

Melkvetten als biomarker

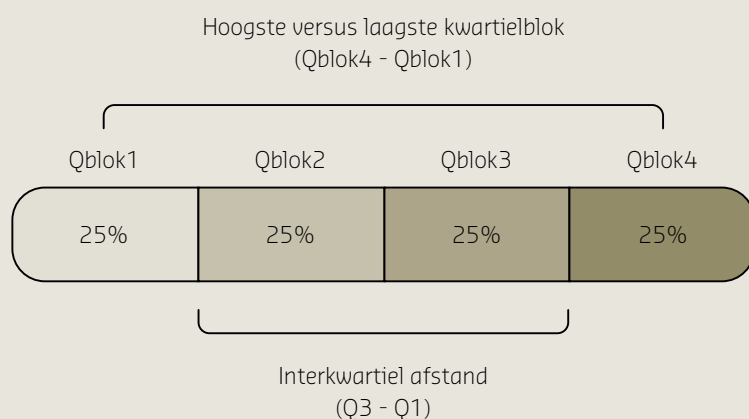
Observationele studies laten geen verband zien tussen de consumptie van (volle) zuivel en hart- en vaatziekten. Ondanks de verzadigde vetten in zuivel. Om meer inzicht te krijgen, keken Australische onderzoekers naar melkvetten in bloed of vetweefsel als biomarker voor de melkvetinname. Met data uit een groot Zweeds cohort laat hun onderzoek zien dat een groot deel van de verschillende melkvetten geassocieerd is met een verlaagd risico op hart- en vaatziekten.

TEKST ROB VAN BERKEL

Hart- en vaatziekten, zoals beroerte en coronaire hartziekten, staan in de top 5 van doodsoorzaken.² Om het risico op hart- en vaatziekten te verkleinen, is het advies van

het Voedingscentrum om de inname van verzadigd vet zo laag mogelijk te houden (max 10 en%) en deze te vervangen door onverzadigd vet.^{3,4} Omdat zuivel ook verzadigde vetten bevat, wordt consumenten geadviseerd om minder vette varianten te kiezen. Grote observationele studies laten

echter geen verband zien tussen de consumptie van zuivel-totaal en een verhoogd risico op hart- en vaatziekte en sterft.⁵ Dat geldt ook voor volle zuivel. Een andere beperking van observationele studies is dat de opgegeven consumptie meestal op zelfrapportage is gebaseerd. Daardoor is er sprake van herinneringsbias, confounding en onnauwkeurige informatie over de voedingssamenstelling van (zuivel)producten. Observationele studies op basis van zelfrapportage hebben daarom een beperkte betrouwbaarheid. Om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen verzadigde vetten in zuivel en het risico op hart en vaatziekten is daarom ander onderzoek nodig.



Figuur 1: De verschillen tussen de interkwartielrange en het hoogste versus laagste kwartielblok.

Melkvet als biomarker

Om de nadelen van zelfrapportage te omzeilen, kan men bepaalde melkvetten meten in bloed en weefsel (als percentage van het totaal van de vetzuren). Deze melkvetten correleren met de melkvetinname en kunnen gezien worden als biomarker. Men kan daarbij de oneven verzadigde vetzuren pentadecaanzuur (C15:0) en

heptadecaanzuur (C17:0) en trans-palmitoleïnezuur (Ct16:1n7) meten. Bij dit onderzoek zijn data van een Zweeds cohort gebruikt voor een systematisch review en een meta-analyse.¹

Zweeds cohort

Het Zweeds cohort (60YO) bestond uit 4.150 mannen en vrouwen die bij aanvang een mediane leeftijd hadden van 60,5 jaar. Ze zijn 16,6 jaar gevolgd waarbij is gekeken naar de relatie tussen het melkvet C15:0 in serum cholesterylesters en het optreden van hart- en vaatziekten en sterfte. Hierbij is voor verschillende confounders gecorrigeerd, waaronder leeftijd, geslacht, BMI, rookgedrag, alcoholinname, lichaamsbeweging, opleiding, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus type II en ook bij sterfte als uitkomst. De resultaten zijn op twee manieren berekend (Figuur 1):

- De interkwartielafstand (IKA). Dat is het verschil tussen de mediaan van het eerste en derde kwartiel van het serum C15:0 (Q3-Q1). Dit kan als een lineair en niet-lineair verband worden berekend.

- Het hoogste versus het laagste kwartielblok van het serum 15:0 (Qblok4 - Qblok1), met het laagste kwartielblok als referentie. In dit cohort was dat respectievelijk 0,27 en 0,17%.

Beide manieren vergelijken een hoog versus een laag serum C15:0, maar met andere uitgangswaarden.

Resultaten

Aan het einde van de studie – na bijna 17 jaar – waren er 578 hart- en vaatziekten en 676 sterfgevallen opgetreden. Een hoger serum C15:0 bleek geassocieerd met een 25% lager risico op hart- en vaatziekten in het lineaire model per IKA. In het niet-lineaire model was een hoger serum C15:0 geassocieerd met een 9% lager risico op sterfte (zie tabel 1). Bij een hoger serum C15:0 werd ook gevonden dat de tijd dat bij 15% van de deelnemers hart- en vaatziekten optraden met 27 maanden toenam (zie tabel 1). Wanneer het hoogste kwartielblok van het serum C15:0 (0,27%) werd vergeleken met het laagste kwartielblok (0,17%), werd een 24% lager risico op

hart- en vaatziekten gevonden. Er werd geen verlaagd risico op sterfte gevonden (zie tabel 2).

Meta-analyse

Voor de meta-analyse zijn 18 prospectieve observationele studies meegenomen waarin bij aanvang gekeken is naar de melkvetten C15:0, C17:0 en Ct16:1n7 in bloed en vetweefsel en het risico op hart- en vaatziekten en sterfte. De niveaus van de melkvetten zijn verdeeld in tertielen (een opdeling in 3 delen). De primaire uitkomstmaten waren het optreden van hart- en vaatziekten en sterfte. Als secundaire uitkomstmaten is er gekeken naar coronaire hartziekten, beroerte en hartfalen.

Resultaten

Een hoger aandeel C15:0 en C17:0 was geassocieerd met een 12-14% lager risico op hart- en vaatziekten (zie tabel 3). Voor C17:0 werd ook een verlaagd risico op coronaire hartziekten, beroerte en sterfte aan beroerte gevonden. Er werd geen verlaagd risico op sterfte gevonden, maar het aantal studies dat daarnaar gekeken heeft,

Uitkomst			p lineair	p niet-lineair
Hart- en vaatziekten	HR (95% BI)	0,75 (0,61-0,93)	0,009*	0,98
	VIT (95% BI)	27,0 (6,1-48,0)	0,01*	0,82
Sterfte	HR (95% (BI)	0,91 (0,74-1,12)	0,38	0,03*
	VIT (95% (BI)	4,5 (-13,7-22,6)	0,63	0,24

Tabel 1: Risico's van serum C15:0 op hart- en vaatziekten en sterfte in het Zweedse cohort per interkwartielafstand. HR=Hazard Ratio, BI: betrouwbaarheidsinterval, VIT= verschil in tijd dat bij 15% van de deelnemers de uitkomst optrad in maanden.* Significant verschil (p<0,05).

Uitkomst		Q1	Q2	Q3	Q4	p trend
C15:0, mediaan	HR (95% BI)	0,75 (0,61-0,93)	0,009*	0,98		
	(min-max)		0,17 (0,09-0,19)	0,20 (0,19-0,22)	0,23 (0,22-0,25)	0,27 (0,25-0,55)
Hart- en vaatziekten	HR (95% BI)	Referentie	0,92 (0,73-1,16)	0,79 (0,62-1,00)	0,76 (0,59-0,97)*	0,016*
	VIT (95% BI)	Referentie	9,8 (-14,1-33,7)	19,3 (-6,8-45,4)	29,1 (1,9-56,3)*	0,023*
Sterfte	HR (95% (BI)	Referentie	1,11 (0,90-1,36)	0,78 (0,62-0,98)*	0,96 (0,77-1,21)	0,38
	VIT (95% (BI)	Referentie	-0,7 (-23,0-21,7)	22,9 (1,0-44,8)*	7,1 (-14,7-28,8)	0,26

Tabel 2: Risico's van serum C15:0 op hart- en vaatziekten en sterfte in het Zweedse cohort per kwartielblok. HR=Hazard Ratio, BI: betrouwbaarheidsinterval, VIT= verschil in tijd dat bij 15% van de deelnemers de uitkomst optrad in maanden.* Significant verschil (p<0,05).

is klein (n=1-3). Een hoger Ct16:1n-7 was niet geassocieerd met hart- en vaatziekten en sterfte.

Sterktes en beperkingen

Een sterk punt van de meta-analyse is het grote aantal deelnemers (n= >40.000) en het grote aantal hart- en vaatziekten dat optrad (n= >11.000). Dat versterkt de statistische power. Een ander sterk punt is dat gebruik is gemaakt van objectieve biomarkers voor de melkvetinname. Een beperking is dat door de observationele opzet er confounders aanwezig kunnen blijven waar niet voor is gecorrigeerd. En ondanks de voordelen van het meten van biomarkers, kunnen ze geen onderscheid maken in het type zuivelproduct (kaas, melk, yoghurt, boter). Tot slot was het niet mogelijk om niet-lineaire berekeningen te maken zoals in het Zweedse cohort is gedaan.

Conclusie

In het Zweeds cohort is gevonden dat een hoger serum C15:0, als biomarker voor de melkvetinname, is geassocieerd met een lager risico op hart- en vaatziekten. Deze bevinding wordt ondersteund door een meta-analyse met 17 prospectieve studies waarin voor zowel C15:0 als C17:0 een verlaagd risico op hart- en vaatziekten is gevonden. De auteurs menen dat op basis van deze bevindingen experimentele studies gedaan moeten worden om de causaliteit van zuivel bij de preventie van hart- en vaatziekten vast te kunnen stellen. <

Uitkomst	Studies (n)	RR (95% BI)
C15:0		
Hart- en vaatziekten	17	0,88 (0,78-0,99)*
<i>Hart- en vaatziekten incidentie</i>	3	0,84 (0,59-1,18)
<i>Hart- en vaatziekten sterfte</i>	3	1,10 (0,97-1,25)
<i>Coronaire hartziekten incidentie</i>	9	0,88 (0,75-1,03)
<i>Coronaire hartziekten sterfte</i>	1	1,14 (0,95-1,35)
<i>Beroerte incidentie</i>	7	0,88 (0,73-1,07)
<i>Beroerte sterfte</i>	1	1,09 (0,79-1,51)
<i>Hartfalen</i>	2	0,88 (0,66-1,16)
Sterfte	3	0,98 (0,81-1,20)
C17:0		
Hart- en vaatziekten	12	0,86 (0,79-0,93)*
<i>Hart- en vaatziekten incidentie</i>	1	0,89 (0,78-1,03)
<i>Hart- en vaatziekten sterfte</i>	2	0,84 (0,71-1,00)
<i>Coronaire hartziekten incidentie</i>	6	0,86 (0,78-0,96)*
<i>Coronaire hartziekten sterfte</i>	1	0,85 (0,69-1,05)
<i>Beroerte incidentie</i>	5	0,87 (0,77-0,98)*
<i>Beroerte sterfte</i>	1	0,63 (0,43-0,93)*
<i>Hartfalen</i>	1	0,72 (0,48-1,08)
Sterfte	2	0,91 (0,70-1,19)
Ct16:1n-7		
Hart- en vaatziekten	6	1,01 (0,91-1,12)
<i>Hart- en vaatziekten incidentie</i>	2	1,03 (0,91-1,16)
<i>Hart- en vaatziekten sterfte</i>	1	1,02 (0,88-1,19)
<i>Coronaire hartziekten incidentie</i>	4	1,08 (0,95-1,23)
<i>Coronaire hartziekten sterfte</i>	1	1,09 (0,89-1,33)
<i>Beroerte incidentie</i>	2	1,10 (0,92-1,33)
<i>Beroerte sterfte</i>	1	0,85 (0,60-1,22)
<i>Hartfalen</i>	1	0,81 (0,61-1,08)
Sterfte	1	1,07 (0,97-1,17)

Tabel 3: Risico's van serum C15:0, C17:0 en Ct16:1n-7 op hart- en vaatziekten (subtypen) en sterfte (hoogste versus laagste tertiel). RR = Relatief Risico, BI: betrouwbaarheidsinterval.

* Significant verschil (p<0,05).

Referenties

1. Trieu K, Bhat S, Dai Z, Leander K, Gigante B, Qian F, Korat AVA, Sun Q, Pan XF, Laguzzi F, Cederholm T, de Faire U, Hellénus ML, Wu JHY, Risérus U, Marklund M. Biomarkers of dairy fat intake, incident cardiovascular disease, and all-cause mortality: A cohort study, systematic review, and meta-analysis. *PLoS Med.* 2021 Sep 21;18(9):e1003763.
2. <https://www.volksgezondheidszorg.info/ranglijst/ranglijst-doodsoorzaken-op-basis-van-sterfte>
3. Gezondheidsraad. Voedingsnormen: energie, eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/19R (gecorrigeerde editie: juni 2002).
4. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal* 2010; 8(3):1461. [107 pp.]. d
5. Guo J, Astrup A, Lovegrove JA, Gijsbers L, Givens DJ, Soedamah-Muthu SS. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2017; 32(4):269-87.
6. Risérus U, Marklund M. Milk fat biomarkers and cardiometabolic disease. *Curr Opin Lipidol.* 2017 Feb;28(1):46-51.