschatten als ze denken dat dat de oorzaak van hun ziekte is. Ook dit treedt niet op bij de controlepersonen.

Het is dus van belang twee soorten fouten te onderscheiden die gemaakt kunnen worden bij het meten van variabelen:

- differentiële fouten;
- niet-differentiële fouten.

Differentiële fouten zijn fouten die verschillen tussen de te vergelijken onderzoeksgroepen. Een differentiële fout kan zowel tot een overschatting als een onderschatting leiden en kan er zelfs toe leiden dat een associatie wordt waargenomen die in werkelijkheid niet bestaat. Niet-differentiële fouten zijn fouten die even groot zijn in de te vergelijken onderzoeksgroepen. Een niet-differentiële fout leidt in het algemeen tot een onderschatting van de associatie.



Figuur 2.5 Voorbeeld van confounding: roken hangt samen met consumptie van alcohol en is een risicofactor voor longkanker Bron: Webb en Bain 2005

2.4.3 Confounding

Confounding vindt plaats wanneer het effect van de blootstelling vermengd is met het effect van een andere variabele en men het gezamenlijke effect ten onrechte toeschrijft aan de blootstelling. Een confounder is een factor die zowel geassocieerd is met de blootstelling als met de ziekte of een andere uitkomst. Ter illustratie fig. 2.5, waarin roken de confounder is die zowel met de blootstelling (koffie drinken) geassocieerd is als met de ziekte (hart- en vaatziekten). Het is bekend dat de consumptie van koffie geassocieerd is met roken: onder koffiedrinkers komen meer rokers voor dan onder niet-koffiedrinkers. Hier kan confounding een verklaring zijn voor de relatie die gevonden wordt tussen koffieconsumptie en het risico op hart- en vaatziekten. Het mogelijke effect van koffiedrinken is vermengd met het effect van roken op hart- en vaatziekten en als daarvoor niet gecorrigeerd wordt, kan ten onrechte geconcludeerd worden dat koffie drinken een risicofactor is voor hart- en vaatziekten.

Effect van confounding

Confounding kan van grote invloed zijn op de gevonden associatie, het kan zelfs de richting van de associatie veranderen. Een variabele die een beschermend effect lijkt te hebben, kan na correctie voor confounding juist schadelijk blijken te zijn. Het kan ook voorkomen dat er als gevolg van een confounder een verband wordt gevonden dat in werkelijkheid niet bestaat. Op basis van een groot patiënt-controleonderzoek werd bijvoorbeeld geconcludeerd dat mensen die regelmatig vitamine E-supplementen slikken, een substantieel en significant lager risico op mondkanker hadden dan degenen die geen supplementen slikten. Betekent dit nu dat vitamine E beschermt tegen mondkanker? Dat is niet zeker, want mensen die het besluit nemen supplementen te gaan innemen zijn zich meestal bewuster van hun gezondheid. Hun leefstijl is daardoor meestal gezonder in velerlei opzichten. Als andere leefstijlfactoren (andere dan vitamine E slikken) ook gunstige effecten hebben op het risico op mondkanker is de associatie voor vitamine E in werkelijkheid zwakker dan de schatting. Er zou zelfs helemaal geen associatie kunnen bestaan tussen vitamine E en mondkanker.

In epidemiologisch onderzoek zijn leeftijd en sociale klasse veelvoorkomende confounders. In de voedingsepidemiologie is dit vaak de totale energie-inname. Confounding is een systematische fout die zo veel mogelijk voorkomen moet worden door een juiste onderzoeksopzet of door correctie tijdens de data-analyse.

Voorkómen (of controleren) van confounding

In een interventieonderzoek is het willekeurig toewijzen (randomiseren) van de behandeling aan de deelnemers heel belangrijk. Hierdoor worden alle potentiële confounders ongeveer gelijk over de groepen verdeeld. Randomiseren kan confounding niet volledig voorkomen; er kan bijvoorbeeld een ongelijke verdeling van leeftijd tussen de onderzoeksgroepen bestaan. De kans op zo'n ongelijke verdeling wordt echter kleiner naarmate het aantal deelnemers groter is. Een groot voordeel van randomisatie is dat je niet alleen confounding door bekende factoren voorkomt, maar ook door (nog) onbekende factoren.

In alle designs kan restrictie plaatsvinden, hetgeen inhoudt dat bijvoorbeeld rokers worden uitgesloten van deelname, zodat roken bij voorbaat niet meer als confounder kan optreden. Confounding kan alleen optreden als de variabele geassocieerd is met de blootstelling, maar als het een constante is (niemand rookt), is er geen sprake van een associatie. Met restrictie kan confounding door onbekende factoren niet voorkomen worden. Ten slotte kan in patiënt-controle- en cohortonderzoek matching plaatsvinden, waarbij de te vergelijken groepen naar bijvoorbeeld leeftijd en geslacht gelijk worden gemaakt, zodat deze factoren niet als confounders kunnen optreden.

Als confounding niet in voldoende mate voorkomen is bij de opzet van het onderzoek, is het nog mogelijk om ervoor te corrigeren tijdens de data-analyse door middel van stratificatie of multivariabele analyse. Dit is alleen mogelijk als er voldoende informatie over de confounder(s) beschikbaar is. Stratificatie houdt in dat de associatie in bepaalde categorieën (strata) van de confounder geschat wordt. Wanneer leeftijd een confounder is, kan de associatie gemeten worden in verschillende leeftijdscategorieën en wanneer geslacht de confounder is, gescheiden voor mannen en vrouwen. Deze methode is tamelijk eenvoudig, maar geeft problemen bij een te kleine steekproef. Verder is het niet altijd mogelijk meer dan één confounder tegelijkertijd op deze manier te evalueren. Dit zou wel mogelijk zijn als de steekproef zeer groot zou zijn.

Wanneer voor een groot aantal factoren tegelijk gecorrigeerd moet worden, is het beter om gebruik te maken van statistische regressietechnieken, veelal aangeduid als multivariabele analyse. In een onderzoek naar de invloed van voeding op borstkanker is het bijvoorbeeld van belang de data te corrigeren voor onder andere de leeftijd bij de menarche, de leeftijd waarop het eerste kind geboren is en het aantal kinderen dat een vrouw heeft gekregen. Het gebruik van multivariabele analyse is dan een goede methode.

2.5 Interpretatie van resultaten

2.5.1 *Toeval, statistische significantie, klinische relevantie en steekproefgrootte*

Toeval en statistische significantie

Epidemiologen moeten rekening houden met de mogelijkheid dat een waargenomen associatie tussen blootstelling en ziekte door toeval ontstaan is. Deze mogelijkheid wordt doorgaans geëvalueerd met behulp van statistische methoden. Een bevinding wordt doorgaans statistisch significant genoemd wanneer er minder dan 5 % kans is dat deze of een nog extremere bevinding zou worden gedaan, terwijl er in werkelijkheid geen associatie bestaat. Die 5 % is een veelgebruikte, maar arbitraire keuze. In een Koreaans patiënt-controleonderzoek naar maagkanker was het gebruik van een koelkast statistisch significant geassocieerd met een verlaagd risico op de ziekte (Lee et al. 1995). Dit betekent dat de kans dat de waargenomen associatie op toeval berust minder dan 1 op 20 is. Een mogelijke verklaring voor de risicoverlaging zou kunnen zijn dat koelkasten vers voedsel langer goed houden, waardoor beschermende nutriënten in het voedsel aanwezig blijven. Ook kan de beschikbaarheid van een koelkast traditionele conserveringsmethoden die geassocieerd worden met een verhoogd risico op maagkanker (zoals pekelen, roken en in zuur leggen) overbodig maken.

Een andere manier om de rol van het toeval te evalueren is het gebruik van een betrouwbaarheidsinterval. Het betrouwbaarheidsinterval zegt iets over de precisie van de schatting. Naarmate een studie groter is, wordt de precisie groter en het betrouwbaarheidsinterval nauwer. Het betrouwbaarheidsinterval is de 'range' van waarden van bijvoorbeeld het relatieve risico die redelijk in overeenstemming is met de verzamelde gegevens. In de meeste gevallen gebruiken onderzoekers een betrouwbaarheidsinterval van 95 %. Dit wil zeggen dat bij herhaalde steekproeven uit dezelfde populatie de verkregen intervallen in 95 % van de gevallen de ware populatiewaarde bevatten voor de desbetreffende parameter (bijv. relatieve risico of populatiegemiddelde). In een onderzoek onder Amerikaanse mannen bijvoorbeeld werd het effect van vitaminegebruik op het later ontwikkelen van de oogandoening cataract geëvalueerd (Seddon et al. 1994). Onder rokers was het relatieve risico op cataract bij vitaminegebruikers ten opzichte van niet-gebruikers 0,38 met een 95 %-betrouwbaarheidsinterval van 0,16–0,92.

Klinische relevantie

Als een associatie statistisch significant is, hoeft dit niet automatisch te betekenen dat die ook biologisch of klinisch relevant is. Sommige effecten zijn te klein of komen te weinig voor om in de praktijk van betekenis te zijn. In een data-analyse van meer

dan 1.800 deelnemers aan een langdurig onderzoek naar vitamine A-suppletie hadden personen die een supplement ontvingen, een statistisch significant verhoogd triglyceridgehalte in het bloed vergeleken met degenen die een placebo slikten. De verhoging was echter zo klein dat die nauwelijks invloed zou hebben op het risico op hart- en vaatziekten. De onderzoekers concludeerden dat dit minimale effect niet klinisch relevant was, ook al was het wel statistisch significant.

Omgekeerd is het mogelijk dat een schatting wel klinisch relevant is, maar niet statistisch significant. Soms kan een klaarblijkelijk effect belangrijk genoeg zijn om actie te ondernemen, ook al heeft men het statistisch gezien niet aannemelijk kunnen maken. In een onderzoek van begin 1996 stopte een Amerikaans onderzoeksteam met een gerandomiseerd interventieonderzoek naar het effect van de suppletie van bètacaroteen of vitamine A op het risico op longkanker. De voorlopige resultaten lieten een groter aantal doden en gevallen van longkanker zien in de groep die de suppletie ontving. De toename was niet statistisch significant en het was heel goed mogelijk dat het fenomeen op toeval berustte. De onderzoekers waren echter bezorgd over deze verschillen omdat die de mogelijkheid van een schadelijk effect van de suppletie suggereerden en omdat vergelijkbare effecten van bètacaroteen in een eerder onderzoek in Finland gevonden waren. Om deze redenen werd besloten het onderzoek stop te zetten, ook al was het strikt genomen niet zeker dat de verhoogde incidentie en mortaliteit het gevolg waren van de suppletie.

Steekproefgrootte en power

Ongeacht het gekozen onderzoeksontwerp is het cruciaal een adequate steekproefgrootte te kiezen, zodat er een behoorlijke kans is op een duidelijke uitkomst van het onderzoek. Statistische technieken moeten gebruikt worden in combinatie met bepaalde vooronderstellingen om het juiste aantal proefpersonen te bepalen. Wanneer de steekproef te groot is, wordt het onderzoek buitensporig duur en wanneer de steekproef te klein is, levert het onderzoek geen betrouwbare resultaten op. Ook is het niet ethisch verantwoord om mensen te vragen vrijwillig mee te doen als niet te verwachten valt dat een onderzoek zinvolle resultaten oplevert. De benodigde steekproefgrootte hangt onder andere af van de variatie van de uitkomst die gemeten wordt en de sterkte van de associatie.

De power is de kans dat een associatie of effect van een bepaalde grootte significant wordt aangetoond, gegeven het onderzoeksontwerp en het aantal deelnemers. Het komt erop neer dat de onderzoekspopulatie groot genoeg moet zijn om voldoende power te hebben. Ter illustratie: voor een onderzoek naar de effecten van vitamine A-suppletie bij patiënten met de aangeboren oogziekte retinitis pigmentosa kozen de onderzoekers een populatie van 601 personen om het onderzoek een power te geven van meer dan 95 %. Dit houdt in dat de kans groter dan 95 % is dat een effect van vooraf gedefinieerde grootte ontdekt wordt, als het aanwezig is.

2.5.2 *Range van blootstelling*

In sommige gevallen vindt men geen associatie omdat de inname van de voedingsfactor die onderzocht wordt, te laag is of niet in de range valt waarbinnen een effect verwacht kan worden. In de meeste epidemiologische onderzoeken naar mond- en keelkanker bijvoorbeeld worden significante inverse associaties met de inname van fruit en groente gevonden. Toch is het niet vreemd dat dit in een patiënt-controleonderzoek in Puerto Rico niet het geval was. In deze populatie was de consumptie van fruit en groente namelijk extreem laag. Van de proefpersonen zei 75 % nooit fruit te eten en 87 % at niet meer dan twee keer per week groenten. Het is zeer waarschijnlijk dat te weinig mensen in deze populatie genoeg fruit en groenten aten om enig beschermend effect te kunnen aantonen op het risico van mond- en keelkanker.

2.5.3 *Interne en externe validiteit*

Bij de interpretatie van bevindingen van epidemiologisch onderzoek is validiteit of geldigheid een belangrijk begrip. We onderscheiden interne validiteit en externe validiteit. De interne validiteit betreft de mate waarin de bevindingen geldig zijn voor de onderzochte personen in het onderzoek (de bronpopulatie). De externe validiteit is de mate waarin de bevindingen gegeneraliseerd kunnen worden naar populaties buiten het onderzoek. Bij het bepalen van de interne validiteit moeten de rol van bias, de rol van toeval en de power goed worden bekeken. Bij de vaststelling van de externe validiteit worden de resultaten van het onderzoek gezien in het licht van bevindingen in de literatuur en gaat het om de generaliseerbaarheid van de gevonden associaties.

Interne validiteit

Om de interne validiteit van een onderzoek te beoordelen moeten enkele vragen worden beantwoord.

- Zijn de blootstelling en de uitkomst nauwkeurig gemeten?
- Is het mogelijk dat er bias is opgetreden in de geschatte associatie?
- Zijn relevante confounders vastgesteld en nauwkeurig gemeten?
- Zijn de juiste correcties gemaakt voor deze confounders?
- Als sprake is van bias, hoe kan dit de resultaten dan beïnvloeden en in welke richting zijn de schattingen dan veranderd?

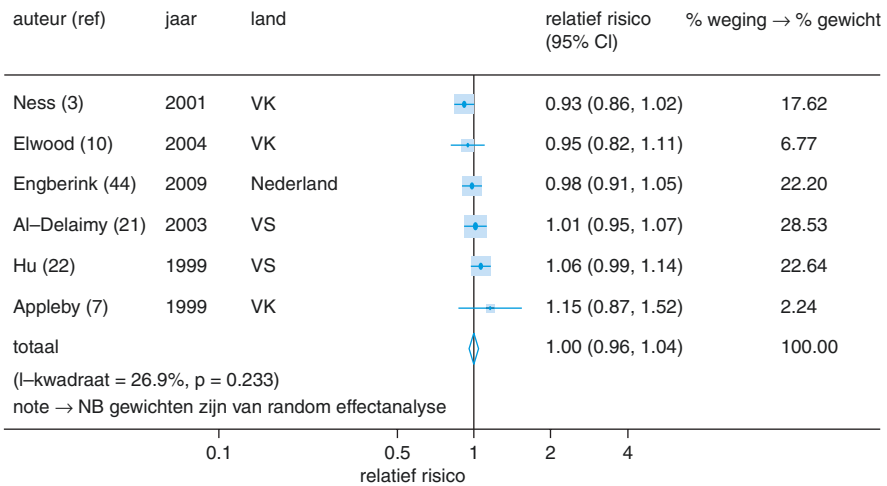
Externe validiteit

De term ‘externe validiteit’ staat voor de toepasbaarheid van de onderzoeksbevindingen op personen buiten de onderzoekspopulatie of de mogelijkheid tot generalisatie. Om de externe validiteit te bepalen evalueren wetenschappers de resultaten van hun onderzoek in relatie tot gelijksoortige bevindingen in andere onderzoeken. Verder gaan zij na wat de mogelijke verschillen zijn tussen de onderzoekspopulatie en de populatie waarnaar zij de resultaten willen extrapoleren. Bijvoorbeeld: suppletie van een combinatie van bètacaroteen, vitamine E en selenium resulteerde in een significante reductie van de sterfte aan kanker bij deelnemers aan een interventieonderzoek in Linxian, China. Het zou verkeerd zijn om hieruit te concluderen dat mensen in West-Europa op dezelfde manier hun risico kunnen verkleinen. Linxian is een arm plattelandsgebied waar ten tijde van dit onderzoek de meeste mensen zwaar ondervoed waren. Bevindingen uit dat gebied mogen niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar beter gevoede populaties met totaal andere ziektepatronen. Dit betekent dat er in dit geval sprake is van effectmodificatie: het land/regio waarin het onderzoek heeft plaatsgevonden modificeert (= verandert) het effect van suppletie met bètacaroteen, vitamine E en selenium op sterfte aan kanker. Als er sprake is van effectmodificatie kun je de effecten die je vindt, niet zonder meer extrapoleren naar andere populaties.

Wanneer veel onderzoeken in verschillende populaties echter dezelfde resultaten opleveren, is het waarschijnlijk dat deze bevindingen extern valide zijn. De associatie tussen de consumptie van rood en bewerkt vlees en het risico op kanker is een goed voorbeeld. Deze associatie is bekeken in meer dan 800 epidemiologische onderzoeken in een groot aantal populaties uit tal van landen op verschillende continenten. Het bewijs voor deze associatie is uitzonderlijk consistent, vooral ten aanzien van dikkedarmkanker. De meeste voedingswetenschappers zullen beamen dat deze associatie geëxtrapoleerd mag worden naar populaties over de hele wereld.

2.5.4 Meta-analyse

De interpretatie van epidemiologische bevindingen is ingewikkeld wanneer de resultaten van verschillende onderzoeken niet met elkaar in overeenstemming zijn. Deze inconsistentie is soms inzichtelijk te maken door middel van een meta-analyse. Dit is een kwantitatieve techniek waarbij de statistische resultaten van verschillende onderzoeken samengenomen worden om tot een uiteindelijke conclusie te komen. Het is gebruikelijk de resultaten van een meta-analyse weer te geven in een zogeheten ‘forest plot’ (fig. 2.6). In een forest plot wordt door middel van een vierkant voor elke studie weergegeven wat de gevonden associatie is (inclusief het



Figuur 2.6 Voorbeeld van de resultaten van een meta-analyse naar melkinname en coronaire hartziekten Bron: Soedamah-Muthu et al. 2011

betrouwbaarheidsinterval). De grootte van het vierkant geeft het gewicht aan dat aan de studie is gehangen. Over het algemeen krijgen grotere studies een zwaarder gewicht. Vervolgens wordt op basis hiervan een gewogen gemiddelde berekend over alle studies gezamenlijk. In een forest plot wordt dit aangegeven door een ruit. Deze ruit geeft het gewogen gemiddelde aan, inclusief het betrouwbaarheidsinterval. De verticale lijn in de forest plot is de ‘geen effect/geen verband’lijn.

In fig. 2.6 betekent een relatief risico van 1 dat er geen relatie is tussen melkinname en coronaire hartziekten. Sommige studies vinden een beschermende relatie met melk (deze liggen links van deze verticale lijn), andere studies vinden een risicoverhogend verband tussen melk en coronaire hartziekten (deze studies liggen rechts van de verticale lijn). Het gewogen gemiddelde ligt vrijwel precies op de verticale lijn. Dit betekent dat al deze studies bij elkaar genomen geen aanwijzingen geven voor een verband tussen melkinname en coronaire hartziekten.

Meta-analyses zijn waarschijnlijk objectiever dan de traditionele kritische ‘reviews’ van literatuur en kunnen door de samenbundeling meerwaarde geven aan onderzoeken die elk afzonderlijk te klein zijn om betrouwbare resultaten op te leveren. De beslissing over de onderzoeken die in een meta-analyse ingesloten mogen worden, is echter vrij lastig. Er bestaat verschil van mening over de vraag of gebrekkige en ongepubliceerde onderzoeken (meestal onderzoeken die geen effect lieten zien) ingesloten moeten worden en of onderzoeken van betere

kwaliteit zwaarder moeten meewegen dan die van mindere kwaliteit. Bij het uitvoeren en interpreteren van een meta-analyse moet dus rekening gehouden worden met mogelijke publicatiebias. Het zou zo kunnen zijn dat in de wetenschappelijke literatuur studies die geen effect laten zien niet gepubliceerd zijn en dus ook niet geïncludeerd (kunnen) worden in een meta-analyse. Dit kan de resultaten van een meta-analyse onbetrouwbaar maken.

Onderzoeken die men wil combineren in een meta-analyse, zouden gelijk moeten zijn in termen van type en sterkte van de blootstelling en de uitkomst waarin men geïnteresseerd is. Als de onderzoeken op een van deze punten verschillen, kan de meta-analyse vreemde resultaten opleveren. Bij een meta-analyse waaruit geconcludeerd werd dat vitamine C geen effect heeft op het ontstaan van een verkoudheid, moesten bijvoorbeeld enige kanttekeningen worden geplaatst, aangezien er zowel onderzoeken ingesloten waren die een lage dosis vitamine C verstrekten (200 mg per dag of minder) als onderzoeken met een megadosis (1–5 g per dag). De negatieve resultaten van de onderzoeken met een lage dosis hebben mogelijk de effecten van de onderzoeken met een hoge dosis afgezwakt, waardoor een onjuiste conclusie is getrokken. Hierdoor kan het soms nodig zijn voor een meta-analyse de oorspronkelijke data van de afzonderlijke studies opnieuw te analyseren. Daarom worden er op (inter)nationaal niveau afspraken gemaakt hoe onderzoeksdata moeten worden opgeslagen om hergebruik ervan mogelijk te maken (zie bijvoorbeeld <http://www.zonmw.nl/nl/themas/thema-detail/toegang-tot-data/fair-data/>).

In Kader 1 staat een aantal belangrijke vragen die gesteld moeten worden bij het beoordelen van epidemiologisch onderzoek, bijvoorbeeld ten behoeve van het uitvoeren van een meta-analyse. In Kader 2 staan aandachtspunten voor de beoordeling van systematische overzichtsartikelen en meta-analyses. Resultaten van meta-analyses, gebaseerd op goed uitgevoerd systematisch literatuuronderzoek, wegen doorgaans zwaar mee bij de beoordeling van causaliteit in voedingsonderzoek.

Een voorbeeld van een verzameling meta-analyses zijn de meta-analyses die in 2007 uitgevoerd zijn door het WCRF over voeding, lichamelijke activiteit en de preventie van kanker (World Cancer Research Fund 2007). Deze meta-analyses worden frequent geactualiseerd. Een ander bekend voorbeeld zijn de meta-analyses en systematische literatuurreviews uitgevoerd door Cochrane. Cochrane is een internationale, onafhankelijke, non-profitorganisatie met als missie zorgverleners, beleidsmakers en patiënten te helpen bij het nemen van beslissingen over gezondheidszorg. Cochrane doet dit door actuele informatie over de effectiviteit van de gezondheidszorg toegankelijk te maken in de vorm van systematische literatuuroverzichten.

Kader 1 Aandachtspunten bij de beoordeling van epidemiologisch onderzoek

- Is de onderzoeksgroep groot genoeg?
- Hebben de onderzoekers de populatie waaruit de proefpersonen afkomstig zijn, duidelijk omschreven?
- Zijn dezelfde in- en exclusiecriteria gebruikt voor alle proefpersonen?
- Zijn blootstellingen en effecten met behulp van de juiste methoden gemeten? Hoe is de ziekte gediagnosticeerd?
- Is bij langetermijnonderzoek de blootstelling herhaald gemeten, zodat rekening gehouden kon worden met tijdseffecten?
- Kan de associatie veroorzaakt zijn door confounding? Zijn er gegevens verzameld over mogelijke confounders? En is hiermee bij de data-analyse rekening gehouden?
- Kan de associatie veroorzaakt zijn door toeval? Had het onderzoek genoeg power om mogelijke effecten te kunnen detecteren?
- Was de duur van het onderzoek lang genoeg om een zinvol resultaat te verkrijgen?
- Was het tijdsbestek tussen de blootstelling en de diagnose van de ziekte voldoende groot om de ziekte op een logische manier door de blootstelling te kunnen verklaren?
- Hoeveel personen zijn uitgevallen tijdens het onderzoek? Was de reden voor deze uitval gerelateerd aan de blootstelling en/of de ziekte?
- Hoe is het biologisch materiaal dat tijdens het onderzoek is genomen, maar later is geanalyseerd, bewaard? Is dit op dezelfde wijze gebeurd voor alle proefpersonen?
- Kan de associatie veroorzaakt zijn door informatiebias en/of selectiebias?
- Is de associatie biologisch plausibel?
- Is het onderzoeksresultaat in overeenstemming met resultaten uit eerder onderzoek? Zo niet, wat zou daarvan de oorzaak kunnen zijn?
- Op wie is de associatie van toepassing?
- Wie was de sponsor van het onderzoek? Is er sprake van mogelijke belangenverstrengeling van de onderzoeker(s)?
- Is de conclusie van het onderzoek in overeenstemming met de resultaten?
- Is de uitkomst van het onderzoek relevant voor de klinische praktijk, het volksgezondheidsbeleid of voor een beter begrip van de etiologie van de ziekte?

Extra aandachtspunten specifiek voor patiënt-controleonderzoek

- Waren de controlepersonen uit dezelfde populatie getrokken als de patiënten? Werde de benodigde informatie op dezelfde manier verkregen van de patiënten als van de controlepersonen?
- Konden de patiënten zelf de informatie over de blootstelling geven of moesten familieleden of vrienden dat doen?

- Wisten de onderzoekers of de proefpersonen patiënten of controlepersonen waren?
- Hielden de onderzoekers er rekening mee dat sommige variabelen beïnvloed zouden kunnen worden door de aanwezigheid van de ziekte (bijv. bloeddruk of concentraties van nutriënten in het bloed)?

Extra aandachtspunten specifiek voor cohortonderzoek

- Is de aanwezigheid van de ziekte ‘blind’ vastgesteld, met andere woorden: was degene die de diagnose stelde al dan niet op de hoogte van de blootstelling van de desbetreffende proefpersoon?
- Zijn personen die de ziekte bij de start van het onderzoek reeds hadden, uitgesloten van de analyse?

Extra aandachtspunten specifiek voor interventieonderzoek

- Was het doel van het onderzoek etiologisch van aard (oorzaak van de ziekte achterhalen) of wilden de onderzoekers de effectiviteit of de haalbaarheid van een behandeling toetsen?
- Waren de personen ‘at random’ aan de behandelingsgroep of de controlegroep toegewezen?
- Was de randomisatie geslaagd? Dat wil zeggen: zijn de behandelde groep en de controlegroep goed met elkaar vergelijkbaar wat betreft andere determinanten van de ziekte?
- Waren de proefpersonen ‘compliant’, met andere woorden, hebben ze zich aan het protocol gehouden?
- Is er gebruikgemaakt van een placebo?
- Waren alle proefpersonen gedurende het onderzoek ‘blind’ wat betreft hun behandeling?
- Was de onderzoeker bij het vaststellen van de uitkomst ook ‘blind’ wat betreft de behandelingen van de proefpersonen?
- Is de data-analyse uitgevoerd volgens het ‘intention-to-treat’-principe? Zo niet, hoe zou dit het resultaat van het onderzoek beïnvloed kunnen hebben?

Zie ook Moher et al. [2001](#) en Elm et al. [2007](#).

Kader 2 Aandachtspunten bij de beoordeling van systematische overzichtsartikelen en meta-analyses

- Zijn de onderzoeksvragen duidelijk gesteld en zijn de methoden duidelijk beschreven?
- Zijn de juiste zoekmethoden gebruikt om relevante onderzoeken te vinden? Is er voldoende inspanning verricht om alle onderzoeken op het desbetreffende gebied te vinden?
- Zijn er geschikte methoden gebruikt om te bepalen welke artikelen wel en niet ingesloten mochten worden?
- Was de selectie en de bepaling van de ingesloten onderzoeken reproduceerbaar en zonder bias?
- Baseren de onderzoekers hun conclusies daadwerkelijk op de aangehaalde artikelen?
- Kan er sprake zijn van publicatiebias? Zo ja, is hiermee rekening gehouden bij de interpretatie van de gegevens?

Enkele aandachtspunten specifiek voor meta-analyse

- Is de methodologische kwaliteit van de ingesloten onderzoeken bepaald en hoe is hiermee rekening gehouden?
- Is de extractie van de kwantitatieve gegevens gestandaardiseerd en bij voorkeur door meer dan één onafhankelijke persoon uitgevoerd?
- Is duidelijk welke aannames zijn gemaakt in geval van ontbrekende gegevens?
- Is de heterogeniteit van de onderzoeksresultaten geëvalueerd, bijvoorbeeld door stratificatie?
- Is de verklaring van heterogeniteit gerelateerd aan de opzet en uitvoering van de individuele onderzoeken, dan wel aan biologische aspecten?
- Worden de resultaten van de meta-analyse gewijzigd op basis van resultaten van (volgens de selectiecriteria) relevante onderzoeken die niet in de meta-analyse konden worden meegenomen?

Zie ook Moher et al. [1999](#) en Stroup et al. [2000](#).

2.5.5 Causaliteit

Op basis van observationeel epidemiologisch onderzoek kan niet bepaald worden of een geobserveerde associatie causaal is. Als er een associatie gevonden wordt tussen blootstelling en ziekte, betekent dit nog niet dat deze blootstelling de ziekte heeft veroorzaakt. Wetenschappers gebruiken de volgende criteria om vast te stellen of een geobserveerde associatie causaal is.

- *De sterkte van de associatie.* Hoe sterker de associatie, des te aannemelijker het is dat de associatie causaal is.
- *De consistentie van de associatie.* Een associatie die ook in andere populaties en onder andere omstandigheden wordt geobserveerd, doet veronderstellen dat er een causaal verband is.
- *De aanwezigheid van een dosis-responsrelatie.* Als de intensiteit van een respons toeneemt met een hogere dosis, vergroot dit de aannemelijkheid van een causaal verband. De afwezigheid van een dosis-responsrelatie houdt niet in dat er geen causaal verband is. In sommige situaties is er een drempelwaarde die overschreden moet worden voordat een dosis-responsrelatie kan worden vastgesteld.
- *De tijdsrelatie,* dat wil zeggen dat de blootstelling vooraf is gegaan aan het optreden van de ziekte. Tijdsrelaties moeten ook bekeken worden vanuit de etiologie van een ziekte. Kanker is bijvoorbeeld een chronische ziekte met een lange inductietijd. Men kan daarom niet verwachten dat de incidentie van deze ziekte enkele weken of maanden na de blootstelling al toeneemt.
- *De biologische plausibiliteit.* Een causaal verband tussen een blootstelling en een effect is plausibeler wanneer er een aannemelijke hypothese is over het biologische mechanisme volgens welke de blootstelling het risico op de ziekte verhoogt of verlaagt.

2.6 Conclusies voor de diëtistenpraktijk

De diëtist vormt de brug tussen theorie en praktijk en moet gesignaleerde gezondheidsrelaties op het gebied van voeding vertalen naar de cliënt of patiënt. De diëtist dient de ingewikkelde wetenschappelijke boodschap te formuleren in haalbare en concrete adviezen. Daarbij moet zij niet alleen vertellen wat er al bekend is, maar ook waar nog onzekerheden zijn als het gaat om het effect van voeding op het ontstaan of de behandeling van ziekten. Dat wil niet zeggen dat de diëtist ook wetenschapper moet zijn, maar zij moet wel in staat zijn de wetenschappelijke literatuur op waarde te schatten en toe te passen in de praktijk.

Epidemiologisch onderzoek vormt een belangrijke basis voor voedingsadviezen en evidence-based practice. De Richtlijnen goede voeding zijn tot stand gekomen na zorgvuldige bestudering van de diverse vormen van epidemiologisch onderzoek. Voor de diëtist is het belangrijk te weten hoe sterk de bewijsvoering is voor specifieke voedingsadviezen of gezondheidsclaims, zoals die vaak geformuleerd worden door de voedingsindustrie. In de praktijk kan dit betekenen dat de diëtist duidelijk maakt dat elke dag broccoli eten kanker niet voorkomt, ook al is er onderzoek gepubliceerd dat aantoonde dat regelmatig broccoli eten het risico op bepaalde tumoren verkleint. Kennis van onderzoeksmethoden, waaronder de zwakke en sterke punten van specifieke vormen van epidemiologisch onderzoek, is dus onontbeerlijk bij het wegen en interpreteren van de veelheid aan gezondheidsinformatie die in de media verschijnt.

Bijlage: verklarende woordenlijst

Associatie(maat)

In epidemiologisch onderzoek worden ziektefrequenties vergeleken tussen blootgestelde en niet-blootgestelde groepen, waarbij het gaat om het vinden van een associatie tussen de blootstelling en de desbetreffende ziekte. De richting en de sterkte van zo'n associatie worden uitgedrukt met behulp van associatiematen, zoals het relatieve risico, de odds-ratio en het attributieve risico. Dit zijn maten die in feite zijn samengesteld uit schattingen van een ziektefrequentie-maat bij twee verschillende groepen.

At random

Willekeurig, door middel van het lot.

Attributief risico

Het verschil in incidentie tussen de blootgestelde en niet-blootgestelde groep.

Bias

Een systematische fout die resulteert in over- of onderschatting van de sterkte van de aanwezige associatie.

Bronpopulatie

Populatie waaruit de proefpersonen afkomstig zijn. De proefpersonen kunnen beschouwd worden als representatief voor de populatie waaruit ze afkomstig zijn.

Causaliteit

De aanwezigheid van een oorzakelijk verband. De blootstelling moet in elk geval voorafgaan aan het optreden van de ziekte om te kunnen spreken van een causale associatie.

Cohort

Een groep mensen die gevolgd wordt in de tijd en bij wie het al dan niet optreden van bepaalde ziekten wordt gerelateerd aan de blootstelling aan bepaalde risicofactoren.

Compliance

De mate waarin proefpersonen trouw zijn aan een bepaalde therapie of behandeling in een interventieonderzoek.

Confounding

Een fout (bias) die ontstaat wanneer het effect van de blootstelling vermengd is met het effect van een andere variabele en men het gezamenlijke effect ten onrechte toeschrijft aan de blootstelling. Door de aanwezigheid van confounding kan er bijvoorbeeld een associatie gevonden worden die in werkelijkheid niet bestaat.

Differentiële fout

Een fout die niet even groot is in de te vergelijken onderzoeksgroepen.

Drop-out

Het uitvallen van deelnemers aan een interventieonderzoek. In een cohortonderzoek spreekt men doorgaans van 'loss to follow-up'.

Dubbelblind

Zowel de onderzoeker als de proefpersoon weet niet aan welke behandelgroep de proefpersoon is toegewezen.

Dwarsdoorsnedeonderzoek

Een onderzoek waarbij blootstellingen en ziekten op hetzelfde tijdstip worden gemeten. Een survey valt ook onder het dwarsdoorsnedeonderzoek.

Ecologisch onderzoek

Een evaluatie van associaties aan de hand van groepsgegevens die veelal routinematig voor andere doeleinden zijn vergaard.

Etiologie

Het geheel van oorzaken van een ziekte.

Experimenteel onderzoek

Onderzoek waarbij een bepaalde blootstelling of behandeling willekeurig aan proefpersonen wordt toegewezen.

Externe validiteit

De mate waarin bevindingen gegeneraliseerd kunnen worden naar populaties met andere kenmerken dan de onderzoekspopulatie.

Extrapolatie

Het voorspellen van uitkomsten buiten de range van waarnemingen.

Frequentie maat

In epidemiologisch onderzoek wordt het optreden van ziekten uitgedrukt in ziektefrequentie maten: prevalentie, incidentie en mortaliteit.

Incidentie

Het aantal nieuwe ziektegevallen in een bepaalde periode.

Informatiebias

Een fout die is opgetreden in de associatie(maat) als gevolg van een fout bij het meten van de variabelen.

Intention-to-treat-principe

Het betrekken van alle gerandomiseerde proefpersonen in een interventieonderzoek in de statistische analyse, ongeacht of ze het onderzoek hebben afgemaakt of compliant zijn geweest.

Interne validiteit

De mate waarin bevindingen geldig zijn voor de bronpopulatie.

Interventieonderzoek

Zie experimenteel onderzoek.

Loss-to-follow-up

Het voortijdig afhaken van deelnemers aan een cohortonderzoek. In een interventieonderzoek spreekt men doorgaans van 'drop-out'.

Mortaliteit

Een maat voor het aantal sterfgevallen in een populatie.

Niet-differentiële fout

Een fout die even groot is in de te vergelijken onderzoeksgroepen.

Observationeel onderzoek

Onderzoek waarbij de onderzoekers geen invloed uitoefenen op de blootstelling.

Odds-ratio

Een maat voor het relatieve risico die gebruikt wordt in patiënt-controleonderzoek.

Patiënt-controleonderzoek

Onderzoek waarbij patiënten met controlepersonen worden vergeleken wat betreft een specifieke blootstelling. Controlepersonen vormen idealiter een steekproef uit dezelfde bronpopulatie als die waaruit de patiënten afkomstig zijn.

Power

De kans dat een associatie of effect van een bepaalde grootte significant wordt aangetoond, gegeven het onderzoeksontwerp en het aantal deelnemers.

Precisie

De mate waarin een meetmethode gelijke uitkomsten oplevert na herhaalde metingen.

Prevalentie

Het percentage ziektegevallen in een populatie op een bepaald tijdstip.

Publication bias

Het verschijnsel dat onderzoek met uitgesproken resultaten eerder gepubliceerd wordt dan onderzoek dat geen of een onverwacht resultaat laat zien; dit kan te maken hebben met de onderzoeker die onderzoek niet instuurt voor publicatie of met de wetenschappelijke tijdschriften die minder interesse hebben in dergelijk onderzoek.

Randomisatie

Het willekeurig (door middel van het lot) toewijzen van proefpersonen aan een interventie- of controlegroep.

Relatief risico

De verhouding van incidenties tussen personen die wel en die niet zijn blootgesteld aan een bepaalde risicofactor.

Selectiebias

Een fout die optreedt wanneer de proefpersonen niet representatief zijn voor de te onderzoeken populatie of wanneer er een verschil is in de selectie van proefpersonen tussen de onderzoeksgroepen.

Trial

Zie experimenteel onderzoek.

Literatuur

- Ahlbom, A., & Norell, S. (1984). *Introduction to modern epidemiology*. Newton Lower Falls, MA: Epidemiology Resources Inc.
- Elm, E., van., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C. C., & Vandenbroucke, J. P. (2007). STROBE initiative. The strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*, 370, 1453–1457.
- Lee, J. K., Park, B. J., Yoo, K. Y., & Ahn, Y. O. (1995). Dietary factors and stomach cancer: a case-control study in Korea. *International Journal of Epidemiol*, 24(1), 33–41.
- Lilienfeld, D. E., & Stolley, P. D. (1994). *Foundations of Epidemiology* (3rd ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Margetts BM, Nelson M (Eds.). *Design Concept in Nutritional Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1991.
- Moher, D., Schulz, K. F., Altman, D., CONSORT Group. (2001). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Journal of the American Medical Association*, 285, 1987–1991.
- Moher, D., Cook, D. J., Eastwood, S., Olkin, I., Rennie, D., Stroup, D. F., for the QUORUM Group. (1999). Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet*, 354, 1896–1900.
- Seddon, J. M., Christen, W. G., Manson, J. E., LaMotte, F. S., Glynn, R. J., Buring, J. E., et al. (1994). The use of vitamin supplements and the risk of cataract among US male physicians. *American Journal of Public Health*, 84(5), 788–792.
- Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., Olkin I., Williamson G. D., Rennie D., et al. (2000). Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. Meta-analysis of observational studies in epidemiology – A proposal for reporting. *Journal of the American Medical Association*, 283, 2008–2012.
- Soedamah-Muthu, S., Ding, E. L., Al-Delaimy, W. K., et.al. (2011). Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 93, 158–171.
- The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. (1994). The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New England Journal of Medicine*, 330(15), 1029–1035.
- Webb, P., & Baine, C. (2005). *Essential Epidemiology: An Introduction for students and health professionals*. Cambridge University Press.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2007). *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer, a Global Perspective*. Washington DC, AICR.

Informatorium voor Voeding en Diëtetiek
Dieetleer en Voedingsleer - Supplement 94 - december
2016
Former, M.; van Asseldonk, G.; Drenth, J.; Ligthart-Melis,
G. (Eds.)
2016, VIII, 99 p. 12 illus., Softcover
ISBN: 978-90-368-1683-0