

# Secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen met een mediterraan versus een vetarm dieet.

## Referentie

Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, et al; CORDIOPREV Investigators. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet* 2022;399:1876-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00122-2

## Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is het effect van een mediterraan dieet vergeleken met een vetarm dieet voor de secundaire preventie van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met gekend coronair hartlijden?

## Achtergrond

Levensstijl en vooral voeding zijn belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire morbiditeit. Decennialang beschouwde men de reductie van vetinname (gelimiteerd tot 25%-35% van de totale calorie-inname) als de standaard voedingsinterventie ter voorkoming van cardiovasculaire aandoeningen, hoewel de evidentie hiervoor eerder indirect was (1). Gaandeweg keek men ook naar de samenstelling en het vezelgehalte van de koolhydraten ter vervanging van de vetten. Uiteindelijk verlegde de focus zich naar voedingspatronen in plaats van één enkel nutriënt (2). Het mediterraan dieet is hierbij het meest onderzochte en meest effectieve voedingspatroon voor tal van chronische aandoeningen. Het wordt gekenmerkt door een hoge inname van fruit, groenten, granen, wit vlees en vis en olijfolie. De Predimedstudie, besproken in Minerva, toonde het voordeel aan van een mediterraan dieet voor de primaire cardiovasculaire preventie van personen met een verhoogd cardiovasculair risico (3,4).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: mannen en vrouwen tussen 20 en 75 jaar met gekend coronair hartlijden (acuut myocardinfarct, hospitalisatie wegens onstabiele angor, hoog risico voor ischemisch hartlijden op basis van beeldvorming), zonder acute coronaire gebeurtenissen in de voorbije 6 maanden, zonder gekende ernstige aandoeningen en met een levensverwachting langer dan de duur van de studie
- exclusiecriteria: ernstige comorbiditeit zoals hart-, long-, nierfalen en kanker
- uiteindelijke inclusie van 1 002 personen, 82,5% mannen, met een gemiddelde leeftijd van 59,5 (SD 8,7) jaar; 61,9% had eerder een myocardinfarct doorgemaakt, 14,9% had een familiale voorgeschiedenis van coronaire hartziekte op jonge leeftijd, 53,9% had diabetes, 68,2% had hypertensie; de gemiddelde BMI bedroeg 31,1 kg/m<sup>2</sup>, de gemiddelde totale cholesterol 159 mg/dl; 9,7% rookte en 86,6% gebruikte statines.

### Studieopzet

Gerandomiseerde gecontroleerde open-label studie met geblindeerde effectbeoordelaars, uitgevoerd in één centrum in Spanje, met twee dieetgroepen (5):

- mediterraan dieet (n=502): minstens 35% vet (<10% verzadigd vet; elk gezin kreeg gratis 1 liter extra-vierge olijfolie per week), 15% eiwitten, minder dan 50% koolhydraten; optionele

consumptie van wijn voor habituele drinkers (maximaal 1 glas/dag voor vrouwen en 2 glazen/dag voor mannen)

- vetarm dieet (n=500): minder dan 30% vet (<10% verzadigd vet), 15% eiwitten, minstens 55% hoofdzakelijk complexe (=vezelrijke) koolhydraten (gratis ter beschikking gesteld in ‘gezonde’ voedingspakketten); geen consumptie van wijn toegelaten
- in beide dieetgroepen werd het cholesterolgehalte tot minder dan 300 mg/dag gehouden, werden geen restricties in het aantal calorieën opgelegd en moedigde men fysieke activiteit niet expliciet aan
- mediane follow-up van 7 jaar met face-to-face contacten om de 6 maanden, groepssessies om de 3 maanden en telefonische contacten om de 2 maanden.

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen zoals myocardinfarct, revascularisatie, ischemisch CVA, perifere arterieel lijden en cardiovasculaire sterfte
- secundaire uitkomstmaat: 27 extra uitkomsten waaronder twee variaties op het primaire samengestelde eindpunt, de individuele componenten van het primaire samengestelde eindpunt en metabole factoren zoals lipiden en suikermetabolisme
- intention-to-treatanalyse
- analyse met 7 verschillende **Cox proportional hazards models**, waarbij men telkens corrigeerde voor andere covariabelen, gaande van alleen leeftijd en geslacht (model 1) tot alle variabelen (familiale coronaire belasting, rookstatus, BMI, LDL cholesterol, diabetes, hypertensie, geneesmiddelengebruik, verandering van gewicht en fysieke activiteit) (model 7)
- subgroepanalyse volgens leeftijd, geslacht en comorbiditeit
- sensitiviteitsanalyses met uitsluiting van de primaire eindpunten in de eerste maand en in de eerste zes maanden; alleen met patiënten die het dieet >80% naleefden.

### **Resultaten**

- studieuitval: 17,2% in de vetarm dieetgroep versus 9,2% in de mediterrane dieetgroep
- primaire uitkomstmaat: 87 (17,3%) in de mediterrane dieetgroep en 111 (22,2%) in de vetarm dieetgroep; 28,1 per 1 000 persoonsjaren in de mediterrane dieetgroep versus 37,7 in de vetarm dieetgroep; multivariate HR varieerde van 0,719 (95% BI van 0,541 tot 0,957) tot 0,753 (95% BI van 0,568 tot 0,998) in het voordeel van het mediterrane dieet
- de subgroepanalyse toonde een groter effect bij mannen, bij personen jonger dan 70 jaar, in de groep zonder familiale voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden, in de groep zonder hypertensie en in de groep met een LDL-cholesterol lager dan 100 mg/dl
- sensitiviteitsanalyses: men zag het grootste effect in de groep met >80% naleving van het dieet.

### **Besluit van de auteurs**

Voor de secundaire preventie van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen was het mediterrane dieet superieur aan het vetarm dieet. Deze resultaten zijn relevant voor de klinische praktijk en onderbouwen het nut van het mediterrane dieet in het kader van secundaire preventie.

### **Financiering van de studie**

Fundacion Patrimonio Comunal Olivarero; Fundacion Centro para la Excelencia en Investigacion sobre Aceite de Oliva y Salud; lokale, regionale, en nationale Spaanse overheden; Europese unie.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Verschillende auteurs hebben geld ontvangen voor onderzoek of voordrachten van diverse instellingen en farmaceutische bedrijven, waarbij wordt aangegeven dat deze betalingen niet gerelateerd zijn aan de huidige studie.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

De randomisatie in deze RCT verliep gestratificeerd in blokken op basis van leeftijd, geslacht en voorafgaand acuut myocardinfarct. Zoals elke studie met een voedingsinterventie was het ook in deze studie onmogelijk om diëtisten en patiënten te blinderen voor het toegewezen dieet. Dieetconsulten en klinische opvolging werden wel strikt van elkaar gescheiden in een poging om artsen en effectbeoordelaars te blinderen. We kunnen ons wel voorstellen dat het voor patiënten echter niet vanzelfsprekend was om gedurende de lange duur van de studie niets aan hun arts te vertellen over het dieet waaraan ze toegewezen waren. Weten aan welk dieet men is toegewezen kan het al dan niet strikt volhouden van de dieetinstructies beïnvloeden. Zo zou het gehypte mediterrane dieet de deelnemers in de controlegroep gedemotiveerd kunnen hebben, leidend tot een ongelijke studie-uitval. De naleving van het opgelegde dieet werd zes maal per jaar met specifieke meetinstrumenten opgevolgd en daaruit bleek dat na een verbetering gedurende het eerste jaar (als gevolg van het leereffect) de naleving vrij stabiel bleef gedurende de studie. Het aantal deelnemers dat stopte met het opgelegde dieet was echter wel verschillend tussen de twee groepen: 17,2% in de groep met een vetarm dieet versus 9,2% in de groep met een mediterrane dieet. 84,8% van de gestopte deelnemers gaf wel toelating om hun medische gegevens te blijven gebruiken en telefonisch gecontacteerd te worden tijdens de volledige duur van de studie. Hierdoor kon men het aantal ontbrekende data sterk beperken, maar het is niet duidelijk welk dieet de gestopte deelnemers daarna verder volgden. Omdat de onderzoekers kozen voor een objectieve primaire uitkomstmaat heeft de afwezigheid van blinding van de deelnemers waarschijnlijk weinig invloed op het resultaat gehad. De studie werd slechts in één centrum uitgevoerd, wat toeliet om de langdurige follow-up uniform te organiseren in beide groepen. Deze lange follow-up van mediaan 7 jaar is trouwens uniek voor een dergelijke complexe interventiestudie en versterkt de betrouwbaarheid van de resultaten. De berekening van de steekproefgrootte gebeurde op basis van realistische incidenties van de primaire uitkomstmaat, namelijk een absolute cumulatieve incidentie van 24,9% na 7 jaar in de groep met een vetarm dieet. Er werden interimanalysis uitgevoerd om de studie eventueel vroegtijdig te stoppen (of langer te laten duren), maar na 7 jaar was het vooropgestelde aantal gebeurtenissen bereikt.

### Beoordeling van de resultaten

Het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen en de mortaliteit was lager dan in andere studies met een vergelijkbare populatie (6). Dat kan het gevolg zijn van het feit dat alle deelnemers maximaal behandeld werden met statines, antihypertensiva en bloedverdunners. Ook is mogelijk dat beide diëten een gunstig effect hadden op de primaire uitkomstmaat. Om dit echter hard te kunnen maken was een vergelijking van beide interventies met een placebodieetgroep nodig geweest. Ook de absolute meerwaarde van een vetarm dieet is om dezelfde reden uit deze studie niet af te leiden. Wat wel opvalt is de hogere uitval in de groep met een vetarm dieet, waarvoor de auteurs geen duidelijke verklaring geven. Het feit dat de studie slechts in één centrum in een mediterrane land werd uitgevoerd, maakt het niet gemakkelijk om resultaten te extrapoleren naar andere settings en andere landen, hoewel een mediterrane dieet goed geaccepteerd is in onze contreien. Deze studie vult zeker een lacune in de evidentie over de rol van de juiste voeding bij secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Een eerdere review van de Cochrane Collaboration gaf dit tekort aan valide studies in secundaire cardiovasculaire preventie duidelijk aan (7). Enkel de Lyon Diet Heart Study kon weerhouden worden en deze toonde - ondanks enkele methodologische tekortkomingen - eveneens een gunstig effect aan van een mediterrane dieet (evidentie van lage kwaliteit) (8).

### Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De meeste richtlijnen inzake cardiovasculaire preventie focussen op een maximale medicamenteuze aanpak en uiteraard ook op rookstop. Daarnaast wordt een gezonde voeding en regelmatige fysieke activiteit aanbevolen zonder onderscheid te maken tussen primaire en secundaire preventie (9). Als gezond voedingspatroon wordt het mediterrane dieet meer en meer vermeld. Het wordt ook duidelijker dat de samenstelling van de ingenomen vetten (mono- en poly-onverzadigde versus verzadigde vetten) en van de ingenomen koolhydraten (weinig geraffineerde koolhydraten met veel

vezels) primeert boven het absolute percentage van de macronutriënten in het voedingspatroon. Ook ultra-bewerkt voedsel wordt hierbij afgeraden (2,10).

## Besluit van Minerva

Deze methodologisch goed opgezette gerandomiseerde gecontroleerde open-label studie met geblindeerde effectbeoordelaars en een follow-up van 7 jaar toont aan dat een mediterraneet meer dan een vetarm dieet beschermt tegen ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met gekend stabiel coronair hartlijden.

### Referenties

1. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *Am J Med* 2014;127:364-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.12.014
2. Skinner JS, Cooper A. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. *BMJ Clin Evid* 2011;2011:0206. PMID: PMC3217663.
3. Roberfroid D. Mediterraan dieet voor primaire cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2014;13(1):8-9.
4. 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. DOI: 10.1056/NEJMc1806491
5. Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Peña JD, et al; CORDIOPREV Investigators. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet* 2022;399:1876-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00122-2
6. Sánchez Fernández JJ, Ruiz Ortiz M, Ogayar Luque C, et al. Longterm survival in a Spanish population with stable ischemic heart disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019; 72:827-34. DOI: 10.1016/j.rec.2018.08.019
7. Rees K, Takeda A, Martin N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 201, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD009825.pub3
8. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85. DOI: 10.1161/01.cir.99.6.779
9. Cardiovasculair risicomanagement (M84). NHG-Standaard, juni 2019.
10. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42:3227-337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484