



Katholieke Universiteit Leuven

Faculteit Bio-ingenieurswetenschappen

Functionele voeding: stand van zaken en ethische implicaties

Promotoren:

Prof. T. Niewold
Departement Biosystemen
Afdeling Dier-Voeding-Kwaliteit

Prof J. De Tavernier
Centrum voor Wetenschap, Techniek en Ethiek

Eindwerk voorgedragen
tot het behalen van de graad van
Bio-ingenieur in de Scheikunde

Bart Wolput

Juni 2008



Katholieke Universiteit Leuven

Faculteit Bio-ingenieurswetenschappen

Functionele voeding: stand van zaken en ethische implicaties

Promotoren:

Prof. T. Niewold
Departement Biosystemen
Afdeling Dier-Voeding-Kwaliteit

Prof J. De Tavernier
Centrum voor Wetenschap, Techniek en Ethiek

Eindwerk voorgedragen
tot het behalen van de graad van
Bio-ingenieur in de Scheikunde

Bart Wolput

Juni 2008

Dit proefschrift is een examendocument dat na de verdediging niet meer werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. In publicaties mag naar dit proefwerk verwezen worden mits schriftelijke toelating van de promotor, vermeld op de titelpagina.

Laat voeding je *medicijn* zijn en medicijn je voeding (Hippocrates, 4^{de} eeuw B.C.)

Alleen de *dosis* maakt het vergif (Paracelsus, 16^{de} eeuw A.D.)

Eet *voedsel*. Niet te veel. Voornamelijk planten. (Pollan , 21^{ste} eeuw A.D.)

DANKWOORD

Een thesis schrijven is meer dan alleen tachtig bladzijden neerpennen in de donkerste nachten en bewolkte dagen. Het is zwoegen en afzien, nachtelijke uren kloppen, wallen betonnen met sprankels water, schrokken en schranzen aan verboden snelheden, maar vooral dat mooie lenteweer en eerste zomerse warmtesprietten aan je voorbij laten gaan. Plots is het echter 8 mei. Je bent aan het einde van je krachten, moe en uitgeleefd, asociaal geïsoleerd en teruggetrokken uit het hemelse paradijs van de Bourgondische levensstijl. Maar, wat zie je daar verschijnen: al dat harde werk dat vereenzelvigd wordt in 120 bladeren puur leesgenot. De voldoening is grenzeloos, de trots oneindig hoog, geen ruimtevaartreis die er mee meten kan. Een gevoel waar je alleen maar internationale dankbaarheid voor kunt betuigen aan allen die direct of onrechtstreeks hebben bijgedragen aan dit opperste marxistische genot van arbeid.

Danke danke, zoals onze lokale winkelier Eddie het zou stellen, viele danke, muchos gracias, thanks a lot, merci beaucoup, ofta tack sa mycket en duizend maal dank aan:

Professor Niewold en professor Tavernier om me deze kans te gunnen om mezelf te verrijken in de brede wereld van ethiek en voeding. Als er twee zaken zijn waar je mij een plezier mee kunt doen, dan is het wel debatteren en eten. Dit was dus ook een unieke kans om deze twee te combineren.

Mijn begeleider Stef Aerts om op uiterst briljante wijze met mijn talloze spammails om te gaan en de ontzaglijke hoeveelheid aan tijd te investeren in het verbeteren van mijn soms acrobatische zinsbouw en flitsende conclusies. Bedankt om me op het rechte pad te houden en bij te sturen waar nodig, ik kon me geen betere begeleider inbeelden.

Mijn familie, vooral mijn pa – de Fons -, mijn zus – DorisDaisy – en mijn ma – os Anneke. Zonder jullie motiverende technieken en tactieken was het me nooit gelukt. Jullie lieten me in mijn vrijheid binnen welbepaalde grenzen en daar kan ik jullie alleen maar dankbaar voor zijn. 'Gwetdakeigerezin'!

Bedankt aan de talloze vrienden en vriendinnen (vooral Lotte voor de extra verbetering), die er zijn geweest voor mij doorheen de vruchtbare jaren. Daarom draag ik hoofdstuk 4 aan jullie op. Iedereen verdient een hoofdstukske van deze thesis, maar aan jullie alleen al kan ik een heel boek toewijden.

Last but not least: de helden van 'den 143'. Zonder jullie was mijn Leuvens avontuur nooit zulks een festijn geworden. We hebben samen gewast en geplast, gegeten en gescheten, gezopen en gekropen, gewerkt en elkaar gesterkt. De studententijd is de meeste wonderbaarlijkste uit een gestudeerde zijn leven en dat zal ik nooit vergeten!

SAMENVATTING

Aanleiding: Na jaren van overleg werd eind 2006 de wetgeving betreffende de nutriënten- en gezondheidsclaims geharmoniseerd op Europees niveau door de verordening (EG) nr. 1924/2006. Het doel was om de vrijhandel te bevorderen en de consumenten te beschermen tegen mogelijke misleiding. Er was immers de vraag gerezen of welbepaalde gezondheidsclaims wel gefundeerd genoeg waren. **Objectief:** Het objectief van deze thesis was om de huidige stand van zaken van functionele voeding samen te vatten. De betrokken wetgeving en wetenschappelijke literatuur werden dieper bestudeerd om vervolgens via een ethische methodiek de problematiek in kaart te brengen. **Methode:** Als methodiek werd gekozen voor de ethische matrixbenadering specifiek ontworpen door Mepham voor biotechnologische ontwikkelingen. De ethische vragen besproken in dit werk, leggen het verband tussen functionele voeding en veiligheid, effect, doeltreffendheid, publiek bewustzijn, toegankelijkheid, sociale implicaties, levenskwaliteit, medicalisering van voeding, *quick fix*, economische aspecten, belangenvermenging en ten slotte de niet-menselijke belanghebbenden. **Resultaten:** Na het bestuderen van de wetenschappelijke beschikbare literatuur werd er vastgesteld dat slechts weinig claims voldoende onderbouwd waren. Indien ze onderbouwd werden, bleken bewijzen indirect of gebaseerd op extrapolatie. De gouden standaard van de dubbel-blinde lange-termijnproef op eindpunten werd zelden toegepast en intermediaire biomerkers waren slechts sporadisch goed onderbouwd. Het grootste probleem met biomerkers is ook dat men het globaal beeld van het metabolisme uit het oog verliest. Bij de drie gevalstudies (phytosterolen, probiotica en vitamines) zijn er weinig tot geen gegevens over de veiligheid bij gebruik op lange termijn en zijn ze bij incorrect gebruik gevaarlijk. *Post-launch monitoring* is essentieel om eventuele schadelijke effecten op langere termijn en de doeltreffendheid te kunnen registreren. Het beter onderbouwen van gezondheidsclaims heeft echter zijn keerzijde voor de niet-menselijke belanghebbenden. Onvermijdelijk zal dit resulteren in een stijging in het aantal dierproeven. Voor de economische actoren is functionele voeding een nichemarkt in opmars en zorgt het voor tewerkstelling en extra opbrengsten voor de betrokken industrie. Het geeft daarnaast stimulansen voor onderzoek en innovatie met betrekking tot de gezondheid van de consument. Dit is echter niet de primaire bezorgdheid van de industrie, zo tonen de onvoldoende bewezen claims en het gebrek aan degelijk opgezette klinische proeven aan. **Conclusie:** De functionele voeding, die bestudeerd is in dit werk, is ten hoogste een zeer matig oplapmiddel voor de gevolgen van onze slechte levensstijl vol stress, gebrek aan beweging en éézijdige overconsumptie. Ze trachten enkel de gevolgen te beperken en men mist zo het volledige beeld van de eigenlijke oorzaak van wat men tracht te compenseren.

INHOUDSTAFEL

1	INLEIDING	1
2	FUNCTIONELE VOEDING	3
2.1	Ontstaansgeschiedenis	3
2.2	Functionele voeding, <i>novel foods</i> en nutrijnen	3
2.3	Wetgeving.....	5
2.3.1	Wetgevingen voedselveiligheid	5
2.3.2	Wetgeving claims in België	6
2.3.3	Wetgeving claims in Europa: harmonisering	6
2.4	Welvaartsziektes.....	8
2.4.1	Inleiding	8
2.4.2	Cardiovasculaire aandoeningen	8
2.4.3	Kanker.....	9
2.4.4	Andere aandoeningen	10
3	ETHISCHE BENADERING.....	11
3.1	Ethische kader	11
3.1.1	Inleiding tot voedingsethiek	11
3.1.2	Ethische matrix.....	12
3.1.3	Voor- en nadelen van de matrix.....	14
3.2	Ethische aspecten	15
3.2.1	Voedselveiligheid en effect/doeltreffendheid	16
3.2.2	Publiek bewustzijn	22
3.2.3	Toegankelijkheid	23
3.2.4	Sociale implicaties van functionele voeding	23
3.2.5	Levenskwaliteit.....	24
3.2.6	Voeding, medicijn of medicinale voeding?	26
3.2.7	Functionele voeding als quick fix?	27
3.2.8	R&D en economie.....	27
3.2.9	Belangenvermenging	29
3.2.10	Niet-menselijke belanghebbenden	31
4	GEVALSTUDIES	32
4.1	Inleiding	32
4.2	Probiotica.....	32
4.2.1	Probiotica.....	32
4.2.2	Preventieve probiotica: effect en doeltreffendheid	33
4.2.3	Curatieve probiotica: effect en doeltreffendheid	39
4.2.4	Probiotica: veiligheid	40
4.2.5	Probiotica: andere ethische aspecten.....	43
4.2.6	Probiotica: besluit	45
4.3	Phytosterolen als cholesterolverlager	48
4.3.1	Cholesterol	48
4.3.2	Cholesterolverlaging: twee tegengestelde hypothesen	49
4.3.3	Phytosterolen: effect en doeltreffendheid	58
4.3.4	Phytosterolen: veiligheid.....	59
4.3.5	Phytosterolen: andere ethische aspecten	61
4.3.6	Phytosterolen als cholesterolverlager: besluit	65
4.4	Vitamines	67
4.4.1	Vitamines.....	67
4.4.2	Vitamines en het nut van verrijking.....	67
4.4.3	Vitamines: claims, effect en doeltreffendheid.....	69

4.4.4	Vitamines: veiligheid	72
4.4.5	Vitamines: andere ethische aspecten.....	74
4.4.6	Vitamines: besluit	77
4.5	Suggesties voor verder onderzoek	79
5	BESLUIT	80
5.1	Aanleiding	80
5.2	Objectief	80
5.3	Methode	80
5.4	Resultaten.....	81
5.4.1	Algemeen.....	81
5.4.2	Phytosterolen	81
5.4.3	Probiotica.....	82
5.4.4	Vitamines.....	82
5.4.5	Veiligheid.....	82
5.4.6	Andere ethische aspecten	83
5.5	Conclusie	83
	LITERATUURLIJST	84
	BIJLAGE A: SAMENVATTING VERORDENING NR. 1924/2006	96
	BIJLAGE B: BERICHTGEVING IN DE MEDIA	101
	BIJLAGE C: RISICOFACTOREN KANKER	103
	BIJLAGE D: RELATIE ETHISCHE DOMEINEN.....	104

DEFINITIELIJST

Atopisch syndroom: de aanleg van een persoon om immunoglobuline aan te maken tegen onschuldige omgevingsfactoren. Ziektebeelden kunnen onder andere atopisch eczeem, hooikoorts en astma zijn.

ADH's: consensus van wetenschappers en beleidsmensen betreffende de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid om de nutritionele behoefte van de bevolking ruim te dekken om deficiëntieziektes te voorkomen.

Atherosclerosis: het verharden van de aderwand door de vorming van plaques en is een welbepaalde CVA.

Benchmarking: de zoektocht naar de implementatie van de beste oplossing. In dit eindwerk wordt het gebruikt om de toelating voor een nieuw product te laten afhangen door te vergelijken met een bestaand product.

Biomerker: biologische aanduiding waarvan men een correlatie inschat met een welbepaalde eindpunt.

Commensale micro-organismes: afgeleid van commensalisme, een samenlevingsvorm waarbij het ene organisme voordeel heeft en het andere organisme niet of weinig beïnvloed is.

Contractarianisme: een ethische stroming die aan ethiek doet achter een waas van onwetendheid, de leer van de gerechtigheid gepromoot door Rawls.

CVA: cardiovasculaire aandoening, ofwel aandoeningen aan hart en/of bloedvaten. Dit kan leiden tot hart- of hersenaanval of beroerte. In de medische wereld wordt ook de afkorting CVA gebruikt, maar daar staat het voor cerebrovasculair accident. In principe wijst dit enkel op het gevolg – d.i. aanval of beroerte – en niet op de ziekte in het algemeen. In deze thesis wordt hiermee dus de ziekte bedoeld.

Deficiëntieziektes: verschijnselen te wijten aan een ondermaatse inname van een welbepaald nutriënt.

Deontologie: een ethische stroming die voornamelijk kijkt naar de moraliteit van de daad, de leer van de plichten gepromoot door Kant.

EFSA: European Food Safety Agency ofwel de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid die als belangrijkste taak heeft om de Europese Commissie en het Europees parlement van advies te voorzien wat de voedselveiligheid betreft

Europese richtlijn: Europese wetgeving die verplicht dient omgezet te worden in de nationale wetgeving. Deze is pas geldig wanneer deze opgenomen is. Lidstaten kunnen evenwel zelf bepalen wat de vorm is of hoe deze geïmplementeerd wordt.

Europese verordening: Europese wetgeving rechtstreeks geldig in alle lidstaten. Hoeft niet omgezet te worden in de nationale wetgeving om geldig te zijn.

FOSHU: Foods for Specified Health Uses, een systeem dat gezondheidsclaims beoordeelt en goedkeurt in Japan.

FUFOSE: Functional Food Science in Europe of de wetenschap van functionele voedingswetenschap in Europa is een verslag georganiseerd door ILSI en aangevraagd door Europa. Het is een uitvoerig verslag dat de wetenschappelijke stand van zaken beschrijft en de verschillende gebieden voor onderzoeksmogelijkheden omtrent functionele voeding aanduidt.

Functionele voeding: voeding die een claim bevat, gerelateerd aan de gezondheid, die een gezondheidsvoordeel belooft boven op de adequate inname van nutriënten en zijn nutritionele voorzieningen. In de Europese verordening nr. 1924/2006 is de definitie uitgebreider en gaat het om een gezondheidsgerelateerde eigenschap.

Gezondheidsclaim: een claim, gerelateerd aan de gezondheid, die een gezondheidsvoordeel belooft boven op de adequate inname van nutriënten en zijn nutritionele voorzieningen. In de Europese verordening nr. 1924/2006 is de definitie uitgebreider en gaat het om een gezondheidsgerelateerde claim.

HDL-cholesterol: *high density lipoprotein* transporteert overtollige cholesterol van de perifere weefsels weer naar de lever.

Homeostasis: de potentie van het lichaam om nutriënten in het lichaam op peil te houden.

Infarct: afsterven van weefsel door zuurstofgebrek door een ontoereikende bloedvoorziening mogelijk veroorzaakt door een trombose of een embolie.

LDL-cholesterol: *low density lipoprotein* transporteert cholesterol en triglycerides van de lever naar de perifere weefsels.

Lycopeen: een carotenoïde dat rijkelijk aanwezig is in tomaten waarvan men claimt dat het kan beschermen tegen hart-en vaatziekten.

Macrofagen: een grote mononucleaire cel die de resten van dode of beschadigde lichaamseigen cellen en lichaamsvreemde cellen opnemen door fagocytose.

Nahnes proef: *National Health and Nutrition Examination Survey* was een grootschalige epidemiologische studie waar onderzoekers de mortaliteit onder bevolking trachtte te correleren aan welbepaalde risicofactoren.

Nutriëntencclaim: claim van een voedingsmiddel met betrekking tot het hebben of niet hebben van een welbepaald nutriënt met al dan niet een impliciete gezondheidsrelatie.

Nutritionele functieclaim: een claim van een functie, die een nutriënt bezit bij adequate inname om deficiëntie verschijnselen te voorkomen.

Nutricijnen: functionele voeding in pilvorm.

Novel Foods: nieuwe voedingsingrediënten of levensmiddelen die op de Europese markt geïntroduceerd worden, die ofwel synthetisch ofwel natuurlijk zijn, en voor 15 mei 1997 niet significant veel gebruikt werden in de EU. Deze vallen onder de Europese verordening (EC) nr. 258/97.

PASSCLAIM: *Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods* is een verslag georganiseerd door ILSI en aangevraagd door Europa. Het is een uitvoerig verslag dat beschrijft hoe bedrijven te werk moeten gaan om gezondheidsclaims te staven op vlak van veiligheid en effect.

Plaque: een zwelling in de ader veroorzaakt door een ophoping van macrofagen, celresten, calciumafzettingen en bloedlipiden.

Pleiotrope effecten: effecten van een middel die zich presenteren op verschillende werkvlakken.

Post-launch monitoring: een systeem waar men de veiligheid, effect en efficiëntie van welbepaalde producten volgt na lancering ervan op de vrije markt.

Probiotica: levende micro-organismen, waarvan men claimt dat deze verbruiken het welzijn van het wezen verbetert.

PROCAM: *Prospective Cardiovascular Munster* studie was een middellange-termijnstudie die het effect van LDL-cholesterol en mortaliteit in kaart probeerde te brengen met meerdere subgroepen.

PROSPER: *The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* was een lange-termijnstudie uitgevoerd bij oudere mensen om de invloed van pravastatines op het cholesterolgehalte en de eindpunten te bepalen. Deze werden vervolgens gecorreleerd aan oudere pravastatinestudies zoals WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*), CARE (*Cholesterol and Recurrent Events Trial*) en LIPID (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*).

Phytosterolen: chemische component die structureel gerelateerd is aan cholesterol, waarvan men claimt dat deze de samenstelling van de bloedcholesterol verbetert en het risico reduceert op CVA's.

Utilitarisme: een ethische stroming die voornamelijk kijkt naar de uitkomst van een daad, de leer van de nutsfunctie gepromoot door Bentham.

VWS: Nederlandse ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport, deze verzamelden de claims voor Nederland ter goedkeuring voor verordening (EG) nr. 1924/2006.

1 INLEIDING

Iedereen is het er over eens: voeding is dé voornaamste basisbehoefte voor elke mens. Neemt men onvoldoende of de verkeerde samenstelling van levensmiddelen op, dan krijgt men mogelijk te maken met stoornissen en ziektes. Het adequaat voorzien van levensmiddelen was tot in de jaren na de tweede wereldoorlog de grote zorg in de Westerse maatschappij.

Door toenemende kennis en koopkracht van de bevolking, ontwikkelde zich nieuwe tendensen. In de jaren '50, '60 trachtte men de levensmiddelen langer houdbaar te maken, kwamen de bewaarmiddelen in optocht en werden productieprocessen geoptimaliseerd om bewaring te verlengen. De daarop volgende decennia werden gekenmerkt door de opkomst van voeding waaruit schadelijke componenten gehaald werden. Denk maar aan bier zonder alcohol, de vele lightproducten, koffie zonder cafeïne, maar ook het vermijden van toxines, allergenen, microbiële gevaren en contaminanten.

Waar momenteel in delen van de wereld de bevolking een grote kans maakt op ondervoeding, kan er in het Westen gesproken worden van een voedseloverschot. Er wordt echter zo goed voldaan aan de voorziening van nutriënten, dat men eerder moet opletten om niet overdadig te eten. Dit zou samen met een sedentaire levensstijl en stress gepaard kunnen gaan met een verhoogd risico op de zogenaamde welvaartsziektes, zoals cardiovasculaire aandoeningen (CVA's) en sommige kankers. Bepaalde voedingsbestanddelen propageren een positieve invloed te hebben door het reduceren van de kans op een van deze welvaartsziektes. Deze luiden een nieuwe revolutie in de levensmiddelentechnologie in: functionele voeding.

De bewustwording bij de bevolking omtrent gezondheid is een ware trend. Vanaf jonge leeftijd krijgt men de raad dat gezonde voeding essentieel is. Aan de andere kant staan de hamburgerrestaurants en frituren gretig te wachten op cliënteel. Sommigen mijden ze bewust, maar anderen zullen dan weer op zoek gaan naar gemakkelijheidoplossingen ter compensatie. Wat zou het mooi zijn als men maar kan eten en doen wat men wil, en men ter preventie van cardiovasculaire ziektes simpelweg wat plantensterolen hoeft te verorberen. Of ter preventie van infecties een probiotica drinken. Als men via de gebruikelijke voeding, de persoonlijke gezondheid kan bevorderen, zonder enig gevaar. Waarom niet? Maar in hoeverre is dat een mogelijkheid?

De industrie stapt mee in de gezondheidstrend door functionele voeding te produceren en gooit er dikwijls een heleboel gezondheids- en nutriëntenclaims, promotie en lobbywerk tegenaan. Om maar enkele voorbeelden op te noemen: er is boter die de cholesterol verlaagd, bacteriedrankjes die zouden zorgen voor een betere weerstand en de vitamines die kankers helpen voorkomen. De industrie speelt dus in op de moderne wensen van een deel van de bevolking van gezondheidsbevorderende of compenserende voeding.

Aangezien de welvaartsziektes een van de grootste kosten vertegenwoordigen in de gezondheidszorg, is er interesse van overheidswege naar voeding verrijkt met positieve nutriënten. Alle middelen zijn immers goed om de bevolking gezonder te krijgen en de kost van de gezondheidszorg te laten dalen. Er was echter weinig controle op de claims en de bedrijven waren ook vragende partij voor een uitgebreide en geharmoniseerde wetgeving. Dit is uiteindelijk gebeurd in 2006 met de Europese verordening nr. 1924/2006 en was de aanleiding voor deze thesis.

Het doel van dit werk is om via een ethische analysemethode de relevante vragen te stellen ter analyse van deze nieuwe biotechnologie en we passen dit vervolgens toe op de gevalstudies probiotica, cholesterolverlagende phytosterolen en vitamine verrijkingen.

In hoofdstuk 2 wordt een omschrijving gegeven van functionele voeding en het onderscheid gemaakt met nutricijnen en *novel foods*. De ontstaansgeschiedenis wordt geschetst en de betrokken wetgeving overlopen.

De ethische analyse methode wordt in hoofdstuk 3 uit de doeken gedaan en de ethisch relevante zaken op een rijtje gezet.

Hoofdstuk 4 benaderen we, gebruik makend van het ethische kader, enkele soorten functionele voeding. De claims worden besproken en onderzocht op zijn effect, doeltreffendheid, veiligheid en andere ethische implicaties.

Tot slot maken we een overzicht en trekken we een besluit in hoofdstuk 5.

2 FUNCTIONELE VOEDING

2.1 Ontstaansgeschiedenis

Functionele voeding heeft als officieel concept voor het eerst het licht gezien in 1984. In dat jaar werd in Japan een eerste onderzoeksproject gestart, die de basis legde voor het FOSHU – *Foods for Specified Health Uses* – systeem. Dit systeem werd opgezet in 1991 waarmee de gezondheidsclaims wettelijk geregeld worden. Het FOSHU-label krijgen, staat gelijk met een aangetoonde en goedgekeurde fysiologische claim. Aan de verschillende onderzoeksprojecten en projecten die sinds 1984 volgden, namen meer dan 20 universiteiten, vele instituten en commerciële bedrijven deel. Het geheel werd gesponsord en georganiseerd door de Japanse overheid (Farr, 1997).

Zowel Farr (1997) als Hirahara (2004) stelden dat de tijd rijp was voor het ontstaan van functionele voeding. Zo stelde Hirahara dat er steeds meer gebruik werd gemaakt van innovatieve wetenschappelijke ontwikkelingen, die resulteerden in gezondheidsvoordelen. Voornamelijk de wetenschappelijke kennis omtrent darmflora en micro-organismen in voeding, was erg toegenomen. Vanuit de overheid kwam er een sterke interesse door de stijgende levensverwachting en steeds zwaardere kosten in de gezondheidszorg. Bij de consumenten nam de belangstelling toe naar gezondheidsbevorderende voeding. Gezondheidsgerelateerde voeding schijnt dus voorbestemd te zijn om geboren te worden in een maatschappij met toenemende welvaart (Farr, 1997).

In Japan staan de consumenten met volle interesse ten opzichte van nieuwe functionele voeding. Omdat producten in het algemeen in Japan een zeer korte levensduur hebben, is er echter een enorme druk om met nieuwe producten over de brug te komen. Farr (1997) voorspelde ook een toename van producten met claims in Europa.

2.2 Functionele voeding, *novel foods* en nutrijnen

In de literatuur vindt men geen eenvormige en algemeen aanvaarde definitie van functionele voeding. Van den Cruyce *et al.* (2006) stelden dat voeding per definitie altijd functioneel is, aangezien de ingrediënten steeds verwerkt worden en een functie zullen uitoefenen in het menselijk lichaam. Er wordt dus een onderscheid gemaakt en gesteld dat functioneel betekent dat de voeding een welbepaald fysiologisch voordeel levert en/of de kans op het ontstaan van ziekten vermindert (Van den Cruyce *et al.*, 2006). Er dient echter duidelijk gemaakt te worden, dat deze definitie erg breed is.

Wat zijn ziektes? Gaat het om deficiëntieziektes of welvaartsziektes?

Vandaar is het belangrijk om de definitie sterk te verduidelijken en dat doet de uitgebreide definitie van ILSI – International Life Sciences Institute Europe –, een internationaal gerenommeerd onderzoeksinstituut (Diplock *et al.*, 1999):

“Voeding kan beschouwd worden als ‘functioneel’ als het aangetoond is door solide wetenschappelijk onderzoek dat het een of meerdere doelfuncties in het lichaam voordelig beïnvloedt, voorbij adequate nutritionele effecten, op een manier dat relevant is voor ofwel een verbeterde gezondheidstoestand en welzijn en/of een ziekterisicoreductie. Functionele voeding moet voeding blijven en zij moet haar effect demonstreren in hoeveelheden dat normaal geconsumeerd verwacht kan worden in een dieet: zij zijn geen pillen en capsules, maar een onderdeel van een normaal voedingspatroon. Functionele voeding kan natuurlijk voeding zijn, voeding waar een component is toegevoegd, of voeding waar de oorsprong van een of meer componenten zijn aangepast, of elke combinatie van dezen. Functionele voeding kan functioneel zijn voor alle leden van een populatie of voor een specifieke groep van de populatie, die mogelijk gedefinieerd kan worden, bijvoorbeeld leeftijd of genetische toestand.”

Het is belangrijk te wijzen op een deel van de eerste zin: ‘*voorbij adequate nutritionele effecten*’. Het gaat dus om effecten, een gezondheidsvoordeel boven op deze geleverd na voldoende nutritionele voorzieningen. Het gaat dus niet om het vermijden van nutriëntendeficiënties. Dit is een belangrijk verschil met de brede definitie van Van den Cruyce *et al.* (2006) en het belang ervan zal duidelijker worden bij de gevalstudie over vitamines.

Diplock *et al.* (1999) deelden de functionele voeding in 6 categorieën in, op basis van het doelgebied waar ze de individuele levenskwaliteit kunnen bevorderen:

- Groei, ontwikkeling en differentiatie;
- Metabolisme;
- Bescherming tegen oxidatie;
- Cardiovasculair systeem;
- Maag-en darm gezondheid;
- Gedrag en psychologische functies.

Naast voeding met welbepaalde beloofde effecten zijn er eveneens gelijkaardige supplementeringen in geconcentreerde vorm ofwel nutrijnen. Dit zijn afgeleiden van levensmiddelen in medicijnvorm, maar die niet als dusdanig erkend zijn. In de Europese wetgeving praat men over voedingssupplementen. Het gaat bijvoorbeeld over omega 3-supplementen, vitamine- en groentepillen (Van den Cruyce *et al.*, 2006).

Novel foods zijn voeding of voedingsingrediënten die niet werden gebruikt voor menselijke consumptie door de brede massa voor 15 mei 1997. Functionele voeding kan dus *novel foods* zijn, maar *novel foods* is niet per definitie functionele voeding. Voedingsmiddelen verrijkt met fytosterolen zijn zo door een toelatingsprocedure

moeten gaan, eer men deze op de markt mocht brengen.

2.3 Wetgeving

2.3.1 Wetgevingen voedselveiligheid

Alle reguleringen met betrekking tot de voedselveiligheid gaan opsommen hoort niet tot het bestek van deze thesis. Het is echter belangrijk op te wijzen dat alle wetgevingen met betrekking tot de voedselveiligheid geharmoniseerd worden op Europees niveau om het vrijhandelsverkeer te bevorderen. De basiswetgeving over alle producten stelt dat voeding en voedingselementen veilig moeten zijn. De manier van toetsen of een product veilig is, zorgt echter nog voor discussies. Kort zal de stand van zaken besproken worden met betrekking tot de drie gevalstudies.

Een eerste zijn de maximumlimieten voor vitamines. De voedingssupplementen vallen onder de richtlijn 2002/46/EG wat betreft zijn samenstelling en bevat een positieve lijst van toegelaten vitamine -en mineraalverbindingen. Onder de verordening (EG) nr. 1925/2006 vallen levensmiddelen die verrijkt zijn met vitamines en mineralen. Deze twee wetgevingen zijn bedoeld om overdosering tegen te gaan bij de consument. De maximumlimieten zijn nog in onderhandeling.

Wat de probiotica betreft vallen nieuwe stammen onder de *novel foods* wetgeving en moet de veiligheid voldoende aangetoond worden. Een specifieke wetgeving voor probiotica ontbreekt echter nog. Een Europees onderzoek is momenteel bezig met het ontwikkelen van een gestandaardiseerde methode om de veiligheid van melkzuurbacteriën te bepalen (Van den Cruyce *et al.*, 2006).

Als laatste moeten levensmiddelen goedgekeurd worden eer men deze mag verrijken met cholesterolverlagende phytosterolen. De eerste in de rij waren de cholesterolverlagende smeersels in 2000. In de toelating staat de verplichte samenstelling en etikettering met betrekking tot de veiligheid beschreven (Europese Commissie, 2000). Talrijke producten, zoals dressings, brood, kaas en yoghurt zijn in de daarop volgende jaren goedgekeurd met specifieke voorwaarden (Europese Commissie, 2008a).

2.3.2 Wetgeving claims in België

Het Koninklijk Besluit van 17 april 1980 betreffende de reclame voor voedingsmiddelen bepaalt de regulatie van claims. Deze is momenteel nog geldig in de overgangsperiode tot de harmonisatie op Europees niveau.

Medische en ziekterisicoreducerende claims zijn niet toegelaten. Eigenschappen toeschrijven in verband met de samenstelling, die betrekking hebben op objectieve of meetbare criteria, maar die niet kunnen bewezen worden zijn eveneens verboden.

De Belgische wetgeving is kort en duidelijk, maar laat nog erg veel ruimte voor de industrie. Het stelt geen criteria van hoe groot een bepaald fysiologisch voordeel nu moet zijn en hoe ze onderbouwd dienen te worden.

2.3.3 Wetgeving claims in Europa: harmonisering

Ondanks de Belgische wetgeving was het sinds de introductie van functionele voeding onduidelijk of bepaalde claims wel voldoende onderbouwd waren. Er waren in de nationale wetgevingen zelden duidelijke of strenge criteria aan verbonden.

Na vele jaren van overleg is eind 2006 de Europese verordening (EG) nr. 1924/2006 gepubliceerd. Deze verordening harmoniseert op Europees niveau de beperkingen wat de levensmiddelen betreft aangaande voedingsclaims, zoals *'light'*, *'bron van vezels'*, en gezondheidsclaims, zoals *'bevordert een goede darmflora'*, *'helpt de cholesterol te beheersen'*. Deze zijn gebaseerd op rapporten van de FUFOS- en PASSCLAIM-projecten. Het FUFOS project liep van 1995 tot en met 1999 en het PASSCLAIM project, gecoördineerd door ILSI, duurde van april 2001 tot april 2005. Deze maakten duidelijk op welke manier claims onderzocht dienden te worden en over de criteria voor de toetsing van de wetenschappelijke onderbouwing. Daarnaast werd rekening gehouden met de richtlijnen van de Codex Alimentarius voor voedingsclaims uit 1997 en voor gezondheidsclaims uit 2004. Er ging dus heel wat onderzoek vooraf aan de nieuwe wetgeving om een balans te vinden tussen leefbaarheid voor de industrie en de eerlijkheid ten opzichte van de consument (Diplock *et al.*, 1999, Aggett *et al.*, 2005).

Tabel 2.1 geeft een overzicht van de soorten claims, waarover deze verordening handelt. Naast enkele uitzonderingen, zijn alle gezondheids- en nutriëntenclaims van levensmiddelen en nutriceuten gebruikt in commerciële mededelingen ondergeschikt aan deze regelgeving. Er dient benadrukt te worden dat deze verordening enkel geldt voor reclame en etikettering van de levensmiddelen en voedingssupplementen. Niet-commerciële mededelingen, zoals wetenschappelijke publicaties, persartikels en dieetvoorschriften vallen hier niet onder. Slogans zoals *'Redbull geeft je vleugels'* of

'Gillette, the best a man can get', blijven eveneens toegelaten, zo meldt de persmededeling van de Europese Commissie (2003).

Tabel 2.1 Overzicht van de soorten claims

Toegelaten claims		Verboden claims
Voedingsclaims	Gezondheidsclaims	Medische claims Misleidende claims
Gehalte claims	Gebaseerd op algemeen aanvaard wetenschappelijk bewijs	
Vergelijkende claims	Gebaseerd op nieuw bewijs	
	Ziekterisicoreductie	
	Over ontwikkeling en gezondheid van kinderen	

De verordening gaat heel wat verder en is veel concreter dan de oude Belgische regelgeving. Ze zal de consument meer duidelijkheid verschaffen en beschermen tegen misleiding. Bij de industrie zullen zij die investeren in onderzoek, beter onderscheiden worden van zij die het niet doen. Deze nieuwe regelgeving maakt het voor de industrie eveneens gemakkelijker om handel te drijven. Nieuwe claims hoeven slechts één keer goedgekeurd te worden in plaats van in elk land apart zich te moeten aanpassen aan de nationale regelgeving.

Voedings- en gezondheidsclaims worden aan strengere voorwaarden onderworpen en nieuwe claims kunnen enkel gebruikt worden na wetenschappelijke bewijzen geleverd te hebben en goedgekeurd te worden door de bevoegde Europese commissie, wetenschappelijk bijgestaan door het EFSA.

Ziekterisicoreducerende gezondheidsclaims worden opnieuw toegestaan, indien voldoende bewezen en goedgekeurd. Medicinale claims blijven verboden. '*Reduceert de kans op hart- en vaatziekten*' kan toegestaan worden, waar '*Geneest hart- en vaatziekten*' niet toegelaten is. Een samenvatting van de nieuwe regelgeving vindt men terug in bijlage A.

2.4 Welvaartsziektes

2.4.1 Inleiding

Mackay *et al.* (2004) stelden dat in 2002 wereldwijd 57 miljoen mensen stierven. De hoofdoorzaken waren hart- en vaatziektes met 13%, kankers met 12% en beroertes met 10%. Al deze aandoeningen, maar voornamelijk de hart- en vaatziekten en beroertes, kunnen verbonden zijn aan overconsumptie en welbepaald consumentengedrag zoals roken. Omdat deze ziektes voornamelijk voorkomen in ontwikkelde en ontwikkelende welvaartstaten spreekt men van welvaartsziektes.

Tot op heden zijn vele potentiële risicofactoren al bekend dankzij verschillende studies, maar over de impact ervan bestaat nog veel discussie. Cijfers in verband met de oorzaken zijn dan ook steeds als ruwe schattingen te interpreteren en dergelijke correlatiestudies hebben heel wat beperkingen. Zo is het moeilijk de blootstelling aan welbepaalde bestanddelen en risicofactoren te linken aan de ziektes van de individuen afzonderlijk (Ferrières, 2004). De effecten van potentiële schadelijke risicofactoren zijn evenmin moeilijk te controleren, door de potentie tot synergisme en antagonisme. Ook maakt men steeds gebruik van gemiddelden waaraan men wordt blootgesteld en nooit de exacte individuele waarden (Ferrières, 2004).

2.4.2 Cardiovasculaire aandoeningen

Cardiovasculaire aandoeningen (CVA's) zijn in de geïndustrialiseerde landen de belangrijkste doodsoorzaak (Peterson *et al.*, 2002). De onderliggende oorzaak is atherosclerosis ofwel het vernauwen en verharden van de slagaders. De huidige hypothese stelt dat dit te wijten is aan een hoge hoeveelheid LDL-cholesterol in het bloed, die vervolgens gemakkelijker kan oxideren en de slagaderwand binnentreden (Davidson, 2007). Dit zou leiden tot een chronische ontstekingsreactie, veroorzaakt door het ophopen van macrofagen, die de geoxideerd LDL-cholesterol trachten te verwijderen (Kunitomo, 2007). Bij hoge hoeveelheden LDL-cholesterol kunnen zo plaques ontstaan in de celwanden bestaande uit o.a. vetkristallen (o.a. cholesterol), macrofagen, bindweefsel elementen, zachte spiercellen en calciumafzettingen (Davidson, 2007). Eens bloedvaten vernauwd zijn en minder elastisch worden, hinderen ze de bloedstroming. Bloedklonters kunnen vervolgens gevormd worden en leiden tot infarcten (Davidson, 2007). Bij het veelvuldig voorkomen van plaques is het belangrijk om te zorgen dat deze stabiel blijven.

Er zijn echter verschillende risicofactoren die een invloed kunnen uitoefenen op de

vorming en vordering van plaques. Deze zijn opgesomd in tabel 4.2.

Tabel 4.2 Schattingen van bijdrage tot cardiovasculaire aandoeningen van sommige bijstuurbare risicofactoren

Risicofactor	Schatting
Cholesterol van 200 mg/dL of hoger	43%
Fysieke inactiviteit	35%
Bloeddruk 140/90 mm of hoger	25%
Sigaretten roken	22%
Zwaarlijvigheid	7%
Diabeet	8%

Bron: Brownson *et al.* (1993)

Men stelt vaak dat omega 3-vetzuren en phytosterolen een bescherming bieden tegen CVA's, voornamelijk door de cholesterol te verlagen (Van den Cruyce *et al.*, 2006).

2.4.3 Kanker

Kanker is een groep van ziektes waar cellen ongecontroleerd gaan groeien, aanpalend weefsel vernietigen en soms zich verspreiden naar andere delen van het lichaam. Hoewel men kanker minder linkt aan de voeding dan CVA's, stelt men toch dat heel wat levensmidelelementen een invloed kunnen hebben op de aanzet en/of ontwikkeling ervan. Sommige hebben een ziekerisicoverhogend effect, andere hebben dan weer een vermeende positieve invloed. Een groot deel van de risicofactoren en potentieel functionele elementen zijn samengevat door Wereld kanker onderzoek fonds *et al.* (2007) in bijlage C.

Wat betreft de impact van de verschillende risicofactoren op de verschillende soorten kankers is slechts een tipje van de sluier opgelicht, (Wereld kanker onderzoek fonds *et al.*, 2007). Dit toont aan dat aanbevelingen slechts moeten gelezen worden als interpretaties van het gegeven moment met de huidige onderzoeksresultaten. Hoewel sommige bronnen spreken dat 30% van de kankers voorkomen kan worden door het veranderen van het voedingspatroon (Chadwick *et al.*, 2003), is dit toch een zeer optimistische schatting wanneer er slechts zo weinig duidelijke gegevens beschikbaar zijn. Wat wel vaststaat, is de positief gecorreleerde relatie tussen een lagere incidentie

van sommige kankers en lichaamsbeweging, een hoge inname van fruit en groenten. Aan de andere kant toont de tabel in bijlage C een duidelijk verhoogd risico door alcoholconsumptie, veel lichaamsvet en roken. De meest voorkomende kanker is immers longkanker en is grotendeels te wijten aan actief of passief roken (Wereld kanker onderzoek fonds *et al.*, 2007.).

Anti-oxidanten, vitamines en vezels worden naar voor geschoven als elementen die het risico van welbepaalde kankers kunnen reduceren (Van den Cruyce *et al.*, 2006).

2.4.4 Andere aandoeningen

Andere functionele levensmiddelen mikken op een hele reeks niet rechtstreeks levensbedreigende aandoeningen. Probiotica en prebiotica kunnen mogelijk gunstig zijn voor de darmwerking en zouden hierdoor de natuurlijk weerstand kunnen verhogen. Obesitas zou bestreden kunnen worden met eiwitten die het verzadigingsgevoel versterken en calcium tenslotte kan voor sterkere beenderen zorgen (Van den Cruyce *et al.*, 2006).

3 ETHISCHE BENADERING

3.1 Ethische kader

In dit hoofdstuk wordt het kader geschetst waar welbepaalde gevalstudies van functionele voeding met benaderd worden. De gebruikte methode is de matrixmethode die de belanghebbenden uitzet ten opzichte van welbepaalde ethische principes. Deze methode is gekozen omdat het aanzet om het bredere beeld te zien. Relevante vragen presenteren zich duidelijker en men kan het overzicht beter bewaren. Dat overzicht is essentieel wanneer beleids mensen debat gaan voeren omtrent wetgeving, maar ook voor de wetenschappers en ondernemers die eenvoudig kunnen zien waar er zich opportuniteiten aanbieden.

3.1.1 Inleiding tot voedingsethiek

Voedingsethiek is een apart deelgebied van de toegepaste ethiek en tracht dus een kader te schetsen om een onderscheid te kunnen maken tussen moreel aanvaardbare en onaanvaardbare handelingen wat betreft voeding. Deze onderscheidingen zijn belangrijk als brug tussen het wetenschappelijke verhaal en het politieke beleid in het algemeen (Mepham, 2000). Dit wordt weergegeven in figuur in bijlage D. De poreuze scheiding wijst op een mogelijke kruisbestuiving. Ethiek kan zo nieuwe technologische ontwikkelingen stimuleren of remmen. Ook bepaalde beleidsbeslissingen kunnen aan ethische kritiek of evaluatie onderhevig zijn.

In dit eindwerk wordt gebruik gemaakt van de normatieve benadering. Normatieve ethiek is de ethische discipline, die oordeelt over hoe mensen zich horen te gedragen. Deze is tegengesteld aan de descriptieve ethiek, die enkel een beschrijving geeft van de heersende moraal en opvattingen over wat verantwoord is en wat het niet is.

Er zijn drie grote stromingen binnen de normatieve ethiek. Een eerste is het utilitarisme van Bentham (1781), een deel van het consequentialisme, waar de goedheid van een actie bepaald wordt door de uitkomst ervan. Het doel van het utilitarisme is – ruw gesteld – om het grootste goed voor het grootste aantal mensen te bekomen, ook al zijn hier ongewilde slechte consequenties aan gebonden. Het is dus een balans oefening. Indien er meer goede dan slechte gevolgen zijn, dan wordt een bepaalde handeling aanvaardbaar geacht (Mepham, 2000).

Een tweede stroming is deze van de deontologische ethiek, vooral gepromoot door de filosoof Kant (1785). In tegenstelling tot het utilitarisme kijkt men hier niet louter naar de uitkomst van een welbepaalde handeling, maar ook naar het verantwoord zijn van

de handeling, ongeacht of de uitkomst goed of slecht is. In deze deontologische aanpak speelt het principe van autonomie een centrale rol. Autonomie kan gerelateerd worden aan bepaalde rechten o.a. individuele vrijheidsrechten. Er kan enkel sprake zijn van respect voor de autonomie van de ander als de ander ook de ene zijn autonomie respecteert. Dit is de correlatie tussen rechten en plichten (Mepham, 2000).

Een derde theorie is het contractarianisme van Rawls (1972) dat besluit dat een morele handeling, een daad is waar we allemaal akkoord over zouden zijn indien we objectief zijn. Rawls (1972) beschrijft dit via de term gerechtigheid:

"Gerechtigheid is de eerste deugd van sociale instituten, zoals waarheid is van het geheel van gedachten. Een theorie, hoe elegant of economisch ook, moet verworpen of herzien worden indien ze onwaar is; op een zelfde manier moeten instituten en wetten, ongeacht hoe efficiënt of goed geregeld, hervormd worden of verworpen indien ze onrechtvaardig zijn".

Met betrekking tot de distributieve gerechtigheid zijn er verschillende factoren voor elke belanghebbende in het geding zoals een eerlijke toegang, volgens individuele noden, naargelang de moeite die iemand doet of de bijdrage die hij of zij levert (Beauchamp en Childress, 1994). Rawls (1972) stelt dat men aan ethiek moet doen achter een scherm van onwetendheid ofwel 'a veil of ignorance'. Zonder te weten in welke situatie men belandt, zal men op een objectieve manier de situatie evalueren en ongelijkheden ongedaan maken.

3.1.2 Ethische matrix

Mepham (1996) ontwierp een matrix om nieuwe biotechnologische ontwikkelingen beter te kunnen evalueren en de verschillende ethische stromingen niet tegen over elkaar, maar naast elkaar te plaatsen. De matrix omvatte aangepaste principes en vond zijn oorsprong in ethische analysemethodes voor medische ontwikkelingen.

Mepham (2000) relateert benthamianisme aan welzijn, kantianisme aan autonomie en rawlsianisme aan gerechtigheid. De methode die Mepham vervolgens ontwikkelt om een basis te bieden voor een discussie tussen een paternalistisch en een *laissez-faire* beleid, is de matrixmodule via de principiële benadering (Mepham, 2000). De ethische principes van Chadwick *et al.* (2003) worden in dit werk gebruikt omdat deze nauwelijks verschillen van Mephams principes - d.i. welzijn (*well-being*), autonomie (*autonomy*) en gerechtigheid (*justice*). De principes van Chadwick - d.i. nut (*utility*), rechten (*rights*) en redelijkheid (*fairness*) - zijn echter meer abstract, wat het gemakkelijker maakt om bepaalde ethische vragen, die zich specifiek stellen bij functionele voeding, onder te brengen in deze matrix.

Deze matrix wordt in deze thesis gebruikt voor de evaluatie van functionele voeding ten

opzichte van een welbepaalde referentietoestand, namelijk een *status quo* in levensstijl. Er wordt voornamelijk gekeken naar de implicaties van de gezondheidsclaims. Tabel 3.1 geeft de ethische theorie weer zoals ontwikkeld in matrixvorm voor voeding door Mepham (2000) en aangepast voor functionele voeding door Chadwick *et al.* (2003).

Tabel 3.1 Ethische matrix ter evaluatie van functionele voedingsproducten

Ethische principes Belanghebbenden	Nut (welzijn, welvaart, veiligheid, risico, voordelen)	Rechten (keuze, autonomie, regulaties)	Redelijkheid (toegang, beleid)
Consumenten	Voedselveiligheid Voedselefficiëntie	Geïnformeerde keuze Wens consument	Betaalbaarheid Beschikbaarheid
Economische activiteit - Landbouw - Fabricage/services - Distributie	Voldoende inkomen en werkconditie Commerciële uitvoerbaarheid	Vrijheid tot (niet) aannemen	Eerlijke regelgeving
Niet-menselijke belanghebbenden	Dierenwelzijn Welzijn van milieu	Draagkracht van milieu	

Bron: Chadwick *et al.* (2003)

Mepham (2000) voegt twee principes onder één principe van welzijn, waar sommige ethici zoals Beauchamp en Childress (2001) twee aparte principes hebben. De ene betreft goed doen (*beneficence*) en de andere niet-kwaad doen (*non-maleficence*). Schröder *et al.* (2003) wezen bij het herzien van Memphams matrix op het feit dat er ook nog een vierde groep van belanghebbenden zich onderscheiden, namelijk de toekomstige generaties. Er wordt op gewezen door Schröder *et al.* (2003) dat belangengroepen, die zich persoonlijk niet kunnen vertegenwoordigen zoals dieren en planten, niet uit de matrix weggelaten kunnen worden. Het is net de sterkte van dit model om alle belanghebbenden in pacht te nemen en een eerlijke stem te geven. Daarnaast wijzen Schröder *et al.* (2003) op de moeilijkheid om een volledige lijst van principes te gebruiken. Al zou er ergens een volledige lijst van principes bestaan, dan nog moet men kijken in hoeverre deze op een tijdsefficiënte manier in te vullen is. Schröder *et al.* (2003) brengen echter een extra principe aan, namelijk solidariteit, een principe dat uit de deugdenethiek komt. Menselijke solidariteit kan gedefinieerd worden als een essentiële menselijke karakteristiek die in elk van ons te vinden is. De

opmerkingen van Schröder *et al.* (2003) worden voor deze thesis echter buiten beschouwing gelaten omdat dit de matrix zou vergroten naar een 4x4 matrix. Binnen het tijdsbestek van de thesis is de huidige matrix al uitgebreid genoeg. Voor een verdere diepgaande ethische analyse kan men echter wel rekening houden met de opmerkingen van Schröder *et al.* (2003).

Het bevorderen van de algemene volksgezondheid speelt zich af op drie domeinen: het voorzien in een toereikende medische zorg voor allen, het verzekeren van een gezonde leefwereld en tenslotte het aanzetten tot een gezondheidsgedrag (Breslow, 1995). De rol die functionele voeding hierin kan spelen, is hetgeen ter discussie staat.

3.1.3 Voor- en nadelen van de matrix

Kaiser *et al.* (2001) halen enkele voordelen aan van deze matrix. De matrix beperkt zich zo niet tot 1 theorie of tot 1 bepaald principe en zet zich dus boven het gekibbel van de verschillende stromingen. Het focust op een afweging van belangrijke ethische bedenkingen en maakt abstracte principes concreet. Als laatste wordt aangehaald dat de matrix verschillende ethische implicaties naast elkaar zet en het contrast verduidelijkt tussen conflicterende belangen. Het geeft als het ware een overzichtelijker beeld, dan wanneer men zou werken met een ethische *checklist*. Dit maakt discussies omtrent een evaluatie van een nieuwe technologie meer gestructureerd. Schröder (2003) haalt aan dat het een zeer nuttig instrument is om problemen te identificeren en het debat te focussen. Daarnaast wordt gesteld dat het helpt in het besluitvormingsproces door het verwijderen van menselijke emoties. Zo kan het een breed gamma aan problemen bediscussiëren.

Zoals elk ethisch kader zijn voor- en nadelen heeft, heeft ook de matrix van Mephram (2000) en Chadwick (2003) nadelen. Men kan met deze matrixvorm ter behoud van zijn overzichtelijkheid slechts optie per optie afwegen ten opzichte van een referentietoestand. Men kan dus niet de investering in meer sport afwegen ten opzichte van de investering in meer functionele voeding. Verschillende ethische matrices toepassen valt echter buiten het tijdsbestek van dit werk. Het is belangrijk te verwijzen voor een diepgaande vergelijkende ethische studie naar het ethisch berekeningsmodel van Hermeren. In dat model worden de belanghebbenden uitgezet ten opzichte van de verschillende opties om een welbepaalde uitkomst te bekomen, bijvoorbeeld algemene volksgezondheid. De ethische principes worden ingevuld in de kruissecties. Het nadeel ervan is dat de hoge transparantie van ethische principes verloren gaat (Aerts, 2006).

Enkele belangrijke ethisch factoren waarmee de gebruikte matrix geen rekening houdt boven op de opmerkingen van Schröder (2003), zijn welbepaalde sociale en culturele factoren. Deze dient men echter wel in het achterhoofd te houden bij het evalueren van nieuwe technologieën om het brede beeld te behouden (Chadwick *et al.*, 2003). Men moet zich dus niet beperken tot deze matrix voor de besluitvorming.

De matrix geeft eveneens geen gewichten aan de kruissecties. Het is louter als overzicht (Schröder, 2003). Schröder (2007) doet dit wel en zet in aflopende belangrijkheid: de veiligheid van het product, effect en doeltreffendheid van het functioneel bestanddeel, publiek bewustzijn en de beschikbaarheid voor het brede publiek. Schröder plaatst dus de persoonlijke levenskwaliteit van de consument op de eerste plaats en verkiest welzijn boven autonomie en rechtvaardigheid. Voor deze thesis wordt eveneens hiervan uitgegaan. Immers, vooraleer men kan oordelen of welbepaalde functionele voeding op een goede manier toegankelijk is, moet men eerst weten of het wel nut heeft.

Het grootste nadeel is echter dat de uitkomst van de evaluatie via deze methode afhankelijk is van hetgeen men in de matrix stopt. Het is dus best mogelijk dat verschillende personen over een onderwerp een andere uitkomst krijgen. Schröder (2003) stelt daarom dat het essentieel is om een brede waaier aan vragen te stellen bij een bepaalde technologische evaluatie.

De matrix geeft dus niet noodzakelijk alle antwoorden, maar schetst een mogelijk kader, waar beleidsmakers mee kunnen werken. Het is een nuttig hulpmiddel, echter geen instrument dat besluitvorming of wetenschap kan vervangen.

3.2 Ethische aspecten

Belangrijke ethische aspecten zullen vervolgens besproken worden en relevante vragen worden op een rijtje gezet. Aan de hand van deze vragen worden verschillende gevalstudies behandeld. De ethische punten leggen het verband tussen functionele voeding en veiligheid, effect, doeltreffendheid, publiek bewustzijn, toegankelijkheid, sociale implicaties, levenskwaliteit, medicalisering van voeding, *quick fix*, economische aspecten, belangenvermenging en ten slotte de niet-menselijke belanghebbenden.

3.2.1 Voedselveiligheid en effect/doeltreffendheid

3.2.1.1 Ethische vraagstelling

In de discussie over het nut van functionele voeding, komen twee vragen prominent naar voor. Zullen consumenten voordelen hebben aan een bepaalde categorie van functionele voeding? Zal hun gezondheid risico lopen om geschaad te worden (Korthals, 2002; Chadwick, 2003; Schröder, 2007)? Schröder (2007) stelt deze twee vragen als prioritair in het hele ethische debat omtrent de vraag: functionele voeding, ja of nee? Er wordt echter op gewezen dat het onmogelijk is om deze vraag te beantwoorden met één stelling omdat men dient te kijken naar elk functioneel bestanddeel afzonderlijk, wil men een goede evaluatie doorvoeren (Chadwick, 2003; Schröder, 2007).

3.2.1.2 Voedselveiligheid

Zoals de slagzin – alleen de dosis maakt het vergif – in het begin van dit eindwerk aanduidt, kan elke stof het metabolisme ontregelen. Bij het ene element zal de dosis hoger liggen dan bij het andere, en bij sommige elementen kunnen smaakafwijkingen verhinderen om te hoge doseringen toe te passen. De gevolgen van overdosering kunnen soms levensbedreigend zijn of in andere gevallen slechts voor lichte ongemakken zorgen. Er is dus een groot verschil in het tot uiting komen van de toxiciteit. Er is echter nog niet voor elk element de maximumlimiet vastgesteld (Woolworton, 2003) of wettelijk vastgelegd en huidige maximumlimieten zijn voor Europa in beraad omdat er nog onvoldoende consensus bestaat in de beschikbare wetenschappelijke literatuur (Europese Commissie, 2006).

Op Europees niveau is men bezig het geheel van nationale wetgevingen betreffende maximumlimieten zowel van inname als additie te harmoniseren. Er tekenen zich echter belangrijke aandachtspunten af. Indien er geen wetenschappelijk bewijs aanwezig is van schadelijkheid, kan men dan een wettelijke maximumlimiet voor additie van dat nutriënt in de wetgeving opnemen? De Noorse Voedselveiligheid Autoriteit (2006) stelt van wel en geeft het recent voorbeeld van vitamine E. Hoewel tot voor kort vitamine E in hoge doseringen onschuldig leken, bracht een meta-analyse van Miller *et al.* (2005) aan het licht dat een hoge dosis vitamine E-supplementatie de algemene mortaliteit deed stijgen. Daarnaast stelt men dat er tests dienen te gebeuren vooraleer men grote doseringen bij langdurig gebruik kan toelaten.

De Europese Commissie voor Gezondheid -en Consumentenbescherming hanteert reeds het voorzorgsprincipe omtrent voedselveiligheid, waardoor men welbepaalde maatregelen kan nemen bij gegronde redenen van bezorgdheid omwille van een

mogelijk onaanvaardbaar hoog risico. Ondertussen kan men meer informatie omtrent het risico vergaren en analyseren (Europese Commissie, 2008b). Het is echter economisch belangrijk om dit principe niet te strikt toe te passen. Het remmen van innovatie is mogelijk een van de gevolgen en het zou innovatie enkel toegankelijk maken voor grote bedrijven wegens de hoge kost van onderzoek (Chadwick, 2003). De bewijslast voor functionele claims en *novel food* ingrediënten ligt immers bij de bedrijven zelf.

Bij het bepalen van maximumlimieten zowel voor additie als gebruik is het de vraag ten opzichte van welke doelgroep je algemene limieten gaat opstellen. Aangezien iedereen gebruik kan maken van functionele voeding, is het belangrijk om de zwakste doelgroep in rekening te brengen. Dit betreft de zwakke groepen de ouderen, de zieken, de zwangere vrouwen en voornamelijk kinderen op de eerste plaats (Noorse Voedselveiligheid Autoriteit, 2006). Ouderen moeten vaak harder opletten voor overdosering dan jongvolwassenen omdat de potentie van het lichaam tot *homeostasis* achteruit gaat met de leeftijd (Walstra, 2006). Daarnaast zijn ook zieken erg kwetsbaar. Zo kan de gezondheid van mensen met een vitamine K-deficiëntie sterk verstoord worden door vitamine E en leiden tot problemen met de bloedklontering (Menrad *et al.*, 2000). Het is echter het overwegen waard om voor welbepaalde doelgroepen, verschillende maximumlimieten voor additie toe te laten en in dat geval duidelijk de doelgroep te vermelden op de etikettering.

Men zou bij het opstellen van de maximumlimieten rekening moeten houden met de totale inname van alle levensmiddelen en supplementen, dit op basis van consumptiestudies bij de bevolking (Europese Commissie, 2006).

Daarnaast bestaat er nog een gevaar voor een nadelige interactie tussen een functioneel ingrediënt en een medicijn of nutriënt. Ook dit dient men in het oog te houden bij de veiligheidsevaluatie (De Jong *et al.*, 2007).

De voornaamste vraag die zich tot slot stelt, is of de overheidsmechanismen om veilig van potentieel onveilig voedsel te onderscheiden adequaat zijn en of deze in staat zijn om schadelijke effecten bij minderheden te detecteren (Chadwick, 2003; Schröder, 2007).

3.2.1.3 Effect en doeltreffendheid

Er wordt meestal een duidelijk onderscheid gemaakt tussen het effect en de doeltreffendheid van een functioneel bestanddeel. Bij het effect bepaalt men de invloed van een nutriënt onder ideale condities en optimale inname. Men test de

doeltreffendheid echter op een grotere groep onder normale consumptieomstandigheden (Schröder, 2007). Er rijzen dus vragen omtrent beide. Werkt de functionele voeding naar behoren of is het een duur alternatief zonder meerwaarde? Zijn de intermediaire biomerkers gebruikt om te correleren aan eindpunten wel de juiste? Is er nog voldoende van het functionele element beschikbaar bij consumptie en hoe zit het met de biologische beschikbaarheid na consumptie (Chadwick, 2003; Schröder, 2007)?

De doeltreffendheid voor de gezondheid is uiteraard het belangrijkste voor de consumenten zelf. Om het effect hiervan onder goed gecontroleerde omstandigheden te kunnen omzetten naar een efficiënt middel voor het bevorderen van de gezondheid van de populatie, is het belangrijk om een voldoende dosis functionele bestanddelen op regelmatige basis in te nemen. Wat is regelmatig en wat is een voldoende dosis (Chadwick, 2003; Schröder, 2007)? Indien de consument hier niet over geïnformeerd wordt kan het potentieel positief effect volledig verloren gaan en zelfs geen bijdrage hebben. Vandaar dat bijvoorbeeld voor vitamines en mineralen het Noorse Voedselveiligheid Autoriteit (2006) pleit voor minimum hoeveelheden. Deze lijn kan men ook doortrekken naar functionele voeding. Het gezondheidsvoordeel, indien bewezen, gaat immers verloren indien de dosering te laag is.

Barnoya *et al.* (2005) schatten dat 11% van de cardiovasculaire doden te wijten is aan roken. Vandaar dat studies omtrent functionele voeding zich eveneens op dergelijke specifieke consumentengroepen zouden moeten richten. De studie naar de incidentie van kanker bij rokers na supplementatie met β -caroteen is daar een goed voorbeeld van (Mayne *et al.*, 1996). Ook is de vraag of functionele voeding wel nuttig is voor zij die reeds gezond zijn.

Schröder (2007) stelt dezelfde hoofdvraag als bij veiligheid. Zijn er adequate overheidsmechanismen die doeltreffende functionele voeding onderscheiden van de niet-doeltreffende?

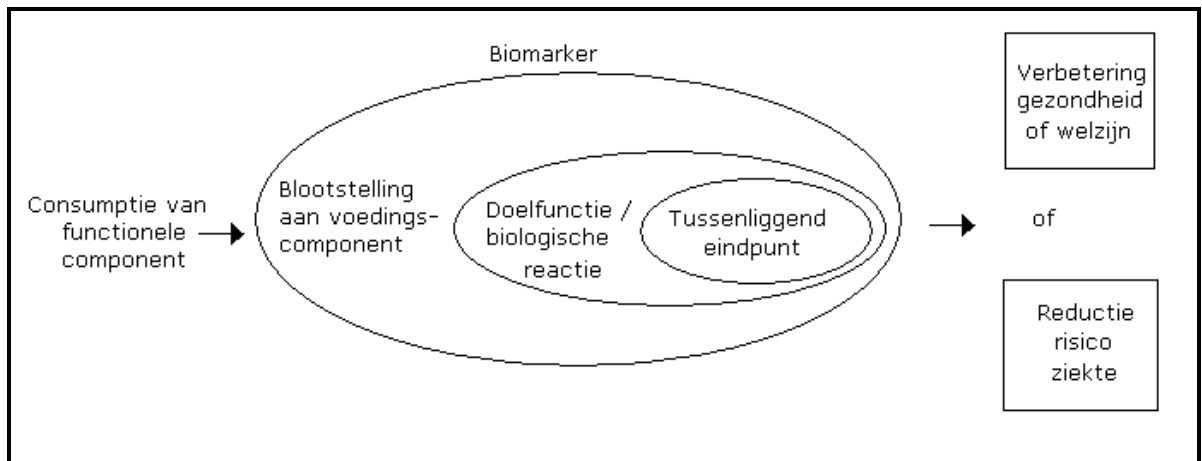
Naast het al dan niet sorteren van effect bij de bevolking is er eveneens een bedenking te maken in hoeverre men functionele voeding dient te ondersteunen en er in te investeren. Uit verschillende wetenschappelijke aanwijzingen kan men immers concluderen dat een verhoogde stress, pollutie zoals rookdeeltjes, overdadig eten, gebrek aan groenten en fruit en fysieke inactiviteit de belangrijkste risicofactoren zijn van verschillende welvaartsziektes (Brownson *et al.*, 1998; Wereld kanker onderzoek fonds *et al.*, 2007). Men moet functionele voeding niet zien als het ultieme redmiddel, eerder als een extra hulp bij de preventie en de behandeling van risicofactoren. In deze

thesis wordt functionele voeding niet vergeleken met andere potentiële investeringen in de algemene volksgezondheid, wegens eerder opgesomde redenen. Toch blijft het belangrijk om dit in het achterhoofd te houden, wanneer men vanuit de overheid beslissingen neemt in verband met al dan niet investeren in de algemene volksgezondheid via functionele voeding. Geeft de input in functionele voeding wel voldoende output? Of zijn er geen betere methodes mogelijk? Pollan (2007) stelt dat ter reductie van voedingsgerelateerde ziektes, die variëren tussen 30 en 50% van de totale mortaliteit, het belangrijk is om industrieel onverwerkte voeding te eten, niet te veel en voornamelijk planten.

3.2.1.4 Evalueren van veiligheid en effect

Omdat studies naar eindpunten, bijvoorbeeld een welbepaalde ziekte of mortaliteit, zeer lang kunnen duren wegens de trage ontwikkeling van vele degeneratieve ziektes (Peterson *et al.*, 2002; Wereld kanker onderzoek fonds *et al.*, 2007), wordt in de wetenschap gebruik gemaakt van biomerkers. Dit zijn aanduidingen waarvan men een correlatie inschat met een welbepaalde ziekte of mortaliteit (Diplock *et al.*, 1999). De correlaties met het eindpunt zijn echter niet altijd voldoende bewezen. Het is dus essentieel om een biomarker via de gouden standaard van onderzoek, de dubbel-blinde gerandomiseerde placebo gecontroleerde interventiestudie, duidelijk te linken aan een eindpunt (Korthals, 2002). Pas dan kan men studies als geloofwaardig beschouwen. Daarnaast moet ook de testpopulatie groot genoeg zijn en moet de tijdsduur van de proeven voldoende zijn om als significant beschouwd te kunnen worden. SCAC (2003) wijst er echter op dat het erg moeilijk is, zoniet je reinste onzin, om één nutriënt of metabool als het goede levensreddende of slechte levensbedreigende te bekijken en suggereert dat de interactie van welbepaalde micronutriënten des te belangrijker kan zijn.

In figuur 3.1 ziet men een schematische uiteenzetting van de verschillende types van biomerkers en de verwachting in welke grootteorde ze een onwaarheid kunnen weergeven over het effect op de uitkomst. Biomerkers kunnen enerzijds indicatoren zijn – bijvoorbeeld voedingscholesterol – en anderzijds oorzakelijke factoren – bijvoorbeeld plaques. Identificeren en valideren van goede biomerkers is dan ook zeer belangrijk om claims te kunnen staven (Diplock *et al.*, 1999). Meer gedetailleerde informatie inclusief verschillende gebieden voor onderzoeksmogelijkheden omtrent deze biomerkers kan men terug vinden in het FUFOSSE document van Diplock *et al.* (1999).



Figuur 3.1 Classificatie van biomerkers (bron: Diplock *et al.*, 1999)

Daarnaast is ook internationale standaardisatie van onderzoeksmethodes erg belangrijk, aangezien het gebruik van verschillende modellen verschillende uitkomsten en interpretaties kan geven. Volgens Tran *et al.* (2007) vormen het gebrek aan standaardisatie een groot probleem voor een goede wetenschappelijke meta-analyse en vergelijking van verschillende studies.

Bij de evaluatie van de veiligheid is het belangrijk om te doen aan *benchmarking*. Dit wil zeggen dat men functionele levensmiddelen niet veiliger dient te maken dan reeds bestaande en aanvaarde levensmiddelen (Madsen, 2007).

De methode van evalueren en aandachtspunten voor bedrijven om gezondheidsclaims te staven op vlak van veiligheid en effect, is verder uitgebreid besproken door Aggett *et al.* (2005) in het PASSCLAIM verslag. Voor dit project werden acht verschillende themagroepen opgericht: 'evaluatie van bestaande processen om claims te onderbouwen', 'dieetgerelateerde cardiovasculaire ziekte', 'beendergezondheid en osteoporosis', 'fysieke performantie en fitheid', 'lichaamsgewichtregulatie, insulinegevoeligheid en diabetesrisico', 'dieet gerelateerde kanker', 'mentale status en performantie' en 'darmgezondheid en immuniteit'. Zij keken naar het type claims, welke gegevens nodig geacht worden voor de onderbouwing ervan en hoe deze gegevens geëvalueerd dienen te worden. Zo worden er specifieke criteria opgesteld over het soort bewijs zoals type studie, opzet, biomerkers, statistische en klinische significantie. De bewijslast voor effect en veiligheid ligt dus bij de industrie, waarna deze beoordeeld zal worden door het EFSA. Handleidingen tot onderbouwen van claims, zoals voortgekomen uit het PASSCLAIM en FUFOSSE project, kunnen een grote hulp betekenen voor de industrie en trachten duidelijkheid te scheppen.

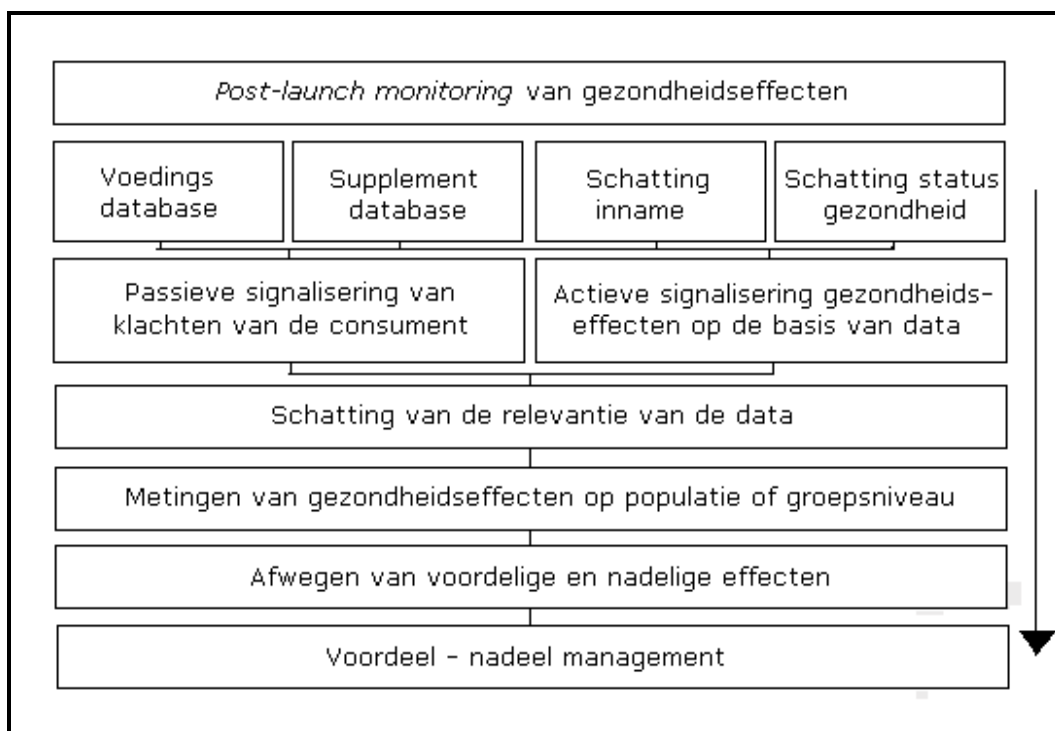
De werking van de overheidsmechanismen kan pas volledig geëvalueerd worden wanneer de claims besproken zijn. Het verplichten om claims wetenschappelijk te

bevestigen en een uitgebreide handleiding is uiteraard een stap in de goede richting, maar in hoeverre men flexibel is in het aanvaarden van welbepaalde resultaten kan een goede maat zijn voor de adequaatheid van dat mechanisme.

3.2.1.5 Post-launch monitoring

Een belangrijke opmerking bij het evaluatiesysteem voor claims is echter dat het al dan niet toelaten van welbepaalde claims gebeurt op basis van een afweging van bestaande bewijzen. Deze gaan vaak uit van het effect bij gebruik door patiënten in optimale dosis. Om innovatie niet te hard te remmen is het eisen van volledig lange-termijnonderzoek naar veiligheid, effect en doeltreffendheid niet aan te raden. Daarom pleiten verschillende wetenschappers en ethici voor een *post-launch monitoring* van functionele voeding (Korthals, 2002; Chadwick *et al.*, De Jong *et al.*, 2007).

Momenteel is er nog geen *post-launch monitoring* comité voor voeding, maar er zijn vanuit de Europese Commissie al wel enkele *post-launch* evaluaties gevraagd. Dit aantal blijft echter schaars en zijn er nog geen goede constructies opgezet om mogelijke implicaties te kunnen detecteren (De Jong, 2007). Figuur 3.2 geeft een voorbeeld van hoe een dergelijk monitoringsysteem er kan uitzien.



Figuur 3.2 Model voor *post-launch monitoring* (bron: De Jong et al., 2007)

De Jong *et al.* (2007) raden aan de verantwoordelijkheid hiervoor te geven aan een comité van EFSA, die de *monitoring* kan verdelen over verschillende nationale

voedselveiligheid- en onderzoeksinstituten. Deze coördinatie kan leiden tot juister informeren van effecten en veiligheid voor beleidsmakers, diëtisten, consumenten, dokters,... Deze laatsten kunnen op hun beurt weer consumentenervaringen rapporteren aan het EFSA.

Meer onderzoek via *post-launch monitoring* is dus nodig. Indien er een netto winst is, dan kan men de opname van welbepaalde functionele voeding in campagnes van de overheid en onderwijs overwegen. Als er geen effecten zijn of juist tegengestelde effecten, dan dient men de gezondheidsclaims te herevalueren (De Jong *et al.*, 2007).

3.2.2 Publiek bewustzijn

Uiteraard is het essentieel dat de voeding veilig is en de claims het effect sorteren dat ze beloven. Zelfs indien alles naar wens is, moet de consument echter nog overtuigd worden. Deze dient immers zijn voedingssamenstelling aan te passen om een bepaald gezondheidsvoordeel of ziekterisicoreductie te verkrijgen.

Verbeke *et al.* (2001) hebben onderzoek verricht naar de consumenten om het publiek bewustzijn en kennis te peilen omtrent functionele voeding. Hieruit bleek dat meer dan de helft zich niet bewust was dat deze producten beschikbaar zijn. Dit wil zeggen dat de helft niet kan profiteren van potentiële voordelen wegens gebrek aan kennis. Eén derde kocht het niet omdat ze het te duur vonden. Eén vijfde vond het onnatuurlijk en ongeveer één op twintig vond het zelfs niet te betrouwen qua veiligheid.

Verbeke (2005, 2006) heeft aangetoond dat de consumenten nog argwanender tegenover functionele voeding gingen staan doorheen de jaren. Dit zou kunnen veroorzaakt zijn door sommige angstwekkende of ontkrachtende berichtgevingen in de media, zoals in bijlage B. Goede en duidelijke informatie via dokters, nutritionisten en diëtisten – volgens Chadwick (2003) de door de consument meest vertrouwde personen –, onderwijs en overheidscampagnes lijken aangewezen om de bevolking voldoende en waarheidsgetrouw te informeren. Indien men argwanend staat ten opzichte van potentieel goede functionele voeding, dan kan dit de positieve gevolgen van de consumptie van functionele voeding uitsluiten. In dit licht kan een strenge evaluatie van de gezondheidsclaims soelaas brengen en de geloofwaardigheid van functionele voeding verhogen.

Daarnaast lijkt het aangewezen om in het principe van het recht op goede informatie optimale en maximale verbruikersdosissen, de doelgroep(en) en risicogroep(en) te vermelden op de etikettering om de consument maximaal te informeren aangaande

effect en veiligheid van het functionele product. Momenteel gebeurt dit onder andere reeds met producten die verrijkt zijn met fytosterolen.

Een stijgend bewustzijn en toename van de juiste kennis van de bevolking hoeft niet noodzakelijkerwijs te leiden tot een verhoogd gebruik van functionele voeding. Zo stelde Schröder (2007) dat ondanks het toenemen van het publiek bewustzijn over de nefaste invloed van verzadigde vetten op de gezondheid, dit zich niet doorzette in een significante verandering van het eetpatroon. Aan de andere kant is er wel het tegenvoorbeeld van de stijgende visconsumptie in Nederland mogelijk omwille van de omega 3-vetzuur hype (Kraak H., 2007).

Voor verdere informatie aangaande het publiek bewustzijn in Vlaanderen wordt de scriptie van Gyselaers (2006), ingediend onder leiding van Verbeke, aangeraden.

3.2.3 Toegankelijkheid

De toegankelijkheid tot functionele voeding speelt zich af op twee niveaus, namelijk de betaalbaarheid en de beschikbaarheid (Schröder, 2007). De beschikbaarheid is afhankelijk van de keuzes van de bedrijven, waar ze hun product aan de man brengen en op welke consumentengroep men mikt in de promotie. Vooral hooggeschoolde vrouwen tussen 30 en 50 jaar blijken zo functionele levensmiddelen te consumeren (Menrad *et al.*, 2000). Daardoor kan de functionele voeding zijn doelgroep missen.

Een tweede implicatie is de betaalbaarheid. Functionele voeding kan immers duurder geprijsd zijn. Omdat bedrijven van functionele voeding heel wat meer investeren in R&D is het logisch dat de prijzen hoger zijn. Maar wordt de prijs niet kunstmatig hoog gehouden? Yakult is bijvoorbeeld al meer dan 50 jaar op de markt.

De vraag is vervolgens in hoeverre de overheid hierin financieel kan of moet bijspringen en de prijs reguleren, om de toegankelijkheid voor de juiste doelgroepen te verhogen.

3.2.4 Sociale implicaties van functionele voeding

Het is belangrijk om te duiden dat niet elke ethische vraagstelling in één kruissectie van de matrix onder te brengen is. Sommige hebben betrekking tot meerdere kruissecties, andere staan er dan weer helemaal buiten of zijn meer algemeen. Dit wil niet zeggen dat men niet naar het brede beeld moet kijken. Een algemeen aspect dat zo naar voor komt zijn de sociale implicaties. Korthals (2002) duidt op de sociale en culturele dimensies van voeding.

Zoals Douglas Mary het stelt, in een citaat van Chadwick *et al.* (2003):

"Drank is voor vreemden, kennissen en werklieden. Maaltijden zijn voor familie, nabije vrienden en geëerde gasten."

Men wijst op de essentiële bijdrage van voeding tot formele en informele relaties, voornamelijk in de Europese en Aziatische cultuur. Vele functionele voeding is echter net het tegenovergestelde: het versterkt de sociale band niet omwille van haar individualistisch karakter. Immers wat gezond is voor de ene, is daarom niet gezond voor de andere en is afhankelijk van erfelijkheid, leeftijd, levensstijl en verwachtingen. Daarnaast kan functionele voeding, ten koste gaan van culturele tradities (Korthals, 2002). Uit consumentenonderzoek in Noorwegen bleek dat vele consumenten zich geen deel van een familie zouden voelen, indien de gezinsmaaltijd vervangen zou worden door voeding die enkel past in het individueel tijdsschema (Bugge, 2003).

Chadwick *et al.* (2003) halen daarnaast aan dat voeding vaak verbonden is aan welbepaalde waarden. Een voorbeeld is de waarde van sociale rechtvaardigheid – bijvoorbeeld *fair-trade* producten –, dierenwelzijn – onder andere vegetarische producten – of bescherming van het leefmilieu – bijvoorbeeld de bioproducten. Al gaat het om een nichemarkt binnen een nichemarkt, toch rijzen er vragen bij de vrije keuze en wensen van de consument. Is er wel (voldoende) keuze voor deze groep van consumenten om functionele voeding te kunnen combineren met een van hun waarden? Is dat een belangrijke vraag?

Instellingen, zoals het Noorse Nationale Associatie voor Volksgezondheid, wijzen individualistische voedingsstijlen, zoals *fast food*, af omwille van de eerder genoemde sociologische reden (Bugge, 2003). Korthals (2002) wijst er toch op dat het vanuit ethisch standpunt mogelijk moet zijn om verschillende voedingsstijlen naast elkaar te tolereren in een pluralistische maatschappij, zonder een welbepaalde stijl voor te trekken of algemeen geldend te maken.

3.2.5 Levenskwaliteit

Zoals de deontologie de matrix verrijkt door het aanbrengen van het principe van autonomie, hebben Chadwick *et al.* (2003) dit vertaald naar het respecteren van de wensen en de vrijheid van keuze van de consument. Men kan de vraag stellen hoe ver men kan gaan in het aanzetten tot gezondheidsgedrag, zoals Breslow (1995) aanhaalt als noodzakelijk. Levenskwaliteit is dan ook zeer ruim in te vullen en wordt individueel bepaald. De ene zal bijvoorbeeld roken beschouwen als vermindering van de levenskwaliteit, omdat het ruikt en op latere termijn voor ongemak kan zorgen wegens een sterk verhoogd risico op welbepaalde ziektes. Een andere consument zal het

beschouwen als een verhoging van de levenskwaliteit, omdat het voor de roker momenten van relaxatie en genieten kan betekenen. Het *Quality of life research unit of the University of Toronto* (s.d.) ontwikkelde een model om de levenskwaliteit te meten. Deze beoordeelt levenskwaliteit voor het zijn, het hebben en het worden in tabel 3.2.

Tabel 3.2 Model om de levenskwaliteit te bepalen

Zijn (wat iemand is)	Hebben (connectie met omgeving)	Worden (persoonlijke doelen en hoop)
Het fysieke zijn (fysieke gezondheid, voeding, beweging,...)	Het fysieke hebben (huis, school, buurt, gemeenschap,...)	Het praktische worden (huiselijke activiteit, werk, vrijwilligerswerk,...)
Het psychologische zijn (besef, gevoelens, eigenwaarde, psychologische gezondheid,...)	Het sociale hebben (intimen, familie, vrienden, collega's,...)	Het vrijetijds worden (activiteiten die relaxerend zijn en stress reduceren)
Het spirituele zijn (persoonlijke waarden, geloof, handelingswijze,...)	Het gemeenschap hebben (voldoende inkomen, sociale services, tewerkstelling, onderwijs, recreatie)	Het groei worden (activiteiten die onderhoud of verbetering van kennis en vaardigheden bevorderen,...)

Bron: Quality of life research unit of the University of Toronto (s.d.)

Het bepalen of functionele voeding de algemene levenskwaliteit van de bevolking kan bevorderen, is dus een complex gegeven omwille van het individualistisch karakter. Het blijft belangrijk om de autonomie van de consument te respecteren voor maximalisatie van zijn persoonlijke levenskwaliteit.

Chadwick *et al.* (2003) zijn dan ook van mening dat in de voedingsmarkt geen universele restricties, verplichtingen of discriminerende maatregelen moeten komen, maar dat men eerder de keuze van de consument moet beïnvloeden door positieve maatregelen. Als voorbeelden haalt men aan: subsidiëren van gezonde voeding, verbeteren van de beschikbaarheid van welbepaalde voeding indien nodig, educatie van de bevolking en aanmoedigen van meer onderzoek naar de relatie tussen gezondheid en voeding. Een voorbeeld is zo het deels terugbetalen van cholesterolverlagende boter, wat in België door het Onafhankelijk Ziekenfonds Partena (2007) gedaan wordt.

3.2.6 Voeding, medicijn of medicinale voeding?

Functionele voeding is volgens de EU geen medicijn, maar een onderdeel van de voeding. Vandaar dat er een aparte wetgeving is gekomen voor de gezondheidsclaims (Europees parlement, 2006). Toch wordt de grens met medicijnen wel erg dun met de nieuwe regulatie. Er wordt immers toegelaten om ziektereducerende en lichaamsversterkende claims te maken. Tabel 3.3 zet de relatie tot medicijnen nog extra in de verf.

Tabel 3.3 Overzicht van enkele soorten functionele voeding en geneesmiddelen

Voeding	Medicijnen	Mikpunt
Verrijking met phytosterolen	Statines, ezetimibe	LDL-cholesterol
Bioactieve peptiden	Thiazide diuretics	Bloeddruk
Omega 3 vetzuren	Antidepressiva / Fibraten	Resp. depressie / triglyceriden
Prebiotica	Laxatieven	Darm frequentie
Probiotica	Geen / Loperamide	Resp. immuunfunctie / diarree
Proteïne of bioactieve peptide	Orlistat, rimonabant	Obesitas en type 2 diabetes
Calcium en/of vitamine D	Alendronate, calcitonin, oestrogeen	Gezondheid van beenderen
Beta-glucan	Insuline / Statines	Resp. bloedsuikerlevel / LDL-level

Bron: De Jong et al. (2007). De doeltreffendheid van deze voeding is niet noodzakelijk bevestigd

Chadwick *et al.* (2003) stellen dat de grijze zone die tussen functionele voeding en medicijnen aan het komen is, drie ethische implicaties met zich meebrengt. Ten eerste is er de vraag of functionele voedingsproducten op dezelfde manier behandeld moeten worden als medicijnen, zowel door overheid als consument. Bij medicijnen moet er immers een bepaalde dosis gevolgd worden om een welbepaald effect te hebben. Iets soortgelijks toont zich bij verschillende soorten functionele voeding. Daarnaast oppert Korthals (2002) de bedenking in welke mate eten om gezond te blijven nog kan resulteren in een goede levenskwaliteit omdat deze afhankelijk is van de sociale interacties en het plezier van relaxatie. Kan functionele voeding leiden tot een verplichting van consumenten in plaats van een plezier wat voeding is of zou moeten zijn?

Een tweede vraag is of het vertrouwen van de consument in medicijnen kan dalen? Het vertrouwen in functionele voeding is immers reeds achteruit gegaan. Maar kan dit ook effect hebben op het vertrouwen in medicijnen?

Een laatste vraag is in welke mate het vertrouwen in traditionele voeding zal dalen. Zal men producten verkiezen waaraan lycopene is toegevoegd in plaats van tomaten waar natuurlijk lycopene in zit? Kan dit gevaren opleveren voor de gezondheid (Chadwick, 2003)? Schröder (2007) stelt immers dat het belangrijk is om functionele voeding goed af te wegen ten opzichte van diëten met traditionele levensmiddelen. Zoals ook eerder gesteld is, kan de interactie van verschillende nutriënten veel belangrijker zijn en de impact veel groter zijn van welbepaalde leefomstandigheden.

3.2.7 Functionele voeding als quick fix?

Het blijft belangrijk promotie te maken voor een gezond eetpatroon dat niet te hoog is in verzadigde vetten, eiwitten, suikers en zout, met voldoende vitaminen en mineralen en een behoorlijke portie beweging (Schröder, 2007). Indien men zich houdt aan een gevarieerd eetpatroon, volgens de richtlijnen van de goede voeding zijn functionele levensmiddelen niet nodig in het voedingspatroon (Gezondheidsraad, 2006). Enige uitzondering zijn mogelijk welbepaalde groepen – ouderen, zwangere vrouwen en jonge kinderen – en in zeer specifieke situaties (Kreijl *et al.*, 2004).

Misschien maakt men te snel de bedenking dat functionele voeding een gemakkelijksoplossing is (Chadwick *et al.*, 2003). Indien dat de wens is van de consument zonder verdere implicaties, kan functionele voeding een handig hulpmiddel zijn zonder in te moeten leveren op andere facetten van de persoonlijke levenskwaliteit.

3.2.8 R&D en economie

3.2.8.1 Economie

Functionele voeding is nog steeds een niche markt die in 1999 met 2 miljard euro marktwaarde minder dan 1% deel uitmaakte van de totale voedingssector (Menrad, 2003). Toch was deze in 2003 voor de vier grootste functionele voeding consumerende landen, d.i. Groot-Brittannië, Duitsland, Italië en Frankrijk, samen reeds meer dan 7,6 miljard euro waard (Costa en Jongen., 2007). Men ziet echter een potentiële groeivertraging op de functionele voedingsmarkt. In september 2007 groeide de markt op 1 jaar tijd met 8,3%. Op zich nog een goede groeimarge, ware het niet dat het voorgaande jaar nog een groei werd vastgesteld van 22,1%. De markt lijkt zich dus te stabiliseren en begint aan te leunen tegen de groeimarge van traditionele voeding (Wood, 2008).

De functionele markt is dus nog een jonge en groeiende markt met verschillende opportuniteiten voor onderzoekers en bedrijven. Het is ook een markt met een hoog risico en potentiële stagnatie, wat resulteert in onzekerheid van inkomen voor de werknemers (Chadwick *et al.*, 2003). Het is dus belangrijk om een duidelijk niet-discriminerende wetgevend kader te creëren.

Chadwick *et al.* (2003) stelt dat de promotie voor functionele voeding enkel winstgevend kan zijn indien dergelijke producten mogen gepromoot worden met welbepaalde gezondheidsclaims, nodig om onderscheid te maken met traditionele producten. Indien claims niet toegelaten zijn en er geen onderscheid mogelijk is, is het zeer moeilijk om een reeds verzadigde voedingsmarkt te penetreren met een levensmiddel dat mogelijk vele malen duurder is wegens zijn onderzoekskosten.

Het toegankelijker maken van welbepaalde functionele voeding door bijvoorbeeld terugbetaling creëert nieuwe bedenkingen. Maatregelen zouden universeel moeten zijn voor een welbepaald type product om bepaalde bedrijven niet rechtstreeks te bevoordelen ten opzichte van hun concurrenten.

Daarnaast zijn potentiële besparingen voor de gezondheidszorg belangrijk in het betaalbaar houden van dit systeem. In 1995 bedroeg deze immers gemiddeld 8% van het bruto nationaal product in de Europese landen en men schat dat dit 15% hoger is dan begin jaren tachtig (Diplock *et al.*, 1999). Meer specifiek onderzoek naar de netto opbrengst van functionele voeding is echter nodig. Het is niet omdat men langer gezonder leeft dat dit besparingen zou opleveren voor de overheid. Een goed voorbeeld zijn rokers. Ondanks hun hogere medische kosten is de netto kost voor de maatschappij van een roker niet hoger dan van een niet-roker. De gemiddeld kortere levensduur van een roker resulteert zich immers in enorme besparingen wat pensioen betreft, die de medische kosten overstijgen (Schwartz, 1993). Het is dus tragisch vast te stellen dat dergelijk ongezond gedrag zelfs goedkoper uitkomt voor de maatschappij.

3.2.8.2 R&D

Om onderzoek en innovatie niet te hinderen, moeten onderzoekers en bedrijven in staat zijn om hun investering financieel te beschermen en onder te brengen in een patent. Via de Europese patentregelgeving is men in staat om nieuwe functionele componenten te beschermen (Europese Commissie, 2007). Een patent nemen op reeds bestaande en lichaamseigen substanties - zoals vitamines, mineralen, omega 3 vetzuren - is niet mogelijk. Men maakt immers het verschil tussen een uitvinding en een ontdekking. Een ontdekking van een natuurlijk fenomeen is niet patenteerbaar in

Europa, een uitvinding daarentegen wel (Europees Parlement, 1998). Dit probleem stelt zich echter bij biotechnologie zoals bij probiotica. Men kan plantaardige en dierlijke variëteiten, of essentiële biologische processen voor de productie van planten of dieren niet patenteren (Europees Parlement, 1998). Een organisme, gen of element dat geïsoleerd wordt uit zijn natuurlijke omgeving is echter wel patenteerbaar sinds 1998 na jaren van gelobby door o.a. de gentech industrie (Corporate Europe, 1998).

Men kan ook een concept – het geheel aan inhoud en verpakking – patenteren. Het concept van Yakult mag niet rechtstreeks gekopieerd worden, maar indien men de samenstelling licht wijzigt wordt dit wel mogelijk. Dit merkt men o.a. bij Activia en Actimel. Op gezondheidsclaims staat er (nog) geen patentrecht, maar indien men voor een gepatenteerde substantie een claim aanvraagt kan men zo onrechtstreeks toch patentrecht verkrijgen.

Chadwick *et al.* (2003) halen echter aan dat intellectuele eigendomsrechten de toegang tot functionele voeding zullen beperken voor zij die het nodig hebben, zoals dit reeds het geval is bij welbepaalde medicijnen. Zo valt te verwachten dat sommige leveranciers uit ontwikkelde landen hun producten niet willen verdelen in ontwikkelende en ontwikkelingslanden, omdat deze markten financieel niet attractief zijn. Daarnaast is het zo onmogelijk om generieken te produceren die doorgaans heel wat goedkoper zijn en de concurrentie aanzwengelen.

Omdat functionele voeding zich nu eenmaal situeert in de grijze zone tussen medicatie en voeding is een patentrecht een mogelijkheid om onderzoek in de voedingssector te stimuleren. De vraag is echter hoe ver men dient te gaan met de toepassing van het patentrecht. Er dient dus een evenwicht gezocht te worden tussen het beschermen van investeringen en dus ook werkgelegenheid, het toegankelijk maken van dergelijke producten voor de juiste doelgroepen, het creëren van een eerlijke concurrentiekracht en het zoeken naar een balans in eventueel bijkomende ethische dilemma's.

3.2.9 Belangenvermenging

Belangenvermenging zou niets mogen af doen van de wetenschappelijke waarheid. Jammer genoeg is dit soms wel het geval en men moet bij het analyseren van studies omtrent functionele voeding steeds in het achterhoofd houden, dat belangenvermenging kan beletten om de juiste conclusies te trekken of het brede beeld te zien. Een voorbeeld zijn de policosanolen. Studies vanuit Cuba, een belangrijke policosanolproducent, wezen op krachtige LDL-cholesterol verlagende effecten, gelijkaardig aan statines. Buiten Cuba konden deze resultaten echter niet

gereproduceerd worden (Plat, 2007). Een ander voorbeeld is een werk van Huskisson *et al.* (2007) – tewerkgesteld bij Bayer, een producent van multivitamines – die de conclusie trok dat multivitamines genomen dienen te worden bij gevoel van zwakte.

Men kan daarnaast welbepaalde methodes gebruiken, bijvoorbeeld te kleine testpopulaties of te korte testtijden, die een vertekend beeld kunnen geven. Het ontdekken van belangenvermenging is echter zeer moeilijk. Daarom dat verschillende uitgevers van wetenschappelijke tijdschriften, bijvoorbeeld Nature Publishing Group (2007), hun auteurs verplichten belangenconflicten te vermelden indien ze resultaten willen publiceren. Het is aan te raden om dit te verplichten op Europees niveau om wetenschappelijke artikels meer geloofwaardig te maken en bestaande experimenten beter te kunnen kaderen.

Uiteraard dienen alle belanghebbenden in het ethische debat betrokken te worden, zodat dit kan leiden tot een gezonde consensus. Het PASSCLAIM en FUFOS project is georganiseerd door ILSI op vraag van de EU. Er dient echter opgemerkt te worden dat de samenwerking bestond uit meer dan de helft vertegenwoordigers uit de industrie die rechtstreeks belang hebben bij functionele voeding. Hier moet zeer strikt op toegezien worden en een diepgaande analyse is gewenst. Andere belangengroepen waren ondervertegenwoordigd, terwijl het een evenwichtige verdeling dient te zijn van de verschillende belanghebbenden. Zo was er geen enkele rechtstreekse vertegenwoordiger voor consumenten en niet-menselijke belanghebbenden. Het merendeel van de niet-industrievertegenwoordigers bestond uit universitair, waarvan geen potentiële belangenvermenging vermeld werd. Het overige bestond voornamelijk uit vertegenwoordigers van overheidsinstellingen, die alle belangen dienen te verdedigen (Diplock *et al.*, 1999; Aggett *et al.*, 2005).

Hoewel de industrie vertegenwoordigd moet worden, is de lobby van de industrie echter niet zonder gevaar. Een goed voorbeeld is asbest, dat ondanks duidelijke aanwijzingen van zijn carcinogeniteit sinds het einde van de zestiger jaren (Stumphius, 1971), pas verboden werd in België met het KB van 23 oktober 2001. De asbestlobby heeft dit jaren kunnen tegenhouden in Europa (Valkhoff, 2006). Een ander voorbeeld is gesitueerd in Amerika waar het Select Committee of Nutrition van de senaat in 1977 onder zware druk van de veeteeltlobby, het dieetadvies voor de bevolking aanpaste van *'eet minder vlees'* naar *'kies vlees, vis en kip die de inname van verzadigde vetzuur reduceren'*. Een goed voorbeeld van hoe een consument, die vaak nutritioneel minder inzicht heeft op het geheel van nutriënten, van een simpel naar een weinigzeggend advies wordt geleid. Het essentiële element van minder vlees te eten komt zelfs niet

meer voor in het tweede advies (Pollan, 2007).

3.2.10 Niet-menselijke belanghebbenden

De niet-menselijke belanghebbenden zijn op te delen in drie groepen: dieren, planten en milieu. Het gebruik van dierlijke functionele voeding bij de gewone consument is zeer beperkt, maar in intensieve veeteelt wordt reeds lang gebruik gemaakt van supplementatie om het dierenwelzijn te bevorderen, voornamelijk uit economische belangen. Bepaalde functionele componenten, zoals probiotica, kunnen mogelijks het dierenwelzijn bevorderen. De vragen omtrent het welzijn via functionele voeding spelen zich dus op hetzelfde vlak af als bij de menselijke consument. Zijn ze effectief? Zijn ze veilig?

Bij het evalueren van nieuwe voedingstechnologieën dient vrijheid van gedrag en keuze geëvalueerd te worden onder de rechten van het dier voor zover men die wil toekennen. (Mephram, 2000). Wat functionele voeding betreft is dit echter niet relevant voor dit onderwerp, omdat het niet handelt over de vrijheid van het dier wat voeding betreft, maar over de functionele supplementatie in vergelijking met de referentietoestand van normaal voeder te krijgen. Een belangrijke ethische vraag is of het schadelijk kan zijn voor het welzijn van de dieren door hen te voederen met functionele elementen om een welbepaalde effect te krijgen op het eindproduct. Zo vindt men in de supermarkt vlees dat verrijkt is met omega 3-vetzuren. In principe wordt het welzijn van de dieren beschermd door de Europese verordening (EG) nr. 1831/2003 betreffende toevoegingsmiddelen voor diervoeding.

Daarnaast bevindt zich de flora of breder gezien het hele milieu, die een welbepaalde draagkracht heeft. Vandaar dat men steeds dient te kijken of functionele voeding een invloed heeft op het beperken of bevorderen van milieulasten (Chadwick, 2003). Hendriksen (2001) somt enkele mogelijke extra milieulasten op zoals de energie-intensiteit en afval voor de productie van bepaalde functionele componenten. Ook kan men de vraag stellen wat het effect kan zijn wanneer bio-actieve stoffen in het grondwater terechtkomen. Een ander aandachtspunt is het produceren van functionele voedingsmiddelen via genetische modificatie of veredeling. De milieulasten hieromtrent zijn echter omstreden. Als laatste haalt Hendriksen (2001) de invloed van het extra verpakkingsmateriaal en de koelcapaciteit aan, nodig voor de bewaring van vele functionele voeding in de zuivelcategorie. Het is echter belangrijk steeds te doen aan *benchmarking*. Dus de evaluatie dient te gebeuren ten opzichte van traditionele voeding.

4 GEVALSTUDIES

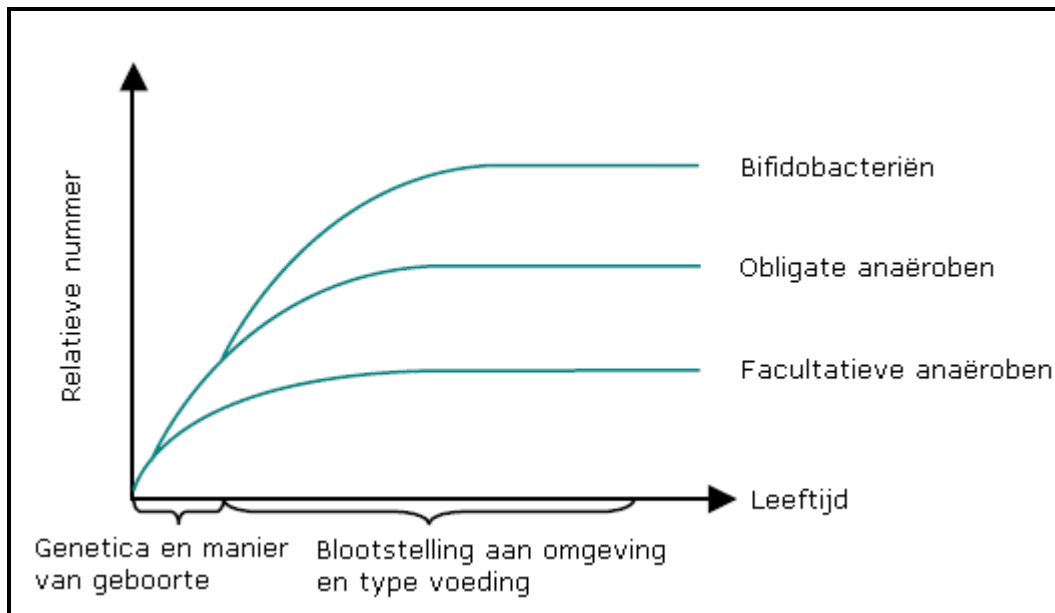
4.1 Inleiding

De ethische matrix wordt nu ingevuld met enkele bekende functionele voedingscategorieën. Het betreft een uitdieping, rond cholesterolverlagers, verrijking met vitamines, prebiotica en probiotica. Het is echter belangrijk om op te merken dat een uitgebreide en volledig analyserende ethische gevalstudie niet mogelijk is binnen het tijdsbestek en aantal bladzijden van een thesis, omdat elke gevalstudie een thesis op zich zou kunnen zijn. Het is voornamelijk bedoeld om een globaal beeld van vraagtekens te schetsen en een platform te geven voor debat omtrent beleid en onderzoek.

4.2 Probiotica

4.2.1 Probiotica

De samenstelling van de darmflora, waar veel gezondheidsclaims aan gekoppeld worden, is afhankelijk van de leeftijd. Onmiddellijk na de geboorte verliest een mens zijn steriliteit en begint de microbiële kolonisatie van het darmgestel dankzij besmetting met vaginale en intestinale microben. Deze microben bestaan vooral uit Lactobacillen, Bacteroiden, Peptostreptococcen en Peptococcen. Vervolgens vindt een stapsgewijze opbouw van de darmflora plaats. Ter wereld komen via een keizersnee kan de samenstelling van de initiële besmetting echter drastisch veranderen en kan leiden tot een verhoogd risico op infectieziekten en allergieën door een veranderde samenstelling van de darmflora (Isolauri *et al.*, 2006). Ook de manier van voeding, hetzij via borstvoeding, hetzij via flesvoeding, lijkt een belangrijke invloed te hebben (Isolauri *et al.*, 2006). In beide voedingspatronen komen voornamelijk Bifidobacteriën voor, maar bij de borstvoeding echter in hogere aantallen en in een bredere samenstelling. Vanaf het moment dat men vaste voeding binnenkrijgt, verandert de samenstelling weer drastisch. Vervolgens blijft de compositie stabiel vanaf de leeftijd van 2 jaar tot op hoge leeftijd. Bij oudere mensen lijkt het aantal Bifidobacteriën en de diversiteit van Bifidobacteriën achteruit te gaan (Isolauri *et al.*, 2006). Figuur 4.1 geeft een overzicht van de levensloop van de darmsamenstelling.



Figuur 4.1 Vestiging van de verschillende commensale micro-organismen – een stapsgewijs proces (bron: Isolauri *et al.*, 2004)

Probiotica worden al geruime tijd geconsumeerd en de interesse in welzijnsbevorderende bacteriën is de afgelopen decennia alleen maar toegenomen. Dokter Shirota heeft in dit opzicht pionierswerk verricht met de ontwikkeling van Yakult in 1935 (Yakult, 2008). Salminen *et al.* (2006) definieerden probiotica in de brede zin als

"Levende microbiële voedingsingrediënten die een voordelig effect hebben op de menselijke gezondheid."

De belangrijkste vraag, die te stellen is in verband met probiotica is of deze effectief zijn en veilig voor de brede populatie. Indien men gezond is, heeft dit dan wel baat? Is er een mogelijk gevaar voor de bevolking? Vanuit dat standpunt worden enkele gezondheidsclaims en mogelijke toepassingen besproken.

Daarnaast kan men zich afvragen in hoeverre men bepaalde claims kan toelaten en of er nog economische, sociale of andere ethische aspecten bij betrokken zijn?

4.2.2 Preventieve probiotica: effect en doeltreffendheid

4.2.2.1 Inleiding

'Onderhoudt de gezondheid van de darmen', 'versterkt de weerstand', 'helpt tegen diarree', 'bevat probiotica', 'bron van probiotica' zijn enkele voorbeelden van artikel 13 claims die ter goedkeuring ingediend zijn voor probiotica bij het Nederlands ministerie

voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS, 2008). Menig mens zou zich laten verleiden door zulke leuke uitspraken en zichzelf willen versterken met een goede dosis bacteriën. Wat zeggen deze claims nu en in hoeverre zijn ze geloofwaardig?

De meeste literatuur die deze claims moeten onderbouwen (VWS, 2008), zijn klinisch gecontroleerde korte-termijnproeven, dierenproeven en *in-vitro* studies. Vaak gebeurt dit echter met therapeutische doeleinden of via intermediaire biomerkers, zoals een verhoogd aantal witte bloedcellen (Donnet-Hughes, 1999). Ondanks dat probiotica bepaalde gezondheidseffecten aanwijzen zoals het verlichten van symptomen van lactose-intolerantie (De Vrese *et al.*, 2001), ontbreken overtuigende onafhankelijke klinische lange-termijnstudies die de effectiviteit voor gezonde mensen hard maken. Slechts een zeer beperkt aantal middellange-termijnstudies op klinische eindpunten bij mensen zijn gebruikt om claims te ondersteunen die betrekking hebben tot o.a. preventie van acute diarree (Saavedra *et al.*, 1994; Thibault *et al.*, 2004; Pereg *et al.*, 2005), ter preventie van atopische ofwel allergische ziekte (Kalliomaki *et al.*, 2001) en ter bevordering van de weerstand (Hatakka *et al.*, 2005). Deze studies zullen in wat volgt kort besproken worden, samen met enkele commerciële producten.

4.2.2.2 Immuniteit en weerstand

Immuniteit en weerstand is wat heel wat probiotica claimen te versterken. Een voorbeeld is een 'lange-termijn'onderzoek uitgevoerd door Hatakka *et al.* (2006) met *Lactobacillus rhamnosus*. Zo bracht het onderzoek aan het licht dat het aantal dagen dat kinderen niet op de dagzorg konden opgenomen worden ten gevolgen van infectie, gereduceerd werd met 0,9 dagen (4,9 t.o.v. 5,8) voor de probiotica groep ten opzichte van de placebogroep. Daarnaast was er een relatieve reductie van 17% van aantal kinderen die lijden aan infecties op de ademhaling met complicaties en infecties op de lagere luchtwegen. Dit is als referentie gebruikt ter ondersteuning van de claims voor *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103: '*ondersteunt/versterkt de weerstand van het lichaam*'; maar ook voor *Lactobacillus helveticus* I-1722: '*stimuleert/versterkt de weerstand van het lichaam*'.

Wat in het voordeel spreekt van de studie, is dat men gebruik maakt van eindpunten, namelijk de ziekte zelf, en niet van alleenstaande intermediaire biomerkers. Iets wat wetenschappelijk echter niet correct is, is dat men de resultaten van een onderzoek van één stam overbrengt naar een andere stam. Stammen kunnen onderling immers enorme verschillen hebben en eigenschappen mogen in geen geval zomaar overgenomen worden, laat staan voor species, zoals bovenstaand voorbeeld, en genera (Senok *et al.*, 2005). Het eisen van stamspecifiek onderzoek om claims te

onderbouwen, kan echter kleine en middelgrote bedrijven uitsluiten van nieuwe innovaties, maar is essentieel doordat de eigenschappen zo variabel kunnen zijn. Het is echter frappant op te merken dat men vaak bewijzen (VWS, 2008) gebruikt van andere stammen om een claim te onderbouwen. Er is dus nog een hele weg af te leggen in de zoektocht naar het werkelijke effect in preventieve en beschermende gezondheidsclaims van de verschillende stammen, zo besluiten Senok *et al.* (2005). Daarnaast is onafhankelijk onderzoek nodig ter bevestiging, omdat dit experiment gebeurde door een onderzoekscentrum van Valio, een probiotica producent.

In de marge hiervan is op te merken dat ondanks het feit dat *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 als een van de meest belovende species wordt gezien (Marchand en Vandenplas, 2000), het potentieel van probiotica voor de weerstand zeer beperkt lijkt. De studie van Hatakka *et al.* (2006) wijst immers op slechts een matige gezondheidswinst ondanks dat op een adequate manier de goede dosis is ingenomen onder ideale gecontroleerde omstandigheden. Bij gebruik onder niet gecontroleerde omstandigheden bij de bevolking kunnen de effecten nog beperkter zijn.

Actimel, een bekende drinkyoghurt van Danone met *Lactobacillus casei* DN-114001, ook wel Defensis of Immunitass genoemd, propageert eveneens de immuniteit te versterken. Om de consument te overtuigen is een hele reeks aan experimenten gepubliceerd op de site van Danone (Danone, 2008). Er is echter duidelijk op te merken dat geen enkele studie, een lange-termijnstudie betreft om de versterking van de immuniteit bij gezonde mensen te onderbouwen, buiten indirect *in-vitro* bewijs (o.a. Carol, 2006), dierproeven, waar men ziekte induceert met overdosis aan contaminanten (o.a. Medici *et al.*, 2005), tests voor de overleving en kolonisatie in de darm (o.a. Oozeer *et al.*, 2006), experimenten bij de behandeling van reeds zieke mensen (o.a. Sykora *et al.*, 2005) en alleenstaande korte termijn biomerkerstudies bijvoorbeeld het meten van de stijging in witte bloedcellen (o.a. Marcos *et al.*, 2004). Dit is echter geen hard bewijs dat de immuniteit versterkt wordt. Het aantal witte bloedcellen stijgt immers bij de meeste ziektes, voornamelijk bij infecties, maar ook bij stress (*U.S. National Library of Medicine en National Institutes of Health*, 2008). *In-vitro* studies, dierproeven en behandeling van reeds zieke mensen is allemaal indirect bewijs en vertelt weinig over wat er juist gebeurt in de darmen voor de immuniteit van gezonde mensen. Laat staan dat ze aantonen wat de effectiviteit ervan is. Daarnaast stelt een kort onderzoek dat er geen verschil was in frequentie van winterinfecties (Turchet *et al.*, 2003). Het is opmerkelijk vast te stellen dat hoewel men veel geld uitgeeft aan zulke indirecte onderzoeken, men toch niet simpelweg één grote klinische gerandomiseerde dubbel-blind (middel)lange-termijnproef doet bij gezonde mensen om

hun claim te staven.

Yakult heeft een hele reeks claimaanvragen ingediend met zijn veel bestudeerde stam *Lactobacillus casei* Shirota, een kleine greep: *'bron van probiotica'*, *'draagt bij tot de darmgezondheid'*, *'verlaagt schadelijke substanties'*, *'ondersteunt de darm barrière functie'*, *'helpt een gezond verteringssysteem te onderhouden'*, *'draagt bij tot gezonde darm gewoontes'*, *'verbetert de metabole activiteit van de darmflora'*, *'beschermt tegen abnormale celontwikkeling'* en tenslotte *'draagt bij en ondersteunt het natuurlijke afweersysteem van het lichaam'* (VWS, 2008). Veel van de aangevraagde claims zijn dus weinig zeggend. Op de verpakking van Yakult ziet men al deze claims samen in één vloeiende tekst:

"Yakult is een probiotische melkdrank boordevol goede 'Lactobacillus casei Shirota' bacteriën. Het is dus wetenschappelijk bewezen dat deze lactobacillen een evenwichtige darmflora ondersteunen. En een evenwichtige darmflora draagt bij aan de darmgezondheid wat belangrijk is voor je natuurlijke weerstand. Drink, als onderdeel van een gezonde levensstijl en een evenwichtig voedingspatroon, iedere dag één flesje Yakult voor een optimale werking."

Het komt na een erg lange tekst dus op neer dat Yakult de weerstand kan verbeteren en mikt duidelijk op de gezonde consument. Bij het bekijken van het aanwezige bewijs om deze claims te onderbouwen merkt men echter dezelfde hiaten zoals bij Actimel, namelijk de beperking van testen tot dierproeven, waar men ziekte induceert met overdosis aan contaminanten en pathogenen (o.a. Asahara *et al.*, 2001), tests voor de overleving en kolonisatie in de darm (o.a. Yuki *et al.*, 1999), experimenten bij de behandeling van reeds zieke mensen (o.a. Cats *et al.*, 2003) en korte termijn alleenstaande biomerkerstudies bijvoorbeeld het meten van een statistisch significante stijging in witte bloedcellen (o.a. Nagao *et al.*, 2000). Hoewel sommige studies wel mogelijke positieve effecten aanwijzen, blijft hard bewijs van het versterken van de immuniteit voor gezonde mensen volledig uit. Er zijn geen (middel)lange-termijnproeven gedaan wat de weerstand betreft en de klinische proeven zijn sterk gelimiteerd in tijd en aantal vrijwilligers (o.a. Nagao *et al.*, 2000). Daarnaast gaf een kleine studie van Spanhaak *et al.* (1998), gesponsord door Yakult, geen verschil in immunocompetentie bij gezonde jonge mannen. In een beoordelingsrapport van Yakult is zelfs niets terug te vinden omtrent immuniteit of weerstand (Vonk, 2006). Het gezondheidsvoordeel van Yakult en Actimel voor gezonde mensen blijft nog steeds onbewezen en gebaseerd op zeer indirect bewijs.

4.2.2.3 Preventie van acute diarree

Een andere studie van Thibault *et al.* (2004) testte de invloed van *Bifidobacterium breve* C50 en *Streptococcus thermophilus* 065 bij acute diarree bij 900 gezonde kinderen gedurende 5 maanden. Het resultaat echter was dat de incidentie, de duur

en het aantal ziekenhuis opnames niet significant verschilden tussen de probiotica groep en de placebo groep. Een recente studie van Pereg *et al.* (2005) bracht daarnaast aan het licht dat *Lactobacillus casei* eveneens geen significante invloed had op het voorkomen van diarree bij jonge gezonde mannen. Het preventieve karakter van deze bacteriën is dan ook sterk in vraag te stellen, evenals de gezondheidsclaims die hen vergezellen, zoals: '*draagt bij tot een gezond darmsysteem*'.

Er was echter wel een succesvol experiment van Saavedra *et al.* (1994). Men gebruikte *Bifidobacterium bifidum* en *Streptococcus thermophilus* ter preventie van virale diarree. Rotavirale diarree bleek in ziekenhuizen immers één van de meest voorkomende oorzaken van diarree bij kinderen, wat op zijn beurt een zeer belangrijke oorzaak was van infantiele sterfte. In een tijdsspanne van 17 maanden ontwikkelden 7% van de probiotica groep diarree en 39% bij de placebo groep. Statistisch was dit experiment echter niet sterk omdat de testpopulatie van 55 kinderen te klein was. Daarnaast ging het eveneens over gehospitaliseerde kinderen, die dus al verzwakt waren. Desalniettemin lijken bij verzwakte kinderen het gebruik van probiotica ter preventie van virale diarree wel een mogelijkheid te hebben. Meer onderzoek in grotere populaties zijn echter nodig. *Bifidobacterium bifidum* I-3426 en *Streptococcus thermophilus* I-3428 gebruiken deze studie voor de claim '*helpt de natuurlijke afweer van het lichaam*' en '*helpt het onderhouden van een gezonde vertering*'. De geleverde bewijzen zijn dus zeer vaag om een dergelijke brede claim voor een brede doelgroep te onderbouwen.

4.2.2.4 Preventie van allergie

Een ander voorbeeld van een mogelijke succesvolle toepassing is als primaire preventie van allergie bij jonge kinderen met een verhoogd risico. Kalliomaki *et al.* (2001) dienden de baby's in de eerste 6 maanden van hun leven *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 toe via de melk. Het resultaat was opmerkelijk. In een testpopulatie van 132 kinderen was de ontwikkeling van atopische ziekte, voornamelijk eczeem, bij de placebogroep dubbel zo talrijk dan bij de probioticagroep. Hoewel deze studie nog bevestigd moet worden bij grotere testpopulaties lijkt dit een mogelijkheid om allergieën terugdringen. Toch gaat het weer om een beperkte doelgroep van hoog risicopatiënten en gaat het om toedienen van probiotica aan kinderen op zeer jonge leeftijd. Deze studie wordt daarnaast ook gebruikt voor het onderbouwen van de claim '*helpt het immuunsysteem te versterken in het geval van allergie*' voor o.a. *Bifidobacterium bifidum* I-3426 en *Lactobacillus helveticus* I-1722. Wederom is dit een claim, die niet verduidelijkt is en die mensen, bijvoorbeeld met een allergie, kan misleiden. Daarnaast is er opnieuw een overdracht van mogelijke eigenschappen van

de ene species naar de andere. Bij de *Bifidobacterium bifidum* is er enkel indirect bewijs, waar kinderen zonder allergie hogere aantallen bezitten van deze bacterie dan kinderen met allergie, die meer *Bifidobacterium adolescentis* hebben (Ouwehand *et al.*, 2001). Op zich bewijst dit het preventieve karakter dus niet. De *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 ziet er echter veelbelovend uit.

4.2.2.5 Lichte obstipatie

Nog een mogelijke toepassing zijn bacteriën die de transit vervlotten en een opgeblazen gevoel, ofwel lichte obstipatie, tegen gaan. Activia is hier een van de bekendere producten en bevat naast de traditionele yoghurtfermenten eveneens *Bifidobacterium animalis* DN-173010, commercieel omgedoopt tot '*Bifidus actiregularis*' (Activia, 2008b). In een reclamespot uit de jaren '90, toen Activia nog Bio heette, zijn de claims indrukwekkend: '*Bio van Danone is de meeste actieve van alle yoghurts*' en '*regelt perfect je organisme*' (Activia, 2008a). Deze claims zijn echter fel teruggeschroefd, naar '*helpt trage transit*', '*helpt uw natuurlijke regelmaat*' en '*helpt op natuurlijke wijze de vertering regelen*'. Als consument kan je zo wel gemakkelijk misleid worden, want het zijn vage claims en zegt niets over hun doeltreffendheid of doelgroep. Het vreemde is echter de nieuwe claim waarmee Activia naar de consument trekt. Deze claim stelt dat 1000 personen met kleine spijsverteringsproblemen meewerkten en na 15 dagen Activia 80% ervan vaststelde dat ze zich beter voelden (Activia, 2008b). Beter voelen is wel een erg subjectieve uitspraak. Daarnaast brengt de site van Activia zelf andere oplossingen aan: eet vezelrijk voedsel, drink voldoende en beweeg om de transit te bevorderen. Met enkele dubbele-blind gecontroleerde studies tracht Danone aan te tonen dat de transittijd significant korter werd en het opgeblazen gevoel tegen gaat. De transittijd door *Bifidobacterium animalis* DN-173010 bleek $\pm 20\%$ korter bij 1 dosis en $\pm 35\%$ bij 2 dosissen (Bouvier *et al.*, 2001; Meance *et al.*, 2001; Meance *et al.*, 2003). De studie van Bouvier *et al.* (2001) was echter met gezonde vrouwen en gaf dus geen duiding in het al dan niet beter worden van een lichte obstipatie. Ze hadden er immers geen last van. Het nut van de '*bevordert de transit*' claim is daar dan ook in vraag te stellen. Bij Meance *et al.* (2001) en Meance *et al.* (2003) was er dan weer geen placebogroep aanwezig. Beter opgezette en onafhankelijke studies zijn dus nodig om te bepalen wat de ideale dosis, de gezondheidsbonus, de doelgroep en het effect is. Activia lijkt de transit te versnellen, maar de wetenschappelijke bewijzen zeggen niets over het verminderen van obstipatie.

4.2.2.6 Nut van probiotica voor de brede populatie

Zoals bovenstaande voorbeelden aanduiden lijkt het nut van probiotica ter preventie van ziektes en aandoeningen zich voornamelijk af te spelen in de eerste levensjaren of bij zeer beperkte doelgroepen. Het eventuele nut voor bepaalde doelgroepen en zeker voor de brede populatie moet verder onderzocht worden eer men claims kan maken. Voldoende langetermijn en stamspecifieke studies ontbreken immers nog op alle vlakken. Het doortrekken van welbepaalde claims naar de volledige populatie lijkt iets te vlug geconcludeerd en harde bewijzen blijven uit. Het blijft dus belangrijk om klinische eindpunten te meten en het lijkt niet praktisch onhaalbaar zoals bij kanker of CVA's, waar de ontwikkeling van de aandoening zich op veel langere termijn afspeelt. Dekker *et al.* (2007) stellen dat de vraag welke biomerkers accuraat het effect weergeven *in vivo* nog niet is opgelost. Senok *et al.* (2005) maken daarnaast de bedenking dat de meeste probiotische stammen niet koloniseren in de darmen en het effect dus van voorbijgaande aard is. Daardoor rijzen er vragen over de impact van de verplichte langdurige inname op de commensale micro-organismen.

Er blijken eveneens weinig kwantitatieve verschuivingen te zijn bij gezonde mensen in de totale hoeveelheden van Lactobacillen en Bifidobacteriën in het darmgestel. Er vindt eerder een kwalitatieve verwisseling plaats (Tuohy *et al.*, 2007; Vaughan *et al.*, 1999). Het is eveneens belangrijk dat voldoende van de bacteriën levend de darmen bereiken eer ze zulke claims waar kunnen maken. Voor de meeste stammen, waarvoor claims zijn aangebracht, is bewijs bijgevoegd van het overleven in de gastro-intestinale weg (VWS, 2008). Clancy en Pang (2007) stellen echter dat vele commerciële producten bij de tijd van aankoop een veel te lage hoeveelheid leefbare micro-organismes telt met weinig klinisch voordeel.

Als laatste is het belangrijk om te bekijken of het gebruik van probiotica wel significante voordelen heeft ten opzichte van andere gezondheidsfactoren zoals dieet, beweging en stressreductie. Dit valt naast het bestek van deze thesis.

4.2.3 Curatieve probiotica: effect en doeltreffendheid

De documentatie omtrent probiotica als curatieve behandeling bij welbepaalde ziektes zijn meestal beter onderbouwd (Boyle *et al.*, 2006; Senok *et al.*, 2005; Reid *et al.*, 2006). Desondanks kan men ze niet gebruiken als gezondheidsclaims want medische claims zijn niet toegelaten bij functionele voeding. Dit is op zich geen probleem, want de mogelijke impact op de consument is niet licht te nemen. Zoals reeds aangehaald in hoofdstuk 3 zou door probiotica als geneesmiddel te beschouwen het vertrouwen in geneesmiddelen kunnen dalen. Dat is nog meer mogelijk indien de probiotica als

medicijn worden aangevoerd en vervolgens niet aan de verwachtingen voldoet. Vandaar dat medische claims best verboden blijven. Echter, het opent wel mogelijkheden voor curatieve behandelingen onder dokterstoezicht en dat is ook het streven van vele klinische testen.

Een voorbeeld is de behandeling van infectueuze en antibioticageassocieerde diarree, zowel bij kinderen als volwassenen, die uitgebreid besproken is in verschillende wetenschappelijke studies. (Szajewska *et al.*, 2001; D'souse *et al.*, 2002.; Van Niel *et al.*, 2002; Allen *et al.*, 2003). Het overzichtsartikel van Allen *et al.* (2003) brengen vooral de Lactobacillen en *Saccharomyces boulardii* naar voor als meest effectieve probiotica. Zo was het resultaat van 23 studies over 1917 patiënten, die na 3 dagen van behandeling nog steeds acute infectueuze diarree hadden, 40% in de probiotica groep en 62% in de placebogroep. Na 4 dagen was dit aantal verder gedaald tot respectievelijk 17% en 45% en de duurtijd van de diarree werd gemiddeld gereduceerd met 1,2 dagen dankzij deze probiotica. Clancy en Pang (2007) sprak dit deels tegen door aan te tonen dat slechts de helft van de studies aangaf bescherming te bieden.

Een ander voorbeeld van potentieel gebruik zijn post-operatieve behandelingen om de kans op infecties te doen dalen. In een experiment van Kanazawa *et al.* (2005), had de placebogroep 2,5 maal meer kans op een infectie dan in de probiotica groep.

Probiotica kan dus een positieve bijdrage leveren bij de behandeling bij welbepaalde ziektebeelden. Het is echter nog niet duidelijk wat de bijdrage kan zijn van een welbepaalde stam bij een bepaalde ziekte, bij welke antibiotica ze nog werkzaam zijn en wat nu de ideale dosissen zijn. Meer specifiek onderzoek en diepgaandere meta-analyses zijn op zijn plaats eer probiotica als geneesmiddel ingezet kunnen worden ter behandeling van diarree en andere ziektes.

4.2.4 Probiotica: veiligheid

De veiligheidsanalyse van een bacterie speelt zich voornamelijk af op drie gebieden. Het veroorzaken van ziekte, toxische of metabole effecten in de darmen en de transfer van antibiotica resistentie naar pathogenen (Snydman, 2008). Mogelijke gevaren dienen dus goed geëvalueerd te worden eer welbepaalde bacteriën in de voeding toegelaten kunnen worden. Tabel 4.1 geeft een overzicht van de eigenschappen die onderzocht dienen te worden voor een goede risico analyse van micro-organismes gebruikt in de voeding (Adams, 1999).

Tabel 4.1 Overzicht van de eigenschappen belangrijk voor de risico analyse

Doelgebied	Te onderzoeken veiligheidsfactoren
Intrinsieke eigenschappen	Adhesie factoren, antibiotica weerstand, plasmide of plasmide transfer potentieel, schadelijke enzymen
Metabolische producten	Concentraties, veiligheid en andere effecten
Toxiciteit	Acute en subacute effecten van grote hoeveelheden van inname deze bacteriën
Mucosale effecten	Adhesie, invasie potentieel, darmmucus degradatie, infectiepotentieel in immuno-verzwakte dieren
Dosis – respons effecten	Orale toediening bij vrijwilligers
Klinische evaluatie	Potentiële neveneffecten, zorgvuldige analyse in gezonde en zieke vrijwilligers
Epidemiologische studies	Bewaking van grote populaties na de introductie van nieuwe producten en stammen

Bron: Adams (1999)

Een eerste bezorgdheid omtrent de veiligheid is dat probiotica-bacteriën een aandoening kunnen veroorzaken zoals bacteremia, d.i. binnendringen in de bloedbaan, of opportunistische infecties, d.i. pathogenen die normaal geen ziekte veroorzaken in een normaal gezond immuunsysteem. Een recent voorbeeld van het gevaar van curatieve gebruik van probiotica is de studie bij acute pancreatitis patiënten in Nederland. Een mix van zes commerciële beschikbare probioticastammen werden toegediend om de secundaire infecties te beperken in een totale dagelijkse dosis van 10^{10} bacteriën. Ter vergelijking: in Yakult zitten eveneens 10^{10} eenheden *Lactobacillus casei* Shirota. Hoewel het aantal secundaire infecties in de probiotica groep niet echt significant hoger lag dan in de placebogroep, respectievelijk 30% en 28%, waren de complicaties echter dramatischer. De mortaliteit lag voor de probioticagroep statistisch en klinisch significant hoger dan bij de placebogroep, respectievelijk 16% en 6% (Besselink *et al.*, 2008).

Daarnaast zijn bij verschillende species opportunistische infecties vastgesteld doorheen de jaren bijvoorbeeld *Lactococcus lactis* (2), *Leuconostoc mesenteroides* (1) en bij de *Lactobacillus* o.a. *L. rhamnosus* (19), *L. plantarum* (11), *L. casei*, *L. parasei* (12), *L. acidophilus* (2), *L. salivarius* (1) en *L. jensenii* (1), bij de (Adams, 1999) en *Saccaromyces boulardii* (Salminen *et al.*, 1998). Belangrijk is er op te wijzen dat het voornamelijk mensen betrof die reeds leden aan een onderliggende zware ziekte, zoals een verzwakt immuunsysteem, gevorderde kanker of diabetes (Salminen *et al.*, 1998; Adams, 1999; von Wright, 2005). Het gevaar voor gezonde mensen lijkt dan ook

relatief te verwaarlozen. Enterococci dragen echter een groter gevaar, omdat ze verantwoordelijk zijn voor een groot deel van de infecties opgelopen na ziekenhuisopname (von Wright, 2005). Er dient op gewezen te worden dat er weinig gegevens beschikbaar zijn over maximumdosissen van dergelijke bacteriën in probiotische toedieningen.

Toxische of metabolische effecten op het maag- en darmstelsel is een tweede mogelijke gevaar. Zoals reeds gesteld kunnen probiotica bij baby's de kans op atopische ziekte sterk terug te dringen door het aanpassen van de darmflora. Isolauri *et al.* (2004) duiden echter aan dat de lange termijn effecten van het toedienen van probiotica vanaf de geboorte en tijdens het geven van borstvoeding nog onderzocht moeten worden, omdat het de samenstelling van de darmflora sterk kan beïnvloeden en de mogelijke gevolgen niet bekend zijn.

Een laatste risico betreft overdracht van antibioticaresistentie tussen de gastro-intestinale flora. De meeste bacteriën hebben resistentie genen voor welbepaalde antibiotica (Teuber *et al.*, 1999). Het komt er op aan te bepalen in hoeverre ze deze kunnen delen met andere micro-organismen, zodat uiteindelijk een micro-organisme zou kunnen ontstaan dat niet meer te behandelen is met de gebruikelijke antibiotica. Voornamelijk stammen van de Enterococci blijken gemakkelijk plasmiden voor antibioticaresistentie over te kunnen brengen (Stiles, 2002; von Wright, 2005). Stammen moeten dus afdoende getest worden op de vatbaarheid voor plasmideoverdracht en de mate van antibiotica resistentie. Bij de meeste commerciële stammen zijn de gegevens echter schaars (Teuber *et al.*, 1999).

Wat men uit de studies en voornamelijk uit het reeds langdurig gebruik van sommige probiotica kan afleiden, is dat voor gezonde mensen de meeste commercieel gebruikte stammen van Lactobacilli en Bifidobacteria weinig gevaar inhouden en als veilig beschouwd kunnen worden (Salminen *et al.*, 1998; von Wright, 2005). Bij het curatieve gebruik bij verzwakte of zieke mensen is het in bepaalde situaties echter sterk af te raden. Inname onder dokterstoezicht is dan aangewezen. *Post-launch monitoring* is nodig om de informatie van incidenten beter te registreren, te analyseren en te vertalen naar mogelijke consequenties voor de brede populatie. Van daaruit kan men een gebalanceerde voordeel/risico analyse maken. De laatste dergelijke studie dateert echter van 2002 in Finland, waar men geen stijging in aantal gevallen van bacteremia door *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 registreerde ondanks een fel toegenomen gebruik ervan (Salminen *et al.*, 2002).

4.2.5 Probiotica: andere ethische aspecten

4.2.5.1 Consumenten: rechten en redelijkheid

Het is moeilijk om de consument goede informatie te geven. Vele gezondheidsclaims zijn immers nog niet bewezen of zijn onvoldoende onderbouwd. Vandaar dat het recht op een goed geïnformeerde keuze niet gerespecteerd kan worden. Meer onderzoek dient te gebeuren eer men welbepaalde preventieve of curatieve therapieën kan aanraden vanuit overheidswege of gezondheidsinstellingen. De beperking van de vrijheid van keuze om al dan niet probiotica in te nemen is nog niet aan de orde.

Op het ethische vlak van de redelijkheid stelt zich de vraag of zij die het meest baat zouden hebben van de potentiële effecten, voldoende zouden kunnen profiteren. Zo is de kostprijs voor Yakult *L. casei* Shirota met 6,9€/liter relatief duur (Colruyt, 2008). Een snelle berekening van het voorgeschreven één flesje Yakult per dag (Yakult, 2008), geeft een jaarlijks uitgave van minstens 163€ per persoon (Colruyt, 2008). Voor een modaal gezin van 4 komt dit dus neer op 655€ op jaarbasis. Het is dus zeker niet voor iedereen weggelegd, laat staan voor zij die er optimaal van zouden kunnen profiteren, namelijk kinderen uit ontwikkelende en ontwikkelingslanden die vaak lijden en sterven aan diarree en andere acute darmverwikkelingen. Daarnaast is er ook een sterke medicalisering van dergelijke dranken, omdat het nodig is exact te doseren en het dagelijks te gebruiken om effect te resulteren.

Voor een met Yakult vergelijkbaar product Galaxy *L. casei* drinkmelk, betaal je op jaarbasis slechts de helft van wat men aan Yakult zou spenderen (Colruyt, 2008). Een mogelijke strenge wetgeving kan er voor zorgen dat het voor het bedrijf dat Galaxy produceert, financieel niet attractief is om onderzoek te doen en hun claim '*bevordert het evenwicht in de darmflora en versterkt het natuurlijk afweersysteem*' te onderbouwen. De Galaxy drinkmelk bevat immers mogelijks een andere stam dan deze van Yakult. Toch zijn daarom de eigenschappen, zoals reeds gezegd, niet rechtlijnig door te trekken. Het toelaten van zulke claims, die niet rechtstreeks bewezen zijn op de stam zelf, is dan ook af te keuren. Hierdoor kan het de markt van probiotica echter beperken tot de grotere spelers.

4.2.5.2 Economie

Een vergelijkende documentatiestudie betreffende de leefbaarheid en effectiviteit van verschillende probiotische producten in Nederland, bleek dat enkel de grote producenten van Vifit, Yakult en Actimel, hun claims (ten dele) konden staven met wetenschappelijk bewijs specifiek op hun stam (Van Belkum en Nieuwenhuis, 2007).

Door de nieuwe wetgeving, die verplicht dat claims voldoende onderbouwd worden, zullen dus erg veel bedrijven uit de boot vallen. Maar liefst bij 20 van de 28 geteste producten werden de claims niet gesteund door wetenschappelijke literatuur of was het aantal micro-organismen zo laag dat ze nooit effect kunnen sorteren (Van Belkum en Nieuwenhuis, 2007). De nieuwe regulering kan dus met andere woorden een grote negatieve impact hebben op de probiotische industrie. Dit is niet noodzakelijk negatief. Vanuit ethisch oogpunt is het misleiden van de consument met leugens of halve waarheden te verwerpen. Het brengt echter ook opportuniteiten voor onderzoekers en kan een stimulans zijn voor meer en beter gestructureerd onderzoek, wat de brede populatie en de wetenschappelijke kennis alleen maar ten goede kan komen.

Probiotica zouden economisch gezien voor de gemeenschap in zijn geheel relatief grote besparingen kunnen betekenen. Carabin *et al.* (1999) berekenden in een Canadese studie dat de totale kost voor infectieuze ziektes bij peuters rechtstreeks en onrechtstreeks 334€ kostte op jaarbasis. Een reductie in het aantal zieke peuters kan dus significante besparingen met zich meebrengen.

Voor de bedrijven is het mogelijk om grote winsten te genereren met probiotica. Actimel en Activia waren in 2007 zo maar liefst 1,1 en 1,9 miljard euro waard (Danone, 2007a). Daarnaast stelde de groep Danone meer dan 600 wetenschappers te werk in 2007 (Danone, 2007b). Bij een volledige ethische evaluatie dient ook met deze economische invloed rekening gehouden te worden.

Hoewel een hechte samenwerking tussen universiteiten en industrie aan te raden is vanuit innovatief oogpunt is een mogelijke belangenvermenging aanwezig in de wetenschappelijke wereld door de verstrengeling van universiteiten en industrie. Vele studies, zoals eerder aangehaald, zijn gedaan door de onderzoekslabo's van de bedrijven zelf. Als het aan een universiteit gebeurde, dan gaat er echter vaak een sponsoring aan vooraf. Een goed voorbeeld van mogelijke belangenvermenging is het Danone Symposium van oktober 2007 voor nutritionisten, dokters en diëtisten omtrent probiotica te Brussel. 'Onafhankelijke experts' werden opgevoerd om de voordelen van probiotica te komen duiden, zoals professor Dr. Delzenne van de Katholieke Universiteit Leuven. Het verbazende is echter dat deze laatstgenoemde eveneens lid is van het wetenschappelijk comité van het Danone Instituut (Danone, 2008a). Daarnaast hebben de Universiteit van Gent en de Vrije Universiteit van Brussel een leerstoel gekregen van Danone voor 2007-2008 en staan professoren van zowel de Universiteit van Luik als van Katholieke Universiteit Leuven aan het hoofd van het wetenschappelijke comité van het Danone Instituut (Danone, 2008a; Danone, 2008b). In principe is er niets mis met een dergelijke organisatie, maar men dient rekening te houden met mogelijke

belangenvermenging bij het analyseren van desbetreffende wetenschappelijke artikels en verklaringen gecorreleerd aan producten van Danone. Een deel van de lonen hangt immers af van de gulheid van Danone.

4.2.5.3 Niet-menselijke belanghebbenden

Het verplichten om welbepaalde claims voor probiotica zo volledig mogelijk te onderbouwen heeft voor de niet-menselijke belangengroepen dezelfde ethische implicaties als bij andere functionele voeding, namelijk dat nieuwe claims dus extra dierenproeven kunnen verlangen. Voor het onderbouwen van 185 gezondheidsclaims werden rechtstreeks, overzichtsartikelen niet meegerekend, meer dan 240 referenties naar experimenten op dieren aangebracht als bewijs. Vanuit de kennis van een betwifelbare winst voor de brede populatie, is de noodzaak van vele van deze proeven toch in vraag te stellen. Het nut lijkt dan vaak ook ver te zoeken van het doelbewust induceren van welbepaalde ziektes met hoge dosissen aan contaminanten en pathogenen, om vervolgens matige of minimale verschillen als significant te gaan extrapoleren naar een voordeel voor de gezondheid van de brede populatie. De milieulasten kunnen eveneens verzwaren bij een algemeen gebruik van probiotica. De meeste probiotica bestaan immers in zuivelform, waardoor extra koelruimte voorzien zal moeten worden. De individuele kleine verpakkingen kunnen daarnaast de afvalberg sterk vergroten, zeker bij stijgend gebruik.

Aan de andere kant zouden probiotica wel de darmgezondheid in de veeteelt kunnen verbeteren en het gebruik van antibiotica kunnen terugdringen. Probiotica vermindert significant het voorkomen van diarree bij dieren en bevordert zo het dierwelzijn (Becquet, 2003).

4.2.6 Probiotica: besluit

Uit de verkregen gegevens lijken probiotica als gezondheidsvoordeel enkel gunstig te zijn voor welbepaalde doelgroepen, zoals kinderen met een onregelde microbiële darmtoestand. De voordelen van additie van probiotica voor de brede populatie zijn echter betwifelend en nog zeker niet voldoende onderbouwd. Daarnaast zijn er ook welbepaalde risico's aan verbonden, weliswaar vermoedelijk relatief beperkt voor de brede populatie. Een goede *post-launch monitoring* is hier op zijn plaats om het geheel beter te analyseren.

Het mislopen van de doelgroep is mogelijk omwille van de dure prijs en de beperkte toegang voor de ontwikkelingslanden. Daarnaast zal de nieuwe strengere wetgeving het

er voor kleine bedrijven niet gemakkelijker op maken, maar de claims zullen ten voordele van de duidelijkheid van de consument beter onderbouwd dienen te worden. Het kan eveneens een stimulans betekenen voor beter onderzoek. Aan de andere kant zullen onvermijdelijk dan weer meer dierenproeven resulteren uit de strengere wetgeving en is er potentieel een verzwaring van de milieulasten. In tabel 4.2 worden de ethische relevante punten op een rijtje gezet als overzichtelijk startplatform voor debat.

Tabel 4.2 Ethische matrix voor probiotica

Principes	Nut		Rechten		Redelijkheid	
	+	-	+	-	+	-
Belanghebbenden						
Consumenten	Bepaalde gezondheidseffecten voor specifieke doelgroep (o.a. diarree) Producten doorgaans veilig	Voordelen voor brede populatie betwifelend Meeste gezondheidsclaims nog niet fatsoenlijk gedocumenteerd Mogelijk gevaar voor bepaalde doelgroepen	Vrijheid van keuze	Momenteel nog onduidelijk hoe het zit met gezondheidsclaims Geïnformeerde keuze is moeilijk	Producten algemeen beschikbaar	Hebben diegene die er het best van profiteren toegang? (ontwikkelingslanden versus ontwikkelende en ontwikkelende landen)
Economische activiteit	Producten kunnen aanzienlijke winsten creëren Besparingen voor de maatschappij kunnen aanzienlijk zijn Nieuwe kansen voor voedseltechnologen, dokters en diëtisten	Winsten onzeker en productontwikkeling duur Werkonzekerheid doordat claims verboden kunnen worden	Vrijheid van keuze na goedkeuring op de positieve lijst al dan niet aan te nemen	Gezondheidsclaims zijn in beraad Onduidelijke intellectuele eigendomsrechten		Met meer regulaties kunnen kansen voor innovatieve KMO's gelimiteerd worden Hoge kosten kunnen de innovatie beperken tot grote bedrijven
Niet menselijke belanghebbenden	Probiotica voor dieren kan dierenwelzijn verbeteren en gebruik van antibiotica terugdringen	Kan nieuwe milieulasten creëren (biologisch afval, verpakkingsmateriaal ...) Nieuwe producten kunnen nieuwe dierenexperimenten verlangen				

4.3 Phytosterolen als cholesterolverlager

4.3.1 Cholesterol

Cholesterol of liever gezegd het beperken en aanpakken ervan is een van de grootste trends in functioneel voedingsland van het laatste decennium en verschillende claims hieromtrent zijn talrijk aanwezig in de winkelrekken: *'bevat 0% cholesterol'*, *'gereduceerd cholesterolgehalte'*, en de belangrijkste van allemaal voor deze gevalstudie de gezondheidsclaim *'plantensterolen helpt het cholesterolniveau te controleren om een gezond hart te behouden'* (VWS, 2008).

Maar wat is cholesterol nu juist? Is het een lichaamseigen nutriënt of een schadelijk stof die men ten eerste moet vermijden? Om een lang verhaal kort te maken: cholesterol is onontbeerlijk in het menselijke lichaam. Het is een precursor voor andere moleculen zoals vitamine D, galzouten en steroïde hormonen, essentieel in het goed functioneren van het menselijke lichaam. Daarnaast is het een belangrijk onderdeel van de celmembranen (Berg *et al.*, 2002). Verschillende andere functies staan nog ter discussie, zoals een potentiële anti-oxidantwerking (Smith, 1991). Deze laatste functie echter speelt een centrale rol in de ontwikkeling van een nieuwe cholesterolhypothese in 4.3.2.

Ondanks de vele positieve en essentiële eigenschappen van cholesterol, speelt plasmacholesterol een zeer belangrijke rol bij CVA's. Een eerste aanzet tot de dyslipidehypothese, een verkeerde samenstelling in bloedlipiden waaronder cholesterol, stamt af van het konijnmodel van Anitschkow in 1913. Deze toonde aan dat het voederen van een hoge dosis cholesterol aan konijnen duidelijk vasculaire wondjes veroorzaakte, gelijk aan de CVA's bij de mens (Steinberg, 2004). Steinberg (2006) beweert dat het duurde tot in de jaren tachtig vooraleer de cholesterolcontroverse voor eens en altijd van de baan was. Door de ontdekking van statines, kon men aantonen dat een flinke verlaging van het cholesterolgehalte in het bloed daadwerkelijk een statistisch significante invloed had op het eindpunt van CVA's en de mortaliteit. Pas enkele jaren later werd het duidelijk dat de cholesterol uit de lage densiteit lipoproteïnen (LDL-c) atherosclerosis kon induceren. Zo beweert Steinberg (2006) althans, die verklaart dat alle oplossingen bijgevolg gekend zijn en mensen massaal statines moeten beginnen nemen.

In hoeverre is cholesterolverlaging een effectief middel? Is dat voor elke doelgroep zo? Zijn de phytosterolen effectief in het verlagen van deze LDL-c? Zijn ze veilig in gebruik? Hebben zij die er het meest van kunnen profiteren toegang? Worden de consumenten

voldoende geïnformeerd? Heeft deze voedingsgroep nog andere ethische en sociale implicaties? Op deze vragen wordt een antwoord gegeven en er wordt tevens een nieuwe dyslipidehypothese voorgesteld, die een ander licht doet schijnen op het hele cholesterolverhaal. Er wordt geconcentreerd op de statines die de basis zijn voor de huidige cholesterolverlagende therapieën.

4.3.2 Cholesterolverlaging: twee tegengestelde hypothesen

4.3.2.1 Hypothese I: LDL-cholesterol is slechte cholesterol

Bestaande hypothese: LDL-cholesterol is slechte cholesterol en de grootste risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen. LDL-cholesterol wordt best zo laag mogelijk gehouden tot zelfs $<100 \text{ mg/dl}^{-1}$ en $<70 \text{ mg/dl}^{-1}$ in hoog-risico patiënten (Grundy et al., 2004).

Wat is de mogelijke impact van het verlagen van deze LDL-cholesterol? Verschillende studies van dubbel blind placebo gecontroleerde middellange termijn experimenten, bekomen dat een verlaging van de LDL-c van ongeveer 26%-35% door statines, de relatieve kans op mortaliteit door coronaire hartziekte met 19%-34% reduceert (Pedersen et al., 1994; Shepherd et al., 1995; Sacks et al., 1996; Hague et al., 1999). Dit betrof dan slechts interventies van 5 à 6 jaar en met middelmatige dosissen van 40 mg. Langere behandelingen en hogere dosissen, tot 80 mg, kunnen mogelijk nog effectiever zijn, aldus Steinberg (2004) en Grundy et al (2004). Over het gebruik en mogelijke gevaren bij deze megadoseringen is echter maar weinig bekend (Ravnskov et al., 2006). In een recente grote studie van Nakamura et al. (2006) bleek zelfs een matige statinedosis van 20 mg even efficiënt te zijn in de primaire preventie van CVA's bij gezonde mensen en gaf een relatieve reductie van 34%. Tijdens de tienjarige studie had het echter geen significant verschil op de mortaliteit door CVA's.

Steinberg (2006) en Grundy et al. (2004) stellen toch dat statines preventief ingezet dienen te worden. Er zijn echter bedenkingen te maken bij het supplementeren van cholesterolverlagers bij gezonde mensen. In hoeverre is het een vrije keuze te noemen als men door de dokter op medicatie wordt gezet zonder dat er een ziektebeeld is, namelijk de CVA? Brengt de verandering van gezonde mens naar patiënt en de daarmee gepaard gaande angst voor de dood, wel meer levenskwaliteit? De mortaliteitscijfers blijken bij primaire preventie ook niet lager te liggen op middellange termijn.

Hoever dient men dan de LDL-c te verlagen volgens hypothese I? Grundy *et al.* (2004) stelden dat het LDL-cholesterolgehalte van de volwassenen, vooral zij met een hoog risico, onder 70 mg dl^{-1} gebracht diende te worden om de cardiovasculaire ziektes zeer sterk terug te dringen. Daarnaast stelden ze dat per 1% reductie in LDL-c er 1% relatieve reductie was op het risico van zware CVA, onafhankelijk van andere risicofactoren. Hiervoor was echter ook een extrapolatie gedaan van de beschikbare cijfers en Hayward *et al.* (2006) toont het gebrek aan bewijs aan om dit te onderbouwen. Barzi *et al.* (2005) toonden in een overzichtsartikel aan dat het cholesterolniveau onder de 130 mg dl^{-1} brengen, geen verschil geeft op de mortaliteit. In het recente 3-jarig experiment werd dit bevestigd door een gebrek aan verschil in klinische eindpunten tussen een agressieve behandeling en een gewone behandeling met statines bij hoog-risico patiënten (Howard *et al.*, 2008). Een mogelijke verklaring is de loglineaire functie van de relatieve reductie. De potentiële gezondheidswinst wordt dus procent na procent kleiner (Hayward *et al.*, 2006).

De cholesterol verder verlagen onder 130 mg dl^{-1} of het gebruik van hogere dosissen statines is dus een onbewezen theoretische stelling en heeft mogelijks gevaarlijke implicaties.

4.3.2.2 Hypothese II: er is geen slechte cholesterol

Nieuwe hypothese: er bestaat geen slechte of goede cholesterol. Er bestaan enkel slechte verhoudingen in een welbepaald metabolisme. LDL-c is essentieel in het menselijke lichaam. Het is naast een precursor voor lichaamsessentiële onderdelen zoals celmembranen, vitamine D en steroïde hormonen eveneens een belangrijk lichaamseigen anti-oxidant. HDL-cholesterol is essentieel in het menselijke lichaam omdat het de vrije (geoxideerde LDL-) cholesterol verwerkt en plaquesvorming door geoxideerde LDL-c tegengaat. LDL-c en HDL-c is dus een lichaamseigen anti-oxidant systeem. Het is belangrijk om zowel het HDL-c als het LDL-c niveau voldoende hoog te houden ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen én kanker, buiten welbepaalde subgroepen. Matig alcoholverbruik, gematigd eten, voldoende lichaamsbeweging en stressreductie zijn de beste manieren om de ziektebeelden en mortaliteit tegen te gaan door verhoging van de HDL-c waarde en beperking van de hoge bloeddruk. Voedingswijze en LDL-c verlagende medicijnen zijn van ondergeschikt belang en zijn enkel potentieel belangrijk in een beperkte subgroep van de bevolking (Wolput, 2008).

Aangezien hypothese I de wetenschappelijke basis is van de cholesterolverlagende genees- en levensmiddelen, dient deze dan ook in een kritisch daglicht geplaatst te worden voor een volledige analyse. Het doet immers de wenkbrauwen fronsen dat ten eerste richtlijnen voor cholesterol decennia na decennia aangepast worden en ten tweede dit steeds in het voordeel speelt van de statine-industrie. Deze hypothese is

dus om het contrast aan te duiden in het beschikbaar bewijs en is voornamelijk bedoeld om de probleempunten in hypothese I bloot te leggen, boven op het probleem van effectiviteit van verlaging van de totale cholesterol onder 130 mg dl^{-1} en de dosering van o.a. statines.

'Er bestaat geen slechte of goede cholesterol. Er bestaan enkel slechte verhoudingen in een welbepaald metabolisme.'

Er dient gesteld te worden dat in deze hypothese niet wordt ontkracht dat geoxideerde LDL-c bij de plaquevorming een centrale rol speelt. Een te hoge dosis aan geoxideerde LDL-c is hoogstwaarschijnlijk een van de belangrijke risicofactoren. De nieuwe hypothese stelt echter dat het oxideren zijn nut heeft en dat het oxidatieproduct tijdig verwijderd dient te worden door de HDL-c. Berg *et al.* (2004) poneert dat een serumesterase geassocieerd met HDL-c de geoxideerde LDL-c vernietigt. Daarnaast is gesuggereerd dat HDL-c de efflux van cholesterol in perifere cellen bevordert en weer transporteert naar de lever (Gotto *et al.*, 1997). Dat zou leiden tot het reeds aangetoonde anti-atherogene effect van HDL-c. Het exacte mechanisme is nog niet ontsluitend.

Barzi *et al.* (2005) heeft vastgesteld dat LDL-c niet de beste voorspeller is voor CVA's en schuift de ratio van totale cholesterol over HDL-c en de ratio triglyceriden over HDL-c naar voor als veel effectiever. De *Canadian Medical Association* (Grover *et al.*, 1998) stelt al enige tijd dat men moet focussen op het doen stijgen van HDL-c, waar de Verenigde Staten en nog vele andere landen zich nog steeds concentreren op het verlagen van de LDL-c (Grundy *et al.*, 2004). De geneesmiddelenindustrie voorziet de potentiële verschuiving in advies en verschillende HDL-c geneesmiddelen zijn in hun testfase, zoals Torzetrapib en synthetische HDL (Conca en Franceschini, 2008).

De grote fout van cholesterolstudies is dat men vaak één causale factor naar voor probeert te schuiven en vervolgens de einduitslag, namelijk de verhoogde kans op ziekte of mortaliteit, veralgemeent naar de hele bevolking toe. Uitschuivers op dat vlak zijn de aanbevelingen om de hele bevolking statines voor te schrijven (zie Grundy *et al.*, 2004; Steinberg, 2006). Het gevolg is dan ook dat de raad omtrent voedings- en bloedcholesterol regelmatig verandert. Men zit immers nog maar in de onderzoeksfase. Is iedereen met een hoge cholesterol dan echt in gevaar? In de wetenschap probeert men het geheel in stukjes te knippen om vervolgens deze te doen passen als een simpele puzzel. Ziet men zo niet veel zaken en voornamelijk potentiële interacties tussen welbepaalde risicofactoren en lichaamseigen processen over het hoofd? Er blijken immers significante verschillen in het metabolisme tussen de geslachten

(Kochhar *et al.*, 2006), maar ook binnen een geslacht. Waar een hogere cholesterol op middelbare leeftijd bij mannen de totale mortaliteit doet stijgen (bijvoorbeeld Pedersen *et al.*, 1994), hebben ze op hoge leeftijd waarschijnlijk een meer beschermende rol ten opzichte van de totale mortaliteit (Tikhonoff *et al.*, 2005). In de primaire preventie van CVA's bij vrouwen met statines werden in een meta-analyse van Walsh en Pignone (2004) geen significante verschillen gevonden met de placebo groep. In diezelfde meta-analyse werd in de secundaire preventie, d.i. na vaststellen van CVA, geen significant verschil gevonden in de totale mortaliteit. Het aantal voorvallen van secundaire CVA's werd echter wel teruggedrongen. De statinestudies waar wel verschillen werden gevonden in de mortaliteit - Pedersen *et al.* (1994), Shepherd *et al.* (1995), Sacks *et al.* (1996) en Hague *et al.* (1999) - werden hoofdzakelijk toegepast bij mannen op middelbare leeftijd. Deze groep stond in voor 85% tot 100% van de testpopulatie. Het is logisch dat men dan een vertekend beeld krijgt bij globale conclusies.

De studie van de invloed van welbepaalde genetische modificaties, toxicologische en therapeutische interventies of externe stimuli op een deel of het volledige metabolisme, noemt men *metabonomics* (Kochhar *et al.*, 2006). Dit is mogelijk een basis om de verschillen tussen mensen in verband met bloedcholesterol en CVA's beter te kunnen verklaren. Subgroepen kunnen dan beter gedetermineerd worden, zodat onnodig gebruik van cholesterolverlagers, de daarmee gepaard gaande potentiële gevaren en hoge kosten vermeden worden. Deze tak van de wetenschap staat echter in zijn kinderschoenen.

'LDL-c is een belangrijk lichaamseigen anti-oxidant. HDL-cholesterol is essentieel in het menselijke lichaam omdat het de vrije (geoxideerde LDL-) cholesterol verwerkt en plaquesvorming door geoxideerde LDL-c tegengaat. LDL-c en HDL-c is dus een lichaamseigen anti-oxidant systeem. Het is belangrijk om zowel HDL-c als LDL-c niveau voldoende hoog te houden ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen én kanker, buiten welbepaalde subgroepen.'

Paravacini en Touyz (2008) correleren oxidatieve stress aan atherosclerosis, diabetes en hoge bloeddruk. Geoxideerde LDL-c blijkt immers een van de grote risicofactoren in het atherosclerosisproces. Om te oxideren echter dient een ander element te reduceren, waardoor de oxidatieve stress theoretisch gezien lokaal daalt indien het geoxideerde product verwijderd wordt. Smith (1991) stelt daarom de hypothese voor van cholesterol als een *in vivo* anti-oxidantsysteem. Indien men kijkt naar het potentieel enzym gerelateerde HDL-c mechanisme (Berg *et al.*, 2004), ziet men een sterke gelijkenis met andere enzymatische *in vivo* anti-oxidantsystemen zoals het

katalase en glutathion peroxidase systeem. In deze systemen worden eveneens geoxideerde tussenproducten via enzymatische weg gereduceerd en de oxidatieve stress verlaagd (Paravicini en Touyz, 2008). Waarom faalden vaak experimenten met bepaalde anti-oxidanten, zoals vitamines, ter preventie van CVA's en waarom zou dit anti-oxidant wel kunnen werken? Ten eerste komt cholesterol in veel hogere concentraties voor in het bloed. Voor cholesterol is dat gemiddeld 3 tot 8 mmol l⁻¹, voor vitamine C 39 µmol l⁻¹ (WHO, 2004i), vitamine E 27 µmol l⁻¹ (WHO, 2004g) en voor vitamine A 2 µmol l⁻¹ (WHO, 2004d). Ten tweede is het exacte metabolisme van de oxiderende vitamines niet bekend. Vitamines blijken vanaf welbepaalde concentraties pro-oxidatieve effecten te vertonen, zoals uitgelegd zal worden in de gevalstudie van de vitamines. Dat is mogelijk omdat de geoxideerde vitamines niet snel genoeg verwerkt kunnen worden vanaf een bepaalde drempelwaarde. Elk anti-oxidant systeem in het menselijk lichaam dient immers goed gebalanceerd te zijn. Uiteraard zegt dit allemaal niets over de doeltreffendheid ervan.

De anti-oxidant functie wordt in deze thesis naast het theoretische gebaseerd op een verschijnsel dat men lange tijd genegeerd heeft of afdeed als een randverschijnsel, namelijk de potentiële carcinogeniteit van een te lage cholesterolspiegel. Een duidelijk voorbeeld is de langdurige grote epidemiologische Nhanes studie van Schatzkin *et al.* (1987). Deze onderzoekers vonden dat de subgroep van de 20% laagste cholesterolgehalten een veel hogere incidentie van mortaliteit ten gevolge van kanker hadden ten opzichte van de subgroep van 20% met het hoogste cholesterolgehalte. Voor de vrouwen lag het risico één vijfde hoger, voor mannen was het relatieve risico zelfs dubbel zo hoog. Daarnaast was het totale risico op mortaliteit groter voor de groep met een cholesterol waarde onder de 158 mg dl⁻¹ dan voor de groep met een cholesterolwaarde tussen 158 en 196 mg dl⁻¹. Harris *et al.* (1992) stelden echter dat de lage cholesterol een preklinische merker was voor kanker. Het was volgens hen dus een gevolg en niet een van de mogelijke oorzakelijke factoren. Het is echter belangrijk erop te wijzen dat de lage cholesterol al 6 jaar voor de vaststelling van de kanker werd gemeten.

In de studie van Schatzkin *et al.* (1987) was het verband tussen geoxideerde LDL-c en CVA's nog niet gelegd. De recentere PROCAM studie van Cullen *et al.* (1997) bepaalden zowel de totale cholesterol als de LDL-c in verband met de mortaliteit bij 10800 mannen van middelbare leeftijd zonder ziekteverleden. Ook werden er meer subgroepen gemaakt, zoals rokers en niet-rokers. Het resultaat was dat voornamelijk bij de rokers op de middenlange termijn een sterk verhoogd aantal was van kanker bij lage totale cholesterol en lage LDL-c ten opzichte met een hoge(re) cholesterol en hogere LDL-c. De totale mortaliteit verschilde maar liefst met 30% tussen de twee

groepen (Cullen *et al.*, 1997). Roken staat er om bekend om de oxidatieve stress te verhogen en LDL-c gemakkelijker te doen oxideren (Kunitomo, 2007). Een gebrek aan voldoende LDL-c zou dus volgens hypothese II de oxidatieve stress minder kunnen compenseren. Er zou echter onderzoek moeten gebeuren om duidelijk te kunnen aantonen dat een verhoging van de HDL-c en een niet te lage LDL-c de mortaliteit ten gevolge van kanker bij deze rokergroep zou kunnen doen dalen en wat nu de optimale cholesterolwaardes zijn. Cullen *et al.* (1997) haalt vervolgens nog meer dan 32 studies aan die een lage cholesterol linken aan een vervroegde mortaliteit. Ook lijkt het voornamelijk ouderen en rokers te treffen (Schatzkin *et al.*, 1987; Cullen *et al.*, 1997). Toch is de sluier nog niet volledig opgelicht of een lage cholesterol al dan niet het gevolg is of de oorzaak.

De PROSPER studie uitgevoerd door Shepperd *et al.* (2002) echter versterkt de anti-oxidantsysteem theorie. Het betreft een studie bij ouderen (>70 jaar) waarbij een te hoge cholesterol werd vastgesteld ($154 \text{ mg dl}^{-1} < \text{totale cholesterol} < 347 \text{ mg dl}^{-1}$) of die een dergelijk verleden hadden. Deze werden gedurende drie jaar behandeld met pravastatines om CVA's te voorkomen. Het resultaat was echter dat de vermindering in de mortaliteit ten gevolge van CVA's - 94 in de statinegroep en 122 in de placebogroep - werd gecompenseerd door een stijging in kankerincidentie - 115 in de statinegroep en 91 in de placebogroep. Hier was dus geen sprake van lage cholesterol als preklinische merker. LDL-cholesterol daalde in dit experiment met gemiddeld 34%. Shepperd *et al.* (2002) stelden echter door een vlugge meta-analyse met andere studies zoals WOSCOPS (Shepherd *et al.*, 1995), CARE (Sacks *et al.*, 1996) en LIPID (Hague *et al.*, 1999), dat er geen verhoogd risico was op kanker. De getallen die daaruit gebruikt zijn, zijn echter één voor één van een gehele populatie en voornamelijk van mensen onder de 70 jaar. Meer nog, ze trokken onverwijld de lijn door van populatiestudies naar deze specifieke subgroepstudie, door te stellen dat statinebehandeling voorgeschreven dient te worden voor ouderen met CVA's. Deze conclusie staat nog meer ter discussie, gezien de sponsor ervan, namelijk Bristol-Myers Squibb, de producent van pravastatines.

Wat men uit de bovenstaande studies kan besluiten is dat ofwel statines carcinogeen zijn (Ravnskov, 2006) ofwel er een optimale cholesterniveau is.

'Gematigd eten ($25 < \text{BMI} < 30$) is een van de betere manieren om mortaliteit tegen te gaan'

Een veelgenoemde risicofactor is overgewicht ($25 < \text{BMI} < 30$) en obesitas ($\text{BMI} > 30$). Het verlies van overgewicht brengt een reductie mee van $3,9 \text{ mg dl}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ in LDL-c (Datillo en Kris-Etherton, 1992), dus een risicoverlaging op CVA en uiteindelijk mortaliteit, zo

zegt hypothese I. De invloed van overgewicht op de mortaliteit is onlangs echter ter discussie gesteld. Een recent overzichtsartikel van enkele grootschalige lange termijn studies, toonde aan dat mensen met matig overgewicht ($25 < \text{BMI} < 30$) langer leven dan mensen met een BMI onder de 25 of boven de 30 (Flegal *et al.*, 2005). Beperkt overgewicht is dus voor de grote populatie, mogelijk enkele subgroepen buiten beschouwing gelaten, geen probleem. De hogere mortaliteit boven een BMI van 30 is te verklaren door een veel hogere incidentie van diabetes type II (Eberhardt *et al.*, 2005). Diabetes bevordert immers de atherosclerose (Bianchi *et al.*, 2008). Meer onderzoek naar de invloed van overgewicht op welbepaalde subgroepen en metabolismen is echter nodig om definitieve conclusies te kunnen trekken.

'Matig alcoholverbruik (2 glazen per dag), voldoende lichaamsbeweging en stressreductie zijn de beste manieren om de ziektebeelden en mortaliteit tegen te gaan door verhoging van de HDL-c waarde en beperking van de hoge bloeddruk.'

Psychosociale stress is een opmerkelijk verschijnsel, waarbij over de mogelijke gevolgen sterk gedebatteerd wordt. Een recente meta-analyse toonde een gemiddelde stijging in LDL-cholesterol (2,97%), totale cholesterol (2,73%) en HDL-cholesterol (2,44%) (Steptoe en Brydon, 2005). Er lijkt dus een verhoogd en versneld metabolisme plaats te vinden. Dit vindt men eveneens weer in de verschillende studies die verhoging van mentale stress duidelijk linken aan verhoogd hartritme en bloeddruk (Vale, 2005; Sawai *et al.*, 2008). Dat zijn allemaal risicofactoren bij de ontwikkeling van CVA's. Het controleren van stress op lange termijn is dan ook cruciaal in de preventie van CVA's.

Zowel beweging als matig alcoholverbruik kan een belangrijke invloed hebben op deze stressreductie. Het belangrijkste gevolg van fysieke activiteit is echter dat de kans op dyslipide en obesitas sterk gereduceerd wordt. De HDL-cholesterol ligt zo bij lopers maar liefst 26% hoger voor vrouwen en 31% voor mannen dan bij hun inactieve equivalenten. Het CVA-bevorderende triglyceridegehalte werd bij de vrouwen gereduceerd met 22% en bij de mannen 42%. Bij de vrouwen was de basistriglyceridegehalte echter heel wat lager, vandaar de kleinere reductie (Hardman, 1999). Een half uurtje per dag joggen is meer dan voldoende om van het maximale effect te kunnen genieten (Slentz *et al.*, 2007). Een matige alcohol consumptie van 1 à 2 drankjes per dag is geassocieerd met een verlaagd risico op CVA's, voornamelijk bij mannen van middelbare en hoge leeftijd (Tolstrup en Gronbaek, 2007). Het mechanisme erachter is nog niet opgehelderd.

'Voedingswijze is van ondergeschikt belang en zijn enkel potentieel belangrijk in een beperkte subgroep van de bevolking.'

De reden waarom de voedingswijze van ondergeschikt belang is voor de brede populatie, is reeds uitgelegd in vorige alinea's. De grootte van de risicofactor dat bloedcholesterol is, kan immers sterk afhankelijk zijn van het soort metabolisme bij welbepaalde subgroepen. In een meta-analyse besloot Ravnskov (2002) dat er voldoende bewijs is tegen het verband tussen de inname van verzadigde vetzuren, cholesterol en CVA's. Er werden in vele studies immers geen verschil gevonden in de inname ervan tussen de groep met en zonder CVA's. Deze studie toont aan dat de inname van cholesterol en vetten geen voorspeller is voor CVA's en niet rechtstreeks te relateren is voor de volledige populatie.

Voedingscholesterol heeft echter weinig impact op het gehalte van de bloedcholesterol, tenzij bij een kleine subgroep die zeer gevoelig reageert op veranderingen in de voedingssamenstelling qua cholesterol (Kratz, 2005). Voor de brede populatie heeft het hoogstwaarschijnlijk geen invloed, omdat het merendeel van de cholesterol door de lever wordt aangemaakt.

Een dieet met een laag vetgehalte verlaagt eveneens de HDL-c (Brinton *et al.*, 1990). Een dergelijk dieet kan dus het positieve effect van een verlaging van de LDL-c bij een welbepaald deel van de bevolking volledig teniet doen door eveneens de HDL-c te verlagen. Weinberg (2004) legt daarnaast het verband met de in Amerika in de jaren '80 gepropageerde lage vet – hoge koolhydraten dieet en de huidige epidemie van obesitas, dyslipidemie en type II diabetes.

'LDL-c verlagende geneesmiddelen zijn van ondergeschikt belang en zijn enkel potentieel belangrijk in een beperkte subgroep van de bevolking.'

Een enorm aantal personen in de wereld verbruiken cholesterolverlagende levensmiddelen, maar ook statines. In Nederland gebruiken maar liefst 1,3 miljoen mensen statines en in 2007 werd er maar liefst 312 miljoen euro aan uitgegeven (VWS, 2007).

Geven LDL-c verlagende geneesmiddelen dan echt zo een grote reductie in het risico op mortaliteit? Sacks *et al.* (1995) gaf een relatieve reductie van 19% tot fatale CVA op zes jaar tijd, getest bij mannen van middelbare leeftijd met CVA. De naakte mortaliteitscijfers ten gevolge van CVA's betreffen 5,7% in de placebo groep en 4,6% in de statinegroep. Na zes jaar intensieve behandeling heeft men slechts 1 op 5 kunnen redden dankzij statines. De werking is echter niet noodzakelijk door de LDL-c verlaging,

want statines blijken pleiotrope eigenschappen te hebben. Ze bevorderen onder andere de stabiliteit van plaques en verlagen de oxidatieve stress en ontsteking (Liao en Laufs, 2005). Kendrick (2008) wijst er op dat hoge cholesterol en CVA's beiden een gevolg kunnen zijn van een welbepaalde lichaamstoestand en niet de oorzaak.

Grafieken en cijfers kan men daarnaast manipuleren zodat zeer gematigde verschillen enorme verschillen lijken, zoals het gebruik van relatieve risico reductie cijfers of de niet-fatale hartaanvallen met de doden op te tellen bij relatieve risico reducties om de grafiek verder te dramatiseren (bijvoorbeeld Sacks *et al.*, 1995, Shepherd *et al.*, 1995). Conclusies worden vaak getrokken via extrapolatie dat bij grotere dosissen, langere behandelingen en sterkere LDL-c verlagingen de effecten nog groter zouden zijn, zonder enige bewijzen (bijvoorbeeld Grundy *et al.*, 2006; Steinberg, 2006).

Het Belgische Federale Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (2007) vraagt zich af wat het nut is van statines voor de brede bevolking en stelt eveneens dat men moet kijken naar alle risicofactoren. Men brengt aan dat als men gebruik maakt van geneesmiddelen in de primaire preventie van CVA's, een lage dosis aspirine het meest kosteneffectief geneesmiddel is.

Het ondergeschikte belang van cholesterolverlagende levensmiddelen wordt in 3.2.3 uitgelegd.

4.3.2.3 Besluit hypothesen

Zonder de ene hypothese boven de andere te stellen, zou het ondertussen duidelijk moeten zijn dat het geen simplistisch verhaal is, zoals men het vaak voorstelt. De hele wetenschap staat nog in zijn kinderschoenen over de manier van behandelen bij CVA's in primaire en secundaire preventie. Een lange weg is nog af te leggen en ongetwijfeld zullen adviezen van overheden en gezondheidscentra blijven wijzigen in komende decennia. Het is echter schokkend om vast te stellen dat de industrie beweert dat alles is bewezen en het debat rond cholesterol gesloten is (Tros, 2007). Potentieel eigenbelang is hier niet vreemd aan en dat kan innovatie ten voordele van de mensen afremmen.

4.3.3 Phytosterolen: effect en doeltreffendheid

Phytosterolen en hun verzadigde tegenhangers phytostanolen, zijn steroïde alcoholen die gewonnen worden uit planten en die een moleculaire structuur hebben gelijkaardig aan cholesterol. Het zijn stoffen die reeds worden gegeten via de gewone voeding en de natuurlijke opname bedraagt in Nederland gemiddeld 262 mg per dag bij de vrouwen en 307 mg per dag bij de mannen (Klingberg *et al.*, 2007).

Het gebruik van 2 tot 3 gram van phytosterolen op dagelijkse basis heeft de potentie om het LDL-cholesterol gemiddeld te verlagen met 10 tot 15%. Ze zijn echter niet in staat om de HDL-c te verhogen of de triglyceriden te verlagen (Vanhanen *et al.*, 1993; Gylling en Miettinen, 1994; Miettinen *et al.*, 1995; Weststrate en Meijer, 1998; Nestel *et al.*, 2001; Mensink *et al.*, 2002; Noakes *et al.*, 2002; Cleghorn *et al.*, 2003). Daarnaast heeft een inname boven de 3 gram geen verdere LDL-c verlaging tot gevolg (Clifton *et al.*, 2004). Er dient echter opgemerkt te worden dat het effect van phytosterolen sterk variabel kan zijn en variëren van 2 tot 33% reductie in LDL-c. Vooral bij mensen op middelbare leeftijd en patiënten met familiale hypercholesterolemia lijken sterolen het grootste effect te hebben (Noakes *et al.*, 2002). De definitieve formulering van de doelgroepen is echter nog niet goed gebeurd.

De LDL-c verlaging komt vermoedelijk tot stand door een tweeledig mechanisme. Een eerste mechanisme is gebaseerd op de hogere hydrofobiciteit van plantensterolen ten opzichte van cholesterol. Zo worden de phytosterolen sneller in de darm ingebouwd in de micellen ter absorptie door de enterocyten (Ikeda en Sugano, 1998). Phytosterolen (< 3,5%) worden echter niet zo goed opgenomen in het bloed als cholesterol (35 – 70%), omwille van zijn lage affiniteit om veresterd en vervolgens in de chylomicronen ingebouwd te worden (Ostlund *et al.*, 2002). De niet-veresterde sterolen worden daarna terug in de darmen gepompt (Yu *et al.*, 2002). Een tweede mechanisme is voorgesteld waarbij de enterocyten door activatie van phytosterolen actief cholesterol transmembraan pompt en eveneens extra uit gaat scheiden via de gal (Katan *et al.*, 2003). Het exacte mechanisme is nog niet volledig ontrafeld. Toch heeft het een aangetoonde invloed op de samenstelling van de bloedlipiden. De veel betere predictor voor CVA's, namelijk de ratio van triglyceriden over HDL-c, verandert echter niet. De levensmiddelenindustrie speelt duidelijk in op hypothese I. Deze simplistische benadering is niet terecht, zoals in de vorige paragraaf reeds uitgelegd.

Er is geen enkel onderzoek dat heeft gepeild naar het effect van phytosterolen op de CVA's en mortaliteit. Het potentieel effect is dus volledig afgeleid door extrapolatie van de statine-onderzoeken. Bepaalde onderzoeken bij statines wijzen, zoals gezegd op welbepaalde positieve eigenschappen naast de inhibitie van cholesterol synthese.

Hoewel voor sterolen eveneens pleiotrope eigenschappen zijn vastgesteld, zoals een verminderde aggregatie van trombocyten (Kozłowska-Wojciechowska *et al.*, 2003), kan men onmogelijk het effect op eindpunten extrapoleren vanuit de statine-onderzoeken. Heel wat patiënten blijken ook niet te reageren op de therapie met phytosterol, mogelijk door een hoge endogene cholesterolproductie (Chadwick *et al.*, 2003). Specifiek effectenonderzoek op de eindpunten in verschillende subgroepen is dus essentieel om het effect te bewijzen.

De claim '*plantensterolen helpen het cholesterolniveau te controleren om een gezond hart te behouden*' is te vergaand. Ze bestaat immers uit twee delen. Het eerste deel '*plantensterolen helpen het cholesterolniveau te controleren*' is deels waar bij welbepaalde delen van de bevolking. '*Helpt om een gezond hart te behouden*', is dan weer een uitspraak die niet goed onderbouwd is en gebaseerd op extrapolatie.

Indien voor welbepaalde subgroepen het effect op de eindpunten toch afdoende zou blijken, is het nog de vraag wat het resultaat zal zijn onder vrij gebruik. Om die reden heeft de Europese Commissie (2002) in het kader van de *post-launch monitoring* een onderzoek naar de doeltreffendheid gevraagd aan Unilever, een producent van cholesterolverlagende margarine. Daaruit bleek dat de consumptie om effect te sorteren bij het brede publiek ondermaats was. Het gemiddelde gebruik bedroeg tussen de 0,24 gram phytosterolen per dag in Frankrijk en de 0,96 gram per dag in Nederland. Het gemiddelde gebruik van de bovenste 5% varieerde in de studie van 1,68 gram in Frankrijk tot 2,64 gram in België. Voor een potentiële impact te kunnen verkrijgen via cholesterolverlagende margarines, dient de margarine op een consistentere manier verbruikt te worden. De Jong *et al.* (2007) hebben vijf jaar lang consumenten gevolgd, die phytosterol verrijkte margarines verbruikten. Men stelde vast dat er geen daling was in het cholesterolgehalte bij de patiënten. Dit toont nogmaals aan dat de gebruikte claims niet gerechtvaardigd zijn.

4.3.4 Phytosterolen: veiligheid

Wat de veiligheid van phytosterolen betreft zijn er momenteel twee redenen voor bezorgdheid. Enerzijds is er de mogelijke impact van een consumptie op langere termijn, voornamelijk in welbepaalde subgroepen. Anderzijds is er een potentieel gevaar van hyperabsorptie van phytosterolen.

De consumptie van phytosterolen op lange termijn, essentieel voor zijn werking, baart zorgen omwille van zijn capaciteit om de opname van carotenoïden te belemmeren. Zo neemt β -caroteen in het plasma bij een gematigd gebruik van phytosterolen af met $\pm$

25%. Voor caroteen, vitamine E, lycopene en tocopherol werden reducties gemeten van 5 tot 15%. De reducties kwamen echter op een plateau bij ongeveer 2,2 gram phytosterolen (Plat et al., 2000). Een aangepast dieet, met voldoende groenten, kan het neveneffect beperken (Noakes et al., 2002).

Verschillende aanvragen zijn gedaan bij de Europese Commissie om phytosterolen in andere levensmiddelen te verwerken, zoals bakkerijproducten, graangebaseerde snacks, verse kaas en worsten. Overdosering door cumulatieve inname wordt dan een reëel gevaar en inname tot 9 gram phytosterolen is mogelijk (*Scientific Committee on Food*, 2003). De mogelijke neveneffecten van een verlaagde carotenoïde circulatie en verhoogd phytosterolgebruik op lange termijn zijn niet bekend, onder andere omdat het volledige metabolisme van deze stoffen nog niet opgehelderd is (*Scientific Committee on Food*, 2002). Vooral kwetsbare groepen zoals zwangere vrouwen, borstvoedende vrouwen en kinderen dienen op te passen.

Een tweede potentieel risico is hyperabsorptie van phytosterolen. Dit is voornamelijk vastgesteld bij mensen met een defect in hun steroltransporters in de enterocyten, zogenaamde phytosterolemiapatiënten. Deze aandoening leidt tot een verhoogde concentratie aan phytosterolen in het bloed tot wel 50 à 60 maal de normale dosis (Theuvsen et al., 2005) zonder dat hun totale sterolgehalte hoger hoeft te liggen dan gemiddeld (Patel et al., 2006). Opmerkelijk in deze groep van patiënten is dat ze allen op vroege leeftijd te maken krijgen met CVA's (Patel et al., 2006). Door deze vaststellingen zijn producten aangerijkt met phytosterolen in Canada nog steeds niet toegelaten op de nationale markt (De Jong et al., 2007).

Bij de meeste mensen is er slechts een verdubbeling in het serumgehalte van phytosterol en er lijkt eveneens een verzadigingsniveau in de absorptie (Ostlund et al., 2002). In een herevaluatie van de stalen uit PROCAM, bleek echter dat bij gematigd gestegen phytosterolwaardes het risico op CVA's sterk steeg (Assmann et al., 2006). Patel et al. (2006) stelt dan ook dat phytosterolen mogelijk een nieuwe risicofactor zijn voor CVA's bij niet-phytosterolemia patiënten. Verder onderzoek is nodig ter bevestiging.

Een bijkomend probleem is dat mensen met een milde hypercholesterolemia vaak niet weten dat ze een hogere cholesterol hebben. Het is daarom mogelijk dat vooral de consumenten die weten dat ze een veel hogere cholesterol hebben, namelijk de statinegebruikers, deze producten zullen eten. Statines en phytosterolen hebben een cumulatief effect. Het nadeel is echter dat ook het serumgehalte aan phytosterolen bij langdurige statinebehandeling stijgt (De Jong et al., 2007).

Op middenlange termijn rapporteert de Europese Commissie (2002) in een *post-launch monitoring* evaluatie geen duidelijke bijkomende neveneffecten. Dit wil echter niet zeggen dat er geen neveneffecten zijn. Op lange termijn monitoren en meer doeltreffendheidsonderzoek is essentieel eer men deze functionele voeding kan aanraden in therapieën voor de brede populatie.

4.3.5 Phytosterolen: andere ethische aspecten

4.3.5.1 Consument: rechten

Een belangrijke ethische vraagstelling is in hoeverre de bevolking op een goede manier een geïnformeerde keuze kan maken. Wat is daarnaast de mogelijke impact van de cholesterolverlagende levensmiddelen ten aanzien van het gebruik van medicatie? Gaat men het geloof in statines of andere geneesmiddelen verliezen en opzij laten liggen om op deze levensmiddelen over te schakelen? Voor statines is het uiteindelijke effect op de mortaliteit niet voor elke doelgroep bewezen, laat staan voor cholesterolverlagende margarines. Het is dus moeilijk om de consument duidelijk en correct te informeren over het effect van dit product. Het laat ten hoogste een *trial and error* methode toe wat betreft de LDL-c verlaging. Door het gebrek aan voldoende lange-termijnbewijs omtrent de doeltreffendheid en veiligheid, zijn de met phytosterol verrijkte producten in de primaire preventie nog niet aan te raden voor de brede populatie. Men kan ze ook beter plaatsen in een dieetafdeling dan bij de traditionele zuivel, om het onderscheid met gewone voeding duidelijk te maken. Extra waakzaamheid is immers geboden bij dit type van producten.

De consument is vrij om al dan niet voor welbepaalde levensmiddelen te kiezen, ook al kunnen ze een nefaste invloed hebben op de potentiële risicofactor van het cholesterolgehalte. De vrije keuze dient vanuit het principe van rechten gerespecteerd te worden. Zou het de levenskwaliteit bevorderen als mensen verplicht werden om LDL-c verlagende of enkel niet LDL-c verhogende voeding te eten? Voeding heeft immers welbepaalde socio-culturele implicaties en kan een vorm van genieten zijn.

De grens tussen medicatie en voeding is nog meer vervaagd dan bij de probiotica. Men dient dus duidelijk onderscheid te maken met de gebruikelijke voeding en de etikettering is al een stap in de goede richting. Zo wordt het gebruik van phytosterolen in combinatie met cholesterolverlagende geneesmiddelen enkel aangeraden onder toezicht van een dokter. Dit zou best uitgebreid mogen worden zodat dit product enkel genuttigd wordt onder toezicht van een dokter om de *post-launch monitoring* te vergemakkelijken. Artsen zijn immers beter in staat om diagnoses te maken en

symptomen vast te stellen, zoals phytosterolemia en verhoogde plasmaconcentraties van phytosterolen. Het huidige systeem van een klachtencentrum bij de producent gaat echter uit van een niet altijd betrouwbare zelfdiagnose van de consument (Europese Commissie, 2002). Verder is de etikettering van bepaalde gevarengroepen, zoals zwangere vrouwen, bij borstvoeding en kinderen, goed. Er is echter geen waarschuwing voor hyperabsorbeerdere van phytosterolen. Als laatste is eveneens de optimale en maximum dosis vermeld. Er ontbreken echter nog wel de juiste doelgroepen bij wie het effect kan sorteren.

4.3.5.2 Consument: redelijkheid

De toegankelijkheid voor al dan niet welgestelde mensen in ontwikkelde landen is sterk in vraag te stellen. De phytosterolmargarine Becel Pro Active heeft een kostprijs van 14,10€ per kg, heel wat meer dan de gewone basismargarine van 1,03€ per kg (Colruyt, 2008). Een aangeraden 2 à 3 gram phytosterolen, komt neer op 25 à 38 gram margarine per dag en dus 9,1 kg tot 13,9 kg per jaar (Europese Commissie, 2002). Om te kunnen profiteren van het beloofde effect is de kostprijs voor een jaarlang gebruik dus minstens 128€ per persoon. De cholesterolverlagende drankjes zoals Danacol en Benecol met 1,6 à 2 gram phytosterolen zijn zelfs nog duurder. Deze komen neer op 251€ per persoon per jaar. Mensen uit de sociaal lagere klassen, die meer het slachtoffer blijken te zijn voor CVA's (Mokdad *et al.*, 2006), dreigen uit de boot te vallen. De toegankelijkheid kan bijvoorbeeld verhoogd worden door het terugbetalen van dergelijke dieetlevensmiddelen door het ziekenfonds. Het Onafhankelijk Ziekenfonds Partena (2007) doet dit reeds, maar zonder dat het effect en de doeltreffendheid voor de brede populatie ervan bewezen is. De toegankelijkheid verlagen is dan ook enkel nuttig indien het welbepaalde product zijn nut heeft bewezen.

Men dient gezondheidsbevorderende maatregelen op een positieve manier te promoten. Mensen belasten met bijvoorbeeld hogere verzekeringspremies of BTW op zogezegde ongezonde producten, kunnen zij die reeds socio-economisch benadeeld zijn, nog harder benadelen en hun persoonlijke levenskwaliteit negatief beïnvloeden.

4.3.5.3 Economie

Het terugbetalen van de cholesterolverlagende margarine Becel pro-active door het Onafhankelijk Ziekenfonds Partena (2007) is een typevoorbeeld van oneerlijke concurrentiekracht. Er is niet rekening gehouden met de rechten van de economische concurrenten. Het terug betalen van één enkel product uit een heel gamma is af te

keuren.

De economische kostenbesparingen voor de overheid zijn bij CVA's in vraag te stellen. De kost van statines is enorm. Langs de andere kant zijn de operaties en ziekenhuiskosten, die gepaard gaan met CVA's, ook zeer hoog. Een uitgestelde CVA betekent echter niet dat ze afgesteld is. De verschillen tussen behandelde en niet behandelde patiënten groepen is zoals reeds gesteld niet heel groot. De vroegere mortaliteit resulteert eveneens in besparingen in pensioenkosten. Een economische afweging dient gemaakt te worden om te zien hoever men gaat in de preventie van primaire en secundaire CVA's ten opzichte van de mogelijke inperking van de persoonlijke levenskwaliteit. Het is daarom economisch en sociaal gezien nuttig om de diagnose van CVA's bij de dokter te leggen, maar de geïnformeerde keuze van behandeling bij de patiënt.

De markt van de cholesterol verlagende geneesmiddelen was op wereldschaal in 2004 maar liefst 16 miljard euro waard (Visiongain, 2005). Er is dus een enorm industrieel belang bij het behouden van hypothese I. De markt van de phytosterolverrijkte producten is groeiende en probeert hier een graantje van mee te pikken. Frost & Sullivan (2006) berekende dat de Europese phytosterolmarkt 118 miljoen euro waard was in 2005 en voorspelde een groei tegen 11% per jaar tot 252 miljoen euro in 2012. Men haalt aan dat door onderscheid te blijven maken met andere functionele voeding, R&D een vitale rol zal spelen in deze markt.

Wat de wetgeving betreft zal vermoedelijk de nutriëntenfunctie claim *'plantensterolen helpt het cholesterolniveau te controleren'*, toegelaten worden. Dit is een essentieel onderdeel in de promotie van deze producten. Dat de claim, *'om een gezond hart te behouden'*, goedgekeurd zal worden, is niet zeker. Harde bewijzen ontbreken immers nog. Phytosterolen vallen daarnaast onder de novel food wetgeving. Dit hield de groei tegen, doordat slechts een fractie van potentiële toepassingen werden goedgekeurd door het EFSA, aldus Andersson (2004). De nieuwe wetgeving zou mogelijk de groei kunnen vertragen indien het te beperkend is op de claims. Zo was de verkoop in 2007 voor phytosterol verrijkte margarines quasi gelijk gebleven (Research and Markets, 2008), vermoedelijk kan dit ook zijn door de toename van het aantal producten met phytosterolen.

De cholesterolverlagende levens- en geneesmiddelenindustrie zijn alom vertegenwoordigd in de onderzoekswereld via de vele honoraria en subsidies die ze ontvangen. Enkele voorbeelden van potentiële belangenvermenging zijn reeds besproken. Een ander voorbeeld is het trachten te ondermijnen van de hypothese van

de potentiële anti-atherogene functie van HDL-cholesterol. Ansell (2007) duidt zo de twee gezichten van HDL aan. Hij stelt dat de kwaliteit van HDL erg belangrijk is en dat de verhoging van HDL pro-inflammatoir kan werken. Daarvoor baseert Ansell (2007) zich op een studie van Tall *et al.* (2007) met Torcetrapib dat de HDL sterk verhoogt. Deze werden gesupplementeerd met statines aan hypercholesterolemiapatiënten. Daarnaast was er een placebogroep die enkel statines toegediend kregen. De uitslag van die studie gaf echter aan dat de mortaliteit 60% hoger was in de Torcetrapib groep. Het is op zijn minst merkwaardig, dat men via een test met een experimenteel geneesmiddel suggereert dat de verhoging van HDL schadelijk is en niet de geteste molecule zelf. Daarnaast is de rest van Ansell's (2007) argumentatie om HDL onderuit te halen, gebouwd op *in vitro* proeven en bepaalde onbewezen biomerkers in zeer beperkte testpopulaties. Ansell is aandeelhouder, ontvangt onderzoekssubsidies en spreekhonoraria van Pfizer (Watson *et al.*, 2006), producent van de statines én Torcetrapib (Tall *et al.*, 2007).

Wat betreft de cholesterolverlagende levensmiddelen zijn dezelfde opmerkingen te maken als bij de probiotica wat het Danone instituut betreft. Danone produceert immers ook Danacol, het drankje met LDL-c verlagende phytosterolen.

4.3.5.4 Niet-menselijke belanghebbenden

Net zoals bij de probiotica, betreft de huidige phytosterol markt voornamelijk zuivel. Er is dus een potentiële nefaste invloed op het milieu door de extra benodigde koelruimte en individuele verpakkingen bij de drankjes. Wat de margarine betreft is een verhoogde benodigde koelcapaciteit niet aan de orde, tenzij de totale vraag naar gekoelde broodsmeeersels sterk zou stijgen onder invloed van deze productcategorie. In Groot-Brittannië gaat de verkoop van broodsmeeersels echter achteruit en margarine moet inleveren ten opzichte van de boter (Mercer, 2005). Ook de VS volgt de trend van een dalende verkoop van broodsmeeersels (Mintel, 2006).

Het verschil voor het milieu met de traditionele smeersels zit voornamelijk in de samenstelling. Phytosterolen dient men te verkrijgen via een raffinageproces van sterolrijke granen of noten. Vervolgens moeten ze veresterd worden om deze in margarines te kunnen verwerken (Theuwissen *et al.*, 2005). Deze bijkomende processen hebben onvermijdelijk extra vervuiling tot gevolg.

Voor de niet-menselijke belanghebbenden groep van dieren zijn de consequenties minder talrijk als bij probiotica en vitamines. LDL-c verlagende therapieën worden immers enkel toegepast op mensen. Daarnaast gaat het, wat de LDL-c verlagende

levensmiddelen betreft, slechts over één claim. Dierproeven zijn dus minder nodig bij het wetenschappelijk onderbouwen van deze productcategorie.

4.3.6 Phytosterolen als cholesterolverlager: besluit

De belangrijkste vraag blijft in hoeverre cholesterolverlagende voedingsmiddelen al dan niet in combinatie met statines ingezet kunnen worden ter preventie van CVA's en voor welke doelgroepen ze nu nuttig zijn. Voldoende sluitende onderzoeken naar effecten en neveneffecten van het gebruik van zowel phytosterolen alleen als de combinatie met statines ontbreken. Het blijft in beide gevallen aangeraden om enkel onder dokterstoezicht deze cholesterolverlagers te benutten en een degelijk *post-launch monitoring* dient opgesteld te worden. Hoewel de producten vrij verkrijgbaar zijn, kan de kostprijs een hoge drempel zijn om de doelgroep te bereiken. Het is echter nog te vroeg om te stellen dat men deze producten van overheidswege moet promoten en vele gegevens wijzen in een andere richting.

Economisch gezien bieden zich aantrekkelijke perspectieven aan voor de industrie bij een gunstige regelgeving.

Hoewel het gebruikte ethische model de afweging maakt ten opzichte van een *status quo* in levensstijl, is het toch belangrijk de opmerking te maken of deze cholesterolverlagende therapieën wel de juiste oplossing is voor het Westers probleem van CVA's. Uit de verkregen gegevens en op basis van epidemiologische studies blijkt dat de levensstijl, op familiale dyslipidemie na, in zijn geheel de oorzaak is van hoge cholesterolwaardes én CVA's. De cholesterolverlagende levensmiddelen blijken dus niets meer dan een slecht werkende *quick fix*.

In tabel 4.3 worden alle besproken ethische aspecten overzichtelijk gepresenteerd.

Tabel 4.3 Ethische matrix voor phytosterolen

Principes	Nut		Rechten		Redelijkheid	
	+	-	+	-	+	-
Belanghebbenden						
Consumenten	Producten hoogstwaarschijnlijk veilig mits aanpassen dieet en monitoren phytosterolgehalte in bloed	Voordelen voor brede populatie betwijfelend Claims onvoldoende onderbouwd Mogelijk gevaar voor bepaalde doelgroepen (o.a. phytosterolemia)	Vrijheid van keuze	Momenteel nog onduidelijk hoe het zit met gezondheidsclaims Geïnformeerde keuze is moeilijk	Producten algemeen beschikbaar	Hebben diegene die er het best van profiteren toegang? (lagere versus hogere sociale klassen)
Economische activiteit	Producten kunnen aanzienlijke winsten creëren Nieuwe kansen voor voedseltechnologen, dokters en diëten		Vrijheid van keuze van de boter en margarine producent	Gezondheidsclaims zijn in beraad Wetgeving kan groei beperken		Oneerlijke concurrentie kracht bij bv..Partena
Niet menselijke belanghebbenden		Kan nieuwe milieulasten creëren (biologisch afval, ...)				

4.4 Vitamines

4.4.1 Vitamines

Vitamines zijn organische bouwstenen essentieel voor elke levensvorm. Naarmate men verder gaat in de evolutieladder, hebben hogere diersoorten meer en meer de mogelijkheid verloren om deze aan te maken. Vandaar de behoefte van de mens om deze gemiddeld over middellange termijn in een adequate hoeveelheid te consumeren, uitgedrukt in aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH). Deze ADH's kunnen variëren afhankelijk van leeftijd, geslacht, lichaamstoestand,... (Berg *et al.*, 2002). Tabel 4.4 toont enkele functies van de verschillende vitamines en gevolgen van deficiëntie.

4.4.2 Vitamines en het nut van verrijking

In een voedselconsumptiepeiling, uitgevoerd bij jongvolwassenen uit Nederland was de inname van vitamines boven de aanbevelingen voor de brede populatie, met uitzondering van vitamine B11 (Hulshof *et al.*, 2003). Het gaat echter over gemiddeldes bij een bevolkingsgroep. Een deel van de populatie, verspreid over alle leeftijds-groepen, zitten onder de grens van de ADH. Zo schatten Waijers en Feskens (2004) dat voor 17 tot 30% van de consumenten de inname van vitamine A inadequaat is. Meer dan 10% van de volwassenen heeft zelfs een gemiddelde inname die minstens één vijfde lager ligt dan aanbevolen. Voor vitamine B11 liep dit zelfs op van 40 tot 68% van de bevolking (Waijers *et al.*, 2004). Vitamine deficiënties zijn dus een bestaand risico.

Een reële schatting van de gevolgen van deficiënties is moeilijk, omdat men steeds uitgaat van ADH's. Deze zijn voor elke persoon anders en tussen verschillende leeftijden en metabolismes zijn de exacte ADH's zelden gekend. ADH's zijn immers berekend om de behoefte van ongeveer 97,5% van de bevolking te dekken en zijn ruwe schattingen op basis van welbepaalde biomerkers (Gezondheidsraad, 2000). Het is vaak echter niet bewezen of suboptimale voorraden daadwerkelijk schadelijk zijn.

Kunnen verrijkte levensmiddelen deze suboptimale inname verhelpen? Zullen ze wel de juiste doelgroep bereiken? Consumenten zijn algemeen gezien immers niet in staat om bij deficiëntie, zeker niet indien ze suboptimaal is, een goede zelfdiagnose te stellen. In de studie van Hulshof *et al.* (2003) bleek dat de bijdrage tot de totale inname van de vitamines uit deze levensmiddelen 11%-15% was voor vrouwen en 6%-11% voor de mannen. De verrijkte levensmiddelen zouden dus een substantieel deel van de suboptimalen kunnen opvangen.

Tabel 4.4 Overzicht van enkele functies van vitamines bij adequate voorziening

Vitamine	Functie	Deficiëntieverschijnselen
Vitamine B1	Precursor coenzyme thiamine pyrophosfaat, aldehydedrager nodig in glycolyse en vetzuuroxidatie Nodig voor normale spierwerking, ook hartspier	Beriberi (gewichtsverlies, hartproblemen, neurologische disfunctie)
Vitamine B2	Precursor coenzyme FAD en FMN, elektronendrager nodig in metabolisme van vetten, koolhydraten en proteïnen	Cheliosis en angular stomatitis (mondletsels), dermatitis (huideczeem)
Vitamine B3	Precursor coenzyme NAD en NADP, electronendrager nodig in metabolisme van vetten, koolhydraten en proteïnen.	Pellagra (dermatitis, depressie, diarree)
Vitamine B5	Precursor van coenzyme A, acyltransfereerder nodig voor synthese en oxidatie van vetten en oxidatie van pyruvaat in citroenzuur cyclus	Hoge bloeddruk
Vitamine B6	Precursor van PLP (Phyridoxal phosphate), voor de transamination, deamination en decarboxylatie van aminozuren. Cofactor glycogeenfosforylase	Depressie, verwarring en krampen
Vitamine B8	Precursor voor biotine-lysine complex, voor carboxylatie en carboxyltransfer. Betrokken in vetzuur en aminozuur metabolisme en gluconeogenesis	Uitslag boven de wenkbrauwen, spierpijn
Vitamine B11	Precursor voor tetrahydrofolate nodig in de thymidylate, purines en methionine synthese en transfer van 1-koolstof componenten. Essentieel voor celgroei	Bloedarmoede, zenuwbaandefecten tijdens de ontwikkeling
Vitamine B12	Intramoleculaire herschikkingen in metabolisme vetten en koolhydraten, de methylatie van bepaalde aminozuren en reductie nucleïne-zuren Interageert met B11 metabolisme	Bloedarmoede, methylmalonic acidosis
Vitamine C	Krachtige anti-oxidant: beschermt tegen oxidatieve schade Essentieel voor synthese carnitine, catecholamines, adrenaline en noradrenaline Verbeterd biobeschikbaarheid niet-heel ijzer, de reductie van B11 tussenproducten en de synthese van cortisol	Scheurbuik (bloedend tandvles en onderhuidse bloedingen)
Vitamine A	Rol in zicht, groei en voortplanting Speelt een rol in het immuunsysteem Onderhoud van epheliale cellulaire integriteit	Nachtblindheid, beschadiging hoornvlies, schade aan ademhaling-, maag- en darmstelsel
Vitamine D	Essentieel voor regulatie van calcium en fosfaat metabolisme en absorptie vanuit de voeding	Rachitis bij kinderen (skeletvervormingen, zachte beenderen, osteomalacia)
Vitamine E	Krachtige anti-oxidant: beschermt tegen oxidatieve schade voornamelijk in hydrofobe middelen, zoals membranen	Inhibitie van spermaproductie, wonden in spieren en zenuwen
Vitamine K	Bloedcoagulatie factor	Onderhuidse bloedingen

Bron: DeLuca (1988); Duthie (1993); Scott (1997); Jones *et al.* (1998); McBee, (2000); Berg *et al.* (2002); de rapporten van de Gezondheidsraad (2000, 2003), WHO (2004d, 2004e, 2004g, 2004h, 2004i) en Huskisson *et al.* (2007)

4.4.3 Vitamines: claims, effect en doeltreffendheid

Vitamines worden al enkele decennia toegevoegd aan voedingsproducten en de nutriëntencclaims, maar ook de gezondheidsclaims hieromtrent zijn sterk in opmars. Alle ingediende claims gaan bespreken is echter niet mogelijk binnen dit kader. In Nederland alleen al zijn er voor vitamines 151 claims ingediend (VWS, 2008). Vandaar dat vooral enkele kritische punten zullen besproken worden wat betreft het potentiële effect en/of doeltreffendheid voor de brede populatie.

4.4.3.1 Nutritionele functieclaims

Enkele voorbeelden representatief voor heel wat ingediende claims, zijn opgesomd in tabel 4.5.

Tabel 4.5 Enkele voorbeelden van vitamine claims

Vitamine	Gezondheidsclaim	Soort bewijs
Vitamine A	Draagt bij tot normaal zicht	Nutritionele functieclaim
Vitamine D	Helpt absorptie en gebruik van calcium en fosfor	Nutritionele functieclaim
Vitamine E	Anti-oxidant die cellen in lichaam beschermt	Nutritionele functieclaim
Vitamine B1	Helpt energie uit voeding vrij te zetten	Nutritionele functieclaim
Vitamine B12	Draagt bij tot de celdeling	Nutritionele functieclaim

Bron: Duthie (1993); Scott (1997); DeLuca (1988); Jones *et al.* (1998); McBee (2000); Berg *et al.* (2002); WHO (2004i); VWS (2008)

Vele claims blijken dus nutritionele functieclaims te zijn bij een adequate voorziening onder andere vitamine E (Duthie, 1993; Scott, 1997), vitamine D (DeLuca, 1988; Jones *et al.*, 1998), Vitamine A (McBee, 2000), vitamine B1 (Berg *et al.*, 2002) en vitamine B12 (WHO, 2004i). Het gaat dus om wetenschappelijk aangetoonde functies, die deze vitamines hebben in het lichaam.

Het nut van dit soort claims is echter in vraag te stellen. Is het wel nodig om deze te aanvaarden als gezondheidsclaims voor functionele voeding? Het gaat immers om de functies van deze stoffen in het lichaam. Het gebruiken van deze elementen als functionele voeding omwille van welbepaalde beloofde gezondheidseffecten, heeft dus geen gezondheidsvoordeel ten opzichte van een adequate voorziening van nutriënten. Een gebrek aan de betrokken gezondheidsvoordelen betreft dus een symptoom van een deficiëntieziekte. Op zich zijn het geen onwaarheden, maar het is ook geen functionele voeding te noemen naar de definitie van ILSI. Door de brede definitie in de Europese

wetgeving, voldoen deze claims echter wel aan de nieuwe regelgeving.

Een mogelijk gevolg is dat een claim misbegrepen kan worden, bijvoorbeeld *'draagt bij tot een normaal zicht'* voor vitamine A. Een consument met een slecht zicht, kan deze interpreteren als een levensmiddel dat hierbij kan helpen. Er zijn echter verschillende aandoeningen aan het zicht die niet gecorreleerd zijn aan deze vitamine. Een optie zou dus zijn om de specifieke doelgroep te vermelden op de verpakking.

Als laatste stelt zich de vraag of verrijkte producten geprefereerd zullen worden ten opzichte van traditionele levensmiddelen en of dit nadelen heeft voor de gezondheid? In verse groenten en fruit zitten immers niet alleen vitamines, maar ook andere nutriënten zoals vezels, mineralen en een hele reeks aan anti-oxidanten. De voordelen van groenten, onder andere voor de reductie in het risico van welbepaalde kankers (Wereld kanker onderzoek fonds, 2007), kunnen immers zitten in het geheel van nutriënten en zijn interacties. Wanneer men één anti-oxidatieve vitamine toevoegt aan bv. koekjes, wilt dit niet zeggen dat het dezelfde risico-reducerende mogelijkheden heeft als de groenten. De koekjes dragen echter wel de aura van gezondheid die samengaat met vitamines. Voldoende groenten consumeren is essentieel om de variëteit aan nodige bouwstoffen te verkrijgen. Verrijkte levensmiddelen lijken dan ook niet meer dan een slecht begrepen *quick fix* voor een gebrek aan voldoende inname van groenten en fruit.

4.4.3.2 Vitamines als functionele voeding

Is er dan een mogelijkheid om vitaminesupplementering als functionele voedingsmiddelen of supplementen in te kunnen zetten ter bevordering van de algemene volksgezondheid naast het nutritionele aspect? Een mogelijk antwoord ligt in doseringen hoger dan de ADH. Zo stelt de WHO (2004c) het begrip voor van de *'beschermende nutriënt inname'* bovenop de adequate inname tegen een specifieke gezondheids- of nutritioneel risico. Een voorbeeld dat de WHO (2004c) aanhaalt, is het nemen van extra vitamine C bij de maaltijd om bloedarmoede te voorkomen via de verbetering van de ijzerabsorptie.

Bescherming tegen welbepaalde welvaartsziektes is eveneens een optie. Een bekend en vaak gebruikt middel ter preventie van osteoporose is Calcifort van Campina, dat een extra supplementatie voorziet van vitamine D en calcium. Vitamine D is essentieel voor de absorptie van calcium en een te lage blootstelling aan de zon of een donkere huid kunnen zorgen voor de nood aan extra supplementatie (DeLuca, 1988; Jones *et al.*, 1998). In een recent overzichtsartikel stelden Cranney *et al.* (2007) echter dat er een

gebrek aan bewijs is voor het effect bij de meeste doelgroepen en is het eveneens afhankelijk van de breedtegraad waar mensen wonen. De reductie in de kans op fracturen door osteoporose blijkt voornamelijk bij oudere vrouwen in een tehuis, die minder in de zon lopen (Cranney *et al.*, 2007). Meer onderzoek is nodig naar het effect bij andere subgroepen. Verschillende zaken hebben immers invloed op de stevigheid van de beenderen, naast de nutritionele inname. Stress op het skelet, zoals fysieke beweging of overgewicht, is een belangrijke mechanische stimulus voor het versterken van de beenderen (Branca en Vatuena, 2001). Een adequate inname van de elementen betrokken bij de vorming van de beenderen, blijft essentieel. De betrokken elementen zijn naast calcium en vitamine D, ook magnesium, fluoride, zink, koper, mangaan, vitamine C en K (Branca en Vatuena, 2001).

Een ander voorbeeld van functionele voedingssupplementatie is het gebruik van niacine, ofwel vitamine B3. Dit wordt als geneesmiddel in de vorm van nicotinezuur reeds gebruikt om de HDL-c niveau in het bloed te doen stijgen met 15 tot 35% (Bodor en Offermanns, 2004). In de gevalstudie van cholesterolverlagers zal blijken, dat dit een zeer belangrijke risicoreductie factor is voor CVA's. Een 15 jarige proef met niacine bij patiënten na een hartaanval, wees een reductie in totale mortaliteit van 11% aan (Canner *et al.*, 1986). Duidelijke subgroepen ontbraken echter. De hiermee gepaard gaande claim '*helpt je hart en vaten in goede conditie te houden*' kan dus ten dele waar zijn voor welbepaalde doelgroepen. Deze moeten beter onderzocht worden, want slechts weinig gegevens zijn bekend over de invloed voor de verschillende subgroepen, de geschikte dosis en de formulatie. Voor mensen met een normaal cholesterolgehalte is geen effect gevonden op CVA's bij een hoge inname van niacine (Guyton, 1998). Voor de brede populatie is het effect dus betwifelend en meer onderzoek is nodig.

Er zijn veel gezondheidsclaims, die niet wetenschappelijk correct onderbouwd worden of waar de wetenschappelijke resultaten contradictorisch zijn. '*Vitamine E helpt uw hart en vaten in goede conditie te houden*' is een voorbeeld hiervan. Als bewijs in het voordeel van vitamine E brengt men de *Cambridge Heart Anti-oxidant Study* van Stephens *et al.* (1996) naar voor, die een reductie gaf in niet-fatale hartaanvallen. De studie duurde echter slechts 500 dagen. Yusuf *et al.* (2002) sprak de bevindingen tegen en stelden dat er geen verschillen waren in CVA's tussen de vitamine E en de placebo groep. Deze studie beschikte over een testpopulatie die vier maal groter was en duurde 6 jaar.

Zoals bovenstaande voorbeelden aantonen, zijn er mogelijk welbepaalde toepassingen die hun nut kunnen bewijzen voor de gezondheid van welbepaalde delen van de bevolking bij een *status quo* in levensstijl. Ze lijken echter te wijzen op een *quick fix*

ten gevolge voor te weinig beweging, variatie in voeding of zonlicht. Daarnaast zijn in de aangehaalde studies de doelgroepen zeer slecht gedefinieerd. Heel wat claims zijn dus niet voldoende onderbouwd en diepgaander onderzoek is nodig.

4.4.3.3 Gezonde ongezonde levensmiddelen

Het is mogelijk dat door de nieuwe wetgeving er een wildgroei komt van nutritionele functieclaims voor een hele resem van producten, eveneens voor de zeer calorierijke. Het opstellen van degelijke voedingsprofielen in de wetgeving kan dit deels verhelpen. Een voorbeeld van overdreven veel gezondheidsclaims zijn de calorierijke ontbijtkoeken van LU. Hoewel ze enkel vitamine E en vitamine B1 bevatten, geeft het de indruk weer dat deze koek energie geeft tot de middag. Dit terwijl een heel resem nutriënten impact hebben op het energiemetabolisme en het persoonlijke welzijn (Huskisson *et al.*, 2007). Het is dus niet aan te raden om je ontbijt hierop af te stemmen op lange termijn. Het betreft immers niets meer dan een hoogcalorisch snoepje, dat 'gegarneerd' is met twee vitamines. Over de invloed op het algemene eetgedrag van dergelijke functionele voeding is nog niets gedocumenteerd. Meer specifiek consumentenonderzoek is nodig en de *post-launch monitoring* kan hier zijn nut hebben om de wetgeving bij te sturen waar nodig.

4.4.4 Vitamines: veiligheid

Bij de vitamines zijn voornamelijk twee probleempunten in verband met de veiligheid die belangrijk lijken.

Een eerste zijn de interacties tussen verschillende nutriënten in het metabolisme, die schadelijk kunnen zijn. Zo kan de gezondheid van mensen met een vitamine K deficiëntie sterk verstoord worden door vitamine E en dit kan leiden tot problemen met de bloedklontering (Menrad *et al.*, 2000). Een ander voorbeeld is vitamine B11 die een vitamine B12 deficiëntie kan maskeren bij hoge dosering. Op langere termijn kan dit voor schade zorgen aan het zenuwstel (WHO, 2004i).

Een tweede is het gevaar van overdosering. Aan vitamines A, C en E koppelt men vaak welbepaalde gezondheidsvoordelen omwille van zijn anti-oxidatieve effect. Miller *et al.* (2005) stelden echter vast dat een hoge dosering van vitamine E op lange termijn, leidde tot een stijging in de totale mortaliteit. Bij β -caroteen supplementaties van 20 mg en 30 mg in twee losstaande proeven, werd een sterk verhoogde kans van respectievelijk 16 en 28% op longkanker vastgesteld bij rokers en asbest werkers (Rautalahti *et al.*, 1997). 20 mg β -caroteen komt overeen met 6400 wortelen (Tran *et*

al, 2007), dergelijke hoeveelheden neemt men dus niet op via de gewone voeding. Podemore *et al.* (1998) stelden bij vitamine C eveneens pro-oxidatieve eigenschappen vast bij supplementaties boven de 500 mg. Het is dus mogelijk dat anti-oxidanten in hoge hoeveelheden als pro-oxidant fungeren of het hele metabolisme van anti-oxidanten grondig in de war kunnen brengen (Rautalahti *et al.*, 1997). Supplementaties aan vitamines ver boven de ADH zonder doktortoezicht zijn dan ook af te raden wegens potentiële overdosering. Meer lange-termijnonderzoek is nodig eer men deze vorm van preventieve therapieën kan aanraden.

Wegens gebrek aan bewijzen stelt de Europese Commissie geen maximum hoeveelheden vast voor vitamines B1, B2, B5, B8, B12 en K voor (Europese Commissie, 2006). Dit wil echter niet zeggen dat er geen schadelijke effecten kunnen zijn op lange termijn. De Noorse Autoriteit voor Voedselveiligheid (2006) raadt daarom aan om voor elk nutriënt een maximum dosering in te stellen.

In tabel 4.6 worden verschillende potentiële toxische effecten en interacties overzichtelijk opgesomd, zonder volledig te zijn. Onderzoek naar toxische effecten betreft immers lange-termijnonderzoek en er is zelden voldoende data om definitieve conclusies te kunnen trekken.

Tabel 4.6 Potentiële toxische effecten van geselecteerde nutriënten

Nutriënt	Voedingsbronnen	ADH	Potentiële toxische effecten
Vitamine A (retinol)	Lever, eieren, vette vis	900-1500 µg (3000-5000 IU)	Hepatotoxische effecten, visuele veranderingen, haar en huid verandering, teratogene effecten (>3000-4500 µg/d), verhoogd risico heupfractuur (>1500 µg/d)
Provitamine A (beta-caroteen)	Gele en oranje fruit en groenten, groene bladgroenten	Niet van toepassing	Verhoogd risico op longkanker onder rokers en mensen met asbesthosis (>20 mg/d), vergelen van huid, diarree en arthralgias
Vitamine C	Citrus fruit, broccoli kiwi, meloenen, bessen, aardbeien	60-90 mg	Diarree en darmklachten (>2000 mg/d), pro-oxidatieve eigenschappen (>500 mg/d)
Vitamine D	Lever, eieren, vette vis	10-25 µg	Zacht weefsel calcificatie of hypercalcemia (>50 µg/d)
Vitamine E	Plantenolie (soja, maïs, olijf), noten, zaden, tarwekiemen	15-20 mg	Misselijkheid, braken, diarree, mogelijke anti-thrombocyte effecten voornamelijk bij vitamine K deficiënties, hoofdpijn, moeheid en wazig zicht, (>533 mg/d), verhoogde mortaliteit (>266 mg/d)
Vitamine B3	Vlees, eieren, bloem, melk	14-20 mg	Vasodilatatie, maag- en darmklachten, hyperglycemia, potentiële interactie met statines en antihypertensieve drug, hepatotoxische effecten (>3000 mg/d)
Vitamine B6	Vis, vlees, groentes, volgranen	1,3-2 mg	Sensorische neuropathie, ataxia (>200 mg/d)
Vitamine B11	Blad groentes, gedroogde bonen,...	300-400 mg	Maskering vitamine B12 deficiëntie (>1 g/d)
Vitamine B1, B2, B5, B8, B12 en K	...	...	Geen boven limiet gekend door gebrek aan bewijs

Bron: Rautalahti *et al.* (1997); Podemore *et al.* (1998); Menrad *et al.* (2000); Wooltorton (2003); WHO (2004i); Miller *et al.* (2005); Europese Commissie (2006)

4.4.5 Vitamines: andere ethische aspecten

4.4.5.1 Consumenten: rechten en redelijkheid

Vitamine B11-tekorten kunnen regelmatig voorkomen en dragen potentieel ernstige complicaties met zich mee, voornamelijk voor zwangere vrouwen en hun foetus (Hertrampf *et al.*, 2003). Dit is de reden waarom in verschillende landen, zoals Australië (*Commonwealth of Australia*, 2007) foliumzuur toegevoegd wordt aan de bloem voor broodbereiding. Wanneer men het bakkerijbrood verplicht verrijkt, neemt men echter het recht van de vrije keuze af. Een tegenargument is dat men moet kijken

naar het ongeboren kind. Volwassenen kunnen na voldoende informatie kiezen hoe gezond of ongezond men eet. Ongeboren kinderen kunnen dit niet. Het is dus een balansoefening tussen de keuzevrijheid van de consument en het welzijn van de ongeborene.

Voldoende informeren van de bevolking is essentieel. Hiervoor kan men op een simpele manier gebruik maken van het huidige systeem van ADH's. Dit zou echter uitgebreid mogen worden naar alle levensmiddelen toe, ongeacht de concentraties waarin ze aanwezig zijn. Consumenten kunnen vervolgens een betere geïnformeerde keuze maken. Claims op producten kunnen de consument echter verwarren en de keuze voor traditionele evenwaardige of betere producten links laten liggen. Daarnaast is het mogelijk dat door toelaten van de ziekterisicoreducerende vitamineclaims, het geloof in geneesmiddelen achteruit kan gaan, indien de claims hun effect niet bewijzen. Het is aan te raden om duidelijk de doelgroepen, de risicogroepen, het beloofde effect, de optimale dosis en maximum dosis bij dit soort claims weer te geven.

Hebben mensen uit ontwikkelingslanden en ontwikkelende landen wel toegang tot verrijkte producten? Zij leiden immers vaker aan deficiënties. Omtrent de toegankelijkheid zijn weinig gegevens beschikbaar, maar de grootste oorzaak van de deficiënties kan de beperkte toegang tot voeding zijn. Dit betekent dat zelfs indien verrijkte producten er beschikbaar zijn, men niet noodzakelijk de deficiëntieziektes kan inperken. In de ontwikkelde landen is de toegankelijkheid geen probleem. Verrijkte producten zijn vrij verkrijgbaar en zijn laagdrempelig in prijs. Met andere woorden, niet iedereen heeft evenveel toegang tot de vitamine verrijkte producten, maar binnen het geheel van rechtvaardigheidsproblemen is dit slechts een bijkomend en weinig betekenend element.

4.4.5.2 Economie

De verkoop van verrijkte levensmiddelen en supplementen is het laatste decennium uitgegroeid van een nichemarkt naar een veel verbruikte productcategorie. In het Nederlandse onderzoek van Hulsof *et al.* (2003) namen maar liefst 47% van de vrouwen en 35% van de mannen met vitamineverrijkte levensmiddelen. Het grootste deel van dergelijke producten waren vruchtensappen en melkproducten. Bij de vitaminesupplementen zag men dat 20% van de mannen en 33% van de vrouwen dit nuttigden. Het betrof voornamelijk multivitaminen en vitamine C supplementatie. Het gebruik van vitamineverrijkte producten is dus erg hoog. Volgens een enquête van Test Aankoop (2006) was dit voor België gelijklopend met gemiddeld 1 op 3 Belgen die een

vitaminesupplement innamen.

De Algemene Pharmaceutische Bond meldt in 2007 een stijging van 15% voor de verkoop in België van vitamine- en mineraalsupplementen tot ruwweg 5,8 miljoen verpakkingen. Het is dus een ware miljoenenmarkt van ongeveer 90 miljoen euro voor België alleen (VLFP, 2007). Door het toenemend aantal aan levensmiddelen waar vitamines zijn aan toegevoegd, kan deze markt weldra stagneren. Volgens een marktstudie van Market Intelligence (2007) is dit momenteel al het geval voor Groot-Brittannië en men vermoedt dat dit ligt aan het bewust meer eten van groenten, fruit en verrijkte levensmiddelen, om onnatuurlijk aanvoelende supplementatie via pillen te vermijden. Er zijn echter vele spelers die inspelen op deze tendens om een deel van de markt van de verrijkte levensmiddelen in te palmen, o.a. Alpro (Alpro Soya producten), Becel (boter en oliën), Nestlé en Kellogs Benelux (ontbijtgranen), Appelsientje (vruchtensappen), Campina (soepen), Danone (koekjes en zuivel), Coca Cola (softdrink en vruchtensappen). Er tonen zich dus goede kansen voor ondernemers, maar de concurrentie is zwaar.

De nieuwe wetgeving die ziekterisicoreducerende claims toelaat, kan een stimulans betekenen voor onderzoek. Dit is nodig in het veld van de vitamines, want er zijn nog veel vragen en onduidelijkheden. Het gebrek aan intellectuele eigendomsrechten is mogelijk een rem op dit onderzoek. De positieve lijst zal aan de andere kant de markt wel toegankelijk houden voor kleine spelers.

De belangenvermenging kan zijn impact hebben op interpretaties van wetenschappelijke resultaten. Een groep van wetenschappers waaronder de nutritionist Matthias Rath, schrijven allerlei grote gezondheidsclaims toe aan megadoseringen van vitamines, bepaalde mineralen en aminozuren. Gebaseerd op *in vitro* studies, claimt Rath dat megadoseringen van bepaalde vitamines beschermen kan tegen kankers (SCAC, 2003). Sommige media pikken dit op als waarheid en praten Rath, die zich verzet tegen de nieuwe Europese regelgeving omtrent vitamines, naar de mond (Kamp, 2002). Klinische testen, die deze gezondheidsclaims van megadoseringen ondersteunen, blijven echter uit. Meer nog, de enige onderzoeken die hun claims staven zijn *in vitro* onderzoeken uitgevoerd door Rath's lab, onderdeel van een bedrijf dat vitaminesupplementen aan de man brengt (SCAC, 2003).

4.4.5.3 Niet-menselijke belanghebbenden

Supplementatie van vitamines boven de adequate voorziening gebeurt voornamelijk omwille van economische belangen. Vitamines kunnen mogelijks de opbrengst

verhogen of de samenstelling van eindproducten, zoals melk en vlees gunstig beïnvloeden. Eastridge (2006) beweert dat ook heel wat onderzoek gebeurt om het dierenwelzijn te bevorderen. Bepaalde studies tonen zo aan dat supplementatie met biotine de hoofgezondheid kan verbeteren bij runderen (Eastridge, 2006). Weiss (1998) wijst erop dat een sterk verhoogde vitamine E-supplementatie het welzijn bij koeien kan verbeteren.

Het beter onderbouwen van de huidige en nieuwe gezondheidsclaims zullen onvermijdelijk leiden tot nieuwe dierproeven. De noodzaak van erg veel van deze proeven zijn sterk in vraag te stellen wegens reeds bestaande contradictorische resultaten van proeven bij mensen. Dierproeven op het vlak van vitamines zijn echter moeilijk te extrapoleren naar mensen toe, niet in het minst omdat de vitaminehuishouding verschilt van diersoort tot diersoort.

Een laatste punt is de extra vervuiling die de synthetische of microbiële productie van vitamines met zich meebrengt. Hieromtrent zijn echter weinig gegevens beschikbaar.

4.4.6 Vitamines: besluit

Tran *et al.* (2007) stellen dat de meeste supplementatie hoogstwaarschijnlijk enkel en voornamelijk voordelig is voor individuen met een vitaminetekort. Bovendien wijst men erop dat nog niet voor elk nutriënt de optimale dosissen zijn bepaald en het voornamelijk om ruwe schattingen gaat. Consumenten dienen alert te zijn wat de veiligheid en effectiviteit betreft. Het is aan te raden om bij vermeende deficiënties een arts te raadplegen. Meer bijkomend onderzoek over optimale dosissen en hoge supplementatie van vitamines is nodig, eer men kan aanraden deze te gebruiken in de vorm van functionele voeding. Verrijkte levensmiddelen kunnen echter een goed hulpmiddel zijn bij het voorkomen van suboptimale vitaminevoorraden.

Het imago dat vitamines geven aan voeding, uit zich potentieel in een hogere consumptie van fruit en groenten. Al zijn gezondheidsclaims niet altijd efficiënt voor elke doelgroep, toch zijn de gevolgen van de gezondheidsvoordelen gecreëerd door vitamines zeker niet negatief te noemen zoals in de Britse tendens om meer groenten en fruit te eten.

Onderzoek naar wijzigingen in het consumentengedrag is essentieel om de regelgeving bij te sturen waar nodig. Het opstellen van voedingsprofielen waaraan claims gekoppeld mogen worden, beperkt wildgroei van functieclaims naar alle soorten producten toe. In tabel 4.7 worden de gegevens uit de gevalstudie in de ethische matrix ingebracht.

Tabel 4.7 Ethische matrix voor vitamines

Principes	Nut		Rechten		Redelijkheid	
	+	-	+	-	+	-
Belanghebbenden						
Consumenten	Bepaalde gezondheidseffecten voor specifieke subgroep (o.a. deficiënten) Voedingsproducten doorgaans veilig	Gevaar overdosering en interacties Calonierijke producten met gezondheidsbonus	Vrijheid van keuze bij de meeste producten	Momenteel nog onduidelijk hoe het zit met gezondheidsclaims Bij verplichte additie is er geen vrijheid van keuze Misleidende claims	Producten algemeen beschikbaar in ontwikkelde landen Producten met vitamineadditie niet zoveel duurder	Hebben diegene die er het best van profiteren toegang? (ontwikkelingslanden versus ontwikkelende en ontwikkelende landen)
Economische activiteit	Producten kunnen winsten creëren wegens wijdverspreid gebruik Nieuwe kansen voor voedseltechnologen, dokters en diëtisten	Winsten onzeker wegens veel spelers op een potentieel stagnerende markt Supplementen kunnen terrein verliezen ten opzichte van verrijking van levensmiddelen	Vrijheid van keuze	Gezondheidsclaims zijn in beraad Geen intellectuele eigendomsrechten op vitamines	Een positieve lijst zal claims ook mogelijk maken voor de kleine spelers	
Niet menselijke belanghebbenden	Kan dierenwelzijn bevorderen door supplementatie diervoeder (o.a. deficiënten)	Kan nieuwe milieulasten creëren (afval bij productie) Nieuwe claims kunnen nieuwe dierenexperimenten verlangen				

4.5 Suggesties voor verder onderzoek

In toekomstig onderzoek kan men de matrix methode gebruiken voor een verdere ethische analyse van functionele voeding per categorie. Enkele andere categorieën functionele voeding waarvoor claims zijn aangevraagd:

- Vetzuren;
- Koolhydraten;
- Amino-zuren en eiwitten;
- Mineralen;
- Prebiotica;
- Kruidenpreparaten;
- Anti-oxidanten;
- Totaal voedsel zoals groentes en fruit, water, koffie;
- (Lichaams)derivaten.

Men kan diepgaander analyseren per categorie per claim of herevalueren van gevalstudies in een steeds veranderende maatschappij. Het is eveneens interessant om de stand van zaken na goedkeuring van de claims te monitoren. Dan zullen de ziekterisicoreducerende claims immers op de markt verschijnen.

5 BESLUIT

5.1 Aanleiding

Na jaren van overleg werd eind 2006 de wetgeving betreffende de nutriënten- en gezondheidsclaims geharmoniseerd op Europees niveau door de verordening (EG) nr. 1924/2006. Het doel was om de vrijhandel te bevorderen en de consumenten te beschermen tegen mogelijke misleiding. Er was immers de vraag gerezen of welbepaalde gezondheidsclaims wel gefundeerd genoeg waren.

5.2 Objectief

Het objectief van deze thesis was om de huidige stand van zaken van functionele voeding samen te vatten. De betrokken wetgeving en wetenschappelijke literatuur werden dieper bestudeerd om vervolgens via een ethische methodiek de problematiek in kaart te brengen.

5.3 Methode

Als methodiek werd gekozen voor de ethische matrixbenadering specifiek ontworpen door Mepham voor biotechnologische ontwikkelingen. In deze matrix worden principes uit verschillende ethische stromingen uitgezet ten opzichte van de belanghebbenden. De ethische principes die gekozen werden, waren het nutsprincipe uit het consequentialisme, het principe van de rechten/plichten uit de deontologie en het principe van redelijkheid/gerechtigheid uit het contractarianisme. De belanghebbenden werden beperkt tot de consumenten, de economische actoren en de niet-menselijke belanghebbenden.

Een diepgaande volledige analyse was echter onmogelijk binnen het plaats- en tijdsbestek van deze thesis. Daarom werd vooral de nadruk gelegd op de drie voornaamste vraagstellingen uit de matrix, namelijk de veiligheid, het effect en de doeltreffendheid uit de ethische kruissectie van consumenten en het nutsprincipe. Op andere vragen werd eveneens getracht een beeld te schetsen, hoewel beknopter.

In het ethische gedeelte werd aan de hand van enkele voorbeelden het globale beeld geschetst en voornamelijk de ethisch relevante vragen op een rijtje gezet. Het is dus mogelijk dat er zich nieuwe vragen etaleren naar de toekomst toe. Ethiek is dus een momentopname en een potentiële vooruitblik over wat de toekomst in petto heeft.

De huidige ethische vragen, besproken in dit werk, leggen het verband tussen functionele voeding en veiligheid, effect, doeltreffendheid, publiek bewustzijn, toegankelijkheid, sociale implicaties, levenskwaliteit, medicalisering van voeding, *quick fix*, economische aspecten, belangenvermenging en ten slotte de niet-menselijke belanghebbenden. Niet alle ethische aspecten passen binnen het kader van de matrix, zoals de sociale implicaties en belangenvermenging, desondanks zijn ze wel relevant om in dit werk te worden opgenomen.

5.4 Resultaten

5.4.1 Algemeen

Na het bestuderen van de wetenschappelijke beschikbare literatuur werd er vastgesteld dat slechts weinig claims voldoende onderbouwd waren. Indien ze onderbouwd werden, bleken bewijzen indirect of gebaseerd op extrapolatie. De gouden standaard van de dubbel-blinde lange-termijnproef op eindpunten werd zelden toegepast en intermediaire biomerkers zijn slechts sporadisch goed onderbouwd. Het grootste probleem met biomerkers is ook dat men het globaal beeld van het metabolisme uit het oog verliest.

5.4.2 Phytosterolen

Het effect van LDL-c verlagende phytosterolen op de eindpunten, namelijk cardiovasculaire aandoeningen en mortaliteit, blijken volledig geëxtrapoleerd vanuit de statine-onderzoeken. De LDL-c verlagende statines hebben echter pleiotrope effecten, zoals het verlagen van ontsteking en stabiliseren van plaques. Deze effecten zijn niet vastgesteld bij phytosterolen. Het hele cholesterolverhaal blijft dus een hypothese, die gebaseerd is op losse schroeven en desondanks sterk verdedigd wordt door de betrokken industrie. Vele studies wijzen echter aan dat de cholesterolhypothese slechts toepasbaar zou kunnen zijn op een beperkt deel van de bevolking. Zo blijken statines enkel efficiënt in het beperken van de mortaliteit ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen bij mannen op middelbare leeftijd. De industrie extrapoleert dit echter naar de volledige bevolking toe. Het laatste woord is nog niet gezegd en daarom is een nieuwe hypothese voorgesteld in dit werk, voornamelijk om de probleempunten in de LDL-c hypothese aan te kaarten. Huidige epidemiologische studies wijzen er daarnaast op dat de phytosterollevensmiddelen geen verlaging sorteren in de bloedcholesterolspiegel bij de bevolking onder vrij gebruik. Indien de LDL-c verlagende levensmiddelen voor een welbepaalde beperkte groep consumenten toch effect zou

kunnen sorteren op de eindpunten, dan beperkt het vrije gebruik de doeltreffendheid ervan.

5.4.3 Probiotica

Vele claims met betrekking tot probiotica blijken gebaseerd op zeer indirect bewijs, namelijk dierproeven waar men een overdosis aan pathogenen toediende, proeven bij zieken, experimenten met indirecte biomerkers en het gebruik van *in-vitro* studies. Al deze proeven bewijzen niets van wat het effect zal zijn bij de toediening van dergelijke probiotica bij gezonde mensen. Deze laatsten zijn immers de doelgroep van deze productcategorie. Sommige probioticastammen blijken echter wel nuttig te kunnen zijn bij welbepaalde aandoeningen zoals diarree bij kinderen. Meer stamspecifieke studies zijn echter nodig.

5.4.4 Vitamines

Supplementaties zijn hoogstwaarschijnlijk enkel voordelig voor individuen met een vitaminetekort. Verrijkte levensmiddelen lijken dus handig om ondermaatse vitamineconsumptie te compenseren en deficiënties tegen te gaan. Dit is echter geen functionele voeding te noemen, omdat het niet gaat om een gezondheidsvoordeel boven op de adequate voorziening van nutriënten. Harde bewijzen over positieve effecten van mega-supplementaties blijven uit op enkele medische toepassingen na. Er dient eveneens opgelet te worden met het vitaminiseren van calorierijke producten. Deze producten kunnen de gezondheidsvoordelen van het wegwerken van een deficiëntie teniet doen door de potentiële schadelijkheid van overconsumptie.

5.4.5 Veiligheid

Bij de drie gevalstudies (phytosterolen, probiotica en vitamines) zijn er weinig tot geen gegevens over de veiligheid bij gebruik op lange termijn. Bij de probiotica en vitamines zijn zelfs schadelijke effecten vastgesteld bij incorrect gebruik. Probiotica bij zieke mensen is zo af te raden, vooraleer grotere en beter gestructureerde klinische proeven worden uitgevoerd. Hoge doseringen van vele vitamines blijken toxisch te zijn, al moeten mensen dit voornamelijk verwachten van excessieve dosissen via mega-supplementatie.

5.4.6 Andere ethische aspecten

Post-launch monitoring is essentieel om eventuele schadelijke effecten op langere termijn en de doeltreffendheid te kunnen registreren. Een degelijke organisatie blijft echter uit.

Het beter onderbouwen van gezondheidsclaims heeft echter zijn keerzijde voor de niet-menselijke belanghebbenden. Onvermijdelijk zal dit resulteren in een stijging in het aantal dierproeven. Indien men let op de beperkte mogelijkheden van de besproken functionele voeding, is dit sterk in vraag te stellen.

Voor de economische actoren is functionele voeding een nichemarkt in opmars en zorgt het voor tewerkstelling en extra opbrengsten in de betrokken industrie. Het geeft daarnaast stimulansen voor onderzoek en innovatie met betrekking tot de gezondheid van de consument. Dit is echter niet de primaire bezorgdheid van de industrie, zo tonen de onvoldoende bewezen claims en het gebrek aan degelijk opgezette klinische proeven.

5.5 Conclusie

Meer dan ooit wordt het karakter van individuele componenten benadrukt als gezond of ongezond: het zogenaamde nutritionisme. Er bestaan echter geen slechte of goede nutriënten. Men kan enkel spreken van een slechte of goede levensstijl. Men houdt immers zelden rekening met de mogelijke interacties van nutriënten, matrices waarin ze voorkomen en de verschillende metabolismes bij de consumenten.

Uit de gegevens van de verschillende gevalstudies kan men slechts één conclusie afleiden. De functionele voeding, die bestudeerd is in dit werk, is ten hoogste een zeer matig oplapmiddel voor de gevolgen van onze slechte levensstijl vol stress, gebrek aan beweging en éézijdige overconsumptie. Ze trachten enkel de gevolgen te beperken en men mist zo het volledige beeld van de eigenlijke oorzaak van wat men tracht te compenseren. Meer onderzoek naar subgroepen en metabolismes is nodig.

Vandaar dat we besluiten met een citaat van Pollan (2007) dat we verder aanvullen:

‘Eet voedsel. Niet te veel. Vooral planten.’

‘Beweeg. Reduceer stress. Geniet.’

LITERATUURLIJST

Activia. (2008a). Reclamespot jaren '90. Gevonden op 20 april 2008 op het internet: <http://www.activia.be/page.php?pagID=9>

Activia. (2008b). Informatie Activia. Gevonden op 14 maart 2008 op het internet: <http://www.activia.be>

Adams M.R. (1999). Safety of industrial lactic acid bacteria. *Journal of Biotechnology*, 68: 171-178.

Dekker J., Collett M., et al. (2007). Functionality of probiotics - potential for product development. *Forum Nutrition*, 60:196-208.

Aerts S. (2006). Practice-oriented ethical models to bridge animal production, ethics and society. Katholieke Universiteit Leuven: Leuven.

Aggett P.J., Antoine J.M., et al. (2005). Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods (PASSCLAIM): Consensus on criteria. *European Journal of Nutrition*, 44(1): 5-30.

Allen S.J., Okoko B., et al. (2003). Probiotics for treating infectious diarrhoea (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4.

Andersson N. (2004). Legislation dragging down phytosterol market. Gevonden op 5 maart 2008 op het internet: <http://www.nutraingredients.com/news/ng.asp?id=51110-legislation-dragging-down>

Ansell B.J. (2007). The two faces of the 'good' cholesterol. *Cleveland Clinical Journal of Medicine*. 74(10): 697-700.

Asahara T., Nomoto K., et al. (2001). Antimicrobial activity of intraurethrally administered probiotic *Lactobacillus casei* in a murine model of *Escherichia coli* urinary tract infection. *Antibicrob. Agents Chemother.* 45: 1751-1760.

Assmann G., Cullen P., et al. (2006). Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Nutrition of Metabolic Cardiovascular Disorder*, 16(1):13-21.

Barnoya J., Aguinaga Bialous S., et al. (2005). Effective Interventions to Reduce Smoking-Induced Heart Disease Around the World: Time to Act. *Circulation*, 112: 456-458.

Barzi F., Patel A., et al. (2005). A comparison of lipid variables as predictors of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Annual Epidemiology*, 15: 405-413.

Beauchamp T., Childress J. (1994). Principles of biomedical ethics. Oxford University press: New York.

Becquet P. (2003). EU assessment of enterococci as feed additives. *International Journal of Food Microbiology*, 88(2-3): 247-254.

Belgische Federale Kenniscentrum voor de gezondheidszorg. (2007). Preventie van hartziekten: stoppen met roken een must. Medicatie niet altijd zinvol en nut van voedingssupplementen twijfelachtig. Gevonden op 26 april 2008 op het internet: http://www.kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=5283&CREF=8930

Belgische regering. (1980). Koninklijk Besluit van 17 april 1980 betreffende de reclame voor voedingsmiddelen.

Belgische regering. (2001). Koninklijk Besluit van 23 oktober 2001 tot beperking van het op de markt brengen en van het gebruik van bepaalde gevaarlijke stoffen en preparaten (asbest).

Belgisch Federale Overheidsdienst voor Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Ingediende artikel 13 claims in België ter goedkeuring volgens verordening nr. 1924/2006. Gevonden op het internet op 12 februari 2008: https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET_PG/HOMEPAGE_MENU/VOEDSELVEILIGHEID1_MENU/RECLAME17_MENU/GEZONDHEIDSBEWERINGENDIEVALLENONDER_HIDE/GEZONDHEIDSBEWERINGENDIEVALLENONDER_DOCS/LIST%20HEALTH%20CLAIMS%20COMPILATION%20PARTS%20I%20AND%20II_200707.PDF

Bentham J. (1781). An introduction to the principles of morals and legislation. Gevonden op 7 april 2008 op

het internet: <http://www.econlib.org/library/Bentham/bnthPML.html>

Berg J.M., Tymoczko J.L., et al. (2002). Biochemistry fifth edition. W. H. Freeman and company. New York.

Besselink M.G.H., van Santvoort H.C., et al. (2008). Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-659.

Bianchi C., Miccoli R., et al. (2008). Primary prevention of cardiovascular disease in people with dysglycemia. *Diabetes Care*, 31(2): 208-214.

Bodor E.T., Offermanns S. (2008). Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *British Journal of Pharmacology*. 153(1): 68-75.

Bouvier M., Meance S., et al. (2001). Effects of Consumption of a Milk Fermented by the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* DN-173010 on Colonic Transit Times. *Bioscience Microflora*, 20(2): 43-48.

Branca F., Vatuena S. (2001). Calcium, physical activity and bone health - building bones for a stronger future. *Public Health Nutrition*, 4(1): 117-123.

Breslow L. (1995). Determinants of Public Health. *Encyclopedia of Bioethics*. Simon and Schuster. New York.

Brinton E.A., Eisenberg S., et al. (1990). A low-fat diet decreases high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels by decreasing HDL apolipoprotein transport rates. *Journal of Clinical Investigation*, 85(1): 144-151.

Brownson R., Remington P., et al. (1993). Chronic disease epidemiology and control. American public health association: Washington DC.

Bugge A.B. (2003). Cooking – as identity work. National institute for consumer research. Noorwegen: Oslo.

Bulliyya G. 2000. Key role of dietary fats in coronary heart disease under progressive urbanization and nutritional transition. *Asia pacific journal of clinical nutrition*, 9(6): 289-297.

Canner PL, Berge KG, et al. (1986). Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *Journal American College Cardiology*, 8(6):1245-1255.

Carabin H., Gyorkos T.W., Soto J.C., Penrod J., Joseph L., Collet J.P. (1999). Estimation of direct and indirect costs because of common infections in toddlers attending day care centers. *Pediatrics*, 103(3): 556-564.

Cats A., Kuipers E.J., et al. (2003). Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori* colonized subjects". *Aliment Pharmacology Ther*, 17: 429-435.

Chadwick R., Henson S., et al. (2003). *Functional Foods*. Springer Verlag. Berlijn.

Clancy R.L., Pang G. (2007). Probiotics - Industry Myth or a Practical Reality? *Journal of the American College of Nutrition*, 26(6): 691-694.

Cleghorn C.L., Skeaff C.M., et al. (2003). Plant sterol-enriched spread enhances the cholesterol-lowering potential of a fat-reduced diet. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(1):170-176.

Clifton P.M., Noakes M., et al. (2004). High dietary intake of phytosterol esters decreases carotenoids and increases plasma plant sterol levels with no additional cholesterol lowering. *Journal of Lipid Research*, 45: 1493-1499.

Colruyt (2008). Prijzen (functionele) voeding. Gevonden op 18 april 2008 op het internet: <http://www.collectandgo.be/collectandgo/index.jsp?taal=N>

Commonwealth of Australia. (2007). Food standards Australia New Zealand. Gevonden op 2 mei 2008 op het internet: http://www.foodstandards.gov.au/_srcfiles/Australian%20mandatory%20folic%20acid%20standard.pdf

Conca P., Franceschini G. (2008). Synthetic HDL as a new treatment for atherosclerosis regression: Has the time come? *Nutrition Metabolic Cardiovascular Disease*. (Preprint)

Corporate Europe. (1998). The lobbying battle over the EU software patents directive. Gevonden op 18 april 2008 op het internet. <http://www.corporateeurope.org/observer1/patents.html>

- Corporatewatch. (2000). The next generation of Frankenfoods: so called 'functional foods'. Gevonden op 18 maart 2008 op het internet: <http://www.organicconsumers.org/ge/bigarticle.cfm>
- Costa A.I.A., Jongen W.M.F. (2007). New insights into consumer-led food product development. *Trends in food science & technology*, 17(8): 457-465.
- Cranney A., Horsley T., et al. (2007). Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evidence Report Technology Assessment*, 158:1-235.
- Cullen P., Schulte H., et al. (1997). Total Mortality in Middle-Aged Men Is Increased at Low Total and LDL Cholesterol Concentrations in Smokers but Not in Nonsmokers. *Circulation*, 96: 2128-2136.
- Danone. (2007a). Danone 2007: one more good year. Gevonden op 29 maart 2008 op het internet: http://library.corporate-ir.net/library/95/951/95168/items/279717/2007FY_Presentation.pdf
- Danone. (2007b). Groupe Danone 2007 Final Results. Gevonden op 29 maart 2008 op het internet: <http://finance.groupedanone.fr/phoenix.zhtml?c=95168&p=irol-newsArticle&ID=1108139&highlight=>
- Danone. (2008a). Leden van de raad van bestuur van het Danone instituut. Gevonden op 22 april 2008 op het internet: <http://www.danoneinstitute.be/who.html>
- Danone. (2008b). Leerstoel Danone in Gent. Gevonden op 22 april 2008 op het internet: <http://www.danone-institute.be/communication/index.html>
- Dattilo A.M., Kris-Etherton P.M. (1992). Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *American Journal Clinical Nutrition*, 56(2): 320-328.
- Davidson M.H. (2007). Overview of prevention and treatment of atherosclerosis with lipid-altering therapy for pharmacy directors. *American journal of managed care*, 13(10): 260-269.
- De Jong N., Klungel O.H., Verhagen et al. (2007). Functional Foods: the case for the closer evaluation. *BMJ*, 34: 1037-1039.
- DeLuca H.F. (1988). The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB Journal*, 2: 224-236.
- De Vrese M., Stegelmann A., et al. (2001). Probiotics—compensation for lactase insufficiency. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73: 21S-429.
- Diplock A.T., Agget P.J. et al. (1999). Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document (FUF0SE). *British Journal of Nutrition*, 81: 1-27.
- Donnet-Hughes A., Rochat F., et al. (1999). Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: effective dose. *Journal Dairy Science*, 82: 863-869.
- D'Souza A.L., Rajkumar C., et al. (2002). Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *British medical Journal*, 324: 1361.
- Duthie G.G. (1993). Lipid peroxidation. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1993, 47: 759-764.
- Eastridge M.L. (2006). Major advances in applied dairy cattle nutrition. *Journal of Dairy Science*, 89(4): 1311-1323.
- Eberhardt M.S., Ogden C., et al. (2005). Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults With Diagnosed Diabetes—United States, 1988-1994 and 1999-2002 *Journal of American Medical Association*, 293: 546-547.
- Eckel R.H. (2008). Egg consumption in relation to cardiovascular disease and mortality: the story gets more complex. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87(4): 799-800.
- EFSA. (2007a). Richtlijnen ter indiening van gezondheidsclaims. Gevonden op 12 februari 2008 op het internet: http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178623592471.htm
- EFSA. (2007b). Persbericht: EFSA takes forward its work on Nutrition and Health Claims Consultation begins on draft guidance for health claims applications. Gevonden op 12 februari 2008 op het internet: http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620835814.htm

Europese Commissie. (2000). Beschikking van de commissie van 24 juli 2000 houdende verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van smeersels op basis van gele vetten met toegevoegde fytosterol-esters als nieuw voedingsmiddel of nieuw voedsel ingrediënt krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. 2000/500/EG

Europese commissie. (2002). Opinion of the SCF on a report on Post Launch Monitoring of "yellow fat spreads with added phytosterol esters". Gevonden op 10 februari 2008 op het internet: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html

Europese Commissie (2003). The proposed Regulation on health & nutrition claims: Myths & Misunderstandings. MEM0/03/188.

Europese Commissie (2006). Discussion Paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs. Gevonden op 12 november 2007 op het internet: http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/supplements/discus_paper_amount_vitamins.pdf

Europese Commissie. (2007). Opinion on the ethical aspects of nanomedicine. Office for official publications of the European communities: Luxembourg.

Europese Commissie. (2008a). Foods that may be placed on the market in the EU pursuant to Regulation (EC) No. 258/97 Article 4.2 first indent. Gevonden op 22 maart 2008 op het internet: http://ec.europa.eu/food/food/biotechnology/novelfood/authorisations_en.htm

Europese Commissie. (2008b). Precautionary principle. Gevonden op 13 april 2008 op het internet: http://ec.europa.eu/food/food/foodlaw/precautionary/index_en.htm

Europees Parlement. (1997). Verordening (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients.

Europees Parlement. (1998). Directive 98/44/EC of the European parliament and of the council of 6 July 1998 on the legal protection of biotechnological inventions.

Europees Parlement. (2000). Legal protection of biotechnological inventions Frequently Asked Questions on scope and objectives of the EU Directive (98/44). MEMO/00/39

Europees Parlement. (2002). Richtlijn 2002/46/EG van het Europees Parlement en de Raad van 10 juni 2002 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen.

Europees Parlement. (2003). Verordening (EG) Nr. 1831/2003 van het Europese parlement en de raad van 22 september 2003 betreffende toevoegingsmiddelen voor diervoeding

Europees Parlement (2006a). Verordening (EG) Nr. 1924/2006 van het Europees parlement en de raad van 20 december 2006 inzake voedings- en gezondheidsclaims voor levensmiddelen.

Europees Parlement (2006b). Verordening (EG) Nr. 1925/2006 van het Europees parlement en de raad van 20 december 2006 betreffende de toevoeging van vitaminen en mineralen en bepaalde andere stoffen aan levensmiddelen.

Fagot-Campagna A., Hanson R.L., et al. (1997). Serum Cholesterol and Mortality Rates in a Native American Population With Low Cholesterol Concentrations. *Circulation*, 96: 1408-1415.

Farr, D.R. (1997). Functional foods. *Cancer Letters*, 114: p. 59-63.

Ferrières J. (2004). The French paradox: lessons for other countries. *Heart*, 90: 107-111.

Flegal K.M., Graubard B.I.M., et al. (2005). Excess deaths associated with underweight, overweight and obesity. *Journal of American Medical Association*, 293(15): 1861-1867.

Frost & Sullivan. (2006). Strategic Analysis of the European Phytosterols Market. Gevonden op 5 maart 2008 op het internet: <http://www.frost.com/prod/servlet/report-analyst.pag?repid=B911-01-00-00-00&ctxst=FcmCtx1&ctxht=FcmCtx2&ctxhl=FcmCtx3&ctxixpLink=FcmCtx4&ctxixpLabel=FcmCtx5>

Gezondheidsraad. (2000). Voedingsnormen calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine. Den Haag publicatie nr. 2000/12.

Gezondheidsraad. (2003). Voedingsnormen vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12. Den Haag publicatie nr. 2003/04.

- Gezondheidsraad. (2006). Richtlijnen goede voeding: achtergronddocument. Den Haag: publicatie nr. A06/08.
- Getz L., Sigurdsson J.A., et al. (2005). Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *British Medical Journal*, 331: 551-554.
- Gibson G.R., Roberfroid M.B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concepts of prebiotics. *Journal of nutrition*, 125: 1401-1412.
- Gotto A.M., Lenfant C., et al. (1998). Strategies of prevention of coronary heart disease, cardiac failure and stroke. Kluwer Academic Publishers. Nederland: Dordrecht.
- Grover S.A., Dorais M., et al. (1998). Lipid screening to prevent coronary artery disease: a quantitative evaluation of evolving guidelines. *Canadian Medical Association Journal*, 163(10): 1263-1269.
- Grundy S.M., Cleeman J.I., et al. (2004). Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation*, 110: 227-239.
- Guyton J.R. (1998). Effect of niacin on atherosclerotic cardiovascular disease. *American Journal of Cardiology*. 82(12): 18-23.
- Gyselaers V. (2006). De impact van gezondheidsbeweringen op het consumentengedrag ten aanzien van functionele voeding. Universiteit Gent. België: Gent.
- Gylling H., Miettinen T.A. (1994). Serum cholesterol and cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolaemic NIDDM patients before and during sitostanol ester-margarine treatment. *Diabetologia*, 37(8):773-780.
- Hague W., Forder P., et al. (1999). The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New England Journal of Medicine*, 339: 1349-1357.
- Hatakka K., Savilahti E., et al. (2001). Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial *British Medical Journal*, 322: 1327.
- Hardman A.E. (1999). Physical activity, obesity and blood lipids *International Journal of Obesity*, 23(3): 64-71.
- Harris T., Feldman J.J., et al. (1992). The low cholesterol-mortality association in a national cohort. *Journal of Clinical Epidemiology*, 45(6): 595-601.
- Hasler C.M., Moag-Stahlberg A., et al. (2001). How to evaluate the safety, efficacy and quality of functional foods and their ingredients. *Journal of American Diet Association*, 101(7): 733-736.
- Hayward R.A., Hofer T.P., et al. (2006). Narrative Review: Lack of Evidence for Recommended Low-Density Lipoprotein Treatment Targets: A Solvable Problem. *Ann Intern Med*, 145:520-530.
- Hendriks H.F., Ntanos F., et al. (2001). One-year follow-up study on the use of a low fat spread enriched with plant sterolesters. *Annual Nutrition Metabolism*, 45(1): 100.
- Hendriksen J. (2001). Gezond en duurzaam? Milieubelasting van functionele voeding. Gevonden op 12 februari 2008 op het internet: <http://www.research.nl/index.cfm/27,2358,121,91,html>
- Hertrampf E., Cortés F., et al. (2003). *Journal of nutrition*, 133: 3166-3169.
- Hirahara T. (2004). Key factors for the success of functional foods. *BioFactors*, 22(1-4): 289-293. <http://www.galenicom.com/ca/medline/article/15630298>
- Howard B.V., Roman M.J., et al. (2008). Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *Journal of American Medical Association*. 299(14):1678-1689.
- Hulshof K.F.A.M., Ocké M.C., et al. (2004). Resultaten van de Voedselconsumptiepeiling 2003. RIVM rapport. Bilthoven: Nederland.

- Huskinson E., Maggini S., et al. (2007). The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. *Journal of International Medical Research*, 35: 277-289.
- Ikeda I., Sugano M. (1998). Inhibition of cholesterol absorption by plant sterols for mass intervention. *Current Opinion on Lipidology*, 9: 527-531.
- Isolauri E., Salminen S., et al. (2004). Probiotics. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 18(2), 299-313.
- Jones P., Kafonek S., et al. 1998. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the Curves study). *American Journal of Cardiology*, 82(1): 128.
- Jones G., Strugnell S., et al. (1998). Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiology Reviews*, 78: 1193-1231.
- Kalliomaki M., Salminen S., et al. (2001). Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 7: 357(9262): 1076-1079.
- Kamp J. (2002). Nieuwe Europese richtlijn bedreigt de vrijheid van de consument om voor zijn eigen gezondheid te zorgen. Gevonden op 13 maart 2008 op het internet: <http://www.ode.nl/article.php?aID=1674>
- Kaiser M., Forsberg E.-M. (2001). Assessing fisheries – using an ethical matrix in a participatory process. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, 14: 192-200.
- Kanazawa H., Nagino M., et al. (2005). Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbecks Archives of Surgery*, 390: 104-113.
- Kant I. (1785). *Fundamental Principles of the metaphysic of morals*. Gevonden op 7 mei 2008 op het internet: <http://philosophy.eserver.org/kant/metaphys-of-morals.txt>
- Katan M.B., Grundy S.M., et al. (2003). Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clinical Proceedings*, 78(8): 965-978.
- Kendrick M. (2008). *De cholesterolhype*. Veen Magazines. Diemen, Nederland.
- Klingberg S., Andersson H., et al. (2007). Food sources of plant sterols in the EPIC Norfolk population. *European Journal of Clinical Nutrition*, n.p.: 1-9.
- Kochhar S., Jacobs S.M., et al. (2006). Probing gender-specific metabolism differences in humans by nuclear magnetic resonance-based metabolomics. *Analytical Biochemistry*, 352(2): 274-281.
- Korthals M. (2002). The struggle over functional foods: justice and the social meaning of functional foods. *Journal of agricultural and environmental ethics*, 15: 315-324.
- Kozłowska-Wojciechowska M., Jastrzebska M., et al. (2003) The impact of margarine enriched with sterols on the blood lipids, platelet function and the fibrinogen level in young men. *Metabolism*, 52: 1373-1378.
- Kratz M. (2005). Dietary cholesterol, atherosclerosis and coronary heart disease. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 170: 195-213.
- Kreijl C.F., Knaap A.G.A.C., et al. (2004). *Ons Eten Gemeten: Gezonde Voeding en Veilig Voedsel in Nederland*. Bilthoven, Nederland.
- Kraak H. (2005). Het Nederlandse Beleid van voedselverrijking soepeler: arrest Europese Hof van Justitie. *Voeding nu*, 3: 12-14.
- Kraak H. (2007). Visconsumptie in Nederland neemt toe. *Voeding nu*, 11: 7.
- Kunitomo M. (2007). Oxidative stress and atherosclerosis. *Yakugaku Zasshi*, 127(12): 1997-2014.
- Liao J.K., Laufs U. (2005). Pleiotropic effects of statins. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45: 89-118.
- Madsen C. (2007). Functional foods in Europe: international developments in science and health claims. *Annual nutrition metabolism*, 51: 298-299.

- Marchand J., Vandenplas Y. (2000). Micro-organisms administered in the benefit of the host: myths and facts. *European journal of gastroenterological hepatology*, 12(10): 1077-1088.
- Market Intelligence. (2007). Vitamins and mineral supplements: UK: may 2007. Gevonden op het internet op 7 april 2008 op het internet: http://www.foodandbeveragereports.com/cgi-bin/product_list.cgi?category=FD15
- Mayne S.T., Handelman G.J., et al. (1996). Beta-carotene and lung cancer promotion in heavy smokers - a plausible relationship? *Journal of the National Cancer Institute*, 88(21), 1513-1515.
- McBee J.K., Kuksa V., et al. (2000). Isomerization of all-trans-Retinol to cis-Retinols in Bovine Retinal Pigment Epithelial Cells: Dependence on the Specificity of Retinoid-Binding Proteins. *Biochemistry*; 39(37): 11370-11380.
- Meance S., Cayuela C., et al. (2003). Recent advances in the use of functional foods: effects of the commercial fermented milk with *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 and yoghurt strains on gut transit time in the elderly. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 15: 15-22.
- Meance S., Cayuela C., et al. (2001). A Fermented Milk with a *Bifidobacterium* Probiotic Strain DN-173 010 Shortened Oro-Fecal Gut Transit Time in Elderly Microbial Ecology. *Health and Disease*, 13: 217-222.
- Mepham B. (1996). A framework for a ethical analysis. *Journal of agricultural and environmental ethics*, 12(2): 165-176.
- Mepham B. (2000). The role of food ethics in food policy. *Proceedings of the nutrition society*, 59: 609-618.
- Mensink R.P., Ebbing S., et al. (2002). Effects of plant stanol esters supplied in low-fat yoghurt on serum lipids and lipoproteins, non-cholesterol sterols and fat soluble antioxidant concentrations. *Atherosclerosis*, 160(1): 205-213.
- Menrad K. 2003. Market and marketing of functional food in Europe. *Journal of food engineering*, 56(2-3): 181-188.
- Menrad M., Hüsing B., et al. (2000). *Functional Food*. Schweizerischer Wissenschafts und Technologierat. Bern.
- Mercer C. (2005). Butter revival batters margarine sales in UK. Gevonden op 15 april 2008 op het internet: <http://www.marketresearchworld.net/index.php?option=content&task=view&id=346&Itemid=>
- Miettinen T.A., Puska P., et al. (1995). Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *New England Journal of Medicine*, 333(20): 1308-1312.
- Miller E.R., Pastor-Barriuso R., et al. (2005). Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annual International Medicine*, 142: 37-46.
- Mills J.S. (1859). On liberty. Gevonden op 18 maart 2008 op het internet: http://etext.library.adelaide.edu.au/m/mill/john_stuart/m645o/chapter1.html
- Mintel. (2006). Butter, Margarine and Table Spreads – US. Gevonden op 15 april 2008 op het internet: <http://www.marketresearch.com/map/prod/1422050.html>
- Mokdad A.H., Ford E.S., et al. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *Journal of American Medical Association*, 289: 76-79.
- Nagao F., Nakayama M., et al. (2000). Effects of a fermented milk drink containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on the immune system in healthy human subjects. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 6:, 2706-2708.
- Nakamura H., Arakawa K., et al. (2006). Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, 368(9542):1155-1163.
- Nature Publishing Group. (s.d.). Guide to publication policies of the nature journals. Gevonden op het internet op 19 februari 2008: <http://www.nature.com/authors/gta.pdf>
- Nestel P., Cehun M., et al. (2001). Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters and non-esterified stanols in margarine, butter and low-fat foods. *European Journal of Nutrition*, 55(12), 1084-1090.
- Noakes M., Clifton P., et al. (2002). An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or

stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *American Journal of Clinical Nutrition*, 75(1): 79-86.

Noorse Voedselveiligheid Autoriteit. (2006). Comments from the Norwegian Food Safety Authority on the "Discussion Paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs". Gevonden op 11 april 2008 op het internet: http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/supplements/documents/norway_en.pdf

Nurmi T, Salminen E, et al. (1991). Infections and other illnesses of children in day-care centers in Helsinki. II: the economic losses. *Infection*. 19:331-335.

Onafhankelijk Ziekenfonds Partena (2007). Ziekenfondsen die op gezonde levensstijl mikken, winnen leden. Gevonden op 30 oktober 2007 op het internet: <http://www.mloz.be/jsp/internal.jsp?id=272&idDoc=3890&language=NL&origin=Mloz>

Ostlund R.E. Jr, McGill J.B., et al. (2002). Gastrointestinal absorption and plasma kinetics of soy Delta(5)-phytosterols and phytosterols in humans. *American Journal of Physiology and Endocrinology Metabolics*. 282(4): 911-916.

Ouwehand A.C., Isolauri E., et al. (2001). Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 108: 144-145.

Paravicini T.M., Touyz R.M. (2008). NADPH Oxidases, Reactive Oxygen Species, and Hypertension: Clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care*, 31(2): 170-180.

Patel D.M., Thompson P.D. (2006). Phytosterols and vascular disease. *Atherosclerosis*, 186: 12-19.

Pedersen T.R., Kjekshus J., et al. (1994). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344: 1383-1389.

Pereg D., Kimhi O., et al. (2005). The effects of a fermented yogurt on the prevention of diarrhea in a healthy adult population. *American Journal Infection Control*, 33(9): 786-790.

Peterson S., Rayner M., et al. (2002). Coronary heart disease statistics, heart failure supplement - 2002 edition.

Plat J., Kerckhoffs D.A., et al. (2000). Therapeutic potential of plant sterols and stanols. *Current Opinion Lipidology*, 11: 571-576.

Plat J., Dullens S., et al. (2007). Policosanol als cholesterolverlagende voedingscomponent: waarheid of illusie? *Voeding nu*, 11: 14-16.

Podmore I.D., Griffiths H.R., et al. (1998). Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature*, 392(6676): 559.

Pollan M. (2007). Unhappy meals. *The New York Times*. Gevonden op 11 maart 2008 op het internet: <http://www.nytimes.com/2007/01/28/magazine/28nutritionism.t.html>

Quality of life research unit of the university of Toronto. (s.d.). The quality of life model. Gevonden op 6 april 2008 op het internet: <http://www.utoronto.ca/qol/concepts.htm>

Rautalahti M., Albanes D., et al. (1997). Beta-carotene did not work: aftermath of the ATBC study. *Cancer Letters*, 114(1-2): 235-236.

Ravnskov U. (2002). A hypothesis out-of-date: The diet-heart idea. *Journal of Clinical Epidemiology*, 55 : 1057-1063.

Ravnskov U., Rosch P.J., et al. (2006). Should we lower cholesterol as much as possible? *British Medical Journal*, 332: 1330-1332.

Rawls J. (1972). *A Theory of Justice*. Oxford University Press. Oxford.

Research and markets. (2008). Functional Foods Market Assessment. Gevonden op 7 april 2008 op het internet: <http://www.researchandmarkets.com/reports/c83055>

Saavedra J.M., Bauman N.A., et al. (1994). Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*, 344(8929):

1046- 1049.

Sacks F.M., Pfeffer M.A., et al. (1996). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New England Journal of Medicine*, 335: 1001–1009.

Salminen M.K., Tynkkynen S., et al. (2002). *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clinical Infectious Disease*, 35: 1150-1160.

Sawai A., Ohshige K., et al. Influence of mental stress on the plasma homocysteine level and blood pressure change in young men. *Clinical Experimental Hypertension*, 30(3):233-241.

SCAC (Swiss study group for complementary and alternative methods in cancer). (2003). Dr. Mattias Rath's cellular health. Gevonden op 14 maart 2008 op het internet: http://www.swisscancer.ch/dt_fr/content/orange/pdf/skak/04_rath_e.pdf

Schatzkin A., Taylor P.R., et al. (1987). Serum cholesterol and cancer in the Nhanes I epidemiologic followup study. *The Lancet*, 330(8554): 298-301.

Schröder D., Palmer C. (2003). Technology assessment and the 'ethical matrix'. *Poiesis Praxis* 1, 295-307.

Schröder D. (2007). Public Health, Ethics, and Functional Foods. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, 20: 247-259.

Schwartz R.L. (1993). Life style, health status and distributive justice. *Health matrix: journal of law medicine*, 3(1): 195-220.

Scientific Committee on Food. (2000). Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of folate. SCF/CS/NUT/UPPLEV/18

Scientific Committee on Food. (2002). General view of the Scientific Committee on Food on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects on β -carotene. SCF/CS/NF/DOS/20

Scientific Committee on Food. (2003). Opinion of the Scientific Committee on Food on an application from MultiBene for approval of plant-sterol enriched foods. SCF/CS/NF/DOS/24

Scott G. (1997) Antioxidants in science, technology, medicine and nutrition. Albion Publishing. Chichester.

Senok A.C., Ismaeel A.Y., et al. (2005). Probiotics: facts and myths. *Clinical Microbiological Infections*, 11: 958–966.

Sibbel A. (2008) Dietary fibre in human nutrition: the problem of providing nutrition advice. *British Food Journal* 110(2): 236-248. (goed artikel met refs voor dieetvezel!)

Shankar A.H., Prasad A.S. (1998). Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68:447–463.

Shepherd J, Cobbe SM, et al. (1995). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *New England Journal of Medicine*, 333: 1301–1307.

Shepherd J., Blauw G.J., et al. (2002). Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.

Slentz C.A., Houmard J.A., et al. (2007). Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *Journal of Applied Physiology*, 103: 432–442.

Smith L.L. (1991). Another cholesterol hypothesis: cholesterol as antioxidants. *Free radical biology and medicine*: 11(1): 47-61.

Spanhaak S., Havenaar R., et al. (1998). The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *European Journal of Clinical Nutrition*, 52(12): 899-907.

Snydman D.R. (2008). The safety of probiotics. *Clinical Infection Diseases*, 46(2):104-111.

- Steinberg D. (2004). Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. *Journal of Lipid Research*, 45: 1583-1593.
- Steinberg D. (2006). Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: The discovery of the statins and the end of the controversy. *Journal of Lipid Research*, 47: 1339-1351.
- Stephens N.G., Parsons A., et al. (1996). Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge heart antioxidant study (CHAOS). *The Lancet*, 347(9004): 781-786.
- Steptoe A., Brydon L. (2005). Associations Between Acute Lipid Stress Responses and Fasting Lipid Levels 3 Years Later. *Health psychology*, 24(6): 601-607.
- Stiles M. (2002). Safety aspects of enterococci from the food point of view. Enterococci in Foods Functional and Safety Aspect. Gevonden op 21 april 2008 op het internet: http://www.bfr.bund.de/cm/235/enterococci_may_02_abstracts00.pdf
- Stumphius J. 1971. Epidemiology of mesothelioma on Walcheren Island. *Britisch Journal Independence Medicine*, 28(1): 59-66.
- Szajewska H., Mrukowicz J.Z. (2001) Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Journal Pediatrics Gastroenterol Nutrition*. 33, 17-25.
- Tall A.R., Yvan-Charvet L., et al. (2007). The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? *Arteriosclerosis Thrombocyte Vascular Biology*, 27:257-260.
- Test Aankoop. (2006). De slechte voedingsgewoontes van de Belgen. Gevonden op 6 april 2008 op het internet: <http://www.test-aankoop.be/map/src/404323.htm>
- Teuber M., Meile L., et al. (1999). Acquired antibiotic resistance in lactic acid bacteria from food. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 76(1-4): 115-37.
- Thibault H., Aubert-Jacquin C., et al. (2004). Effects of Long-term Consumption of a Fermented Infant Formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on Acute Diarrhea in Healthy Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 39: 147-152.
- Theuwissen E., De Jong A., et al. (2005). Plantensterolen en voedingsvezels: trendsetters in functional foods. *Nederlands Tijdschrift Klinische Klinische Labgeneeskunde*, 30 : 234-237.
- Tikhonoff V., Casiglia E., et al. (2005). Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality in Older People. *Journal of American Geriatric Society*, 53: 2159-2164
- Tolstrup J., Gronbaek M. (2007). Alcohol and atherosclerosis: recent insights. *Current Atherosclerosis Report*, 9(2): 116-124.
- Tros. (2007). Cholesterolverlagers: geen paniek, wel debat gewenst. Gevonden op 24 april 2008 op het internet: <http://www.trosradar.nl/index.php?id=uitzending&itemUid=1038>
- Tuohy K.M., Pinart-Gilberga M., et al. Survivability of a probiotic *Lactobacillus casei* in the gastrointestinal tract of healthy human volunteers and its impact on the faecal microflora. *Journal of Applied Microbiology*, 102(4): 1026-1032.
- Turchet P., Laurenzano M., et al. (2003). Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomised, controlled pilot study. *The Journal of Nutrition, Health & Ageing*, 7(2): 75-77.
- Tran E., Demmig-Adams B. (2007). Vitamins and minerals: powerful medicine or potent toxins? *Nutrition & Food Science*, 37(1): 50 - 60.
- U.S. National library of medicine, National institutes of health. (2008). White blood cell count. Gevonden op 19 april 2008 het internet: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003643.htm>
- von Wright A. (2005). Regulating the Safety of Probiotics – The European Approach. *Current Pharmaceutical Design*, 11: 17-23

- Vale S. (2005). Psychosocial stress and cardiovascular diseases. *Postgraduate Medical Journal*, 81: 429-435.
- Valkhoff H. (2006). Het wereldwijde asbestdrama. *Milieudefensie magazine*. Nederland.
- Van Belkum A., Nieuwenhuis E.E. (2007). Life in commercial probiotics. *Immunology Medical Microbiology*, 50: 281-283.
- Van den Cruyce E., Steyaert S. (2006). Functionele Voeding Stand van Zaken. Vlaams Instituut voor Wetenschappelijk en Technologisch Aspectenonderzoek, Dossier n°3.
- Van Niel C.W., Feudtner C., et al. (2002). Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 109 : 678-684.
- Vanhanen H.T., Blomqvist S., et al. (1993). Serum cholesterol, cholesterol precursors, and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apoE phenotypes during dietary sitostanol ester treatment. *Journal of Lipid Research*, 34: 1535-1544.
- Vaughan E.E., Heilig H.G.H.J., et al. (1999). Molecular approaches to study probiotic bacteria *Trends in Food Science and Technology*, 10(12): 400-405.
- Verbeke W., Viaene J. (2001). Consumer Attitudes Towards Functional Foods: Exploring Knowledge, Perception and Acceptance. *EURSAFE Preprints*, 401-404.
- Verbeke W. (2005). Consumer acceptance of functional foods: socio-demographic, cognitive and attitudinal determinants. *Food Quality and Preference*, 16: 45-57.
- Verbeke W. (2006). Functional foods: Consumer willingness to compromise on taste or health? *Food Quality and Preference*, 17: 126-131.
- Vlaamse Liga voor Fibromyalgie patiënten. (2007). Gevonden op 6 april 2008 op het internet: http://www.fibromyalgie.be/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=98
- Visiongain. (2005). Statins and the AntiCholesterol Market 2004-2009. Gevonden op 7 april 2008 op het internet: <http://www.marketresearch.com/product/display.asp?productid=1077873&g=1>
- Vonk R.J., Kampman E., et al. (2006). Assessment report Yakult®. Gevonden op 20 april op het internet: http://www.yakult.nl/site_files/uploads/beoordelingsrapportyakult.pdf
- VWS. (2007). Antwoorden op kamervragen van Ouwehand over mogelijke risico's van statines. Gevonden op 24 april 2008 op het internet: <http://www.minvws.nl/kamerstukken/gmt/2008/antwoorden-op-kamervragen-van-ouwehand-over-mogelijke-risicos-van-statines.asp>
- VWS. (2008). Ingediende artikel 13 claims in Nederland ter goedkeuring volgens verordening nr. 1924/2006. Gevonden op 12 februari 2008 op het internet: <http://www.row.minvws.nl/content.aspx?cid=176>
- Waijers P.M.C.M., Feskens E.J.M., (2004). Vitamine A voorziening van de Nederlandse bevolking. RIVM rapport 350010002/2004
- Waijers P.M.C.M, Slob W., et al. (2004). Methode voor schatting van de prevalentie van inadequate innemingen van micronutriënten. Toepassing: foliumzuur. RIVM rapport 350010001/2004
- Walstra P., Van Boekel M. (2006). Voedsel en voeding, zin en onzin. Wageningen Academic Publishers. Nederland: Wageningen.
- Walsh J.M., Pignone M. (2004). Drug treatment of hyperlipidemia in women. *Journal of American Medical Association*, 291: 2243-2252.
- Watson K.E., Ansell B., et al. (2006). Is aggressive or moderate lipid lowering more effective in slowing vascular calcification in postmenopausal women. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 3: 20-21.
- Weinberg S.L. (2004). The diet-heart hypothesis: a critique. *Journal of American College Cardiology*, 43:731-733.
- Weiss W.P. (1998). Requirements of Fat-soluble Vitamins for Dairy Cows: A Review. *Journal of Dairy Science* 81: 2493-2501.

Wereld kanker onderzoek fonds, Amerikaans instituut voor kanker onderzoek. (2007). Voeding, voedingspatroon, lichaamsbeweging en preventie van kanker: een wereldwijd perspectief. Gevonden op 27 maart 2008 op het internet: http://www.dietandcancerreport.org/downloads/Second_Expert_Report.pdf?JServSessionIdr005=90j16z4iy2.app44a

Weststrate J.A., Meijer G.W. (1998). Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*. 52(5): 334-43.

WHO. (2004c). Concepts, definitions and approaches used to define nutritional needs and recommendations. Gevonden op het internet op 12 maart 2008: http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123_chap1.pdf

WHO. (2004d). Vitamin A. Gevonden op het internet op 12 maart 2008: http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123_chap2.pdf

WHO. (2004e). Vitamin D. Gevonden op het internet op 12 maart 2008: http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123_chap3.pdf

WHO. (2004g). Vitamine E. Gevonden op het internet op 12 maart 2008: http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123_chap5.pdf

WHO. (2004h). Vitamine K. Gevonden op het internet op 15 maart 2008: http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123_chap6.pdf

WHO. (2004i). Vitamine B12. Gevonden op het internet op 16 maart 2008: http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123_chap14.pdf

Wilund K.R., Yu L., et al. (2004). No association of plant sterols an atherosclerosis in mice. *Thrombocyte Vascular Biology*, 24:2326-2332.

Wood L. (2008). Functional Foods Market Assessment. Gevonden op 15 april 2008 op het internet: <http://www.researchandmarkets.com/reports/c83055>

Wooltorton E. (2003). Too much of a good thing? Toxic effects of vitamin and mineral Supplements. *Canadian Medical Association Journal*, 169(1): 47-48.

Yakult. (2008). Onze geschiedenis. Gevonden op 16 april 2008 op het internet: <http://www.yakult.be/html/nl/onsbedrijf/onsbedrijf7.html>

Yu L., Hammer R.E., et al. (2002). Disruption of Abcg5 and Abcg8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99: 16237-16242.

Yuki N, Watanabe K, et al. Survival of a probiotic, *Lactobacillus casei* strain Shirota, in the gastrointestinal tract: selective isolation from faeces and identification using monoclonal antibodies. *Int J Food Microbiol* 1999;48:51-7.

Yusuf S., Dagenais G., et al. (2000). Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*, 342(3): 154-160.

BIJLAGE A: SAMENVATTING VERORDENING NR. 1924/2006

Voedingsclaims

Voedingsclaims, zoals 'bron van calcium', 'verlaagd vetgehalte', 'rijk aan vezels', worden door de Europese verordening omschreven als:

"Een claim die stelt, de indruk wekt of impliceert dat een levensmiddel bepaalde heilzame voedingseigenschappen heeft die toe te schrijven zijn aan:

- De energetische waarde die het levert, in verlaagde of verhoogde mate levert, of helemaal niet levert en/of;*
- De nutriënten of andere stoffen die het bevat, in verlaagde of verhoogde hoeveelheid bevat, of niet bevat. "*

In tabel A.1 zijn de toegestane voedingsclaims samengevat met de bijhorende voorwaarden. Er zijn gehalteclaims en vergelijkende claims. De gehalteclaims, doen logischerwijs uitspraken over het gehalte van een nutriënt in het levensmiddel zoals 'arm aan vet', 'hoog vezelgehalte' of 'bron van calcium'. Vergelijkende claims gaan twee of meer producten uit een zelfde productcategorie onderling. Voorbeelden zijn 'gereduceerd vetgehalte', 'verhoogd', 'meer dan' en 'minder'.

Tabel A.1 Overzicht van de toegestane voedingsclaims.

Voedingsclaim	Voorwaarde (steeds per 100g of ml voor resp. vaste stof of vloeistof, tenzij specifiek vermeld)
Lage energetische waarde	Maximum in vloeistof: 20 kcal, vaste stof: 40 kcal en tafelzoetstof: 4 kcal per portie met zoetkracht van 6g sucrose
Verlaagde energetische waarde	Minstens 30% lager
Bevat geen energie	Maximum in vloeistof: 4 kcal en tafelzoetstof: 0,4 kcal per portie met zoetkracht van 6g sucrose
Vetarm	Maximum vloeistof: 0,75g, vaste stof: 1,5g en melk: 1,8g
Vetvrij	Maximum vloeistof en vaste stof: 0,5g
Arm aan verzadigde vetten (en transvetzuren)	Maximum in vloeistof: 0,75g, vaste stof: 1,5g en maximum 10% van de volledige energetische waarde
Vrij van verzadigde vetten (en transvetzuren)	Maximum in vloeistof en vaste stof: 0,1g
Suikerarm	Maximum in vaste stof: 5g en vloeistof: 2,5g
Suikervrij	Maximum in vaste stof en vloeistof: 0,5g
Zonder toegevoegde suikers	Bevat geen toegevoegde mono- of disacchariden en als van toepassing: "Dit product bevat van nature aanwezige suikers"
Natriumarm/zoutarm	Maximum 0,12g Na of overeenkomstige waarde voor zout
Zeer laag natriumgehalte/zoutgehalte	Maximum 0,04g Na of overeenkomstige waarde voor zout
Natriumvrij/zoutloos	Maximum 0,005g Na of overeenkomstige waarde voor zout
Bron van vezels	Minimum in vaste stof: 3g of 1,5g/100kcal
Vezelrijk	Minimum in vaste stof: 6g of 3g/100kcal
Bron van eiwitten	Minimum 12% van de energetische waarde
Eiwitrijk	Minimum 20% van de energetische waarde
Bron van (naam mineraal/vitamine)	Namens richtlijn 90/469/EEG of verordening (EG) nr. 1925/2006
Rijk aan (naam mineraal/vitamine)	Minimum tweemaal de hoeveelheid onder "bron van (naam mineraal/vitamine)"
Bevat (naam nutriënt of andere stof)	Voldoen aan artikel 5
Verhoogd gehalte aan (naam nutriënt)	Minimum 30% hoger dan gelijkaardig product
Verlaagd gehalte aan (naam nutriënt)	Minimum aan zout: 25%, natrium: 10% en 30% andere stof
Light of lite	Zie verlaagd "gehalte aan"
Van nature/natuurlijk	Levensmiddel voldoet van nature aan toegestane voedingsclaims

Gezondheidsclaims

De Europese verordening gebruikt de volgende definitie:

"een gezondheidsclaim is een claim die stelt, de indruk wekt of impliceert dat er een verband bestaat tussen een levensmiddelen categorie, een levensmiddel of een bestanddeel daarvan en de gezondheid."

In de wetgeving worden twee type claims onderscheiden. Een eerste type zijn deze gebaseerd op algemeen aanvaard wetenschappelijk bewijs, ondergeschikt aan artikel 13 van de Verordening, en deze gebaseerd op nieuw wetenschappelijk bewijs, ondergeschikt aan artikel 13.5. Voor deze claims wordt een positieve lijst opgesteld met de claims, die toegestaan zijn. Alle EU-lidstaten hadden tot eind 2007 de mogelijkheid om een lijst van algemene claims ter goedkeuring in te dienen bij de Europese commissie. Eens goedgekeurd en indien voldaan aan de wettelijke randvoorwaarden, kunnen de bedrijven deze gebruiken zonder dat verdere goedkeuring vereist is. Voor artikel 13.5 claims geldt een specifieke aanvraagprocedure.

Het tweede type, beschreven in artikel 14, bestaat uit claims die een significante ziekterisicoreductie aangeven of over de ontwikkeling en gezondheid van kinderen. Dit laatste type is aan strengere criteria onderworpen. Het dient voor elk levensmiddelcategorie afzonderlijk ingestuurd te worden en dit door de bedrijven zelf.

De Europese commissie zal gezondheidsclaims goedkeuren, op basis van de wetenschappelijke adviezen van het EFSA – *European Food Safety Agency*. Binnen EFSA zal het NDA-panel – *Nutrition, Dietetic Products and Allergies* - zich met deze adviezen bezig houden. In juli 2007 heeft NDA reeds de richtlijnen gepubliceerd, als hulpmiddel voor de industrie, ter autorisatie van een gezondheidsclaim. (EFSA, 2007a; EFSA, 2007b).

De wetgeving stelt verschillende voorwaarden tot additionele informatie in reclame en etikettering:

- Benodigde hoeveelheid voor beloofd effect;
- Risicogroepen die het product moeten vermijden;
- Wijzen op het belang van een gevarieerde evenwichtige voeding;
- Waarschuwen voor overmatig gebruik, indien nodig.

Verboden claims

Misleidende claims is wat deze regelgeving zou moeten tegengaan, die duidelijke grenzen afbakent. Indien ze kunnen leiden tot twijfels vanuit voedingsoogpunt of overdreven consumptie van het levensmiddel stimuleren, zijn ze niet toegelaten.

Men mag nooit stellen dat een evenwichtige voeding niet kan voldoen aan de nutritionele behoeften van de gewone gebruiker of het niet nuttigen van functionele voeding schade kan berokkenen. Claims die angst in kunnen boezemen zijn uit den boze. Ook op alcoholische dranken staan strenge criteria. Er mag niet gewezen worden op de mate van gewichtsverlies of aanbevelingen van artsen en aanverwanten.

Claims met een medicinale context worden eveneens verboden. Het verschil met de ziektereducerende claims is dat het gaat om te stellen of de indruk te wekken, dat een welbepaald levensmiddel of supplement de eigenschap heeft om een menselijke ziekte, van fysieke of geestelijke oorsprong, te genezen, te behandelen of te voorkomen.

Voedingsprofielen

Er worden welbepaalde voedingsprofielen opgesteld, waaraan deze claims gekoppeld mogen worden. Deze dienen claims te voorkomen, die de nutritionele status zouden verhullen en de bevolking kan misleiden. De welbepaalde criteria hieromtrent zullen in 2008 door de Europese Commissie bepaald worden, op basis van het advies van het EFSA.

Voedingsclaims mogen op één van de criteria van de voedingsprofielen afwijken, maar men zal dit moeten vermelden op de verpakking. Als men stelt dat een levensmiddel suikervrij is, maar het wel veel zout of vet bevat, dan zal dit duidelijk op de etikettering aangebracht dienen te worden. Indien het dan een welbepaald gehalte overschrijdt, zal men de claim suikervrij zelfs niet mogen gebruiken.

Er zal over verschillende punten gediscussieerd worden door de Europese Commissie:

- Een voedingsprofiel voor alle levensmiddelen of een voedingsprofiel per productcategorie? Of enkel vastgestelde afwijkingen voor bepaalde producten;
- Welke nutriënten dienen meegenomen te worden? Enkel de ongewenste nutriënten of eveneens de gewenste? In welke hoeveelheden moeten ze minstens of maximaal aanwezig zijn? Vetten, verzadigde vetten, transvetzuren, zout/natrium, suikers, alsook de gewenste onverzadigde, andere beschikbare koolhydraten buiten suiker, vitaminen, mineralen, eiwitten en voedingsvezels worden allemaal in beschouwing genomen vanuit de wetenschappelijke beschikbare kennis om bepaalde claims, voor bepaalde samenstellingen onmogelijk te maken;
- Bijdrage van het levensmiddel aan de voeding van de bevolking;
- Keuze van referentiehoeveelheden;

- Systeem van drempelwaarden of totaalscore waarin aan elk nutriënt een bepaalde negatieve of positieve waarde wordt gegeven;
- Manier van toetsen van het profiel aan de praktijk.

Wat gezondheidsclaims betreft, moeten deze voldoen aan alle criteria van het nog op te stellen voedingsprofiel. Ten laatste tegen 19 januari 2009 dient de Commissie de voedingsprofielen te ontwikkelen.

Overgangsperiode

Een overgangsperiode is nodig zodat de bedrijven, die getroffen worden door de nieuwe regeling, de tijd hebben om zich aan te passen zonder sancties. Enkele belangrijke data van toepassing tijdens deze periode:

- Producten, die voor 1 juli 2007 geëtiketteerd zijn, mogen verkocht worden tot 31 juli 2009, zonder dat de claim aangepast hoeft te worden;
- Producten met voedingsclaims, die niet vermeld zijn in de bijlage van de verordening, mogen nog geproduceerd worden tot 19 januari 2010, mits ze legaal waren voor 1 januari 2006;
- Producten met voedingsclaims, die wel vermeld zijn in de bijlage van de verordening, maar niet voldoen aan het nog op te stellen voedingsprofiel, mogen deze nog twee jaar gebruiken nadat het profiel vastgesteld is, zeker niet langer dan 19 januari 2011;
- Gezondheidsclaims zijn toegelaten tot een positieve lijst voor de artikel 13 claims van de Europese commissie is vastgesteld. Dit zal ten laatste tot 31 januari 2010 zijn. Daarna zullen enkel claims in deze lijst toegelaten zijn.

BIJLAGE B: BERICHTGEVING IN DE MEDIA

Cardiologen waarschuwen voor drankjes die cholesterol verlagen

BRUSSEL — Opgelet met cholesterolverlagende drankjes en boters. Het is beter om deze enkel onder medische begeleiding te gebruiken. Dat adviseren Belgische cardiologen en diëtisten. «De middelen moeten worden beschouwd als medicijnen, en die neem je ook niet zomaar in», luidt het advies.

«De werking van cholesterolverlagende producten op korte termijn is wetenschappelijk bewezen», aldus cardioloog Guy De Backer (Universiteit Gent). «Wie van de actieve stoffen twee tot drie gram per dag inneemt, kan zijn cholesterol verlagen met tien tot vijftien procent. Het is echter niet aangetoond of ook langdurig gebruik van cholesterolverlagende producten helemaal veilig is. Er bestaan zelfs Duitse studies die suggereren dat een jarenlang overmatig gebruik slagaderverkalking in de hand zou kunnen werken.»

HYPE

De cholesterolverlagende drankjes en boters van *Becel Pro.Active*, *Benecol* en *Danacol* zijn een echte hype. Meer dan één op de vijf Vlamingen drinkt ze of smeert ze elke dag op zijn brood. Een woordvoerder van Becel zegt dat de veiligheid van *Becel Pro.Active* «wetenschappelijk is aangetoond, ook op lange termijn. Er is geen enkele reden tot paniek», klinkt het. Bij Danone laat men weten dat *Danacol* «enkel dient te worden gebruikt door mensen die een te hoog cholesterolgehalte hebben» en «in het kader van een evenwichtige en gevarieerde voeding».



Figuur B.1 Cholesterol verlagende phytosterolen (Bron: Het Laatste Nieuws, 8/12/07)

24 DODEN BIJ NEDERLANDS WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Bij wetenschappelijk onderzoek naar alvleesklierontsteking zijn in Nederland 24 patiënten gestorven.

Aan het onderzoek, dat tussen 2004 en 2007 werd uitgevoerd, namen in totaal 296 patiënten deel met een ernstige vorm van alvleesklierontsteking (pancreatitis). De helft kreeg zogenaamde probiotica — of goede darmbacteriën — rechtstreeks toegediend via een sonde in het maag-darmkanaal. De andere helft kreeg een nepmiddel. In totaal overleden 24 patiënten in de probioticagroep en 9 in de controlegroep. Volgens een woordvoerder van het Universitair Medisch Centrum in Utrecht, dat het onderzoek coördineerde, had «een aantal van de overledenen waarschijnlijk nog geleefd als ze de probiotica niet toegediend hadden gekregen». De familieleden van de slachtoffers zijn al op de hoogte gebracht. Het ziekenhuis kon niet zeggen of ze in aanmerking komen voor schadevergoeding: «Alle patiënten hebben op voorhand een contract ondertekend.» De woordvoerder voegde eraan toe dat probiotica toch ook in drankjes als Yakult zit, die gewoon in de supermarkt te koop zijn. Yakult liet daarop boos weten «niets met het onderzoek te maken te hebben». Volgens dokter Louis Verbiest, diensthoofd gastro-enterologie van het ZNA Jan Palfijn, is er met probiotica op zich ook helemaal niets mis, noch met het opzet van het onderzoek. «De theorie is dat de goede bacteriën de eigen, slechte darmbacteriën verdringen, waardoor ze niet in het afgestorven pancreasweefsel terechtkomen. De praktijk wijst nu echter anders uit, mogelijk omdat ook de goede bacteriën in het weefsel terechtkomen en infecties veroorzaken, waardoor de sterftetekans, die normaal 20% bedraagt, toeneemt. Voorlopig blijft dan ook de klassieke behandeling met sondevoeding aangewezen.»

België

Jaarlijks worden in ons land zo'n 2 à 3.000 mensen, zowel jong als oud, in het ziekenhuis opgenomen met een ernstige vorm van pancreatitis. De oorzaak is in de meeste gevallen galstenen of alcoholmisbruik. In 1996 vielen in Nederland bij een ander wetenschappelijk experiment ook al eens 17 doden. Volgens ons Geneesmiddelenagentschap is in België nog geen enkele dood vastgesteld die verband hield met een klinische studie van geneesmiddelen. (JR/JF)

Figuur B.2 24 doden bij probiotica experiment (Bron: Het Laatste Nieuws, 24/01/08)

«Activia niet beter dan gewone yoghurt»

Een Amerikaanse vrouw die twee weken vruchteloos Activia gebruikte, sleept Danone voor de rechter wegens misleiding. Trish Wiener merkte namelijk geen verbetering in haar darmtransit. Eerder deze week vielen er bovendien 24 doden bij klinische testen met probiotica, de gekweekte bacteriën die onze darmflora bevorderen. Moeten we ons zorgen maken?

DANONE VOOR RECHTBANK WEGENS MISLEIDING

KARIN SWIERS

Trish Wiener beschuldigt Danone, in de VS bekend als Dannon, van een misleidende advertentie-campagne. Haar advocaat heeft woensdag een lijvig dossier ingediend tegen het bedrijf bij de rechtbank van Los Angeles. Wiener vindt dat Danone de gezondheidsclaims - zoals 'helpt de darmtransit te regelen' - wetenschappelijk niet kan bewijzen. Activia is niet gezonder dan een gewone yoghurt, stelt ze. Daarom mag Danone er ook geen 30 procent hogere prijs voor rekenen. Ze eist dat het bedrijf iedereen die Activia heeft gekocht in de VS, terugbetaalt. Volgens haar advocaat kan dat de zuivelfabrikant zo'n 300 miljoen dollar (205 miljoen euro) kosten.

Slecht onderzoek

«Wij zijn niet ongerust, want we zijn overtuigd dat we de positieve effecten op de gezondheid van onze producten kunnen bewijzen. We zijn dus optimistisch over de goede afloop in de VS», zegt woordvoester Patricia Klein van Danone België. «We kunnen

STUDIES VAN DE FABRIKANTEN ZIJN NIET ERNSTIG. HET IS TIJD VOOR EEN GROTE SCHOONMAAK
Dirk Vanden Berghe

wel twintig studies voorleggen van de afgelopen vijftien jaar.» Professor Dirk Vanden Berghe, microbioloog en expert in voedingssupplementen aan de universiteit Antwerpen, heeft «nog nooit één goed klinisch onderzoek gezien» van de voedingsindustrie. «Het is al tientallen jaren bekend dat probiotica, die alomtegenwoordig zijn in natuurlijke producten, een goede werking hebben op de darmen. Ook gewone, klassieke yoghurt is goed voor de gezondheid. Die is licht verteerbaar en verbetert de spijsvertering. De voedingsindustrie stak er echter bacteriën bij, waarna ze 'klinische studies' organiseerde met een 20-tal personen, die vragen kregen als:

'Bent u opgeblazen?'. Dat is geen ernstige studie. Daarop kan je geen claims baseren. Ondertussen verklaren de mensen in de waan dat ze een kuur starten. Ze worden bijna verplicht het product elke dag in te nemen.»

Hij vindt dat het hoog tijd wordt voor «een grote schoonmaak» in de claims. De wetgeving is al aan het veranderen. Europa vraagt harde bewijzen. «Je ziet nu al dat de voedingsindustrie de claims aan het afzwakken is. Dat zal nog veel verder gaan.»

Geen verband

Eén klinische test met probiotica liep fataal af in Nederland, waar woensdag werd bekendgemaakt dat daarbij 24 patiënten waren overleden. Hebben de producenten al geschrokken consumenten gerustgesteld? «Nee, de Belgen begrijpen wel dat er geen enkele link is met onze producten», zegt Klein van Danone.

«We hebben enkele telefoontjes gekregen van mensen die bezorgd zijn», meldt Bart Degeest, directeur wetenschap bij Yakult België.

«We leggen ze uit dat het medische onderzoek in Nederland gebeurd is met een mengsel van bacteriestammen dat commercieel niet gebruikt wordt. Ze hoeven zich dus geen zorgen te maken. Wij hebben onze

bacteriestam goed getest. Yakult is al sinds 1935 op de markt en wordt dagelijks door 25 miljoen mensen gedronken. Er is nooit een probleem mee geweest en we werden nooit voor de rechter gesleept.»

Actimel, Yakult en Activia zouden niet gezonder zijn dan 'gewone' zuivelproducten. Foto: De Bock



Figuur B.3 Danone voor de rechtbank (Bron: Het Laatste Nieuws, 25/01/08)

Samenvatting van de conclusies

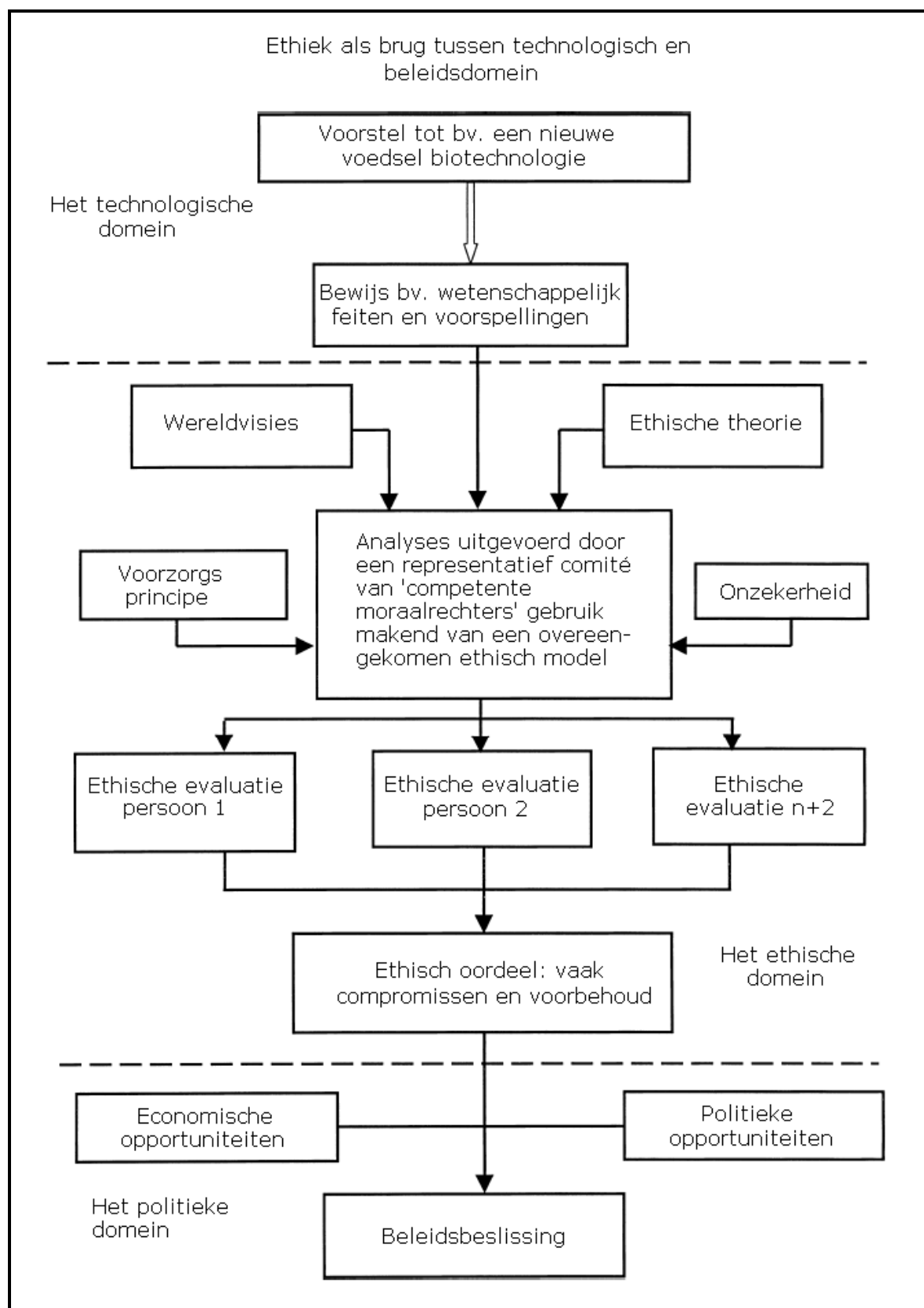
KEY

- Overtuigend verhoogd risico
- Waarschijnlijk verhoogd risico
- Mogelijk verhoogd risico
- Mogelijk verlaagd risico
- Aanmerkelijke overgewicht
- Overgewicht
- Waarschijnlijk overgewicht
- Mogelijk overgewicht
- Aanmerkelijke overgewicht

Het bewijs is gebaseerd op studies die supplementen gebruiken
 *De beoordeling voor lichaamsvermindering geldt voor de darm en niet voor de endeldarm

103

BIJLAGE D: RELATIE ETHISCHE DOMEINEN



Figuur 3.1 Relatie tussen technologische innovatie, ethische analyse en beleidskeuzes
(Bron: Mepham, 2000)