



# Rekenen met kennis

Analyse en synthese in voedingsonderzoek

Prof. dr. H.C. Boshuizen

Inaugurele rede bij de aanvaarding van het ambt van  
buitengewoon hoogleraar in Biostatistische Modelling voor  
Voedingsonderzoek aan Wageningen University op 31 mei 2012



WAGENINGEN UNIVERSITY  
WAGENINGEN UR



# Rekenen met kennis

Analyse en synthese in voedingsonderzoek

Prof. dr. H.C. Boshuizen

Inaugurele rede bij de aanvaarding van het ambt van buitengewoon hoogleraar in Biostatistische Modelling voor Voedingsonderzoek aan Wageningen University op 31 mei 2012



WAGENINGEN UNIVERSITY

WAGENINGEN UR

ISBN 978-94-6173-320-7

# Rekenen met kennis

## Analyse en synthese in voedingsonderzoek

### Inleiding

Goede voeding is van belang voor een goede gezondheid. Mijn hoofdwerkgever, het RIVM, berekent regelmatig hoe verschillende factoren bijdragen aan de ziektelast in Nederland. Hier ziet u zo'n tabel.

*Tabel 1 Bijdrage van verschillende determinanten van gezondheid aan de ziektelast in Nederland (uitgedrukt in Disability Adjusted Life Years (DALYs)) (bron: VTV 2006 [1])*

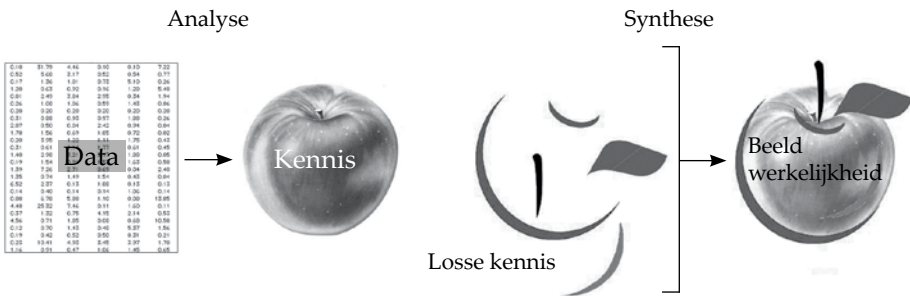
	% ziektelast (DALYS)
Roken	13,0
Overgewicht	9,7
Verhoogde bloeddruk	7,8
Alcoholgebruik	4,5
Lichamelijke inactiviteit	4,1
Verhoogd cholesterol	2,7
Te weinig fruit	2,4
Te weinig vis	2,3
Te weinig groente	1,4
Teveel verzadigd vet	0,8

Met uitzondering van roken en lichamelijke activiteit, zijn dit allemaal factoren die iets met voeding van doen hebben. Een verhoogde bloeddruk is mede toe te schrijven aan zoutconsumptie en een hoog cholesterol wordt ook deels door voeding bepaald.

Deze tabel bevat dan factoren waarover men het in de wetenschap doorgaans wel eens is. Daarnaast is er ook nog veel op voedingsgebied waarover nog nader onderzoek wordt gedaan. Vanuit de statistiek en de modellering hoop ik aan dat onderzoek bij te dragen.

Statistiek is een vak dat zijn imago niet mee heeft. Als je op een verjaarsfeest vertelt dat je statisticus bent, maakt dat wel indruk, maar je ziet je gesprekspartner toch ook wel denken: liever zij dan ik. Veel mensen kennen statistiek als het struikelvak uit het begin van de studie. Maar, om even een analogie met voeding te gebruiken, statistiek is een aangeleerde smaak, een acquired taste, net zoals bijvoorbeeld bier. Bier vond ik toen ik 18 was echt niet te drinken, maar dat is, zoals een aantal van u vast wel weet, inmiddels veranderd. Ook statistiek ben ik pas gaan waarderen toen ik zelf onderzoek deed. Wat statistiek voor mij zo'n mooi vak maakt, is dat het zich bezig houdt met de essentie van het wetenschappelijke werk, namelijk het trekken van conclusies.

In de wetenschap gaat het daarbij om uit je onderzoeksmateriaal, de data, kennis af te leiden. In figuur 1 heb ik de kennis gesymboliseerd met een appel, naar de appel van de boom van kennis in de hof van Eden.



Figuur 1 Analyse en synthese

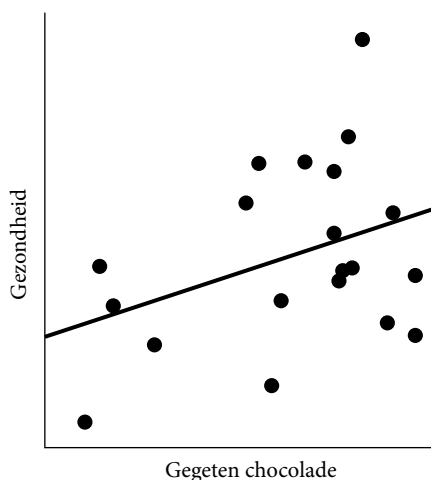
Het linkerdeel van deze figuur geeft de analyse uit de titel van deze rede weer: het trekken van conclusies uit nieuw onderzoeksmateriaal. In meer toegepaste settings gaat het ook om synthese (rechts weergegeven): hoe combineer je alle beschikbare kennis, uit meerdere onderzoeken, tot een totaal beeld op grond waarvan je een besluit kan nemen.

In de komende jaren ga ik mij bezighouden met methoden om kennis uit verschillende bronnen te combineren. Als het gaat om synthese, om kennisintegratie, zoals rechts weergegeven, is het duidelijk waarom je dergelijke methoden nodig hebt. Minder duidelijk is het wellicht dat deze methoden ook een plaats hebben in de

analyse van nieuwe data. De situatie zoals rechts weergegeven, waarbij de conclusie alleen gebaseerd is op de data, wordt soms als ideaal gezien: je laat de data voor zich spreken, zonder daar vooropgezette meningen aan toe te voegen. En dat is mooi als je veel en informatieve data hebt. Maar in voedingsonderzoek is dat vaak niet het geval. Dan kom je verder als je ook in de analyse bestaande kennis gebruikt. Waarom dat is ga ik u nu proberen uit te leggen.

## Statistiek voor het trekken van conclusies

De menselijke waarneming is gebouwd voor het herkennen van patronen. In navolging van collega Sander Kersten, die hier 3 weken geleden zijn oratie hield, zal ik hier ook het eten van chocola als voorbeeld gebruiken, maar nu vanuit een statistische invalshoek. Hier ziet u een figuur die laat zien dat het eten van meer chocola samen gaat met een betere gezondheid.



*Figuur 2 Relatie tussen het eten van chocolade en gezondheid*

Alleen zijn dit geen echte onderzoeksgegevens. De gegevens in dit plaatje heb ik laten genereren door de computer, die willekeurig wat punten heeft uitgestrooid zonder dat er sprake was van enige verband tussen chocolade consumptie en gezondheid. Door toeval suggereren deze gegevens wel een toename, en je kunt dan een statistisch programma gebruiken om een lijn laten trekken. Het resultaat is een figuur die suggereert dat meer chocola eten samengaat met meer gezondheid, terwijl dat verband feitelijk niet aanwezig is.

Statistiek probeert de menselijk neiging om patronen te zien, ook waar ze niet zijn, in te dammen door te laten zien hoe makkelijk het waargenomen patroon ook op grond

van toeval kan ontstaan. In dit geval is de kans om bij toeval zo'n sterk stijgende lijn te vinden 11%. Een gewoonte in de wetenschap is om een bevinding pas serieus te nemen als deze kans lager is dan 5%, in vaktaal heet het resultaat dan statistisch significant te zijn. Daarmee wordt een dam opgeworpen tegen over-interpretatie van gegevens. Een helemaal perfecte dam is dat niet, want als er geen verband is zal er in 5% van de gevallen nog steeds ten onrecht de conclusie worden getrokken dat er wel een verband bestaat. Dat noemen we een vals positieve bevinding. Het onderstaande schema laat dat zien.

		Conclusie	
		Geen verband	Verband
Werkelijkheid	Geen verband	95%	5% ← Vals positief
	Verband	??%	??%

↑  
Vals negatief

Maar zoals u in dit schema ziet, het omgekeerde kan ook: het verband bestaat in werkelijkheid wel, maar de statistische toets is niet statistisch significant. Hoe vaak dat voorkomt is niet in één getal te vangen: dat hangt af van de situatie. Dat een echt bestaand verband toch niet statistisch significant is, kan komen doordat het verband zwak is, of doordat er maar weinig gegevens voor handen zijn. Ook kan het zijn dat er andere factoren zijn die ook een rol spelen, en die zorgen voor ruis op de lijn. Onderzoek naar gezondheidseffecten van voeding is nu een van de gebieden waarvoor dat laatste in sterke mate geldt.

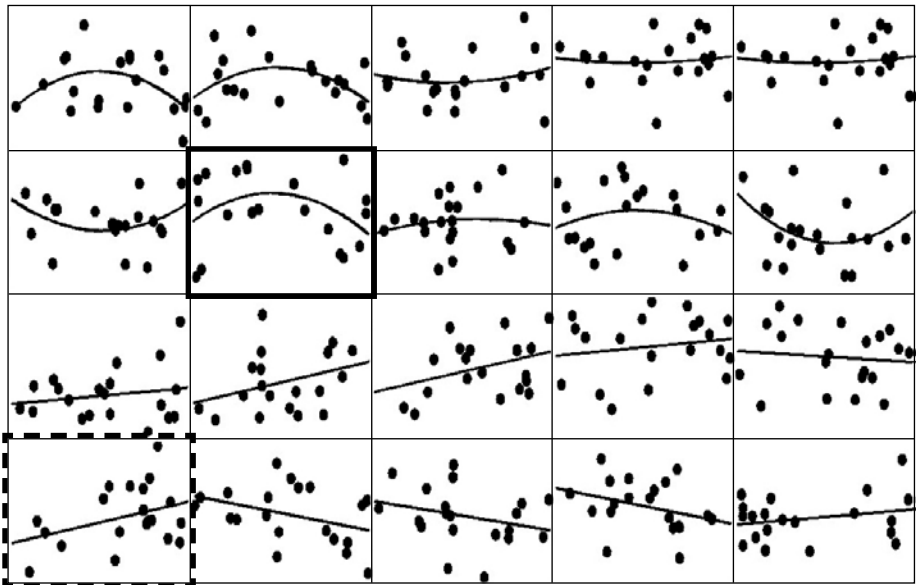
Voeding een immers een complex geheel van vele verschillende producten, met verschillende samenstellingen en waarbij de voeding van een persoon wisselt van dag tot dag. Daardoor is "de voeding" van een persoon niet eenvoudig in kaart te brengen. Bij het ontstaan van ziekten spelen daarnaast ook meerdere oorzaken een rol, en ook treden ziekten als gevolg van verkeerde voeding soms pas na vele jaren op, en dan, gelukkig maar, ook maar in een klein deel van de mensen.

In een dergelijke situatie is de uitdaging dat je statistische methoden gebruikt die optimaal gebruik maken van alle beschikbare gegevens. En de boodschap die ik u hier wil brengen, is dat het daarvoor noodzakelijk is om zoveel mogelijk kennis te gebruiken, ook bij de analyse van je data.



## Met gebruik van kennis meer power

Omdat uit te leggen ga ik weer even terug naar het chocola voorbeeld. In figuur 3 ziet u niet één maar 20 figuren met punten die door de computer zijn uitgestrooid. Daar kan ik dan bijvoorbeeld in alle 20 gevallen een rechte lijn door laten trekken, zoals in de onderste helft van figuur 3 is gedaan. De standaard keuze voor een significantie niveau van 5% betekent dat er hier, waar er in werkelijkheid geen verband is, er toch in 5% - dus in 1 van deze 20 gevallen - een statistisch significant verband wordt gevonden, hier omringd door de gestippelde rand. Maar ik had ook kunnen denken dat misschien heel weinig chocola eten slecht is, een beetje chocola eten goed, maar veel chocola eten weer slecht. Dan had ik beter een kromme lijn kunnen trekken, zoals in de bovenste helft van figuur 3. Ook dan is er één van de 20 statistisch significant, maar nu wel een andere dan daarnet (de zwart omrande figuur). Wat fout gaat, is als je als onderzoeker eerst naar de data kijkt, en aan de hand van wat je daar ziet bedenkt of er een rechte of kromme lijn moet worden getrokken, zoals in figuur 3 is gedaan: daar zijn onder rechte lijnen getrokken, en boven kromme lijnen, aan de hand van het patroon dat je op het oog lijkt te zien. En dat levert dan twee significante resultaten op waar het er maar één had mogen zijn. De correcte manier is in dit geval om een statistische methode te gebruiken die beide mogelijkheden, een rechte en een kromme lijn, toestaat en wel precies één significant resultaat geeft, namelijk alleen de zwart omrande.



*Figuur 3 20 willekeurig gegenereerde sets met data, waardoor een kromme of een rechte lijn is getrokken*

Maar stel nu eens, we weten zeker dat het verband, als het bestaat, ongeveer een rechte lijn is. Dan is het mogelijk dat wanneer je als model een rechte lijn gebruikt, de toets net statistisch significant is, zoals in de data die zijn omrand met de gestippeld lijn. Maar gebruik je een meer algemeen model, zoals daarnet, dan zal dit verband niet langer statistisch significant meer zijn. Dat is natuurlijk prima wanneer er ook echt geen verband is, zoals in dit voorbeeld, maar dit gebeurt ook wanneer er in werkelijkheid wel een verband is, en dan mis je een verband dat wel aanwezig is. Wat ik hiermee wil aantonen, is dat als we onze modellen kiezen met de kennis die we hebben, we sneller verbanden kunnen aantonen dan wanneer we een model kiezen dat alle mogelijkheden openlaat. Dat is heel vergelijkbaar met het dagelijks leven, waarin het ook makkelijker is iets te vinden als je bijv. weet welke kleur het heeft. Ook in data-analyse vind je eerder iets als je weet waarnaar je zoekt.

Alle mogelijkheden open laten in de analyse heeft een prijs: Je levert dan ontdekkingskracht in, in vaktaal noemen we dat verlies van “power”.

Een ander terrein waar gebruik van externe kennis nuttig is, is het zogenaamde -omics onderzoek. In dit onderzoek worden bij personen of proefdieren tienduizenden mogelijke mutaties, genexpressies of andere biochemische uitingen tegelijkertijd bepaald. U zult snappen dat als je dan 1 op de 20 significant laat zijn, je met vele honderden vals positieve bevindingen te maken krijgt. Daarom worden in dat onderzoek statistische methoden gebruikt waarmee het aantal valse ontdekkingen tot 5% van het totaal aantal ontdekkingen wordt beperkt. De prijs die je daarvoor betaald is dat je alleen de allersterkste verbanden zult vinden. Ook hier is het gebruik van voorkennis, in de zin van combineren van bijv. genen in pathways of andere manieren om met a priori kennis structuur aanbrengen in die tienduizenden variabelen die je meet, de manier om de power te verhogen.

Het idee om externe kennis te gebruiken bij de analyse van data is natuurlijk niet nieuw. Maar in de meeste gevallen wordt vooral kwalitatief gebruik gemaakt van deze kennis, bijvoorbeeld bij de keuze van het type model, bijvoorbeeld wel of geen rechte lijn fitten, en bij de keuze voor welke variabelen wel of niet meegenomen moeten worden. Ik ga mij in mijn onderzoek bezighouden met methoden waarbij je externe kennis op een kwantitatieve manier in de data-analyse integreert. Daarbij zal ik mij vooral richten op kennis over meetprocessen, en op fysiologische kennis. Hier zal ik verder ingaan op het gebruik van kennis over meetprocessen.

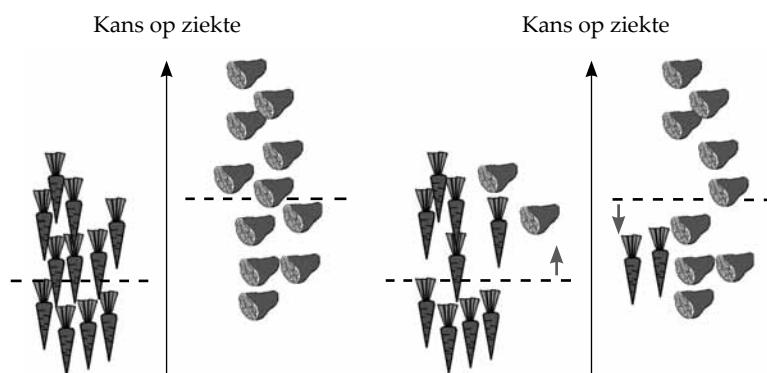
## Meetprocessen

In epidemiologisch voedingsonderzoek bestaat het meetproces uit het voorleggen van vragenlijsten aan grote groepen mensen. In de vragenlijst worden dan de

voedingsgewoonten uitgevraagd. Je kunt mensen dan indelen in bijvoorbeeld een groep mensen die meer groente dan vlees eet, en een groep mensen die meer vlees dan groente eet. Je volgt dan deze mensen in de tijd en kijkt welke ziekten zij krijgen. U kunt zich vast wel voorstellen, dat wat iemand opgeeft in een vragenlijst, nooit een exact beeld geeft van de werkelijke voeding over bijvoorbeeld een heel jaar. Met andere woorden: er is sprake van meetfouten. Daardoor zal het gevonden effect op ziekte niet meer kloppen.

Dit werkt als volgt:

In de linker figuur van figuur 4 zie je links een groep worteltjes, dat zijn mensen die meer groente dan vlees eten, en rechts de hammen, mensen die meer vlees dan groente eten. De groente-eters hebben zoals u ziet minder kans op ziekte.



Figuur 4 Indeling zonder (links) en met (rechts) meetfout (misclassificatie)

Maar omdat het lastig is in te schatten hoeveel je precies eet, zullen sommige groente-eters te veel vlees en te weinig groente rapporteren, en die worden daarom als vleeseters geassocieerd (rechter figuur in figuur 4). Op een zelfde manier worden ook sommige vleeseters foutief als groente-eters geassocieerd.

In de nieuwe groepsindeling zal de ziektekans van groente-eters stijgen, immers er zitten nu ook een aantal fout geassocieerde vleeseters tussen met een hoger risico. En op dezelfde manier zal de ziektekans van de vleeseters dalen. Het resultaat is dat het verschil tussen vleeseters en groente-eters dat je in zo'n onderzoek ziet, kleiner is dan het werkelijke verschil in gezondheidsrisico.

Maar als we nu weten hoeveel vleeseters en groente-eters we verkeerd indelen, dan kunnen we hiervoor corrigeren. Dit vereist gebruik van kennis van het meetproces, namelijk je moet weten groot de fouten zijn die worden gemaakt.

In kleinere onderzoeksgroepen is het vaak wel mogelijk om de voedingsinname nauwkeuriger vast te stellen dan met een vragenlijst. Voor een klein aantal stoffen, namelijk Natrium, Kalium en eiwit, is via de uitscheiding in urine vast te stellen wat de echte inname is. Zo'n meting heet een gouden standaard. Ook voor energie-verbruik bestaat zo'n gouden standaard. Als we een meting hebben met zo'n gouden standaard, dan weten we daardoor het goede antwoord, en kunnen we de vragenlijst antwoorden daarmee vergelijken. Zo weten we dan hoe groot de meetfout is. Dit is relatief eenvoudig. Maar voor veel andere stoffen bestaat zo'n gouden standaard niet, daar heb je alleen verschillende meetmethoden met elk hun eigen kracht en zwakte.

Laura Trijsburg doet zo'n onderzoek waarbij zij de proefpersonen vraagt al hun eten dubbel in te kopen en te bereiden. Vervolgens moeten zij van alles wat zij opeten ook een gelijke portie in een emmer doen. Deze emmer met de dubbele portie wordt ingeleverd en geanalyseerd op voedingsstoffen. Daarnaast worden de proefpersonen ook een aantal maal gevraagd wat zij exact de vorige dag hebben gegeten, een zogenaamde 24 uren-recall meting, en worden biomarkers in bloed bepaald. En uiteraard vullen de proefpersonen ook een gewone voedingsvragenlijst in zoals die in grootschalig onderzoek wordt gebruikt. Voor de stoffen waar dat kan wordt ook de gouden standaard meting gedaan. Met die gegevens over stoffen met een gouden standaard, kunnen we dan meer algemene eigenschappen van de verschillende meetinstrumenten vaststellen, en daarmee kunnen we dan weer modellen maken om de meetnauwkeurigheid van de verschillende instrumenten voor de inname van andere stoffen te bepalen.

In het AIO project van George Agogo wordt hiervoor gewerkt aan statistische methoden voor het analyseren van dit soort complexe validatie studies. Daarnaast gaat hij ook werken aan methoden om gegevens over meetfouten te combineren met resultaten van epidemiologische studies. Tot slot gaat hij ook nog kijken hoe het rekeningen houden met meetfouten doorwerkt in modelberekeningen die voor het beleid worden gedaan.

Het terrein van de voedingsmeting is nog volop in ontwikkeling, met nieuwe ontwikkelingen als data verzamelen met smartphones of met lifelog camera's. Dat zijn camera's die je om je nek hangt en die iedere 20 seconden een foto maken en zo vastleggen wat je doet en eet. Maar ook biomarkers zijn nog volop in ontwikkeling en in een nog verdere toekomst kunnen we wellicht gaan werken met sensoren die geur, kauwgeluiden, slokbewegingen of armgebaren registreren. Dit alles schept mogelijkheden om in de toekomst dit soort studies, en de te gebruiken statistische modellen, verder te verfijnen.

## **Fysiologische kennis**

Biologische metingen zoals bloedwaarden lijken een ideale manier om objectiever dan met een vragenlijst vast te stellen wat mensen eten. Alleen zit er een heel lichaam tussen het eten van een product en een bloedwaarde voor een voedingsstof. Neem bijvoorbeeld vitamine C. Als je hier veel van eet, wordt dit door het lichaam grotendeel gelijk weer uitgescheiden en dan draagt de hoge inname niet bij aan een hogere spiegel in het bloed. Bij lagere inname is er wel een verband met bloedwaarden.

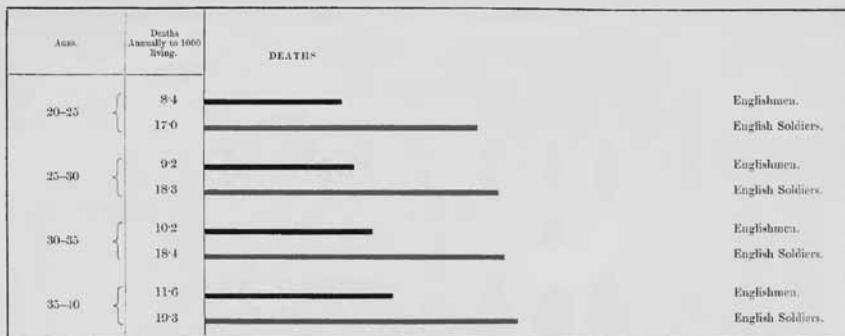
Door dit soort problemen zijn biomarker gegevens in het verleden alleen gebruikt om vragenlijsten op een kwalitatieve manier te valideren: Dat wil zeggen dat als er een correlatie bestond tussen bloedwaarden en vragenlijstgegevens, dat werd dat gezien als teken dat de vragenlijst in staat was de gewenste voedingsstof te meten. Maar de grootte van de meetfout wordt zo niet duidelijk. Zo'n kwantificering is wel nodig om deze kennis te kunnen incorporeren in epidemiologisch onderzoek. In een onderzoek voor ZON-MW, uitgevoerd door Olga Souverein, gaan we fysiologische kennis over opname en metabolisme van voedingsstoffen gebruiken om dit op te lossen. Daarbij gebruiken we gegevens uit voedingsproeven - voor een belangrijk deel ook hier in Wageningen uitgevoerd. In gecontroleerde voedingsproeven is de inname van een stof namelijk precies bekend, en dan kunnen we vaststellen welke inname tot welke concentraties in het bloed leidt. In dit project gaan we kijken of we ook andersom uit biomarker-waarde ook de inname aan groente en fruit kunnen voorspellen. Daarbij is het idee dat we meerdere biomarkers tegelijkertijd kunnen gebruiken om tot een betere schatting van inname te komen dan mogelijk is met een enkele biomarker.

## **Statistiek voor Risico schattingen**

Het tweede deel van mijn werk ligt bij de pure kennissynthese. Daarbij gaat het veelal om het combineren van bestaande kennis met als doel een inschatting te geven van een risico.

Het idee dat je met kennis over hoe vaak iets nu voorkomt, iets kunt zeggen over de toekomst, is van relatief recente datum: In zijn boek "Against the Gods"[2] laat Peter Bernstein zien dat dit pas vanaf de Renaissance opkwam. Voor die tijd geloofde men dat de toekomst was voorbestemd door god of de goden. Hij laat zien dat de economische vooruitgang in de afgelopen eeuwen voor een niet onbelangrijk deel te danken aan het gebruik van risicogegevens als basis voor economische beslissingen. Maar ook de vooruitgang in de volksgezondheid in de afgelopen eeuwen is mede te danken aan dit denken in risico's.

Representing the Relative Mortality of the Army at Home and of the English Male Population at corresponding Ages.



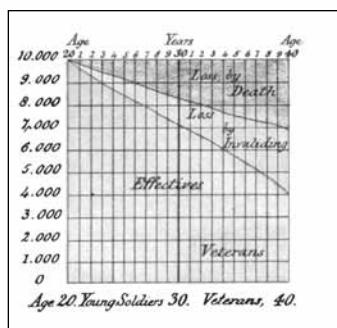
NOTE: LAMON, 66.

NOTE.—The Mortality of the English Male Population, at the above ages, is taken from English Life Table (1849-53)

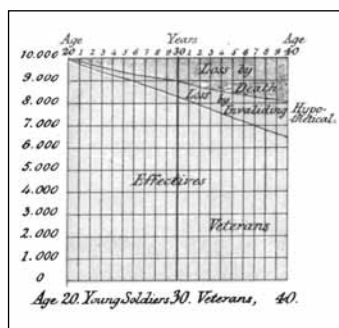
Figuur 5 Sterfte van Engelse soldaten in vredestijd, vergeleken met sterfte in alle Engelse mannen van gelijke leeftijd. Bron:[3]

Als voorbeeld daarvan ziet u in figuur 5 enkele risico-gegevens uit de 19-de eeuw, die het risico op sterfte laat zien onder Engelse soldaten in vredestijd, vergeleken met die bij niet-militairen van gelijke leeftijd[3]. In vredestijd blijkt de jaarlijkse sterfte bij soldaten zo'n 9 personen per 1000 hoger te zijn dan die van andere mannen. Omdat een sterfteverschil van 9 per 1000 personen voor de beleidsmakers van de 19-de eeuw misschien niet erg indrukwekkend was, is met deze gegevens ook verder gerekend: Dat ziet u in deze figuur, waarvan de linker figuur laat zien wat dat betekent voor een groep van 10.000 20-jarige militairen. [CLICK] Van deze groep sterfte 30%, de donker grijze driehoek, voor zij 40 worden, en nog eens 30% leeft dan nog wel, maar

I. DIAGRAM – representing the ARMY at Home in its present State.



II. DIAGRAM – representing the ARMY at Home in an improved State.



Each of the 200 small Parallelograms represents 1000 Men.

Figuur 6 Consequenties van de sterftcijfers uit figuur 5 voor het aantal soldaten dat gezond oud wordt. Bron: [3]

is wel invalide (de driehoek daaronder). Uiteindelijk haalt dus maar 40% van de soldaten gezond hun 40-ste levensjaar. De rechter figuur laat zien wat er gewonnen kan worden als de hygiëne zouden worden verbeterd tot het gangbare niveau in de algemene bevolking: dan zou geen 40 maar 65% van de soldaten gezond zijn 40-ste levensjaar halen.

Deze figuren zijn berekend door de statisticus die in 1858 als eerste vrouw lid werd van de Royal Statistical Society. Nu denkt u waarschijnlijk: een vrouwelijke statisticus uit de 19-de eeuw, die ken ik niet, maar dat zal u meevallen: Het gaat hier om Florence Nightingale. Zij heeft veel bijgedragen aan het verlagen van de sterfte in het leger en in ziekenhuizen, niet, zoals men vaak denkt, door rond te lopen als de lady met de lamp, maar juist later, toen ze aan de hand van de door haar verzamelde statistieken kon aantonen dat het in het leger schortte aan hygiëne en zij er alles aan heeft gedaan om daarin verbeteringen tot stand te brengen. Ook haar rekenmethoden zijn nog steeds relevant: De ziektelast gegevens in Nederland die ik u eerder liet zien zijn een moderne variant op deze berekeningen voor soldaten.

Ook op voedingsgebied heeft het risico denken een belangrijke bijdrage geleverd aan het verbeteren van de levensverwachting. Toen zo'n 50 jaar geleden duidelijk werd dat een hoog cholesterol belangrijk bijdroeg aan het ontstaan van hart- en vaatziekten, is veel onderzoek gedaan naar de bijdrage van voeding daaraan, niet in het minst hier in Wageningen. Daaruit bleek dat de hoogte van het cholesterol werd beïnvloed door de vetzuursamenstelling van onze voeding. Hierna is er door overheid en voedingsmiddelenindustrie veel gedaan om die samenstelling te verbeteren. Zo daalde het aandeel vet in onze voeding, en steeg daarbinnen het aandeel meervoudig en enkelvoudig onverzadigde vetten. Spectaculair is de afnamen van de hoeveelheid transvetzuren in onze voeding. Transvetzuren zijn een van de meest schadelijke vetzuren. Uit de Zutphen studie van collega Daan Kromhout - waarin vanaf 1960 een groep mannen uit Zutphen is gevolgd - blijkt dat de hoeveelheid energie uit transvetzuren in voeding gedaald is van 7% in 1960 naar iets meer dan 1% in 2000. En uit de meest recente voedsel consumptie peiling van het RIVM blijkt dat de inname van transvetzuren in Nederland in de jaren na het jaar 2000 nog verder is gedaald. Deze verbeteringen zijn deels te danken aan een andere voedselkeuze van de consument zelf, bijvoorbeeld halfvolle in plaats van volle melk, maar ook, zeker voor transvetzuren, door veranderingen van de vetzuursamenstelling van producten: nadat de schadelijke werking van transvetzuren bekend werd, verdwenen zij al snel uit de margarines, en meer recent ook deels uit andere producten als frituurvetten en koekjes. Deze verbeteringen hebben ongetwijfeld bijgedragen aan de eveneens spectaculaire daling van de sterfte aan coronaire hartziekten in de afgelopen decennia, al is die ook te danken aan andere factoren zoals minder rokers en verbeteringen

in de medische zorg. De sterfte aan hartinfarcten is momenteel nog maar minder dan éénvijfde van wat het 40 jaar geleden was (bron: CBS-statline). Vanaf 2007 zijn de hart- en vaatziekten dan ook niet langer de eerste doodsoorzaak in Nederland. Met het RIVM chronische ziekten model - dat is, oneerbiedig gezegd, een model dat, net als de soldaten berekeningen van daarnet, de consequenties voor de volksgezondheid berekend van veranderingen in risico's - zijn de effecten van de transvetzuur verlaging voor de volksgezondheid doorgerekend[4]. Daaruit valt af te leiden dat wanneer de transvetzuur inname in Nederland nog net zo hoog zou zijn als 25 jaar geleden, er de komende 20 jaar zo'n 50.000 extra sterfgevallen zouden zijn.

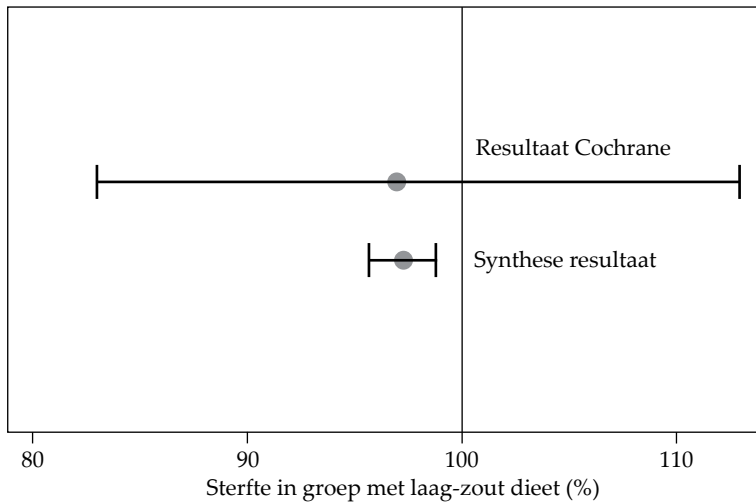
## Synthese van kennis

Over de rol van vetzuursamenstelling op gezondheid is al veel bekend, maar op andere terreinen zijn er nog steeds actuele vragen. Moet de Nederlandse overheid bijvoorbeeld toestaan dat melk op de markt wordt gebracht die is verrijkt met foliumzuur? Moeten we mensen adviseren om gemiddeld 5 gram zout per dag te eten, zoals de wereld gezondheidsorganisatie doet, of is iedereen minder dan 6 gram zout (zoals in de richtlijnen goede voeding) een betere richtlijn?

Voor het beantwoorden van deze vragen en het schatten van de risico's voor verschillende situaties, is het van belang om alle aanwezige kennis te benutten en met elkaar te combineren. Weglaten van delen van kennis leidt tot suboptimale schattingen en mogelijk verkeerde besluiten. Ter illustratie neem ik hier het geval van zoutbeperking.

Vorig jaar december verscheen een meta-analyse van de Cochrane Collaboration[5]. De Cochrane Collaboration is een internationaal samenwerkingsverband van wetenschappers die volgens vaste regels onderzoeken over de effecten van medische interventies samenvatten. In dit specifieke review werden een aantal experimenten samengenomen waarin telkens twee groepen mensen werden vergeleken: de ene groep werd gevraagd de zoutinname te beperken, de andere groep bleef eten als ze altijd deden. In deze experimenten werd de sterfte in beide groepen vergeleken. De bovenste balk in figuur 7 geeft het belangrijkste resultaat, het samenvattende resultaat van de experimenten in patiënten met een hoge bloeddruk: deze groep is namelijk het meest gevoelig voor zout. In de groep met een laag-zout dieet was de sterfte 3% lager in de groep zonder zoutbeperking. Deze schatting is voorzien van een zogenaamd 95% betrouwbaarheidsinterval. Over de exacte betekenis van dat interval valt veel te zeggen, maar laten we het er hier even op houden dat dit betekent dat het sterfte in laag-zout eters ook best 17% lager of 13% hoger zou kunnen zijn dan bij een normaal dieet, of enige andere waarde daartussen in, inclusief 0%, dat is geen verschil in sterfte tussen mensen die weinig en die normaal zout eten. Die verlaging van 3% is daarom niet statistisch significant.





Figuur 7 Schattingen van het effect van een dieet met minder zout van resp. de Cochrane collaboration[5] en door het samenvoegen van studies over de relatie zout-bloeddruk[6] met die van bloeddruk op sterfte[7]

De auteur van deze meta-analyse schreven daarom een persbericht met daarin: Verminderen van zoutconsumptie verlaagt je sterfterisico niet. Naar aanleiding daarvan kopte de DAILY MAIL: Zout eten is nu veilig: De gezondheidsmaffia zat fout na ons jaren lang de les te hebben gelezen (“Now Salt is safe to eat: Health fascists proved wrong after lecturing us all for years”). Het financieel dagblad in Nederland hield het, wat beschaafder, op: Kruistocht tegen zout voedsel is medisch nogal discutabel.

Betekent dit nu dat al het huidige beleid gericht op minder zout eten nu onzin is?

Allereerst wordt in het persbericht en publiciteit daarover een bekende logische fout gemaakt. Geen bewijs voor aanwezigheid van een verband, is niet gelijk aan bewijs voor afwezigheid van het verband. Om even een voorbeeld te geven, als ik hier in de aula rond kijk, zie ik geen bewijs dat er straks drankjes zullen zijn op de receptie. Bewijst dat dat u het zo zonder drankje zult moeten doen? Nee, het bewijst alleen dat hier rondkijken een onderzoek is dat daarover weinig informatie oplevert. En dat is hier net zo: met zo'n breed betrouwbaarheidsinterval levert dit onderzoek maar zeer beperkte informatie over de vraag of zout leidt tot meer sterfte.

Dat er wel beleid wordt gevoerd is omdat er veel meer kennis bestaat dan verwerkt is in deze studie, met name over de manier waarop zout tot extra sterfte leidt. We weten namelijk dat zout eten de bloeddruk verhoogt, en een hoge bloeddruk

verhoogt de kans op beroerte en coronaire hartziekten. En dat leidt weer tot meer sterfte. Over al deze verbanden is veel informatie voorhanden. Er is gecontroleerd voedingsonderzoek waarin vrijwilligers voeding met verschillende zoutgehalten te eten kregen, en waaruit blijkt met hoeveel dit de bloeddruk verhoogd[6]. Verder is het verband tussen hoge bloeddruk en hart- en vaatziekten vastgesteld in heel veel verschillend observationeel epidemiologisch onderzoek[7]. Maar het is ook bekend uit experimenten waar de bloeddruk werd verlaagd met medicijnen[8]. Daarbij is sprake van veel verschillende medicijn typen, en de algemene consensus is dat, met een enkele uitzondering, de werking van deze medicijnen geheel terug is te voeren op hun bloeddruk verlagende werking[8].

Uit deze gegevens is te verwachten dat verlagen van de zoutinname ook zal lijden tot minder hart- en vaatziekten en daarmee tot minder sterfte. We kunnen deze kennis ook gebruiken om het effect van zoutinname op sterfte te schatten, door de gegevens over onderzoeken naar het verband tussen zout en bloeddruk en tussen bloeddruk en sterfte aan elkaar plakken. In de onderste balk van figuur 7 ziet u het resultaat: U ziet, het is geheel consistent met de resultaten van de Cochrane-review, maar nu is het betrouwbaarheidsinterval veel nauwer en is het resultaat wel statistisch significant.

Dat deze aanpak een veel nauwkeuriger resultaat geeft, is ook theoretisch te onderbouwen. Als statisticus ben ik het aan mijn stand verplicht u toch minimaal één formule te laten zien, dus hierbij. In het meeste eenvoudige geval kun je het verband tussen zout en bloeddruk beschrijven met een correlatie coëfficiënt (even  $Q_1$  genoemd). Het verband tussen bloeddruk en sterfte kun je beschrijven met een tweede correlatiecoëfficiënt ( $Q_2$ ). Kansrekening leert dan dat de correlatiecoëfficiënt tussen zout en sterfte ( $Q_{\text{tot}}$  genoemd) het product is van beide, dus:

$$Q_{\text{tot}} = Q_1 * Q_2.$$

Stel dat beide correlaties 10% zijn, dan resulteert een correlatie tussen zout en sterfte van maar 1%. Om een correlatie van 10% te vinden heb je aan een onderzoek met 850 personen voldoende. Om een correlatie van 1% te vinden moet het onderzoek 86.000 mensen omvatten. Het is daarom veel efficiënter om het verband tussen zout en sterfte in twee stappen te onderzoeken, dan om direct het verband tussen zout en hart- en vaatziekten vast te stellen.

Uiteraard is deze berekening in twee stappen wel gebaseerd op de aanname dat het belangrijkste oorzakelijke pad van zout consumptie naar sterfte via bloeddruk en hart- en vaatziekten loopt, en dat er niet tegelijkertijd een onbekend pad is dat er voor

zorgt dat minder zout eten juist schadelijk is. Het is natuurlijk altijd fraaier om die aanname niet te hoeven maken, maar om dat te doen moeten er dan nog vele uiterste grootschalige, dus dure onderzoeken worden gedaan. Eisen dat dergelijk onderzoek wordt uitgevoerd voordat er beleid wordt gemaakt, komt er op neer dat je de bekende gezondheidsschade van zout via het bloeddruk effect laat doorgaan omdat het in theorie mogelijk is dat er ook een nog onbekend gunstig effect van zout via een nog onbekende weg zou kunnen zijn. Gelukkig is dat niet de praktijk en gaat de gezondheidsmaffia gewoon door het zoutarmer maken van onze voeding. Op dit gebied gaat Marieke Hendriks daarom werken aan een proefschrift waarvoor ze, samen met andere RIVM collega's, risicoschatting maakt voor verschillende beleidsscenario's rond zoutinname in Nederland en andere Europese landen.

## Slot

Om gebruik te maken van bestaande kennis, hetzij bij analyse van gegevens, hetzij bij synthese van gegevens uit verschillende bronnen, moet je meestal gebruik maken van statistische methoden en rekenwijzen die op maat gesneden zijn voor het specifieke probleem. Met standaard methoden, door anderen voorgeprogrammeerd, kom je er meestal niet. Voor mij is dat een deel van de charme van dit werk, maar het vereist ook dat je veel meer dan bij gebruik van standaardmethoden moet communiceren over wat je hebt gedaan. Ik heb de voorbeelden hier simpel gehouden, maar steeds sneller wordende computers en ontwikkelingen als MCMC en andere simulatie methoden maken het mogelijk om zonder al te veel moeite zeer complexe modellen te maken. De uitdaging daarbij ligt er voor mij vooral in om deze modellen transparant houden. Rekenen met kennis vereist ook dat de gebruiker van modelresultaten kan worden duidelijk gemaakt welke data en welke kennis zijn gebruikt voor de berekeningen, en welke extra aannamen nodig waren daar uiteindelijk een geheel te maken. Rekenen met kennis vereist dat er geen wonderen nodig zijn om je berekeningen te kunnen uitleggen. Ik waardeer dan ook bijzonder de mogelijkheden die deze positie mij biedt om in het onderwijs een bodem te leggen voor het begrip van dit soort rekenwerk.

## Dankwoord

Tot slot wil ik hier bij dank uitspreken aan iedereen die er voor heeft gezorgd dat ik hier nu sta. Als eerste aan het RIVM die het initiatief nam voor deze leerstoel. Daarbij hebben met name Bennie Bloemberg en Moniek Pieters zich ingespannen voor het realiseren daarvan. Aan de Wageningse kant hebben in het bijzonder Pieter van 't Veer en Fred van Eeuwijk het instellen van deze leerstoel mogelijk gemaakt. Ik wil hen, het RIVM en de Universiteit Wageningen hierbij bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen.



Preventie en Gezondheid te komen werken. Sindsdien heb ik veel bijgeleerd van een groot aantal collega's in de statistiek, in vele discussies over de beste aanpak van problemen. Ik beperk mij hier korthedshalve tot het noemen van Nico Nagelkerke, die mij met veel enthousiasme voor de statistiek coachte in mijn eerste jaren bij het RIVM.

Synthese is vooral het werk op gebied van de chronische ziekte modellering. Hier wil ik van de vele personen waarmee ik samenwerk in het bijzonder collega's Pieter van Baal, Rudolf Hoogenveen en Wilma Nusselder bedanken.

Tot slot het thuisfront. Mijn beide ouders mogen dit moment niet meer meemaken, maar ik weet dat zij trots zouden zijn geweest. Zij hebben mij altijd gestimuleerd het beste uit mijzelf te halen. Voor hen was het vanzelfsprekend dat ik ging studeren, in een tijd waarin dat niet zo vanzelfsprekend was als tegenwoordig.

Tot slot, Astrid en Els, als werkende moeder is het jongleren met verantwoordelijkheden voor het werk en voor thuis. Gelukkig kwamen jullie er pas laat achter dat andere moeders veel meer tijd besteden aan strijken, ramen zemen en klaar zitten met de thee. Jullie vinden het gelukkig wel cool om een moeder te hebben die haar prioriteiten ook elders legt. En hoewel statistiek jullie niet echt aanspreekt, is de liefde voor levenswetenschap wel overgeslagen. En ach, bier vinden jullie ook nog echt niet lekker, dus ik heb de hoop nog niet helemaal opgegeven: Wie weet, die liefde voor statistiek komt misschien later nog wel.

*Ik heb gezegd.*

## Referenties

1. A.E.M. de Hollander, N. Hoeymans, J.M. Melse, J.A.M. van Oers, J.J. Polder (red.)  
Zorg voor gezondheid. Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2006.  
Bohn Stafleu van Lochem, Houten, 2006.
2. Bernstein, P.L. *Against the Gods: The Remarkable Story of Risk*.  
Wiley, New York, 1998.
3. Mortality of the British Army at home, at home and abroad, and during the  
Russian war as compared with the mortality of the civil population in England.  
Illustrated by Tables and Diagrams. Reprinted from the Report of the Royal  
Commission appointed to enquire into the Regulations affecting the Sanitary State  
of the Army. London, Harrison and Sons, 1858.
4. Buchner FL, Hoekstra J, van den Berg SW, Wieleman F, van Rossum CTM. Quanti-  
fying health effects of nutrition. RIVM Report 350080001. RIVM, Bilthoven, 2007.
5. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt  
for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*.  
2011 Jul 6;(7):CD009217.
6. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood  
pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004937.
7. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker  
P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and  
vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual  
data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*.  
2007 Dec 1;370(9602): 1829-39.
8. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the  
prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials  
in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*.  
2009 May 19;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.





Prof. dr. H.C. Boshuizen

*'Het vaststellen van gezondheidseffecten van voeding berust zelden op resultaten van een enkel onderzoek. Doorgaans moeten resultaten uit gelijksoortige alsook uit geheel verschillende typen onderzoeken worden gecombineerd, terwijl bovendien gebruikte meetinstrumenten vaak suboptimaal zijn. In al deze gevallen is gebruikmaken van al aanwezige kennis essentieel. Het ideaal om de data voor zich te laten spreken lijkt lovenswaardig, maar zorgt voor suboptimale statistische analyses. Kennis over fysiologische processen en eigenschappen van meetinstrumenten kunnen zowel de kwaliteit van data-analyse als van data-synthese verbeteren.'*