

Suppletie omega-3-vetzuren geen cardiovasculair nut

mw S. van der Heijden MSc, dr H.J.E.M. Janssens

Nr 2 | 2019 (53) | Nieuw

Tags

omega-3-vetzuren cardiovasculaire aandoeningen alfa-linoleenzuur

Omega-3-vetzuren, in vis of als voedingssupplement of in het lichaam aangemaakt via het plantaardige alfa-linoleenzuur, hebben altijd een positieve status gehad bij het voorkomen van hart- en vaatziekten. Dit was voornamelijk gebaseerd op basis van bevindingen van epidemiologische onderzoeken. Maar een cardiovasculair beschermend effect blijkt niet aantoonbaar als resultaten van gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken op een systematische wijze geanalyseerd worden. Richtlijnen die omega-3-vetzuren adviseren kunnen wat dit betreft aangepast worden.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Omega-3-vetzuren in vis of als voedingssupplement of alfa-linoleenzuur (ALA, aanwezig in planten en in het lichaam omgezet in omega-3-vetzuren) worden in richtlijnen geadviseerd vanwege hun gunstige reputatie bij het mogelijk voorkomen van hart- en vaatziekten.**
- **Uit epidemiologisch onderzoek blijken er associaties te bestaan tussen het minder voorkomen van cardiovasculaire morbiditeit en een hoge inname van omega-3-vetzuren, zonder duidelijkheid over een oorzakelijk effect.**
- **Uit een zorgvuldig uitgevoerd systematisch literatuuronderzoek met een meta-analyse van samengevoegde bevindingen van meer dan 70 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken blijkt de inname van omega-3-vetzuren of alfa-linoleenzuur (ALA) geen effect te hebben op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.**
- **De gunstige reputatie van omega-3-vetzuren en/of ALA bij het voorkomen van hart- en vaatziekten dient gerelativeerd of ontkend te worden, omdat de gouden standaard van bewijs hiervoor op basis van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken ontbreekt.**

Inleiding

Een verhoogde inname van omega-3-vetzuren heeft de reputatie het risico op hart- en vaatziekten te verlagen. Een cardiovasculair beschermend mechanisme van deze vetzuren zou terug te voeren zijn op effecten op bloeddruk, lipidenprofiel, bloedvatinflammatie, endotheelfunctie, trombusvorming, hemostase en gevoeligheid voor insuline.¹ In de multidisciplinaire richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement' van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) wordt het advies gegeven om per week twee porties vis te eten, waarvan minimaal één portie vette vis. Dit advies wordt gegeven op basis van het gehalte aan omega-3-vetzuren in vis, waarbij vette vis meer omega-3-vetzuren bevat.² Het Voedingscentrum geeft dezelfde informatie, waarbij naast 2 gram alfa-linoleenzuur (ALA) per dag 200 mg omega-3-vetzuren uit vis wordt geadviseerd.³ ALA komt voor in planten, waaronder lijnzaad, koolzaad en walnoten, en wordt in het lichaam omgezet in omega-3-vetzuren. In internationale richtlijnen zijn gelijksoortige adviezen te vinden met betrekking tot de inname van omega-3-vetzuren.^{4,5}

Epidemiologische onderzoeken hebben een associatie aangetoond tussen een hoge omega-3-inname en een lager risico op hart-

en vaatziekten. Het aantonen van een associatie geeft echter geen informatie over een causaal verband. Daarvoor zijn gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken nodig, de gouden standaard om werkzaamheid te bewijzen. Recente gerandomiseerde onderzoeken komen met tegenstrijdige resultaten, waardoor een eenduidig advies wordt bemoeilijkt. In het kader van de herziening van haar richtlijn over de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) Cochrane de opdracht gegeven voor de systematische review en meta-analyse die in dit artikel besproken wordt. Daarin wordt geprobeerd antwoord te geven op de vraag wat het effect is van een verhoogde inname van omega-3-vetzuren (zowel uit vis als uit planten, zie kader) op cardiovasculaire eindpunten.¹

Omega-3-vetzuren zijn meervoudig onverzadigde vetzuren waarbij de eerste dubbele binding in de koolstofketen tussen het 3e koolstofatoom en 4e koolstofatoom zit, waardoor de koolstofketen 'onverzadigd' is met waterstofatomen. Omega-3-vetzuren komen voor in vis als eicosapentaeenzuur (EPA; 20 (koolstofatomen):5 (dubbele bindingen)), docosahexaeenzuur (DHA; 22:6) en docosapentaeenzuur (DPA; 22:5) en worden de lange-keten-omega-3-vetzuren genoemd (LCn3). Alfa-linoleenzuur (ALA; 18:3) komt voor in planten en wordt in het menselijk lichaam omgezet in lange-keten-omega-3-vetzuren.

Onderzoek

De primaire uitkomsten in het systematisch literatuuronderzoek en de meta-analyse van Cochrane waren sterfte door iedere oorzaak, cardiovasculaire sterfte, cardiovasculaire gebeurtenissen als een samengestelde uitkomstmaat (bestaande uit fataal en niet-fataal myocardinfarct, angina pectoris, beroerte, hartfalen, perifere vaatlijden, acute dood en niet-geplande cardiovasculaire interventies zoals coronaire bypassoperatie of angioplastiek), sterfte door coronaire hartaandoeningen, gebeurtenissen door coronaire aandoeningen, beroerte en aritmieën. De interventie was een extra inname van lange-keten-omega-3-vetzuren (LCn3, zie kader) of een extra inname van ALA, door supplementen of dieetadvies, of een combinatie daarvan. Om te kunnen interpreteren of er een effect was, ging men uit van een relatief risico (RR) van minimaal 1,00 +/- 0,08 voor respectievelijk 'een toegenomen risico' en 'een afgenomen risico'. In andere gevallen was de interpretatie 'een klein of geen effect'. De extra inname werd vergeleken met normale of eventueel verlaagde inname.¹

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

Financiering: University of East Anglia, Cochrane Heart Group, National Institute for Health Research, World Health Organization Nutrition Guidance Expert Advisory Group (NUGAG)

Belangenverstrengeling: niet vermeld

Insluitingscriteria: gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met een follow-up van minstens 12 maanden waarbij dieetadvies of suppletie van LCn3 of ALA werd vergeleken met placebo, geen suppletie, normaal dieet of lagere dosering van omega-3-vetzuren

Belangrijke uitsluitingscriteria: onderzoeken met zwangere of acuut zieke deelnemers

Aantal publicaties: 20.846 gevonden waarvan 79 onderzoeken geschikt waren

Aantal patiënten: 112.059 patiënten, 11 tot 18.645 patiënten per studie

Follow-up: 12 tot 72 maanden

In 33 onderzoeken hadden de deelnemers een cardiovasculaire aandoening, in de overige 46 onderzoeken betrof het een interventie bedoeld als primaire preventie. In 62 onderzoeken werd de LCn3-inname verhoogd met supplementen, in twee onderzoeken werd de inname van LCn3-verrijkt voedsel onderzocht, in vier onderzoeken werd de LCn3-inname verhoogd met dieetadvies en drie onderzoeken gaven een combinatie van deze interventies. In acht onderzoeken werd een extra inname van ALA onderzocht, waarvan in één onderzoek ALA als capsule of medicinale olie werd ingenomen, in zes onderzoeken werd extra ALA door middel van voedsel of verrijkte producten ingenomen en in één onderzoek betrof het een combinatie van bovenstaande. Van 54 van de 79 onderzoeken werd het risico op bias, waaronder selectiebias, prestatiebias, detectiebias en rapportagebias (zie kadertekst [Gebu 2018;52\(11-12\):97-102](#)), als matig tot hoog beoordeeld en slechts in 25 gevallen als laag.

Lange-keten-omega-3-vetzuren

De werkzaamheid van de inname van LCn3 op de verschillende uitkomstmaten werd door de auteurs als 'klein of geen effect' geïnterpreteerd (tabel 1). Dit was ook het geval als onderscheid werd gemaakt tussen onderzoeken van hoge en matige kwaliteit. Er was één uitzondering. De auteurs kwamen bij de analyse van de onderzoeken van hoge kwaliteit tot de conclusie 'geen effect'

voor sterfte door coronaire aandoeningen (RR 1,00 [95%BI=0,72-1,37]).

Tabel 1. Effect als relatief risico van de extra inname van lange-keten-omega-3-vetzuren (LCn3)

	RR	95% BI	Effect volgens auteurs
Onderzoeken met hoge kwaliteit			
Sterfte door elke oorzaak	0,98	0,93 – 1,03 (NS)	Klein of geen
Sterfte door coronaire aandoeningen	1,00	0,72 – 1,37 (NS)	Geen
Cardiovasculaire gebeurtenissen	0,99	0,94 – 1,04 (NS)	Klein of geen
Onderzoeken met matige kwaliteit			
Cardiovasculaire sterfte	0,95	0,87 – 1,03 (NS)	Klein of geen
Sterfte door coronaire aandoeningen	0,93	0,79 – 1,09 (NS)	Klein of geen
Gebeurtenissen door coronaire aandoeningen	0,93	0,88 – 0,97*	Klein of geen
Beroerte	1,06	0,96 – 1,16 (NS)	Klein of geen
Aritmieën	0,97	0,90 – 1,05 (NS)	Klein of geen

*statistische significantie verdween na sensitiviteitsanalyse; RR = relatief risico; 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval; NS = statistisch niet-significant

Subgroepanalyses

De subgroepanalyses naar type interventie (dieetadvies of suppletie), interventie als primaire preventie of secundaire preventie, dosering, duur van het onderzoek tussen 12 tot 23 maanden of duur langer dan 47 maanden en statine-gebruik, lieten geen statistisch significante verschillen zien tussen een verhoogde LCn3-inname of controle. Alleen bij de subgroepanalyse van onderzoeken met een duur tussen 24 en 47 maanden werd een significant gunstig effect gevonden van extra inname van LCn3 ten opzichte van controle voor sterfte door iedere oorzaak (RR 0,91 [0,86-0,96] en voor cardiovasculaire sterfte (alleen p-waarde van 0,06 gemeld).

Alfa-linoleenzuur

De onderzoeken met een verhoogde ALA-inname als interventie waren van lage tot matige kwaliteit. Uit de onderzoeken van matige kwaliteit bleek volgens de auteurs een 'klein of geen effect' voor alle onderzochte uitkomstmaten, behalve één maal een beoordeling van 'geen effect' bij analyse van de onderzoeken van lage kwaliteit voor de uitkomstmaat gebeurtenissen door coronaire aandoeningen (tabel 2).

Tabel 2. Effect als relatief risico van de extra inname van alfa-linoleenzuur (ALA)

	RR	95% BI	Effect volgens auteurs
Onderzoeken met matige kwaliteit			
Sterfte door elke oorzaak	1,01	0,84 – 1,02 (NS)	Klein of geen
Cardiovasculaire sterfte	0,96	0,74 – 1,25 (NS)	Klein of geen
Sterfte door coronaire aandoeningen	0,95	0,72 – 1,26 (NS)	Klein of geen

	RR	95% BI	Effect volgens auteurs
Cardiovasculaire gebeurtenissen	0,95	0,83 – 1,07 (NS)	Klein of geen
Aritmieën	0,79	0,57 – 1,10 (NS)	Klein of geen
Onderzoeken met lage kwaliteit			
Gebeurtenissen door coronaire aandoeningen	0,95	0,82 – 1,22 (NS)	Geen
Beroerte	Niet te bepalen*		

*Vanwege slechte kwaliteit van de onderzoeken; RR = relatief risico; 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval; NS = statistisch niet-significant

Subgroepanalyses

De subgroepanalyses naar type interventie (dieetadvies of suppletie), interventie als primaire preventie of secundaire preventie, dosering, duur van het onderzoek (12 tot 23 maanden, 24 tot 47 maanden of langer dan 47 maanden) en statine-gebruik, lieten geen statistisch significante verschillen zien tussen een verhoogde inname van ALA in vergelijking met de controlegroep.

Beschouwing

De auteurs van deze grondige en zorgvuldig uitgevoerde systematische review hebben vastgesteld dat het extra gebruik van omega-3-vetzuren of ALA geen verlaging geeft op het risico op alle onderzochte cardiovasculaire uitkomstmaten, inclusief sterfte door elke oorzaak.¹

De auteurs identificeerden achteraf 27 onderzoeken die niet gepubliceerd waren. Dit leverde geen nieuwe bevindingen op, omdat aangesprokenen geen respons gaven of meldden dat de studie nog liep. De auteurs hebben aangenomen dat de onderzoeken waarvan ze niets hebben gehoord, gebaseerd op de onderzoeksresultaten van de Cochrane-review, geen voordelige effecten zouden laten zien voor de inname van omega-3-vetzuren en weinig tot geen invloed zouden hebben op de resultaten uit deze review.

Bij het bepalen van de uitkomstmaten vonden de onderzoekers verschillende manieren waarop een uitkomstmaat, bijvoorbeeld cardiovasculaire sterfte, werd geclassificeerd. Ze hebben daar de analyse op aangepast (beschreven in de methode), maar idealiter hadden de onderzoekers de meta-analyse uitgevoerd op het niveau van individuele deelnemers. In een recente meta-analyse van 10 gerandomiseerde onderzoeken (met minimaal 500 deelnemers en een follow-up van minimaal 1 jaar) is het onderzoek wel op dat niveau uitgevoerd en werden gelijke resultaten gevonden voor het effect van LCn3 op cardiovasculaire sterfte (RR 0,93 [0,83-1,03]).⁶

Het is mogelijk dat de duur van onderzoeken onvoldoende is geweest om een effect aan te tonen. Als deze langer zou zijn geweest, is het te verwachten dat een eventueel dan wel gevonden statistisch significant effect niet groot zal zijn.

Het gebruik van extra omega-3-vetzuren door diabetespatiënten lijkt ook hen geen voordeel op te leveren volgens een recent gepubliceerd onderzoek, dat niet werd opgenomen in de besproken Cochrane-review.⁷

Literatuurreferenties

1. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD003177.
2. Nederlands Huisartsen Genootschap. Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening) 2012 [Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement#note-19>.
3. Voedingscentrum. Omega 3 2019 [Available from: <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/omega-3.aspx#blok7>.

4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058.
 5. Health Nlo. Omega-3 Fatty Acids. Fact Sheet for Health Professionals 2019 [Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/>].
 6. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. JAMA Cardiol. 2018;3(3):225-34.
 7. Group ASC, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1540-50.
-

Gerelateerde artikelen

- [Preventieve postmenopauzale oestrogensuppletie](#)
01-07-2001 | dr F.M. Helmerhorst, drs D. Bijl

Copyright © 2019 Gebu. Alle rechten voorbehouden. | <https://www.ge-bu.nl>