

Correspondentie deze rubriek betreffende te richten aan:
Mw. Dr. D. M. F. M. van der Heijde, Afd. Reumatologie,
St. Radboudziekenhuis, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Vetstofwisseling en atherosclerose

Een discussie in het licht van hart- en vaatziekten

1 Inleiding

Hart- en vaatziekten vormen de belangrijkste doodsoorzaak in de Westerse samenleving. De kans op hart- en vaatziekten neemt sterk toe bij de aanwezigheid van een of meer risicofactoren. De belangrijkste risicofactoren zijn hypercholesterolemie, hypertensie, roken en diabetes mellitus. Diabetes mellitus is in deze rubriek reeds aan bod geweest en hypertensie zal nog volgen. Deze aflevering is gewijd aan hypercholesterolemie.

Uit velerlei onderzoeken blijkt een verband tussen het serum-cholesterolgehalte en het optreden van atherosclerotische hart- en vaatziekten. Vooral bij mannen in de leeftijdsgroep tussen 30-50 jaar blijkt er een evident verband te bestaan tussen de hoogte van het serumcholesterol en coronaire atherosclerotische hartziekten. Het risico op coronaire hartziekten in de westerse geïndustrialiseerde landen verloopt volgens een continu stijgende functie.¹ Er bestaat geen drempelwaarde voor het serumcholesterol waarboven het risico sterk toeneemt. Mannen met een cholesterol boven de 6,5 mmol/l hebben een viermaal zo hoog risico op coronaire hartziekten dan mannen met een cholesterolgehalte kleiner dan 4,7 mmol/l. Daarnaast is aangetoond dat reductie van het cholesterolgehalte in het bloed leidt tot vermindering van de incidentie van hartinfarcten en plotselinge dood.^{2,3}

Het Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention-onderzoek liet zien dat een afname van het serumcholesterol met 25% een daling van het risico op coronaire hartziekten van 50% bewerkstelligt. Daarnaast is er een aantal angiografisch gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd waarbij onder invloed van dieet of ingrijpende medicamenteuze therapie een geringere toename en zelfs regressie van atherosclerotische plaques in de kransslagaders werd waargenomen.⁴⁻⁶

2 Lipoproteïnen, dragers van cholesterol en triglyceriden

Cholesterol en triglyceriden worden in de bloedbaan vervoerd als lipoproteïnen. Dit zijn in water oplosbare complexen die be-

staan uit lipiden (cholesterol, triglyceriden, fosfolipiden) en één of meer specifieke eiwitten, de zogenaamde apolipoproteïnen. Bij de diverse aandoeningen bestaan er afwijkingen in de gehalten van diverse lipoproteïnen.

Door middel van ultracentrifugatie kunnen de lipoproteïnen worden verdeeld in verschillende categorieën. De deeltjes met de kleinste dichtheid hebben de grootste diameter en bevatten procentueel de minste apolipoproteïnen. Naar oplopende dichtheid kunnen we onderscheiden:

- *Very-low-density-lipoproteïnen (VLDL)* zijn voornamelijk uit triglyceriden (55-65%) opgebouwd. Daarnaast bevatten ze 18-22% cholesterol. Zij transporteren de in de lever gevormde (endogene) triglyceriden.
- *Remnants*, de afbraakproducten van chylomicrons en VLDL, bevatten vrijwel evenveel cholesterol als triglyceriden.
- *Low-density-lipoproteïnen (LDL)* bestaan voor 40-50% uit cholesterol of cho-

lesterolesters. Slechts 8-12% van de partikeltjes bestaan uit triglyceriden. LDL is een metabool produkt van VLDL en zorgt voor het transport van cholesterol van de lever naar de periferie (cellen).

- *High-density-lipoproteïnen (HDL)* bestaan voor ongeveer de helft uit eiwitten en voor de helft uit vetten. Hiervan is 17-23% cholesterol of cholesterolesters, 3-6% triglyceriden en 20-30% fosfolipiden. HDL wordt in de darm en in de lever geproduceerd en is in staat het cholesterol van de cellen weer terug te transporteren naar de lever.

3 Risicofactoren voor atherosclerose

De belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van atherosclerose zijn hyperlipoproteïnemie, roken, hypertensie en diabetes mellitus. Van de lipoproteïnen wordt LDL beschouwd als het meest atherogeen. Een hoge HDL-concentratie is juist omgekeerd evenredig met de kans op coronaire atherosclerotische hartziekten. Verhoogde VLDL-concentraties zijn geen onafhankelijke risicofactor, maar gaan gepaard met een verlaagd HDL-gehalte.

Cerebrale en perifere atherosclerotische aandoeningen lijken epidemiologisch minder duidelijk geassocieerd te zijn met de waarde van het serumcholesterolgehalte. Een uitzondering hierop vormt de familiäre dysbetalipoproteïnemie, een erfelijke aandoening die gepaard gaat met stapeling van remnants; deze patiënten hebben een sterke predispositie voor zowel perifere als coronaire atherosclerose.

Hypertensie is de belangrijkste factor die samenhangt met het ontstaan van ischemisch cerebraal vaatlijden. Atherosclerose in de grote bloedvaten van de benen wordt vooral gestimuleerd door roken en diabetes mellitus (tab. I).

Tabel I. Risicofactoren voor atherosclerose; globale indeling naar lokalisatie.

	Coronaire vaten	Cerebrale vaten	Crurale vaten
Hypercholesterolemie	+++	-	+
Roken, diabetes mellitus	++	-	+++
Hypertensie	+	+++	-

4 Bepaling van het cholesterol- en lipoproteïngehalte

4.1 Indicaties

Bepaling van het cholesterolgehalte moet alleen op indicatie gebeuren bij personen met een verhoogd risico. In het algemeen zijn dit patiënten die bekend zijn met manifeste tekenen van atherosclerotische hart- en vaatziekten, een belaste familie-anamnese (vooral hartinfarcten voor het 60e levensjaar), erfelijke hyperlipidemieën, xanthomen en xanthalasmata of voor het 40e

levensjaar voorkomende arcus lipoides en patiënten met andere risicofactoren, zoals diabetes en hypertensie.

Ongeveer 10 à 20% van de Nederlandse bevolking heeft een hyperlipoproteïnemie. Als eerste screening kan men volstaan met de bepaling van het serumcholesterolgehalte. Hiervoor hoeft men niet nuchter te zijn. Bij een afwijkende waarde moet de meting gezien de grote intra-individuele variatie tweemaal herhaald worden. Als het cholesterolgehalte opnieuw verhoogd is, moeten ook de triglyceriden en het HDL-cholesterol in het serum bepaald worden. Een licht verhoogd serumcholesterolgehalte kan bijvoorbeeld het gevolg zijn van een hoog HDL-cholesterol, hetgeen juist een beschermende werking heeft. Dit wordt vaker bij vrouwen gezien. Voor de bepaling van de triglyceriden dient men wel nuchter te zijn gezien de storende invloed van chylomicrons volgend op een maal. In afbeelding 1 is de Nederlandse consensus voor diagnostiek en behandeling van hypercholesterolemie in een stroomdiagram weergegeven.⁷

4.2 Grenswaarden van het cholesterolgehalte

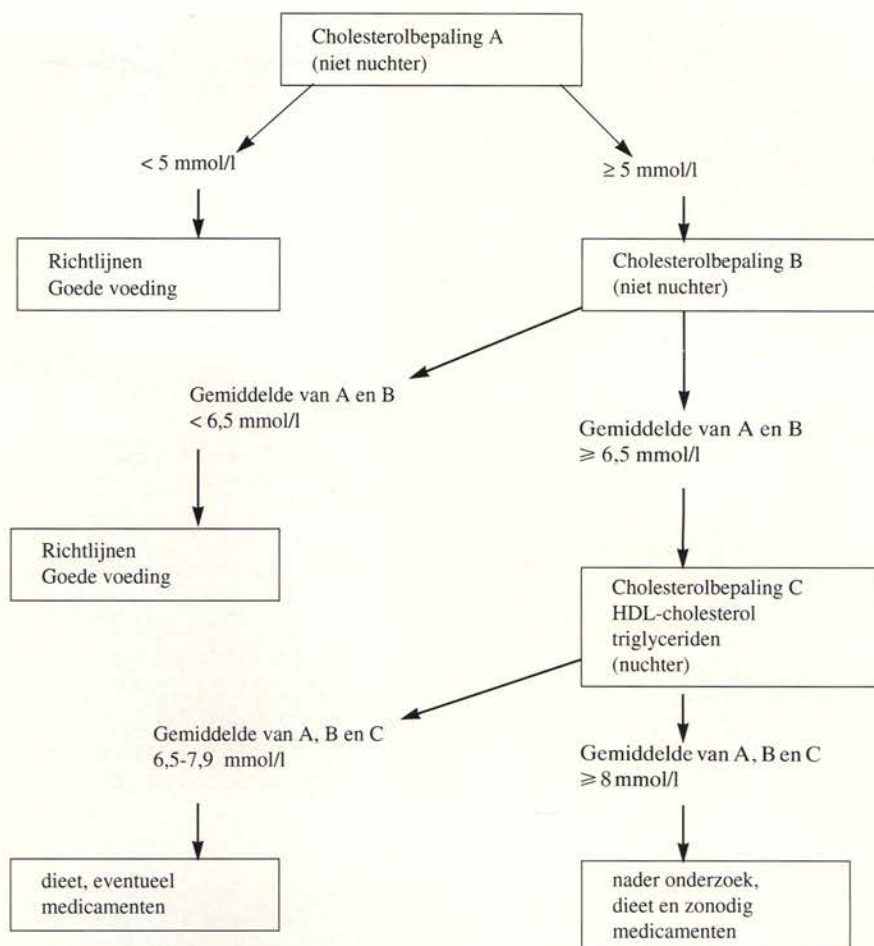
Ondanks het feit dat er geen drempelwaarde bestaat waarboven het risico op atherosclerose sterk toeneemt, is het voor de praktijk toch gemakkelijker te werken met een indeling in grenswaarden. Hierbij maken we dan een onderscheid in een ideale, licht verhoogde, verhoogde en sterk verhoogde waarde.

Een waarde onder de 5 mmol/l wordt als ideaal beschouwd omdat in bevolkingsgroepen met de waarde onder de 5 mmol/l coronaire atherosclerotische hartziekten weinig voorkomen.

Een licht verhoogde waarde van 5-6,4 mmol/l. Deze lichte verhoging komt zeer veel voor en is reden voor voedingsadvies zoals aangegeven in de Richtlijnen Goede Voeding van de Voedingsraad.⁸

Waarden van 6,5-7,9 mmol/l zijn duidelijk verhoogd, ongeacht de leeftijd. Om vast te stellen welke lipoproteïnefractie verhoogd is, dienen nu ook HDL-cholesterol en triglyceriden te worden bepaald. Patiënten in deze categorie krijgen een dieet volgens de ondergrens van de Richtlijnen Goede Voeding. Dit betekent dat maximaal 30 energieprocenten van de voeding uit vet mag bestaan. Hiervan mag maar 1/3 verzadigd zijn; daarnaast 1/3 enkelvoudig onverzadigd en 1/3 meervoudig onverzadigd vet. De totale hoeveelheid cholesterol in de voeding mag maximaal 300 mg cholesterol per dag bedragen. Bij de aanwezigheid van meerdere risicofactoren is medicamenteuze behandeling soms noodzakelijk.

Waarden groter of gelijk aan 8 mmol/l worden beschouwd als sterk verhoogd en



Afb. 1. Stroomdiagram voor diagnose en behandeling van hypercholesterolemie.⁷

vereisen verdere analyse. Vrijwel altijd is medicamenteuze therapie geïndiceerd indien het cholesterolgehalte na zes maanden dieet niet beneden 8,0 mmol/l daalt. Zeker als er daarnaast nog sprake is van een van de volgende risicofactoren: hypertensie, diabetes mellitus, coronaire atherosclerotische hartziekten in de anamnese of bij familieleden voor het 60e levensjaar en een erfelijke (familiaire) hyperlipoproteïnemie.

4.3 Typen hyperlipoproteïnemieën

Aan de hand van het serumcholesterol- en triglyceridengehalte is vast te stellen welke lipoproteïnefractie verhoogd is. Met de zogenaamde formule van Friedewald kan de concentratie van het LDL-cholesterol worden berekend:

$$\text{LDL-chol} = \text{totaal chol} - \text{HDL-chol} - 0,45 \times \text{TG} \quad (\text{in mmol/l})$$

Een verhoging van alleen het cholesterolgehalte is gebaseerd op een verhoogd LDL. Een verhoging van alleen de triglyceriden (TG) berust op een verhoogd VLDL. Zijn zowel het cholesterol als de triglyceriden verhoogd dan is alleen een zeker onder-

scheid mogelijk met behulp van ultracentrifugatie. Dit onderzoek is slechts in enkele gespecialiseerde centra mogelijk.

De van ouds bekende indeling volgens Fredrickson (fenotype I t/m V) raakt steeds verder in onbruik. Dit is namelijk alleen maar een beschrijvende beschrijving van serummonsters en niet van ziekten of pathogenetische mechanismen. Het is bijvoorbeeld geen uitzondering om bij één patiënt bij opeenvolgende waarnemingen verschillende Fredrickson-typen te vinden. Dankzij deze classificatie is wel het duidelijk geworden dat het niet om lipiden gaat maar om de analyse van de lipoproteïnen. Een betere indeling van de hyperlipoproteïnemieën naar etiologie is weergegeven in tabel II.

Secundaire vormen dienen altijd te worden uitgesloten, zoals bijvoorbeeld bij diabetes mellitus, hypothyreoïdie, lever- en nierfunctiestoornissen, overmatig alcoholgebruik en adipositas. Medicamenten kunnen ook een lipidenverhogend effect hebben (bijvoorbeeld orale anticonceptiva en antihypertensiva).

Tabel II. Indeling hyperlipoproteïnemieën.

Naam	Toegenomen lipoproteïne-fractie	Kans op atherosclerose	Kans op pancreatitis	Geschat voorkomen bevolking
Familiaire hypercholesterolemie				
homozygoot	LDL	+++++	-	1:1.000.000
heterozygoot	LDL	+++	-	1:500
Familiaire dysbètalipoproteïnemie	remnants	+++	-	1:5.000
Familiaire gecombineerde hyperlipoproteïnemie	LDL e/o VLDL	++	-	1:300
Polygenetische hypercholesterolemie	LDL	+	-	1:6
Familiaire hypertriglyceridemie	VLDL (+ chylomicrons)	?	+	1:500
Familiaire lipoproteïne-lipase of apoC-II deficiëntie	chylomicrons	-	+++	1:1.000.000

Tabel III. Behandeling van hyperlipoproteïnemie.

serum lipiden	Toegenomen lipoproteïne-fractie	Dieet		Medicamenten	
		1e keus	2e keus	1e keus	2e keus
a) chol	LDL	chol ↓, vet meerv. onv. vetzuren ↑		colestipol colestyramine simvastatine pravastatine	nicotinezuur
b) TG	VLDL	calorie ↓ alcohol ↓		clofibraat gemfibrozil	nicotinezuur
c) chol+TG	VLDL+LDL	calorie ↓ alcohol ↓		clofibraat gemfibrozil simvastatine pravastatine	colestipol colestyramine nicotinezuur
chol+TG	VLDL+ chylomicrons	calorie ↓ alcohol ↓		clofibraat gemfibrozil	nicotinezuur
chol+TG	remnants	calorie ↓ alcohol ↓		clofibraat gemfibrozil	simvastatine pravastatine nicotinezuur
chol+TG	chylomicrons	streng vet ↓		geen!	

5 Behandeling

Zoals uit het voorgaande duidelijk mag zijn is de basisbehandeling bij alle vormen van hyperlipoproteïnemie het dieet (tab. III). De Richtlijnen voor Goede Voeding van de Voedingsraad zijn bij iedere huisarts of diëtiste te verkrijgen. Uiteraard moet het roken gestaakt worden en dient bij adiposi-

tas gezorgd te worden voor adequate gewichtsreductie. Voorafgaande aan medicamenteuze therapie moet het effect van dieet altijd zes maanden afgewacht worden.

De globale richtlijnen voor behandeling van hypercholesterolemie zijn weergegeven bij de indeling in grenswaarden. Bij een lichte vorm van hypercholesterolemie heeft behandeling met een galzuurbinder (coles-

tyramine, colestipol) de voorkeur. Bij gebruik van de volledige dosering is een maximale cholesteroldaling van 25 % te verwachten. Het gebruik van de cholesterol-syntheseremmers (simvastatine, pravastatine) moet beperkt blijven tot die gevallen waarbij er sprake is van een familiäre hypercholesterolemie en/of een serumcholesterolgehalte dat onder invloed van dieet en galzuurbinders onvoldoende daalt. Ze zijn bovendien geïndiceerd als galzuurbinders niet verdragen worden of als er meerdere risicofactoren naast elkaar bestaan. Cholesterol-syntheseremmers geven een maximale cholesterolverlaging van 35 à 40 %. Deze behandeling is duur (\pm f 7,50 per dag). Samen met galzuurbinders mag een verlaging van 50 à 60 % verwacht worden (additief effect). Nicotinezuur is als middel van tweede keus alleen of in combinatie therapie te overwegen. In hoge dosering kan een extra daling van ongeveer 25 % worden bereikt. Vaak treden echter in deze dosering bijwerkingen op.

Meestal is een hypertriglyceridemie secundair aan adipositas, overmatig alcoholgebruik of een slecht gereguleerde diabetes mellitus. Correctie hiervan leidt tot verdwijning of vermindering van de hypertriglyceridemie. Medicamenteuze therapie van de hypertriglyceridemie is slechts nodig bij een hoog risico op pancreatitis (triglyceriden boven de 10 mmol/l) en bij een belaste anamnese voor cardiovasculair lijden, als dieetmaatregelen hebben gefaald. Fibraten (clofibraat, gemfibrozil) en nicotinezuur zijn middelen van eerste keuze.

De behandeling bij een *gelijktijdige verhoging* van cholesterol én triglyceriden hangt af van de onderliggende oorzaak en is weergegeven in tabel III. Bij een triglyceridengehalte van meer dan 5 mmol/l zijn galzuurbinders gecontraïndiceerd omdat het triglyceridengehalte verder kan stijgen, waardoor een pancreatitis-aanval kan worden geluëerd.

De behandeling van bovenstaande aandoeningen is vrijwel altijd levenslang. Indien het echter lukt het cholesterolgehalte te verlagen, neemt het risico op hart- en vaatziekten af.

6 Conclusies

Hyperlipoproteïnemieën zijn één van de belangrijkste factoren bij het ontstaan van atherosclerose. Een indeling naar de aard van de verhoogde lipoproteïne fractie is nodig om de juiste diagnose te kunnen stellen en vervolgens een adequate behandeling te kunnen instellen. Voor de behandeling is tevens van belang of er reeds manifeste tekenen van hart- en vaatziekten bestaan en of hart- en vaatziekten in de familie voorkomen.

Het dieet volgens de richtlijnen van de 'goede voeding' vormt de basis van iedere

therapie. Indien daarmee het cholesterolgehalte boven de 6,5 mmol/l blijft, dient afhankelijk van het voorkomen van één of meer risicofactoren medicamenteuze behandeling gestart te worden.

A.A. Kroon, internist

Uit de afdeling Algemene Interne Geneeskunde van het St. Radboudziekenhuis te Nijmegen.

Adres: A.A. Kroon, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Trefwoorden: **Geneeskunde** – Hart- en vaatziekten

Literatuur

- ¹MARTIN MJ, *et al.* Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361662 men. *Lancet* 1986; ii: 933-6.
- ²Lipid Research Clinics Program. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I and II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *J Am Med Assoc* 1984; 251: 352-74.
- ³FRICK MH, ELO O, HAAPA K *et al.* Helsinki heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, change of risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N E J Med* 1987; 317: 1237-45.
- ⁴BRENSIKE JF, LEVY RI, KELSEY SF *et al.* Effect of therapy with cholestyramine on the progression of coronary atherosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation* 1984; 69: 313-24.
- ⁵ARNTZENIUS AC, KROMHOUT D, BARTH J *et al.* Diet, lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden intervention trial. *N E J Med* 1985; 312: 805-11.
- ⁶BLANKENHORN DH, NESSIM SA, JOHNSON RL, SANMARCO ME, AZEN SP, CASHIN-HEMPHILL L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *J Am Med Assoc* 1987; 257: 3233-40.
- ⁷Cholestreol consensus. *Hartbulletin*, sept 1987 (suppl I): 12-5.
- ⁸VOEDINGSRAAD. Advies Richtlijnen Goede Voeding. 's Gravenhage: Voedingsraad, 1986.

Antwoorden van de PAO-toets over 'Pijn en pijnstillers'

- | | |
|------|-------|
| 1. d | 6. a |
| 2. c | 7. d |
| 3. b | 8. c |
| 4. c | 9. b |
| 5. d | 10. d |

'Reverse smoking'

Een 59-jarige in Aruba geboren vrouw, die reeds meer dan 20 jaar in Nederland verbleef, werd door haar tandarts verwezen in verband met asymptomatische bruin-witte veranderingen van het gehemerteslijmvlies. Patiënte vertelde reeds vanaf haar 20e jaar sigaretten te roken. Bijzonder daarbij was, dat zij het brandende eind in de mond hield, een gewoonte die in het Engels wordt aangeduid als 'reverse smoking'. Reverse smoking blijkt niet alleen in bepaalde gebieden in India en Columbia, maar ook in het Caribische gebied voor te komen.^{1,2}

Het gehemelte – en ook het wangslimvlies van patiënte – was beiderzijds leuko-

plakisch veranderd met daarbij een diffuse, bruine nicotine-aanslag. Patiënte bleek haar boven- en onderprothese zelden te dragen (afb. 1).

Hoewel er klinisch geen duidelijke aanwijzingen waren voor kwaadaardige verandering werd volledigheidshalve een biopsie genomen van het gehemerteslijmvlies. Hierin werd sterke hyperkeratose gezien zonder tekenen van beginnende kwaadaardigheid.

Aangezien de door reverse smoking veroorzaakte hyperkeratose een verhoogde kans op ontarding met zich mee brengt, werd patiënte dringend geadviseerd haar gewoonte op te geven. Het duurde enkele

jaren voordat patiënte hiertoe daadwerkelijk overging. Reeds enkele maanden daarna trad een enorme verbetering van het aspect van het slijmvlies op.

Dr. R.B. Greebe, kaakchirurg

Literatuur

¹MEHTA FS, JALHAWALLA PN, DAFTARY DK et al. Reverse smoking in Andhra Pradesh, India: variability of clinical and histologic appearances of palatal changes. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1977; 6: 75-83.

²QUIGLEY LF, SHKLAR G, COBB CM. Reverse cigarette smoking in Caribbeans: clinical, histologic, and cytologic observations. *J Am Dent Assoc* 1966; 72: 867-73.



Afb. 1. Bij 'reverse smoking' bevindt het brandende eind zich in de mond (links). De gewoonte veroorzaakt uitgebreide leukoplakische veranderingen van vooral het gehemerteslijmvlies (midden). Reeds enkele maanden nadat patiënte haar gewoonte had opgegeven, trad een sterke verbetering van het aspect van het slijmvlies op (rechts).