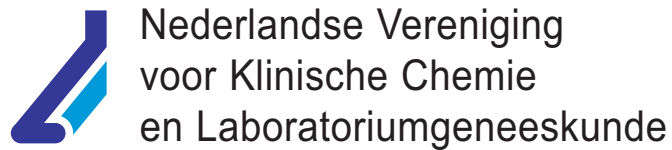


Syllabus
PAOKC-cursus Klinische Chemie
en Laboratoriumgeneeskunde

VET!
De klinische chemie van lipiden



Donderdag 26 april 2007

Noordbrabants Museum, 's-Hertogenbosch.

Programma

09.15 – 10.00	Koffie en inschrijving
10.00 – 10.10	Opening Dr. G.C.M. Kusters Voorzitter van de organisatiecommissie
	OCHTENDPROGRAMMA Voorzitter: Prof.dr. F.A.J. Muskiet
10.10 – 10.40	Epigenetica: het effect van een hoog vet dieet tijdens de zwangerschap Dr. P. Taylor
10.40 – 11.10	Inleiding in het lipidenmetabolisme Dr. H.A.M. Voorbij
11.10 – 11.45	Ontwikkeling van lipidenniveau's in Nederland Prof.dr. A.H. Zwinderman
11.45 – 12.30	Standaardisatie van de lipidenmetingen Mw.dr. Ch.M. Cobbaert
12.30 – 13.30	Lunch en bezoek expositie
	MIDDAGPROGRAMMA Voorzitter: Mw.dr. Ch.M. Cobbaert
13.30 – 14.15	Familiaire hypercholesterolemie van “case-finding” tot bevolkingsonderzoek Dr. P.J. Lansberg
14.15 – 15.00	Behandelopties en doelen Dr. B.P.M. Imholz
15.00 – 15.30	Koffie en bezoek expositie
15.30 – 16.15	Preklinische screening op atherosclerotisch vaatlijden via bloedparameters Dr. L.J.H. van Tits
16.15 – 17.00	Het effect van dieet op lipiden Prof.dr. F.A.J. Muskiet
17.00 – 18.00	Afsluiting en borrel

Sprekers

Mw.dr. Ch.M. Cobbaert	Klinisch Chemicus, Hoofd Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium Amphia Ziekenhuis, locatie Langendijk, Breda
Dr. B.P.M. Imholz	Internist, Afdeling Interne Geneeskunde Twee stedenziekenhuis, Tilburg
Dr. P.J. Lansberg	Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie Amsterdam, Afdeling Vasculaire Geneeskunde Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Prof.dr. F.A.J. Muskiet	Klinisch Chemicus, Pathologie & Laboratoriumgeneeskunde Universitair Medisch Centrum Groningen
Dr. P. Taylor	Junior Lecturer, Maternal Fetal Research Unit, Division of Reproductive Health, Endocrinology and Development King's College, London, United Kingdom
Dr. L.J.H. van Tits	Biochemicus, Laboratorium Algemeen Interne Geneeskunde UMC St. Radboud, Nijmegen
Dr. H.A.M. Voorbij	Arts Klinische Chemie, Laboratorium Klinische Chemie en Haematologie Universitair Medisch Centrum Utrecht
Prof.dr. A.H. Zwinderman	Epidemioloog, Afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek Universiteit van Amsterdam

Organisatie

Cursuscommissie

Georganiseerd namens de regio Oost Brabant:

Dr. D.L. Bakkeren	Máxima Medisch Centrum Veldhoven/Eindhoven
Mw.dr. B.S. Jakobs	Sint Elisabeth Ziekenhuis Tilburg
Dr. H. Kemperman	Universitair Medisch Centrum Utrecht Utrecht
Dr. G.C.M. Kusters	Jeroen Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch
Dr. R.H. Triepels	Sint Elisabeth Ziekenhuis Tilburg
Dr. M.T.M. Raijmakers	Máxima Medisch Centrum Veldhoven/Eindhoven
Dr. P. van 't Sant	Jeroen Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch

Inhoud

	pagina
Epigenetics: The influence of high fat diet during pregnancy <i>Dr. P. Taylor</i>	6
Lipid Metabolisme <i>Dr. H.A.M. Voorbij</i>	8
Gangbare lipiden en apolipoproteïne A-I en B bepalingen in klinisch chemische laboratoria in Nederland <i>Mw.dr. Ch.M. Cobbaert</i>	16
Bevolkingsonderzoek Familiaire Hypercholesterolemie <i>Dr. P.J. Lansberg</i>	23
De behandeling van dyslipidemiën, huidige richtlijnen en toekomstperspectieven <i>Dr. B.P.M. Imholz</i>	28
Preklinische screening op atherosclerotisch vaatlijden via bloedparameters <i>Dr. L.J.H. van Tits</i>	32
De invloed van voeding op lipiden <i>Prof.dr. F.A.J. Muskiet</i>	36

EPIGENETICS: THE INFLUENCE OF HIGH FAT DIET DURING PREGNANCY

P.D.Taylor, junior lecturer

Abstract

Converging lines of evidence from epidemiological studies and animal models now indicate that the origins of obesity and related metabolic disorders lie not only in the interaction between genes and traditional *adult* risk factors, such as unbalanced diet and physical inactivity, but also in the interplay between genes and the embryonic, fetal and early postnatal environment. Whilst studies in man initially focused on the relationship between undernutrition/low birth weight and risk of adult obesity and metabolic syndrome, evidence is also growing to suggest that overnutrition/increased birth weight can also lead to increased risk for childhood and adult obesity-related disease. Hence, there appears to be increased risk for metabolic syndrome at both ends of the birth weight spectrum. Animal models, including both under- and over-nutrition in pregnancy and lactation lend increasing support to the developmental origins of obesity. This lecture will focus upon the influence of the maternal nutritional and hormonal environment in pregnancy in permanently programming metabolic phenotype and the hormonal, neuronal and autocrine mechanisms that contribute to the development of disease in the offspring. We shall discuss the potential maternal programming ‘vectors’ and the epigenetic mechanisms that may lead to persistent pathophysiological changes resulting in subsequent disease. The perinatal environment, which appears to programme subsequent obesity, provides a potential therapeutic target, and work in this field will readily translate into improved interventional strategies to stem the growing epidemic of obesity, a disease which once manifest has proven particularly resistant to treatment.

Learning Outcomes

To gain knowledge and understanding:

1. The concept of ‘the early life origins of adult disease’, such as obesity and related disorders.
2. The relationship between birthweight and risk of adult disease.
3. The importance of interaction between genes and the embryonic, fetal and infant

environment.

4. The role of diet and the hormonal environment in pregnancy on fetal development.
5. Potential molecular mechanisms and therapeutic targets.
6. Application to obstetric practice and public health.

Reading

1. Armitage JA, Khan IY, Taylor PD, Nathanielsz PW & Poston L. (2004). Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J Physiol* 561, 355-377.
2. Barker DJ. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *Bmj* 311, 171-174.
3. Boney CM, Verma A, Tucker R & Vohr BR. (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 115, e290-e296.
4. Catalano PM. (2003). Obesity and pregnancy--the propagation of a viscous cycle? *J Clin Endocrinol Metab* 88, 3505-3506.
5. Khan IY, Dekou V, Douglas G, Jensen R, Hanson M, Poston L & Taylor PD. (2004). A high fat diet during pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *AJP, Int Comp Phys* In press.
6. Khan IY, Taylor PD, Dekou V, Seed PT, Lakasing L, Graham D, Dominiczak AF, Hanson MA & Poston L. (2003). Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats. *Hypertension* 41, 168-175.
7. Taylor PD, McConnell J, Khan IY, Holemans K, Lawrence KM, Asare-Anane H, Persaud SJ, Jones PM, Petrie L, Hanson MA & Poston L. (2005). Impaired glucose homeostasis and mitochondrial abnormalities in offspring of rats fed a fat-rich diet in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288, R134-139.

LIPID METABOLISME

H.A.M. Voorbij, arts klinische chemie

Algemeen

Lipiden zijn essentieel voor onze energie huishouding, reproductiviteit, orgaan fysiologie en verschillende cellulaire functies. Daarbij staan lipiden in de belangstelling, omdat zij in verband gebracht worden met veel pathologische processen zoals vetzucht, diabetes, hart- en vaatziekten en ontsteking. Om aan alle eisen van verschillende weefsel te voldoen heeft ons lichaam een ingenieus lipoproteïne transport mechanisme om cholesterol en vetzuren in de perifere weefsel te krijgen of weer terug te voeren naar de lever.

Lipoproteïnen bestaan uit triglyceriden (TG), cholesterol, cholesterolesters, fosfolipiden en apolipoproteïnen, die het catabolisme van de lipoproteïnen moduleren. Het transport van lipiden van de lever naar de periferie begint met de productie van TG rijke 'very low density lipoproteïnen' (VLDL) door de lever. VLDL levert vetzuren af aan vetcellen voor opslag en aan hart- en andere spieren voor energie verbruik. Lipoproteïne lipase (LPL) dat uitgescheiden wordt door de vetcellen, spiercellen en macrofagen speelt een belangrijke rol in de overdracht van de vetzuren vanuit het VLDL naar de cel, waardoor VLDL verandert in 'low-density-lipoproteïnen' (LDL). Cholesterol ester rijk LDL levert cholesterol aan perifere weefsels voor de steroïdgenese en voor het onderhoud van celmembraan integriteit. In het omgekeerde transport systeem transporteren 'high density lipoproteïnen' (HDL) het overschot aan cholesterol van extrahepatische cellen, zoals macrofagen in de vaatwand, terug naar de lever, waar het wordt gerecycled of afgebroken tot galzuren.

Vetresorptie

Het grootste gedeelte van de vetten die met het voedsel worden opgenomen bestaat uit triglyceriden met lange ketens (C16 – C18 vetzuren). Deze triglyceriden bevatten zowel meervoudig verzadigde vetzuren zoals palmitine en stearine zuur als meervoudig onverzadigde vetzuren zoals linolzuur. Galzuren worden in de lever uit cholesterol

gesynthetiseerd en in de gal uitgescheiden. Door de apolaire groepen zijn het goede detergentia die micellen vormen, waardoor vetzuren beter afgebroken kunnen worden door pancreas lipase in de darm. Triglyceriden worden gehydrolyseerd tot monoglyceriden en vetzuren. Door diffusie aan de slijmvliescellen van de darmwand worden de monoglyceriden en de vetzuren in de darmmucosa opgenomen. Als volgende stap worden de vrije vetzuren van vetten met lange ketens en monoglyceriden veresterd tot triglyceriden en samen met apolipoproteïnen, fosfolipiden en cholesterol verpakt tot chylomicronen. De chylomicronen worden vervolgens via de lymfe uitgescheiden. De lymfebaan mondt uit in de bloedsomloop. De vetzuren, die ontstaan zijn uit de afbraak van vetten met middellange keten, komen via een transport eiwit in de mucosa van de darmcellen direct in de bloedsomloop via de vena porta als vrije vetzuren die aan albumine zijn gebonden. In de circulatie ondergaan de chylomicronen lipolyse (verwijderen van triglyceriden) waardoor er chylomicronen remnants ontstaan. De remnants worden opgenomen in de lever via een apo E receptor.

Cholesterol en cholesterolester uit het voedsel en het cholesterol uit de gal worden in de darm gehydrolyseerd door esterases. Het vrije cholesterol wordt opgenomen in de mucosa cellen van de darm, veresterd en eveneens in chylomicronen ingebouwd. De dagelijkse cholesterol opname varieert van 200 tot 500 mg en in het lichaam zelf wordt per dag ca 1000 mg gesynthetiseerd. Het meeste cholesterol wordt met de feces uitgescheiden: één derde als niet geresorbeerd cholesterol, één derde als galzure zouten en één derde als neutrale steroïden. Onder normale omstandigheden zijn inname en uitscheiding van cholesterol in evenwicht.

Van al het cholesterol in het bloed bevindt ongeveer 75% zich in LDL, 20% in HDL en 5% in VLDL. Bij de verwerking van cholesterol en vetten in het lichaam is de lever het centrale orgaan. In de lever worden vet en cholesterol, die door de darm vanuit het voedsel aan het bloed zijn afgegeven, uit de lipoproteïnen gehaald. De lever maakt er andere lipoproteïne deeltjes van. In ons lichaam bevindt zich ongeveer 150 gram cholesterol. Zes gram bevindt zich in de circulatie.

Lipoproteïnen samenstelling

Lipoproteïnen zijn in water oplosbare vetdeeltjes, samengesteld uit vetten (cholesterol, cholesterolesters, triglyceriden en fosfolipiden) en één of meer specifieke eiwitten, de

apolipoproteïnen. De apolipoproteïnen worden uitsluitend in de darm en de lever geproduceerd en hechten zich aan vetten. Uitzondering hierop vormt het apolipoproteïne E, dat in meerdere organen wordt gesynthetiseerd. Ze fungeren als activator of remmer van enzymen in de vetstofwisseling, als bindingseiwit voor lipoproteïne-receptoren of als structureel eiwit van de lipoproteïnen.

Apoproteïne	Lipoproteïne-klasse	Molecuulgewicht	Functie
A-I	CM, HDL	~ 28.000	co-factor LCAT structureel eiwit HDL ligand HDL receptor
A-II	CM, HDL	~ 17.000	structureel eiwit HDL co-factor HTGL
A-IV	CM	~ 46.000	ligand voor HDL receptor LCAT activator
B48	CM	~ 260.000	structureel eiwit CM interactie B, E-receptor interactie E- receptor
B100	VLDL, IDL, LDL	~ 550.000	structureel eiwit VLDL, IDL en LDL ligand voor B,E, receptor
C-I	CM, VLDL, HDL	~ 6.000	co-factor LCAT
C-II	CM, VLDL, HDL	~ 9.000	co-factor LPL
C-III	CM, VLDL, HDL	~ 9.000	remmer LPL
E	CM, VLDL, HDL	~ 36.000	ligand voor apo B,E receptor.

CM: chylomicronen

Enzymen in de vetstofwisseling

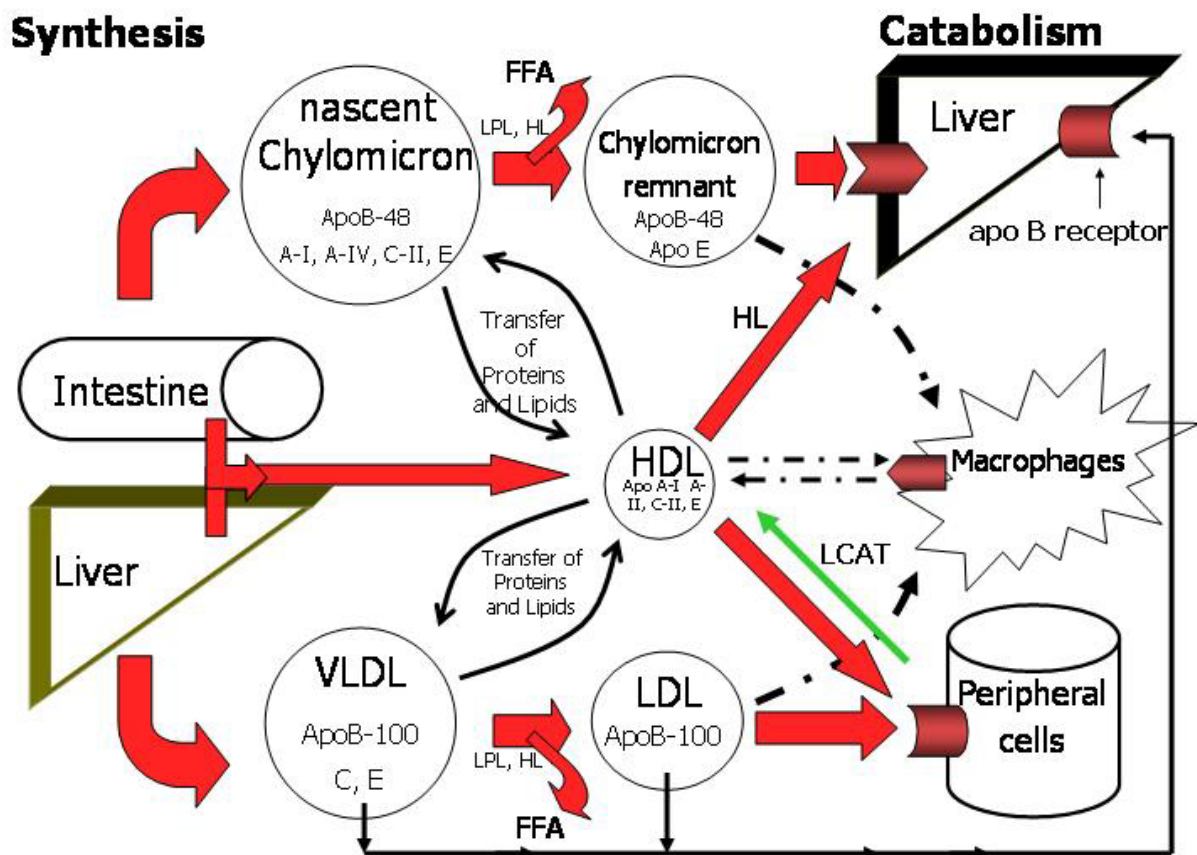
Het enzym lecithinecholesterolacyltransferase (LCAT) speelt een centrale rol bij de vorming van HDL en de verestering van vrij cholesterol. LCAT zorgt voor de overdracht van een vetzuur (meestal linolzuur) van de beta-positie van fosfatidylcholine

naar de 3-betahydroxygroep van cholesterol. Door de verestering van cholesterol tot cholesterolester is LCAT verantwoordelijk voor de transformatie van schijfvormige HDL naar bolvormig HDL deeltjes. Het enzym bevindt zich op het HDL.

Het cholesterolestertransferproteïne (CETP) speelt een belangrijke rol bij de overdracht van cholesterolesters van HDL naar de andere lipoproteïneklassen. Extrahepatische weefsels missen de enzymen om sterolen af te breken en galzuren uit te scheiden. Indien het lichaam zich van een overmaat cholesterol moet ontdoen, zal het plasma dit cholesterol naar de lever moeten transporteren. CETP wordt in het bloed getransporteerd door HDL.

Lipoproteïnelipase (LPL) is een lipolytisch enzym dat een sleutelpositie inneemt in het metabolisme van triglyceriderijke lipoproteïnen. LPL hydrolyseert de triglyceriden van chylomicronen en VLDL en genereert op die manier vrije vetzuren als brandstof voor extrahepatische weefsels. LPL is een geglycosyleerd eiwit dat gesynthetiseerd en uitgescheiden wordt door de parenchymcellen van het vetweefsel, de hartspier, skeletspieren en de borstklieren van de vrouw. LPL is aan de lumenale zijde van de endotheelcel verankerd door middel van een glycosaminoglycaan, het heparansulfaat. Het kan door intraveneuze toediening van heparine van deze bindingplaats worden verdrongen. LPL wordt geactiveerd door apo C-II en waarschijnlijk geremd door C-III.

Hepatisch Triglyceridelipase (HTGL) bevindt zich in de sinusoiden van de lever. Het wordt ook gevonden in enkele extrahepatische weefsels zoals de bijnier en het ovarium. Waarschijnlijk speelt dit enzym een rol bij de hydrolyse van triglyceriden, de klaring van VLDL en chylomicronen remnants. HTGL is eveneens een belangrijk enzym bij het HDL metabolisme. Het vormt HDL2 terug tot HDL3, waardoor een "HDL cyclus" ontstaat.



Lipid en lipoproteïne standaardisatie: tijd voor een nieuw paradigma?

Inleiding omtrent het belang van standaardisatie

Primaire doelstelling bij standaardisatie van lipiden en (apo)lipoproteïnen is het genereren van universeel uitwisselbare laboratoriumresultaten die bijdragen aan *Good Clinical Practice* ten behoeve van een optimale patiëntenzorg. Standaardisatie is met name van belang voor correcte risicoclassificatie, ter ondersteuning bij het stellen van de diagnose en ook bij het vervolgen van de behandeling. Inadequate standaardisatie werkt ondoelmatigheid in de hand -onjuiste diagnose en behandeling en onnodig vervolgonderzoek- en leidt tot een verdere toename van kosten in de gezondheidszorg. Oorzaken van gebrekkige standaardisatie zijn: onjuiste calibratie; een gebrekkige definitie van de te meten chemische entiteit; onvoldoende analytische specificiteit van de bepalingsmethode en moleculaire heterogeniteit van de te meten stof.

CDC, CRMLN en lipid standaardisatie “avant la lettre”

In 1975 installeerde de American Association of Clinical Chemistry een Cholesterol Reference Method Committee (CRMC). Deelnemers waren AACC-leden, NIST en CDC. In de daaropvolgende jaren ontwikkelde CDC een kandidaat cholesterol referentiemethode (secundaire referentiemethode) en NIST een kandidaat definitieve methode (primaire referentiemethode). In 1987 aanvaardde NCCLS (tegenwoordig CLSI) de CDC gemodificeerde Abell-Kendall cholesterol methode als de cholesterol referentiemethode voor het National Reference System for the Clinical Laboratory (NRSCL), thans het Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN). Later werd het referentiesysteem uitgebreid met de CDC ultracentrifugatiemethode voor standaardisatie van HDL-cholesterol, de CDC betaquant methode voor standaardisatie van LDL-cholesterol en de chromotroopzuurmethode voor standaardisatie van triglyceriden (exclusief glycerol). Zie tabel 1.

Er werd tevens een strategie ontwikkeld voor het valideren en certificeren van traceerbaarheid van klinische laboratoria en fabrikanten naar het CDC lipid en lipoproteïne referentiesysteem. Informatie over deze certificeringscampagnes is te vinden op www.cdc.gov/labstandards/crmln.htm.

Wettelijke verankering dank zij de Europese directieve 98/79/EC en wetenschappelijke coördinatie door JCTLM

Implementatie in Europa van de IVD richtlijn 98/79/EC per 7 december 2003 vormt voor behandelaars en klinisch chemische laboratoria een mijlpaal voor de bevordering van internationale standaardisatie c.q. harmonisatie van laboratoriummeetresultaten. Deze Europese richtlijn verplicht in-vitro diagnostica fabrikanten om transparantie te creëren ten aanzien van de traceerbaarheid van de meetresultaten. De directieve legt bovendien de verplichting op om traceerbaarheid naar “een standaard of procedure van hogere orde” te garanderen (figuur 1). Op die manier wordt bewerkstelligd dat juistheid nagestreefd wordt en dat de interlaboratoriumvariatie verder gereduceerd wordt doordat fabrikanten -waar mogelijk- de methoden afijken op erkende referentiematerialen en -

methoden. Daarmee wordt juistheid en/of harmonisatie van meetresultaten bevorderd en wordt de mondiale uitwisselbaarheid van data mogelijk gemaakt.

Om het moeizame traject van traceerbaarheid van meetresultaten en wereldwijde standaardisatie c.q. harmonisatie te faciliteren werd onder auspiciën van BIPM, IFCC en ILAC in juni 2002 een internationale commissie, het 'Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM)', opgericht. Het JCTLM is sinds zijn oprichting bezig met de inventarisatie en toetsing van kandidaat referentiematerialen, referentiemethoden en referentielaboratoria. Deze laatste worden, mits ze voldoen aan gestelde kwaliteitscriteria, ondergebracht in "JCTLM-endorsed" lijsten die voor iedereen, maar met name de diagnostica industrie, opvraagbaar zijn (www.bipm.org). Lipiden en apolipoproteïne referentiesystemen zijn beschikbaar, internationaal erkend en weergegeven in tabel 1.

In Nederland is er voor gekozen om de traceerbaarheid naar de CDC referentiesystemen aan te hangen.

SKML: shift naar waardetoekenning met erkende referentiesystemen en introductie van juistheidverificatie voor type A analieten

In Nederland is sinds 1998 door de stuurgroep Calibratie 2000 en de Sectie Algemene Chemie van de nationale organisatie voor externe kwaliteitsbewaking (SKML) gewerkt aan de ontwikkeling en introductie van juistheidverificatiematerialen (1-5). Voor lipiden en apolipoproteïnen zijn dit externe kwaliteitscontrolematerialen van zuiver humane herkomst die bewezen commuteerbaar zijn (=zich gedragen als patiëntenmonsters) en waaraan waarden werden toegekend met de internationaal erkende referentiesystemen uit tabel 1. Deze juistheidverificatiematerialen worden sinds 2004 regulier ingezet in de externe kwaliteitsbewaking en laten toe om landelijk de juistheid c.q. bias van lipiden en apolipoproteïnen meetresultaten te onderzoeken. De SKML neemt hiermee haar rol op als bewaker van "juistheid" na IVD implementatie.

Fabrikant &
directieve 98/79/EC
m.b.t. IVD-MD &
oprichting JCTLM

**Traceerbaar naar
hogere orde std.**

EQAS organisatie
/ SKML sectie alg. chemie:

- ❑ post-marketing vigilantie van de analytische kwaliteit
- ❑ tools: **juistheid verificatie-materialen**

Laboratoriumspecialist

- ❑ in geval van excessieve bias: tijdelijke (re)calibratie
- ❑ tools: **secundaire referentiematerialen < SKML**

SLEUTEL=

commuteerbaarheid



GANGBARE LIPIDEN EN APOLIPOPROTEÏNE A-I EN B BEPALINGEN IN KLINISCH CHEMISCHE LABORATORIA IN NEDERLAND

Ch.M. Cobbaert, klinisch chemicus

De metingen van totaal cholesterol en triglyceriden berusten in alle klinisch chemische laboratoria in Nederland op een specifieke enzymatische reactie, direct in serum of plasma, en zijn sinds circa 25 jaar geautomatiseerd. Ze maken onderdeel uit van het standaard routinepakket van chemie analyseapparatuur.

De metingen van HDL-c en LDL-c zijn in de voorbije decade gewijzigd van bewerkelijke precipitatietechnieken met een aparte, manuele voorbehandelingstap naar directe, geautomatiseerde methoden. Alle directe HDL-c en LDL-c methoden gebruiken een kwantificeringsprincipe op basis van oppervlakte actieve stoffen en polyanionen. De directe methoden zijn evenwel kwetsbaar, omdat specificiteit verloren gaat bij kleine wijzigingen in de onderlinge samenstelling van de reagentiabestanddelen en soms ook bij pathologische sera.

Op grond van een recente inventarisatie blijkt dat van de 150 laboratoria die participeren in de externe kwaliteitsbewaking van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria (SKML) er 135 (90%) overgegaan naar een directe HDL-c meting. LDL-c daarentegen wordt slechts in een fractie van de klinisch chemische labs (28 labs) extern gecontroleerd via de SKML, hetgeen zeer waarschijnlijk een afspiegeling vormt van de mate waarin Nederlandse klinisch chemische laboratoria LDL-c officieel rapporteren. Onder die 28 labs blijken 18 labs LDL-c te berekenen volgens Friedewald en zes labs LDL-c te meten met een directe LDL-c meting; vier labs maken deel uit van de categorie 'overige'. Onder de 150 deelnemende labs voeren 22 labs routinematig immunochemische apo A-I en B bepalingen uit, op basis van immunoturbidimetrie (ITA) op routine klinische chemie analyzers (6 labs) dan wel op basis van immunonefelometrie (INA) op 'dedicated' nefelometers (16 labs). Uit deze inventarisatie blijkt dat in Nederland onder de huidige CBO Cholesterol Consensus noch directe LDL-c, noch apo A-I en B bepalingen breed zijn ingevoerd.

Gangbare analytische kwaliteit van lipiden en apolipoproteïne testmethoden in Nederland

Anno 2004 is gebleken dat de gemiddelde binnen-lab precisie voor totaal cholesterol, HDL-c, LDL-c, apo B en apo A-I respectievelijk 2,1%, 3,0%, 3,5%, 4,5% en 4,0% bedraagt. Voor alle lipiden is de gemiddelde binnen-lab precisie lager dan de toelaatbare $CV_{\text{analytisch}}$. De gemiddelde absolute bias voor totaal cholesterol, HDL-c, apo B en apo A-I bedroeg respectievelijk 2,8%; 6,2%; 6,8% en 8,6%. De toelaatbare bias op grond van biologische variatie bedraagt respectievelijk 4,1%; 5,2%; 6,0% en 3,7%. Alleen voor cholesterol bleek de gemiddelde absolute bias kleiner te zijn dan de toelaatbare bias. De gemiddelde interlaboratoriumvariatie -uitgedrukt in CV%- voor totaal cholesterol, HDL-c, LDL-c, apo B en apo A-I bedroeg respectievelijk 2,9%; 6,2%; 5,1%; 8,6% en 9,9%. Op basis van eigen onderzoek is vastgesteld dat met behulp van dergelijk juistheidverificatie materiaal de interlaboratorium spreiding voor apo A-I en B landelijk kan teruggebracht worden tot minder dan 4%. De kwaliteitsvorderingen over de periode 2005-2006 worden belicht.

HDL-c en LDL-standaardisatie: een nieuw paradigma?

Het totaal cholesterol referentiesysteem van het CDC kan aanzien worden als een modelvoorbeeld van een compleet, gevalideerd referentiesysteem dat op eenduidige wijze standaardisatie c.q. traceerbaarheid van routine meetmethoden naar dit systeem kan borgen. Voor triglyceriden is de situatie iets complexer: vooreerst is de nomenclatuur misleidend en omvat het begrip TG een heterogene verzameling van vetzuren aan glycerol (mono-, di- en triglyceriden) alsook vrij glycerol. De referentiemethode meet vooral triglyceriden en geen vrij glycerol, en is bovendien gecalibreerd op trioleïne of tripalmitine (equivalenten), leidend tot een relatieve i.p.v. een absolute kwantificering. Routine TG methoden meten alle glyceriden en vrij glycerol. Vanuit standaardisatieoogpunt worden fabrikanten verplicht om te compenseren voor deze specificiteitsverschillen teneinde afstemming met de TG referentiewaarden te bereiken. Dit brengt schijnbare juistheid mee in normale monsters maar introduceert afwijkingen in sommige patiëntenmonsters.

Helaas werd het cholesterol standaardisatiemodel in de voorbije twee decaden ook toepasbaar geacht voor standaardisatie van HDL-c en LDL-c, zonder voldoende oog te hebben voor de heterogeniteit van HDL en LDL lipoproteïnen en hun subklassen. Definities voor het karakteriseren van HDL-c en LDL-c zijn bovendien operationeel, d.w.z. gebaseerd op ultracentrifugale scheidingstechnieken. Dergelijke operationele definities zijn niet eenduidig en moeilijk te reproduceren met andere scheidingstechnieken die variabele populaties partikels isoleren, wat vervolgens niet blijkt uit de gemeenschappelijke nomenclatuur. Het is te voorzien dat de klinische bruikbaarheid van de traditionele HDL-c en LDL-c bepalingen duidelijke beperkingen kent als maat voor adequate risicoclassificatie van patiënten met dyslipidemie, en in de nabije toekomst ter discussie zal worden gesteld.

Wat surrogaat metingen ons niet vertellen over lipoproteïnen en cardiovasculair risico

Cardiovasculaire risicoclassificatie werd traditioneel beschouwd als een cholesterol kwestie en niet als een lipoproteïne kwestie. Het risico geassocieerd met hoge LDL of lage HDL wordt anno 2007 nog steeds onderzocht, niet door het meten van LDL en HDL lipoproteïne partikels, maar door het meten van cholesterol gedragen door deze lipoproteïnen. De cholesterol inhoud vertoont echter, met name voor LDL, grote interindividuele variatie in cholesterolester- en TG-gehalte in de kern én in partikel diameter. Zelfs de meest accurate LDL-c bepaling zal bij veel patiënten een onjuiste inschatting geven van het aantal circulerende LDL partikels en het daaraan verbonden cardiovasculair risico.

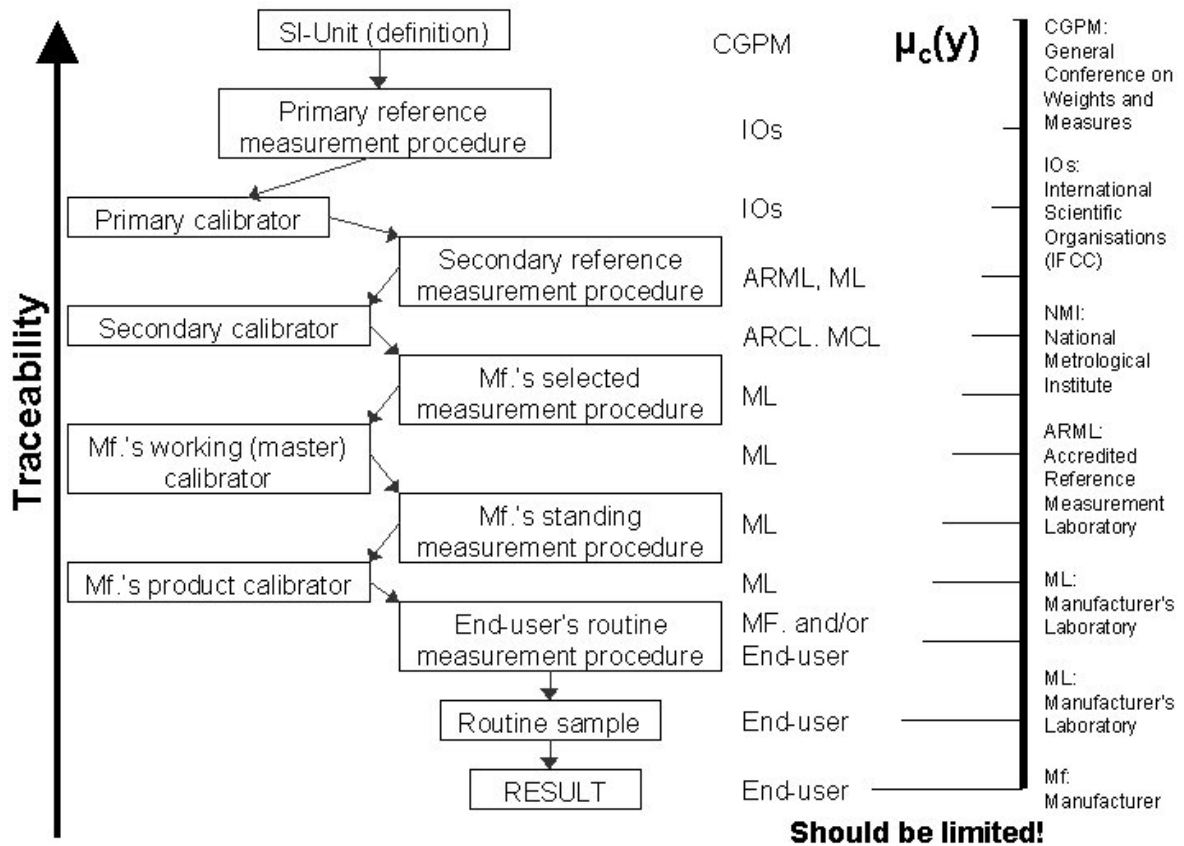
Meten van apolipoproteïnes: een verbetering?

De relatie tussen apolipoproteïnen, de belangrijkste eiwit markers van cholesterol deeltjes, en cardiovasculair risico is reeds lang onderwerp van wetenschappelijk onderzoek. Al in 1979 maakten Avogaro *et al.* melding van het feit dat apolipoproteïne B (apoB) en A-I (apoA-I), alsmede de ratio van deze twee (apoB/A-I) beter onderscheid

maakten tussen patiënten mét en zónder hart- en vaatziekten in vergelijking met klassieke lipiden. De rationale voor een beter voorspellende waarde berustte met name op het feit dat apoB aanwezig is op alle atherogene lipiden partikels zoals VLDL, IDL en LDL en dus een reflectie is van de totale atherogene last, in tegenstelling tot een geïsoleerd LDL-c getal. De meerwaarde van apoA-I ten opzichte van HDL-c werd mede verklaard door het feit dat apoA-I, verantwoordelijk voor activatie van vele enzymen, betrokken is bij het 'reverse' cholesterol transport. Inderdaad kon, na de invoering van gestandaardiseerde laboratoriumtechnieken in meerdere grote studies bevestigd worden dat apoB / A-I ratio een beter voorspellende waarde had voor het optreden van hart- en vaatziekten dan de klassieke lipiden parameters. Een bijkomend, praktisch voordeel van het meten van apolipoproteïnen bestaat uit het feit dat deze parameter ongevoelig is voor de voedingsstatus van de patiënt, zodat eventueel gebruik van apolipoproteïnen tevens logistieke voordelen biedt.

Wat weerhoudt ons van routinematige introductie van apoA-I en B?

In onze optiek heeft de apo B bepaling bij hyperlipoproteïnemie een vergelijkbare betekenis als de HbA1c bepaling bij de inventarisatie van het glucosemetabolisme; het is een kwalitatief goede maat voor de totale atherogene *burden* en een parameter voor de lange(re) termijn die minder beïnvloed wordt door dieet en activiteitenpatroon. Vanuit klinisch chemisch oogpunt kan momenteel aan alle essentiële randvoorwaarden worden voldaan om brede introductie op een verantwoorde manier door te voeren. (a) Alle diagnostica fabrikanten bieden CE-gemarkeerde apolipoproteïnen A-I en B testmethoden aan die in principe geautomatiseerd en geconsolideerd met de routine chemie kunnen uitgevoerd worden op chemieanalyzers. (b) De prijsstelling is nu hoger dan die van directe HDL-c / LDL-c testen, maar bij afname van grotere volumes is te voorzien dat de testprijs vergelijkbaar wordt. ApoA-I en B standaardisatie is aanwezig en internationaal geregeld. (c) Gezien de recente IVD 98/79/EC implementatie zijn diagnostica fabrikanten ook verplicht deze standaardisatie door te voeren. (d) Nationaal is via de SKML voor lipiden en apolipoproteïnen sinds 2004 een extern kwaliteitsprogramma opgezet met hoogwaardige kwaliteitscontrolematerialen die juistheidverificatie toelaten zodat naast harmonisatie ook juistheid bewaakt kan worden.



Figuur 1. Traceerbaarheid van meetresultaten naar een standaard van hogere orde.

Links is de methode en calibrator hiërarchie en traceerbaarheid aangegeven; rechts is de meetonzekerheid $\mu_c(y)$ vermeld.

	Primary Reference method	Primary Reference material	Secondary Reference method	Secondary Reference material
Cholesterol	ID-MS	NIST SRM 911b Pure cholesterol	Abell-Kendall (CDC)	CDC frozen pools NIST SRM 909 NIST SRM 1951a
HDL-c	NA	NA	UC- hep./Mn ²⁺ - Abell-Kendall (CDC)	CDC frozen pools NIST SRM 1951a
Triglycerides	ID-MS	NIST SRM 1595 Tripalmitin	Methylene chloride silicic acid- chromotropic acid (CDC)	CDC frozen pools NIST SRM 1951a
LDL-c	NA	NA	Beta-quantification (CDC)	CDC frozen pools NIST SRM 1951a
ApoA-I	HPLC-MS (CDC) (Candidate)	BCR-CRM 393 Purified apo A-I	NA	WHO reference reagent SP1-01 (for manufacturers). Labeled by CDC-RIA comparison method.
Apo B	NA	d = 1.030-1.050 g/mL UC purified LDL	NA	WHO reference reagent SP3-07 (for manufacturers). Labeled by NMLRL-immuno- nephelometry comparison method.

Tabel 1. Internationaal erkende referentiesystemen voor lipiden en apolipoproteïnen

NA (= not available): niet beschikbaar.

Slotoverwegingen

Voor serum/ plasma lipid bepalingen vormen de CDC referentiemethoden reeds meerdere decaden het juistheidsplatform voor standaardisatie van routine meetmethoden. De referentiesysteem benadering waarin is voorzien door de IVD directieve 98/79/EC, borgt derhalve internationale standaardisatie van cholesterol en triglyceriden, en universeel uitwisselbare meetresultaten. Het cholesterol referentiesysteem model gekoppeld aan een ultracentrifugale scheidingsstap laat niet toe om eenduidige standaardisatie van HDL-c en LDL-c te borgen (invloed van de scheidingstechniek op het analiet; heterogeniteit van LDL en HDL subklassen en beperkingen t.g.v. de operationele definitie van HDL en LDL). Vanuit klinisch oogpunt is er bovendien sprake van een “disconnect” tussen de betekenis van surrogaat HDL- en LDL-cholesterol spiegels enerzijds en cardiovasculair risico anderzijds. De beperkingen van de vigerende CDC referentiesystemen voor HDL-c en LDL-c bieden

aanknopingspunten om de discussie aangaande introductie van apoA-I en B in het routine klinisch chemisch lab te hervatten.

Referenties

1. Jansen RTP, Kuypers AWHM, Baadenhuijsen H, Besselaar AMHP van den, Cobbaert CM, Gratama JW et al. Kalibratie 2000. Ned Tijdschr Klin Chem 2000; 25: 153-158.
2. Baadenhuijsen H, Steigstra H, Cobbaert C, Kuypers A, Weykamp C, Jansen R. Commutability assessment of potential reference materials using a multi-centre split-patient-sample between-field-method (twin-study) design. Clin Chem 2002; 48: 1520-1525.
3. Cobbaert C, Weykamp C, Baadenhuijsen H, Kuypers A, Lindemans J, Jansen R. Selection, preparation, and characterization of commutable frozen human serum pools as potential secondary reference materials for lipid and apolipoprotein measurements: study within the framework of the Dutch project "Calibration 2000". Clin Chem 2002; 48: 1526-1538.
4. Baadenhuijsen H, Kuypers A, Weykamp C, Cobbaert C, Jansen R. External quality assessment in The Netherlands: time to introduce commutable survey specimens. Lessons from the Dutch "Calibration 000" project. Clin Chem Lab Med 2005; 43: 304-307.
5. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. AACC Press 2001. ISBN 1-890883-49-2.

BEVOLINGSONDERZOEK FAMILIAIRE HYPERCHOLESTEROLEMIE

P.J. Lansberg, internist vasculaire geneeskunde

Familiaire Hypercholesterolemie (FH), met een in Nederland geschat voorkomen van 1 op de 400 personen, wordt gekenmerkt door vooral vroegtijdig overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten (HVZ). In Nederland zijn er naar schatting ongeveer 40.000 personen met FH, velen zijn zich hier echter niet van bewust. De voor leeftijd gestandaardiseerde sterfte bij deze patiënten is een factor 3 à 4 hoger dan voor de algemene bevolking. De levensverwachting van FH-patiënten is 10 tot 20 jaar lager. Belangrijke klinische symptomen zoals xanthomen, xanthelasmata en premature atherosclerose manifesteren zich meestal pas na het dertigste levensjaar. Er is dus sprake van een lange presymptomatische periode.

Sinds het einde van de tachtiger jaren is een effectieve medicamenteuze therapie voor deze patiënten beschikbaar; de HMG CoA-reductase remmers, ook wel statines genoemd. Waarvan inmiddels is vast komen te staan dat door het dagelijks gebruik de cardiovasculaire én totale mortaliteit zal afnemen.

Maximale gezondheidswinst kan behaald worden wanneer de behandeling van FH-patiënten reeds in de presymptomatische periode wordt gestart. De Gezondheidsraad concludeerde al in 1990:

“Vooral personen met erfelijke hypercholesterolemie zouden op korte termijn geïdentificeerd moeten worden, liefst nog voordat deze genetische belasting heeft geleid tot afwijkingen. Dan is interventie nog efficiënt bij geringe kosten”.

De Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (StOEH) is in 1994 opgericht met als belangrijkste doelstelling patiënten met FH op te sporen, teneinde vroegtijdige behandeling mogelijk te maken. De basis van het opsporingsprogramma wordt gevormd door stamboomonderzoek en DNA-diagnostiek voor het stellen van de diagnose.

FH ziektebeeld:

Familiare Hypercholesterolemie is een erfelijke (autosomaal dominante) vetstofwisselingsstoornis die predisponeert voor vroegtijdige atherosclerose van de coronaire, cerebrale en perifere arteriën. Inherent aan dit overervingspatroon komt FH voor in de homozygote en heterozygote vorm, waarbij de eerste vorm uitermate zeldzaam is (1:1 000 000). De onderliggende oorzaak van FH is een mutatie in het gen dat codeert voor de LDL-receptor of soms het ligand apo B100 eiwit.

FH wordt klinisch gekarakteriseerd door een selectieve verhoging van het plasma LDL-cholesterolgehalte boven de 95^e percentiel voor leeftijd en geslacht (>5,0 mmol/l); Bij de heterozygote vorm kan het plasma LDL cholesterolgehalte stijgen tot waarden boven de 10 mmol/l.

Bij lichamelijk onderzoek kunnen soms typische FH kenmerken worden gezien. Dit zijn peesverdikkingen (xanthomen), voornamelijk van de achillespees en de strekpezen van de hand; een arcus lipoides corneae, mits aanwezig vóór het veertigste levensjaar. Verder kunnen en xanthelasmata (vetophopingen rond de oogleden) aangemerkt worden als klassieke, maar niet kenmerkende symptomen.

De klinische diagnose FH wordt meestal gesteld op grond van bovengenoemde bevindingen al dan niet in combinatie met (premature) hart- en vaatziekten bij een patiënt. Gezien het erfelijke karakter is een positieve familieanamnese voor HVZ en/of sterk verhoogd cholesterolwaarden vrijwel altijd aanwezig. Daar de lichamelijke kenmerken zich meestal op latere leeftijd openbaren, is het stellen van de diagnose bij jonge patiënten niet altijd eenvoudig.

Dankzij DNA onderzoek is tegenwoordig mogelijk om bij het merendeel van de FH patiënten met zekerheid deze diagnose te stellen. Op dit moment zijn wereldwijd meer dan 1200 mutaties in het LDL-receptor gen aangetoond. Binnen de Nederlandse populatie zijn, per ultimo 2006, meer dan 300 verschillende mutaties bekend.

Behandeling

De behandeling van FH berust op het verlagen van het plasma LDL-cholesterolgehalte,

waarbij dieet en cholesterolverlagende medicatie de peilers van de behandeling vormen. Door de introductie van de HMG CoA-reductaseremmers, zijn de vooruitzichten voor FH-patiënten sterk verbeterd. Nieuwe geneesmiddelen zoals cholesterolabsorptie-emmers, die kunnen worden gecombineerd met statines kunnen de behandeling van ernstige vormen van FH verder te verbeteren.

Volgens de laatste nationale en internationale richtlijnen ligt het “ideale” LDL-cholesterol gehalte voor personen met een verhoogd risico op hart-en vaatziekten op 2,5 mmol/l of lager. En dit is het LDL-cholesterol waarnaar moet worden gestreefd bij FH patiënten.

Een nieuwe en belangrijke ontwikkeling is dat het starten van statines op de kinderleeftijd het proces van atherosclerose niet alleen afremt maar zelfs terug draait. De afzetting in de vaatwand lijken op jonge leeftijd nog reversibel. Jonge FH patiënten zouden bij vroege interventie door middel van krachtige cholesterolverlaging een veel betere prognose op latere leeftijd hebben. Het belang van vroegtijdig opsporen van families met FH wordt hiermee nog een extra onderstreept.

De StOEH:

De Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie heeft tot doel personen met deze Familiäre Hypercholesterolemie op te sporen ten behoeve van vroegtijdige behandeling, evenals het opzetten en instandhouden van een voor deze opsporing noodzakelijk registratiesysteem.

Centraal bij de opsporing staan: identificatie van een zogenaamde ‘index’-patiënt en de daaraan gekoppelde stamboom analyse en DNA-diagnostiek van bloedverwanten.

Via één van de lipidenpoliklinieken of huisarts kunnen ‘index’-patiënten worden geïdentificeerd. Bloed voor DNA- onderzoek wordt hiervoor naar het laboratorium Vasculaire Geneeskunde in het AMC Gestuurd. Na ongeveer 3-4 maanden is een uitslag bekend. Wanneer een mutatie is vastgesteld bij een FH-patiënt, nu ‘index’-patiënt, dan wordt deze persoon telefonisch benaderd door een “genetic field worker” (GFWer) van de StOEH. Deze medewerker geeft uitleg over de situatie en getracht wordt direct dan wel indirect via deze ‘index’-patiënt in contact te treden met familieleden. In principe richt het onderzoek zich op de eerstegraads bloedverwanten (ouders, kinderen evenals broers en zusters) en alleen als deze FH blijken te hebben wordt het onderzoek

voortgezet in de volgende generatie (cascade screening). Bij afwezigheid van eerstegraads bloedverwanten worden direct de tweedegraads familieleden in het onderzoek betrokken. De familieleden worden gewezen op het erfelijke risico dat zij dragen en op de mogelijkheid van DNA-diagnostiek en vroegtijdige behandeling. De GFWer bezoekt de familieleden thuis, geeft voorlichting, vult een vragenlijst in, neemt bloed af voor cholesterol bepaling en DNA diagnostiek. Deze simpeler vorm DNA-diagnostiek wordt eveneens verricht in het AMC en de uitslag is meestal na 6–8 weken bekend.

Indien bij de cliënt sprake blijkt te zijn van een mutatie en daardoor de diagnose FH vaststaat, krijgt deze een set voorlichtingsmateriaal, een brief met de uitslag, een brief voor de huisarts en een brief voor één van de lipidenpoliklinieken toegestuurd; cliënt wordt geadviseerd contact op te nemen met de huisarts en tenminste éénmalig een lipidenpolikliniek in de eigen regio te bezoeken.

Via de eerste indexpatiënt worden gemiddeld 7-8 nieuwe FH patiënten opgespoord waarvan het merendeel niet of onvoldoende is behandeld met cholesterolverlagende medicijnen.

In April 2003 is de StOEH, gestart om de opsporing uit te breiden, te versnellen en, voor zover mogelijk, alle 40 000 FH patiënten in Nederland te traceren. Op dit moment zijn er ongeveer 13 000 FH patiënten bekend en zullen er nog 15 000 – 20 000 individuen in de komende 4 jaar moeten worden getraceerd. Hierbij wordt rekening gehouden dat ongeveer 10 % van de benaderden weigert en 10-15 % van de jonge kinderen (nog) niet worden onderzocht. Een grote klus waarvoor extra hulp noodzakelijk is en waarbij klinisch chemici een belangrijke rol kunnen hebben.

De rol van klinische chemici bij de FH opsporing

De rol van laboratoria bij het opsporen van potentiële FH patiënten is tweeledig. Laboratoria kunnen assisteren bij vinden van index-patiënten en bij het bezoeken van familieleden van een index-patiënt.

Voor het initiële contact met een index-patiënt is het vaststellen een van abnormale totaal- of LDL cholesterol uitslag essentieel. Aansluitend zouden extra diensten kunnen

worden verleend ter completering van de klinische FH diagnostiek en het aanvragen van DNA onderzoek. Het gaat dan om aanvullend laboratoriumonderzoek, ter uitsluiting van secundaire dyslipidemiën, tot eventueel het oproepen van index-patiënten voor verdere inventarisatie van zowel FH score als risicoprofiel. Goed overleg met lokale specialisten en huisartsen is hiervoor vanzelfsprekend.

Een tweede mogelijkheid bestaat uit ondersteuning van de lokale GFWers bij het verrichten van thuisbezoeken voor bloedafname en verzamelen van gegevens bij families die moeten worden bezocht voor het familieonderzoek. Buitendienst medewerkers van laboratoria moeten hiervoor wel een training doorlopen waarna in teamverband met de GFWers kan worden samengewerkt.

Een ander punt is dat deze samenwerking in potentie mogelijkheden biedt ook nadat het FH opsporingsprogramma is afgerond. Preventie en opsporing met behulp van DNA onderzoek zou in de toekomst vaker ingezet kunnen worden.

Verdere informatie kan worden gevonden op de volgende websites:

www.stoeh.nl

www.jojogenetics.nl

Laboratorium Vasculaire Geneeskunde AMC

www.bloedlink.nl

Bloedlink – patiënten vereniging

Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie

Paasheuvelweg 15

1105 BE Amsterdam Zuid-Oost

Tel.: 020 6971014

info@stoeh.nl

DE BEHANDELING VAN DYSLIPIDEMIËN, HUIDIGE RICHTLIJNEN EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

B.P.M. Imholz, internist vasculaire geneeskundige

Inleiding

Anno 2007 is behandeling van dyslipidemiën niet meer los te denken van risicomangement. In dat kader staat verlaging van LDL-Cholesterol op de voorgrond; al sinds de 4S studie is het nut van LDL verlaging op afname van cardiovasculaire events duidelijk geworden. Deze eerste studie in het kader van secundaire preventie liet een 34% afname van cardiale events zien door de behandeling met een statine (simvastatine 40 mg). Vele studies volgden later ook voor het voorkomen van hart- en vaat ziekten bij (hoog) risico patiënten; de primaire preventie. Met een andere statine (pravastatine) werd een 31% afname van hart en vaatziekten gevonden in de WOSCOPS trial.

Het belang van cholesterolbehandeling is anno 2007 onomstreden? Het is derhalve belangrijk om bij voorkomen van recidief events bij patiënten te streven naar een laag LDL, in de recente richtlijnen van het CBO, NHG en NVVG wordt gestreefd naar een $LDL < 2,5$ mmol/l.

Naast verlaging van LDL cholesterol is toenemend aandacht voor HDL-Cholesterol als onafhankelijke risicofactor. In dat kader is gekeken naar verhoging als behandeldoel in het voorkomen van recidief events. Mogelijk is een gelijke verhoging van HDL ten opzichte van vergelijkbare LDL daling 3 maal meer effectief in de risicomodulatie.

Naast LDL en HDL wordt ook gekeken naar andere lipiden parameters als therapeutische doelen. Gedacht moet worden aan Non-HDL, Apo A en Apo B1 en hun ratio, Lipoproteïn(A) en natuurlijk triglyceriden. Voor zover op dit moment genoemd in algemene richtlijnen worden ze hierna beschreven.

LDL-verlaging

Dieet advies

Diverse laag vet diëten kunnen worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met een verhoogd Cholesterol; vroeger betrof het hierbij voornamelijk het beperken van gesatureerd vet. Meer recent is aandacht geschonken aan de effecten van toevoegen van specifieke bestanddelen aan de voeding zoals verhoogde inname van fruit, zemelen en

groeten. In een gerandomiseerde trial werd overigens geen verschil in de oude en nieuwe diëten gevonden, daarbij was het overall effect na een viertal weken dieet laag te noemen (Gardner et al; Ann Intern Med 2005). Effecten van een dieet kunnen variëren tussen 10-20% verlaging van baseline cholesterol.

Extra supplementen zijn onderzocht; de laatste jaren wordt veel gebruik gemaakt van harsen in diverse Pro-Active en Benecol producten. Deze hebben zeker een extra effect op het Totaal Cholesterol en LDL; geschat ca 10%.

Statines

Statines zijn competitieve HMG CoA reductase remmers waardoor de vorming van mevalonaat zuur en daarmee de vorming van cholesterol in de lever wordt geremd. Tevens treedt er een opregulatie van LDL receptoren in de lever op waardoor de clearance van LDL uit het plasma toeneemt. Gemiddelde effect van de meest gebruikte statine dosering in ons land (atorvastatine 40 mg) is een 51% daling van LDL-Cholesterol, een geringe stijging van 5% HDL-Cholesterol en een daling van plasma triglyceriden met 32%.

Combinatie met Ezetrol

Ezetrol blokkeert de opname van cholesterol uit de darm en moet worden gezien als een tweede manier om cholesterolverlaging te bereiken. De effecten van ezetrol als monotherapie zijn in de praktijk niet interessant; combinatie met een statine verbeterde de instelling van de patiënten met een Familiaire Hypercholesterolemie op de Lipidenpolikliniek in Waalwijk enorm. Het percentage patiënten dat het behandeldoel haalde (TC < 5,0 mmol/l en LDL-Cholesterol < 3,0 mmol/l) bedroeg anno 2001 28% en steeg vooral door de beschikbaarheid van ezetrol naar meer dan 70% (persoonlijke gegevens auteur). Een extra LDL verlaging van 18% door toevoeging bovenop statine therapie is beschreven.

HDL-verhoging

Deze vorm van behandeling is relatief onbekend. Weliswaar is bekend dat statines een gering HDL-verhogend effect hebben, maar dit effect blijft gering, in de regel ca 4-6% maximaal.

Fibraten hebben een groter effect op het HDL, Afhankelijk van de stof varieert het effect tot maximaal 20%. Probleem van fibraat behandeling zijn de bijwerkingen; mede

gezien het feit dat deze veelal samen dienen te worden gegeven met statine waarbij kans op ernstige bijwerkingen zoals rhabdomyolyse berucht is. De combinatie wordt derhalve niet voorgeschreven in de eerste lijn.

Fibraten

Fibraten stimuleren de lipolyse door stimulatie van het enzym lipoproteïne lipase in de lever en de vetcel of adipocyt. Hierdoor hebben ze een groot triglyceride verlagend effect, een belangrijk HDL-Cholesterol verhogend effect en veel minder duidelijk LDL-Cholesterol verlagend effect. Meest gebruikt in Nederland, het Gemfibrozil, geeft bij een dosering van 1200 mg een 18% daling van LDL-Cholesterol, een stijging van 12% HDL-Cholesterol en een daling van plasma triglyceriden met 40%.

Nicotine zuur derivaten

Al in 1962 werd het lipiden verlagend effect van hoge doseringen nicotinezuur beschreven. Grootste probleem voor grootschalig gebruik zijn de belangrijke bijwerkingen van “opvliegers” maar ook jicht en leverdysfunctie. Met de komst van slow-release preparaten kan de bruikbaarheid in de toekomst worden vergroot. Bij een dosering van 4000 mg wordt een 9% daling van LDL-Cholesterol, een stijging van 43% HDL-Cholesterol en een daling van plasma triglyceriden met 34%.

CETP-remming

Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) is een plasma glycoproteïne dat wordt geproduceerd in de lever en zich in de circulatie voornamelijk aan HDL gebonden voorkomt. Grofweg is CETP betrokken bij de omzetting van HDL in VLDL en LDL alsook bij de “rijping” van pre-HDL in HDL. Bij remming van CETP stijgt het HDL door afgenomen afbraak van apoA-I en A-II en kan het reverse cholesterol transport (productie van pre-βHDL). In enkele studies is een stijging van 50-100% HDL in de mens waargenomen (Forrester Circulation 2005). Er bestaat nog geen eenduidigheid over effecten van CETP remming op arteriosclerose. Met name is niet zeker of CETP remming bij iedereen effectief is; vooral bij diegenen waarbij CETP ook verhoogd is. Studies naar CETP remming en dus HDL verhoging in patiënten met FH worden binnenkort gepresenteerd. Recent is een groot onderzoek naar de extra bescherming van CETP remming bovenop conventionele cholesterolverlagende therapie afgebroken in verband met oversterfte in de behandelde groep. Het lijkt derhalve anno 2007 nog niet duidelijk welke plaats CETP remming gaat krijgen in de behandeling van

dyslipidemiën.

Conclusie

Behandeling van dyslipidemiën moet worden gezien in het kader van primaire en secundaire preventie van hart- en vaatziekten; het streven naar aangegeven behandeldoelen bij patiënten zonder en met aangetoond hart- en vaatlijden. Bij deze behandeling gaat het echter toenemend om behandeling van het vetspectrum meer dan de aanpassing van een geïsoleerde lipiden fractie. De grotere beschikbaarheid van medicamenten in combinatie met de mogelijk in de toekomst nog veranderende behandeldoelen maken cholesterolbehandeling in de toekomst meer een individueel maatwerk dan het geven van een “standaard cholesteroltabletje”.

Deze tekst moet worden gezien als de achtergrond van de voordracht die op het symposium op 26 april 2007 door mij zal worden gegeven.

PREKLINISCHE SCREENING OP ATHEROSCLEROTISCH VAATLIJDEN VIA BLOEDPARAMETERS

L.J.H. van Tits, biochemicus

Atherosclerosis is een chronische inflammatieziekte. Er is al heel wat onderzoek verricht aan plasmaparameters die inflammatie weerspiegelen in relatie tot atherosclerose. Een belangrijke inflammatiemarker is het C-reactief eiwit (CRP). Dit acute fase eiwit wordt in grote hoeveelheden geproduceerd door de lever tijdens een infectie. Sinds kort is er grote interesse in de “normale” basale plasmaconcentratie van CRP. In 1998 werd namelijk aangetoond dat CRP juist in die lage range een voorspellende waarde heeft voor het optreden van klinisch relevante atherosclerose [1]. Hoewel er voor gepleit wordt deze plasma parameter toe te voegen aan de lijst van erkende risico factoren, is de fase van klinische toepassing nog niet bereikt.

Atherosclerotische plaques ontstaan door een ongeremde opname van geoxideerde laag-dichtheidslipoproteïnen (oxLDL) deeltjes door macrofagen in de vaatwand. Door oxidatie zijn er veranderingen ontstaan in de tertiaire structuur van het belangrijkste eiwit van het LDL, het apolipoproteïne B, die ertoe leiden dat het eiwit nu herkend wordt door de scavenger receptor van de macrofaag. Deze receptoren zorgen voor de opname van oxLDL in de cel, maar kennen in tegenstelling tot de gewone LDL receptor, geen negatieve feedback. Onder invloed van welke mechanismen en waar oxLDL ontstaat is niet geheel duidelijk. Waarschijnlijk gebeurt dit tijdens de migratie van het LDL deeltje in de vaatwand onder invloed van plaatselijke oxidatieve stress [2]. De gemodificeerde deeltjes kunnen vervolgens worden vastgehouden door extracellulaire matrix componenten en eventueel worden opgenomen door de macrofaag, of keren terug in de circulatie. Sinds enkele jaren is er een commerciële immuno-assay waarmee oxLDL in plasma kan worden bepaald. Met behulp van deze assay is aangetoond dat circulerend oxLDL een geschikte marker is voor de identificatie van mensen met coronair vaatlijden en mensen met een verhoogd cardiovasculair risico [3,4].

Recentelijk is aangetoond dat radioactief-gelabeld annexine A5 (anxA5) gebruikt kan worden om atherosclerotisch weefsel te detecteren. De opname van anxA5 door aorta weefsel correleerde met het aantal aanwezige macrofagen en met de mate van apoptose [5,6]. Er wordt zelfs gesuggereerd dat het gebruikt kan worden om plaques te identificeren die een verhoogde kans op ruptuur hebben [7]. Dat anxA5 geschikt is om apoptose aan te tonen, was al langer bekend [8]. De apoptose-assay berust op de binding van anxA5 aan het negatief geladen fosfolipid phosphatidylserine dat op de buitenmembraan verschijnt van cellen die in apoptose gaan. Door de binding van anxA5 aan dergelijke fosfolipiden ontstaat een twee-dimensionale laag die deelname van deze fosfolipiden aan coagulatiereacties voorkomt. Gedacht wordt dan ook dat anxA5 een anti-coagulantfunctie heeft. AnxA5 is een intracellulair eiwit dat vrijkomt bij celbeschadiging. Direct na een myocard infarct bijvoorbeeld, is de plasmaconcentratie van anxA5 sterk verhoogd. Onder normale gezonde omstandigheden is de plasmaconcentratie vrij laag. De bevinding dat exogeen anxA5 selectief bindt aan atherosclerotisch weefsel, roept de vraag op wat er gebeurt met endogeen anxA5. Behalve het feit dat er in atherosclerotische plaques inderdaad relatief veel anxA5 zit, is hierover niets bekend. Maar men kan zich voorstellen dat door de binding van anxA5 aan atherosclerotisch weefsel, anxA5 aan de circulatie wordt onttrokken en de plasmaconcentratie van het endogene anxA5 omgekeerd evenredig is aan de omvang van atherosclerose. Om dit te onderzoeken hebben wij plasma anxA5 bepaald van mensen met ernstige coronaire stenose en vergeleken met mensen die geen of slechts weinig coronaire stenose vertoonden op hun angiogram [9]. Als controles dienden mensen die geen geschiedenis hadden qua hart- en vaatlijden en waarvan de halsslagaders vrij waren van atherosclerotische plaques. Behalve anxA5 hebben wij ook de plasmaconcentraties van CRP en oxLDL gemeten.

CRP was alleen significant verschillend tussen de controles en de mensen met ernstige coronaire stenose (zie tabel). Voor oxLDL en anxA5 waren er wel duidelijke verschillen te zien. OxLDL was hoger in mensen met weinig of geen stenose dan in gezonde controles, en het hoogste in mensen met ernstige stenose. Het omgekeerde gold voor anxA5: de hoogste waardes werden gevonden voor gezonde controles, terwijl mensen met ernstige stenose de laagste waardes hadden. De procentuele verschillen tussen de

groepen waren hoger voor anxA5 dan voor oxLDL. Nog grotere procentuele verschillen tussen de groepen werden gevonden voor de ratio oxLDL/anxA5.

	controles (n=87)	Geen/weinig stenose (n=96)	p- waarde ^a	ernstige stenose (n=90)	p- waarde ^a	p- waarde ^b
CRP (mg/L)	0.93 (0.71-1.21)	1.14 (0.91-1.42)	0.24	1.45 (1.17-1.80)	0.01	0.12
OxLDL (U/L)	51.2 (46.5-56.0)	58.1 (54.9-61.3)	0.02	63.5 (60.3-66.8)	0.000	0.02
AnxA5 (µg/L)	11.2 (9.2-13.7)	5.4 (4.1-7.0)	0.000	3.7 (3.1-4.6)	0.000	0.03

Gegeven worden gemiddeldes (95% betrouwbaarheidsinterval).

^a *t*-test in vergelijking met controles; ^b *t*-test in vergelijking met geen/weinig stenose

Deze resultaten suggereren dat anxA5 inderdaad uit de circulatie verdwijnt doordat het bindt aan specifieke componenten van atherosclerotisch weefsel, zoals geoxideerd LDL en geactiveerde of beschadigde cellen, of cellen die in apoptose gaan. Een verlaagde plasma concentratie van anxA5 zou dan duiden op een verhoogde mate van plaquevorming. OxLDL en anxA5 zijn beide biologisch stabiel gedurende langere tijd en hun assays zijn reproduceerbaar, gestandaardiseerd en vrij beschikbaar. Bovendien is voor de bepaling van beide parameters slechts afname van een paar milliliter bloed vereist, hetgeen, in tegenstelling tot coronaire angiografie, geen enkel risico met zich draagt. De huidige bevindingen suggereren dat de oxLDL/anxA5 ratio een diagnostische en mogelijk ook voorspellende waarde heeft. Mochten grote prognostische studies dit bevestigen, dan kan de ratio gebruikt worden voor preklinische screeningsdoeleinden.

Referenties

1. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-2011.
2. Van Tits LJH, van Himbergen TM, Lemmers HLM, de Graaf J, Stalenhoef AFH. Proportion of oxidized LDL relative to plasma apolipoprotein B does not change during statin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006;185:307-312.
3. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, Itabe H, Takano T, Sugano J, Shimamura K, Kimura J, Michishita I, Suzuki T, Nagai R. Circulating oxidized low-density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2243-2247.
4. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, Bogaerts K, Beyens G, Verhaeghe R, Collen D, Muls E, van de Werf F. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:844-848.
5. Isobe S, Tsimikas S, Zhou J, Fujimoto S, Sarai M, Branks MJ, Fujimoto A, Hofstra L, Reutelingsperger CP, Murohara T, Virmani R, Kolodgie FD, Narula N, Petrov A, Narula J. Noninvasive imaging of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient and low-density-lipoprotein receptor-deficient mice with annexin A5. *J Nucl Med* 2006;47:1497-1505.
6. Kolodgie FD, Petrov A, Virmani R, Narula N, Verjans JW, Weber DK, Hartung D, Steinmetz N, Vanderheyden JL, Vannan MA, Gold HK, Reutelingsperger CP, Hofstra L, Narula J. Targeting of apoptotic macrophages and experimental atheroma with radiolabeled annexin V: a technique with potential for noninvasive imaging of vulnerable plaque. *Circulation* 2003;108:3134-3139.
7. Kietselaer BL, Reutelingsperger CP, Heidendal GA, Daemen MJ, Mess WH, Hofstra L, Narula J. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004;350:1472-1473.
8. Vermes I, Haanen C, Steffens-Nakken H, Reutelingsperger C. A novel assay for apoptosis: flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled annexin V. *J Immunol Methods* 1995;184:39-51.
9. Van Tits LJH, van Heerde W, van der Vleuten GM, de Graaf J, Grobbee DE, van de Vijver LPL, Stalenhoef AF, Princen HM. Plasma annexin A5 level relates inversely to the severity of coronary stenosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; in press.

DE INVLOED VAN VOEDING OP LIPIDEN

F.A.J. Muskiet, klinisch chemicus

“De invloed van voeding op lipiden” is een nagenoeg onbegrensd onderwerp, waarbij de gedachten waarschijnlijk het eerst uitgaan naar de relatie tussen voeding, serum triglyceriden, cholesterol en hart & vaatziekten (CAD). “Lipiden” worden echter gedefinieerd als “stoffen die niet oplosbaar zijn in water maar wel in organische oplosmiddelen”. Het zou dus evengoed kunnen gaan over de invloed van vitamine D op osteoporose, en de invloed van visvetzuren op de neurologische ontwikkeling van het kind en de behandeling van depressie. Bovendien veroorzaakt een verstoring in het lipidenmetabolisme secundair verstoringen in koolhydraat- en eiwitmetabolisme en *vice versa*, want deze zijn immers geïntegreerd in het intermediair metabolisme. Om deze samenhang te bewaren zal de nadruk worden gelegd op de invloed van voeding op het ontstaan van Westerse ziekten, waarbij speciale aandacht uitgaat naar de relaties tussen voeding, lichamelijke activiteit, overgewicht, insuline resistentie, metabool syndroom, serumlipiden, CAD en diabetes mellitus type 2 (DM2).

Epidemiologie van hart & vaatziekten, obesitas en diabetes mellitus

In 2003 waren ziektes van het hartvaatstelsel (ICD-9 hoofdgroep 7; coronaire hartziekten, hartfalen, beroerte, buikaorta aneurisma) in Nederland (RIVM, Nationaal Kompas Volksgezondheid) verantwoordelijk voor een kleine 47.000 sterfgevallen (32,8% van alle sterfgevallen bij mannen; vrouwen 33,3%). De sterfte aan CAD is in de periode 1980-2003 gedaald van 45 naar 33% (absoluut van ong. 850 naar 500 per 100.000 per jaar), terwijl de prevalenties van overgewicht ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) en obesitas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) momenteel sterk stijgen. In 1998-2001 had 10% van de 20-70 jarige mannen en 12% van de vrouwen obesitas. Voor overgewicht was dit respectievelijk 55 en 45%. Overgewicht leidt jaarlijks tot 22.000, 16.000 en 2.200 nieuwe gevallen van DM2, CAD en kanker. In 2003 waren in Nederland ongeveer 600.000 diabeten (36,4/1.000 mannen en 38,6/1.000 vrouwen). Negentig procent hiervan heeft DM2. De DM prevalentie voor 20-70 jarige autochtone Nederlanders is 2,7% en voor allochtonen bedraagt deze maar liefst 11,3%. Voor zowel mannen als vrouwen is de gecombineerde incidentie van types 1 en 2 DM ongeveer

4,5/1.000 per jaar (RIVM, Nationaal Kompas Volksgezondheid, NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2). Het geschatte percentage niet-gediagnosticeerde patiënten met DM2 in Nederland is momenteel onbekend; in de UK was dit in 2003-2004 ongeveer 25%.

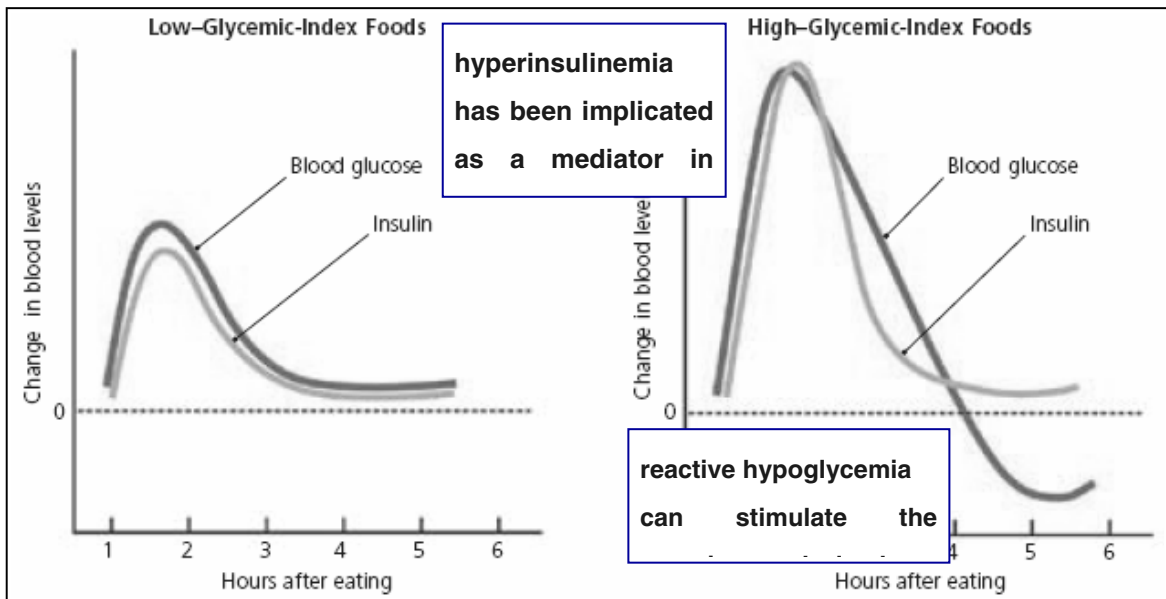
Invloed van voeding en obesitas op mortaliteit en morbiditeit

Jaarlijks is ongunstige voedingssamenstelling in Nederland verantwoordelijk voor ongeveer 38.000 nieuwe gevallen van CAD en 2.700 nieuwe gevallen van kanker (RIVM 2004. Ons eten gemeten). De sterfte vanwege ongunstige voedingssamenstelling en overgewicht bedraagt respectievelijk 10 en 5% van alle overlijdensgevallen. Voor veertigjarige Nederlanders zijn deze 2 risicofactoren verantwoordelijk voor een gemiddeld verlies van 1,2 levensjaren vanwege ongunstige voedingssamenstelling en 0,8 levensjaren vanwege overgewicht. Het jaarlijkse verlies aan gezonde levensjaren (DALY's) in de bevolking bedraagt 245.000 vanwege ongunstige voedingssamenstelling en 215.000 vanwege overgewicht. Samen zijn deze daarmee kwantitatief belangrijker dan het verlies van gezonde levensjaren door roken (350.000). De ongunstige voedingssamenstelling die in dit scenario zijn betrokken zijn: verkeerde vetten [teveel verzadigde en transvetzuren en te weinig vis (-vetzuren)] en te weinig groente en fruit. De huidige trend is dat de vetzuurconsumptie in gunstige zin verandert, terwijl de groente en fruit consumptie zich ongunstig ontwikkelt (RIVM 2004. Ons eten gemeten).

Voeding, overgewicht, fysieke activiteit, insuline resistentie en metabool syndroom

De epidemie van CAD is niet alleen terug te voeren op de invloed van omgevingsfactoren (waaronder voeding) op onze serumlipiden. Werd aanvankelijk de schuld gegeven aan een te hoge vetconsumptie en het serumcholesterol als belangrijke risicofactoren; nu weten we dat de vet *kwantiteit* in onze voeding een dubieuze relatie onderhoudt met overgewicht en CAD, en richt de aandacht zich vooral op de vet *kwaliteit* (Lichtenstein, J Womens Health 2003). Bovendien komen er steeds meer aanwijzingen dat “snelle koolhydraten” (hoge glycemische index en glycemische lading) een belangrijke rol spelen in het ontstaan van overgewicht, insuline resistentie en CAD (Figuur 1; Last, Am J Fam Phys 2006), en dat een hoge eiwitname de kans op overgewicht kan reduceren (Last, Am J Fam Phys 2006).

Figuur 1. Invloed van glycemische index op het ontstaan van overgewicht en CAD



Voedingsfactoren in combinatie met gebrek aan lichamelijke activiteit worden verantwoordelijk gehouden voor het ontstaan van het “metabole syndroom” (ook wel genoemd “insuline resistentie syndroom”; vroeger “syndroom X”), waarin diverse risicofactoren voor CAD en DM2 clusteren.

Tabel 1. De drie definities van het metabole syndroom. ($M_{\text{Chol}}=386$; $M_{\text{Gluc}}=180$; $M_{\text{TG}}=878$)

Criterion	NCEP*	WHO†	IDF‡
Insulin resistance	Fasting plasma glucose: ≥ 100 mg/dL	Type 2 diabetes, IFG or IGT	Fasting plasma glucose: ≥ 100 mg/dL
Obesity	Waist circumference: M > 102 cm, F > 88 cm	Waist/hip: M > 0.9 , F > 0.85 OR BMI > 30	Waist circumference: Europid M ≥ 94 cm, Europid F ≥ 80 cm with ethnicity specific values for other groups
Triglycerides	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	> 150 mg/dL
HDL cholesterol	M < 40 mg/dL, F < 50 mg/dL	M < 35 mg/dL, F < 40 mg/dL	M < 40 mg/dL, F < 50 mg/dL
Blood pressure	$\geq 130/85$ mm Hg	$\geq 140/90$ mm Hg OR antihypertensive therapy	$\geq 130/85$ mm Hg OR antihypertensive therapy
Microalbuminuria	—	Urinary albumin: > 20 μ g/min OR albumin/creatinine > 30 μ g/min	—

WHO indicates World Health Organization; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; M, male; F, female; BMI, body mass index.

*Any 3 criteria.

†Insulin resistance plus any 2 other criteria.

‡Central obesity plus any 2 other criteria.

Er zijn momenteel 3 definities van het metabole syndroom (Tabel 1; WHO 1999; NECP ATPIII 2001, IDF 2005; Haffner, J Cardiovasc Pharmacol 2006). Gemeenschappelijk zijn: verhoogde bloedsuikers/insuline resistentie, obesitas, dyslipidemie en verhoogde bloeddruk. De WHO betreft hierbij eveneens microalbuminurie. De WHO en IDF leggen de nadruk op

de insuline resistentie, terwijl de NCEP-ATPIII de centrale obesitas benadrukt (Fulop, Pathol Biol 2006). Het meten van insuline resistentie volgens de gouden standaard is niet eenvoudig en afgeleiden die een combinatie van de nuchtere glucose en insuline gebruiken (b.v. HOMA) lijden aan het gebrek aan standaardsering van de insulinebepaling. De inschatting van het CAD risico via dichotomisering in het *wel* of *niet* aanwezigheid van het metabole syndroom wordt niet door iedereen nuttig geacht (Reaven Ann Rev Nutr 2005, en Clin Chem 2005).

Richtlijnen Goede Voeding 2006: toenemende nadruk op totaal-leefstijl

De huidige voedingsadviezen gaan steeds meer in de richting van aanbevelingen voor een totaal-leefstijl. In de nieuwe “Richtlijnen Goede Voeding” van december 2006 (Gezondheidsraad. Richtlijnen Goede Voeding 2006) zijn voedingsadviezen voor het eerst gecombineerd met bewegingsadviezen (Tabel 2). De belangrijkste adviezen zijn: eet gevarieerd, eet niet teveel en doe aan beweging. Specifieke aanbevelingen zijn erop gericht om de consumptie van verzadigd vet en transvetzuren terug te dringen, de consumptie van vis (-vetten) te verhogen, de zoutconsumptie te verminderen (vooral een taak voor de industrie), de consumptie van volkerengraanproducten te bevorderen, de groente en fruit consumptie te verhogen en het alcoholgebruik te verlagen.

Tabel 2. Richtlijnen Goede Voeding 2006

1. ≥ 5 Dagen/week tenminste 30 min. matig inspannende lichamelijke activiteit (stevig lopen, fietsen, tuinieren).
2. 150-200 g groente en 200 g fruit/dag.
3. 30-40 g vezels/dag (m.n. uit groente, fruit, volkoren graanproducten).
4. 2 porties vis/week (\approx 100-150 g; i.e. 450 mg visolievetten), hiervan tenminste 1 portie vette vis.
5. Verzadigde vetzuren < 10 en%.
6. Enkelvoudig trans-onverzadigde vetzuren < 1 en%.
7. Voedingsmiddelen/dranken met gemakkelijk vergistbare suikers en dranken met een hoog gehalte aan voedingszuren max. 7 eet/drinkmomenten per dag (inclusief hoofdmaaltijden).
8. Keukenzout maximaal 6 g/dag.
9. Max. 2 (mannen) of 1 (vrouwen) standaard glazen alcoholische drank/dag (resp 140 en 70 g alcohol/week).

Tevens zijn er aanbevelingen voor diegenen met een te hoog lichaamsgewicht of een ongewenste toename hiervan. Beperking van gemakkelijk vergistbare koolhydraten (mono en disachariden) en voedingszuren wordt van belang geacht om het risico van tandcariës en tanderosie te reduceren. Verdwenen zijn streefwaarden voor de hoeveelheden cholesterol en mono- en disachariden in de voeding. Eerstgenoemde omdat cholesterol in de voeding vooral samenkomt met verzadigd vet (waarvoor reeds een aanbeveling) en laatstgenoemde omdat er naar de mening van de commissie geen aanvaardbare wetenschappelijke onderbouwing is voor mono- en disachariden, anders dan dat deze “kale calorieën” de inneming van essentiële voedingsstoffen via gezonde voeding ongunstig kan beïnvloeden.

Niet alleen serumlipiden: totale risico inschatting en brede therapeutische aanpak

Serumlipiden worden waarschijnlijk het meest aangevraagd in het kader van risico-inschatting van CAD, controle op het behalen van therapeutische doelen en voor het vervolgen van de therapie. Risico-inschatting voor primaire CAD preventie van patiënten zonder DM2 geschiedt in Nederland volgens de “Cardiovasculair Risicomanagement Tabel” van het CBO (gebaseerd op de SCORE risicofunctie), waarin opgenomen de klassieke risicofactoren geslacht, leeftijd, systolische bloeddruk en de totaal cholesterol/HDL-cholesterol ratio (CBO, Cardiovasculair Risicomanagement 2006). Additionele overwegingen voor behandeling kunnen ontleend worden aan een positieve familieanamnese, ongezond voedingspatroon, weinig lichamelijke beweging en een BMI >30 kg/m² (middellomtrek >102 cm mannen; >88 cm vrouwen). Tot de niet-traditionele risicofactoren behoren apo-B₁₀₀, Lp(a), homocysteïne, vaatwanddikte (echo v.d. A. carotis/femoralis), microalbuminurie, vaatverkalking, high sensitivity CRP, premature menopauze (<45 jaar) en een obstetrische anamnese (preeclampsie, prematuriteit, SGA). De huidige aanbeveling is om alle vermijdbare risicofactoren aan te pakken. Zo worden, vanwege hun hoge risico van CAD (Haffner, NEJM 1998), patiënten met DM, ongeacht hun cholesterol uitgangswaarden, met statines behandeld, conform patiënten die reeds een CAD-manifestatie hebben gehad. Andere interventies zijn: bloeddrukverlaging en modificatie van leefstijl, waaronder afvallen, meer beweging, stoppen met roken en minder alcohol. De hierbij gebruikte statines en ACE remmers doen, vanwege hun pleiotropische effecten, waarschijnlijk meer dan respectievelijk cholesterol- en bloeddrukverlaging. Onder

de pleiotropische effecten van statines worden gerekend, hun additionele werkzaamheid in de verbetering van de endotheelfunctie en bloeddorstrooming, verlaging van LDL-oxidatie, verhoging van de stabiliteit van atherosclerotische plaques, inhibitie van vasculaire gladdespiercel proliferatie en plaatjesaggregatie, en de reductie van vasculaire ontsteking (Calabro, Curr Opin Cardiol 2005). Uit verschillende studies van lipidenverlaging bleek dat de LDL-cholesterol- en CRP-reducties sterk aan elkaar zijn gerelateerd (O'Keefe, Am J Cardiol 2006).

De invloed van voeding op onze serumlipiden

De boodschap dat “plantaardige vetten” goed zijn en “dierlijke vetten” slecht is niet correct en evenzo ligt “verzadigd (SAFA)=fout” en “monoonverzadigd (MUFA)-meervoudig-onverzadigd (PUFA)=goed” nogal genuanceerd. Bij isoenergetische vervanging van 1 en% koolhydraten door SAFA zoals 12:0, 14:0 en 16:0 stijgt weliswaar het LDL-cholesterol, maar stijgt eveneens het HDL-cholesterol. Stearinezuur (18:0) heeft niet veel invloed op het LDL- en HDL-cholesterol. Laurinezuur (12:0) veroorzaakt zelfs een significante daling van de totaal cholesterol/HDL ratio, zodat de vervanging van koolhydraat door het verzadigde 12:0 theoretisch gunstig is. Vervanging van 1 en% koolhydraat door SAFA, cis-MUFA, PUFA en trans-MUFA gaf nagenoeg geen verandering in totaal cholesterol/HDL-cholesterol te zien voor SAFA, een sterke daling hiervan voor cis-MUFA en PUFA, maar een stijging voor trans-MUFA. Indien in de gemiddelde USA voeding 10 en% wordt vervangen door koolhydraten of door bepaalde natuurlijke vetten blijken koolhydraten de totaal cholesterol/HDL-cholesterol ratio het meest te *verhogen* en olijfolie, sojaboonolie en raapzaadolie deze ratio het meest te *verlagen* (Mensink, AJCN 2003). Onlangs (Appel, JAMA 2005) werd aangetoond dat, vergeleken met een dieet met 58 en% koolhydraat, isoenergetische diëten met hoge gehalten aan eiwit (25 en%) of MUFA (21 en%) een gunstiger effect hebben op de systolisch bloeddruk, het lipidenprofiel en het CAD risico (zoals berekend uit zowel de Framingham als de PROCAM risico algoritmen). Laag-koolhydraat hoog-eiwit voedingen hebben een bewezen gunstige invloed op afvallen, hetgeen nog niet betekent dat al deze voedingen/diëten gezond zijn of op lange termijn goed worden volgehouden (Last, Am J Fam Phys 2006).

Van de visolievetzuren EPA en DHA en hun precursor alfa-linoleenzuur (omega-3 vetzuren) zijn we in de afgelopen decennia steeds minder gaan eten, terwijl we van de

omega-6 vetzuren (m.n. linolzuur) steeds meer zijn gaan eten (Simopoulos, AJCN 1999). Dit heeft geleid tot een sterke verlaging van de omega-3/omega-6 ratio in onze voeding. EPA en DHA hebben nagenoeg geen invloed op het cholesterol en als ze deze al hebben dan is deze ongunstig (i.e. LDL-cholesterol verhoging). Visolievetzuren ontleen hun gunstige beïnvloeding van het CAD risico aan hun anti-aritmische, anti-thrombotische, anti-atherosclerotische effecten, terwijl ze eveneens de endotheelfunctie verbeteren, de bloeddruk verlagen en de triglyceriden verlagen. Gunstige effecten op harde eindpunten zijn aangetoond in secundaire preventie studies en hebben tot aanbevelingen voor primaire preventie geleid die afkomstig zijn van diverse instanties, en variëren van “kies vaker vis”, tot “3 maal per week vis” (Psota, Am J Cardiol 2006). Voor secundaire preventie van CAD beveelt de AHA aan om 1 g EPA+DHA te nemen bij voorkeur uit vette vis of anders uit visoliepreparaten, terwijl voor de verlaging van triglyceriden 2-4 g/dag wordt aanbevolen (Kris-Etherton, Circulation 2002). Visolievetzuren zijn, evenals andere lange keten meervoudig onverzadigde vetzuren en hun eicosanoïd metabolieten, liganden van peroxisoom proliferator geactiveerde receptoren (PPARs). Dit zijn nucleaire transcriptiefactoren die de gecoördineerde expressie verzorgen van talrijke genen die betrokken zijn in het intermediair metabolisme, ontstekingsmechanismen, groei en regulatie. PPARs zijn doelwitten van diverse geneesmiddelen, met name de fibraten (verlaging van de triglyceriden) en de thiazolidinedionen (verhoging van de insuline gevoeligheid) zijn respectievelijk PPAR-alfa en PPAR-gamma agonisten.

De consumptie van plantensterolen (e.g. beta-sitosterol, campesterol) doet het totaal cholesterol en LDL-cholesterol dalen, met een verzadigingseffect bij ongeveer 12% voor het LDL-cholesterol bij een inname van >2,5 g/dag (Theuwissen, NTKC 2005). Er is geen effect op triglyceriden en HDL-cholesterol. Het werkingsmechanisme is een verminderde opname van cholesterol in de darm doordat de plantensterolen competeren met het cholesterol uit de voeding (500 mg/dag) en het cholesterol uit de enterohepatische recirculatie (2 gram/dag; Patel, Atherosclerosis 2006). In de darm wordt cholesterol veresterd, verpakt in chylomicronen en uitgescheiden in de lymfe. Onveresterd cholesterol en plantensterolen worden teruggetransporteerd naar het darmlumen via de sterolin-pomp. Deze bevatten de ATP binding cassette proteïnen ABCG5 en ABCG8, die eveneens betrokken zijn bij de uitscheiding van plantensterolen via de gal. In homozygote vorm veroorzaken defecten in deze eiwitten phytosterolemie, hetgeen gekenmerkt wordt door een

FH-achtig beeld met premature atherosclerose en een schijnbaar “normaal” cholesterol dat in werkelijkheid deels bestaat uit opgenomen plantensterolen. Er zijn diverse “functionele” voedingsproducten op de markt die verrijkt zijn met plantensterolen (sterol- of stanolesters). Ze hebben tot doel het LDL-cholesterol te verlagen. Personen met het apoE4 allel absorberen meer cholesterol in de darm. Het geneesmiddel ezetimibe remt de opname van cholesterol en plantensterolen in de darm door interferentie met de Niemann-Pick C1 Like 1 Protein (NPC1L1)-gerelateerde sterolabsorptieroute in de darm (Huff, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006).

De prijs van onze welvaart: van leefstijl naar insuline resistentie, CAD en DM2

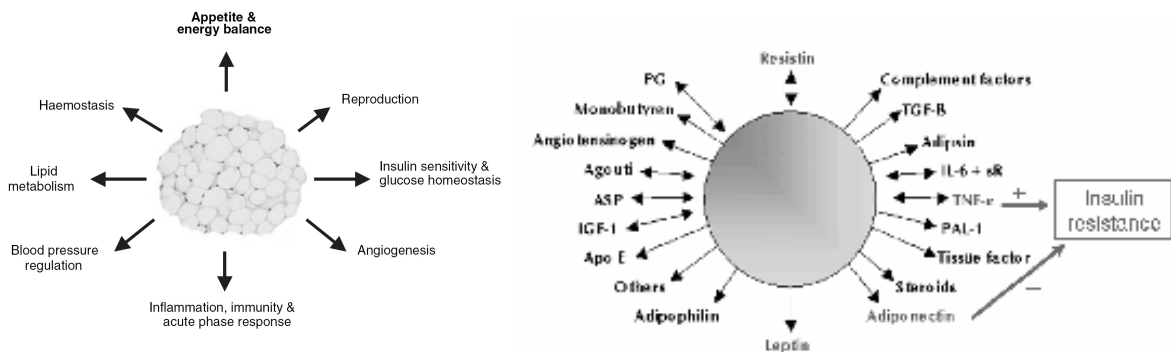
Een ongunstige ratio tussen de inname van macronutriënten en lichamelijke activiteit is de aanleiding van het ontstaan van centrale obesitas, insuline resistentie en een proinflammatoire toestand. Het viscerale (abdominale) vetweefsel wordt als oorzaak gezien van het ontstaan van insuline resistentie, die, via het metabole syndroom, een cascade van abnormaliteiten veroorzaakt die uiteindelijk leiden tot CAD en DM2.

Visceraal vetweefsel is een bron van adipokinen (Figuur 2), die betrokken zijn bij het lipiden metabolisme, bloeddrukregulatie, ontsteking, immuniteit en acute fase response, angiogenese, insuline gevoeligheid en glucosehomeostase, reproductie, eetlust en energiebalans en hemostase (Trayhurn, *Acta Physiol Scand* 2005).

De uit de insuline resistentie voortkomende compensatoire hyperinsulinemie voorkomt aanvankelijk de ontwikkeling van DM2. Vroeg in het ontstaan van het metabole syndroom bestaat reeds enige mate van glucose intolerantie die gekarakteriseerd wordt door: 1) onvoldoende insulineafhankelijke opname van glucose in spieren en vetweefsel en 2) onvoldoende insulineafhankelijke onderdrukking van de mobilisering van glucose uit de lever. Tevens is sprake van onvoldoende insulineafhankelijke onderdrukking van de mobilisering van vrije vetzuren (FFA) uit het vetweefsel. De onderliggende insuline resistentie op spier en vetweefselniveau is geen synoniem van onvoldoende insuline werkzaamheid in andere insulineafhankelijke processen. Deze kunnen vanwege de compensatoire hyperinsulinemie overdadig gestimuleerd raken. Zo leidt de overvloedige opname van FFA in de lever tot verhoogde insulineafhankelijke VLDL synthese en secretie (hypertriglyceridemie) en de stapeling van vet (non alcoholische hepatosteatose). Ook de nier behoudt zijn insulinegevoeligheid (Reaven *Ann Rev Nutr* 2005; Sarafidis *Am J*

Nephrol 2007), waardoor de insulineafhankelijke natrium terugresorptie wordt gestimuleerd (zoutgevoeligheid), essentiële hypertensie ontstaat, en tevens de uitscheiding van urinezuur wordt geremd (hoog urinezuur).

Figuur 2. Vetweefsel is via adipokinen betrokken bij diverse (patho)fysiologische en metabole processen



De hyperinsulinemie werkt ook op de ovaria, die hierop reageren met een overvloedige testosteronproductie (polycystische ovarium syndroom). Op soortgelijke wijze is de compensatoire hyperinsulinemie verantwoordelijk voor de meeste, zo niet alle, abnormaliteiten (Tabel 3) die behoren bij het metabole syndroom (Reaven, Ann Rev Nutr 2005).

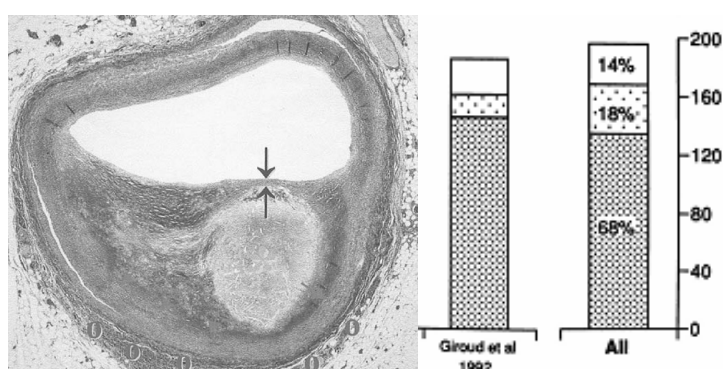
Tabel 3. Consequenties van insuline resistentie/compensatoire hyperinsulinemie

<ul style="list-style-type: none"> • Some degree of glucose intolerance <ul style="list-style-type: none"> Impaired fasting glucose Impaired glucose tolerance • Dyslipidemia <ul style="list-style-type: none"> ↑ Triglycerides ↓ HDL-C ↓ LDL-particle diameter (small, dense LDL particles) ↑ Postprandial accumulation of triglyceride-rich lipoproteins • Endothelial dysfunction <ul style="list-style-type: none"> ↑ Mononuclear cell adhesion ↑ Plasma concentration of cellular adhesion molecules ↑ Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine ↓ Endothelial-dependent vasodilatation • Procoagulant factors <ul style="list-style-type: none"> ↑ Plasminogen activator inhibitor-1 ↑ Fibrinogen 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodynamic changes <ul style="list-style-type: none"> ↑ Sympathetic nervous system activity ↑ Renal sodium retention • Markers of inflammation <ul style="list-style-type: none"> ↑ C-reactive protein, white blood cell count, etc. • Abnormal uric acid metabolism <ul style="list-style-type: none"> ↑ Plasma uric acid concentration ↓ Renal uric acid clearance • Increased testosterone secretion (ovary) • Sleep-disordered breathing
--	---

Tenminste een aantal van deze factoren wordt in verband gebracht met endotheeldysfunctie, die kan leiden tot plaque vorming en CAD (macrovasculaire complicaties). Hierbij spelen

lipiden maar ook ontsteking een belangrijke rol. Verhoogde productie van VLDL in combinatie met onvoldoende insuline-activering van de lipoproteïne lipase (LPL) activiteit veroorzaakt een langere VLDL halfwaardetijd, die het cholesterolester transfer proteïne (CETP) de kans geeft om triglyceriden te transporteren van VLDL naar HDL en, omgekeerd, cholesterolesters te transporteren van LDL en HDL naar VLDL (Taskinen, Curr Mol Med 2005). De aldus cholesterolester-verrijkte, triglyceriden-arme, VLDL verliezen hun resterende triglyceriden door splitsing door hepatische lipase (HL) en worden daarbij omgezet naar de zeer atherogene small dense LDL partikels. Deze kunnen op eenvoudige wijze de subendotheliale ruimte penetreren en worden aldaar gemakkelijk geoxideerd naar geoxideerd-LDL (oxLDL). Het triglyceriden-verrijkte HDL ondergaat een soortgelijk proces en wordt daarbij omgezet in small dense HDL partikels, die een korte halfwaardetijd hebben. De verhoogde triglyceriden, en het derhalve verlaagde HDL, vormen samen met het small dense LDL en HDL het atherogene lipidenprofiel van het metabole syndroom en DM2. Samen met andere factoren, waaronder ontsteking, leidt dit profiel tot plaquevorming, die in de coronair arteriën verantwoordelijk is voor het ontstaan van het myocard infarct. Het betreft hier het scheuren van z.g. instabiele plaques (Figuur 3) die gekarakteriseerd worden door geringe stenose (<50% stenose in 68% v.d. gevallen), een dunne kap, ontsteking en een lipiden kern (Falk Circulation 1995).

Figuur 3. De meeste myocard infarcten ontstaan uit plaques die milde tot matige stenose veroorzaken



Of het de “fatness” dan wel de “fitness” is die een rol speelt bij het ontstaan van het metabole syndroom is nog onduidelijk, maar slank-zijn beschermt in ieder geval niet tegen het verhoogde risico van inactiviteit (Van Gaal, Nature 2006). Lichamelijke activiteit

verbetert de insuline gevoeligheid en glucose tolerantie, verbetert de HDL/LDL-cholesterol ratio, verlaagt de triglyceriden en plaatjes aggregatie, verhoogt de fibrinolyse en opname van zuurstof in hart en perifere weefsels, verlaagt de pols en bloeddruk en verhoogt de zuurstoftoevoer naar het myocard (Van Gaal, Nature 2006). Lichamelijke activiteit verbetert de glucose homeostase op 3 verschillende wijzen: 1) door de acute stimulatie van het transport van glucose in de spiercel, 2) door de acute verbetering van de insuline gevoeligheid en 3) door de lange termijn upregulering van de insuline signaaltransductie die voortkomt uit regelmatige fysieke training (Youngren, Chapter 25 Endotext.com). Interessant is dat de Maasai in Tanzania, met een gemiddeld totaal cholesterol van 3,2 mmol/L, niet aan CAD lijden, maar een voeding hebben met hoog SAFA en cholesterol (melk, vlees), die gepaard gaat met uitgebreide plaquevorming en fibrose in hun aorta's, en een verdikte intima in hun coronairvaten. Ze lijden echter niet aan hypertensie, hebben kleinere harten en de verdikking van hun intima in de coronairvaten gaat gepaard met een vergroting van de diameter van het vat, zodat het lumen qua oppervlak gelijk blijft. Deze stam is uitzonderlijk fit en heeft een BMI van ongeveer 20 kg/m² (Mann, Am J Epidemiol 1972). Deze voordelen verdwijnen als ze vanuit hun nomadenbestaan verhuizen naar de grote stad.

Bij toenemende insuline resistentie kan de glucose homeostase aanvankelijk nog redelijk intact worden gehouden door een compensatoire toename van de insulinesecretie. Uiteindelijk mondt deze toestand, via impaired fasting glucose (IFG) en impaired glucose tolerance (IGT), uit in full-blown DM2 vanwege het op gang komen van progressieve pancreas beta-celdysfunctie. Als oorzaken worden hierbij lipotoxiciteit (vetstapeling in diverse organen, waaronder de pancreas), glucotoxiciteit (glycosylering, AGES), een combinatie, en uitputting van de beta-cel gepostuleerd (Leahy, Arch Med Res 2005). De nu full-blown gestoorde glucose homeostase wordt verantwoordelijk gehouden voor de microvasculaire complicaties, i.e. retinopathie, neuropathie en nefropathie.

Polymorfismen spelen een bescheiden rol

Inzake de overerfbare factoren is intensief gezocht naar polymorfismen die, eventueel in combinatie met omgevingsfactoren, CAD kunnen veroorzaken. De veel voorkomende methyleentetrahydroflaatreductase TT (MTHFR TT) isovorm en het apo-E4 genotype (RR 1,5) kunnen vanwege hun lage relatieve risico's (RR) de CAD epidemie niet verklaren

(hoge frequentie-lage penetratie fenomeen). MTHFR TT vertoont slechts een verhoogd risico in samenhang met een lage folaatstatus (RR Europa 1,14; RR in folaat-verrijkt USA 0,87). Familiaire hypercholesterolemie (FH; LDL receptor defect; NL 1/400) erft autosomaal-dominant over en heeft een hoog risico voor premature atherosclerose. Fatale en niet-fatale CAD komen voor bij 50% van de mannen voor het 50^{ste} levensjaar en 30% van de vrouwen voor het 60^{ste} levensjaar. Onderzoek in Nederland suggereerde echter dat personen met FH vóór 1900 een lagere standaardmortaliteit hadden en dat deze na 1900 is omgeslagen naar een hogere standaardmortaliteit (Sijbrands, BMJ 2001). Dit doet vermoeden dat FH slechts een nadeel is in combinatie met door onszelf geïntroduceerde ongunstige omgevingsfactoren, zoals het eten van meer verzadigd vet. Waarschijnlijk is bij vele van deze mutaties/polymorfismen sprake van een z.g. heterozygoot voordeel zoals het best bekend van de sikkelcelziekte. Het is immers vanuit de evolutie niet te begrijpen dat wijdverspreid voorkomende polymorfismen zijn geconserveerd indien deze een lagere evolutionaire fitness veroorzaken. Bovendien heeft de epidemie van CAD en DM2 zich in een te korte tijd gemanifesteerd om op het conto van de genetica te worden geschreven. Dit neemt niet weg dat er wel degelijk interindividuele genetische verschillen in gevoeligheid voor omgevingsfactoren bestaan.

Relatie met onze oervoeding

Het wordt steeds duidelijker dat de Westerse ziektes CAD en DM2 voortkomen uit onze eigenhandige verandering van de omgeving (waaronder voeding) en ons huidige gebrek aan lichamelijke activiteit, tezamen gebracht onder de noemer “leefstijl”. Met leefstijlinterventies (Tabel 4) kan theoretisch hetzelfde effect worden bereikt als met de huidige combinatie van geneesmiddelen (Fokkema, NTVG 2005). De voeding die we na vele jaren onderzoek het meest geschikt lijken te gaan vinden voor de reductie van ons risico van Westerse ziekten is gelijk aan die door onze vroege voorouders werd gegeten (Musket, NTKC 2005, Cordain AJCN 2005). Dat geldt eveneens voor de mate van fysieke activiteit. Wat goed blijkt voor het voorkómen van CAD en DM2 blijkt bovendien eveneens goed voor het voorkóming van bepaalde vormen van kanker, osteoporose, tandbederf (Gezondheidsraad. Richtlijnen Goede Voeding 2006), en de nog weinig bekende explosie van depressie. Dit alles is geenszins verwonderlijk en kon worden voorspeld, omdat er immers eerst een omgeving was en daarop een perfect aangepast genoom is geëvolueerd

Tabel 4. Effect van leefstijl of geneesmiddelen op het risico van een CAD manifestatie binnen 1 jaar, voor personen met hoog absoluut CAD risico (i.e. 20% in een periode van 10 jaar)

	relatieve risicoreductie (in %)	absoluut risico (in %)	absoluterisicoreductie (in %)	'number needed to treat' (NNT)
leefstijlinterventie				
geen interventie	2			
betere voedingssamenstelling ⁹⁻¹¹	50	1		
foliumzuur ^{†20}	16	0,8		
meer lichaamsbeweging ²⁹⁻³⁰	25	0,6		
leefstijlfactoren tezamen	68	0,6	1,37	73
geneesmiddelinterventie				
geen interventie		2		
acetylsalicylzuur ³⁶⁻³⁷	circa 25	1,5		
β-blokker ³⁸	circa 20	1,2		
ACE-remmer ³⁹⁻⁴⁰	circa 20	1,0		
statine ³⁷⁻⁴¹	circa 35	0,6		
geneesmiddelen tezamen	69	0,6	1,38	73

ACE = 'angiotensin convertend enzym'.

*De berekeningen werden uitgevoerd uitgaande van een basisrisico op een coronaire manifestatie van 2% in 1 jaar en onder de aanname dat de effecten van de verschillende interventies onafhankelijk van elkaar zijn. Stoppen met roken werd niet meegenomen in deze berekeningen.

†Met of zonder extra cyanocobalamine (vitamine B₁₂) en pyridoxine (vitamine B₆).

tot wat we nu zijn. Voor het bijleggen van het huidige conflict tussen ons genoom en de omgeving zullen we dus terug moeten keren naar de omgeving van onze voorouders maar dan wel naar huidige normen. Een andere optie is om de evolutie zijn werk te laten doen en te wachten op een nieuwe *homo sapiens* die door middel van natuurlijke selectie perfect is aangepast aan de door ons gewenste leefstijl. Helaas lijkt de hiervoor benodigde evolutionaire druk er niet in te zitten, want de meeste Westerse ziektes manifesteren zich na de reproductieve leeftijd.