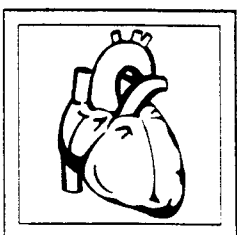


Cholesterol: geen labels maar feiten

Dr. J.A. Gevers Leuven
arts, Gaubius Instituut TNO Leiden

De hoofdrolspelers in de atherogenese, het L.D.L.- en het H.D.L. ('Hoop Doet Leven')-cholesterol, lijken elkaars tegenspelers te zijn. De standaardisering van de cholesterolbepaling is van even groot belang als de juiste interpretatie van de uitslagen.

Steutelwoorden: H.D.L.-cholesterol, L.D.L.-cholesterol, V.L.D.L.-cholesterol.



DE FEITEN

Cholesterol is onoplosbaar in water en het zet zich af in de intima van de arteriën, waar het bijdraagt tot de atherogenese. Als zodanig is cholesterol een voor het milieu onvriendelijk materiaal, 'als plastic in de natuur'.

Daarentegen is cholesterol een onmisbare bouwsteen van membranen, galzuren, vitamine D en steroïdhormonen. Alleen een teveel geeft overlast.

Cholesterol in de atherosclerotische plaque is afkomstig uit het bloedplasma. Het wordt daarin vervoerd door lipoproteïnen. Er zijn vijf klassen van belang (tabel 1).

De hoofdrolspelers van de atherogenese zijn L.D.L. en H.D.L. Chylomicronen en V.L.D.L. worden als niet-atherogeen beschouwd. Intermediate Density Lipoprotein (I.D.L.) is alleen verhoogd bij een erfelijke hyperlipoproteïnemie.

L.D.L.-cholesterol

Low Density Lipoprotein maakt deel uit van atherosclerotische plaques. Een dramatische illustratie van de rol van L.D.L. is het zeldzame ziektebeeld van de homozygote vorm van de familiale hypercholesterolemie, waar bij een hartinfarct op kleuterleeftijd kan optreden bij een plasmacholesterolgehalte van 20 mmol/l (door een hoge L.D.L.-cholesterolconcentratie).

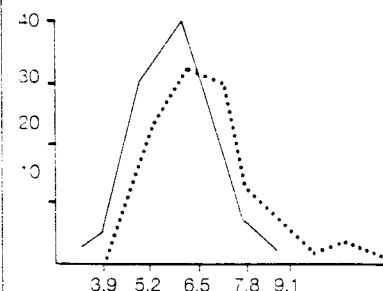
DE FABEL (I)

De vos had juist het stukje kaas, dat hij zo listig aan de raaf had weten te ontfutselen, opgegeten, toen de raaf hem nariet: 'Je zit nu mooi met 5 milligram cholesterol in je maag!' (vrij naar La Fontaine, 1621-1695).

Andersom gaat een uitzonderlijk laag plasma-L.D.L.-gehalte gepaard met een vrijwaring voor hartinfarcten (het zogenaamde 'longevity syndrome'). Dat komt bijvoorbeeld vaak voor op het platteland in Japan. De mensen daar hebben vaak een hoge bloeddruk en roken fors, maar zij sterven niet aan een hartinfarct: eerder, hoewel op hoge leeftijd, aan een C.V.A.²

FIGUUR 1.

Het totale-cholesterolgehalte in het serum bij mensen, die geen (getrokken lijn) of wel (gestippelde lijn) een hartinfarct kregen binnen 16 jaar na de meting. Het gemiddelde cholesterol was resp. 5.7 en 6.3 mmol/l.



Bron: Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease. The Framingham Heart Study. Canadian J of Cardiol. 1988; 4 Suppl. A: 5A-10A.

Het totale serumcholesterolgehalte is een afspiegeling van het L.D.L.-niveau. Dat is echter niet zo bij hypertriglyceridemie, waarbij V.L.D.L. en chylomicronen bij sommige patiënten fors kunnen bijdragen. De bepaling van het triglyceride is nodig om tot een juiste keuze van behandeling te kunnen komen.

H.D.L.-cholesterol

De andere hoofdrolspeler in de atherogenese is High Density Lipoprotein, H.D.L. Dit lipoproteïne neemt cholesterol op uit cellen en maakt het gereed voor transport, zodat het uiteindelijk via de galwegen en de darm uit het lichaam kan worden verwijderd. Merkwaardigerwijs gaat een deel van dit 'reverse transport' via de triglyceriderijke lipoproteïnen, chylomicronen en V.L.D.L. en via het atherogene L.D.L. Dit gebeurt door overdracht van cholesterol uit H.D.L. De betekenis van dit mechanisme is nog duister, maar het verklaart wel, waarom wij bij een hoog triglyceride vaak een verlaagd H.D.L.-cholesterol aantreffen.

H.D.L. is een antiriscifactor, d.w.z. hoe meer H.D.L. hoe beter (H.D.L. = 'Hoop Doet Leven'). Een laag H.D.L. zou dus moeten worden verhoogd. Dit is echter nog geen algemeen aanvaarde gedachte, omdat een

Naam	Vervoer van	Aandeel aan het totale-cholesterolgehalte in plasma
Chylomicron	Exogeen vet	Spoor
V.L.D.L.	Endogeen vet	0.5 mmol/l
I.D.L.	Tussenprodukt	Spoor
L.D.L.	Brengt cholesterol	4.0 mmol/l
H.D.L.	Haalt cholesterol	1.0 mmol/l
Totale-plasmacholesterolgehalte		5.5 mmol/l

hoge concentratie niet altijd een hoge transportsnelheid betekent (onzekerheid over filevorming).

Een laag H.D.L. is trouwens niet onder alle omstandigheden alarmerend: indien er tevens een laag L.D.L. bestaat, is de 'vervuilingsdruk' laag en kan men zelfs geheel zonder H.D.L. een redelijk comfortabel leven lijden, zoals het geval is bij het zeldzame ziektebeeld Tangier-ziekte. Consensus is bereikt om uitsluitend bij verhoogd serumcholesterolgehalte het H.D.L.-cholesterol te bepalen. Dat past ook bij de medisch-ethische opvatting om in principe geen predictieve test te doen zonder een vaststaand therapeutisch beleid voor het geval er zich een afwijkende uitslag voordoet.

Merkwaardigerwijs is noch het totale-cholesterolgehalte in het serum noch het H.D.L.-cholesterol gerelateerd aan atherosclerose in de hersenen.

CHOLESTEROLBEPALING EN -INTERPRETATIE

Standaardisering is een moeilijk punt bij de meting van zowel totaal cholesterol als (H.D.L.-) cholesterol en triglyceride. Hoewel de test-kits in hoge mate betrouwbaar zijn, is de variatie binnen verschillende laboratoria soms verrassend groot (tot 20%). Ook binnen één persoon kan men in de praktijk een verrassende variatie bespeuren, zonder dat hiervoor een kennelijk aanwijsbare reden kan worden gegeven. Dit teleurstellende feit dwingt ons tot herhaalde metingen en geeft gezonde twijfel aan de interpretatie, dat een patiënt 'achteruitgaat' als zijn cholesterol stijgt of 'verbetert' als het daalt. In tabel 2 is dat te zien.

Dus bij enkele patiënten kan men bij de tweede meting tot 20% naast de vorige meetwaarde zitten; bij de helft van die groep zal het gaan om een daling, bij de andere helft een stijging. Maar 'gunstige' veranderingen komen niet noodzakelijk door de interventie. Ze kunnen worden veroorzaakt door fysiologische variaties bij de pa-

Meetwaarde serumcholesterol	Normale schommeling van maand tot maand ligt tussen:	10% van de populatie fluctueert tussen:
5.0 mmol/l	4.4 - 5.6 mmol/l	4.0 - 6.0 mmol/l
6.5 mmol/l	5.7 - 7.3 mmol/l	5.2 - 7.8 mmol/l

tiënt en de spreiding van de laboratoriumuitslagen.

Feit: Indien men naar het verschil tussen twee opvolgende cholesterolmetingen bij een patiënt kijkt, dan lijkt de helft van de patiënten baat te hebben, want hun serumcholesterol is inderdaad lager geworden. Dat was echter toevallig en dat heeft niets te maken met interventie. De epidemioloog noemt dat: 'regression to the mean'. De andere helft lijkt een nadelige invloed te ondergaan. Door dat te verzwijgen, zou de opportunist handig van deze 'regression to the mean' gebruik kunnen maken.

Voor triglyceride en H.D.L.-cholesterol gelden nog grotere procentuele maandfluctuaties.

Door bepaling van deze parameters in een niet-gestandaardiseerd laboratorium kan de patiënt ernstige schade oplopen, maar ook door een overhaaste interpretatie van de uitslag. Consensus is bereikt, dat er ten minste drie cholesteroluitslagen moeten zijn, met een maand tussenpoos, voordat men drastische maatregelen kan nemen. Dat is analoog aan het bloeddrukmeten bij een patiënt, die mogelijk hypertensie heeft.

WAT IS TE HOOOG?

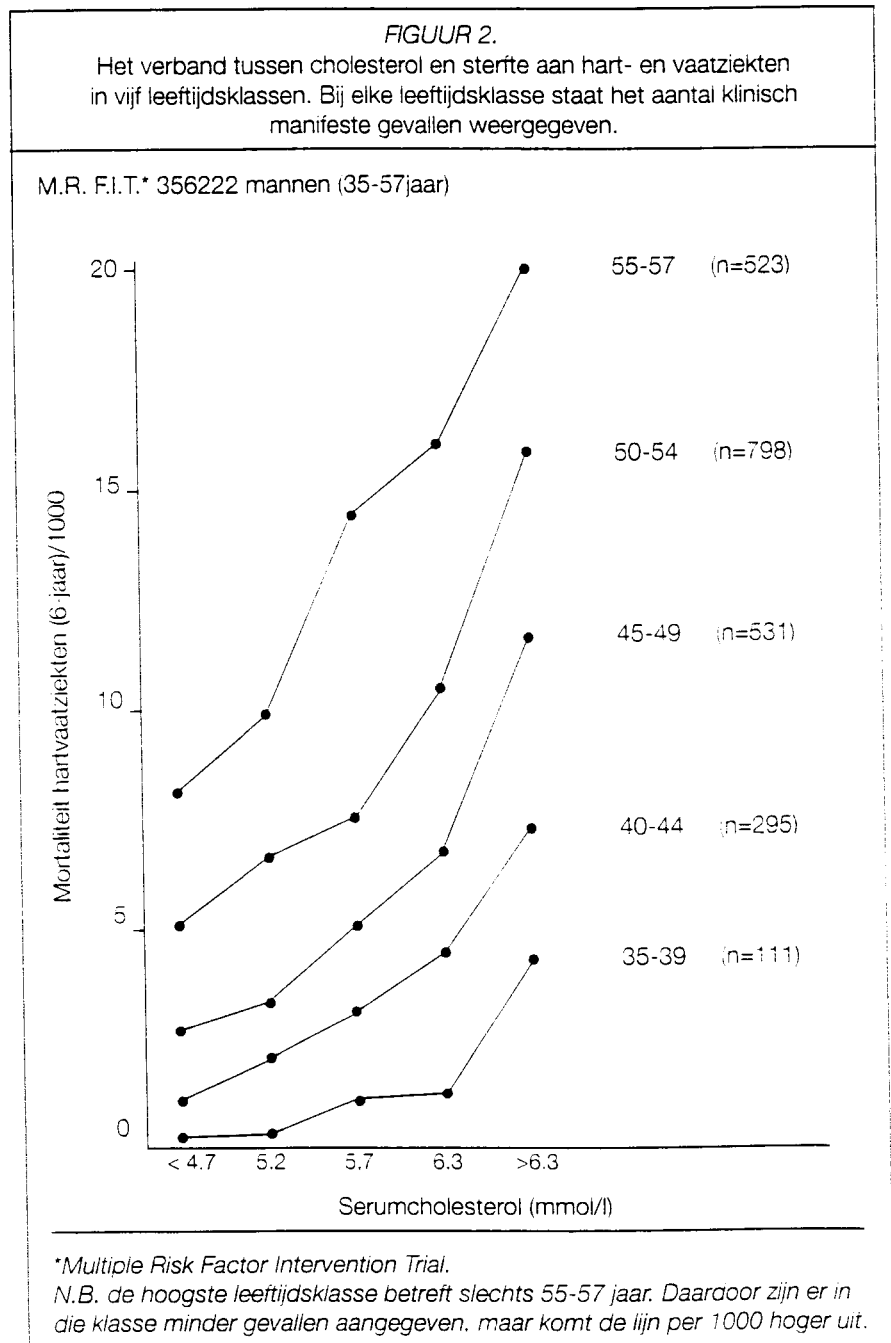
Als standaardisatie ideaal zou zijn, dan is de volgende opgave de vaststelling van wat te hoog is en wat veilig. Figuur 2 geeft het risico voor ischemische hartziekte tegen het serumcholesterol binnen de normale variatie. De keuze van een afkappunt, waarboven een bepaalde behandeling zou zijn geïndiceerd, is een kwestie van afspraak.

ken en deze kunnen idealiter via een consensusprocedure worden gemaakt.

Uit het Leidse Interventieonderzoek (met als doel het nagaan van het effect van een streng cholesterolverlagend dieet op de vermindering van reeds aanwezige coronaire laesies) is een aanduiding voor een grens gekomen.² Een verhouding tus-

sen totaal cholesterol en H.D.L.-cholesterol van 5 of minder ging in het algemeen gepaard met vermindering van de coronaire laesies.

Het verschil tussen man en vrouw in het totale-cholesterolgehalte van het serum is niet voldoende om het verschil in de incidentie van hartinfarcten te verklaren. Misschien spelen



oestrogene hormonen en/of het H.D.L.-cholesterol (bij vrouwen hoger dan bij mannen) hier een rol. Ook als men kijkt naar de epidemiologische gegevens van andere landen, dan zou men een totaal cholesterol van 5 kiezen als afkappunt, waaronder het sein op 'veilig' staat. Maar ook dan is een algehele vrijwaring voor het hartinfarct niet bereikt (figuur 1 en 2)

WANNEER INTERVENTIE?

Intussen stijgt cholesterol met ongeveer 1.5 mmol/l tussen het 20ste en 60ste levensjaar (fig. 3).³ Ook binnen één individu

ziet men de afwijking vaak toenemen, hoewel de 'tracking' niet zo precies is als bijvoorbeeld de lichaamslengte bij kinderen. Met 'tracking' wordt hier bedoeld het in de loop van het leven blijven zitten op dezelfde hoogte in de cholesterolverdeling binnen een populatie, m.a.w. zit je op een bepaald percentiel dan blijf je, bij ontbreken van effectieve interventie, in de buurt van dat percentiel. Dat heeft een praktische consequentie. Zeer bekend is het voorbeeld, dat men bij lange kinderen al ten dele kan zien aankomen, dat zij ook later lang

zullen zijn. Dat kan alleen op tijd worden herkend met een schaalindeling naar leeftijd. Afgesproken werd echter (bij consensus), dat het afkappunt voor cholesterol onafhankelijk van de leeftijd zal zijn, om het beleid niet te ingewikkeld te maken. Zo zal iemand met een licht verhoogd cholesterol op zijn twintigste (gemeten t.o.v. die absolute maat) zijn cholesterol 'zien groeien' tot hij op zijn zestigste boven de norm uitstijgt. Zijn cholesterol wordt dan 'sterk verhoogd' genoemd. Interventie zou dan rijkelijk laat komen.

Hetzelfde probleem doet zich trouwens ook voor bij de screening op hypertensie. De bloeddruk stijgt immers ook met de leeftijd. Als hypertensie wordt gekozen als reden om hypercholesterolemie op te sporen, dan wordt eveneens een aantal jongeren met de gezochte afwijking gemist.

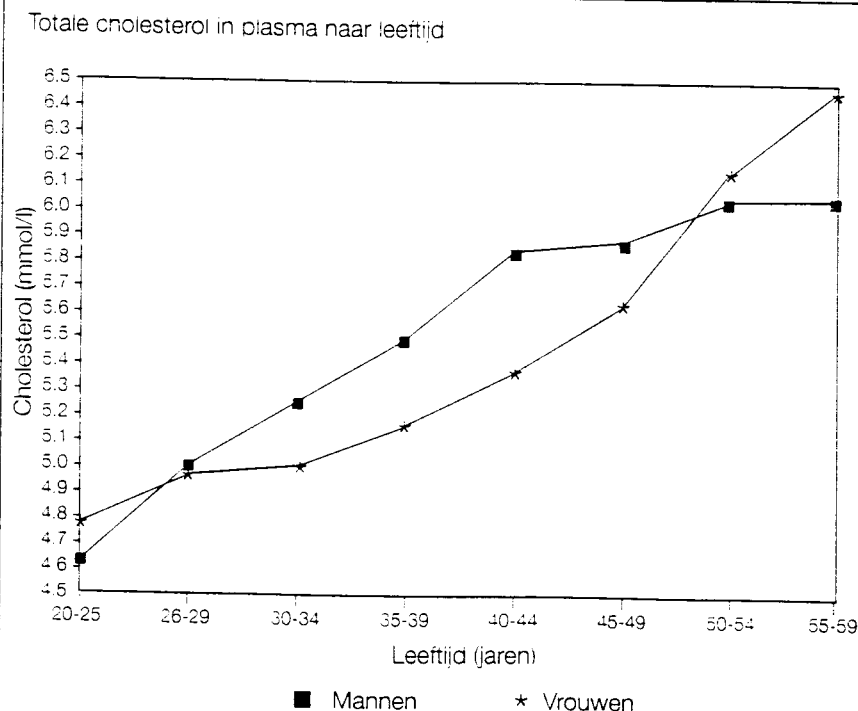
De vraag: 'Wanneer interventie?' kan worden beantwoord door een consensustekst. Wie een traag proces wil remmen, moet vroeg beginnen. Het belang van kinderen is echter niet altijd met een cholesterolbepaling gediend, omdat de etikettering als patiënt storend kan zijn in de psychologische ontwikkeling. Ouderen daarentegen zullen weinig profijt van een cholesterolbepaling hebben.

DE ERFELIJKE HYPERLIPO-PROTEÏNEMIEËN

Opsporing van erfelijke vormen kan in de huisartspraktijk gebeuren door een nauwkeurige familie-anamnese en een lichamelijk onderzoek, waar men let op de eventuele aanwezigheid

FIGUUR 3.

Het serumcholesterolgehalte neemt in de westerse samenleving toe tussen het 20ste en 60ste levensjaar. Dat betekent, dat op grond van een gefixeerde afkappijn, van bijvoorbeeld 6.5 mmol/l, minder mensen op jonge leeftijd als hypercholesterolemisch zullen worden beschouwd dan op oudere leeftijd. De manier van opsporen is in strijd met de gedachte, dat preventie liefst vroeg moet beginnen bij mensen met hypercholesterolemie.



Bron: Kromhout D, Kampen-Donker M van, Obermann-Boer de GL, Verschuren WMM. *Peilstation Hart- en vaatziekten 1987. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Rapportnummer 528901001, 1989.*

DE FABEL (II)

*Zat de vos nu echt met die cholesterol in zijn maag? Welnee. Dat zou een 'witte raaf' zijn. Aan patiënten, die kaas louter als smaakverbeterend produkt gebruiken, mag dit niet worden ontzegd. Als zij het als voedingsmiddel, 'uit het vuistje', gebruiken echter wel. Daarin verschilt de mens van de vos. Het beperken van verzadigd vet moet strenger worden doorgevoerd dan een beperking van de cholesterolopneming. Het woord 'verzadigd' wordt echter door de patiënt niet begrepen en het woord 'plantaardig' is ook al niet doelmatig, omdat stollende plantaardige oliën sterk verzadigd kunnen zijn en daarom bij hypercholesterolemie niet mogen worden aanbevolen. In de spreekkamer vol-
doet de eenvoudige regel: 'Wat stolt in de koelkast, stolt in u, niet omdat u zo kil bent, maar omdat het z.o gemakkelijk is te onthouden'. Een zeedier als de haring is 'dus' geheel vrij voor consumptie. Stelt u zich eens voor, dat zijn vet zou stollen in de poolzee. Hoe zou hij dan nog kunnen zwemmen??' Wie de feiten kent.....*

van xanthomen. Het verrast de patiënt soms, als bij medisch onderzoek 'dat knobbelkje' in de strekpees van de middelvinger (of in de achillespezen) wordt herkend als iets belangrijks, namelijk kenmerkend voor familiale hypercholesterolemie, of 'dat eczeem' aan de ellebogen en in de handpalmen als kenmerkende xanthomen bij familiale dysbetalipoproteïnemie. Een andere techniek om de erfelijke afwijkingen op te sporen, is uiteraard het onderzoek van de familieleden. Of wij daar nu al toe zijn verplicht, is een onderwerp van discussie. In de gespecialiseerde centra is momenteel een aantal moderne DNA-technieken ter beschikking om meer over deze groep van aandoeningen te weten te komen.

De huisarts moet de patiënt blijven volgen en, bijvoorbeeld aan de hand van figuur 1, een goede uitleg geven om te helpen voorkomen, dat de medicalisering van het dagelijkse leven niet in een moderne volksziekte ontaardt.¹

Bij vermoeden echter van fami-

liale dysbetalipoproteïnemie is verwijzing naar een gespecialiseerd centrum aan te bevelen, mede omdat wetenschappelijk onderzoek juist bij deze patiënten de laatste tijd zeer floreert. ■

LITERATUUR

- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease - the Framingham Heart Study. *Canadian J of Cardiol.* 1988; 4 (Suppl. A): 5A-10A.
- Prevention of Coronary heart disease. World Health Organization Technical Report Series. 1982; voll. 678.

Rectificatie

The Practitioner nr. 15, november 1990. In het themanummer van *The Practitioner* over De Bejaarde van november 1990 is in het artikel 'Herpes zoster' van mevrouw N. Verburgh-van der Zwan een gedeelte van een zin weggevalen, wat aanleiding zou kunnen geven tot misverstanden. Het betreft de bovenste zin van de tweede kolom op pagina 1111. Hier staat in de oorspronkelijke tekst '.... is het meest frequent na een doorgemaakte herpes zoster opthalmicus en het minst frequent na een herpes zoster in het lumbale gebied', waarbij in de definitieve tekst

- ³ Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD, Reiber JHC, Bruschke AVG, Buis B, Gent CM van, Kempen Voogd R, Strikwerda S, Velde EA van de. Diet, lipoproteins and the regression of atherosclerosis. The Leiden Intervention Study. *New Engl J Med.* 1988; 312: 805-11.
- ⁴ Kromhout D, Kampen-Donker M van, Obermann-de Boer GL, Verschuren WMM. Peilstation Hart- en vaatziekten 1987. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Rapportnummer 528901001, 1989.

PRAKTISCHE PUNTEN

- Chylomicronen en V.L.D.L. worden niet als atherogeen beschouwd.
- Een laag H.D.L.- en een hoog L.D.L.-cholesterolgehalte hebben een positieve relatie met atherosclerose.
- Bij de cholesterolbepaling kan de variatie binnen verschillende laboratoria tot 20% bedragen.
- Vóór men therapeutische maatregelen neemt, moeten ten minste drie cholesteroluitslagen met steeds een maand tussenpoos bekend zijn.
- Een vermindering van coronaire laesies treedt op bij een verhouding tussen totale cholesterol en H.D.L.-cholesterol van 5 of minder.
- Advies aan de patiënt tijdens het spreekuur: 'Wat stolt in de koelkast, stolt in u'.

het cursief gedrukte gedeelte is weggevalen.

The Practitioner nr. 16, december 1990. De heer F.A. Albersnagel, die in *The Practitioner* van 14 december 1990 een artikel heeft geschreven over Psychotherapeutische benadering bij de behandeling van depressies is genoemd als medewerker van prof.dr. H. van den Hoofdakker. Hij was echter werkzaam als klinisch psycholoog/psychotherapeut in de functie van universitair hoofddocent. Inmiddels is hij gaan werken op de afdeling Medische Psychologie van het Academisch Ziekenhuis te Groningen.