

### Achtergrond

De traditionele mediterrane voedingswijze bestaat uit een hoge inname van olijfolie, fruit, noten, groenten en granen, een matige inname van vis, gevogelte en wijn en een lage consumptie van melkproducten, rood vlees en zoetwaren. Verschillende observationele studies en een klinische studie in secundaire preventie hebben aangetoond dat deze voedingswijze het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen kan verminderen<sup>1</sup>. In verschillende klinische studies met een klein aantal deelnemers is overigens aangetoond dat een mediterrane voedingspatroon een gunstig effect heeft op de risicofactoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen<sup>2</sup>. Het reële effect van een mediterrane voeding voor primaire cardiovasculaire preventie is tot nu toe nog niet onderzocht in een prospectieve studie.

Kan een mediterrane dieet in primaire preventie het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen verminderen?

### Samenvatting

#### Duiding

Dominique Roberfroid, médecin épidémiologiste au Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)

#### Referentie

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.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

### Bestudeerde populatie

- 7 447 deelnemers waarvan 3 165 mannen tussen 55 en 80 jaar en 4 282 vrouwen tussen 60 en 80 jaar; zonder antecedenten van cardiovasculaire gebeurtenissen, met ofwel type 2-diabetes ofwel minstens 3 majeure cardiovasculaire risicofactoren (roken, hypertensie, verhoogd LDL-cholesterol, laag HDL-cholesterol, overgewicht of obesitas, familiale voorgeschiedenis van vroegtijdige cardiovasculaire gebeurtenissen).

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter studie in Spanje (van 2003 tot 2011); 11 onderzoekscentra met elk minstens 1 voedingsdeskundige en 1 verpleegkundige die de deelnemers rekruteerden in ongeveer 20 eerstelijnspraktijken<sup>3</sup>
- toevallige toewijzing aan 3 groepen:
  - ~ interventie 1: mediterrane dieet met een supplement van 50 g extra-vierge olijfolie per dag
  - ~ interventie 2: mediterrane dieet met een supplement van 30 g noten per dag (15 g walnoten, 7,5 g hazelnoten en 7,5 g amandelen)
  - ~ controlegroep: advies om een vetarm dieet te volgen (dus ook geen olijfolie en noten)
- de supplementaire olijfolie en noten werden gratis ter beschikking gesteld van de studie; geen adviezen voor verminderde totale energieconsumptie, noch voor promotie van fysieke activiteiten
- mediterrane dieetgroepen: individuele en groepsessies met voedingsadvies om de 3 maanden
- controlegroep: voedingsadvies bij aanvang en verder jaarlijks een brochure met informatie over vetarme voeding; na wijziging van het protocol in 2006 ook voedingsadvies in groep om de 3 maanden
- mediane tijd van deelname aan de studie: 4,8 jaar.

### Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat van myocardinfarct, CVA en cardiovasculaire sterfte
- secundaire uitkomstmaten: myocardinfarct, CVA, cardiovasculaire mortaliteit, globale mortaliteit
- informatieverzameling over de gebeurtenissen via de deelnemers, de huisarts, een jaarlijkse raadpleging van het medisch dossier en een raadpleging van het nationaal mortaliteitsregister
- meetinstrumenten: jaarlijkse afname van een algemene medische vragenlijst, een vragenlijst over voedselinname en een vragenlijst over fysieke activiteiten
- evaluatie van de therapietrouw door controle van de urine op hydroxytyrosol (in de dieetgroep met

olijfoliesupplement) en van het alfa-linoleenzuurgehalte (in de dieetgroep met notensupplement) in random substeekproeven van deelnemers

- **intention to treat analyses, Cox regressiemodel.**

### Resultaten

- uitval van 2,8% na de eerste evaluatie; globale drop-out van 7,0%; meer drop-out in de controlegroep (11,3%) dan in de mediterrane dieetgroepen
- beide mediterrane dieetgroepen: hogere consumptie van olijfolie en noten, vis en groenten in vergelijking met de controlegroep
- controlegroep: geringe daling in het gebruik van vetten (39% energie uit vetten bij inclusie ten opzichte van 37% op het einde van de interventie; interventiegroepen: 41%)
- primaire uitkomstmaat: 8,1 per 1 000 persoonjaren in de dieetgroep met olijfolie, 8,0 in de dieetgroep met noten en 11,2 in de controlegroep; HR van 0,70 met 95% BI van 0,53 tot 0,91 voor de dieetgroep met olijfolie in vergelijking met de controlegroep en HR van 0,70 met 95% BI van 0,53 tot 0,94 voor de dieetgroep met noten in vergelijking met de controlegroep; de verbetering is binnen het eerste jaar na de start van de interventie zichtbaar (volgens de **Kaplan-Meier curves**); de resultaten van de multivariaat analyses waren gelijklopend
- secundaire uitkomstmaten: alleen een significante reductie van CVA in beide dieetgroepen versus de controlegroep.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een mediterrane dieet verrijkt met een supplement van extra-vierge olijfolie of van noten, de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen vermindert bij personen met een hoog cardiovasculair risico.

**Financiering van de studie** Spaanse overheid (agency for biomedical research); verschillende producenten stelden olijfolie en noten ter beschikking van de studie, maar kwamen in geen enkele fase van de studie tussen.

**Belangenconflicten van de auteurs** 13 van de 18 auteurs, onder meer de eerste auteur, verklaren deel uit te maken van wetenschappelijke adviesraden of stuurgroepen van verschillende instituten in het domein van voeding en/of kregen vergoedingen voor allerlei redenen van deze instituten of van andere (farmaceutische) firma's; de overige 5 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

Dit is een gerandomiseerde, gecontroleerde studie, het soort experimentele studie die het meest geschikt is om een causaal verband aan te tonen tussen de interventie en het vastgestelde effect. Op het vlak van de methodologie is een aantal zaken niet duidelijk (zie *tabel met de risico's van bias op de website*). De opzet en de uitvoering van de randomisatie zijn onvoldoende beschreven. In welke mate de toewijzing geheim gebeurde, is maar zeer gedeeltelijk gerapporteerd. De interventie zelf was niet geblindeerd (praktisch niet mogelijk), maar de toewijzing van de gebeurtenissen gebeurde wel blind voor de interventie. Het risico van onvolledige rapportering van de resultaten is gering, aangezien de sensitiviteitsanalyses met imputatie van de ontbrekende gegevens tot gelijkaardige resultaten leidden. De auteurs vermelden de resultaten van alle vooraf vastgelegde uitkomstmaten (met supplementaire bijlagen op de website van de *N Engl J Med*).

De stratificatie van de analyses in functie van de individuele eerstelijnscentra (n=20) en de afzonderlijke onderzoekscentra (n=11) is niet erg transparant. De auteurs deden overigens ieder jaar een interimanalyse. In principe moest de studie 4 jaar duren, maar na 4 jaar besloot men de studie te verlengen tot 6 jaar met een vermindering van de steekproefgrootte. Hieruit leiden we af dat de verschillen tussen de onderzoeksgroepen na 4 jaar niet het nodige statistische significantieniveau haalden om zoveel interimanalyses uit te voeren (regel van O'Brien-Fleming), maar dat dit na 6 jaar wel het geval was. Het is dus niet zeer duidelijk of de studie vroegtijdig gestopt is, of de duur is aangepast aan de preliminaire resultaten van de interimanalyses... Ondanks deze beperkingen is de methodologische kwaliteit van de studie volgens de GRADE-richtlijnen<sup>4</sup> hoog tot matig.

## Resultaten in perspectief

Dit is de eerste gerandomiseerde, gecontroleerde studie die in primaire preventie het effect onderzoekt van een mediterrane dieet op cardiovasculaire gebeurtenissen bij personen met een hoog cardiovasculair risico. De effectgrootte in deze studie (30% vermindering) is groot en benadert de effectgrootte die is vastgesteld met statines<sup>5</sup>. Het effect is merkwaardig genoeg reeds vroeg in de inter-

ventie merkbaar, namelijk tijdens het eerste jaar. Wanneer de auteurs de 49 (op 288 in het totaal) cardiovasculaire gebeurtenissen van het eerste jaar uitsluiten, zijn de verschillen tussen de groepen niet meer significant. Bij exclusie van de 89 klinische gebeurtenissen over de 4 jaar heen blijven de verschillen wel significant (*resultaten vermeld als appendix op de website van het tijdschrift*).

Het preventieve effect op de samengestelde uitkomstmaat is in de praktijk hoofdzakelijk te wijten aan het preventieve effect op CVA's. Dat stemt overeen met de resultaten van eerder observationeel onderzoek<sup>6,7</sup>. Een CVA heeft veel te maken met de bloeddruk en in een vroegere publicatie had men vastgesteld dat 3 maanden na de inclusie de bloeddruk daalde bij de deelnemers die olijfolie en noten hadden geconsumeerd<sup>8</sup>. In de hier besproken studie geven de auteurs jammer genoeg geen evolutie van de bloeddruk weer tijdens de follow-up. Hypertensie kwam bij de inclusie iets meer voor in de controlegroep dan in de interventiegroepen. In de multivariaatanalyses die hypertensie bij aanvang in rekening brachten, wijzigde het effect van de interventie echter niet.

De auteurs spreken wel over een effect van het mediterrane voedingspatroon, maar in de realiteit was er weinig verschil in dieet tussen de 3 groepen<sup>9</sup>. Het essentiële verschil tussen de groepen was de supplementaire inname van olijfolie en noten, met als gevolg een toename in mono- en poli-onverzadigde vetzuren en polyfenolen, en niet zozeer een verschil in voedingsadvies dat in de controlegroep blijkbaar weinig invloed heeft gehad op de voedselinname.

Of de consumptie van olijfolie en noten ook een dergelijk effect zou hebben bij personen met een ander voedingspatroon of met een ander cardiovasculair risicoprofiel dan de deelnemers aan deze studie, moet nog onderzocht worden. Voor sommige personen zal de kostprijs van olijfolie en noten een drempel zijn en daarom ware het interessant om na te gaan of kleinere hoeveelheden tot hetzelfde effect leiden. Ten slotte vermelden we nog dat het exclusie criterium 'moeite met het veranderen van voedingsgewoonten' de externe validiteit van deze studie enigszins op de helling zet.

## Ongewenste effecten

Ongewenste effecten zijn zeer zelden beschreven in deze publicatie, maar weinig waarschijnlijk.

Referenties zie *website*

## Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat in primaire preventie bij personen met een hoog cardiovasculair risico, extra-vierge olijfolie (50 g per dag) of noten (30 g per dag) toegevoegd aan een mediterrane dieet, significant de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen kunnen verminderen. Dat geldt in het bijzonder voor de preventie van CVA.

## Voor de praktijk

De Belgische richtlijn over cardiovasculair risicobeheer wijst op het belang van een gezonde en evenwichtige voeding<sup>10</sup>. Een mediterrane voedingswijze (meer olijfolie, noten, groenten en granen, en minder melkproducten, rood vlees en zoetwaren) lijkt na een infarct in vergelijking met de Westerse voedingsgewoonten, een gunstig effect te hebben op de reductie van de globale mortaliteit en van de cardiovasculaire sterfte + niet-fataal infarct (matige bewijskracht)<sup>11</sup>. In primaire preventie is dat effect nog niet aangetoond. Volgens de resultaten van de hier besproken studie zou een mediterrane dieet met extra inname van olijfolie en noten nuttig kunnen zijn in primaire preventie maar dan bij personen met een hoog cardiovasculair risico. We kunnen deze resultaten echter niet veralgemenen.