

CHOLESTEROL

Een vet probleem

Hart- en vaatziekten vormen in de westerse wereld doodsoorzaak nummer 1: ruim 30 procent van alle mensen overlijdt inmiddels aan een cardiovasculaire aandoening. Belangrijke oorzaak is een te hoge cholesterolspiegel van het bloed. Of preciezer: een teveel van het 'slechte' LDL-cholesterol, de tegenhanger van het 'goede' HDL-cholesterol.

Hoge cholesterolwaarden zijn onlosmakelijk verbonden met atherosclerose, het dichtslibben van aderen. Dit proces is gecompliceerder dan gedacht. Aderverkalking lijkt te beginnen als een uit de hand gelopen ontsteking van de vaatwand; het eiwit *C-reactive protein* kan als marker worden gebruikt voor deze ontsteking.

Met alleen een gezondere leefstijl krijgen de meeste mensen hun cholesterol onvoldoende omlaag. Pillen kunnen dan

uitkomst brengen: circa een miljoen Nederlanders slikt al statines die de hoeveelheid slecht cholesterol verminderen. Het zijn de meest effectieve medicijnen om het risico op hart- en vaatziekten te verkleinen, maar statines hebben hun grenzen bereikt. Naar het ultieme medicijn wordt daarom nog steeds gezocht.

In deze Chemische Feitelijkheid

- De Context: Wat is goed en slecht cholesterol? En hoe kunnen we de kans op hart- en vaatziekten verlagen?
- De Basis: Atherosclerose is een kwestie van te veel cholesterol en een ontsteking. Hoe verloopt het onderliggende mechanisme?
- De Diepte: Cholesterolverlagende statines werken goed, maar niet goed genoeg. Welke alternatieven zijn er?

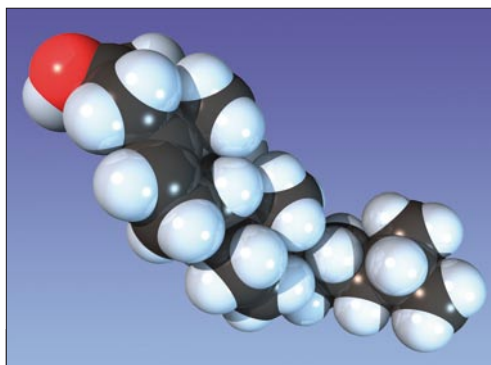
Cholesterol heeft geen beste reputatie, terwijl het voor ons lichaam een onmisbaar molecuul is. Problemen ontstaan bij een **overmaat** aan 'slecht' cholesterol in het bloed. De preventie daarvan heeft hoge prioriteit.

Goed versus kwaad

De meeste mensen associëren cholesterol met hart- en vaatziekten en sterfte. Begrijpelijk, maar zij realiseren zich misschien niet dat de verbinding ook cruciaal is om te leven. Het voortbestaan van elke cel hangt af van dit vetachtige molecuul, dat ervoor zorgt dat onze celmembranen flexibel blijven. Daarnaast vormt cholesterol een noodzakelijke schakel in allerlei levensbelangrijke processen binnen ons lichaam. Zo is het niet alleen betrokken bij de aanmaak van hormonen (waaronder testosteron en oestrogeen), maar bijvoorbeeld ook bij de productie van vitamine D en bij de aanmaak van de galzuren die ons helpen voedsel te verteren.

Aan dat laatste dankt de verbinding zelfs indirect zijn naam. In 1784 werd vast cholesterol namelijk voor het eerst geïdentificeerd in galstenen, waarna een samentrekking van het Griekse *chole* (gal) en *steros* (vast) voor de hand lag. De substantie behoort tot de sterolen, stoffen die een combinatie vormen van een steroïde – een vetachtige verbinding – en een alcohol.

Het gros van het cholesterol dat we nodig hebben maakt ons lichaam aan in de lever, die circa één gram per dag produceert. Daarnaast wordt een gedeelte opgenomen uit onze voeding. Normaal gesproken is die productie goed in balans



Ruimtelijk 3D-computermodel van een cholesterolmolecuul.

en wordt cholesterol vanuit de lever via de bloedbaan naar alle uithoeken van het lichaam gestuurd. Wat overblijft wordt weer door de lever opgenomen en vervolgens onschadelijk gemaakt.

KILLER

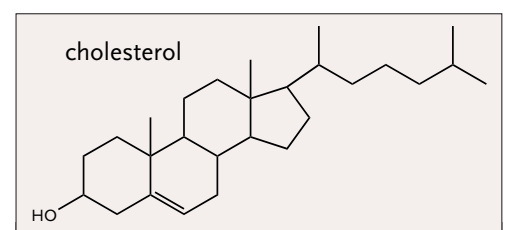
Maar dit proces kan ook misgaan. Bijvoorbeeld bij mensen die lijden aan *familiaire hypercholesterolemie*, een erfelijke aandoening waarbij cholesterol zich opstapelt in de bloedbaan doordat het niet goed kan worden afgegeven in organen. Dergelijke vetstofwisselingsziekten komen naar schatting bij 10 procent van de bevolking voor. De meeste mensen met een te hoog cholesterol hebben het probleem echter vooral aan zichzelf te wijten.

Belangrijkste boosdoener: een ongezonde leefstijl met te veel en te vet eten, gecombineerd met te weinig beweging.

De westerse mens komt om in zijn eigen vet, zeggen epidemiologen niet voor niets. Hart- en vaatziekten hangen als een zwaard van Damocles boven ons hoofd en zijn met stip de belangrijkste *killer* in welvarende landen. Ruim een derde van alle westerse mensen overlijdt eraan; alleen al in Nederland gaat het jaarlijks om meer dan 43.000 mensen. Zelfs in ontwikkelingslanden rukken deze welvaartsziekten inmiddels op in de statistieken, doordat onze leefstijl ook daar wordt overgenomen.

DICHTSLIBBEN

Een ongezond leefpatroon leidt tot een verhoogde hoeveelheid cholesterol in het bloed. Al moet dat worden genuanceerd, want er bestaat 'goed' en 'slecht'



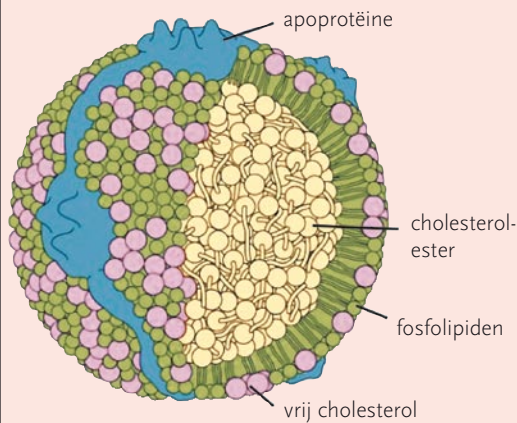
De structuur van cholesterol in HDL- en LDL-cholesterol is identiek, de manier waarop het molecuul verpakt zit verschilt.

cholesterol	wenselijk	grens	niet wenselijk
totaal	< 200 mg/dL	200-239 mg/dL	≥ 240 mg/dL
LDL	< 130 mg/dL	130-159 mg/dL	≥ 160 mg/dL
HDL	> 60 mg/dL	n.v.t.	< 40 mg/dL

Om het risico op hart- en vaatziekten te voorspellen wordt niet alleen de totale hoeveelheid cholesterol in het bloed gemeten, maar ook de verhouding met de hoeveelheid 'goed' HDL-cholesterol. Omdat cholesterolspiegels van nature sterk kunnen schommelen, worden vaak twee of drie verschillende bloedtests gedaan. Hoeveel hoger het risico precies ligt bij verhoogde cholesterolwaarden hangt ook af van andere factoren (leeftijd, roken, etcetera).

cholesterol, beter bekend als HDL- en LDL-cholesterol. Deze afkortingen staan voor *high-* en *low-density lipoproteins*, de eiwit-achtige bolletjes waarmee cholesterol en andere bloedvetten (waaronder triglyceriden) door de bloedbaan worden vervoerd. Het slechte LDL-cholesterol verhoogt de kans op hart- en vaatziekten doordat het bijdraagt aan atherosclerose: het vervetten en uiteindelijk dichtslibben

TRANSPORTMOLECULEN



Cholesterol wordt in ons lichaam vervoerd via de bloedbaan. Dat gaat niet zomaar, want de vetachtige substantie is hydrofoob: het molecuul lost slecht op in water en dus ook in bloed. Voor dit probleem heeft de natuur een oplossing gevonden. Cholesterol esters en triglyceriden worden omgeven met transporteiwitten (apoproteïnes) die werken als een soort emulgator: ze verpakken de vetten tot bolletjes, zogeheten lipoproteïnes. Afhankelijk van hun rol en samenstelling staan deze lipoproteïnes bekend als het 'slechte' LDL (*low density lipoprotein*) dat cholesterol naar organen vervoert en het 'goede' HDL (*high density lipoprotein*) dat cholesterol juist terugbrengt naar de lever.

van de bloedvaten. Het goede HDL-cholesterol verlaagt daarentegen het risico op hart- en vaatziekten doordat het helpt bij het opruimen van slecht cholesterol. Het vervoert LDL terug naar de lever, waarna het wordt afgebroken tot gal en via de ontlasting het lichaam verlaat.

Een deel van deze cholesterolhuishouding werd in de jaren zeventig opgehelderd door de Amerikaanse onderzoekers Michael Brown en Joseph Goldstein. In 1985 wonnen zij de Nobelprijs voor hun baanbrekende werk en voorspelden zij dat hart- en vaatziekten rond het jaar 2000 geen belangrijke oorzaak meer zouden zijn van sterfte. Er zouden dan immers middelen zijn die de cholesterolspiegels konden verlagen. Die medicijnen kwamen er inderdaad: de statines. Maar hoe succesvol die ook zijn, inmiddels weten we dat zelfs met statines tweederde van de hartinfarcten niet kan worden voorkomen.

MAATREGELEN

Tevens is duidelijk geworden dat de cholesterol- en atheroscleroseproblemen niet op zichzelf staan. Ze maken deel uit van een *triangle of risks*. Binnen deze gevaarlijke driehoek raakt de vaat-huishouding verstoord door een combinatie van ontstekingsreacties, een te hoge



Bewezen is het nog niet, maar het risico op hart- en vaatziekten zou in theorie sterk kunnen dalen wanneer alle 55-plussers preventief een 'polypil' zouden slikken.

bloeddruk en een ontworichte lipidenverdeling. Als aanjager van het gevaar geldt het 'metabool syndroom', een cluster van welvaartsziekten waartoe ook type 2 diabetes en obesitas worden gerekend.

Dit probleem schreeuwt om een oplossing. Maar die heeft niemand nog gevonden, helaas. Preventie is daarom vooralsnog het sleutelwoord, want zoals bekend is voorkomen altijd beter dan genezen. Gezien de omvang van de problemen is preventie echter niet alleen een medische zaak, maar ook een financieel en politiek-maatschappelijk issue. Vandaar dat er geroepen wordt om een 'deltaplan' tegen hoog cholesterol.

Wat zouden de pijlers onder zo'n plan zijn? Het begint met goede leefstijladviezen, ook al is bekend dat mensen zich op dit vlak lastig laten bijsturen. Bijna iedereen kent de risico's, maar slechts weinigen handelen ernaar. Desondanks blijft het belangrijk dat organisaties als de Hartstichting en het Voedingscentrum de boodschap erin blijven hameren: gezonder eten met minder verzadigde vetzuren (die cholesterolverhogend werken), méér bewegen, stoppen met roken en overgewicht kwijtraken.

Preventie met pillen is een andere optie. Omdat statines tekortschieten, wordt gedacht aan combinatiebehandelingen. Een nieuwe benadering is de 'polypil', een idee van de Londense onderzoekers Nicholas Wald en Malcolm Law. In 2003 maakten zij naam met een publicatie in het *British Medical Journal*, waarin ze claimden dat het risico op cardiovasculaire ziekten met 80 procent zou kunnen dalen door 55-plussers een combinatiepil te laten slikken met onder andere bloeddruk- en cholesterolverlagingsmiddelen, aspirine en foliumzuur. Deze aanpak is niet

METABOLE MYTHE?

Hoog cholesterol wordt vaak in één adem genoemd met het 'metabool syndroom', waar ook diabetes mellitus type 2, verhoogde bloeddruk en overgewicht onder geschaard worden. Dat die aandoeningen stuk voor stuk bedreigend zijn voor de westerse mens staat buiten kijf. Veel minder eenduidig zijn wetenschappers over het metabool syndroom zelf. Valt dat eigenlijk wel als een echte aandoening te beschouwen? Of is het gewoon een verzameling (welvaarts)ziekten waar de farmaceutische industrie graag één etiket op plakt?

Volgens de Amerikaanse endocrinoloog Gerald Reaven is dat laatste het geval. Saillant, want juist hij introduceerde in 1988 tijdens een lezing voor de American Diabetes Association als eerste 'Syndroom X' – zoals het metabool syndroom ook wel genoemd wordt. Hij postuleerde dat insuline-resistentie en glucose-intolerantie aan de basis staan van zowel diabetes als hypertensie en centrale obesitas (te veel vet rond het middel).



Reaven hamert er inmiddels echter op dat het diagnosticeren van het syndroom weinig pedagogische of klinische meerwaarde heeft. Volgens hem is het voor patiënten veel belangrijker dat de afzonderlijke risicofactoren goed herkend worden en effectief behandeld worden. Vrijwel alle medici zijn ervan doordrongen dat ze de bloeddruk, bloedsuikers en lipiden bij hun patiënten moeten normaliseren, dus waarom zou je dan de onderliggende aandoeningen nog op één hoop moeten gooien?

Daar staat tegenover dat de diagnose wel een signaalfunctie kan hebben: als een arts gealarmeerd wordt door het feit dat een patiënt het metabool syndroom heeft, zou dit gevolgd moeten worden door een goede screening en behandeling van de bekende risicofactoren.

onomstreden, omdat het gaat om gezonde mensen. Medicalisering ligt dan op de loer. De Britten baseerden zich op een literatuuronderzoek van 750 studies naar de afzonderlijke componenten van de polypil. Een goede klinische studie naar het effect van zo'n pil is echter nog nooit gedaan. Nieuw onderzoek moet hierop het antwoord geven.

Iedereen weet inmiddels dat teveel cholesterol leidt tot aderverkalking ofwel atherosclerose. Dat is echter slechts een deel van het verhaal, want ook **ontstekingen** in de vaatwand blijken een rol te spelen.

Tijdbom

in de bloedbaan

Een hoog cholesterolgehalte is een erg verraderlijk fenomeen. Zelf merk je er niets van, totdat het te laat is. Sluipenderwijs ontstaat atherosclerose: het vernauwen van de bloedvaten, een proces dat in de volksmond 'aderverkalking' heet. Vroeger werd atherosclerose simpelweg voorgesteld als een verstopping van de bloedbaan. Cholesteroldeeltjes in het bloed hechten zich aan de gladde binnenwand van een bloedvat, waardoor een vetachtige afzetting ontstond die steeds verder aangroeide. Uiteindelijk werd zo'n vat afgesloten, waardoor het achterliggende gebied verstoken bleef van bloed. Wanneer dat in

een hartspier gebeurde was er sprake van een hartinfarct.

Die voorstelling van zaken was iets te eenvoudig, zoveel is inmiddels duidelijk. Er zijn namelijk steeds meer aanwijzingen dat atherosclerose begint als een uit de hand gelopen ontstekingsreactie in de vaatwand. Het slechte LDL-cholesterol zorgt daarbij inderdaad voor het ontstaan van atherosclerotische plaques. Die zitten echter niet *aan* maar *in* de vaatwand: het is een verzameling van vet- en suikermoleculen die bedekt worden door een dunne kap. Dergelijke plaques vernauwen het vat en kunnen lange tijd een sluimerend bestaan leiden. Echt gevaarlijk

wordt het pas als ze instabiel worden. Er ontstaan dan zogeheten rupturen (scheuren), waardoor in de bloedbaan stolsels worden gevormd. Die bloedstolsels blijven vervolgens steken op de plek van een vernauwing. Het gevolg: een afgesloten vat.

TRIGGER

Volgens deze inzichten is een acuut hartinfarct dus veel minder acuut dan werd gedacht. Er gaat een periode aan vooraf waarin door een teveel aan LDL-cholesterol als het ware tijdbommen worden geplaatst in de bloedbaan. De vraag is natuurlijk welke trigger zo'n bom precies laat afgaan.

Een antwoord werd midden jaren negentig gevonden door onderzoekers van TNO. Zij legden een verband tussen hart- en vaatziekten en het eiwit *C-reactive protein*, kortweg CRP. Dit werd later bevestigd door klinische studies van Paul Ridker van de Amerikaanse Harvard University. Zijn resultaten lieten zien dat cardiovasculaire problemen gepaard gaan met chronische ontstekingsreacties, met als gevolg een licht verhoogd CRP-gehalte in het bloed.

CRP wordt in de lever aangemaakt zodra vreemde stoffen ons lichaam binnendringen. Onze afweer reageert dan met een ontsteking om infecties te voorkomen. Bij gezonde mensen schommelt de CRP-waarde rond de 1 mg/L, maar zodra een heftige ontstekingsreactie optreedt schiet dat omhoog naar 100 mg/L of zelfs meer. Wanneer er sprake is van chronische ontstekingen circuleert er iets meer CRP in het bloed dan normaal, namelijk 3 tot 10 mg/L.

GEVAARLIJK BROERTJE

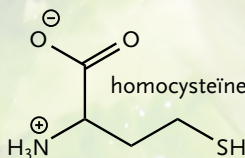
'Het kleine broertje van cholesterol', zo wordt het aminozuur homocysteïne ook wel genoemd. Er zijn aanwijzingen dat bij een verhoogd homocysteïnegehalte in het bloed het risico op hart- en vaatziekten toeneemt. Er bestaan ook aanwijzingen dat homocysteïne bijdraagt aan atherosclerose: het zou de wand van bloedvaten beschadigen en de vorming van bloedstolsels bevorderen. Een direct biologisch bewijs is daar trouwens nog niet voor gevonden.

Normaal gesproken blijft de hoeveelheid homocysteïne in onze bloedbaan laag, want het is een tussenproduct bij de aanmaak van andere aminozuren uit methionine – een bouwsteen die we via ons voedsel binnenkrijgen. Circa 10 procent van de bevolking heeft echter last van een verhoogde homocysteïnespiegel ofwel *hyperhomocysteinemie*. Bij een klein deel ligt de oorzaak in genetische defecten, waardoor

één of meerdere enzymen ontbreken die nodig zijn voor de omzetting van homocysteïne. Grootste boosdoener lijkt echter een

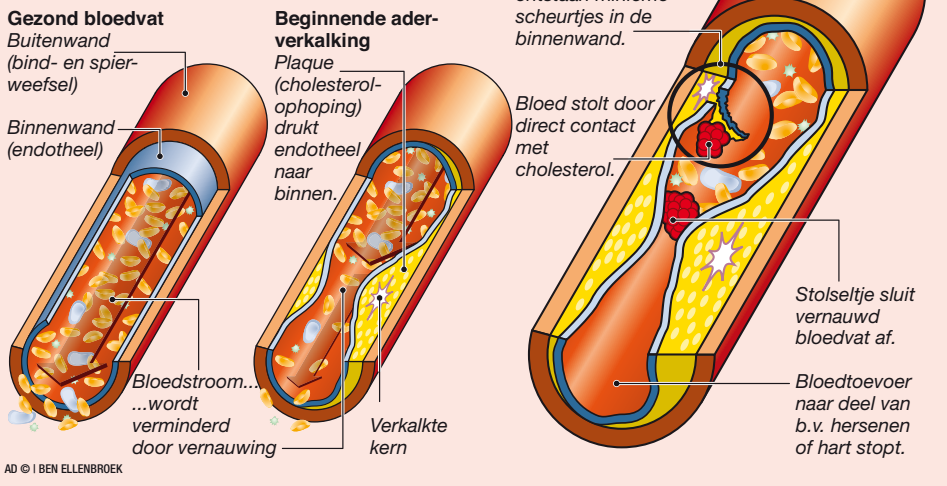
ongezond eetpatroon: bij een gebrek aan vitamine B6, B11 en B12 raakt de methionine-huishouding verstoord en stapelt homocysteïne zich op in de bloedbaan.

Een remedie is dan gezonder eten, vooral méér groene groenten (zoals spruitjes, spinazie en broccoli). Daarnaast helpt het slikken van extra foliumzuur (vitamine B11), waarvan is aangetoond dat het de homocysteïne-waarden kan normaliseren. Anders dan bij de verlaging van cholesterol lijkt inmiddels duidelijk dat dit het risico op hart- en vaatziekten niet vermindert. |



De nieuwe risicofactor

Het ontstekings eiwit CRP zou een rol spelen bij het ontstaan van bloedstolsels en daarmee het risico op een infarct verhogen.



Het idee is nu dat LDL-deeltjes bij normale concentraties vanuit de bloedbaan de vaatwand in en uit kunnen gaan, maar dat dit proces misgaat bij een overmaat aan LDL. De deeltjes raken dan verstrikt in de matrix van endotheel- en spiercellen waarmee de vaatwand wordt bekleed. Wanneer de LDL-deeltjes accumuleren worden de vetten en eiwitten die erin zitten geoxideerd. De omliggende cellen in de vaatwand zien dit als een gevaar en roepen de hulp in van het afweersysteem. In de atherosclerotische plaque treden dan kleine ontstekingsreacties op. Vervolgens wordt zo'n plaque onder invloed van CRP instabiel en ontstaan de scheurtjes in de vaatwand en de stolsels in het bloed. Lage concentraties van het ontstekings eiwit kunnen daarom een signaal zijn dat er ergens iets mis is in de bloedvaten.

ALARMBELLEN

Om die reden wordt CRP steeds meer gezien als een (potentiële) voorspeller voor hart- en vaatziekten. Zeker bij een combinatie van hoog LDL-cholesterol én een verhoogd CRP-gehalte zouden de alarmbellen volgens sommigen moeten rinkelen, omdat de kans op cardiovasculaire problemen dan significant hoger is. Vandaar dat in de VS een screening op CRP vaak standaard wordt meegenomen bij cardiovasculair onderzoek. Dit is mogelijk geworden sinds de komst van zogeheten *high-sensitivity* tests, die lage concentraties van het ontstekings eiwit kunnen aantonen.

In Nederland zijn medici terughoudender. Het is namelijk nog onduidelijk hoeveel extra gezondheidswinst zo'n

CRP-test zou opleveren. Patiënten bij wie de gebruikelijke markers (verhoogd LDL, plus risicofactoren als leeftijd, gewicht, roken en bloeddruk) wijzen op een verhoogd risico worden namelijk sowieso al behandeld met cholesterolverlagende medicijnen. Winst valt vooral te boeken als een CRP-test de voorspelling kan verbeteren bij mensen met een laag of gemiddeld risico op hart- en vaatziekten. Belangrijke reden voor de terughoudendheid is dat er ook een andere kant zit aan de medaille: er zijn geen medicijnen voorhanden waarvan vaststaat dat ze het CRP-gehalte kunnen verlagen. Het aantonen van een verhoogde CRP-spiegel zou dan ook tot extra ongerustheid bij patiënten kunnen leiden.

INTERNATIONALE TRIAL

Mogelijk brengen de cholesterolverlagende statines uitkomst. Verschillende retrospectieve studies duiden erop dat deze middelen een gunstig effect hebben op het CRP-gehalte in het bloed. Een groot internationaal klinisch onderzoek, de JUPITER-trial, moet nog uitwijzen of dit inderdaad het geval is. Aan dit onderzoek doen mensen mee die normaal scoren bij de bestaande gezondheidstest: hun LDL, bloeddruk en bloedsuikers zijn in orde, waardoor ze ogenschijnlijk niets mankeren aan hun hart- en bloedvaten. Ze hebben echter wél een verhoogd CRP. De helft van hen krijgt

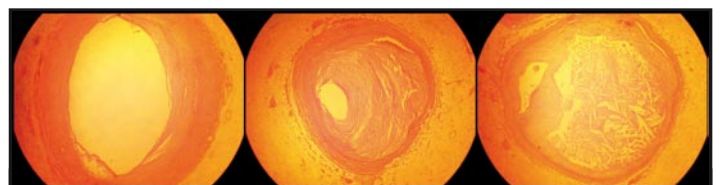
LAKMOESPROEF

Verzadigde vetzuren verhogen het cholesterolgehalte en daarmee de kans op hart- en vaatziekten. Onverzadigde vetzuren (met één of meer dubbele bindingen tussen de koolstofatomen) verlagen daarentegen de hoeveelheid cholesterol. Doordat plantaardige vetten doorgaans méér meervoudig onverzadigde vetzuren bevatten dan dierlijke vetten zijn ze gezonder. Maar dat geldt bijvoorbeeld weer niet voor kokos- en palmpitolie. Plantaardig vet is dus niet per definitie goed, net zomin als dierlijk vet per definitie slecht is. Een eenvoudige lakmoesproef: stolt iets in een koude koelkast, dan stolt het ook in ons lichaam. Kaas en roomboter zijn dus ongezonder dan een vette haring. Deze vis zwemt nog bij nul graden, wat betekent dat zijn vet dan niet gestold is. Als dat wel het geval zou zijn zou zo'n vis in koud water letterlijk geen vin meer kunnen verroeren.



Margarine vormt een geval apart. Daarin zitten vaak ook vetzuren die opzettelijk verzadigd zijn om de vetten te 'harden' en zo de consistentie van de margarine te verbeteren. Hierbij is een ander testje handig: smelt wat margarine in een pan, giet het op een schoteltje en zet dat in de koelkast. Is de substantie een dag later nog steeds beweegbaar, dan is de margarine goed voor hart- en bloedvaten. |

statines, de andere helft een nepmiddel. Bij de proefpersonen wordt vervolgens gekeken of behalve de hoeveelheid slecht LDL-cholesterol ook het CRP-gehalte in hun bloed daalt. |



Dwarsdoorsnedes van een bloedvat waarin een atherosclerotische plaque ontstaat.

Geen enkel middel vermindert het risico op hart- en vaatziekten zo sterk als de cholesterolverlagende statines. Maar een panacee zijn ze niet. Daarom wordt gezocht naar **nieuwe medicijnen** die onze cholesterolbalans kunnen verbeteren.

Speuren naar opvolgers voor statines

Het risico op hart- en vaatziekten kan nog niet tot nul gereduceerd worden, maar artsen staan gelukkig niet helemaal met lege handen. Aan patiënten die last hebben van hoog cholesterol kunnen ze bijvoorbeeld leefstijladviezen geven: door een combinatie van gezondere voeding, niet roken en meer bewegen kunnen mensen hun cardiovasculaire risico's verkleinen. Het cholesterolgehalte in hun bloed valt op die manier met circa 10 procent te verlagen, of zelfs meer als een dieet met plantenstanolen en/of -sterolen wordt gevolgd.

Als dit onvoldoende helpt kunnen artsen ook cholesterolverlagers voorschrijven. Hun belangrijkste wapen bestaat sinds eind jaren tachtig uit statines, middelen die de hoeveelheid 'slecht' LDL-cholesterol in de bloedbaan verminderen. Door deze pillen consequent te slikken kan de LDL-concentratie ruimschoots halveren.

En hoe minder LDL, hoe beter, zo is gebleken uit grote klinische studies.

Statines verminderen het risico op hart- en vaatziekten in het beste geval met 30 tot 40 procent, maar wie ze gebruikt heeft nog steeds een aanzienlijk risico om een hartinfarct te krijgen. Ze zijn dus een vorm van preventie, en geen behandeling. Toch gelden ze als een triomf van het moderne medische onderzoek, want geen enkel ander middel beschermt zó effectief tegen cardiovasculaire aandoeningen als statines. Daar lijkt iedereen – enkele criticasters daargelaten – het inmiddels wel over eens.

MELKKOE

Het zal dus geen verrassing zijn dat statines een melkkoe vormen voor de farmaceutische industrie. Alleen al in Nederland werd in 2005 circa 300 miljoen euro gespendeerd aan dit type

cholesterolverlagers, waarmee ze bijna 15 procent van het totale geneesmiddelenbudget voor hun rekening namen. Het aantal statinegebruikers verdubbelde hier de afgelopen vijf jaar tot naar schatting 1 miljoen.

Er zijn echter ook kanttekeningen te zetten bij dit succes. In de eerste plaats de prijs: de nieuwste statines kosten veel meer dan hun klassieke voorgangers, middelen waarvan de patenten verlopen zijn. Dat heeft in Nederland al de nodige discussies opgeleverd tussen zorgverzekeraars, (huis)artsen en patiëntenorganisaties. Een tweede punt is dat statines min of meer uitontwikkeld lijken. Verschillende klinische studies hebben inmiddels duidelijk gemaakt dat deze medicijnen de LDL-spiegels in het bloed niet nóg verder kunnen verlagen, zelfs niet als ze in hogere doseringen worden gegeven. Daarom zoeken wetenschappers ook naar andere middelen en methoden die in combinatie met statines de opmars van hart- en vaatziekten kunnen stuiten.

CONTROVERSE

Het verlagen van het bloedcholesterol met behulp van statines geldt als *evidence based medicine*, een behandeling die gebaseerd is op wetenschappelijke inzichten. Al is niet iedereen daarvan overtuigd. Dat werd in het voorjaar van 2007 weer eens duidelijk toen het TV-programma Radar enkele specialisten kritiek liet spuien op het effect en de bijwerkingen van statines. Belangrijkste criticaster was de Deense arts/onderzoeker Uffe Ravnskov. Hij stond in 2003 aan de wieg van THINCS (*The International Network of Cholesterol Skeptics*) waarin zich een tachtigtal artsen en wetenschappers hebben verenigd die vraagtekens zetten bij de gangbare theorieën over

cholesterol en cardiovasculaire aandoeningen.

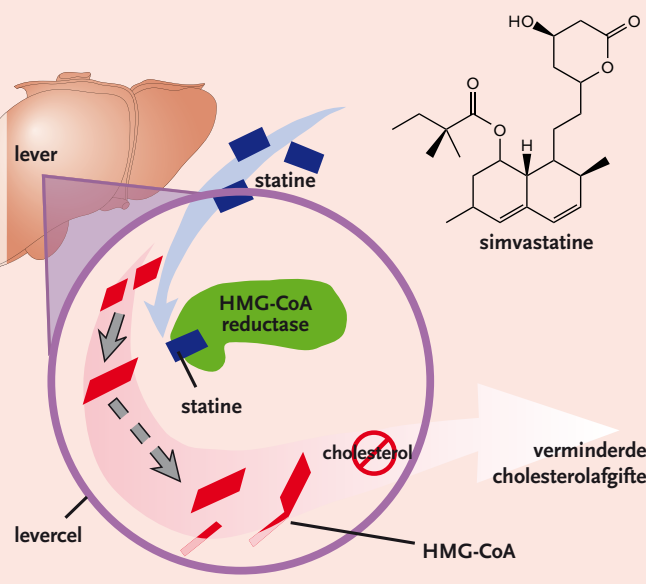
De enigszins omstreden Ravnskov maakte zijn faam als querulant waar, want de uitzending veroorzaakte een mediareel. Het Nederlandse THINCS-lid Paul de Groot, een gepensioneerde cardioloog, werd zelfs publiekelijk gekapitteld door zijn beroepsvereniging NVVC. Ook de Inspectie voor de Volksgezondheid en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) waren *not amused*. Volgens de NVVC zaaide De Groot met zijn uitspraken veel onrust onder patiënten die statines slikken. De vereniging waarschuwde verder dat mensen niet eigenhandig moeten stoppen met de medicatie om onnodige gezondheidsrisico's te voorkomen. |

BESCHERMENDE WERKING

Een veelbelovende aanpak lijkt het verhogen van het 'goede' HDL-cholesterol in het bloed. Het achterliggende idee is even eenvoudig als inventief: HDL-cholesterol heeft een beschermende werking tegen hart- en vaatziekten doordat deze variant het slechte LDL-cholesterol opruimt. Hoe meer HDL, hoe beter, zou je grofweg kunnen stellen. Studies waarbij kunstmatig HDL werd ingespoten toonden inderdaad aan dat bloedvaten daarvan opfrissen: ontstekingen in de vaten worden geremd, de vorming van plaques wordt verminderd en de hoeveel-

HOE WERKEN STATINES?

In de lever remmen statines de aanmaak van cholesterol, een synthese waarbij HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A) betrokken is. Statines verhinderen de productie van dit coenzym door een essentieel levereiwit (HMG-CoA reductase) te blokkeren. Om tóch aan cholesterol te komen halen levercellen vervolgens via speciale receptoren LDL-cholesterol op uit het bloed, waardoor de LDL-bloedspiegel daalt.



heid LDL-cholesterol daalt. Praktisch probleem blijft dat HDL niet zomaar via een infuus toegediend kan worden, want dat zou bij langdurige behandeling te belastend zijn voor patiënten. Vandaar dat naar indirecte manieren wordt gezocht om de HDL-concentratie een impuls te geven.

De meeste ogen waren de afgelopen jaren gericht op de zogeheten CETP-remmers die ingrijpen op het *Cholesterol-Ester Transport Protein*, een eiwit dat normaal gesproken in ons lichaam de HDL-concentratie verlaagt. Door dit eiwit af te remmen zou de hoeveelheid HDL juist stijgen en het LDL dalen. CETP-remmers leken in het lab en in kleinschalige klinische studies lange tijd veelbelovend, maar dat is inmiddels veranderd sinds een grote internationale trial werd gestopt omdat in de groep die het experimentele medicijn gebruikte 60 procent meer

mensen overleden. De tijd zal moeten leren of andere middelen van dit type nog wél toekomst hebben.

Verder worden tal van andere middelen beproefd die het HDL op andere manieren verhogen. Eén daarvan is nicotinezuur (vitamine B7, *Niaspan*). Onderzoekers van het Amerikaanse Walter Reed Army Medical Center claimen bijvoorbeeld dat een combinatie van statines en nicotinezuur het aankloeken van cholesterol aan de vaatwand met 70 procent vermindert door een stijging van het HDL-cholesterol met 20 procent.

ANDERE ROUTES

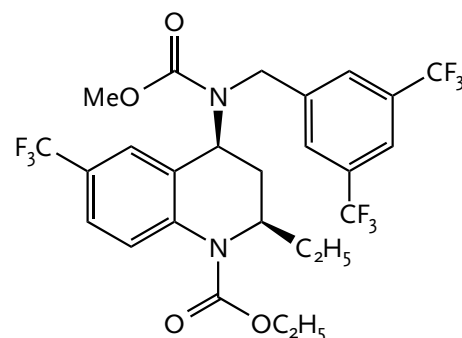
Een heel ander aanknopingspunt voor nieuwe therapieën zijn ontstekingsreacties, zeker nu duidelijk is dat atherosclerose begint als een uit de hand gelopen ontsteking in de vaatwand. Vandaar dat onderzoek plaatsvindt naar immunomodulators, medicijnen die in de transplantatiegeneeskunde gebruikt worden om afstotingsreacties te voorkomen. Een voorbeeld hiervan is mycofenolaat mofetil (merknaam *CellCept*). Dergelijke middelen beïnvloeden zogeheten T-lymfocyten, cellen die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van plaques in de bloedvaten. Of ze ook het gewenste effect hebben op ontstekingsreacties in de vaatwand wordt onderzocht.

Daarmee is het onderzoeksarsenaal nog niet uitgeput, want ook andere routes worden bewandeld om hoog cholesterol naar beneden te krijgen. Potentiële behandelingen zouden eiwit- en genterapie kunnen zijn, maar die lijken pas in een verre toekomst kansrijk.

TORCETRAPIB

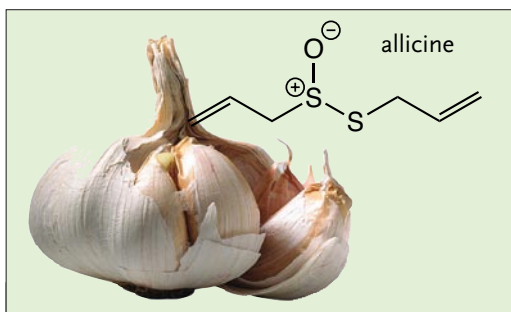
REMMER VLIEGT UIT DE BOCHT

Lange tijd dacht farmaceut Pfizer op de goede weg te zitten met het nieuwe experimentele medicijn Torcetrapib. Al in 1999 begonnen de eerste klinische tests met het middel, een zogeheten CETP-remmer die de hoeveelheid HDL-cholesterol tot 60 procent wist te verhogen en het slechte LDL-cholesterol tot 20 procent liet dalen. Torcetrapib leek alle benodigde klinische vervolgstudies glansrijk te doorstaan, totdat 's werelds grootste farmabedrijf in december 2006 plots bakzeil moest halen. Het ging mis tijdens ILLUMINATE, een fase III-studie onder 15.000 patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Juist deze grootschalige trial had het definitieve bewijs moeten leveren voor de werkzaamheid, maar het bleek dat de sterfte onder patiënten die het nieuwe middel gebruikten liefst 60 procent hoger lag dan onder patiënten in de controlegroep. Vandaar dat acuut de stekker uit de studie werd getrokken.



Over de oorzaak van dit feilen tastten de onderzoekers in het duister. Lag het aan het middel zelf, een groot vetachtig molecuul? Of misschien aan het werkingsmechanisme? Of aan ongewenste interacties met het cholesterolverlagende middel (de statine Lipitor) dat de proefpersonen tegelijkertijd slikten? Analyses zullen dat duidelijk moeten maken. Beeldvormende studies die het AMC en het UMC Utrecht parallel aan ILLUMINATE deden, lichten al een tipje van de sluier op. Het bleek dat de ernst van de aderverkalking in de bloedvaten niet verbeterde bij mensen die de CETP-remmer én de statine gebruikten, hoewel hun HDL-cholesterol met meer dan 60 procent steeg.

Onduidelijk blijft nog of de rol van CETP-remmers hiermee is uitgespeeld. Farmaceutische concerns als Roche en MSD zijn eveneens in de race met kandidaten voor deze nieuwe klasse HDL-cholesterolverhogers, maar chemisch gezien wijken hun experimentele middelen sterk af van Torcetrapib.



Aan knoflook worden tal van gezondheidsclaims toegeschreven, waaronder een cholesterolverlagend effect. De zwavelhoudende verbinding alliline zou de synthese van cholesterol remmen. Onderzoekers van het Stanford Prevention Research Centre (Californië) hebben deze claim echter naar het rijk der fabelen verwezen: in een placebo-gecontroleerde studie bleek dat zowel pure knoflook als knoflookpillen geen effect hadden op de hoeveelheid slecht LDL in het bloed.

Meer weten

AANBEVOLEN LITERATUUR

- Gale E.A.M., The myth of the metabolic syndrome, *Diabetologia* 2005;48:1679-1683.
- Kastelein J.J.P. en Defesche J.C., *Cholesterol, zorg dat je goed zit*, Uitgeverij Inmerc, Wormer (2006), ISBN 978 90 6611 942 0, 112p.
- Libby P., Atherosclerosis: the new view. *Scientific American* 2002;286(5):46-55.

AANBEVOLEN WEBSITES

- www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/brown-goldstein-lecture.pdf: de lezing uit 1985 van Nobelprijswinnaars Michael Brown en Joseph Goldstein
- www.cbo.nl – de officiële landelijke richtlijnen voor de behandeling van hoog cholesterol in bloed
- www.rivm.nl/vtv/root/o6.html: het 'Nationaal Kompas Volksgezondheid' van het RIVM, met speciale pagina's over de preventie van hoog cholesterol
- www.nlm.nih.gov/medlineplus/cholesterol.html: cholesterol-portal van de Amerikaanse National Institutes of Health
- www.thincs.org: site van THINCS, criticasters van de gevestigde theorieën rond cholesterol

VOOR OP SCHOOL

1. Op margarine en halvarine staat soms de leus 'Bevat meer-
voudig onverzadigde vetzuren. Dit helpt het cholesterolge-
halte te verlagen.' Licht deze formulering toe.
2. Leid uit de structuurformule van cholesterol af dat het een
hydrofobe verbinding is.
3. De ringen in cholesterol zijn *cis* geschakeld. Dat heet ook
wel *endo* in cholesterol. Zoek het onderscheid tussen *endo*
en *exo* ('cis – trans' koppeling van de ringen A en B). Geef
aan dat de *endo*-koppeling de vlakke structuur verklaart van
cholesterol en andere steroïden.
4. Hoeveel chirale centra (asymmetrisch koolstofatomen) tref

Hoe desastreus slechte eetgewoonten uitpakken voor je cholesterolwaarden bewees de Amerikaanse documentairemaker Morgan Spurlock in 2004. Voor zijn film 'Super size me' schakelde hij over op een *fastfood*-dieet van McDonald's. Een maand lang at hij 's ochtends,



's middags en 's avonds bij de hamburgergigant. In korte tijd kwam de regisseur 12 kilo aan en veranderde hij van een gezonde vent in een fysiek wrak. Spurlocks bloedcholesterol rees de pan uit, zijn lever vervette en zijn kans op hart- en vaatziekten verdubbelde.

je aan in cholesterol? Hoeveel verschillende verbindingen (enantiomeren) zijn mogelijk? Het werkelijk aantal is lager dan het theoretische; waarom is dat zo?

5. Ga na hoe de structuur verschilt van cysteïne en homocysteïne. Wat betekent de aanduiding homo in dit verband?
6. Foliumzuur helpt bij het verlagen van een overmaat aan homocysteïne, een tussenproduct bij de productie van aminozuren uit methionine. Hoe verloopt die methionine-stofwisseling precies?
7. Teken een dwarsdoorsnede van een celmembran met fosfolipiden. Leg uit hoe en waarom cholesterol in dat plaatje past.
8. Wat zijn chemisch gezien de belangrijkste verschillen tussen verzadigde en onverzadigde vetzuren? Wat zijn de effecten op de geometrie van het molecuul? En wat is daarvan het gevolg in ons lichaam? Licht dit toe met hulp van omega-3 en omega-6 vetzuren
9. Welke kanttekeningen zetten critici bij de gevestigde cholesterolhypothese? Lijkt die kritiek plausibel?
10. Waardoor is het lastig om één medicijn tegen hart- en vaatziekten te ontwikkelen?

COLOFON

Chemische Feitelikheden: actuele encyclopedie over moleculen, mensen, materialen en milieu. Losbladige uitgave van de KNCV, verschijnt drie maal per jaar met in totaal tien onderwerpen.

Redactie:
Alexander Duyndam (C2W)
Marian van Opstal (Bèta Communicaties)
Arthur van Zuylen (Bèta Communicaties)
Gerard Stout (Noordelijke Hogeschool Leeuwarden)

Productie en realisatie:
Bèta Communicaties
tel. 070-306 07 26
betacom@planet.nl

Basisontwerp: Menno Landstra

Fotoverantwoording:
Foto's zonder bronvermelding zijn afkomstig van www.istockphoto.com

Uitgever:
Roeland Dobbelaer
Bèta Publishers
Postbus 249, 2260 AE Leidschendam
tel. 070-444 06 00
fax 070-337 87 99
info@betapublishers.nl

Abonnementen opgeven:
Abonnementenland
De Trompet 1739, 1967 DB Heemskerk
tel. 0251-31 39 39
fax 0251-31 04 05
aboservice@aboland.nl

Abonnementen:
• papieren editie en toegang tot digitaal archief op internet: (inclusief verzamelmap): € 75,-
KNCV- en KVCV-leden: € 65,-

• alleen toegang tot digitaal archief op internet: € 60,-
KNCV- en KVCV-leden: € 50,-

Abonnementen kunnen elk moment ingaan. Abonnementen worden automatisch verlengd tenzij vóór 1 november van het lopende jaar een schriftelijke opzegging is ontvangen.

CHOLESTEROL

editie 53
nummer 237
juni 2007

Met dank aan:

- Prof.dr. John Kastelein afd. Vasculaire Geneeskunde AMC e-mail: j.j.kastelein@amc.uva.nl
- Dr. Erik Stroes afd. Vasculaire Geneeskunde AMC e-mail: e.s.stroes@amc.uva.nl