

Standaardisatie, monitoring en diagnose van hoofdoorzaken van atherosclerose

Organisator: Mevr. Drs. C. M. Boersma-Cobbaert

A survey of total error in HDL-c measurements by chemical precipitation and homogeneous methods in 25 clinical laboratories in the Netherlands

C. COBBAERT

Department of Clinical Chemistry, University Hospital Rotterdam

As a result of the enhanced role of HDL-c in medical practice and the recently published US National Cholesterol Education Program (NCEP) guidelines for analytical performance of HDL-c assays, a pilot survey was conducted in the Netherlands, examining the analytical performance of conventional chemical precipitation methods and new homogeneous HDL-c assays. Laboratory inclusion was random, except for the type of HDL-c method. Accuracy was verified through a split-sample comparison with fresh human specimens. In parallel, the suitability of lyophilised candidate reference materials for HDL-c, containing various concentrations of saccharose and/or lipids, was examined. The point of reference was the CDC Designated Comparison Method, which was carried out in a CDC Network Laboratory. Routine HDL-c analyses were done locally, by measuring six native specimens, in duplicate, during three consecutive days. Overall precision (CV_a) was calculated from measurement repeats. Total error was calculated as: $1.96 \times CV_a (\%) + \text{absolute mean bias } (\%)$. HDL-c methods evaluated were: PEG (N=7); PTA/MgCl₂ (N=9); DS/MgCl₂ (N=6); PEG/DS/MgCl₂ (N=3); homogeneous HDL-c Boehringer (N=3) and lyophilised N-geneousTM HDL-c Genzyme (N=2).

In the chemical precipitation method group (N=25), average (range) percent total error, bias and precision were 11.5% (2.7 - 25.2%), -0.65% (-14.2 - +11.5%) and 2.8% (0.8 - 8.0%) respectively. I.e., 24/25 labs met the *interim* total error goal of $\leq 22\%$. Moreover, 17/25 labs also satisfied the 1998 total error goal of $\leq 13\%$, the bias criterion of $\leq 5\%$ being met in 12/25 labs, and the precision criterion of $\leq 4\%$ being reached in 20/25 labs.

In the homogeneous HDL-c method group (N=5), average (range) percent total error, bias and precision were 5.7% (3.3 - 8.4%), 1.5% (-1.9 - +4.6%) and 1.7% (0.7 - 2.6%) respectively, signifying that 5/5 labs were able to satisfy the 1998 performance goals for total error, bias and precision.

It is concluded that the analytical performance of conventional chemical precipitation methods for HDL-c is sufficient to satisfy the *interim* NCEP total error goal in almost all clinical laboratories. To satisfy the 1998 total error goal, better standardisation of chemical precipitation methods is a prerequisite. The new homogeneous methods for HDL-c seem to be reliable alternatives, that have ample potential to meet the 1998 NCEP goals.

Monitoring van totaal en HDL cholesterolniveaus in de Nederlandse bevolking

W.M.M. VERSCHUREN

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven

Sinds 1974 zijn er in Nederland onderzoeken uitgevoerd waarbij aselechte groepen uit de bevolking onderzocht werden op risicofactoren (o.a. het cholesterolgehalte) voor hart- en vaatziekten.

Van 1974-1980 is het Consultatiebureau Project Hart- en Vaatziekten uitgevoerd waarbij het totaal cholesterolgehalte (TC) is gemeten bij ruim 30.000 mannen en vrouwen in de leeftijd van 37-43 jaar. Over deze periode trad een zeer geringe daling op van het TC. Van 1980-1986 is het RIFOH-project uitgevoerd onder 80.000 mannen. Over deze periode daalde het TC met ongeveer 0,2 mmol/l. In de periode 1987-1992 is het Peilstationsproject Hart- en Vaatziekten uitgevoerd bij mannen en vrouwen van 20-59 jaar. Naast totaal cholesterol werd ook het HDL cholesterolgehalte (HDL-C) gemeten. Bij mannen trad een lichte daling van 0,1 mmol/l in het TC op, echter ook het

HDL-C daalde met ongeveer 0,07 mmol/l, waardoor de ratio TC:HDL-C toenam over deze periode. Bij vrouwen werd geen significante verandering waargenomen.

De meest recente gegevens over cholesterolniveaus in de Nederlandse bevolking zijn afkomstig uit het project Monitoring van Risicofactoren en Gezondheid in Nederland (MORGEN-project) dat in de periode 1993-1997 is/wordt uitgevoerd. Bij mannen en vrouwen is het gemiddeld TC 5,2 mmol/l en de prevalentie van hypercholesterolemie 12% resp. 11% bij mannen resp. vrouwen. Bij mannen stijgt het TC het sterkst tot het veertigste levensjaar, bij vrouwen met name daarna. Het HDL-C is gemiddeld 1,14 mmol/l bij mannen en 1,45 mmol/l bij vrouwen. Een HDL-C van minder dan 0,9 mmol/l komt voor bij 21% van de mannen en 4% van de vrouwen. Over de periode

1993-1995 blijkt een daling van het TC te zijn opgetreden van ongeveer 0,25 mmol/l bij mannen en vrouwen terwijl het HDL-C is gestegen met ongeveer 0,05 mmol/l bij mannen en 0,1 mmol/l bij vrouwen. Vergeleken met voorgaande perioden is dit een substantiële verbetering. Een van de oorzaken die hieraan mogelijk ten grondslag ligt is de verwijdering van trans-onverzadigde vetzuren uit de margarines. Bij het bestuderen van trends in cholesterolniveaus, is bepaling van het cholesterol in een goed gestandaardiseerd laboratorium van groot belang.

De veranderingen liggen vaak in de orde van enkele procenten en daarom kan een geringe drift van het laboratorium de resultaten verstoren. Bij de analyse van de trends werd daarom steeds overlegd met het laboratorium en werd de interne kwaliteitscontrole nog eens onder de loep genomen. Door de jaren heen is echter gebleken dat de schommelingen in bepalingniveau van het lab steeds kleiner zijn geworden.

Rode wijn als aangenaam medicijn

I. STOEL

Lipidenpolikliniek, Drechtsteden Ziekenhuis, Dordrecht

Matig en regelmatig alcoholgebruik verlengt het leven. De kans op een hartinfarct neemt met minstens 30% af bij het gebruik van 3 eenheden alcohol per dag.

Voor dit fenomeen bestaat een aantal theorieën die elk op zich slechts een gedeeltelijke verklaring lijken te vormen:

- remming van de trombocytenuitstroom en verhoging van de hoeveelheid weefselplasminogenactivator (tPA) in het bloed
 - verhoging van het HDL-cholesterol
 - als verklaring voor de z.g. "Franse paradox" wordt aangevoerd dat het hoge gehalte aan flavonoiden in rode wijn de Fransen tegen hart- en vaatziekten beschermt doordat deze substantie de oxidatie van LDL-cholesterol remt, waardoor LDL minder schadelijk voor de vaatwand is ("antiroest-effect").
- Sinds 1993 werd deze theorie getoetst door diverse groepen onderzoekers, waarbij wisselende resultaten werden verkregen. Engelse onderzoekers toonden een antioxidans-effect van rode wijn aan, doch zelf konden wij een dergelijk effect van rode wijn niet aantonen. Wel bleek bij ons onderzoek dat de dagelijkse consumptie van een halve fles rode wijn per dag in ver-

gelijking met een abstinentieperiode het gehalte aan lipoproteïnolipase (lpl) significant doet stijgen. Dit resulteert in een versnelde verwijdering van chylomicronen en VLDL uit het bloed, hetgeen wellicht een betere verklaring vormt voor de "Franse paradox" dan de "antiroest" theorie. Het omgekeerde werd in elk geval inmiddels al wel aangetoond: een verlaagd lpl-gehalte geeft een verhoogd risico op atherosclerose: een recent in de NEJM beschreven prospectieve studie liet zien dat een aangeboren verlaagd lpl-aanleiding gaf tot voortijdige atherosclerose. Ook bij diabetes is het lpl verlaagd, hetgeen mede een verklaring zou kunnen vormen voor de vele atherosclerotische complicaties bij deze stofwisselingsziekte.

Hoe dan ook: als elke volwassene Nederlander 3 glazen rode wijn per dag zou drinken, neemt de sterfte aan hart- en vaatziekten, doodsoorzaak nummer één, met tenminste 30% af. Hiermee zouden vele miljoenen in de gezondheidszorg kunnen worden bespaard.

Het heffen van belasting op dit aangename medicijn is schadelijk voor de gezondheid en dient te worden beschouwd als een grof schandaal.

Genetische aspecten van atherosclerose

J.C. DEFESCHE

Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Atherosclerose is een multifactoriële aandoening waarbij duidelijk onderscheidbare omgevingsfactoren een rol spelen. Maar tevens vormt de erfelijkheid een sterke en onveranderlijke basis. In veel gevallen is de uitkomst van het atherosclerotische proces het resultaat van een interactie tussen de omgeving en de genetische opmaak van elk individu. Terwijl de rol van omgevingsfactoren vaak duidelijk is, is slechts een klein aantal erfelijke risicofactoren bekend. Bloeddrukregulatie, het lipoproteïne- en homocysteïne metabolisme, hemostase en endotheelfunctie spelen een

belangrijke rol. Naar schatting zijn er meer dan 200 genen betrokken bij deze processen. De best gekarakteriseerde genen in dit verband zijn die, welke coderen voor de low-density lipoproteïne (LDL) receptor, het lipoproteïne lipase (LPL), het apolipoproteïne E en (a), het angiotensine-converting enzym, en genen betrokken bij het homocysteïne- en high-density lipoproteïne (HDL) metabolisme. Wat betreft de genetische aspecten dient een onderscheid gemaakt te worden tussen major- en minor genen. Major genen hebben het grootst mogelijke effect op de atheroscle-

rose en oefenen hun invloed, onafhankelijk van omgeving en andere genen, vaak reeds vanaf de geboorte, uit. Voorbeelden zijn het LDL-receptor gen en genen betrokken bij het HDL-metabolisme. Minor genen daarentegen leveren een geringere bijdrage aan de atherosclerose en hun effect is afhankelijk van omgevingsfactoren en andere genen. Voorbeelden zijn het LPL-gen en het apoE-gen. Kennis van mutaties in atherosclerose-genen, de

wijze waarop deze tot expressie komen en hun samenspel met omgeving en andere genen, is van essentieel belang bij de preventie van atherosclerose. Met behulp van moleculair biologische technieken is het mogelijk in het laboratorium het genetische risico vast te stellen. Met de voorhanden zijnde mogelijkheden voor diagnostiek, opsporing, behandeling en preventie, kan nu invulling gegeven worden aan 'disease management' voor atherosclerose.