



### De betekenis van poly-onverzadigde vetzuren (omega 3 en omega 6) in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen: *facts en fiction*

#### Referenties

1. Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD012345.pub3
2. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub4
3. Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD011094.pub4

#### Duiding

Barbara Claus, Vakgroep Farmaceutische Analyse, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, UGent; Apotheek, UZ Gent en Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KULeuven

Meervoudig of poly-onverzadigde vetzuren, verder PUFA's genoemd (Poly Unsaturated Fatty Acids) kenmerken zich door minstens twee onverzadigde bindingen in hun koolstofketen. De benaming omega 3 en omega 6 heeft te maken met de positie van de eerste dubbele binding: respectievelijk op het 3<sup>de</sup> of 6<sup>de</sup> koolstofatoom te beginnen aan het methyлуuiteinde. PUFA's zijn eerder vloeibaar dan vast bij kamertemperatuur en we vinden ze terug in visoliën en plantaardige oliën. Alfa-linoleenzuur (omega 3) en linolzuur (omega 6) zijn essentiële vetzuren voor de mens en moeten met de voeding worden ingenomen. Ook eicosapentaenzuur of EPA (visoliën) en docosahexaenzuur of DHA<sup>1</sup> (visoliën) zijn omega 3-vetzuren die in het lichaam gesynthetiseerd worden uit alfa-linoleenzuur. Ze zijn semi-essentieel omdat een voldoende aanvoer via de voeding nodig is om aan de behoefte te voldoen.

In Minerva bespraken we reeds de mogelijke bijdrage van PUFA's voor de (cardiovasculaire) gezondheid. Postinfarct-behandeling met PUFA's zou de totale sterfte reduceren maar het NNT is hoog (77 patiënten moeten gedurende 3,5 jaar worden behandeld om één overlijden te vermijden). Het is daarom niet aan te bevelen om bij deze patiënten PUFA-supplementen op te starten (1,2). Inname van 1g omega 3-vetzuren per dag zou bij patiënten met symptomatisch hartfalen een absolute risicoreductie voor mortaliteit van 1,8% (95% BI van 0,3 tot 3,9) en voor mortaliteit of hospitalisatie van 2,3% (95% BI van 0,0 tot 4,6) opleveren. Deze winst komt overeen met een NNT van 56 voor mortaliteit en een NNT van 44 voor mortaliteit of hospitalisatie (3,4). Een meta-analyse van heterogene studies leverde geen betrouwbaar bewijs op dat toediening van omega 3-vetzuren (met sterk variërende samenstelling) bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of diabetes voordelig is op het vlak van mortaliteitsdaling of preventie van restenose na een percutane coronaire interventie (5,6).

De mogelijke therapeutische effecten van poly-onverzadigde vetzuren (PUFA's) blijven dus ter discussie staan. In drie recente systematische reviews en meta-analyses van de Cochrane Collaboration werd gezocht naar het effect van PUFA's op vlak van primaire en secundaire cardiovasculaire preventie (7-9).

<sup>1</sup> EPA en DHA zijn als geneesmiddel geregistreerd in België (Omacor®).

#### *Poly-onverzadigde vetzuren en cardiovasculaire preventie (7):*

Men includeerde 49 studies (jaren '60 tot op heden) waarin 24 272 patiënten gedurende minstens één jaar opgevolgd werden. Lange follow-upstudies (>5 jaar) dateren van voor de eeuwwisseling. Twee 5-jaarsstudies werden in 2006 en 2013 gepubliceerd (10,11). In 33 studies hadden de deelnemers geen voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte. De dagelijkse inname van PUFA's werd op 3,9 tot 8% van de totale energie inname geschat (cfr. aanbeveling HGR: 1% tot 2% van de totale energie inname voor omega 3 en 4 tot 8% voor omega 6 (12)). In de meeste studies werden PUFA's onder vorm van capsules ingenomen, maar in 8 studies gaf men eerder dieetadvies, in 8 andere studies liet men bijvoorbeeld extra noten of margarine innemen en in 3 studies koos men voor een gecombineerd gebruik van verschillende PUFA-bronnen. 11 studies hadden een laag risico van bias. De auteurs konden met PUFA's geen significant voordeel op vlak van globale en cardiovasculaire mortaliteit (N=24 en 16), noch in aantal coronaire en cardiovasculaire gebeurtenissen (N=15 en 16) en CVA's (N=11) vaststellen. De totale cholesterol en triglyceriden daalden licht onder invloed van PUFA's (gemiddeld verschil van respectievelijk -0,12 mmol/l met 95% BI van -0,23 tot -0,02 en -0,12 met 95% BI van -0,20 tot -0,04), terwijl HDL- en LDL-cholesterol niet werden beïnvloed en het lichaamsgewicht met gemiddeld 0,76 kg (95% BI van 0,34 tot 1,19) toenam.

#### *Omega 3-vetzuren en cardiovasculaire preventie (8):*

Meestal namen patiënten omega 3-vetzuren in onder vorm van capsules, maar in sommige studies werd verrijkte voeding gebruikt of dieetadvies gegeven. Patiënten in de controlegroepen kregen placebo of gebruikten gewone voeding. Van de 79 studies (n=112 059 deelnemers) waren er 25 met een laag risico van bias. Opvolging van de patiënten gebeurde over een periode van 12 tot 72 maanden. Noch met EPA, noch met DHA zag men een statistisch significant verschil tussen hoge en lage gebruikers op vlak van algemene en cardiovasculaire mortaliteit, aantal cardiovasculaire gebeurtenissen, CVA en aritmie.

#### *Omega 6-vetzuren en cardiovasculaire preventie (9):*

Men selecteerde 19 studies (n=6 461) met omega 6-vetzuren. 3 studies hadden een laag risico van bias. Omega 6-vetzuren verlaagden de concentratie cholesterol in het bloed (gemiddeld verschil van -0,33 mmol/l met 95% BI van -0,50 tot -0,16) maar hadden geen effect op LDL- en HDL-cholesterol, triglyceriden, noch op BMI (13). Ook hier was er geen winst op vlak van algemene en cardiovasculaire mortaliteit, aantal cardiovasculaire gebeurtenissen en CVA.

Deze 3 systematische reviews en meta-analyses kunnen dus geen cardiovasculair voordeel aantonen van voedingssuppletie met PUFA's. Het is tot dusver de meest volledige samenvatting van de waarde van PUFA-suppletie en het bundelt ook een aantal recentere hoge kwaliteitsstudies (na 2000). Alleen bij studies over omega 6-suppletie is de bijgekomen evidentie beperkt (slechts 1 bijkomende studie na 2010) en globaal hebben deze studies ook een lagere kwaliteit. De uitkomsten in deze review zijn duidelijk gedefinieerd (totale en cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen), maar in het algemeen was de follow-up van deze uitkomstmaten in de verschillende studies eerder kort (in de meeste studies 1 tot 2 jaar) met een sterke variatie van 1 tot 8 jaar. Er was ook een belangrijke klinische heterogeniteit op vlak van studiepopulatie (zowel gezonde patiënten als patiënten met een uiteenlopende graad van cardiovasculair risico en/of (pre)diabetes (type 1 en 2)). Een dubbelblinde opzet was niet altijd mogelijk (zoals bij dieetadviezen). Het gebruik van PUFA's gebeurde onder verschillende vormen: zowel suppletie via capsules als via de voeding. Lagere en hogere innames werden arbitrair bepaald. Wanneer het over inname via de voeding ging, waren de hoeveelheden minder exact afgelijnd. Maar ook in geval van supplementen bij de voeding was de uiteindelijke gemiddelde dagelijkse inname niet altijd bekend.

Een onderzoeksgroep kwam in 2019 (VITAL, ClinicalTrials.gov number, NCT01169259) tot dezelfde bevinding op gebied van cardiovasculaire preventie voor de marine omega 3-vetzuren (14).

## Besluit

Deze 3 systematische reviews en meta-analyses van de Cochrane Collaboration tonen aan dat een verhoogde inname van PUFA's (met of bij de voeding) geen invloed heeft op globale en cardiovasculaire mortaliteit, noch op cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen. De studies waren zeer heterogeen op vlak van studiepopulatie en studieopzet.

## Voor de praktijk

De Hoge Gezondheidsraad is formeel in haar advies over een evenwichtige voeding an sich waarin de inname van vetrijke voedingsmiddelen beperkt moet worden. Men streeft naar 1 tot 2 energieprocenten van de totale energie-inname voor omega 3-vetzuren en 4 tot 8 energieprocenten voor omega 6-vetzuren. De ideale verhouding omega 3/omega 6 staat ter discussie, maar zou weinig belang hebben zolang men maar de aanbevolen hoeveelheden haalt (12). De International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL) geeft bijkomend de volgende aanbevelingen: een inname van 2 energieprocenten aan linolzuur (omega 6), 0,7 energieprocenten aan linoleenzuur (omega 3) en 500 mg gecombineerd eicosapentaëenzuur (EPA)/docosahexaëenzuur (DHA) per dag (15). Hoe dit laatste in de praktijk opgevolgd kan worden, is een ander paar mouwen...

## Referenties

1. Christiaens T. Zijn vitamine E en polyonverzadigde vetzuren zinvol na een infarct? *Minerva* 2001;30(7):332-3.
2. Gissi-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)07072-5
3. Brohet C. Omega-3-vetzuren en chronisch hartfalen (GISSI-HF-studie). *Minerva* 2009;8(5):58-9.
4. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-30. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8
5. Chevalier P. Omega-3-vetzuren en cardiovasculair risico. *Minerva bondig* 25/11/2010.
6. Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, et al. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:24. DOI: 10.1186/1471-2261-10-24
7. Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD012345.pub3
8. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub4
9. Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD011094.pub4
10. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the women's intervention nutrition study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1767-76. DOI: 10.1093/jnci/djj494
11. Alvarez-Perez J, Sanchez-Villegas A, Diaz-Benitez EM, et al. Influence of a Mediterranean dietary pattern on body fat distribution: results of the PREDIMED-Canarias intervention randomized trial. *J Am Coll Nutr* 2016;35:568-80. DOI: 10.1080/07315724.2015.1102102
12. Voedingsaanbevelingen voor België. Hoge Gezondheidsraad, 2016. HGR nr. 9285.
13. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, et al. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 1969;15(1, Suppl 2):II-1-63.
14. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;380:23-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403
15. Intake of PUFA in healthy adults. URL: <https://www.issfal.org/statement-3> (website geraadpleegd op 16 november 2018).