

(On)verzadigde vetzuren en mortaliteit

Referentie

Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-1973). *BMJ* 2016;353:i1246.

Duiding

Patrick Mullie, VUB, Erasmushogeschool

Klinische vraag

Wat is het effect op coronaire en totale mortaliteit wanneer een deel van de verzadigde vetzuren vervangen worden door plantaardige oliën rijk aan linolzuur bij volwassenen met en zonder coronaire pathologie?

Achtergrond

Volgens de klassieke voeding-hart-hypothese zal de vervanging van verzadigde vetzuren door onverzadigde vetzuren cholesterolfazetting in de vaatwand beperken en het risico op coronaire hartziekten reduceren. Een recente review van de Cochrane Collaboration (1) met inclusie van 15 RCT's toonde aan dat de beperking van verzadigde vetzuren door verschillende interventies het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis met 17% (RR=0,83 met 95% BI van 0,72 tot 0,96) deed dalen. Een effect op cardiovasculaire en globale sterfte kon echter niet aangetoond worden.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, EMBASE, CINAHL
- referentielijsten van gepubliceerde artikels
- uitgebreide contacten met onderzoekers.

Geselecteerde studies

- 5 gerandomiseerde gecontroleerde studies, uitgevoerd na 1950 en gepubliceerd in het Engels, die na 2 tot 7 jaar de invloed onderzochten van de vervanging van verzadigde vetzuren door plantaardige olie rijk aan linolzuur versus gewoon dieet op coronaire en/of totale mortaliteit
- exclusie van studies waarbij men in de interventiegroep ook grote hoeveelheden omega 3-vetzuren toediende of het dieet in belangrijke mate aanpaste of een meer intensieve medische behandeling (met rookstop of bloeddrukcontrole) voerde, studies met intermediaire uitkomstmaten.

Bestudeerde populatie

- 10 808 volwassenen met en zonder coronaire pathologie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: mortaliteit door coronaire hartziekten
- secundaire uitkomstmaten: totale mortaliteit.

Resultaten

- 324 (0,03%) overlijdens door coronaire hartziekte; 1 001 (0,09%) overlijdens door andere oorzaken
- totaal bloedcholesterolgehalte was 8% tot 14% lager in de interventie- versus de controlegroep
- de interventie had geen invloed op coronaire mortaliteit (HR 1,13 met 95% BI van 0,83 tot 1,54, $I^2=45\%$), noch op totale mortaliteit (HR 1,07 met 95% BI van 0,90 tot 1,27, $I^2=39\%$)
- zelfde resultaten wanneer men drie extra studies includeerde die alleen advies gaven en/of bijkomend ook een grote hoeveelheid omega 3-vetzuren toedienden.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de beschikbare evidentie uit gerandomiseerde gecontroleerde studies aantoont dat de vervanging in het dieet van verzadigde vetzuren door linolzuur het bloedcholesterolgehalte doet dalen, maar dat dit niet vertaald wordt in een daling van de coronaire of totale mortaliteit.

Financiering van de studie

Enkel publieke financiering was aanwezig.

Belangenconflicten van de auteurs

Alle auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze publicatie bestaat uit twee delen, enerzijds een heranalyse van de gegevens van het Minnesota Coronary Experiment (2) en anderzijds een systematische review en meta-analyse van de Minnesota Coronary Experiment- en vergelijkbare interventiestudies.

De PRISMA-richtlijnen voor het rapporteren van systematische reviews en meta-analyses van interventiestudies zijn nauwkeurig nageleefd (3). De kwaliteit van de individuele studies is door twee onafhankelijke onderzoekers nagegaan en weergegeven. De statistische heterogeniteit tussen de resultaten van individuele interventiestudies werd onderzocht met de I^2 -test. Men voerde sensitiviteitsanalyses uit volgens het type olie en de gelijktijdige toevoeging van omega 3-vetzuren. Er wordt nergens concrete informatie gegeven over het controledieet dat zeer vaag omschreven wordt als “*usual care control diet*”. Aangezien de studiepopulaties zowel patiënten met coronaire hartziekten als gezonde personen omvatten, kan men veronderstellen dat een deel van de populatie reeds vóór de start van de studie een bepaald dieet voorgeschreven kreeg. Daardoor was het controledieet met zekerheid zeer heterogeen van aard. Er is evenmin informatie over de verdere samenstelling in macro- en micronutriënten van zowel het interventiedieet als het controledieet, noch over de samenstelling en de hoeveelheid toegediende plantaardige oliën.

Sommige interventiestudies duurden tot zeven jaar zonder dat er informatie wordt gegeven over de therapietrouw aan het interventiedieet. Essentieel in een voedingsinterventiestudie is het energetisch gehalte van de toegediende interventies, alsook de evolutie van het lichaamsgewicht en het lichaamsvetgehalte in functie van de tijd. Ook hier wordt geen enkele informatie over meegedeeld. Het blijft bovendien een vraag of het lichaamsgewicht zowel in de interventiegroep als in de controlegroep na zeven jaar constant bleef. Er is evenmin informatie over het rookgedrag en de lichaamsactiviteit. Het is niet bekend welke voedingsmiddelen met verzadigde vetzuren vervangen werden door andere met plantaardige oliën. Er is tevens geen informatie over de verschillende fracties bloedlipiden, o.a. HDL-cholesterol, totaal bloedcholesterolgehalte op HDL-cholesterol.

Sommige exclusiecriteria, zoals het gelijktijdige toedienen van grote hoeveelheden omega 3- vetzuren of van andere belangrijke gedragsinterventies, zijn zeer vaag. Wat is een belangrijke gedragsinterventie? In twee van de vijf geïncludeerde studies worden toch omega 3-vetzuren toegediend!

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review en meta-analyse kon geen effect op verlaging van coronaire sterfte aantonen met de vervanging van verzadigde vetzuren door linolzuur. Een mogelijke verklaring is dat een aantal studies ouder is, wat betekent dat het vervangen van een deel van de verzadigde vetzuren door linolzuur in de interventiegroep eveneens kan betekenen dat deze groep meer transvetzuren opnam, aangezien margarines vóór 2000 rijker waren aan transvetten. Deze laatste werden geassocieerd met een verhoging van de totale en cardiovasculaire mortaliteit (4).

Het Minnesota Coronary Experiment (2), uitgevoerd tussen 1968 en 1973, omvat 84% van alle deelnemers van de meta-analyse. Het waren deelnemers die hoofdzakelijk gerekruteerd werden uit psychiatrische instellingen, een milieu gekenmerkt door een hogere waarschijnlijkheid op adipositas, roken en lichamelijke inactiviteit. Deze specifieke onderzoekspopulatie maakt het moeilijk om de resultaten te extrapoleren. We weten niet precies hoeveel rokers aanwezig waren, maar waarschijnlijk waren er veel aangezien de studie eind jaren zestig is uitgevoerd. Er was ook een hoge studie-uitval van 75% (slechts 2 355 van de 9 570 gerandomiseerde proefpersonen konden in de analyse opgenomen worden).

De auteurs van de meta-analyse merken op dat er ondanks de daling van LDL-cholesterol geen daling van cardiovasculaire en totale mortaliteit optreedt. Volgens de auteurs zou dit komen door het feit dat het poly-onverzadigde omega 6-vetzuur linolzuur het LDL-cholesterol oxideert waardoor een positief effect uitblijft. Het valt echter op te merken dat enerzijds het poly-onverzadigde omega 3-vetzuur wel geassocieerd is met een daling van de cardiovasculaire en totale mortaliteit (5) en de oxidatietheorie dus ondermijnt en anderzijds dat de antioxidatietheorie in 2010 door de European Food Safety Authority als onbewezen werd beschouwd (6).

Het is eigenlijk niet correct om de klassieke voeding-hart-hypothese te herleiden tot het vervangen van enkel en alleen een deel van de verzadigde vetzuren door linolzuur. De aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad gaat duidelijk verder dan alleen maar linolzuur innemen (7): maximum 10 energie-% verzadigde vetzuren, meer dan 10 energie-% mono-onverzadigde vetzuren, en 5,3 tot 10 energie-% poly-onverzadigde vetzuren (met 1 tot 2 energie-% omega 3, en 4 tot 8 energie-% omega-6). Deze voedingsaanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad steunen enerzijds op de wetenschappelijke literatuur (1) en anderzijds op aanbevelingen van buitenlandse gezondheidsinstanties. Zo bevelen zowel het *Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee* als het *Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines* een reductie aan van verzadigde vetzuren ter preventie van hart- en vaatziekten (8,9).

Ten slotte maken de methodologische tekortkomingen van de studies het moeilijk om de resultaten van deze systematische review en meta-analyse correct te interpreteren.

Andere studies

De resultaten van Ramsden et al. zijn vergelijkbaar met deze van Chowdhury et al. (10) die een meta-analyse van acht interventiestudies met omega 6-vetzuren, waaronder hoofdzakelijk linolzuur, uitvoerde.

Vroeger besteedde Minerva reeds aandacht aan de relatie tussen voeding en preventie van cardiovasculaire pathologie. In 2009 bespraken we een meta-analyse van prospectieve studies die de relatie onderzochten tussen een mediterraan voedingspatroon, armer aan verzadigde vetzuren, en de incidentie en mortaliteit van chronische aandoeningen. Een voedingspatroon gebaseerd op het mediterraan voedingspatroon bleek een belangrijk voordeel te hebben op het vlak van de primaire preventie van globale en cardiovasculaire mortaliteit en van de preventie van kanker, ziekte van Alzheimer en Parkinson (5,11). In een andere bespreking zagen we dat bij personen met een hoog cardiovasculair risico de toevoeging van extra-vierge olijfolie (50 g per dag) of noten (30 g per dag) aan een mediterraan dieet de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen verminderde (12,13). Een andere, prospectieve studie toonde aan dat een hoge therapietrouw aan een mediterraan voeding de totale mortaliteit deed dalen met 14% (HR 0,86 met 95% BI van 0,75 tot 0,97) bij mannen en 22% (HR 0,78 met 95% BI van 0,69 tot 0,89) bij vrouwen (14). Andere gezonde leefstijlfactoren, zoals bewegen, niet-roken en lichaamsactiviteit, hadden bovendien een additief effect.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies toont aan dat de vervanging van een deel van de verzadigde vetzuren door linolzuur het totale cholesterolgehalte doet dalen zonder effect op de coronaire mortaliteit.

Voor de praktijk

De aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad, namelijk verzadigde vetzuren beperken tot 10 energie-%, is geen eenvoudige zaak: voor een volwassen persoon met een behoefte van 2 000 kcal per dag betekent dit 22 gram verzadigde vetzuren. Drie glazen volle melk en een snede Hollandse kaas bevatten al meer dan 20 gram verzadigde vetzuren.

Onrechtstreeks toont deze studie aan dat enkel en alleen een deel van de verzadigde vetzuren vervangen door linolzuur hoogstwaarschijnlijk onvoldoende is om klinisch relevante resultaten te bekomen. Voedingsmaatregelen moeten gekaderd worden in een geheel van preventieve maatregelen om efficiënt te zijn: een mediterraan voedingspatroon geassocieerd met niet-roken, een gezond gewicht en regelmatige lichaamsactiviteit lijkt de beste optie te zijn.

Referenties

1. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 6.
2. Frantz ID Jr, Dawson EA, Ashman PL, et al. Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. *The Minnesota Coronary Survey. Arteriosclerosis* 1989;9:129-35.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
4. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;351:h3978.
5. Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. Adherence to mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1344.
6. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/food constituent(s) and protection of cells from premature aging, antioxidant activity, antioxidant content and antioxidant properties, and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage and bioavailability of anthocyanins in black currants pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2010;8:1489.
7. Voedingsaanbevelingen voor België. Hoge Gezondheidsraad, 2016. HGR nr. 9285.
8. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 suppl 2):S76-99.
9. McGuire S. Scientific report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington DC: US Departments of Agriculture and Health and Human Services, 2015. *Adv Nutr* 2016;7:202-4.
10. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk. *Ann Intern Med* 2014;160:398-406.
11. Poelman T. Bevordert een mediterraan voedingspatroon de gezondheid? *Minerva* 2009;8(4):48-9.
12. Roberfroid D. Mediterraan dieet voor primaire cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2014;13(1):8-9.
13. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
14. van den Brandt PA. The impact of a Mediterranean diet and healthy lifestyle on premature mortality in men and women. *Am J Clin Nutr* 2011;94:913-20.