

De wetenschappelijke uitdaging **van de voedselmatrix**

Het reductionisme heeft de wetenschap veel gebracht. Maar om gezondheidsaspecten van voedingsmiddelen en voedingspatronen te verklaren, moet de voedingswetenschap naar een next level. Het concept van de voedselmatrix kan daarbij helpen.

TEKST DR. STEPHAN PETERS (NZO) EN DR. EMMA FEENEY (UNIVERSITY COLLEGE DUBLIN, INSTITUTE OF FOOD AND HEALTH)

In den beginne waren er... nutriënten

De belangrijkste ontdekkingen betreffende de rol van nutriënten op het gebied van gezondheid zijn tientallen jaren, soms zelfs wel eeuwen geleden gedaan. Deze hadden te maken met ernstige gebreken aan bepaalde voedingsstoffen. In de 17^e eeuw werd ontdekt dat scheurbuik kon worden voorkomen door citrusvruchten te eten. Inmiddels weten we dat scheurbuik werd veroorzaakt door een ernstig tekort aan vitamine C. Een ander bekend voorbeeld is beriberi, een tekort aan vitamine B1 (thiamine). De ontdekking van de rol van nutriënten in de stofwisseling is zeer waardevol voor het verkrijgen van inzicht in de gezondheidseffecten van voedings-

middelen. Tot de jaren negentig van de vorige eeuw was wetenschappelijk onderzoek naar de relatie tussen voedingsmiddelen en gezondheid hoofdzakelijk gericht op de effecten van nutriënten. Dit wordt de *reductionistische benadering* genoemd: het bestuderen van de gezondheidseffecten van geïsoleerde afzonderlijke nutriënten.¹


Reductionisme

Hoe werkt deze reductionistische benadering in het algemeen? Om te beginnen hebben we de epidemiologische wetenschap die verbanden probeert te leggen tussen de inname van voedingsmiddelen en gezondheidsaspecten bij hele bevolkingsgroepen of hun subgroepen. Vervolgens proberen wetenschappers een onderliggend mechanisme voor de waargenomen effecten te vinden, voornamelijk op basis van de aanname dat nutriënten een rol spelen in dit mechanisme. De interactie tussen het nutriënt en het vermoedelijke mechanisme kan dan *in vitro* of op dieren in het labora-

torium worden getest. Ten slotte wordt voor het uiteindelijke bewijs een placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd om het gezondheidseffect van het nutriënt op mensen te bewijzen. Dankzij deze benadering weten we heel veel over de effecten van individuele nutriënten in het lichaam. Zo werd bijvoorbeeld ontdekt dat aminozuren, en in het bijzonder het aminozuur leucine, de eiwitsynthese in de skeletspieren stimuleren. We weten ook veel over elementen in voedsel met antioxidatieve effecten, zoals sommige vitamines en glutathion.

Fouten bij reductionistisch onderzoek

Helaas gaat wetenschap altijd gepaard met onzekerheden. Dit geldt ook voor wetenschap op het gebied van nutriënten. Het onderzoeken van effecten van voedsel op de gezondheid door alleen naar de betreffende nutriënten te kijken, kan tot verkeerde interpretaties leiden, met alle



gevolgen van dien. Een berucht voorbeeld hiervan is de relatie tussen bètacaroteen en kanker. In de jaren tachtig van de vorige eeuw vonden epidemiologen een duidelijke beschermende relatie tussen het eten van fruit en longkanker. Het eten van meer fruit werd in verband gebracht met hogere serumniveaus van bètacaroteen. Daarnaast is bètacaroteen een antioxidant waarvan wetenschappers verwachtten dat dit anticarcinogene eigenschappen zou hebben. Op basis van deze feiten werden klinische studies uitgevoerd door rokers supplementen met bètacaroteen (of een placebo) te geven. Vervolgens werd het aantal gevallen van longkanker onderzocht. De wetenschappers hadden een beschermende werking van bètacaroteen op het ontstaan van longkanker verwacht, maar tot hun verbazing namen zij zelfs meer gevallen van longkanker bij rokers en patiënten met asbestose waar dan bij de placebogroep.² Dit betekent dat de beschermende effecten van fruit tegen kanker niet (alleen) aan bètacaroteen kan worden toegeschreven. Er moet iets anders zijn dat gerelateerd is aan het eten van fruit op basis waarvan het gezondheidseffect hiervan kan worden verklaard. Een tweede voorbeeld: Er is een duidelijke wetenschappelijke consensus dat het eten van vette vis bescherming biedt tegen hart- en vaatziekten. Om deze reden adviseren voedselgerichte dieetrichtlijnen om één portie vette vis per week te eten.³ Omdat dit gezondheidseffect hoofdzakelijk bij het eten van vette vis wordt aangetroffen, werden de gezondheidseffecten hiervan toegeschreven aan de aanwezigheid van omega-3 vetzuur (visolie; EPA/DHA). Daarom zijn er nog steeds veel voedingsrichtlijnen die aan mensen die geen vis (willen) eten adviseren om visoliesupplementen te nemen. Zeer recentelijk heeft een uitgebreide meta-analyse echter aangetoond dat het nemen van visoliesupplementen helemaal geen bescherming biedt tegen hartaandoeningen, beroertes en overlijden als gevolg van hart- en vaatziekten.⁴ Net zoals in het vorige voorbeeld,

kunnen ook in dit geval de gezondheidseffecten niet worden verklaard op basis van het effect van de verwachte nutriënten. Beide voorbeelden tonen aan dat de reductionistische benadering zijn tekortkomingen heeft. Wat is er aan de hand?

Tekortkomingen epidemiologie

Eén verklaring van de bovenstaande verrassende resultaten kan worden gezocht in de tekortkomingen van epidemiologische studies. Epidemiologische studies kunnen verbanden ontdekken tussen de inname van voedingsmiddelen of nutriënten en de kans op bijvoorbeeld niet-overdraagbare

Gezondheidseffecten kunnen vaak niet worden verklaard op grond van nutriënten.

aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten, kanker en type 2 diabetes. Verbanden impliceren echter niet automatisch causale verbanden. Om een werkelijk causaal verband te kunnen bevestigen, zijn placebogecontroleerde onderzoeken nodig en bij voorkeur meerdere. Echter, zoals boven aangetoond, kunnen op basis van resultaten van epidemiologische studies verkeerde verbanden worden gelegd. Als slechts een paar studies beschikbaar zijn, bestaat de kans dat het gevonden verband geen causaal verband is, maar dat dit met een andere factor wordt verward. Deze zogenoemde verwarrende factoren (*con-*

founders) zijn factoren die een vermoedelijk causaal verband verstoren of zelfs omkeren. Verwarrende factoren kunnen leeftijd of een gezonde levensstijl zijn. Stel dat een verband is gevonden tussen het eten van fruit en groenten en een verlaagde kans op hart- en vaatziekten. Is dit een causaal verband of zijn de mensen die veel fruit eten dezelfde mensen die er een gezonde en sportieve levensstijl op nahouden? Als gevolg van dergelijke confounders kan een verband onterecht aan een causaal verband worden toegeschreven. Gelukkig zijn er in epidemiologische studies technieken voor het uitsluiten van verwarrende factoren. Bovendien kan de kans op verwarrende factoren worden verlaagd als meerdere epidemiologische studies dezelfde conclusies met betrekking tot een verband opleveren. Deze studies kunnen worden samengevoegd in meta-analyses. Hoe meer studies in een meta-analyse worden opgenomen, des te groter de waarschijnlijkheid dat een gevonden verband een causaal verband is.

Voedingsmiddelen versus nutriënten

Vaak kan hoogwaardig epidemiologisch bewijs van gezondheidseffecten van voedingsmiddelen niet uitsluitend worden verklaard op grond van enkele nutriënten. Denk bijvoorbeeld aan het beschermende effect van fruit en groenten op hart- en vaatziekten, het beschermende effect van zuivel op type 2 diabetes, hart- en vaatziekten en darmkanker en het beschermende effect van volkorenproducten op hart- en vaatziekten.³ De mechanismen achter deze verbanden zijn nog steeds onbekend. Om verklaringen voor deze gezondheidseffecten te vinden, moeten we van de reductionistische benadering van voedingswetenschappen afstappen en via een meer holistische of multi-mechanistische benadering de gezondheidseffecten van voedingsmiddelen in hun geheel onderzoeken. De zuivelproductengroep is uiterst interessant vanuit gezondheidsoogpunt, omdat deze produc- ➤

ten doorgaans een relatief hoog gehalte aan verzadigde vetzuren en zout bevatten (zoals veel kaassoorten) en dit zou een verhoogde kans op hart- en vaatziekten voorspellen. Studies hebben echter geen of zelfs een beschermend effect met betrekking tot coronaire hartziekten als gevolg van de inname van zuivel aangetoond.⁵⁻⁷ En hoewel een aanzienlijke hoeveelheid bewijs bestaat dat yoghurt tegen type 2 diabetes beschermt, kan hiervoor geen verklaring in één van de nutriënten worden gevonden.⁸⁻¹¹

De voedselmatrix

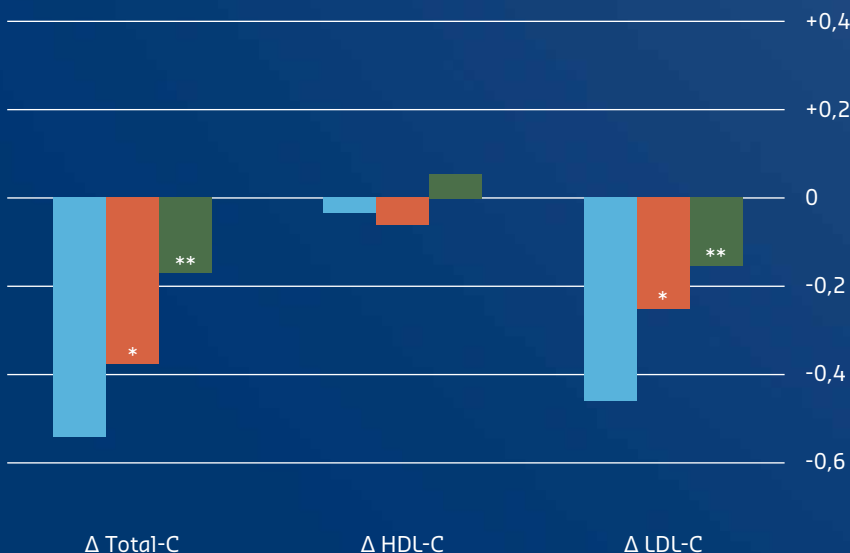
Voeding is meer dan de som van de nutriënten. Een dieet bestaat niet uit enkele nutriënten maar uit voedingsmiddelen in hun geheel, hetzij op zichzelf staand of in combinatie met andere voedingsmiddelen, die als onderdeel van een maaltijd worden geconsumeerd. Daarnaast hebben voedingsmiddelen zowel fysiek als wat betreft nutriënten complexe structuren, die invloed hebben op de spijsvertering en de opname van voedingsstoffen. Mogelijk veroorzaken deze complexe structuren ook interacties binnen de voedselmatrix,

door wijzigingen in de bioactieve eigenschappen van nutriënten die niet op basis van aanwezige nutriënten alleen voorspeld kunnen worden. Het concept van de *voedselmatrix* kan ons helpen een verklaring te vinden voor de verschillende gezondheidsaspecten door voedingsmiddelen of daarin aanwezige nutriënten. Recentelijk is een rapport gepubliceerd waarin specialisten aangeven wat er tot nu toe bekend is over matrixeffecten en welke studies nodig zijn om de effecten van de voedselmatrix verder te verklaren of te onderzoeken.¹² Dit rapport kan een belangrijk startpunt zijn voor het vaststellen van de voedsel- of zuivelmatrix.

Mogelijke effecten kaasmatrix

Hoewel de consumptie van kaas bijdraagt aan de inname van natrium en verzadigde vetzuren in het westerse dieet (Voedselconsumptiepeiling, RIVM 2018), wordt dit in epidemiologische studies niet in verband gebracht met een verhoogde kans op hart- en vaatziekten, hoge bloeddruk of beroertes.^{13,14} Een recente meta-analyse van 15 cohortstudies bevestigt dat het eten van kaas in het algemeen wordt gekoppeld

aan een aanzienlijke 10% verlaging van de kans op hart- en vaatziekten (14% voor coronaire aandoeningen, 10% voor beroertes). Een dosis/respons-analyse suggereert dat de 'optimale' consumptie rond 40 g/dag ligt.⁶ Dit wijst op een effect van het totaal aan nutriënten in kaas op de gezondheid van het hart. Dit is in overeenstemming met grotere waarnemingsstudies en een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar de consumptie van kaas, die aantoonde dat verzadigde vetzuren die in de vorm van kaas worden gegeten tot aanzienlijk minder verhoging van het LDL-cholesterolniveau leiden.^{15,16} Gesuggereerd wordt dat verschillende componenten in kaas - calcium, fosfor, globulaire membraameiwitten in melkvet of sfgolipiden en startculturen - hier allemaal invloed op hebben.¹⁷ Bovendien zijn er aanwijzingen dat calcium in kaas de fecale vetuitscheiding verhoogt door de vorming van onoplosbare zepen met het vet en hierdoor de vetopname in het spijsverteringskanaal reduceert. Calcium en fosfor kunnen ook samen neerslaan en zowel galzuren als vet binden, wat weer invloed heeft op de leverefflux en op het lipidegehalte in het bloed, maar deze mechanismen zijn niet bevestigd.¹² Het sfgolipidegehalte in kaas kan ook invloed hebben op de cholesterolstofwisseling via genetische circuits die met globulaire membraameiwitten in



Figuur 1. Matrixeffecten van kaas en kaasequivalenten²⁰
Veranderingen in totaal cholesterol (Δ Total-C), HDL-cholesterol (Δ HDL-C) en LDL-cholesterol (Δ LDL-C) na zes weken consumptie van volvette cheddar kaas (FFC), kaas met verlaagd vetgehalte + vetequivalent aan boter (RFC) en alleen boter met calciumcaseïnaat + een calciumsupplement (CC+B). Statistisch getoetst met ANCOVA. Voor toelichting zie alinea 'Onderzoek kaas'.
* $p < 0,05$ ten opzichte van FFC
** $p < 0,05$ ten opzichte van RFC.



melkvet in verband worden gebracht.¹⁸ Voorgaande lijkt te worden bevestigd in een recent interventie-onderzoek waarbij globulaire membraameiwitten in melkvet aan een maaltijd met veel vet, op basis van palmolie, waren toegevoegd. Het onderzoek toonde aan dat dit de totaalwaarden en het LDL-cholesterolniveau verlaagt.¹⁹ Tenslotte kunnen startculturen voor kaas invloed hebben op de hieruit resulterende darmflora en leiden tot een toename van korte-keten vetzuren die kolonies produceren en zo de opname van korte-keten vetzuren in de darmen verhogen, wat weer invloed heeft op de LDL-cholesterolstofwisseling.¹⁷

Onderzoek met cheddar kaas

Bij een recent onderzoek werd het gehalte aan hoofdcomponenten binnen een kaasmatrix gevarieerd.²⁰ (Zie Figuur 1) Deelnemers werden in drie groepen verdeeld en kregen gedurende zes weken ongeveer 42 g zuivelvet per dag in de vorm van (A) volvette cheddar kaas, (B) kaas met een verlaagd vetgehalte + het equivalent aan boter of (C) alleen boter met extra calciumcaseïnaat en een calciumsupplement. Bij het onderzoek was het niveau van de matrix de belangrijkste gemanipuleerde variabele. Na zes weken werd een aanzienlijke verlaging van LDL-cholesterol waargenomen bij de groep van de volvette kaas ten opzichte van de botergroep. De groep die kaas met een lager vetgehalte kreeg, eindigde in het midden. Dit onderzoek toont aan dat het effect van de nutriënten die via het voedingsmiddel als geheel waren gegeten aanzienlijk verschilde van effect van apart gegeten nutriënten of componenten. Dit lijkt te bevestigen dat bij kaas het 'geheel' inderdaad meer is dan de som der delen.

Conclusie kaasmatrix

Dit artikel en andere publicaties, onder andere van Thorning, suggereren dat de vermeende nadelige effecten van verzadigde vetzuren met betrekking tot cardiometabole aandoeningen teniet worden gedaan omdat ze in een voedselmatrix

worden geconsumeerd.^{17,5,7,21} Die voedselmatrix kan kaas zijn, maar ook yoghurt of melk. In dit artikel is gekozen voor de kaasmatrix, omdat de meeste kazen een relatief hoog vetgehalte hebben (23-35%) waarvan ongeveer 60% verzadigd vet. Toch tonen verschillende studies aan dat deze verzadigde vetzuren het LDL-

cholesterolniveau niet verhogen en niet met nadelige cardiometabole effecten in verband worden gebracht. In huidige voedingsrichtlijnen worden zuivelproducten met een laag vetgehalte aanbevolen. De bestaande literatuur ondersteunt dit advies niet volledig. Het advies zou daarom op basis van dit bewijsmateriaal mogelijk moeten worden herzien.

Referenties

- Hoffmann I. Transcending reductionism in nutrition research. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3 Suppl):514S-516S.
- Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 2010;127(1):172-184.
- Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding. 2015.
- Abdelhamid A, Brown T, Brainard J, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018. 2018(7).
- Alexander DD, Bujsma, L.C., Vargas, A.J., Cohen, S.S., Doucette, A., Mohamed, M., Irvin, S.R., Miller, P.E., Watson, H., Fryzek, J.P. Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2016;115:737-750.
- Chen GC, Wang, Y., Tong X., Szeto, I.M.Y., Smit, G., Li, Z.-N., Qin, L.-Q. Cheese consumption and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr.* 2017;56:2565-2575.
- de Goede J, Soedamah-Muthu, S., Gijssbers, L., Geleijnse, J. Dairy Consumption and Risk of Stroke: A Systematic Review and Updated Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2016;DOI: 10.1161/JAHA.115.002787.
- Brouwer-Brolsma EM SD, Singh-Povel CM, Feskens EJM. Dairy product consumption is associated with pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes in the FINE Cohort Study. *Br J Nutr.* 2018;119(4)
- Gille D, Schmid A, Walther B, Vergeres G. Fermented Food and Non-Communicable Chronic Diseases: A Review. *Nutrients.* 2018;10(4).
- Guo J, Givens I, Astrup A, et al. Verzion 180829: The impact of dairy products in development of type 2 diabetes: where does the evidence stand in 2018?
- Panahi S, Tremblay, A. The potential role of yogurt in weight management and prevention of type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr.* 2016;35(8):717-731.
- Thorning TK, HC B, JP B, et al. Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: current evidence and knowledge gaps. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(5):1033-1045.
- Feeney EL, Nugent AP, Mc Nulty B, Walton J, Flynn A, Gibney ER. An overview of the contribution of dairy and cheese intakes to nutrient intakes in the Irish diet: results from the National Adult Nutrition Survey. *Br J Nutr.* 2016;115(4):709-717.
- Drouin-Chartier JP, Brassard D, Tessier-Grenier M, et al. Systematic Review of the Association between Dairy Product Consumption and Risk of Cardiovascular-Related Clinical Outcomes. *Adv Nutr.* 2016;7(6):1026-1040.
- Hostmark AT, Tomten SE. The Oslo health study: cheese intake was negatively associated with the metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr.* 2011;30(3):182-190.
- de Goede J, Geleijnse JM, Ding EL, Soedamah-Muthu SS. Effect of cheese consumption on blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2015;73(5):259-275.
- Thorning TK, Raben, A., Tholstrup, T., Soedamah-Muthu, S., Givens, I., Astrup, A. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food and Nutrition Research.*60(32527).
- Rosqvist F, Smedman A, Lindmark-Mansson H, et al. Potential role of milk fat globule membrane in modulating plasma lipoproteins, gene expression, and cholesterol metabolism in humans: a randomized study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(1):20-30.
- Demmer E, Van Loan MD, Rivera N, et al. Addition of a dairy fraction rich in milk fat globule membrane to a high-saturated fat meal reduces the postprandial insulinemic and inflammatory response in overweight and obese adults. *J Nutr Sci.* 2016;5:e14.
- Feeney EL, Barron R, Dible V, et al. Dairy matrix effects: response to consumption of dairy fat differs when eaten within the cheese matrix-a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018.
- Drouin-Chartier JP, Cote JA, Labonte ME, et al. Comprehensive Review of the Impact of Dairy Foods and Dairy Fat on Cardiometabolic Risk. *Adv Nutr.* 2016;7(6):1041-1051.