

De LDL-cholesterol concentratie heeft zijn status als risicofactor verloren

F.A.J. MUSKIET

De recente her-analyse van het “Minnesota Coronary Experiment”, een RCT origineel uitgevoerd in 1968-1973 met 9.423 personen, liet zien dat de vervanging van verzadigd vet door linolzuur geen invloed heeft op de totale en cardiovasculaire mortaliteit. Zoals verwacht daalde het totaal cholesterol, maar deze daling was geassocieerd met een *hogere* overlijdensrisico. De LDL-cholesterol concentratie als (causale) risicofactor voor cardiovasculaire ziektes staat hiermee wederom ter discussie. In deze bijdrage wordt het LDL-cholesterol beschouwd vanuit “leefstijl-geïnduceerde lage graad ontsteking” en het metabool syndroom. Ontsteking verandert ons metabolisme, waaronder de samenstelling van het LDL en HDL. De serum triglyceride concentratie stijgt, het HDL-cholesterol daalt en er ontstaat “small dense” LDL en “dysfunctioneel” HDL. Deze combinatie vormt karakteristieke dyslipidemie van het metabool syndroom. Het sterk verhoogde LDL-cholesterol van patiënten met familiale hypercholesterolemie staat niet op zichzelf, maar gaat samen met lage graad ontsteking en “small dense” LDL en HDL. Een LDL-cholesterol reductie blijkt geen synoniem van een CRP reductie. Een daling van het LDL-cholesterol correleert vaak met een CRP daling bij statinegebruik, correleert niet met een CRP verandering bij de behandeling met PCSK9 inhibitors of bij de consumptie van plantensterolen, en correleert met een stijging van de CRP bij hormoonsubstitutie therapie. De stijging van het LDL-cholesterol bij het gebruik van ongefilterde koffie en visolie is daarentegen gecorreleerd met een anti-inflammatoire reactie of een daling van de CRP. Remmers van de “sodium-glucose cotransporter 2” (SGLT2) doen het LDL-cholesterol stijgen, maar verlagen het cardiovasculair risico en de CRP. Waarschijnlijk speelt “leefstijl-geïnduceerde lage graad ontsteking” (weergegeven door de CRP) een primaire rol bij het ontstaan van cardiovasculaire ziektes in de algemene bevolking, terwijl de veranderingen in het lipoproteïne metabolisme secundair zijn. Het wordt tijd om de “lipidenhypothese van cardiovasculaire ziektes” te verlaten en deze te vervangen door “leefstijl-geïnduceerde lage graad

ontsteking” als de meest waarschijnlijke causale factor in de etiologie van het metabool syndroom en daarmee “typisch westerse ziektes”.

Recent verscheen een analyse van tevoren niet gepubliceerde data uit het Minnesota Coronary Experiment (MCE) dat origineel werd uitgevoerd in 1968-1973. Het betreft gegevens uit een omvangrijke gerandomiseerde dubbel blinde studie (RCT) met 9.423 mannen en vrouwen (20-97 jaar) die opgenomen waren in verzorgingshuizen of psychiatrische inrichtingen. De studie duurde ruim een jaar en liet zien dat de vervanging van verzadigd vet door linolzuurrijke maisolie en maisolie-bevattende margarine een *niet-significante hogere* mortaliteit veroorzaakte. Belangrijk is dat deze uitkomst is gebaseerd op een studieopzet die het meest krachtige bewijs oplevert voor causaliteit. De daaropvolgende meta-analyse van de MCE studie en vier kleinere RCTs, met in totaal 10.808 personen, liet eveneens geen voordeel zien voor de vervanging van verzadigd vet door linolzuur indien werd gekeken naar de totale- en hartziekmortaliteit. De MCE interventiegroep had ook niet minder atherosclerose of minder hartinfarcten bij autopsie (1). De auteurs bevestigden hiermee hun eerder meta-analyse die de voordelen van de vervanging van verzadigd vet door linolzuur eveneens niet aantoonde (2).

Het wordt dus steeds duidelijker dat, in tegenstelling tot wat ons al jaren wordt voorgehouden, de excessieve consumptie van linolzuur geen voordeel biedt op harde eindpunten. Bovengenoemde uitkomst van de MCE studie is niet het enige die de voedingswetenschap op zijn grondvesten doet schudden. Zoals mocht worden verwacht daalde het totaal cholesterol in de linolzuurconsumerende arm. Deze daling bedroeg 0,80 mmol/L tegen 0,13 mmol/L in de controlegroep. Echter, zeer verassend, bleek, in associatie, dat de MCE deelnemers die de grootste daling van hun cholesterol vertoonden ook het hoogste risico hadden op mortaliteit. Deze uitkomst bleek toe te schrijven aan een subgroep die bij aanvang ouder was dan 65 jaar. In de totale (i.e. interventie + controle) groep was een daling van het cholesterol met 0,78 mmol/L geassocieerd met een 22% stijging van het risico op overlijden aan alle oorzaken. Voor de subgroep >65 jaar was dit 35%. Het toegenomen risico kon niet worden verklaard door een verhoogde kwetsbaarheid van deze oudere groep, zoals ontleend aan veranderingen in lichaamsgewicht en systolische bloeddruk. De waarneming werd toege-

Correspondentie: Em. Prof. Dr. Frits A.J. Musket, klinisch chemicus, Laboratoriumgeneeskunde, Interne Postcode EA61, kamer Y2.135, Universiteit Medisch Centrum Groningen (UMCG)
Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen
E-mail: f.a.j.muskiet@umcg.nl

schreven aan een verhoogde gevoeligheid voor LDL-oxidatie, met name in risicogroepen die blootstaan aan verhoogde oxidatieve stress, zoals ouderen. Opgemerkt werd dat een dalend LDL-cholesterol kan worden veroorzaakt door wijd uiteenlopende fenomenen en dat de daarmee samenhangende veranderingen van het cardiovasculaire risico kunnen variëren van een daling, geen effect, tot zelfs een stijging (1).

Naar aanleiding van de uitkomsten van de hernieuwde analyse van de MCE studie wordt in deze bijdrage de LDL-cholesterol concentratie als cardiovasculaire risicofactor opnieuw tegen het licht gehouden. Betoogd wordt dat de “lipiden hypothese van cardiovasculaire ziektes” zijn langste tijd heeft gehad en dient te worden vervangen door “chronische systemische lage graad inflammatie”.

LDL-cholesterol als risicofactor¹

De bevindingen over het cardiovasculaire risico van “ons cholesterol” in de MCE studie zijn geenszins nieuw. Dat de LDL-cholesterol concentratie geen betrouwbare risicofactor is voor het voorspellen van cardiovasculaire incidenten wordt reeds lang gerapporteerd. Bijvoorbeeld, in de prospectieve Women’s Health Study werden 27.939 schijnbaar gezonde vrouwen van gemiddeld 54,7 jaar gedurende ongeveer 8 jaar gevolgd. In die periode ontstond maar liefst 46% van de eerste cardiovasculaire incidenten in deelnemers met een LDL-cholesterol onder de 3,36 mmol/L, hetgeen het gewenste kantelpunt is voor primaire preventie van het National Cholesterol Education Program (NCEP) (3, 4). Een studie van 232.000 patiënten die tussen 2000 en 2006 in Amerikaanse ziekenhuizen werden opgenomen voor hart en vaatziekten liet zien dat bijna de helft een LDL-cholesterol had onder de 2,6 mmol/L (5). Dit gemiddelde ligt tegen de bovengrens van 2,5 mmol/L die door de NCEP-ATP III wordt gehanteerd als target voor de behandeling van patiënten met hoog cardiovasculair risico (6).

Eén van de bekendste debacles was het *hogere* cardiovasculaire risico bij hormoonsubstitutie therapie van postmenopauzale vrouwen. In de Women’s Health Initiative (WHI) met 16.608 overwegend gezonde postmenopauzale vrouwen was behandeling met een combinatie van oestrogenen en progestagenen gedurende 5,6 jaar geassocieerd met een 13% verhoogd risico op hart en vaatziekten incidenten. Behandeling van 10.379 vrouwen met alleen oestrogenen gedurende 7,1 jaar was geassocieerd met een 11% hoger risico. Dit risico trad op ondanks een daling van het LDL-cholesterol met 13% en een 7% verhoging van het HDL-cholesterol. Op grond van deze veranderingen was een 20-30% daling van cardiovasculaire incidenten verwacht. Drie jaar na de beëindiging van de interventie was het verhoogde risico weer verdwenen (7). Reeds jaren wordt gesteld, met goede argumenten (8,

9), dat de traditionele “lipidenhypothese van hart en vaatziekten” niet klopt. Deze hypothese vindt zijn oorsprong in de “Zeven Landen Studie” van Ancel Keys. Dit is een ecologische studie uit de jaren vijftig waarvan we nu weten dat met de resultaten is geknoeid (voor review zie Ruiz et al. (10)). Echter, maar weinigen wilden naar de tegenargumenten luisteren en dat geldt helaas nog steeds. Ravnskov (8) rapporteerde dat artikelen die de “lipidenhypothese van hart en vaatziekten” niet ondersteunen ongeveer 5 keer minder vaak worden aangehaald dan artikelen die deze hypothese wel ondersteunen. Van twee publicaties in hetzelfde blad werd in 4 jaar tijd het stuk dat de hypothese ondersteunde maar liefst 612 keer aangehaald, terwijl de tegenhanger slechts 15 keer werd geciteerd. Colpo (4) beschreef de twee strategieën die de aanhangers van de “cholesterol hypothese” hanteren indien ze worden geconfronteerd met evidentie die hun zekerheden niet ondersteunen. De eerste is om de gegevens simpelweg te negeren. De tweede strategie is om een stroom van ondersteunende evidentie te spuien om daarmee zoveel mogelijk lezers “op te voeden in de cholesterol visie”. Het eindresultaat is dat de niet-ingewijde wetenschappers en het publiek door de bomen het bos niet meer zien. Voor een meer uitgebreid overzicht van de twijfelachtige causaliteit van de relatie tussen cholesterol en hart en vaatziekten wordt verwezen naar het werk van Ravnskov (8).

Zeer recent publiceerden Ravnskov en medewerkers een systematische review van 19 studies met 30 cohorten. Het betrof in totaal 68.094 ouderen zonder pre-existerende ziektes uit de algemene bevolking. Deze studie liet zien dat in 16 cohorten het LDL-cholesterol in personen die ouder waren dan 60 jaar *invers* gerelateerd was aan de totale mortaliteit. In 2 cohorten was de cardiovasculaire mortaliteit het hoogst in het laagste LDL-cholesterol kwartiel. De conclusie was dat betwijfeld moet worden of cholesterol, met name LDL-cholesterol, inherent atherogeen is. De auteurs drongen aan op een revaluatie van de aanbeveling om ten behoeve van de preventie van hart en vaatziekten het LDL-cholesterol in ouderen farmacologisch te verlagen (11). Uiteraard waren er tegenreacties, zoals die van de “Committee for Evidence Based Medicine” (CEBM). In de vorm van een postpublicatie peer-review bekritiseerden ze o.a. de beperking van de zoektocht naar relevante literatuur, het niet gebruiken van uniforme inclusie/exclusie criteria, de gebruikte methodologie, het gebrek aan data over het HDL-cholesterol en de mogelijke start van de behandeling van personen met een hoog LDL-cholesterol in de observatieperiode. De conclusie was dat de studie van Ravnskov en medewerkers slechts beperkt valide is en met uiterste voorzichtigheid moet worden geïnterpreteerd (12). Enkele van deze kritische punten werden weerlegd door Schofield (13), die geen auteur was van de systematische review. Zo lieten de drie studies die wel voor het HDL-cholesterol corrigeerden zien dat een hoog LDL-cholesterol geassocieerd is met een lagere mortaliteit en werd opgemerkt dat is er geen RCT bewijs is dat statines de niet-cardiovasculaire mortaliteit verlagen (13).

¹ Een risicofactor is causaal aan een ziekte gerelateerd. Een risico-marker (ook wel risico-indicator) is een niet-causale factor die voldoende sterk gerelateerd is aan ziekte, waardoor het kan fungeren als een betrouwbare surrogaat marker van een risicofactor van de betreffende ziekte.

Het LDL-cholesterol verhogende effect van verzadigd vet

Voor de beheersing van ons LDL-cholesterol wordt doorgaans sterke nadruk gelegd op het cholesterolverhogende effect van de consumptie van verzadigd vet. Na de her-analyse van de MCE studie dient daar nog genuanceerder over te worden gedacht. Verzadigd vet verhoogt (ten opzichte van koolhydraat) inderdaad het LDL-cholesterol, maar het gaat hierbij om een stijging van de minder gevaarlijke (drijvende) grote partikeltjes (zie ook beneden). Bovendien wordt, om duistere redenen, vaak verzwegen dat verzadigd vet eveneens het HDL-cholesterol verhoogt (8, 14, 15). Ook wordt geen onderscheid gemaakt tussen het verzadigd vet in de voeding en het verzadigd vet dat in ons lichaam overvloedig kan worden gemaakt uit koolhydraten. Koolhydraatinnames tot 65-70 energie% worden door het Amerikaanse Institute of Medicine en de Nederlandse Gezondheidsraad aanbevolen. *De novo* lipogenese uit glucose vindt vooral plaats bij een hoge koolhydraatintake door gezonde personen en zelfs bij lage koolhydraatintake indien sprake is van het metabool syndroom (16). De Toll like receptor 4 (TLR4) die verzadigd vet detecteert en vervolgens een ontstekingsreactie initieert (10, 17), maakt geen onderscheid tussen palmitaat dat afkomstig is uit de voeding en palmitaat dat door onszelf uit koolhydraat is gemaakt (18).

Dat aan de ongunstige invloed van verzadigd vet steeds meer wordt getwijfeld kan o.a. worden ontleend aan de huidige toevoeging van roomboter aan de Becel. Roomboter bestaat voor 68% uit verzadigd vet. Volgens Unilever heeft “De nieuwe Becel met Roomboter de verfijnde smaak van roomboter maar bevat het 50% minder verzadigd vet dan roomboter. En het is direct smearbaar vanuit de koelkast (19)”. Echter, die “verfijnde smaak” van roomboter bestond ook al vóór de introductie van een Becel die louter mikte op een hoge linolzuur inname, toen gepropageerd werd dat onze verzadigd vet inname “zo laag mogelijk moest zijn”. Op de website van het VoedingsCentrum (20) wordt nog steeds het volgende advies gegeven: “Zorg dat de hoeveelheid verzadigd vet in de voeding zo laag mogelijk is. Eet in plaats van verzadigd vet vooral voedingsmiddelen die veel onverzadigd vet bevatten. In Nederland en in de meeste andere landen wordt aangeraden om te zorgen dat niet meer dan 10% van de calorieën die je op een dag nodig hebt van verzadigd vet komt”. Op grond van deze aanbeveling dient moedermelk te worden ontraden. De vetzuren in deze op natuurlijke wijze tot stand gekomen voeding voor de zuigeling bestaat voor 40-60% uit verzadigde vetzuren (ongeveer 18,7-28,0 energie%) en voor ongeveer 22% uit palmitaat (ongeveer 10,3 energie%) (10). Van alle moedermelk vetzuren vertoont het palmitaat de laagste wereldwijde biologische variatie (21), hetgeen suggereert dat het gehalte in moedermelk wordt gereguleerd.

Filter uw koffie want anders gaat uw LDL-cholesterol omhoog

Helaas wordt een daling van het LDL-cholesterol nog steeds gezien als een synoniem voor een afname van

het risico op hart en vaatziekten. Een recent voorbeeld kan worden gevonden in de Richtlijnen Goede Voeding 2015 van de Gezondheidsraad (22). Een uitgangspunt van dit rapport is dat “systolische bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht risicofactoren zijn waarvoor de causale relatie met ten minste één van de volgende chronische ziekten is aangetoond: coronaire hartziekten, beroerte, hartfalen en diabetes mellitus type 2”. Conform de overtuiging van de causaliteit van deze zachte (surrogaat) parameters wordt ons door de Gezondheidsraad aangeraden om onze koffie vooral te filteren vóór gebruik. Reden is een stijging van het LDL-cholesterol met 0,30 mmol/L bij het drinken van 5-6 koppen ongefilterde koffie; een gegeven dat ontleend wordt aan RCTs. “Het filter kan namelijk de cholesterol verhogende stoffen cafestol en kahweol in koffie wegvangen”. Nog afgezien van het geringe extra risico dat een 0,30 mmol/L LDL-cholesterol verhoging in het meest ongunstige scenario veroorzaakt voor het individu, levert een snelle literatuursearch in PubMed de volgende informatie.

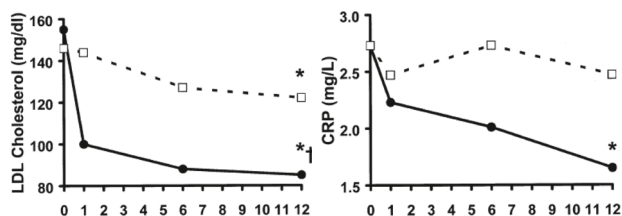
Koffie bevat zo'n 1.000 beschreven fytochemicaliën, waarvan de meest bekende zijn cafeïne, chlorogenic acids (b.v. caffeic acid, ferulic acid, quinic acid) en diterpenen (cafestol, kahweol, niacine, trigonelline) (23). Inzake hun potentiële effecten zijn de volgende gegevens voorhanden. Het totaal gewicht van de natuurlijke componenten die aanwezig zijn in een enkele kop koffie, en waarvan bekend is dat ze carcinogenen zijn in knaagdieren, is ongeveer gelijk aan de totale jaarlijkse inname van residuen van synthetische pesticiden die eveneens kanker veroorzaken in knaagdieren. De gezondheidsaspecten van koffie worden nog verontrustender met het gegeven dat slechts 3% van de natuurlijke chemicaliën in geroosterde koffie adequaat zijn getest op hun carcinogeniteit. Echter, deze informatie maakt het drinken van koffie nog niet gevaarlijk (24). Ondanks het LDL-cholesterol verhogende effect, werden geen studies gevonden waarin het gebruik van gekookte of ongefilterde koffie werd geassocieerd met een hoger cardiovasculair risico. Integendeel, het blijkt dat het drinken van “koffie” in meta-analyses van observationele studies louter geassocieerd is met gunstige effecten. Enkele hiervan zijn: een lager risico op type 2 diabetes (25), chronische leverziekte (26), cirrose (27), multiple sclerose (28), pancreaskanker (29), endometrium carcinoom ongeacht filtratie en koken (30), hepatocellulair carcinoom (26, 31), overlijden aan cardiovasculaire ziekte, neurologische ziekte, zelfdoding (32), en totale mortaliteit (32, 33). Ook veroorzaakt het drinken van koffie lagere circulerende gehalten aan inflammatiemarkers (31, 33). In een *in vitro* studie met endotheelcellen gedroeg het LDL-cholesterol verhogende kahweol zich anti-inflammatoir (34). Gekookte en ongefilterde koffie mogen het plasma cholesterol en de triglyceriden misschien wel verhogen maar koffie lijkt in zijn totaliteit louter gunstig te werken. Er zijn zelfs aanwijzingen dat het filteren van de koffie (een vorm van “raffineren”) resulteert in de verhoging van enkele inflammatie markers (35).

LDL-cholesterol of CRP voor risico inschatting?

Ondanks het gebruik van LDL-cholesterol als “bewezen” risicofactor voor cardiovasculaire ziektes door de Gezondheidsraad, mag Unilever niet beweren dat de goed gedocumenteerde daling van het LDL-cholesterol bij gebruik van Becel ProActiv het cardiovasculaire risico verlaagt. Immers, LDL-cholesterol is dan plotseling een “zachte” uitkomstmaat en voor een gezondheidsclaim dient bewezen dat ProActiv hart en vaatziekte bestrijdt. Voor het waarschuwen voor de vermeende gezondheidsschade van ongefilterde koffie is een dergelijk bewijs kennelijk niet nodig. ProActiv bevat esters van plantenstanolen en de geadviseerde inname hiervan bedraagt 2,5-3 g per dag (36). Een dagelijkse inname van 1,5-2,4 g plantenstanolen verlaagt het LDL-cholesterol met 7-10% (37), hetgeen qua omvang van de daling ruwweg overeenkomt met het drinken van de bovengenoemde 5-6 koppen gefilterde koffie in plaats van de ongefilterde tegenhanger.

Maar, hoe zit het dan met die statines, daarvan is toch via RCTs bewezen dat ze het cardiovasculaire risico verlagen en daarbij is het doelwit toch ook ons (LDL) cholesterol? Correct, maar statines hebben eveneens invloed op andere factoren. Ze hebben zogenaamde pleiotropische effecten, waaronder de onderdrukking van ontsteking (38, 39). In Figuur 1 wordt weergegeven het verloop van het LDL-cholesterol en de hsCRP gedurende intensieve en gematigde behandeling met statines. In beide behandelingsgroepen daalde het LDL-cholesterol; vooral in de intensief-behandelde groep. De hsCRP daalde slechts bij intensieve therapie (40). De vraag hierbij is dus of de verbetering van de cholesterol homeostase (i.e. LDL-cholesterol) dan wel de onderdrukking van ontsteking (i.e. CRP) de causale factor is in het succes van de behandeling met statines. Deze vraag is relevant want één van de meest belangrijke inzichten van de laatste decennia is dat ontsteking en metabolisme hand in hand gaan (41, 42). Bij ontsteking past ons lichaam het (cholesterol) metabolisme aan. Dit is een evolutionair geconserveerd mechanisme dat cruciaal is voor een effectieve bestrijding van een infectie en dus onze uiteindelijke overleving (43-45).

In de reeds genoemde prospectieve Women's Health Study met schijnbaar gezonde vrouwen bleek het risico zowel gerelateerd aan de uitgangswaarde van het LDL-cholesterol als aan die van de CRP (Figuur 2; (3)). Bij gebruik van de mediane CRP (1,52 mg/L) en LDL-cholesterol (3,2 mmol/L) concentraties als afkappunten steeg het risico in de volgorde: laag CRP+laag LDL-cholesterol < laag CRP+hoog LDL-cholesterol < hoog CRP+laag LDL-cholesterol < hoog CRP+hoog LDL-cholesterol (3). Recent werd in de Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (2000–2012) het hogere risico bevestigd van een combinatie van een hoog hsCRP met een hoog LDL-cholesterol. Het betrof een prospectieve studie van 4.822 personen van 45-84 jaar in de USA. Bij aanvang hadden de deelnemers geen cardiovasculaire ziektes en was hun hsCRP <10 mg/L. Na gemiddeld 10,3 jaar was de gecorrigeerde hsCRP geassocieerd met nieuwe gevallen van cardiovasculaire ziektes in personen met een LDL-cholesterol van

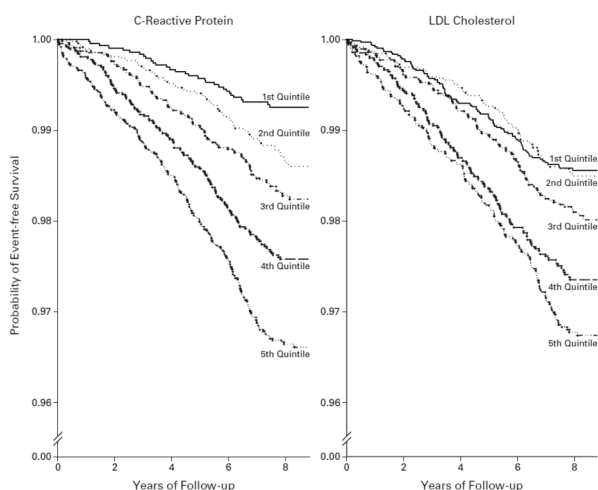


Figuur 1. Verloop van het LDL-cholesterol (links) en de hCRP (rechts) in hoog-risico patiënten die gedurende 12 maanden intensieve- (atorvastatine; doel LDL-cholesterol <80 mg/dL=2,1 mmol/L; gesloten rondjes) en gematigde- (lovastatine; doel <130 mg/dL= 3,4 mmol/L; 5-10 mg/dag; open hokje) behandeling ondergingen met statines. Overgenomen uit Kinlay et al. (40) met toestemming van Elsevier.

3,4 mmol/L of hoger, maar dat was niet het geval in deelnemers met een LDL-cholesterol onder de 3,4 mmol/L. De conclusie was dat LDL-cholesterol een moderator is in de bijdrage van hsCRP aan cardiovasculaire ziektes (46).

De grote statine trials vertonen tezamen een lineaire relatie tussen de statine-geïnduceerde daling van het LDL-cholesterol en de daling van de CRP (Figuur 3; (47)). De JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention) studie was een primaire preventie studie waarin 17.802 personen met een “normaal” LDL-cholesterol (<3.37 mmol/L) en een verhoogde hsCRP (≥ 2 mg/L) werden behandeld met rosuvastatine. Na een mediane behandeling van 1,9 jaar werd een 50% reductie gevonden van het LDL-cholesterol en een 37% reductie van de hsCRP. Afgelezen aan cardiovasculaire incidenten en mortaliteit bleken personen die zowel een daling van het LDL-cholesterol als de hsCRP vertoonden de meeste baat te hebben van de behandeling (48). Bij de ontwikkelen van statines lijkt het er dus op dat de farmacologen het cholesterol als doelwit kozen en bij toeval de werkelijke oorzaak hebben getroffen. Naar nu bekend is activeren statines o.a. de nrf2 receptor (49-51), hetgeen een nucleaire factor is die bij activatie een scala aan beschermingsmechanismen induceert, o.a. tegen oxidatieve stress (52-56).

CRP is een risicomarker (57, 58), dus geen risicofactor¹. In prospectieve studies zijn andere inflammatoire markers, zoals sICAM, IL6, fibrinogeen, en SAA eveneens gerelateerd aan een hoger cardiovasculair risico. CRP is een “downstream” circulerende inflammatie marker voor atherosclerose die onder invloed van IL6 gemaakt wordt in vooral de lever en in mindere mate het vetweefsel. CRP wordt ook gemaakt door lokale ontstekingscellen, met waarschijnlijk weinig invloed op de systemische concentraties. Dit reduceert geenszins de bruikbaarheid in zowel primaire als secundaire preventiestudies. Het blijkt dat het cardiovasculaire risico lineair verhoogt met de hsCRP concentratie en dat per standaarddeviatie van de CRP de risico-stijging vergelijkbaar is met die van de systolische bloeddruk, het totaal-cholesterol en het non-HDL-cholesterol. De risico's voor toekomstige hart en vaatziekte en cardiovasculaire mortaliteit stijgen met

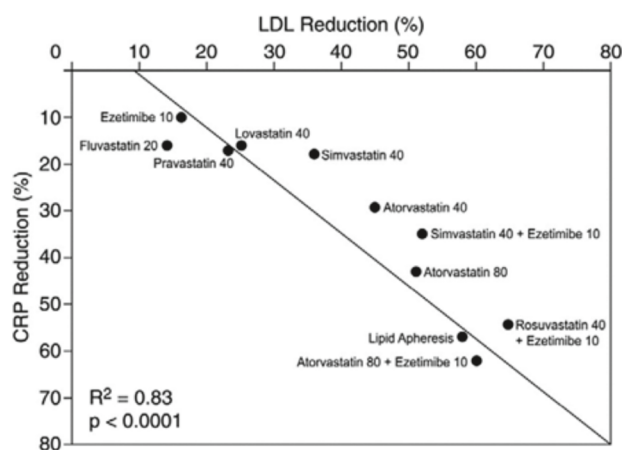


Figuur 2. De associatie tussen de uitgangswaarde van de CRP (links) en het LDL-cholesterol (rechts), met het risico op een eerste cardiovasculair incident. De data zijn ontleend aan de Women's Health Study waarin 27.939 schijnbaar gezonde vrouwen van gemiddeld 54,7 jaar gedurende ongeveer 8 jaar werden gevolgd. De overlevingscurves zijn gestratificeerd naar CRP- en LDL-cholesterol quintielen. Quintielen 1-5 voor de CRP (mg/L): <0,49; >0,49-1,08; >1,08- 2,09; >2,09-4,19; >4,19. Quintielen 1-5 voor het LDL-cholesterol (mmol/L): <2,5; 2,5-3,0; 3,0-3,4; 3,4-4,0; >4,0. Overgenomen uit Ridker et al. (3) met toestemming van de Massachusetts Medical Society.

respectievelijk 37% en 55% per standaarddeviatie toename van de hsCRP (59). Het vaststellen van het homeostatische setpoint van de CRP in een individu is niet eenvoudig omdat (onopgemerkte) acute infecties eveneens tot verhogingen leiden. Na een stimulus begint de secretie van CRP binnen 4-6 uur, verdubbelt vervolgens iedere 8 uur en piekt na 36-50 uur. Bij een sterke stimulus worden waarden bereikt tot meer dan 1.000 maal de referentiewaarde. De plasma halfwaardetijd bedraagt ongeveer 19 uur (60).

LDL-cholesterol of CRP als behandelingsdoel?

Sinds november 2013 adviseren de American Heart Association (AHA) en de American College of Cardiology (ACC) niet meer om LDL-cholesterol targets te hanteren bij het verlagen van het cardiovasculaire risico met statines. Er is geen bewijs voor het behalen van de tot dan toe gebruikelijke targets, zoals een LDL-cholesterol van <1,8 mmol/L bij vastgesteld zeer hoog risico. In de nieuwe richtlijnen dient de intensiteit van de behandeling te worden afgestemd op de omvang van het risico. Hierbij wordt een intensieve of gematigd intensieve behandeling met statines gericht op 4 risicogroepen, te weten personen van 40-75 jaar met: 1) klinische atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (ACVD), 2) een LDL-cholesterol van $\geq 4,9$ mmol/L, 3) een LDL-cholesterol van 1,8-4,9 mmol/L en met diabetes maar zonder klinische ACVD, en 4) een LDL-cholesterol van 1,8-4,9 mmol/L zonder klinische ACVD of diabetes die een 10-jaars risico hebben van 7,5% op overlijden aan coronaire ziekte of het krijgen van een niet-fatale myocardi infarct, of een fatale of niet-fatale beroerte (61). Met andere woorden, het LDL-cholesterol is nog wel maatgevend voor, dan wel



Figuur 3. De grote interventiestudies met statines laten tezamen zien dat de LDL-reductie sterk correleert met een reductie van de CRP. Overgenomen uit O'Keefe et al. (47) met toestemming van Elsevier.

onderdeel van, de risico inschatting, maar bij gebrek aan bewijs maakt de LDL-cholesterol concentratie geen deel meer uit van het behandelingsdoel.

Het verlaten van een LDL-target is bekritiseerd. Recent werd in een observationele studieopzet gevonden dat patiënten die met een statine werden behandeld en een LDL-cholesterol bereikten tussen 1,8 en 2,5 mmol/L een lager risico hadden op ongunstige cardiovasculaire uitkomsten dan diegenen die een concentratie hadden tussen de 2,5 en 3,3 mmol/L, maar dat diegenen die waarden scoorden van 1,8 mmol/L of lager geen additionele voordelen hadden (62). Een ander kritisch punt is dat, ondanks behandeling met statines, patiënten blijven lijden aan levensbedreigende vasculaire incidenten, hetgeen "residueel risico" wordt genoemd. Om dit overgebleven risico af te dekken stelt Ridker (63) voor om targets te hanteren voor zowel het LDL-cholesterol (<1,8 mmol/L) als voor de hsCRP (<2 mg/L), waarbij voor beide geldt "lager is beter". In deze opvatting staan de lipiden- en ontstekingshypothesen niet tegenover elkaar, maar vormen ze aan elkaar gerelateerde fenomenen die beide om een agressieve aanpak vragen. LDL-cholesterol dient verlaagd vanwege het risico-reducerend effect. De hsCRP moet omlaag vanwege de centrale rol van ontsteking in de atherogenese en plaque ruptuur. Patiënten die na behandeling slechts het hsCRP behandelingsdoel halen hebben "residueel cholesterol risico", waarbij lipidenverlaging verder wordt geïntensiveerd. Diegenen die slechts het LDL-cholesterol behandelingsdoel halen hebben "residueel ontstekingsrisico" en krijgen in de toekomst mogelijk een verdere behandeling met ontstekingsremmers (zoals methotrexaat; MTX), indien die effectief blijken in de momenteel lopende studies (63). Er lopen diverse studies in patiënten met cardiovasculaire ziektes die zich richten op de "upstream" veroorzakers van een verhoogde CRP, zoals IL6 en IL1, en eveneens loopt momenteel een grote studie met lage dosis MTX (59).

Op dit moment is bekend dat MTX de atherogenese remt in cholesterol-gevoede konijnen. Dit wordt ontleend aan gegevens van de omvang van de laesies, intima media dikte (IMT), migratie van macrofagen naar de intima en het aantal apoptotische cellen (64). Diverse (kleine) studies rapporteerden een daling van de IMT bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis met ontstekingsremmers (65, 66). MTX verlaagt hun cardiovasculaire risico (67) en verhoogt hun serum HDL-, LDL- en totaal cholesterol (68).

Familiaire hypercholesterolemie als model voor “LDL-cholesterol geïnduceerde atherosclerose”

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is een autosomaal-dominante aandoening, die veroorzaakt wordt door mutaties in de LDL-receptor, het proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) of apoB. Er zijn momenteel meer dan 1.500 mutaties bekend in de LDL receptor die leiden tot FH (69). Deze omvang doet eerder denken aan een evolutionair voordeel dan een nadeel. In de huidige Westerse maatschappij hebben patiënten met FH een 50 keer hoger risico op premature atherosclerose (<60 jaar) dan de algemene bevolking (70). Het LDL-cholesterol in heterozygoten ligt gewoonlijk tussen de 5 en 10 mmol/L en dat van homozygoten is doorgaans boven de 15,5 mmol/L (71).

Niet alle personen met FH ontwikkelen in dezelfde mate atherosclerose en cardiovasculaire ziektes. Hoewel het risico vooral lijkt te worden gedreven door de hoogte van het LDL-cholesterol, blijkt het daar niet alleen van afhankelijk. De aard van de mutatie is een risicofactor, maar de ernst en klinische expressie variëren zelfs binnen een familie met hetzelfde LDL-receptor defect (72). Uit een case-control studie bleek dat FH patiënten met cardiovasculaire ziektes vaker tot het mannelijk geslacht behoorden, rookten en een laag HDL-cholesterol hadden (73). Onderzoek met gegevens uit het bevolkingsregister in Nederland liet zien dat FH vóór 1900 een overlevingsvoordeel bood, maar dat dit na 1900 omsloeg naar een lagere gestandaardiseerde mortaliteit. Een hoog serumcholesterol had mogelijk een voordeel toen infectieziekten nog wijdverspreid voorkwamen. Deze hypothese wordt ondersteund door de waarneming dat LDL-receptor knock-out muizen beschermd zijn tegen letale endotoxemie en ernstige Gram-negatieve infecties. Endotoxine bindt aan het overvloedig aanwezige LDL. Vanaf omstreeks 1900 zijn de veranderingen in onze voeding, en onze leefstijl in het algemeen, in een stroomversnelling geraakt. De hiermee gepaard gaande stijging van het risico op hart- en vaatziekten is mogelijk als eerst tot uiting gekomen in personen met FH. De fluctuerende levensverwachting van FH patiënten in de geschiedenis suggereert een sterke invloed van omgevingsfactoren (74).

De pathofysiologische cascade bij FH is nog onduidelijk. Hypercholesterolemie veroorzaakt inflammatoire veranderingen in de microvasculatuur lang voordat zulke veranderingen worden waargenomen in de grotere arteriën, alwaar de atherosclerotische laesies zich uiteindelijk ontwikkelen. In dierproeven kunnen

de door hypercholesterolemie veroorzaakte microvasculaire afwijkingen reeds binnen een paar dagen worden aangetoond na blootstelling aan een cholesterolrijke voeding (75). Personen met FH vertonen reeds op kinderleeftijd een grotere intima media dikte (IMT) van de carotiden en aorta. IMT is een betrouwbare surrogaat marker voor vroege atherosclerose en cardiovasculair risico. Het correleert o.a. met LDL-cholesterol, geslacht en leeftijd. Ook hebben FH patiënten doorgaans een verhoogde CRP, een abnormale flow-gemedieerde vasodilatatie (FMD; een maat voor endotheeldysfunctie) en vertonen hun arteriën abnormale mechanische eigenschappen. Tezamen ondersteunen deze waarnemingen de breed gedragen opvatting dat chronische inflammatie en endotheeldysfunctie een vroege rol spelen in het uiteindelijke ontstaan van atherosclerose (70, 76).

Volwassen FH patiënten zonder cardiovasculaire ziektes, en waarvan de lipiden-verlagende medicatie 6 weken was gestopt, hebben een hoger LDL-cholesterol, een lager HDL-cholesterol en een verhoogde cholesterolestertransferproteïne (CETP)-massa. Ook bleken de LDL deeltjes van de FH patiënten kleiner. CETP katalyseert de uitwisseling van triglyceriden en cholesterolesters tussen lipoproteïnen en staat daarmee aan de basis van de vorming van “small dense” LDL en HDL. Zoals onderstaand nader uiteengezet zijn deze zogenaamde “small dense” LDL-partikels sterk atherogeen (77). In een vervolgstudie met dezelfde patiënten en controles hadden de FH patiënten ook kleinere (“small dense” en atherogene) HDL partikel-tjes (78). Een verklaring kan zijn dat de verminderde opname van LDL-deeltjes vanwege het LDL-receptor defect, leidt tot een langere expositietijd van de lipoproteïnen aan CETP en derhalve een verhoogde vorming van de atherogene “small dense” LDL- en HDL-deeltjes (77).

Onbehandelde volwassen patiënten met homozygote FH, en in mindere mate diegenen met heterozygote FH, vertonen een pro-inflammatoire vasculaire status, zoals o.a. afgelezen aan de hand van de CRP (79, 80). In een andere studie hadden volwassen FH patiënten zonder cardiovasculaire ziekte een normale CRP, terwijl diegenen met cardiovasculaire ziekte verhoogde waardes vertoonden. FH patiënten die met een statine werden behandeld vertoonden een sterke daling van het LDL-cholesterol maar geen significante daling van de CRP (81). Bij behandeling van FH patiënten met statines daalde de CRP in een andere studie, maar er was geen relatie tussen de CRP daling en de veranderingen van de lipiden. Wel werd in univariate analyse een significante relatie gevonden tussen de daling van de CRP en de reductie van de IMT. Diegenen die de grootste daling van de CRP lieten zien hadden een twee keer grotere daling van de IMT. De conclusie was dat naast een reductie van het LDL-cholesterol, een reductie van inflammatoire parameters door middel van statines belangrijk kan zijn voor de preventie van de premature atherosclerose van FH, en dat CRP een afzonderlijke target zou kunnen worden voor therapie (82). Ondanks deze gegevens is er momenteel weinig evidentie voor het gebruik van

nieuwe cardiovasculaire markers voor de risicostratificatie bij FH, zoals het gebruik van de CRP en cytokinen, maar wordt eveneens een risicostratificatie naar klassieke risicofactoren onvoldoende geacht (72).

Samenvattend kan worden gesteld dat 20 jaar na de introductie van statines patiënten met FH nog steeds een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit vertonen ten opzichte van de algemene bevolking (70). Ondanks langdurige en intensieve behandeling met statines vertonen volwassen patiënten met FH die een “normaal” LDL-cholesterol hebben bereikt, nog steeds een inflammatoir fenotype. Dit kan niet altijd worden ontleend aan circulerende ontstekingsmarkers, zoals CRP (7). (hs)CRP lijkt de beste parameter voor het aantonen van vasculaire inflammatie, maar is, zoals reeds aangegeven, tamelijk ongevoelig (zie Figuur 1, vergelijk met LDL-cholesterol daling) en, nog belangrijker, specifiek voor het atherosclerotische proces. Ook dient bij FH rekening te worden gehouden met een meer atherogeen LDL en HDL (zie beneden). Mogelijk wordt de pathofysiologische cascade naar het verhoogde cardiovasculaire risico dus niet louter veroorzaakt door de ontegenzeggelijk sterk verhoogde LDL-cholesterol concentratie (70). Leefstijl-geïnduceerde lage graad ontsteking gesuperponeerd op een zeer gevoelig genotype kan bij FH een belangrijke rol spelen in het ontstaan van een fenotype met een sterk verhoogd cardiovasculair risico (74).

Dissectie tussen de veranderingen van het LDL-cholesterol en de CRP

Een daling van het LDL-cholesterol gaat niet per definitie gepaard met een daling van de CRP. Uit meta-analyse blijkt dat plantensterolen het LDL-cholesterol doen dalen maar niet de CRP (83, 84). Indien CRP de werkelijke causale factor weerspiegelt is de afwijzing van de Unilever claim voor Becel ProActiv dus terecht. Andere voedingsmiddelen en nutriënten kunnen het LDL-cholesterol doen stijgen maar hebben desondanks anti-inflammatoire eigenschappen. Zo doet ongefiltreerde koffie het cholesterol licht stijgen, maar koffie werkt in zijn totaal anti-inflammatoir (31, 33). Een nieuwe target voor de verlaging van het LDL-cholesterol is het reeds genoemde PCSK9. Dit eiwit verhoogt het LDL-cholesterol door de bevordering van het katabolisme van de LDL-receptor. Evenals statines verlagen monoclonale antilichamen tegen PCSK9 het LDL-cholesterol, maar in tegenstelling tot statines veroorzaakt, in meta-analyse, de inhibitie van PCSK9 geen verlaging van de hsCRP (85).

Visolie doet in meta-analyse het LDL-cholesterol stijgen (86-88). Het heeft daarentegen sterke anti-inflammatoire eigenschappen (89-93), zoals o.a. ontleend aan de daling van de CRP (94, 95). Het percentage visolievetzuren in plasma van gezonde personen is omgekeerd gerelateerd aan de hsCRP (96). Het visolievetzuur docosahexaëenzuur (DHA) veroorzaakt in meta-analyse een sterkere verlaging van de triglyceriden dan het visolievetzuur eicosapentaëenzuur (EPA), maar verhoogt het LDL- en HDL-cholesterol. In één van de studies verhoogde 600 mg DHA/dag het LDL-

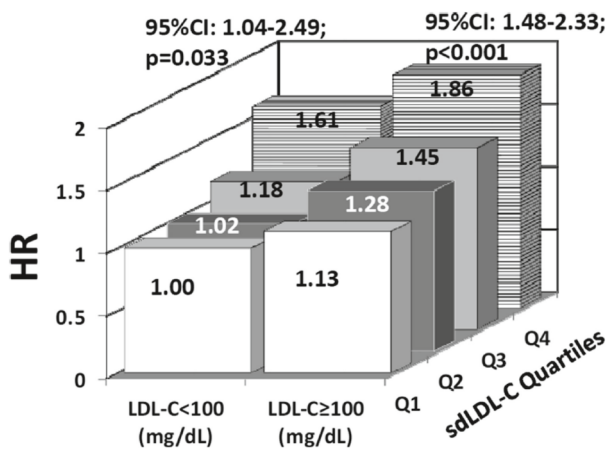
cholesterol met maar liefs 14,2%, hetgeen meer is dan het effect van 5-6 koppen ongefiltreerde koffie (97). EPA daarentegen verlaagt het LDL-cholesterol niet-significant, heeft geen invloed op het HDL-cholesterol (97), maar werkt sterk anti-inflammatoir, o.a. door competitie met arachidonzuur (98-100). DHA en EPA komen samen voor in vis(olie) en we hebben dus bij een normale voeding altijd te doen met een gecombineerd effect. Het is intussen duidelijk dat onze voeding bestaat uit een scala van deels pro-inflammatoire en anti-inflammatoire componenten en dat het uiteindelijk gaat om de balans (44, 45).

Empagliflozine, een remmer van de sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2), toegediend aan patiënten met type 2 diabetes mellitus, verhoogt het LDL-cholesterol door een verlaging van het LDL-katabolisme (101). Empagliflozine heeft echter slechts gunstige effecten: het verhoogt het HDL-cholesterol, verlaagt het HbA1c, lichaamsgewicht, urinezuur en de systolische en diastolische bloeddruk, en verlaagt ook de mortaliteit aan cardiovasculaire oorzaken, hospitalisatie vanwege hartfalen en sterfte aan alle oorzaken (102). Een andere SGLT2 remmer, dapagliflozine, verhoogt eveneens het LDL-cholesterol (103), maar verlaagt de CRP (103, 104). In een recente meta-analyse werd gevonden dat alle SGLT2 remmers het LDL-cholesterol licht verhogen, de glucose homeostase verbeteren en het HDL-cholesterol licht doen stijgen (105).

LDL-cholesterol of small dense LDL?

Doorgaans wordt weinig onderscheid gemaakt tussen de verschillende vormen waarin de LDL partikeltjes in ons bloed voorkomen. Want het zijn vooral de kleine deeltjes, de z.g. “small dense” LDL partikeltjes, die het grootste risico vormen (9, 106, 107). In een grote 11 jaar durende prospectieve studie met 11,419 personen uit de algemene bevolking (gemiddeld 62,8 jaar bij aanvang) was het risico op cardiovasculaire incidenten gerelateerd aan de concentratie small dense LDL (Figuur 4) en niet aan de concentratie van de grotere LDL-deeltjes. De personen in het hoogste “small dense” LDL kwartiel hadden een atherogeen lipidenprofiel, een hogere kans op diabetes, hypertensie, en het metabool syndroom, en ze hadden ook een hogere BMI en hsCRP (108). Grote populatiestudies lieten zien dat ook het meten van apo-B voor het vaststellen van risico superieur is aan het bepalen van het LDL-cholesterol, met name indien de beide uitkomsten een discrepantie vertonen (109). Een LDL partikeltje draagt slechts een enkel apoB100 molecuul en gezamenlijk leveren de metingen van LDL-cholesterol en apoB dus informatie over de gemiddelde deeltjes grootte (110) en het cardiovasculaire risico (111).

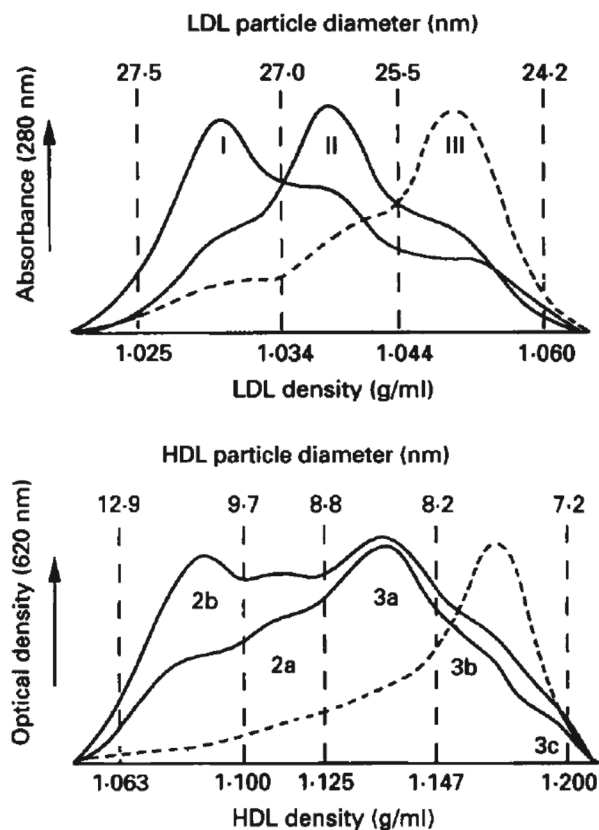
Zoals reeds aangegeven hebben FH patiënten kleinere LDL en ook kleinere HDL deeltjes in hun bloed. De absolute concentratie aan “small dense” LDL partikels is waarschijnlijk meer informatief voor de risico inschatting dan hun relatieve aandeel in het totaal LDL (112). Waarschijnlijk geldt dit vooral voor de sterk verhoogde LDL-cholesterol concentratie bij



Figuur 4. Gecorrigeerde risico's op cardiovasculaire incidenten in 11 jaar, voor bij aanvang 62,8 jarige personen uit de algemene bevolking, gestratificeerd naar de concentratie van LDL-cholesterol en kwartielen (Q) van de "small dense" LDL concentratie. Correctie werd gemaakt voor leeftijd, geslacht, roken, BMI, hypertensie, diabetes, diabetes medicatie en log hsCRP. Small dense LDL werd gemeten met een homogene assay. De uitkomsten hiervan correleren goed met een LDL met een soortelijk gewicht van 1.044–1.063 g/mL (zie ook Figuur 5). Het Figuur geeft aan dat personen met een verhoogde plasma "small dense" LDL concentratie een verhoogd risico hebben op cardiovasculaire incidenten, ook als hun LDL-cholesterol in het laag-risico gebied ligt (<100 mg/dL; 2,5 mmol/L). Overgenomen uit Hoogeveen et al. (108) met toestemming van Wolters Kluwer Health Inc.

FH: de bekende "centen-procenten kwestie". In Figuur 5 worden schematisch de distributies weergegeven van de grootte van de LDL- (boven) en HDL- (onder) deeltjes bij niet-atherogene en atherogene fenotypes. Het typische atherogene fenotype wordt gekenmerkt door verhoogde triglyceriden en "small dense" LDL (ook wel geheten LDL III, of LDL subklasse patroon B), een laag HDL-cholesterol met "small dense" HDL (ook wel HDL3), cholesterol-verrijkte VLDL en chylomicronen partikels, een verhoogde postprandiale hyperlipidemie, samen met insuline resistentie (113). Dit fenotype is te herkennen aan de verhoogde triglyceriden/HDL-cholesterol ratio die hoort bij insuline ongevoeligheid (114). In een recente studie met 1.350.908 personen was een hogere triglyceriden/HDL-cholesterol ratio geassocieerd met een toenemend atherogeen lipidenfenotype dat gekarakteriseerd wordt door een hoger remnant partikel cholesterol, een hoger non-HDL cholesterol, en een hogere LDL dichtheid (115). Aldus integreert de triglyceriden/HDL-cholesterol ratio informatie over triglyceride-rijke lipoproteïnen, insuline resistentie en glycemische controle (116).

Reeds is aangegeven dat verzadigd vet (ten opzichte van koolhydraat) het LDL-cholesterol verhoogt, maar dat het hierbij gaat om een stijging van de minder gevaarlijke (drijvende) grote partikeltjes. Bij visolie gaat het eveneens om een stijging van de grote LDL deeltjes. Visolie doet de triglyceriden dalen. De grootte van de LDL-deeltjes correleert inverse met de triglyceriden en positief met het HDL-cholesterol (117). Bij de eerder genoemde hormoonsubstitutie therapie in



Figuur 5. Plasma LDL- en HDL- subklassen in een niet-atherogene (getrokken lijnen) en een atherogeen (gestippelde lijn) lipidenprofiel, zoals gemeten met ultra-centrifugatie (soortelijk gewicht) en niet-denaturerende polyacrylamide elektroforesis (deeltjes diameter). Overgenomen uit Griffin en Zampelas (113) met toestemming van Cambridge University Press.

postmenopauzale vrouwen gingen de daling van het LDL-cholesterol en de stijging van het HDL-cholesterol niet gepaard met een reductie van het aantal LDL partikels. Voorts werden hierbij waargenomen: een stijging van de triglyceriden en van het aantal HDL partikels, een verhoging van de CRP en andere ontstekingsmarkers, en ook een verslechtering van de hemostase markers (7).

De pathofysiologische ontkenning: de invloed van ontsteking op het lipoproteïne metabolisme

Het risicovolle "small dense" LDL ontstaat bij het metabool syndroom, ook wel genoemd het insuline resistentie syndroom (45). Steeds duidelijker wordt dat "leefstijl-geïnduceerde lage graad ontsteking" centraal staat in de pathofysiologie van dit syndroom (44, 45, 118). Verhoogde triglyceriden en een verlaagd HDL-cholesterol gaan gepaard met "small dense" LDL; tezamen genaamd "de dodelijke lipiden triade". Dit zijn kernonderdelen van de (atherogene) dyslipidemie van het metabool syndroom. In deze veranderingen van het lipoproteïne patroon spelen de eerder genoemde CETP en PCSK9 een belangrijke rol. PCSK9 blijkt een regulator van de innate immuunrespons (119). In mannen met stabiele coronaire hartziekten correleert de plasma PCSK9 concentratie positief met "small dense" LDL en "small dense" HDL (120).

Door de metabole aanpassing die horen bij ontsteking verandert het HDL in wat abusievelijk “dysfunctioneel HDL” wordt genoemd vanwege zijn pro-inflammatoire eigenschappen. Deze kleine HDL partikels helpen mee in de inflammatoire reactie. Het is dus maar de vraag over welke HDL functie je het wil hebben: de metabole of de pro-inflammatoire. Het terugbrengen van cholesterol naar de lever, het z.g. reverse cholesterol transport, wordt onder deze omstandigheden actief geremd. Bij ontsteking dient cholesterol te worden gedirigeerd naar de plaatsen van beschadiging voor lokaal herstel. “Small dense” LDL heeft een lage affiniteit voor de LDL-receptor en wordt daarom niet goed door de lever geklaard. Infectieuze agentia en het daardoor geactiveerde immuunsysteem veroorzaken omvangrijke schade en die dient onmiddellijk te worden hersteld. Op de plaatsen van beschadiging is de endotheliale barrière doorbroken. Alhier diffundeert “small dense” LDL, vanwege zijn kleine afmeting, gemakkelijker in de subendotheliale ruimte en brengt daarmee het cholesterol op de plaatsen waar het nodig is voor o.a. het herstel van membranen. In de subendotheliale ruimte bindt “small dense” LDL aan de lokale proteoglycanen en wordt daarmee “gevangen” op de plaats waar het moet zijn. Door zijn gemakkelijke oxideerbaarheid (grote oppervlakte/inhoud ratio) (107, 113) werkt het mogelijk eveneens mee in de lokale afweer tegen de infectieuze agentia.

Conform het bovenstaande, steeds duidelijker wordende, mechanisme hebben we bij het metabool syndroom te maken met een volstrekt normale reactie op ontsteking en herstel. Bij de chronische lage graad inflammatie van het metabool syndroom is de trigger echter vals. Deze wordt niet gevormd door een infectie *per se*, maar door een “steriele ontsteking” die georkestreerd wordt door een ongezonde leefstijl. Onder zulke omstandigheden kan de absolute concentratie van het LDL-cholesterol misleidend zijn, omdat het de aanwezigheid van “small dense” LDL maskeert (121, 122). Paradoxaal is bij inflammatie het LDL-cholesterol vaak verlaagd (43). De belangrijkste factoren in een ongezonde leefstijl zijn onvoldoende beweging, overvoeding en wanvoeding, abnormale bacteriële flora met name in de darm, chronische stress, chronisch slaapgebrek en milieuverontreiniging (waaronder roken en fijnstof). Deze factoren vertonen interactie en elk van hen kan een inflammatoire reactie veroorzaken. Indien niet gestopt wordt de inflammatoire reactie chronisch met als uiteindelijk gevolg het ontstaan van de ziektes van het metabool syndroom (44, 45).

Zoals reeds aangegeven ontstaat bij ontsteking een toestand van “allostase”² waarbij ons metabolisme, o.a. onze cholesterolhuishouding, wordt aangepast (41-43, 123-125). Deze voor korte duur bedoelde aanpassing is nodig om van daaruit te kunnen corrigeren en terug te keren naar “homeostase”. Het vermogen om na een verstoring terug te keren naar homeostase wordt “veerkracht” (“resilience”) genoemd (126). Echter, indien de oorzaak van de inflammatoire reactie

niet wordt weggehaald, dan wel de inflammatoire reactie niet wordt gestopt, ontstaat “chronische allostase”, ook wel genoemd “meta-flammatie”, en daaruit uiteindelijk pathologie (123-125). Visolievetzuren behoren tot de omvangrijke klasse van nutriënten, en daarmee leefstijlfactoren, die het vermogen hebben om een inflammatoire reactie te stoppen (91). Ze voorkomen daarmee een “chronische systemische lage graad ontsteking”. In deze kunnen ze worden vergeleken met statines. Waarschijnlijk vormt deze overeenkomst de reden dat alle recente (grote) visolietrials negatief zijn. Sinds de introductie van moderne intensieve farmacotherapie, waaronder behandeling met statines, lijkt er voor visolie geen toegevoegde waarde meer te zijn in de secundaire preventie van cardiovasculaire ziektes (127). Het ziet er dus naar uit dat we een “ongezonde leefstijl” zeer effectief hebben afgekocht met geneesmiddelen, waarbij het effect van laatstgenoemden gemakkelijker is te bewijzen via RCTs; vooral in hoog risico patiënten. Voor geneesmiddelen is potentieel ruim voldoende “return of investment” voorhanden, terwijl visolie, vissen en een gezonde leefstijl niet zijn te patenteren.

Conclusie

De belangrijkste boodschap van deze bijdrage is dat we decennia lang hebben aangekeken tegen “ons cholesterol” en dat het tijd wordt om deze ongezonde fixatie te beëindigen. Met de her-analyse van het “Minnesota Coronary Experiment”, hebben de NIH onderzoekers, onder leiding van Dr. Chris Ramsden, ons hiertoe wederom aangespoord. Het verlaten van de “lipiden hypothese van cardiovasculaire ziektes” zal voor sommige wetenschappers even slikken zijn, met name voor diegenen die hun gehele werkzame leven hieraan hebben gewijd. Aan de demonisering van cholesterol en de componenten in verzadigd vet dient op wetenschappelijke gronden een einde te komen. Het is hoog tijd om de verbanden te zien tussen de afzonderlijke schakels in de pathofysiologische cascade op weg naar de symptomen van het metabool syndroom. Schakels die we momenteel in hun gedetailleerde eenzaamheid denken te begrijpen. Vanuit een holistische visie kunnen we ons verder richten op de oorzaak en in mindere mate het gevolg. In de natuur bestaat geen “goed” of “slecht”. Er bestaat alleen maar “balans”. Hoe deze balans eruitziet is slechts vanuit onze evolutionaire achtergrond te begrijpen (128).

References

1. Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, Faurot KR, Broste SK, Frantz RP, Davis JM, Ringel A, Suchindran CM, Hibbeln JR. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ* 2016;353:i1246.
2. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 2013;346:e8707.

² Allostase is stabiliteit via verandering; homeostase is stabiliteit via constantheid.

3. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
4. Colpo A. LDL Cholesterol: "Bad" Cholesterol or Bad Science? *Journal of American Physicians and Surgeons* 2005;10:83.
5. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith SC, Jr, Dai D, Hernandez A, Fonarow GC. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009;157:111,117.e2.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr, Stone NJ, National Heart, Lung, and Blood Institute, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
7. Howard BV, Rossouw JE. Estrogens and cardiovascular disease risk revisited: the Women's Health Initiative. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:493-9.
8. Ravnskov U. A hypothesis out-of-date. the diet-heart idea. *J Clin Epidemiol* 2002;55:1057-63.
9. Ravnskov U, DiNicolantonio JJ, Harcombe Z, Kummerow FA, Okuyama H, Worm N. The questionable benefits of exchanging saturated fat with polyunsaturated fat. *Mayo Clin Proc* 2014;89:451-3.
10. Ruiz-Nunez B, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. The relation between saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem* 2016;36:1-20.
11. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, Hynes N, Kendrick M, Langsjoen PH, Malhotra A, Mascitelli L, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e010401,2015-010401.
12. Center for evidence based medicine (CEBM). CEBM response: "Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review"-a post publication peer review. Internet: <http://www.cebm.net/cebm-response-lack-association-inverse-association-low-density-lipoprotein-cholesterol-mortality-elderly-systematic-review-post-publication-pee/> (accessed 07/15 2016).
13. Schofield G. The new review of high cholesterol and mortality in the elderly. Internet: <https://progrant.com/2016/06/14/the-new-bmj-review-of-high-cholesterol-and-mortality-in-the-elderly/> (accessed 07/15 2016).
14. Muskiet FA, Muskiet MH, Kuipers RS. Het faillissement van de verzadigd vethypothese van cardiovasculaire ziektes. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2012;37:192-211.
15. Ruiz-Núñez B, Dijck-Brouwer DJ, Muskiet FA. The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem* 2016; accepted for publication.
16. Schwarz JM, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr* 2003;77:43-50.
17. Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL, Bressan J, Hermsdorff HH. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis* 2016;244:211-5.
18. Ruiz-Nunez B, Kuipers RS, Luxwolda MF, De Graaf DJ, Breeuwsma BB, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Saturated fatty acid (SFA) status and SFA intake exhibit different relations with serum total cholesterol and lipoprotein cholesterol: a mechanistic explanation centered around lifestyle-induced low-grade inflammation. *J Nutr Biochem* 2014;25:304-12.
19. Anonymous. Becel met roomboter. Internet: <http://www.becel.nl/producten/voor-op-brood/becel-met-roomboter/> (accessed May/08 2016).
20. VoedingsCentrum. Verzadigd vet. Internet: <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/verzadigd-vet.aspx> (accessed 07/15 2016).
21. Smit EN, Martini IA, Mulder H, Boersma ER, Muskiet FA. Estimated biological variation of the mature human milk fatty acid composition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;66:549-55.
22. Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2015. Den Haag: 4 november 2015. [report no. publicatienr. 2015/24.]
23. Cano-Marquina A, Tarin JJ, Cano A. The impact of coffee on health. *Maturitas* 2013;75:7-21.
24. Ames BN, Gold LS. Paracelsus to parascience: the environmental cancer distraction. *Mutat Res* 2000;447:3-13.
25. Santos RM, Lima DR. Coffee consumption, obesity and type 2 diabetes: a mini-review. *Eur J Nutr* 2016;55(4):1345-58.
26. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2016; [Epub ahead of print]
27. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:562-74.
28. Wijnands JM, Kingwell E. Time to wake up and smell the coffee? Coffee consumption and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:453,2015-312431.
29. Ran HQ, Wang JZ, Sun CQ. Coffee Consumption and Pancreatic Cancer Risk: An Update Meta-analysis of Cohort Studies. *Pak J Med Sci* 2016;32:253-9.
30. Gavriluk O, Braaten T, Skeie G, Weiderpass E, Dumeaux V, Lund E. High coffee consumption and different brewing methods in relation to postmenopausal endometrial cancer risk in the Norwegian women and cancer study: a population-based prospective study. *BMC Womens Health* 2014;14:48,6874-14-48.
31. Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D, Lagiou P, Trichopoulou A, Jenab M, Fedirko V, Romieu I, Bueno-de-Mesquita HB, Pischon T, et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1498-508.
32. Ding M, Satija A, Bhupathiraju SN, Hu Y, Sun Q, Han J, Lopez-Garcia E, Willett W, van Dam RM, Hu FB. Association of coffee consumption with total and cause-specific mortality in 3 large prospective cohorts. *Circulation* 2015;132:2305-15.
33. Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, Guertin KA, Black A, Huang WY, Shebl FM, Mayne ST, Sinha R. Association of Coffee Consumption With Overall and Cause-Specific Mortality in a Large US Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2015;182:1010-22.
34. Cardenas C, Quesada AR, Medina MA. Anti-angiogenic and anti-inflammatory properties of kahweol, a coffee diterpene. *PLoS One* 2011;6:e23407.
35. Whayne TF Jr. Coffee: A Selected Overview of Beneficial or Harmful Effects on the Cardiovascular System? *Curr Vasc Pharmacol* 2015;13(5):637-48. Review
36. Becel ProActiv Vraag en Antwoord. Hoe werkt Becel ProActiv? Hoeveel heb ik nodig? Internet: <http://www.becelproactiv.nl/becel-pro-activ/vraag-antwoord/default.aspx> (accessed May/08 2016).
37. Laitinen K, Gylling H. Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence. *Lipids Health Dis* 2012;11:140,511X-11-140.

38. Biasucci LM, Biasillo G, Stefanelli A. Inflammatory markers, cholesterol and statins: pathophysiological role and clinical importance. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1685-91.
39. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis* 2009;203:325-30.
40. Kinlay S, Timms T, Clark M, Karam C, Bilodeau T, Ridker PM, Rifai N, Carlson W, Lloyd-Jones DM, Johnstone M, et al. Comparison of effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002;89:1205-7.
41. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nature reviews. Immunology* 2008;8:923-34.
42. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-7.
43. Feingold KR, Grunfeld C. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. In: De Groot, LJ, Beck-Peccoz, P, Chrousos, G, et al, eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc, 2000.
44. Muskiet FA. De evolutionaire achtergrond, oorzaak en consequenties van chronische systemische lage graad ontsteking; betekenis voor de klinische chemie. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2011;36:199-214.
45. Ruiz-Nunez B, Pruumboom L, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. *J Nutr Biochem* 2013;24:1183-201.
46. Lin GM, Liu K, Colangelo LA, Lakoski SG, Tracy RP, Greenland P. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentrations and Association of High-Sensitivity C-Reactive Protein Concentrations With Incident Coronary Heart Disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2016;183:46-52.
47. O'Keefe JH, Jr, Cordain L, Jones PG, Abuissa H. Coronary artery disease prognosis and C-reactive protein levels improve in proportion to percent lowering of low-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 2006;98:135-9.
48. Ridker PM. Statin therapy for low-LDL, high-hsCRP patients: from JUPITER to CORONA. *Clin Chem* 2010;56:505-7.
49. Chartoumpakis D, Ziros PG, Psyrogiannis A, Kyriazopoulou V, Papavassiliou AG, Habeos IG. Simvastatin lowers reactive oxygen species level by Nrf2 activation via PI3K/Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;396:463-6.
50. Makabe S, Takahashi Y, Watanabe H, Murakami M, Ohba T, Ito H. Fluvastatin protects vascular smooth muscle cells against oxidative stress through the Nrf2-dependent antioxidant pathway. *Atherosclerosis* 2010;213:377-84.
51. Chigusa Y, Kawasaki K, Kondoh E, Mogami H, Ujita M, Fujita K, Tatsumi K, Takeda S, Konishi I. Simvastatin inhibits oxidative stress via the activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling in trophoblast cells. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42:36-43.
52. Bryan HK, Olayanju A, Goldring CE, Park BK. The Nrf2 cell defence pathway: Keap1-dependent and -independent mechanisms of regulation. *Biochem Pharmacol* 2013;85:705-17.
53. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT. The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. *Trends Biochem Sci* 2014;39:199-218.
54. Reuland DJ, McCord JM, Hamilton KL. The role of Nrf2 in the attenuation of cardiovascular disease. *Exerc Sport Sci Rev* 2013;41:162-8.
55. Forman HJ, Davies KJ, Ursini F. How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo. *Free Radic Biol Med* 2014;66:24-35.
56. Tebay LE, Robertson H, Durant ST, Vitale SR, Penning TM, Dinkova-Kostova AT, Hayes JD. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radic Biol Med* 2015;88:108-46.
57. Genest J. C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol* 2010;26 Suppl A:41A-4A.
58. Keavney B. C reactive protein and the risk of cardiovascular disease. *BMJ* 2011;342:d144.
59. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res* 2016;118:145-56.
60. Povoja P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28:235-43.
61. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-45.
62. Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ, Feldman BS, Hoshen M, Bitterman H, Suissa S, Balicer RD. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Levels and Major Adverse Cardiac Events in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Taking Statin Treatment. *JAMA Intern Med* 2016;
63. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J* 2016;37(22):1720-2.
64. Bulgarelli A, Martins Dias AA, Caramelli B, Maranhao RC. Treatment with methotrexate inhibits atherogenesis in cholesterol-fed rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;59:308-14.
65. Kisiel B, Kruszewski R, Juskiewicz A, Raczekiewicz A, Bacht A, Tlustochowicz M, Staniszevska-Varga J, Klos K, Duda K, Boguslawska-Walecka R, et al. Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res* 2015;2015:759610.
66. Kim HJ, Kim MJ, Lee CK, Hong YH. Effects of Methotrexate on Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci* 2015;30:1589-96.
67. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, Ostor AJ, Edwards CJ. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:295-307.
68. Ronda N, Greco D, Adorni MP, Zimetti F, Favari E, Hjeltnes G, Mikkelsen K, Borghi MO, Favalli EG, Gatti R, et al. Newly identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1155-64.
69. Pendyal A, Fazio S. The Severe Hypercholesterolemia Phenotype: Genes and Beyond. In: De Groot, LJ, Beck-Peccoz, P, Chrousos, G, et al, eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc, 2000.
70. Narverud I, Retterstol K, Iversen PO, Halvorsen B, Ueland T, Ulven SM, Ose L, Aukrust P, Veierod MB, Holven KB. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis* 2014;235:299-309.
71. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013;34:962-71.

72. Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2016;102(13):1003-8.
73. Neil HA, Seagroatt V, Betteridge DJ, Cooper MP, Durrington PN, Miller JP, Seed M, Naoumova RP, Thompson GR, Huxley R, et al. Established and emerging coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2004;90:1431-7.
74. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001;322:1019-23.
75. Stokes KY, Cooper D, Taylor A, Granger DN. Hypercholesterolemia promotes inflammation and microvascular dysfunction: role of nitric oxide and superoxide. *Free Radic Biol Med* 2002;33:1026-36.
76. Guardamagna O, Abello F, Saracco P, Baracco V, Rolfo E, Pirro M. Endothelial activation, inflammation and premature atherosclerosis in children with familial dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2009;207:471-5.
77. Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D, Tremblay AJ, Despres JP, Gagne C, Couture P. Genotype of the mutant LDL receptor allele is associated with LDL particle size heterogeneity in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006;184:163-70.
78. Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D, Tremblay AJ, Despres JP, Bergeron J, Gagne C, Couture P. Association of heterozygous familial hypercholesterolemia with smaller HDL particle size. *Atherosclerosis* 2007;190:429-35.
79. El Messal M, Beaudeau JL, Drissi A, Giral P, Chater R, Bruckert E, Adlouni A, Chapman MJ. Elevated serum levels of proinflammatory cytokines and biomarkers of matrix remodeling in never-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta* 2006;366:185-9.
80. Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, Arikan S, Pirinccioglu AG, Bahceci S. Levels of proinflammatory cytokines and hs-CRP in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Cardiol* 2009;64:603-9.
81. Mohrschladt MF, de Maat MP, Westendorp RG, Smelt AH. C-reactive protein in patients with familial hypercholesterolemia: no effect of simvastatin therapy. *Atherosclerosis* 2001;157:491-4.
82. van Wissen S, Trip MD, Smilde TJ, de Graaf J, Stalenhoef AF, Kastelein JJ. Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. *Atherosclerosis* 2002;165:361-6.
83. Devaraj S, Jialal I. The role of dietary supplementation with plant sterols and stanols in the prevention of cardiovascular disease. *Nutr Rev* 2006;64:348-54.
84. Rocha VZ, Ras RT, Gagliardi AC, Mangili LC, Trautwein EA, Santos RD. Effects of phytosterols on markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;248:76-83.
85. Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, Grassi D, Pedone C, Ferretti G, Bacchetti T, Ferri C, Giorgini P. Effect of Monoclonal Antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: A Meta-Analysis of 16 Randomized Controlled Treatment Arms. *Br J Clin Pharmacol* 2016;
86. Holub BJ. Docosahexaenoic acid (DHA) and cardiovascular disease risk factors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:199-204.
87. Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2009;136:4-16.
88. Weintraub H. Update on marine omega-3 fatty acids: management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options. *Atherosclerosis* 2013;230:381-9.
89. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease--fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004;328:30-5.
90. Calder PC. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Inflammation, and Inflammatory Diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1505S-19S.
91. Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol* 2008;153 Suppl 1:S200-15.
92. Rogers LK, Valentine CJ, Keim SA. DHA supplementation: current implications in pregnancy and childhood. *Pharmacol Res* 2013;70:13-9.
93. Yates CM, Calder PC, Ed Rainger G. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacol Ther* 2014;141:272-82.
94. Kones R. Inflammation, C-reactive protein and cardiometabolic risk: how compelling is the potential therapeutic role of n-3 PUFAs in cardiovascular disease? *Clinical Lipidology* 2011;6:627-30.
95. Muhammad KI, Morledge T, Sachar R, Zeldin A, Wolski K, Bhatt DL. Treatment with -3 fatty acids reduces serum C-reactive protein concentration. *Clinical Lipidology* 2011;6:723-9.
96. Micallef MA, Munro IA, Garg ML. An inverse relationship between plasma n-3 fatty acids and C-reactive protein in healthy individuals. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:1154-6.
97. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:474-83.
98. Yagi S, Aihara K, Fukuda D, Takashima A, Bando M, Hara T, Nishimoto S, Ise T, Kusunose K, Yamaguchi K, et al. Reduced ratio of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid to arachidonic acid is associated with early onset of acute coronary syndrome. *Nutr J* 2015;14:111,015-0102-4.
99. Tani S, Takahashi A, Nagao K, Hirayama A. Association of Fish Consumption-Derived Ratio of Serum n-3 to n-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Risk With the Prevalence of Coronary Artery Disease. *Int Heart J* 2015;56:260-8.
100. Sakamoto A, Saotome M, Hosoya N, Kageyama S, Yoshizaki T, Takeuchi R, Murata K, Nawada R, Onodera T, Takizawa A, et al. Aberrant serum polyunsaturated fatty acids profile is relevant with acute coronary syndrome. *Heart Vessels*. 2016;31(8):1209-17.
101. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, Burr N, Urbain I, Costard C, Mark M, Sulpice T. Empagliflozin, via Switching Metabolism Toward Lipid Utilization, Moderately Increases LDL Cholesterol Levels Through Reduced LDL Catabolism. *Diabetes* 2016;65:2032-8.
102. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
103. Katsiki N, Papanas N, Mikhailidis DP. Dapagliflozin: more than just another oral glucose-lowering agent? *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:1581-9.
104. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33:2217-24.
105. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:783-94.

106. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363-79.
107. Siri PW, Krauss RM. Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle distributions. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:455-9.
108. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, Dodge RC, Crosby JR, Jiang J, Couper D, Virani SS, Kathiresan S, Boerwinkle E, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1069-77.
109. Meeusen JW, Donato LJ, Jaffe AS. Should apolipoprotein B replace LDL cholesterol as therapeutic targets are lowered? *Curr Opin Lipidol* 2016;27:359-66.
110. Wagner AM, Jorba O, Rigla M, Alonso E, Ordóñez-Llanos J, Perez A. LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio is a good predictor of LDL phenotype B in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2002;39:215-20.
111. Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, Chan C, Lloyd-Jones DM. Discordance Between Apolipoprotein B and LDL-Cholesterol in Young Adults Predicts Coronary Artery Calcification: The CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:193-201.
112. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:412-7.
113. Griffin BA, Zampelas A. Influence of dietary Fatty acids on the atherogenic lipoprotein phenotype. *Nutr Res Rev* 1995;8:1-26.
114. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96:399-404.
115. Quispe R, Manalac RJ, Faridi KF, Blaha MJ, Toth PP, Kulkarni KR, Nasir K, Virani SS, Banach M, Blumenthal RS, et al. Relationship of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio to the remainder of the lipid profile: The Very Large Database of Lipids-4 (VLDL-4) study. *Atherosclerosis* 2015;242:243-50.
116. Quispe R, Martin SS, Jones SR. Triglycerides to high-density lipoprotein-cholesterol ratio, glycemic control and cardiovascular risk in obese patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016;23:150-6.
117. Suzukawa M, Abbey M, Howe PR, Nestel PJ. Effects of fish oil fatty acids on low density lipoprotein size, oxidizability, and uptake by macrophages. *J Lipid Res* 1995;36:473-84.
118. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, Teeling JL, Blaak EE, Fenech M, Vauzour D, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr* 2015;114:999-1012.
119. Walley KR, Thain KR, Russell JA, Reilly MP, Meyer NJ, Ferguson JF, Christie JD, Nakada TA, Fjell CD, Thair SA, et al. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med* 2014;6:258ra143.
120. Xu RX, Li S, Zhang Y, Li XL, Guo YL, Zhu CG, Li JJ. Relation of plasma PCSK9 levels to lipoprotein subfractions in patients with stable coronary artery disease. *Lipids Health Dis* 2014;13:188.511X-13-188.
121. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001;135:447-59.
122. Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol* 2014;25:221-6.
123. Egger G, Dixon J. Obesity and chronic disease: always offender or often just accomplice? *Br J Nutr* 2009;102:1238-42.
124. Egger G, Dixon J. Inflammatory effects of nutritional stimuli: further support for the need for a big picture approach to tackling obesity and chronic disease. *Obesity reviews* 2010;11:137-49.
125. Egger G, Dixon J. Non-nutrient causes of low-grade, systemic inflammation: support for a 'canary in the mineshaft' view of obesity in chronic disease. *Obesity reviews* 2011;12:339-45.
126. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007;87:873-904.
127. Harris WS. Are n-3 fatty acids still cardioprotective? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:141-9.
128. Muskiet FA. Evolutionaire geneeskunde. U bent wat u eet, maar u moet weer worden wat u at. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2005;30:163-84.

Abstract

Muskiet FAJ. The LDL-concentration has lost its status as risk factor. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*. 2016; 41; 253-265

The recent re-analysis of the 'Minnesota Coronary Experiment', an RCT originally conducted in 1968-1973 with 9,423 subjects, revealed that replacement of saturated fat by linoleic acid has no influence on total- and cardiovascular- mortality. As expected, total cholesterol decreased, but this drop was associated with higher mortality risk. With this outcome, the LDL-cholesterol concentration became under renewed discussion as a (causal) risk factor for cardiovascular mortality. In this contribution LDL-cholesterol is considered from 'lifestyle-induced low grade inflammation' and the metabolic syndrome. Inflammation changes our metabolism, including the compositions of LDL and HDL. The serum triglyceride concentration increases, HDL-cholesterol decreases and 'small dense' LDL and 'dysfunctional' HDL emerge. This combination constitutes the characteristic dyslipidemia of the metabolic syndrome. The strongly increased LDL-cholesterol of patients with familial hypercholesterolemia does not stand alone, but coincides with low grade inflammation and 'small dense' LDL and HDL. An LDL-cholesterol reduction has proven not to be synonymous with a CRP reduction. An LDL-cholesterol reduction often correlates with a CRP reduction following statin treatment, does not correlate with a CRP change during treatment with PCSK9 inhibitors or the consumption of plant sterols, and correlates with a CRP increase during hormone substitution therapy. The increase of LDL-cholesterol following consumption of unfiltered coffee and fish oil, however, correlates with an anti-inflammatory reaction or a CRP decrease. Inhibitors of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) cause an increase of LDL-cholesterol, but lower cardiovascular risk and CRP. 'Lifestyle induced low grade inflammation' (reflected by CRP) is likely to play a primary role in the etiology of cardiovascular diseases in the general population, whereas the changes in lipoprotein metabolism are secondary. It is time to abandon the 'lipid hypothesis of cardiovascular diseases', and to replace it with 'lifestyle induced low grade inflammation' as the most probable causal factor in the etiology of the metabolic syndrome and thereby typically western diseases.