



OPEN ACCESS



Eierconsumptie en risico op hart- en vaatziekten: drie grote prospectieve Amerikaanse cohortstudies, systematische review en bijgewerkte meta-analyse

Jean-Philippe Drouin-Chartier,¹ Siyu Chen,¹ Yanping Li,¹ Amanda L Schwab,¹ Meir J Stampfer,^{1,2,3} Frank M Sacks,^{1,3} Bernard Rosner,^{1,3,4} Walter C Willett,^{1,2,3} Frank B Hu,^{1,2,3} Shilpa N Bhupathiraju^{1,3}

¹ Afdeling Voeding, Harvard TH Chan-school van Volksgezondheid, 677 Huntington Avenue, Boston, MA 02115, VS

² Afdeling Epidemiologie, Harvard TH Chan-school van Volksgezondheid, Boston, MA, VS

³ Channing-afdeling van het netwerk Geneeskunde, Afdeling Geneeskunde, Brigham en Vrouwenziekenhuis, Harvard Medische school, Boston, MA, VS

⁴ Department of Biostatistics, Harvard TH Chan School of Public Health, Boston, MA, VS

Correspondentie met: JP Drouin-Chartier drouinchartier@hsph.harvard.edu Cohortanalyses omvatten 83.349 vrouwen van NHS, 90.214 vrouwen van NHS II en 42.055 mannen van HPFS die bij baseline vrij waren van hart- en vaatziekten, diabetes type 2 en kanker.

Aanvullend materiaal wordt alleen online gepubliceerd. Bezoek het tijdschrift online om het te bekijken.

Citeer dit als: *BMJ* 2020;368:m513 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m513>

Geaccepteerd: 13 januari 2020

Abstract

Doel

Het evalueren van het verband tussen de inname van eieren en het risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen en mannen in de Verenigde Staten, en het uitvoeren van een meta-analyse van prospectieve cohortstudies.

Ontwerp

Prospectieve cohortstudie en een systematische review en meta-analyse van prospectieve cohortstudies.

Instelling

Nurses' Health Study (NHS, 1980-2012), NHS II (1991-2013), Health Professionals' Follow-Up Study (HPFS, 1986-2012).

Deelnemers

Incident cardiovasculaire ziekte, waaronder niet-fatale myocardinfarct, fatale coronaire hartziekte en beroerte.

Belangrijkste uitkomstmaten

Resultaten van deze cohortstudie en bijgewerkte meta-analyse tonen aan dat matige consumptie van eieren (maximaal één ei per dag) niet geassocieerd is met het risico op hart- en vaatziekten in het algemeen.

Resultaten

Gedurende een follow-up van maximaal 32 jaar (>5,54 miljoen persoonsjaren) werden 14806 deelnemers met incidentele cardiovasculaire aandoeningen geïdentificeerd in de drie cohorten. Deelnemers met een hogere inname van eieren hadden een hogere body mass index, werden minder snel

factoren die verband houden met de inname van eieren (hazard ratio voor ten minste één ei per dag *versus* minder dan één ei per maand 0,93, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,82 tot 1,05). In de bijgewerkte meta-analyse van prospectieve cohortstudies (33 risicoschattingen, 1720108 deelnemers, 139195 hart- en vaatziekten) werd een toename van één ei per dag niet geassocieerd met het risico op hart- en vaatziekten (gepoold relatief risico 0,98, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,93 tot 1,03, I² =62,3%). De resultaten waren vergelijkbaar voor coronaire hartziekte (21 risicoschattingen, 1411261 deelnemers, 59713 coronaire hartziektegebeurtenissen; 0,96, 0,91 tot 1,03, I² = 38,2%), en beroerte (22 risicoschattingen, 1059315 deelnemers, 53617 beroertegebeurtenissen; 0,99, 0,91 tot 1,07, I² =71,5%).

In analyses gestratificeerd naar geografische locatie (P voor interactie=0,07), werd geen verband gevonden tussen de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten tussen Amerikaanse cohorten (1,01, 0,96 tot 1,06, I² =30,8%) of Europese cohorten (1,05, 0,92 tot 1,19, I² =64,7%), maar een omgekeerd verband werd gezien in Aziatische cohorten (0,92, 0,85 tot 0,99, I² =44,8%).

Conclusies

De resultaten van de drie cohorten en van de bijgewerkte meta-analyse laten zien dat matige eiconsumptie (maximaal één ei per dag) niet geassocieerd is met het risico op hart- en vaatziekten in het algemeen, en wel met een mogelijk lager risico op hart- en vaatziekten in Aziatische populaties.

Systematische review registratie

OSP
onbetwist een grote rol bij de ontwikkeling van hart- en vaatziekten.² In het verleden was het beperken van de inname van cholesterol via de voeding tot 300 mg per dag algemeen aanbevolen om hart- en vaatziekten te voorkomen.² Vanwege het zwakke verband tussen cholesterol in de voeding en cholesterol in het bloed, en gezien het feit dat cholesterol in de voeding niet langer een zorgwekkende voedingsstof is voor overconsumptie, werd dit in de meest recente voedingsrichtlijnen voor Amerikanen uit 2015 niet overgenomen aanbeveling.³ Eieren zijn een belangrijke bron van cholesterol in de voeding, maar ze zijn ook een betaalbare bron van hoogwaardige eiwitten, ijzer, onverzadigde vetzuren, fosfolipiden en carotenoïden.⁴ Vanwege het cholesterolgehalte in eieren is de associatie tussen eieren echter inname en het risico op hart- en vaatziekten is een onderwerp van intens geweest

Wat is er al bekend over dit onderwerp

Het verband tussen de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten is de afgelopen tien jaar een onderwerp van intense discussie geweest

Bevindingen uit eerdere onderzoeken naar de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten waren niet doorslaggevend

Wat deze studie toevoegt

Resultaten van deze cohortstudie en bijgewerkte meta-analyse tonen aan dat matige consumptie van eieren (maximaal één ei per dag) niet geassocieerd is met het risico op hart- en vaatziekten in het algemeen

De resultaten waren vergelijkbaar voor coronaire hartziekte en beroerte

Eierconsumptie lijkt geassocieerd te zijn met een iets lager risico op hart- en vaatziekten in Aziatische cohorten

debat in het afgelopen decennium. Veel prospectieve onderzoeken naar het verband tussen de inname van eieren en het risico op hart- en vaatziekten hebben tegenstrijdige bevindingen opgeleverd. Sommige onderzoeken hebben geen verband gemeld tussen de inname van eieren en het risico op hart- en vaatziekten,⁵⁻⁷ sommige hebben een omgekeerd verband gemeld met voorvallen van hart- en vaatziekten¹⁰ en andere hebben een verband gemeld met de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten leverden geen consistente resultaten op en zorgden voor verdere verwarring.¹³⁻¹⁷

Om het verband tussen de inname van eieren en het risico op hart- en vaatziekten te evalueren, is het wenselijk om herhaalde metingen van voeding en levensstijl te hebben. Dergelijke maatregelen verklaren willekeurige variatie in inname, geven een maatstaf voor langdurig of gebruikelijk dieet en houden voldoende rekening met verwarring als gevolg van levensstijlfactoren omdat atherosclerose zich gedurende vele decennia ontwikkelt. Om voedingsrichtlijnen te informeren en tegelijkertijd rekening te houden met uitdagingen op het gebied van duurzaamheid in verband met voedselproductie, is het bovendien van cruciaal belang om de effecten op het risico op hart- en vaatziekten van eieren in te schatten in vergelijking met ander dierlijk en plantaardig voedsel.¹⁸ In onze studie onderzochten we het verband tussen de inname van eieren en incidentele hart- en vaatziekten door middel van herhaalde metingen van het dieet gedurende een follow-up van maximaal 32 jaar met gedetailleerde controle van het dieet en andere mogelijke confounders. Onze analyses omvatten mannen en vrouwen uit drie grote Amerikaanse cohorten: de Nurses' Health Study (NHS), NHS II en de Health Professionals' Follow Up Study (HPFS). Onze studie is een bijgewerkte analyse van de studie die in 1999 door Hu en collega's⁷ werd gepubliceerd en omvat tot 24 extra jaren follow-up, meer dan 10 keer het aantal gebeurtenissen, en breidt de analyse uit naar het jongere cohort van NHS II. We hebben deze gegevens ook gebruikt om statistisch te schatten hoe het vervangen van eieren door ander voedsel verband houdt met het risico op hart- en vaatziekten. Ten slotte hebben we een bijgewerkte systematische review uitgevoerd van de literatuur

Cohort analyses
Studie bevolking
NHS, NHS II en HPFS zijn prospectieve cohortstudies van Amerikaanse gezondheidswerkers. In 1976 schreef de NHS 121701 vrouwelijke geregistreerde verpleegsters tussen de 30 en 55 jaar in om de gezondheidseffecten op lange termijn van verschillende anticonceptiemethoden bij vrouwen te onderzoeken.¹⁹ NHS II omvat 116430 vrouwelijke geregistreerde verpleegsters tussen de 25 en 44 jaar en begon in 1989 met als doel het onderzoeken van orale anticonceptiva, voeding en leefstijlfactoren in een populatie jonger dan NHS.20 HPFS is de mannelijke tegenhanger van NHS en NHS II, en omvatte 51529 mannelijke gezondheidswerkers in de leeftijd tussen 40 en 75 jaar bij studie aanvang in 1986. In alle drie de cohorten vulden de deelnemers om de twee jaar gevalideerde vragenlijsten in die informatie vastlegden over ziektediagnose, ziekterisicofactoren, drugsgebruik en levensstijlkenmerken, met follow-up

percentages boven de 90%. Voor de huidige analyse werd baseline gedefinieerd als het jaar waarin het dieet voor het eerst werd beoordeeld in de cohorten: 1980 in NHS, 1986 in HPFS en 1991 in NHS II. Van de deelnemers die een baseline-vragenlijst over de voedselfrequentie hebben ingevuld (NHS, n=98047; NHS II, n=97813; HPFS, n=51529), hebben we degenen uitgesloten die een diagnose van hart- en vaatziekten, kanker of diabetes type 2 meldden, of had een kransslagaderoperatie vóór voltooiing van de basislijn; deze diagnoses kunnen leiden tot veranderingen in het voedingspatroon.²¹ We hebben ook deelnemers uitgesloten met ontbrekende leeftijd bij aanvang en degenen die een onwaarschijnlijke energie-inname rapporteerden op de voedselfrequentievragenlijst (<500 of >3500 kcal/dag voor vrouwen en <800 of >4200 kcal/dag voor mannen). Bovendien hebben we deelnemers uitgesloten die meer dan 70 items blanco hadden op de gevalideerde vragenlijst over de voedselfrequentie, en degenen die informatie misten over de baseline-eierinname. De uiteindelijke steekproef omvatte 83349 deelnemers aan NHS, 90214 deelnemers aan NHS II en 42055 deelnemers aan HPFS. Aanvullen

De institutionele beoordelingsraad van het Brigham and Women's Hospital en de Harvard TH Chan School of Public Health keurden het onderzoeksprotocol goed, met geïnformeerde toestemming aangegeven door de terugkeer van de basisvragenlijst.

Beoordeling van opname-ei

De inname van hele eieren werd om de twee tot vier jaar gerapporteerd, beginnend in 1980, 1991 en 1986 voor respectievelijk NHS, NHS II en HPFS, met behulp van een gevalideerde semi-kwantitatieve voedselfrequentievragenlijst. De vragenlijst had 61 items in 1980 en 126-131 items in volgende versies.²²⁻²⁴ Deelnemers werd gevraagd hoe vaak ze gemiddeld hele eieren met dooier aten in het afgelopen jaar. Gerapporteerde inname exclusief eieren in gebakken goederen (bijv. cake), vloeibare eieren en eiwitten. Onder 173 vrouwen in NHS werden vragenlijsten over voedselfrequentie gevalideerd aan de hand van verzendbare gegevens en dieetrecords.

De inname van hele eieren werd gerapporteerd uit vragenlijsten over de voedselfrequentie en gewogen voedselrecords (verzwakte correlatiecoëfficiënt = 0,80).²⁶ De consumptie van vloeibare eieren en eiwit werd niet beoordeeld in de vragenlijst.

We berekenden echter de inname van eieren in gebakken goederen zoals cakes, koekjes, pannenkoeken, muffins, zoete broodjes en donuts.

In de hoofdanalyses gebruikten we de inname van hele eieren als blootstelling. In een gevoeligheidsanalyse gebruikten we de totale eierconsumptie (consumptie van hele eieren plus eieren in gebakken goederen) als de blootstelling.

Onderzoek van incidentele hart- en vaatziekten

Het primaire eindpunt voor deze studie was incidentele hart- en vaatziekten, die we definieerden als niet-fataal myocardinfarct, fatale coronaire hartziekte,

en fatale en niet-fatale beroerte die daarna plaatsvond basislijn. Deelnemers (of nabestaanden van overledenen) die een primair eindpunt rapporteerden, werd toestemming gevraagd om hun medische dossiers te laten beoordelen door onderzoeksartsen die blind waren voor de blootstelling en risicofactorstatus van de deelnemers. We gebruikten criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie voor typische symptomen plus verhoogde enzymen (waaronder troponine) of diagnostische elektrocardiografische bevindingen om een myocardinfarct te diagnosticeren.²⁷ Beroerte werd bevestigd aan de hand van criteria van de National Survey of Stroke, waarvoor bewijs nodig was van een neurologische uitval met plotselinge of snelle begin dat langer dan 24 uur of tot de dood aanhield.²⁸ Een arts beoordeelde beroerte-gebeurtenissen en classificeerde ze per beroerte-subtype of oorzaak met behulp van de Perth Community Stroke Study-criteria (subarachnoïdale bloeding, intraparenchymale bloeding, ischemische beroerte (trombotisch of embolisch) of beroerte van onbekende oorzaken).²⁹ Sterfgevallen werden geïdentificeerd door rapporten van nabestaanden, de Amerikaanse postdienst, vitale statistische afdelingen van de staat en systematische doorzoeken van de National Death Index.

Follow-up voor sterfgevallen was meer dan 98%.³⁰ Sterfgevallen door een myocardinfarct werden bevestigd door autopsie of elektrocardiografische bevindingen en enzymveranderingen die kenmerkend zijn voor een myocardinfarct vóór overlijden volgens medische dossiers. Plotseling overlijden door onbekende oorzaak hebben we niet meegenomen in onze analyses. Onder de deelnemers met een bevestigde fatale coronaire hartziekte bevonden zich degenen bij wie de onderliggende doodsoorzaak als coronaire hartziekte op de overlijdensakte was vermeld en het bewijs een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte aangaf. of brief, werden deelnemers geacht waarschijnlijk te hebben vaatziekten deelnemers opgenomen met bevestigde en waarschijnlijke hart- en vaatziekten. Analyses met alleen deelnemers met bevestigde hart- en vaatziekten leverden vrijwel identieke resultaten op.

statistische methoden

We berekenden de persoonstijd vanaf de terugkeer van de basisvragenlijst (1980 voor NHS, 1991 voor NHS II en 1986 voor HPFS) tot de diagnose van hart- en vaatziekten, overlijden of het einde van de follow-up (30 juni 2012 voor NHS, 30 juni 2013 voor NHS II en 31 januari 2012 voor HPFS), afhankelijk van wat zich het eerst voerde. We hebben deelnemers die verloren zijn gegaan door actieve follow-up niet gecensureerd omdat fatale gebeurtenissen in de uitkomsten waren opgenomen. Wanneer

we beperkten de analyses tot niet-fatale gebeurtenissen en gecensureerde deelnemers vanwege verlies voor follow-up, we hadden vergelijkbare resultaten (gegevens niet getoond).

We berekenden cumulatieve gemiddelden van voedingsvariabelen, waaronder de inname van eieren, om de variatie binnen de persoon te verminderen en om het dieet op de lange termijn weer te geven.²¹ Voor het risico van 1999-2001 dat is vastgesteld in NHS II, werden bijvoorbeeld voedingsvariabelen in 1991, 1995 en 1999 gemiddeld om het latere risico op hart- en vaatziekten te voorspellen.

Binnen elk cohort verdeelden we de deelnemers in vooraf gedefinieerde categorieën van ei-inname (minder dan één ei per maand, één tot minder dan vier eieren per maand, één tot minder dan drie eieren per week, drie tot minder dan vijf eieren per week, vijf tot minder dan zeven eieren per week en ten minste één ei per dag). De groep die minder dan één ei per maand at, diende als referentiegroep.

We gebruikten Cox-modellen voor proportioneel risico om het verband tussen categorieën ei-inname en hart- en vaatziekten te onderzoeken. In de hoofdanalyses gebruikten we de inname van hele eieren als blootstelling. Analyses werden eerst binnen elk cohort afzonderlijk uitgevoerd en vervolgens door gegevens van de drie cohorten te bundelen.

Het regressiemodel omvatte leeftijd in maanden als tijdschaal, gestratificeerd naar kalendertijd in intervallen van twee jaar, en liet mogelijke interactie tussen kalendertijd en leeftijd toe in de basislijnriscos die niet-parametrisch moesten worden verantwoord (model 1). In de gepoolde analyse hebben we ook gestratificeerd per cohort, wat gelijktijdige stratificatie voor geslacht mogelijk maakte. In model 2 hebben we bovendien gecorrigeerd voor ras of etniciteit (blank, anders), familiegeschiedenis van myocardinfarct

om informatie over het eten van eieren te verzamelen. We hebben informatie verzameld over het eten van eieren (eenmaal bedrukt in 1991 in NHS, 1991 in NHS II en 1986 in HPFS), familiegeschiedenis van myocardinfarct, lichaamsgewicht, roken van sigaretten, lichamelijke activiteit en gebruik van multivitaminen. We hebben ook informatie verzameld over de menopauzestatus (NHS en NHS II), het gebruik van postmenopauzale hormonen (NHS en NHS II), het gebruik van orale anticonceptiva (alleen NHS II) en de geschiedenis van hypercholesterolemie en hypertensie. We beschouwden de deelnemers als hypercholesterolemie of hypertensie wanneer ze deze aandoeningen rapporteerden op de tweejaarlijkse vragenlijst of wanneer ze het gebruik van lipiden- of bloeddrukverlagende medicijnen meldden. We bepaalden de alcoholinname door middel van vragenlijsten over de voedselconsumptie. Gedetailleerde beschrijvingen van de validiteit en reproduceerbaarheid van zelfgerapporteerd lichaamsgewicht, fysieke activiteit en alcoholgebruik zijn elders gepubliceerd.³²⁻³⁴

rookstatus (nooit, vroeger, actueel); fysieke activiteit (<3,0, 3,0-8,9, 9,0-17,9, 18,0-26,9, \geq 27,0 metabolisch equivalent van taakuren per week); alcoholconsumptie (g/dag in kwinten); multivitaminengebruik (ja, nee); postmenopauzale status en postmenopauzaal hormoongebruik (premenopauzaal, nooit, vroeger, huidig, alleen NHS en NHS II); en gebruik van orale anticonceptiva (nooit, vroeger, actueel, alleen NHS II).

In ons uiteindelijke model (model 3) hebben we bovendien gecorrigeerd voor de totale energie-inname en -consumptie van voedingsmiddelen die verband houden met de inname van eieren in de VS (bijv. Rood vlees, spek, ander bewerkt vlees, geraffineerde granen, aardappelen en frites, fruit, groenten, volle melk, vruchtensappen, met suiker gezoete dranken en koffie). Net als bij de inname van eieren, gebruikten we een cumulatieve gemiddelde update voor alle voedingsvariabelen. We hebben getest op een mogelijke lineaire

trend in de risicoratio's tussen categorieën eiconsumptie door de mediaan van elke categorie eiconsumptie te gebruiken als de dosis eiconsumptie.³⁵ De totale cardiovasculaire ziekte werd afzonderlijk van coronaire hartziekte en beroerte geanalyseerd.

We gebruikten statistische modellen om het effect in te schatten over het risico op totale hart- en vaatziekten van het vervangen van één heel ei per dag door één portie andere voedingsmiddelen die veel voorkomende alternatieven zijn (onbewerkt rood vlees, verwerkt rood vlees, gevogelte, vis, peulvruchten, noten, geraffineerde granen, volle granen, aardappelen, magere kaas, magere kaas, magere melk, volle melk en yoghurt; informatie over het vetgehalte van yoghurt werd niet verzameld in onze voedselrequentievragenlijsten).

De covariaten in model 3 werden gebruikt en eieren en de alternatieve voedingsmiddelen werden als continu opgenomen variabelen in hetzelfde multivariabele model. Wij

berekende de verschillen tussen de γ -coëfficiënten, variantie en de covariantie van eieren en het alternatieve voedsel om gevarenratio's en 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor het vervangingseffect te schatten.³⁶ In deze analyses gingen we ervan uit dat de totale consumptie van verschillende voedingsmiddelen beperkt is tot een bepaald niveau voor elke persoon (de hoeveelheid voedsel wordt constant gehouden); dat het verband tussen de inname van eieren en het risico op hart- en vaatziekten onafhankelijk is van het verband met de alternatieve voedselinname; en dat de inname van andere voedingsmiddelen in de voeding constant blijft.³⁷

We voerden gestratificeerde analyses uit, a priori gedefinieerd op basis van bijgewerkte body mass index, fysieke activiteit, zelfgerapporteerde hypertensie (inclusief gebruik van antihypertensiva), zelfgerapporteerde hypercholesterolemie (inclusief gebruik van lipidenverlagende medicamenteuze behandeling), familiegeschiedenis van myocardinfarct, statine gebruik, rookstatus, leeftijd, Alternative Healthy Eating Index-score,³⁸ en zelfgerapporteerde prevalentie diabetes type 2. Voor elk van deze variabelen hebben we getest op mogelijke effectmodificatie door middel van aannemelijkheidsratio-testen voor interacties.

Inname van eieren (minimaal 1 ei per dag tot de hoogste categorie van inname). Het risico op hart- en vaatziekten werd ook geschat voor de totale inname van eieren (d.w.z. de consumptie van hele eieren plus eieren in gebak). Daarnaast hebben we de inname van eieren gemodelleerd door alleen het basisdieet te gebruiken en door het meest recente dieet te gebruiken. Omdat de diagnose van een tussenliggend eindpunt van hart- en vaatziekten zou kunnen leiden tot veranderingen in het dieet of in de rapportage over het dieet, evalueerden we associaties wanneer het bijwerken van het dieet werd gestopt: na diagnose van diabetes type 2, hypertensie, hypercholesterolemie of angina pectoris; ook na een bypassoperatie van de kransslagader, of de start van een

statinebehandeling.³⁹ We herhaalden de hoofdanalyse door voedingsmiddelen te vervangen die verband houden met de inname van eieren (rood vlees, spek, ander bewerkt vlees, geraffineerde granen, fruit, groenten, aardappelen en frites, fruit sappen, volle melk, met suiker gezoete dranken en koffie).

de Alternative Healthy Eating Index-score in het multivariabele model. In plaats van de gegevens te bundelen, gebruikten we meta-analyse met gefixeerd effect om de algehele associatie tussen de inname van eieren en het risico op hart- en vaatziekten tussen de drie cohorten te schatten. Ten slotte hebben we E-waarden berekend om het minimum te bepalen associatiesterkte op de risicoverhoudingsschaal die een niet-gemeten confounder zou moeten hebben

met het risico op eierconsumptie en hart- en vaatziekten om de waargenomen associatie volledig te verschuiven naar een significante associatie.⁴⁰ Alle P-waarden zijn tweezijdig en statistische significantie werd overwogen bij P-waarden van minder dan 0,05. Statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van SAS versie 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Systematische review en meta-analyse van eierconsumptie en incidentele hart- en vaatziekten We hebben een systematische review en bijgewerkte meta-analyse uitgevoerd op basis van de huidige studie en eerdere prospectieve cohortstudies die het verband evalueerden tussen eierconsumptie en het risico op hart- en vaatziekten in de algemene bevolking en bij mensen met diabetes type 2. Het rapport is uitgevoerd met behulp van de PRISMA-richtlijnen (Preferred Reporting Items for systematische reviews en meta-analyses).⁴¹ We hebben het protocol geregistreerd in het internationale prospectieve register van systematische reviews (PROSPERO CRD42019129650). Aanvullende mentale tabel 1 geeft de strategie weer die is gebruikt om PubMed, Embase en Web of Science te doorzoeken tot 6 augustus 2019. We hebben de referentielijsten van geselecteerde onderzoeken gescreend om aanvullende relevante onderzoeken te identificeren.

Studies werden opgenomen als ze een prospectief ontwerp hadden; als ze het verband tussen de consumptie van eieren en de incidentie van hart- en vaatziekten beoordeelden (totale hart- en vaatziekten; totale, fatale en niet-fatale coronaire hartziekte; en totale, ischemische, hemorragische, fatale en niet-fatale beroerte); en of ze risicoschattingen hebben verstrekt voor drie of meer niveaus van consumptie of een dosis-

Daarnaast hebben we gegevens verkregen over de eindpunten van hart- en vaatziekten, het aantal voorvallen, categorieën van eierconsumptie, risicoschattingen (95% betrouwbaarheidsintervallen) van het multivariabele model en covariaten in het maximaal aangepaste model. Studie auteurs werden per e-mail gecontacteerd als er informatie ontbrak. We gebruikten de Newcastle-Ottawa-schaal om het risico op bias te beoordelen in de opgenomen onderzoeken.⁴² Leeftijd, geslacht, body mass index, rookstatus, fysieke activiteit, alcoholinname en energie-inname werden beschouwd als primaire confounders van het verband tussen eierconsumptie en cardiovasculaire aandoeningen, ziekte risico.

Hypertensie, dyslipidemie en inname van rood vlees werden beschouwd als secundaire confounders. Twee auteurs (JPDC en SC) hebben onafhankelijk van elkaar de literatuur gescreend (titel en samenvatting, vervolgens volledig artikel), eruit gehaald

gegevens, en voerden het risico van bias-beoordeling uit in individuele studies. Onenigheid en onenigheid werden opgelost door consensus tussen de twee auteurs.

We gebruikten 50 g als standaardgewicht voor één ei. Relatieve risico's werden gebruikt als de gebruikelijke maatstaf voor associatie tussen studies en hazard ratio's waren beschouwd als gelijkwaardig aan relatieve risico's. We gebruikten de mediaan van elke categorie eiereninname, indien beschikbaar, of het middelpunt tussen de boven- en ondergrens om de hoeveelheid eierenconsumptie te bepalen. Als de hoogste categorie open was (bijvoorbeeld minstens één ei per dag), vermenigvuldigden we de ondergrens van de hoogste categorie met 1,75. Eén studie gebruikte de hoogste categorie van inname van eieren als de referentiecategorie, en daarom hebben we berekende risicoschattingen en betrouwbaarheidsintervallen ondersteund om de laagste categorie van inname van eieren als referentiegroep vast te stellen.⁴³ In onderzoeken zonder dosis-respons-schattingen berekenden we het relatieve risico voor een toename van één ei per dag door gebruik te maken van de trend voor het log relatieve risico, die verantwoordelijk was voor gecorrleerde schattingen.³⁵ 44 In onderzoeken met alleen dosis-respons-schattingen berekenden we het relatieve risico voor één ei per dag en gebruikten we deze schatting in de meta-analyse van hoge versus lage eierconsumptie. Voor studies die geen persoonsjaren voor elke categorie ei-inname publiceerden, 6 8 9 45-48 toegerekende persoonsjaren op basis van beschikbare gegevens.

We hebben modellen met willekeurige effecten gebruikt om het gepoolde relatieve risico op hart- en vaatziekten te berekenen voor de hoogste categorie van ei-inname in vergelijking met de laagste categorie, en voor een toename van één ei per dag. We gebruikten bij voorkeur de risicoschatting voor totale hart- en vaatziekten, indien beschikbaar. Wanneer studies risicoschattingen rapporteerden voor coronaire hartziekte en beroerte, maar niet voor totale cardiovasculaire ziektegebeurtenissen, werden risicoschattingen voor coronaire hartziekte en beroerte samengevoegd door gebruik te maken van meta-analyse met vast effect. We gebruikten de gepoolde schatting in de meta-analyse van hart- en vaatziekten. Voor beroerte gebruikten we bij voorkeur de risicoschatting voor totale beroerte indien beschikbaar. Wanneer studies risicoschattingen rapporteerden

voor beroerte, gebruikten we deze schatting in de meta-analyse van beroerte. In de meta-analyse van beroerte slotte het berekenen van het gepoolde relatieve risico op beroerte voor de samenstelling van hart- en vaatziekten, die alleen risicoschattingen omvatte voor totale cardiovasculaire gebeurtenissen uit onderzoeken die dergelijke schattingen rapporteerden.

Heterogeniteit werd beoordeeld met de I²-statistiek en geïnterpreteerd volgens de drempelwaarden van het Cochrane-handboek (0-40%, is mogelijk niet belangrijk; 30-60% kan matige heterogeniteit vertegenwoordigen; 50-90% kan substantiële heterogeniteit vertegenwoordigen; 75-100%, aanzienlijke heterogeniteit).⁴⁹ We voerden een invloedsanalyse uit door elk onderzoek systematisch uit de meta-analyse te verwijderen en het relatieve risico te berekenen om te evalueren of een enkel onderzoek de heterogeniteit veroorzaakte. We hebben ook univariate meta-regressies uitgevoerd door gegevens op studieniveau te gebruiken om potentiële bronnen van heterogeniteit te onderzoeken. Geografische locatie, geslacht, duur van follow-up, aantal deelnemers,

het aantal gebeurtenissen, het risico op vooringenomenheid en de beoordelingsmethode voor het dieet werden a priori geïdentificeerd als mogelijke bronnen van heterogeniteit. We hebben getest op publicatiebias door gebruik te maken van Begg's test en Egger's test, en visuele waardering van een trechterplot. Statistische analyses voor de meta-analyse werden uitgevoerd met behulp van Stata versie 15.1 (StataCorp, College Station, TX).

Betrokkenheid van patiënt en publiek Er waren geen patiënten betrokken bij het stellen van de onderzoeksvraag of de uitkomstmaten, noch bij het opzetten en uitvoeren van het onderzoek.

Resultaten

Cohortanalyses Gedurende 5540314 persoonsjaren follow-up (2406915 persoonsjaren in NHS, 2137939 persoonsjaren in NHS II en 995460 persoonsjaren in HPFS), documenteerden we in totaal 14806 deelnemers met hart- en vaatziekten (7411 in NHS, 1225 in NHS II en 6170 in HPFS); dit totaal omvatte 9010 deelnemers met coronaire hartziekten en 5903 deelnemers met een beroerte. Bij baseline (1980 in NHS, 1991 in NHS II en 1986 in HPFS) was de gemiddelde inname van hele eieren 0,42 eieren per dag in NHS, 0,18 eieren per dag in NHS II en 0,34 eieren per dag in HPFS. De inname van eieren in NHS en HPFS daalde tussen 1980 en 1994 en bleef daarna stabiel in latere jaren (aanvullende figuur 2). In NHS II was de gemiddelde inname van eieren lager dan in NHS en HPFS, maar bleef relatief stabiel tijdens de follow-up. Tijdens de follow-upperiode droeg de inname van hele eieren gemiddeld bij tot 88%, 74% en 76% van de totale eierconsumptie (consumptie van hele eieren plus eieren in gebakken goederen) in respectievelijk NHS, NHS II en

In 1998 voor NHS en HPFS, en 1999 voor NHS II (ongeveer halverwege de follow-up), hadden deelnemers met een hogere ei-inname een hogere body mass index, waren minder fysiek actief in NHS en NHS II, en rookten meer sigaretten om enige rokers te zijn.

De inname van eieren was hoger bij deelnemers met een hogere inname van calorieën uit vlees, ander vleeswaren, geraffineerde granen, aardappelen, volle melk, koffie en met suiker gezoete dranken. In 1998-99 consumeerden in totaal 2524 van de 203364 deelnemers (1,24%) ten minste één ei per dag in de drie cohorten. Daarvan consumeerden 414 van de 203364 (0,20%) minstens twee eieren per dag.

In gepoolde analyses alleen gecorrigeerd voor leeftijd (model 1; tabel 1), hadden deelnemers die ten minste één ei per dag consumeerden een niet-significant hogere risicoratio voor hart- en vaatziekten van 1,10 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,97 tot 1,23) in vergelijking met zeldzame eieren consumenten (minder dan één ei per maand). Nadat we rekening hadden gehouden met bijgewerkte levensstijl en voedingskenmerken geassocieerd met ei-inname (model 3; tabel 1), leek de associatie omgekeerd, maar bleef niet-significant (gepoolde hazard ratio 0,93,

95% betrouwbaarheidsinterval 0,82 tot 1,05). Toen we coronaire hartziekte en beroerte afzonderlijk onderzochten, rekening houdend met bijgewerkte leefstijl- en voedingscovariaten (model 3; tabel 1), vonden we geen verband met het risico bij degenen die ten minste één ei per dag consumeerden in vergelijking met degenen die minder dan één ei consumeerden. per maand (0,90, 0,77 tot 1,05 voor coronaire hartziekte; 0,99, 0,81 tot 1,22 voor beroerte). Voor totale cardiovasculaire ziekte, coronaire hartziekte en beroerte werden vergelijkbare patronen gezien in alle drie de cohorten afzonderlijk (aanvullende tabellen 3-5); resultaten waren vergelijkbaar toen we een meta-analyse met vaste effecten gebruikten om resultaten te bundelen (aanvullende tabel 6). We onderzochten ook het verband tussen de inname van eieren en het risico op hart- en vaatziekten onder zeven categorieën van inname van eieren door ten minste twee eieren per dag als hoogste categorie op te nemen. Er werd geen verband gevonden met het risico op hart- en vaatziekten bij deelnemers die ten minste twee eieren per dag consumeerden (gepoolde hazard ratio voor ten minste twee eieren per dag vergeleken met minder dan één ei per maand 0,91, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,72 tot 1,15; aanvullende tabel 7). In gevoeligheidsanalyses vonden we geen interactie tussen de inname van eieren en de belangrijkste variabelen op het risico op hart- en vaatziekten (aanvullende tabel 8): leeftijd (<60 v ý60); body mass index (<25 v ý25); fysieke activiteit (<15

v ý15 metabole equivalent taakuren per week); roken (nooit of nooit roker); hypertensie (ja v nee); hypercholesterolemie (ja v nee); familiegeschiedenis van myocardinfarct (ja v nee); statinegebruik (ja v nee); of Alternative Healthy Eating Index-score (<mediaan v ýmediaan). We documenteerden een significante interactie tussen de consumptie van eieren en de heersende diabetes type 2-status (P voor interactie <0,001). De inname van eieren was echter niet geassocieerd met hart- en vaatziekten

risico bij deelnemers met diabetes type 2 (hazard ratio voor ten minste één ei per dag in vergelijking met minder dan één ei per maand 1,06, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,81 tot 1,39) of onder deelnemers zonder diabetes type 2 (0,93, 0,81 tot 1,06).

We vonden geen verband wanneer we rekening hielden met de totale ei-inname (consumptie van hele eieren plus eieren in gebakken producten) in de analyse (gepoolde hazard ratio voor één ei per dag toename 0,98, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,93 tot 1,03; aanvullende tabel 9). Wanneer het dieet niet werd aangepast na een diagnose van hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes type 2 of angina pectoris, of na een bypassoperatie van de kransslagader of het starten van een statinebehandeling, was de dagelijkse consumptie van eieren niet geassocieerd met het risico op hart- en vaatziekten (hazard ratio voor ten minste één ei per dag vergeleken met minder dan één ei per maand 0,97, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,92 tot 1,03).

Tabel 1 | Gepoolde (drie Amerikaanse cohorten) multivariabele aangepaste hazard ratio's (95% betrouwbaarheidsintervallen) voor incidentie hart- en vaatziekten volgens categorieën van consumptie van hele eieren

Resultaat	Frequentie van consumptie van eieren*						P-waarde voor trend†	Hazardratio (95% CI) voor 1 ei per dag verhogen
	<1 per maand	1 tot <4 per maand	1 tot <3 per week	3 tot <5 per week	5 tot <7 per week	ý1 per dag		
Totale hart- en vaatziekten								
Aantal gebeurtenissen/persoonsjaren	1058/457 330 3364/1 436 094 6416/2 197 074			3042/1 159 160 533/166 930		393/123 726	—	—
Incidentiecijfer (per 105 persoonsjaren)	231	234	292	262	319	318	—	—
Model 1	1,00 (referentie)	1,00 (0,93 tot 1,08)	1,01 (0,95 tot 1,08)	1,03 (0,96 tot 1,11)	1,18 (1,06 tot 1,31)	1,10 (0,97 tot 1,23)	0,002	1,09 (1,00 tot 1,15)
Model 2	(0,97 tot 1,11)	1,01 (0,94 tot 1,08)	1,12 (1,01 tot 1,25)	1,03 (0,91 tot 1,16)	0,22 1,04 (0,98 tot 1,10)	1,00 (referentie)	0,98 (0,91 tot 1,06)	0,98 (0,91 tot 1,06)
Model 3	1,14 (0,82 tot 1,68)	0,99 (0,87 tot 1,12)	1,00 (0,89 tot 1,11)	1,01 (0,89 tot 1,14)	1,19 (1,05 tot 1,36)	1,09 (0,95 tot 1,26)	0,003	1,09 (1,01 tot 1,16)
Coronair hartinfarct								
Aantal gebeurtenissen/persoonsjaren	44/157 330 437/1 436 277/2 197 074			1121/1 159 160 283 189/167 111		135/123 853	—	—
Incidentiecijfer (per 105 persoonsjaren)	81	94	125	97	113	109	—	—
Model 1	1,00 (referentie)	1,02 (0,90 tot 1,14)	1,03 (0,92 tot 1,15)	1,01 (0,89 tot 1,14)	1,16 (0,97 tot 1,38)	1,12 (0,92 tot 1,37)	0,16	1,00 (referentie)
Model 2	(0,95 tot 1,12)	1,02 (0,93 tot 1,11)	1,14 (1,00 tot 1,30)	1,03 (0,89 tot 1,20)	0,13 1,05 (0,98 tot 1,12)	1,00 (referentie)	0,96 (0,88 tot 1,05)	0,96 (0,98 tot 1,05)
Model 3	1,14 (0,90 tot 1,47)	0,99 (0,87 tot 1,12)	1,00 (0,89 tot 1,11)	1,01 (0,89 tot 1,14)	1,19 (1,05 tot 1,36)	1,09 (0,95 tot 1,26)	0,003	1,09 (1,01 tot 1,16)
Hartinfarct								
Aantal gebeurtenissen/persoonsjaren	371/457 738	1345/1 437 338 2742/2 199 257		1121/1 160 283 189/167 111		135/123 853	—	—
Incidentiecijfer (per 105 persoonsjaren)	81	94	125	97	113	109	—	—
Model 1	1,00 (referentie)	1,02 (0,90 tot 1,14)	1,03 (0,92 tot 1,15)	1,01 (0,89 tot 1,14)	1,16 (0,97 tot 1,38)	1,12 (0,92 tot 1,37)	0,16	1,00 (referentie)
Model 2	(0,95 tot 1,12)	1,02 (0,93 tot 1,11)	1,14 (1,00 tot 1,30)	1,03 (0,89 tot 1,20)	0,13 1,05 (0,98 tot 1,12)	1,00 (referentie)	0,96 (0,88 tot 1,05)	0,96 (0,98 tot 1,05)
Model 3	1,14 (0,89 tot 1,47)	0,99 (0,87 tot 1,12)	1,00 (0,89 tot 1,11)	1,01 (0,89 tot 1,14)	1,19 (1,05 tot 1,36)	1,09 (0,95 tot 1,26)	0,003	1,09 (1,01 tot 1,16)

* Multivariabele aangepaste hazard ratio's werden geschat op basis van Cox-modellen voor proportioneel gevaar. Model 1: gecorrigeerd voor leeftijd (maanden), en gestratificeerd naar kalendertijd (met intervallen van twee jaar) en cohort. Model 2: model 1+ras (wit, overig); familiegeschiedenis van myocardinfarct (ja, nee); baseline hypercholesterolemie (ja, nee); baseline hypertensie (ja, nee); rookstatus (nooit, vroeger, actueel); lichaamsmassa-index (<21,0, 21,0-22,9, 23,0-24,9, 25,0-26,9, 27,0-29,9, 30,0-34,9, ý35,0); fysieke activiteit (metabolisch equivalent van taakuren per week: <3,0, 3,0-8,9, 9,0-17,9, 18,0-26,9, ý27,0); gebruik van orale anticonceptiva (nooit, vroeger, actueel, alleen in NHS II); postmenopauzaal hormoongebruik (premenopauzaal, nooit, vroeger, huidig, alleen in NHS en NHS II); alcoholgebruik (g/dag in kwinten); en multivitaminegebruik (ja, nee). Alle covariaten (behalve ras, familiegeschiedenis van myocardinfarct, baseline hypercholesterolemie en hypertensie) werden om de twee jaar bijgewerkt. Model 3: model 2+bijgewerkt cumulatief gemiddelde van dagelijkse inname van totale caloríen (kcal/dag in kwinten), volle melk, spek, onbewerkt rood vlees, ander vleeswaren, geraffineerde granen, fruit, groenten, aardappelen, koffie, vruchtensappen, en met suiker gezoete dranken (alle porties/dag in categorieën). †P-waarden voor trend op basis van continue eiervariabele.

1.03). We vonden ook geen duidelijke verschillen in resultaten wanneer we een eenvoudige update van het dieet gebruikten in plaats van een cumulatief gemiddelde (1,00, 0,90 tot 1,10), of wanneer we alleen het basisdieet gebruikten (0,98, 0,90 tot 1,07). Toen we in het multivariabele model corrigeerden voor de Alternative Healthy Eating Index-score in plaats van voor voedingsmiddelen die verband houden met de inname van eieren, waren de resultaten vergelijkbaar (gepoolde hazard ratio voor ten minste één ei per dag vergeleken met minder dan één ei per maand 0,96, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,85 tot 1,08).

We gebruikten de gepoolde hazard ratio voor het risico op hart- en vaatziekten voor elke toename van één ei per dag (0,98, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,92 tot 1,04) voor E-waardeberekeningen. We schatten dat een niet-gemeten confounder geassocieerd met eiconsumptie en hart- en vaatziekten met een risicoverhouding van elk 1,28-voudig het betrouwbaarheidsinterval zou kunnen verschuiven om uit te sluiten

de nul in de richting van een omgekeerde associatie (dat wil zeggen, om de bovenste betrouwbaarheidsgrens van 1,04 naar een bovengrens van 0,99 te brengen), maar zwakkere confounding kon dat niet. Omgekeerd zou een niet-gemeten confounder geassocieerd met eiconsumptie en hart- en vaatziekten met een risicoverhouding van ten minste 1,43 maal elk de

betrouwbaarheidsinterval om de nul uit te sluiten in de richting van een positieve associatie (dat wil zeggen, om de onderste betrouwbaarheidsgrens van 0,92 naar een ondergrens van 1,01 te brengen).

We hebben statistisch de vervanging van één heel ei per dag gemodelleerd door één portie per dag van een ander voedingsmiddel (aanvullende figuur 3). We vonden een hoger risico op hart- en vaatziekten wanneer eieren werden vervangen door bewerkt rood vlees (hazard ratio 1,15, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,05 tot 1,27), onverwerkt rood vlees (1,10, 1,02 tot 1,18) of volle melk (1,11, 1,03 tot 1,20).

Op statistische modellen gebaseerde vervanging van één heel ei per dag door één dagelijkse portie vis, gevogelte, peulvruchten, noten, volle of geraffineerde granen, aardappelen, melk met verlaagd vetgehalte, kaas (met laag vetgehalte of vol vet) of yoghurt was niet geassocieerd met cardiovasculaire problemen ziekte risico.

Aanvullende tabel 10 toont de risico's met covariablen die worden gebruikt in het multivariabele model van elk onderzoek. Vijftien van de 28 studies controleerden voor alle primaire confounders en zes controleerden voor primaire en secundaire confounders. Aanvullende tabel 12 geeft de beoordeling van het risico op vertekening weer met behulp van de schaal van Newcastle-Ottawa. Twaalf onderzoeken behaalden een score van minimaal zeven en waren beschouwd als een laag risico op bias.

De meta-analyse voor het verband tussen de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten voor elke toename van één ei per dag omvatte 33 risicoschattingen, 1720108 deelnemers en 139195 gebeurtenissen (figuur 1). Het gepoolde relatieve risico op hart- en vaatziekten voor één ei per dag verhoging was 0,98 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,93 tot 1,03). Evenzo hadden mensen in de hoogste categorie van eiconsumptie geen hoger risico op hart- en vaatziekten dan

bij mensen met een lage ei-inname (0,99, 0,93 tot 1,06; tabel 2). Meta-analyses van het verband tussen eierconsumptie en het risico op coronaire hartziekten, beroertes en samengestelde hart- en vaatziekten leverden vergelijkbare resultaten op (tabel 2).

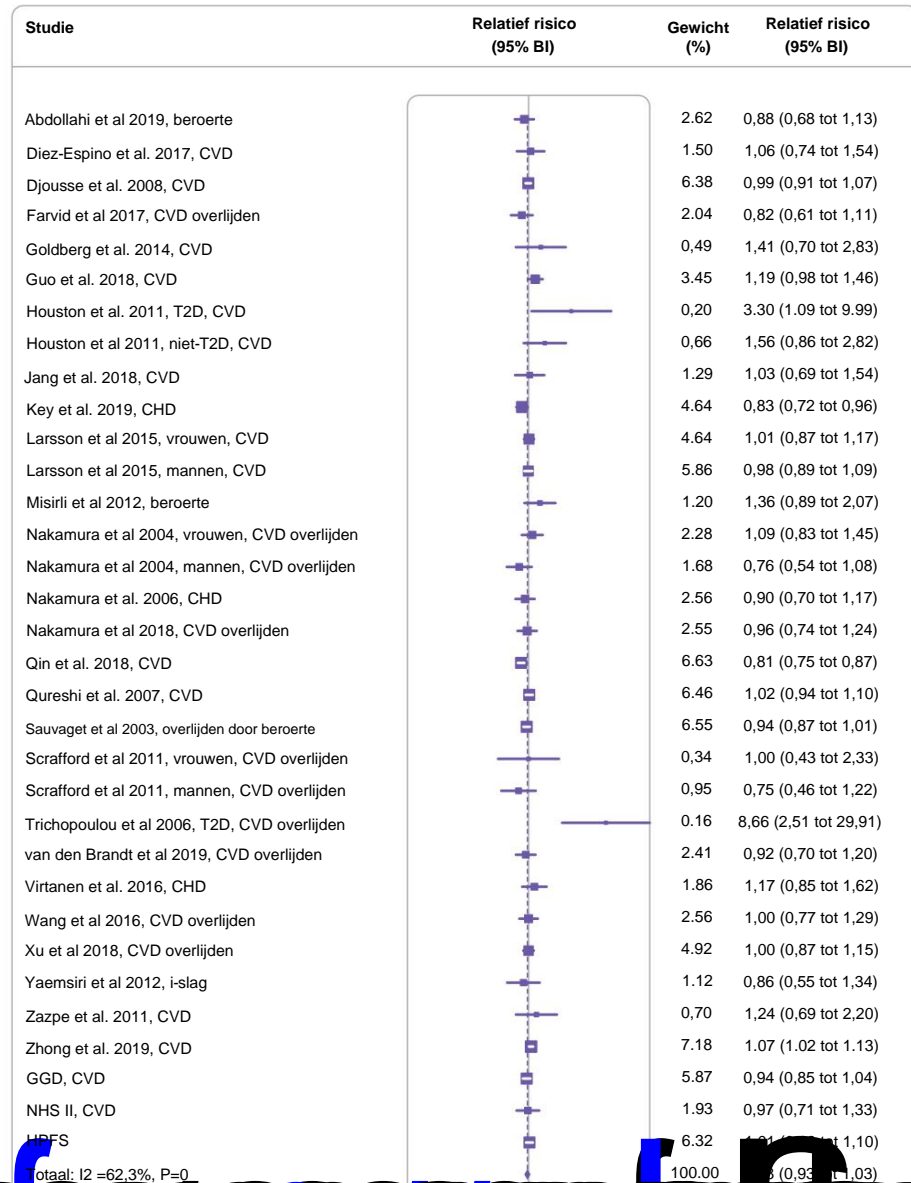
We vonden geen bewijs van publicatiebias voor het verband tussen eierconsumptie en het risico op hart- en vaatziekten voor een toename van één ei per dag (aanvullende afbeelding 5), maar er waren aanwijzingen voor substantiële heterogeniteit ($I^2 = 62,3\%$). Geen enkele studie leek de heterogeniteit te veroorzaken, hoewel de studie van Qin en collega's¹⁰ van het China Kadoorie Bio-bankcohort en de studie van Zhong en collega's⁸ van het Lifetime Risk Pooling Project de associatie in tegengestelde richtingen trokken (aanvullende figuur 6). We vonden geen significante interactie in vooraf gespecificeerde subgroep-meta-regressies voor het risico op hart- en vaatziekten voor een toename van één ei per dag. De geografische locatie (VS, Europa, Azië) bleek echter de belangrijkste bron van heterogeniteit te zijn (P voor interactie=0,07). Een toename van één ei per dag werd in verband gebracht met een lager risico op hart- en vaatziekten bij studies uitgevoerd in Azië (relatief risico 0,92, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,85 tot 0,99), maar niet bij studies uitgevoerd in de VS (1,01, 0,96 tot 1,06) of Europa (1,05, 0,92 tot 1,19; tabel 3). De heterogeniteit was minimaal bij Amerikaanse studies ($I^2 = 30,8\%$), matig bij Aziatische studies ($I^2 = 44,8\%$) en substantieel bij Europese studies ($I^2 = 64,7\%$). In andere subgroepenanalyses was de heterogeniteit minimaal tussen studies uitgevoerd bij mannen en vrouwen apart, tussen studies met een follow-up van ten minste 10 jaar en tussen studies met een laag risico op bias (tabel 3). Deze verschillende lagen leverden allemaal vergelijkbare resultaten op en suggereerden dat er geen verband was tussen een toename van één ei per dag en het risico op hart- en vaatziekten.

Toen we de meta-analyse van de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten beperkten tot alleen mensen met diabetes type 2 (tabel 4), was het gepoolde relatieve risico voor een

Discussie

Belangrijkste

bevindingen We vonden geen verband tussen de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten in drie grote Amerikaanse cohorten. De resultaten van de bijgewerkte meta-analyse ondersteunen verder het ontbreken van een verband tussen matige consumptie van eieren (maximaal één ei per dag) en het risico op hart- en vaatziekten. Er waren echter aanwijzingen voor aanzienlijke heterogeniteit tussen onderzoeken ($I^2 = 62,3\%$), waarschijnlijk veroorzaakt door discrepanties in het verband tussen de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten tussen onderzoeken uitgevoerd in de VS, Europa en Azië. Er bestond geen verband tussen de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten tussen de VS (minimale heterogeniteit, $I^2 = 30,8\%$) en Europese cohorten (substantiële heterogeniteit,



Gewichten van de studie worden gegeven op basis van de grootte van de studie en onderbroken lijnen vertegenwoordigen studies met een laag risico op bias. Het risico op hart- en vaatziekten wordt weergegeven door een ruit en een stippellijn. I verwijst naar de mate van heterogeniteit tussen studies (I² = 62,3%, P = 0,0001). stroke=ischemische beroerte; NHS=Nurses' Gezondheidsonderzoek; T2D=diabetes type 2

I²=64,7%), maar een omgekeerd verband werd gevonden in Aziatische cohorten (matige heterogeniteit, I² =44,8%).⁴⁹ Subgroepanalyses brachten aanvullende strata aan het licht (onderzoeken alleen uitgevoerd onder mannen of vrouwen, onderzoeken met >10 jaar follow-up, of onderzoeken met een laag risico op bias) met minimale heterogeniteit waarbij geen verband werd waargenomen tussen de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten. Ten slotte, toen we de meta-analyse beperkten tot mensen met alleen diabetes type 2, werd een hoge eierconsumptie geassocieerd met een hoger risico op hart- en vaatziekten, maar er werd tegelijkertijd een aanzienlijke heterogeniteit tussen studies waargenomen.

Sterke punten, beperkingen en interpretatie in relatie tot andere onderzoeken

We vonden geen verband tussen de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten bij mannen of vrouwen, wat overeenkomt met eerder gepubliceerde analyses van NHS en HPFS.⁷ Dit ontbreken van een merkbare associatie wordt ondersteund door de gemiddelde gepoolde risicoratio's voor een toename van één ei per dag voor totale cardiovasculaire ziekte (0,98, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,92 tot 1,04), coronaire hartziekte (0,96, 0,89 tot 1,04) en beroerte (1,01, 0,91 tot 1,12) dicht bij de nul; hun betrouwbaarheidsintervallen van 95% zijn vrij smal en beperkt tot een b

waar potentiële associaties niet klinisch relevant zouden zijn voor een dergelijke toename in consumptie; en E-waarden die de onwaarschijnlijkheid suggereren dat confounders die de associatie zouden kunnen verschuiven naar een aanzienlijk lager of hoger risico, werden weggelaten. Over het algemeen komen onze cohortanalyses overeen met de meeste analyses die zijn uitgevoerd in andere prospectieve Amerikaanse cohortstudies.^{6 12 46 58 65} Echter, een recent onderzoek uitgevoerd in het Lifetime Risk Pooling Project,⁸ dat 30.000 mensen uit zes prospectieve Amerikaanse cohorten omvat, volgde gedurende 17,5 jaar, meldde een positief verband tussen de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten; deze bevinding heeft het debat over eieren, cholesterol in de voeding en cardiovasculaire gezondheid nieuw leven ingeblazen. In die studie werd elke extra toename van 0,5 ei per dag in verband gebracht met een hoger risico op coronaire hartziekte (hazard ratio 1,07, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,01 tot 1,12) en beroerte (1,10, 1,03 tot 1,18).⁸ De waargenomen positieve associaties bij dergelijke lage innames kunnen worden toegeschreven aan het ontbreken van gelijktijdige controle voor

voedingsconfounders (zoals rood vlees) en de body mass index, die tot een overschatting van het verband hadden kunnen leiden.

Ondanks recente controverses die naar voren zijn gebracht door het Lifetime Risk Pooling Project, werd er geen verband gevonden tussen de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten in onze meta-analyse van Amerikaanse onderzoeken (gepooled relatief risico voor één ei per dag toename 1,01, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,96 tot 1,06, I² =30,8). Het gepoolde relatieve risico was bijna nul, het betrouwbaarheidsinterval van 95% was smal en beperkt tot niet-klinisch relevante potentiële associaties, en de heterogeniteit tussen Amerikaanse onderzoeken was minimaal. Daarom levert onze meta-analyse overtuigend bewijs dat het gebrek daaraan ondersteunt

een merkbaar verband tussen de consumptie van eieren en het risico op hart- en vaatziekten in Amerikaanse studies.

Onlangs zijn ook belangrijke analyses onder Europese en Aziatische cohorten gepubliceerd. In het European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort, dat ongeveer 400.000 mensen uit 10 Europese landen omvat, werd elke extra 20 g ei per dag in verband gebracht met een 7% lager risico op coronaire hartziekte (hazard ratio 0,93, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,88 tot 0,99).¹¹ Het omgekeerde verband was echter niet langer significant toen de eerste vier jaar van follow-up werden gecensureerd, wat suggereert dat de resultaten beïnvloed zouden kunnen zijn door omgekeerd oorzakelijk verband.¹¹ Onze meta-analyse geeft aan dat de consumptie van eieren niet geassocieerd met het risico op hart- en vaatziekten onder Europeanen (gepooled relatief risico voor één ei per dag toename 1,05, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,92 tot 1,19, I² =64,7%). Het betrouwbaarheidsinterval van 95% omvatte echter een mogelijk matig hoger risico op hart- en vaatziekten (tot 19% hoger risico) en er bestond aanzienlijke heterogeniteit tussen studies, daarom zijn verdere analyses onder Europese cohorten nodig om de zekerheid van het ontbreken van een verband te vergroten.

In de China Kadoorie Biobank-studie onder bijna 0,5 miljoen Chinese volwassenen werd een hogere consumptie van eieren in verband gebracht met een lagere incidentie van cardiovasculaire aandoeningen. ziekte vergeleken met niet-consumenten.¹⁰ Toen we gegevens van in Azië uitgevoerde onderzoeken samenvoegden, had de China Kadoorie Biobank-studie het meeste gewicht en zagen we een omgekeerd verband tussen de inname van eieren en het risico op hart- en vaatziekten. Dit resultaat staat in contrast met gegevens van Amerikaanse en Europese cohorten en lijkt de waargenomen heterogeniteit in de meta te hebben veroorzaakt.

Tabel 2 | Meta-analyse van multivariabele relatieve risico's van associatie tussen eiconsumptie en hart- en vaatziekten met behulp van random effects-modellen

Resultaat	Aantal risicoschattingen	Aantal deelnemers	Gepooled relatief risico (95% BI)	I ² (%)	P-waarde
Eén ei per dag verhogen	22	1 059 315	0,99 (0,91 tot 1,07)	71,5	
Hoge v lage inname	22	1 059 315	0,96 (0,88 tot 1,06)	53,0	
Composiet hart- en vaatziekten†					
Eén ei per dag verhogen	17	940 464	1,01 (0,93 tot 1,11)	76,6	
Hoge v lage inname	17	940 464	1,05 (0,94 tot 1,17)	67,3	
Mensen met diabetes type 2					
Hart-en vaatziekte*:					
Eén ei per dag verhogen		28 608	1,25 (0,99 tot 1,59)	64,6	
Hoge v lage inname	9 10	>28 608§	1,40 (1,00 tot 1,97)	65,1	

*De meta-analyse van hart- en vaatziekten omvat risicoschattingen van alle opgenomen onderzoeken. Indien beschikbaar werd de risicoschatting voor totale cardiovasculaire aandoeningen gebruikt. Voor onderzoeken die risicoschattingen rapporteerden voor coronaire hartziekte en beroerte, maar niet voor totale cardiovasculaire aandoeningen, werden risicoschattingen voor coronaire hartziekte en beroerte gepoold met behulp van meta-analyse met vast effect, en gepoolde schattingen werden gebruikt in meta-analyse van cardiovasculaire aandoeningen. †Voor beroerte werd, indien beschikbaar, een risicoschatting voor totale beroerte gebruikt. Voor studies die risicoschattingen rapporteerden voor ischemische beroerte en hemorrhagische beroerte, maar niet voor totale beroerte, werden risicoschattingen voor ischemische beroerte en hemorrhagische beroerte samengevoegd met behulp van meta-analyse met vast effect, en gepoolde schattingen werden gebruikt in meta-analyse van beroerte. ‡De samengestelde meta-analyse van hart- en vaatziekten bevat alleen risicoschattingen voor het totale aantal cardiovasculaire aandoeningen uit onderzoeken die risicoschattingen rapporteerden voor het totale aantal cardiovasculaire aandoeningen. §In één onderzoek werd het aantal deelnemers met diabetes type 2 niet vermeld.

Tabel 3 | Vooraf gespecificeerde subgroep-meta-analyses van het risico op hart- en vaatziekten voor één ei per dag nemen toe met behulp van random effects-modellen

Stratificatie en categorieën	Aantal risicoschattingen	Aantal deelnemers	Aantal evenementen	Gepoold relatief risico (95% BI)	I ² (%)	P voor interactie
Regio						
ONS	13	503 727	30 796	1,01 (0,96 tot 1,06)	1,05	30,8
Europa	10	531 234	18 299	(0,92 tot 1,19)	0,92 (0,85	64,7
Azië	10	685 147	90 100	tot 0,99)		44,8
Seks						
Beide	18	1 291 909	109 236	0,99 (0,91 tot 1,08)	1,00	77,0
Heren	8	116 821	16 342	(0,94 tot 1,06)	0,97 (0,90	21,2
Vrouwen	7	311 378	617	tot 1,04)		0,0
Follow-upduur <10 jaar						
≤10 jaar	11	624 811	87 654	1,05 (0,87 tot 1,27)	0,99	70,8
>10 jaar	22	1 095 297	51 541	(0,95 tot 1,03)		35,9
Aantal mensen						
<10 000	16	67 924	7073	1,05 (0,94 tot 1,17)	0,96	45,7
≥10 000	17	652 184	132 122	(0,90 tot 1,01)		70,4
Aantal evenementen						
<1000	19	214 735	6655	1,05 (0,95 tot 1,17)	0,95	41,5
≥1000	14	1 505 373	132 540	(0,90 tot 1,01)		75,0
Risico op vooringenomenheid*						
Laag	15	936 243	37 492	0,98 (0,94 tot 1,02)	0,99	0,0
Hoog	18	783 865	101 703	(0,91 tot 1,07)		76,1
Dieetbeoordeling Alleen						
basilijn	24	916 680	34 844	0,99 (0,93 tot 1,05)	0,97	52,0
metingen *Newcastle-Ottawa	9	803 428	104 351	(0,88 tot 1,06)		70,5

schaalscore: laag, <math>y7</math>; hoog, <math>y6</math>.

analyse. Een combinatie van factoren zou echter kunnen verklaren waarom een sterke omgekeerde associatie werd waargenomen in de China Kadoorie Biobank-studie. Mensen met de hoogste eïnnahme consumeerden gemiddeld slechts 0,76 eieren per dag.¹⁰ Dit is lager dan de hoogste inname in andere Aziatische of westerse landen.⁶⁶ Als we kijken naar deze lage inname, is het mogelijk dat de associatie werd voornamelijk gedreven door het consumptiepatroon van eieren in plaats van door de consumptie van eieren op zich.

In Aziatische culturen worden eieren meestal verwerkt in verschillende keukens, terwijl in westerse bevolkingsgroepen eieren meestal worden geconsumeerd met rood en bewerkt vlees en geraffineerde granen. Hoewel de analyses van de China Kadoorie

die zeven dagen per week eieren consumeerden, woonde in stedelijke gebieden, terwijl slechts 30% van de mensen die nooit zelden eieren aten, in stedelijke gebieden woonden.¹⁰ Bovendien, leken deelnemers die bijna dagelijks eieren aten en in stedelijke gebieden woonden een lager risico op hart- en vaatziekten te hebben in vergelijking met deelnemers die bijna dagelijks eieren aten maar op het platteland woonden.¹⁰ Gegevens uit het China Kadoorie Biobank-onderzoek worden dus waarschijnlijk beïnvloed door confounding gerelateerd aan consumptiepatronen van eieren en sociaaleconomische status. Daarom moet de omgekeerde associatie die wordt waargenomen in de meta-analyse onder Aziatische cohorten voorzichtig worden geïnterpreteerd.

De resultaten van onze op statistische modellen gebaseerde vervangingsanalyses suggereren dat het consumeren van eieren in plaats van volle melk, onbewerkt rood vlees of bewerkt rood vlees wordt geassocieerd met een lager risico op cardiovasculaire aandoeningen en ziekte. Naast het geschatte gunstige effect

op de cardiovasculaire gezondheid zou het vervangen van rood vlees door eieren in het dieet ook kunnen bijdragen aan een duurzamer milieu, omdat de productie van eieren een lagere milieupact heeft dan de productie van vlees.¹⁸ Toen echter eieren⁶⁷ werden vervangen door vis, gevogelte, peulvruchten, noten, volle granen geraffineerde granen, aardappelen, magere melk, kaas of yoghurt vonden we geen significant verband met hart- en vaatziekten.

Resultaten van onze bijgewerkte meta-analyse suggereren dat een hogere consumptie van eieren in verband kan worden gebracht met een hoger risico op hart- en vaatziekten bij mensen met diabetes type 2. Insulineresistentie wordt in verband gebracht met een verhoogde endogeen cholesterol bij mensen met een verhoogde

generaal aanbevolen interventies suggereren dat een hogere consumptie van eieren geen nadelige invloed heeft op de risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij mensen met diabetes.⁶⁹ Verdere studies zijn nodig om deze discrepanties te begrijpen.

Sterke en zwakte punten van het onderzoek In onze cohortanalyses vertegenwoordigen de hoge follow-uppercentages en de grote steekproefomvang grote sterke punten. De toename van het totale aantal cardiovasculaire aandoeningen van 1124 in onze vorige publicatie over eieren⁷ tot 14806 in ons huidige onderzoek maakte robuustere analyses mogelijk. Door de herhaalde meting van leefstijlvariabelen konden we ons aanpassen aan veranderingen in risicofactoren in de loop van de tijd. Bovendien verminderde het gebruik van cumulatieve gemiddelde updates van leefstijlvariabelen willekeurige meetfouten door rekening te houden met de persoon

variaties in de inname. Ten slotte biedt de bijgewerkte meta-analyse een uitgebreid overzicht van bewijsmateriaal over het verband tussen eieren en hart- en vaatziekten in de VS en wereldwijd.

Onze bevindingen moeten ook worden geïnterpreteerd in de context van verschillende beperkingen. Onze cohorten omvatten gezondheidswerkers en daarom zijn de bevindingen mogelijk niet generaliseerbaar naar andere populaties. De hoge opleidingsstatus van onze studiedeelnemers is echter een voordeel omdat hoogwaardige en betrouwbare gegevens kunnen worden verzameld en de kans op verwarring door sociaaleconomische factoren, die moeilijk te meten zijn, wordt verminderd. Bovendien waren mensen met een hogere inname van eieren in onze cohorten over het algemeen in veel opzichten minder gezond, en we erkennen dat onze resultaten kunnen worden beïnvloed door niet-gemeten of resterende confounding. We waren echter in staat om rekening te houden met veel voedings- en levensstijlcovariabelen, waaronder voedingsvariabelen die doorgaans verband houden met de inname van eieren, zoals rood en vleeswaren. Daarom blijft het, zoals aangegeven door onze E-waardeanalyses, onwaarschijnlijk dat we confounders hebben weggelaten die de associatie zouden kunnen verschuiven naar een significant lager of hoger risico.

Het verzamelen van voedingsgegevens met vragenlijsten over voedselconsumptie leidt onvermijdelijk tot enkele meetfouten. Verkeerde classificatie als gevolg van willekeurige meetfouten en confounding als gevolg van niet-gemeten voedingsproducten (bijv. methode voor het koken van eieren) kunnen leiden tot een onderschatting van het verband tussen de inname van eieren en het risico op hart- en vaatziekten, gezien de prospectieve aard van het onderzoek. We hebben echter de cumulatieve gemiddelde bijwerkmethode voor voedingsvariabelen gebruikt om willekeurige fouten veroorzaakt door variatie binnen de persoon te verminderen en om rekening te houden met voedingsgewoonten op de lange termijn. Differentiële fouten bij het verzamelen van voedingsgegevens kunnen bestaan, maar deze zijn onwaarschijnlijk omdat het dieet al lang vóór de diagnose van de ziekte werd gerapporteerd. We kunnen niet uitsluiten dat de vooruitgang in diagnostische methoden voor hart- en vaatziekten in de afgelopen decennia de

... zou kunnen ... in ... van ... vervingingsanalyse ... gebruikmaakte van gegevens over de ... mensen in het cohort te identificeren die de eieren daadwerkelijk hebben vervangen door het vervangende voedsel. Daarom moeten onze resultaten van vervingingsanalyse met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd in de context van statistische

Conclusies en beleidsimplicaties De resultaten van onze cohortstudie en bijgewerkte meta-analyse laten zien dat matige consumptie van eieren (maximaal één ei per dag) in het algemeen niet geassocieerd is met het risico op hart- en vaatziekten. Bevindingen waren consistent over meerdere deelnemers- en studiekenmerken, behalve de geografische regio. We ontdekten dat de consumptie van eieren geassocieerd was met een iets lager risico op hart- en vaatziekten in Aziatische cohorten. De gemiddelde eierconsumptie in de drie Amerikaanse cohorten in onze studie en in de cohorten die in de meta-analyse waren opgenomen, was echter relatief

laag. Met dit consumptieniveau moet rekening worden gehouden bij het interpreteren van onze resultaten, omdat de meeste deelnemers één tot minder dan vijf eieren per week consumeerden en relatief weinig deelnemers minstens één ei per dag consumeerden.

Bijdragers: JPDC en SC hebben in gelijke mate bijgedragen aan het manuscript. JPDC en SNB hebben volledige toegang tot alle gegevens in het onderzoek en nemen de verantwoordelijkheid voor de integriteit van de gegevens en de nauwkeurigheid van de gegevensanalyse. SNB, ALS, YL, JPDC en FBH waren betrokken bij het ontwerp en ontwerp van de studie. JPDC en SC voerden de systematische review en meta-analyse uit. JPDC, YL, SC, SNB en ALS analyseerden en interpreteerden de gegevens. SNB, YL, BR en FBH zorgden voor statistische expertise. JPDC en SNB hebben het manuscript opgesteld. Alle auteurs namen deel aan de interpretatie van de resultaten en de kritische revisie van het manuscript. SNB en FBH staan garant. De overeenkomstige auteur verklaart dat alle vermelde auteurs voldoen aan de auteurschapscriteria en dat er geen anderen zijn weggelaten die aan de criteria voldoen.

Financiering: De cohorten van de Nurses' Health Study (NHS), NHS II en Health Professionals' Follow-Up Study worden ondersteund door de volgende subsidies van de National Institutes of Health (NIH): P01 CA87969, R01 HL034594, R01 HL088521, UM1 CA186107, UM1 CA176726, UM1 CA167552, R01 HL35464, R01 HL60712, U01 CA167552. JPDC wordt ondersteund door een Banting postdoctorale beurs van de Canadian Institutes of Health Research (BPF-156628). FBH wordt ondersteund door subsidies HL60712, HL118264 en DK112940 van de NIH. SNB wordt ondersteund door een loopbaanontwikkelingsbeurs van de NIH (K01 DK107804). De financiers hadden geen rol bij het ontwerp en de uitvoering van het onderzoek; verzameling, beheer, analyse en interpretatie van de gegevens; voorbereiding, beoordeling of goedkeuring van het manuscript; of het besluit om het manuscript in te dienen voor publicatie.

Concurrerende belangen: Alle auteurs hebben het ICMJE uniforme openbaarmakingsformulier ingevuld op www.icmje.org/doi_disclosure.pdf en verklaren: steun van de National Institutes of Health en Canadian Institutes of Health Research voor het ingediende werk; JPDC ontving honoraria voor sprekers en adviseurs van de Dairy Farmers of Canada, buiten het ingezonden werk om; YL ontving subsidies van de California Walnut Commission, buiten het ingediende werk om; FBH ontving onderzoeksondersteuning van de California Walnut Commission en honoraria voor lezingen van Metagenics en Standard Process en honoraria van Diet Quality Photo Navigation, buiten het ingezonden werk om; geen financiële relaties met organisaties die mogelijk belang hebben bij het ingediende werk in de afgelopen drie jaar; geen andere relaties of activiteiten die het ingediende werk lijken te hebben beïnvloed.

Ethische goedkeuring: de institutionele beoordelingsraden van Brigham and Women's Hospital en de Harvard TH Chan School of Public Health hebben deze studie goedgekeurd. Toegending van de ethische vragenlijst werd met geïnformeerde toestemming te impliceren (protocol nr. 2009-P-00375).

De garanten van het manuscript bevestigen dat het manuscript een eerlijk, nauwkeurig en transparant verslag is van het onderzoek dat wordt gerapporteerd; dat er geen belangrijke aspecten van het onderzoek zijn weggelaten; en dat eventuele afwijkingen van de studie zoals gepland (en, indien relevant, geregistreerd) zijn verklaard.

Verspreiding naar deelnemers en gerelateerde patiënten- en publieke gemeenschappen: Er waren geen patiënten betrokken bij het stellen van de onderzoeksvraag of de uitkomstmaten, noch bij het ontwerp en de uitvoering van het onderzoek. We zijn van plan deze bevindingen te verspreiden onder de deelnemers in onze jaarlijkse nieuwsbrief en aan het grote publiek in een persbericht.

Dit is een Open Access-artikel dat wordt gedistribueerd in overeenstemming met de voorwaarden van de Creative Commons Attribution (CC BY 4.0)-licentie, die anderen toestaat dit werk te verspreiden, remixen, aanpassen en erop voort te bouwen, voor commercieel gebruik, op voorwaarde dat het originele werk correct wordt geciteerd. Zie: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

1 Preventie CfDca. Hartziektefactoren 2017 [bijgewerkt 28 november 2017]. Beschikbaar via: <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>.

- 2 Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA Dietary Guidelines: herziening 2000: een verklaring voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van de Nutrition Committee van de American Heart Association. *Oplage* 2000;102:2284-99. doi:10.1161/01.CIR.102.18.2284
- 3 USDA. Wetenschappelijk rapport van de Adviescommissie Voedingsrichtlijnen 2015. 2015. https://ods.od.nih.gov/pubs/2015_dgac_scientific_report.pdf
- 4 Kuang H, Yang F, Zhang Y, Wang T, Chen G. De impact van de samenstelling van ei-voedingsstoffen en de consumptie ervan op cholesterolhomeostase. *Cholesterol* 2018;2018:6303810. doi:10.1155/2018/6303810
- 5 Diez-Espino J, Basterra-Gortari FJ, Salas-Salvado J, Buil-Cosiales P, Corella D, Schroder H, et al. Eierconsumptie en hart- en vaatziekten volgens de diabetesstatus: de PREDIMED-studie. *Klinische voeding (Edinburgh, Schotland)*. 2017;36(4):1015-21.
- 6 Djoussé L, Gaziano JM. Eierconsumptie in relatie tot hart- en vaatziekten en sterfte: de Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:964-9. doi:10.1093/ajcn/87.4.964 7 Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Een prospectieve studie van ei consumptie en risico op hart- en vaatziekten bij mannen en vrouwen. *JAMA* 1999;281:1387-94. doi:10.1001/jama.281.15.1387 8 Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, et al. Associaties van cholesterol- of eiconsumptie in de voeding met incidentele hart- en vaatziekten en mortaliteit. *JAMA* 2019;321:1081-95. doi:10.1001/jama.2019.1572 9 Guo J, Hobbs DA, Cockcroft JR, et al. Associatie tussen eierconsumptie en hart- en vaatziekten, diabetes en sterfte door alle oorzaken. *Eur J Nutr* 2018;57:2943-52. doi:10.1007/s00394-017-1566-0
- 10 Qin C, Lv J, Guo Y, et al. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Associaties van eierconsumptie met hart- en vaatziekten in een cohortstudie van 0,5 miljoen Chinese volwassenen. *Heart* 2018;104:1756-63. doi:10.1136/heartjnl-2017-312651 11 Key TJ, Appleby PN, Bradbury KE, et al. Consumptie van vlees, vis, zuivelproducten, eieren en risico op ischemische hartziekte: een prospectieve studie van 7198 incidentgevallen onder 409885 deelnemers aan het pan-Europese EPIC-cohort. *Oplage* 2019;139:2835-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038813 12 Goldberg S, Gardener H, Tiozzo E, et al. Eierconsumptie en atherosclerose van de halsslagader in de studie in Noord-Manhattan. *Atherosclerose* 2014;235:273-80. doi:10.1016/j.atherosclerose.2014.04.019
- 13 Shin JY, Xun P, He K. Eierconsumptie en risico op hart- en vaatziekten: meta-analyse. *Diabetes* 2012;61:A379-80.
- 14 Li Y, Zhou C, Zhou X, Li L. Eierconsumptie en risico op hart- en vaatziekten en diabetes: een meta-analyse. *Atherosclerose* 2013;229:524-30. doi:10.1016/j.atherosclerose.2013.04.003 15 Alexander DD, Miller PE, Vargas AJ, Weed DL, Cohen SS. Meta-analyse van eierconsumptie en risico op coronaire hartziekte en beroerte. *J Am Coll Nutr* 2016;35:704-16. doi:10.1080/07315724.2016.1152928
- 16 Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C, et al. Voedingsgroepen en risico op coronaire hartziekte, beroerte en hartfalen: een systematische review en dosis-respons-meta-analyse van prospectieve studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:1071-90. doi:10.1080/10408398.2017.1392288
- 17 Kuo M, Qian C, Wu L, et al. Eierconsumptie en risico op coronaire hartziekte, beroerte en hartfalen: een systematische review en dosis-respons-meta-analyse van prospectieve studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:1071-90. doi:10.1080/10408398.2017.1392288
- 18 S0140-6736(2019)19:1-B;1-ANG-12F. De gezondheid van de veeteelers. *Studie. Am J Nurs* 1978;78:1039-40.
- 20 Bao Y, Bertoia ML, Lenart EB, et al. Oorsprong, methoden en evolutie van de drie Nurses' Health Studies. *Am J Volksgezondheid* 2016;106:1573-81. doi:10.2105/AJPH.2016.303338 21 Hu FB, Stampfer MJ, Rimm E, et al. Dieetvet en coronaire hartziekten: een vergelijking van benaderingen voor het aanpassen van de totale energie-inname en het modelleren van herhaalde dieetmetingen. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 531-40. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009849 22 Willett WC. *Reproduceerbaarheid en validiteit van voedselrequentie vragenlijsten. Nutritionele epidemiologie. 2e druk.* Oxford Universitaire Pers, 1998.
- 23 Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB, Willett WC. Reproduceerbaarheid en validiteit van een uitgebreide zelf-toegedijnde semi-kwantitatieve voedselrequentievragenlijst onder mannelijke gezondheidswerkers. *Am J Epidemiol* 1992;135:1114-26, discussie 1127-36. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116211 24 Willett WC, Sampson L, Browne ML, et al. Het gebruik van een zelf vragenlijst afgenomen om het dieet vier jaar geleden te beoordelen. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 188-99. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a114780
- 25 Salvini S, Hunter DJ, Sampson L, et al. Op voedsel gebaseerde validatie van een voedingsvragenlijst: de effecten van wekelijkse variatie in voedselconsumptie. *Int J Epidemiol* 1989;18:858-67. doi:10.1093/ije/18.4.858
- 26 Feskanich D, Rimm EB, Giovannucci EL, et al. Reproduceerbaarheid en validiteit van voedselinname metingen van een semikwantitatieve voedselrequentievragenlijst. *J Am Diet Assoc* 1993;93:790-6. doi:10.1016/0002-8223(93)91754-E
- 27 Regionaal kantoor van de Wereldgezondheidsorganisatie voor Europa Ischemische hartziekteregisters: rapport van de vijfde werkgroep (inclusief een tweede herziening van het operationele protocol). Kopenhagen, Denemarken; 26-29 april. 1971. [http://www.ohri.ca/PROGRAMS/CLINICAL_EPIDEMIOLOGY/OXFORD.ASP](https://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?DB=local&v1=1&ti=1&Search_Arg=0410334&Search_Code=0359&CNT=20&SID=128 Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Het nationale onderzoek naar beroerte. Klinische bevindingen. Beroerte 1981;12(Suppl 1):113-44.</p>
<p>29 Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classificatie en natuurlijk beloop van klinisch identificeerbare subtypes van herseninfarct. <i>Lancet</i> 1991;337:1521-6. doi:10.1016/0140-6736(91)93206-O 30 Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, et al. Test van de National Death Index. <i>Am J Epidemiol</i> 1984;119:837-9. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a113804 31 Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relatief en absoluut overmatige risico's van coronaire hartziekten bij vrouwen die sigaretten roken. <i>N Engl J Med</i> 1987; 317: 1303-9. doi:10.1056/NEJM198711193171210 32 Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Chute CG, Litin LB, Willett WC. Geldigheid van zelfgerapporteerde taille- en heupomtrekken bij mannen en vrouwen. <i>Epidemiologie</i> 1990;1:466-73. doi:10.1097/00001648-199011000-00009</p>
<p>33 Giovannucci E, Colditz G, Stampfer MJ, et al. De beoordeling van alcoholgebruik door middel van een eenvoudige, zelf in te vullen vragenlijst. <i>Am J Epidemiol</i> 1991;133:810-7. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115960</p>
<p>34 Chasan-Taber S, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. reproduceerbaarheid en validiteit van een zelf-ingevulde vragenlijst over lichaamsbeweging voor mannelijke gezondheidswerkers. <i>Epidemiologie</i> 1996;7:81-6. doi:10.1097/00001648-199601000-00014 35 Groenland S, Longnecker MP. Methoden voor trendschatting van samengevatte dosis-responsgegevens, met toepassingen voor meta-analyse. <i>Am J Epidemiol</i> 1992;135:1301-9. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116237</p>
<p>36 Bernstein AM, Sun Q, Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Willett WC. Belangrijke eiwitbronnen in de voeding en risico op coronaire hartziekten bij vrouwen. <i>Oplage</i> 2010;122:876-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915165</p>
<p>37 Lied M, Giovannucci E. Substitutieanalyse in voeding epidemiologie: ga voorzichtig te werk. <i>Eur J Epidemiol</i> 2018;33:137-40. doi:10.1007/s10654-018-0371-2 38 Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternatieve voedingsindices voorspellen beide sterk het risico op chronische ziekten. <i>J Nutr</i> 2012;142:1009-18. doi:10.3945/jn.111.157222 39 Shekelle RB, Stamler J, Paul O, Shryock AM, Liu S, Lepper M. Dieetlipiden en serumcholesterolgehalte: verandering in dieet verandert de dwarsdoorsnede-associatie. <i>Am J Epidemiol</i> 1982;115:414-20. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a113332 40 Van der Pijl A, de Groot L, van't Hof-Grootenboer AE, et al. De Newcastle-Ottawa-schaal (NOS) voor het beoordelen van de kwaliteit van niet-gerandomiseerde studies in meta-analyses. 2009 <a href=).
- 43 Orsini N. Van zwevende naar conventionele betrouwbaarheidsintervallen voor de relatieve risico's op basis van gepubliceerde dosis-responsgegevens. *Comput Methods-programma's Biomed* 2010;98:90-3. doi:10.1016/j.cmpb.2009.11.005 44 Orsini NBR, Groenland S. Gegeneraliseerde kleinste kwadraten voor trend schatting van samengevatte dosis-responsgegevens. *Stata J* 2006;6:40-57. doi:10.1177/1536867X0600600103 45 Zazpe I, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, et al, SUN Project Investigators. Eierconsumptie en risico op hart- en vaatziekten in het SUN-project. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:676-82. doi:10.1038/ejcn.2011.30
- 46 Houston DK, Ding J, Lee JS, et al. Health ABC-onderzoek. Vet en cholesterol in de voeding en het risico op hart- en vaatziekten bij oudere volwassenen: de Health ABC Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:430-7. doi:10.1016/j.numecd.2009.11.007
- 47 Larsson SC, Åkesson A, Wolk A. Eierconsumptie en risico op hartfalen, hartinfarct en beroerte: resultaten van 2 prospectieve cohorten. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1007-13. doi:10.3945/ajcn.115.119263

- 48 Virtanen JK, Mursu J, Virtanen HE, et al. Associaties van de inname van eieren en cholesterol met de dikte van de intima-media van de halsslagader en het risico op incidentele coronaire hartziekte volgens het apolipoproteïne E-fenotype bij mannen: de Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr* 2016;103:895-901. doi:10.3945/ajcn.115.122317 49 Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Zonen, 2011.
- 50 Abdollahi AM, Virtanen HEK, Voutilainen S, et al. Eierconsumptie, cholesterolinname en risico op beroerte bij mannen: de Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr* 2019;110:169-76. doi:10.1093/ajcn/nqz066 51 Farvid MS, Malekshah AF, Pourshams A, et al. Eiwitbronnen in de voeding en mortaliteit door alle oorzaken en oorzaken: de Golestan Cohort Study in Iran. *Am J Vorige Med* 2017;52:237-48. doi:10.1016/j.amepre.2016.10.041
- 52 Jang J, Shin MJ, Kim OY, Park K. Longitudinaal verband tussen eierconsumptie en het risico op hart- en vaatziekten: interactie met diabetes mellitus type 2. *Nutr Diabetes* 2018;8:20. doi:10.1038/s41387-018-0033-1
- 53 Mann JI, Appleby PN, Key TJ, Thorogood M. Dieetdeterminanten van ischemische hartziekte bij gezondheidsbewuste personen. *Hart* 1997;78:450-5. doi:10.1136/hrt.78.5.450 54 Misirli G, Benetou V, Lagiou P, Bamia C, Trichopoulos D, Trichopoulos A. Verband tussen het traditionele mediterrane dieet en cerebrovasculaire aandoeningen bij een mediterrane bevolking. *Am J Epidemiol* 2012;176:1185-92. doi:10.1093/aje/kws205 55 Nakamura Y, Iso H, Kita Y, et al. Eierconsumptie, serum totaal cholesterolconcentraties en incidentie van coronaire hartziekten: op Japan Public Health Center gebaseerde prospectieve studie. *Br J Nutr* 2006;96:921-8. doi:10.1017/BJN20061937 56 Nakamura Y, Okamura T, Kita Y, et al, NIPPON DATA90 Research Group. Herevaluatie van de associaties van ei-inname met serum totaal cholesterol en oorzakingspecifieke en totale mortaliteit bij Japanse vrouwen. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:841-7. doi:10.1038/s41430-017-0051-4 57 Nakamura Y, Okamura T, Tamaki S, et al, NIPPON DATA80 Research Group. Eierconsumptie, serumcholesterol en oorzakingspecifieke sterfte en sterfte door alle oorzaken: het National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80). *Am J Clin Nutr* 2004;80:58-63. doi:10.1093/ajcn/80.1.58 58 Qureshi AI, Suri FK, Ahmed S, Nasar A, Divani AA, Kirmani JF. Regelmatige consumptie van eieren verhoogt het risico op beroerte en hart- en vaatziekten niet. *Med Sci Monit* 2007;13:CR1-8.
- 59 Sauvaget C, Nagano J, Allen N, Grant EJ, Beral V. Inname van dieren producten en beroertesterfte in de Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Int J Epidemiol* 2003;32:536-43. doi:10.1093/ije/dyg151
- 60 Scrafford CG, Tran NL, Barraj LM, Mink PJ. Eierconsumptie en CHD en beroerte-sterfte: een prospectieve studie van Amerikaanse volwassenen. *Volksgesondheid Nutr* 2011;14:261-70. doi:10.1017/S1368980010001874 61 Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Orfanos P, Trichopoulos D. Dieet en lichaamsbeweging in relatie tot de totale mortaliteit onder volwassen diabetici in een cohort van de algemene bevolking. *J Intern Med* 2006;259:583-91. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01638.x
- 62 van den Brandt PA. Rood vlees, bewerkt vlees en andere eiwitbronnen in de voeding en risico op algehele en oorzakingspecifieke sterfte in de Nederlandse cohortstudie. *Eur J Epidemiol* 2019;34:351-69. doi:10.1007/s10654-019-00483-9
- 63 Wang JB, Fan JH, Dawsey SM, et al. Voedingscomponenten en risico op totale sterfte aan kanker en hart- en vaatziekten in het Linxian Nutrition Intervention Trials-cohort in China. *Sci Rep* 2016;6:22619. doi:10.1038/srep22619 64 Xu L, Lam TH, Jiang CQ, et al. Eierconsumptie en het risico op hart- en vaatziekten en sterfte door alle oorzaken: Guangzhou Biobank Cohort Study en meta-analyses. *Eur J Nutr* 2019;58:785-96. doi:10.1007/s00394-018-1692-3
- 65 Yaemsiri S, Sen S, Tinker L, Rosamond W, Wassertheil-Smoller S, He K. Transvet, aspirine en ischemische beroerte bij postmenopauzale vrouwen. *Ann Neurol* 2012;72:704-15. doi:10.1002/ana.23555 66 Qin C, Yu C, Li L, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Met betrekking tot associaties van eierconsumptie met hart- en vaatziekten in een cohortstudie van 0,5 miljoen Chinese volwassenen. *Hart* 2018;104:1803. doi:10.1136/heartjnl-2018-313781
- 67 Eshel G, Shepon A, Makov T, Milo R. Land, irrigatiewater, broeikasgas, en reactieve stikstofbelasting van vlees, eieren en zuivelproductie in de Verenigde Staten. *Proc Natl Acad Sci VS A* 2014;111:11996-2001. doi:10.1073/pnas.1402183111 68 Vergès B. Pathofysiologie van diabetische dyslipidemie: waar zijn we? *Diabetologia* 2015;58:886-99. doi:10.1007/s00125-015-3525-8
- 69 Richard C, Cristall L, Fleming E, et al. Impact van eiconsumptie op cardiovasculaire risicofactoren bij personen met diabetes type 2 en risico op het ontwikkelen van diabetes: een systematische review van gerandomiseerde onderzoeken naar voedingsinterventie. *Kan J Diabetes* 2017;41:453-63. doi:10.1016/j.jcjd.2016.12.002
- 70 Fuller NR, Sainsbury A, Caterson ID, et al. Effect van een eierrijk dieet op cardiometabolische risicofactoren bij mensen met diabetes type 2: de Diabetes and Egg (DIABEGG) Studie - gerandomiseerd gewichtsverlies en follow-upfase. *Am J Clin Nutr* 2018;107:921-31. doi:10.1093/ajcn/nqy048

Webbijlage: Aanvullend materiaal

