

Lipidenstoornissen en atherogenese

Dr. I. Nagels

Medical News, januari 1998, jaargang 2, nummer 23 - pg 32-34

De invloed van lipidenstoornissen op het atheroog proces blijft een boeiend onderwerp waarover de laatste jaren heel wat gepubliceerd is. We hadden hierover een vraagesprek met Prof. Dr. Guy De Backer (Dienst Hartrevalidatie, U.Z. Gent).

Hypertriglyceridemie is een niet specifieke merker van stoornissen in het metabolisme van de lipoproteïnen. Precies deze metabole stoornissen en niet de verhoogde triglyceridenspiegels op zich zijn verantwoordelijk voor de versnelde atherogenese. Welke zijn de hoofdmechanismen van deze stoornissen ?

Prof. De Backer: "Deze mechanismen zijn op dit ogenblik nog niet volledig opgehelderd. Alles wijst er wel op dat de insulineresistentie een centraal probleem vormt in deze materie. Bij het ontstaan van insulineresistentie spelen zowel genetische factoren een rol, waardoor een bepaalde voorbeschiktheid bestaat als omgevingsfactoren waarbij in de eerste plaats obesitas dient vermeld. Tussen genetische en omgevingsfactoren bestaat natuurlijk een interactie. In de westerse wereld wordt het probleem van obesitas steeds frequenter en we kunnen nu zelfs spreken van een echte epidemie van obesitas. Het ontstaan van insulineresistentie zou gesitueerd zijn in een cascade van een metabool syndroom waarin de hypertriglyceridemie één van de factoren is. Deze hypothese kunnen we op dit ogenblik naar voren schuiven als aanvaardbaar op basis van de gegevens van fysiopathologisch en epidemiologisch onderzoek waarover we nu beschikken. We mogen wel niet vergeten dat het proces van atherosclerose toch voornamelijk een probleem is van het totale en LDL-cholesterol.

Binnen de cluster van het metabool syndroom is de hypertriglyceridemie een factor die belangrijker blijkt te zijn bij diabetici en bij vrouwen.

Het feit dat obesitas frequenter voorkomt in de vrouwelijke populatie speelt hierbij mogelijk een rol: op middelbare leeftijd lijden ongeveer 30 tot 40 % van de Belgische vrouwen aan overgewicht en op oudere leeftijd loopt dit cijfer zelfs op tot 60 %."

De grootte van de LDL-lipoproteïnen is heel nauw verbonden met het coronaire risico. Hoe kleiner het partikel en hoe hoger zijn densiteit, hoe hoger het risico. Hoe kunnen we dit rechtstreekse verband verklaren ?

Prof. De Backer: "Er blijkt een nauwe correlatie te bestaan tussen de densiteit van het lipoproteïne en de oxidatiegraad : hoe hoger de densiteit van het partikel, hoe groter het risico op oxidatie. Het lijkt dan ook waarschijnlijk dat de LDL-lipoproteïnen toxisch zijn via het mechanisme van oxidatie.

Epidemiologisch is dit zeer moeilijk te evalueren omdat zowel de grootte als de oxidatiegraad amslachtige bepalingen vergen wat op grote schaal moeilijk is."

De associatie van kleine, dichte LDL-lipoproteïnen, verhoogde triglyceridenspiegel, lage LDL-spiegel en matig hoog totaal cholesterol wordt beschreven als een fenotype met atherogene lipoproteïnen (ALP), verantwoordelijk voor verhoogd coronaire risico. Dit fenotype zou in de algemene bevolking schijnbaar frequent voorkomen, maar momenteel wordt daar onvoldoende aandacht aan besteed vergeleken met "uitgesproken" hypercholesterolemie. Type 2-diabetespatiënten (niet-insuline-afhankelijke diabetes, insulineresistentie bij zwaarlijvige patiënten, insulineresistente diabetes) vertonen schijnbaar frequent dit profiel, dat soms syndroom X genoemd wordt. Welk verband bestaat ertussen hypertriglyceridemie en hyperinsulinemie?

Prof. De Backer : "Uit epidemiologische onderzoeken blijkt dergelijk verband inderdaad te bestaan. We moeten wel opmerken dat de cijfers die men bekomt afhankelijk zijn van de grenswaarden die men hanteert voor de triglyceridemie. In de Belgian Physical Fitness Study, vertoonde slechts 2,16 % van de bevolking in het bloed triglyceriden-gehalte boven de 200mg % en HDT-cholesterol beneden de 38mg %

en een totaal cholesterol boven de 240 mg %. In de PROCAM-study, vertoonde 4 % deze cluster van verhoogde triglyceriden, laag HDT-cholesterol en matige cholesterol verhoging."

Door hun geringe afmetingen (minder aanzienlijke captatie door de cel-receptoren) hebben de kleine en dichte LDL een langere halfwaardetijd. Zij zijn dus meer dan andere onderworpen aan oxidatieverschijnselen. Wij weten dat deze op hun beurt verantwoordelijk zijn voor versnelde atherogenese. Over welke middelen beschikken wij om deze oxidatieverschijnselen te voorkomen ?

Prof. De Backer: "Anti-oxidantia blijken fysiopathologisch in het laboratorium wel een werking te hebben. Op dit ogenblik bestaat er echter nog geen bewijs dat ze in de praktijk ook een invloed hebben op het atheroogeen proces. Recente resultaten van grote gecontroleerde trials waren eerder ontgoochelend, met name beta-caroteen bleek geen gunstige invloed uit te oefenen op de morbiditeit en mortaliteit. In de CHAOS-studie bleek er wel een gunstige invloed van anti-oxidantia op de morbiditeit maar niet op de mortaliteit. Misschien mogen we beter nieuws verwachten van de studies die op dit ogenblik aan de gang zijn betreffende vitamine E. Het sterk antioxiderend werkende probucol bleek wel nuttig te zijn om restenose te voorkomen bij toediening voor het uitvoeren van een dilatatie."

Er bestaan vandaag afdoende bewijzen van een verband tussen gestoorde fibrinolyse en hypertriglyceridemie. Patiënten met hypertriglyceridemie hebben een verhoogde activiteit van de PAI, een plasminogeenactivatorremmer. Dit leidt tot vertraagde fibrinolyse. De band schijnt omkeerbaar bij vermindering van de triglyceridenspiegel door dieet of medicatie ?

Prof. De Backer: "Fysiopathologisch lijkt dit correct. We beschikken jammer genoeg niet over resultaten van klinische trials waarin aangetoond wordt dat er ook in vivo een invloed bestaat op de morbiditeit en/of mortaliteit. In praktisch elke studie die uitgevoerd werd blijkt het fibrinogeen gehalte de belangrijkste risicofactor op thrombose. Het belang van andere stollingsfactoren is minder duidelijk."

De gevolgen van dieet of van hypolipemiërende farmaca voor de lipoproteïnen liggen duidelijk vast. Welke effecten kunnen zij echter hebben op de verdeling in de LDL-subklassen en in het bijzonder op de groep van de kleine en dichte LDL ?

Prof. De Backer : "Uit enkele studies blijkt bij gebruik van bepaalde fibraten een vermindering op te treden van de dense en kleine LDL. Waarschijnlijk is dit ook gunstig op klinisch gebied maar dat dient nog bevestigd te worden door klinische studies. "

Het gehalte aan apoproteïne B, dat gecorreleerd is met het absolute LDL-gehalte, zou volgens bepaalde onderzoekers een uitstekende, zo niet betere aanwijzer zijn voor de verhouding aan kleine en dichte LDL. Zouden we bijgevolg de bepaling van apoproteïne B niet in elk lipidogram moeten opnemen ?

Prof. De Backer : "Apoproteïne B is inderdaad een van de meest predictieve factoren voor het atheroogeen proces. De standaardisatie en kwaliteitscontrole in het laboratorium zou echter nog een probleem kunnen stellen voor algemeen gebruik. Natuurlijk blijft ook het financiële element een hinderpaal in verband met terugbetaling door het RIZIV. Onze kennis is op dit ogenblik ook nog meer beperkt aangaande apoproteïne B in vergelijking met LDL. Verder onderzoek is dan ook zeker noodzakelijk. In ieder geval is op dit moment een bepaling van het apoproteïne B aangewezen als tweede stap bij een gestoord LDL."

De resultaten van verschillende studies

De resultaten van verschillende studies wijzen erop dat de triglyceriden een rol spelen bij het proces van atherosclerose en dat een verhoogde triglyceridenspiegel kan wijzen op een verhoogd cardio-vasculair risico. Hyperlipen kan als fibraat een hypertriglyceridemie corrigeren en het gehalte aan kleine, dense LDL-lipoproteïnen doen dalen. Het zijn nu precies deze kleine dense LDL die waarschijnlijk het meest atheroogeen zijn en minder weerstand bieden tegen oxidatie.

Omwille van hun kleinere afmetingen kunnen deze dense LDL waarschijnlijk gemakkelijker vanuit het plasma doorheen het endotheel naar de intima gaan en zich in de matrix onder de intima vasthechten. Ze hebben bovendien op hun oppervlakte het apo B waardoor ze minder gemakkelijk herkenbaar zijn door de LDL-receptor; daardoor blijven ze langer in het plasma aanwezig en zijn dan ook meer blootgesteld aan de

inwerking van pro-oxidantia. In dit verband is het belangrijk om weten dat er bij 25 tot 30% van de bevolking (10% vrouwen en 35% mannen) een atherogeen lipoproteïne fenotype bestaat, met name het fenotype B met de aanwezigheid van kleine, dense LDL lipoproteïnen (diameter < 25 nm en densiteit > 1,044 g/ml; LDL3 en LDL4). Dit profiel is geassocieerd met een hypertiglyceridemie (>140 mg/dl), een verhoogde apo B-serumspiegel en een verlaagde HDL-cholesterol-serumspiegel. Hierbij speelt waarschijnlijk een verhoogde activiteit van het lipase in de lever een rol dat inwerkt op de LDL. De kleine, dense LDL-partikels zijn, via het CETP-mechanisme (Cholesterol Ester Transfert Protein), verrijkt aan triglyceriden afkomstig van de overproductie van VLDL.

Personen met dit fenotype B hebben een risico op atherosclerose dat 3 tot 7 keer groter is. Dit blijkt uit verschillende gevallenstudies alsook uit prospectieve en angiografische studies. De resultaten van de Quebec Cardiovascular Study tonen bovendien een synergie aan tussen deze anomalie en het gehalte van apo B en de verhouding totale cholesterol op HDL-cholesterol. Zo blijkt het risico op ischemie 6,2 keer groter als er dense LDL voorkomen samen met een gehalte apo B van meer dan 120 mg/dl; indien er naast de dense LDL ook een verhouding bestaat totale cholesterol op HDL-cholesterol van meer dan 6 , dan is dit risico 4,9 keer groter.

Hieruit blijkt het belang om het gehalte van de kleine, dense LDL-lipoproteïnen te doen dalen door correctie van de hypertriglyceridemie zoals mogelijk is met het fibraat Hyperlipen®.