

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25434>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

# Cholesterolverlagende voeding is wel zinvol

A.F.H. STALENHOEF

In dit nummer worden door Boot kritische kanttekeningen geplaatst bij het nut van dieetmaatregelen ter verlaging van de serumcholesterolconcentratie en daarmee het cardiovasculaire sterfterisico (bl. 2539). Zijn betoog is vooral gebaseerd op een analyse van Ramsay et al. uit 1991.<sup>1</sup> Hierin worden 16 gepubliceerde onderzoeken besproken van 6 maanden of langer, waarbij in 8 gebruikgemaakt werd van het zogenaamde stap-1-dieet (beperking van de inname van verzadigd vet tot 10 energieprocent en van cholesterol tot 300 mg/dag), en in de overige 8 strengere diëten (respectievelijk < 7 energieprocent en 200 mg) werden toegepast. Het effect van het stap-1-dieet in deze onderzoeken naar de serumcholesterolconcentratie bleek veel geringer (2% daling) dan onder 'metabolic ward'-condities mogelijk is (20% daling). Boot stelt daarom dat een cholesterolverlagend dieet en verwijzing naar een diëtist weinig zinvol zijn.

Dat dieetmaatregelen in de praktijk voor het individu op de lange termijn vaak niet doeltreffend zijn om de serumcholesterolconcentratie te verlagen, is bekend. Rigoureuze diëten met een laag vet- en een hoog koolhydraatgehalte hebben echter wel degelijk een gunstig effect op de serumlipideconcentratie, de progressie van coronairaanandoeningen en het aantal ziekenhuisopnamen voor coronaire gebeurtenissen,<sup>2</sup> maar onder normalere, ongedwongener omstandigheden met personen die niet zo gemotiveerd zijn door extreme risico's zijn de resultaten minder. Toch dienen de boude beweringen van Boot wel enigszins genuanceerd te worden.

Niet alle onderzoeken laten een even somber beeld zien van dieetinterventie in een open populatie: Truswell bespreekt in zijn overzicht 14 primaire preventietrials met diëten met een duur van 1 tot 12 jaar en coronaire hartziekte en sterfte als eindpunt.<sup>3</sup> (Weliswaar inclusief de befaamde 'Finnish mental hospital trial'. Dit is het langste dwarsdoorsnedeonderzoek uitgevoerd bij psychiatrische patiënten in een gesloten inrichting.) De daling in de serumcholesterolconcentratie bedroeg +1 tot -15% (ongewogen gemiddelde circa 10%). Het totale aantal personen in deze analyse was ruim 92.000. Voor de totale sterfte was de oddsratio interventie-controle 0,94 (het 95%-betrouwbaarheidsinterval lag geheel < 1,00) en voor het ontstaan van coronaire gebeurtenissen was deze 0,87. In de 7 onderzoeken met de meeste cholesterolverlaging was de oddsratio voor coronaire gebeurtenissen zelfs 0,70. Wanneer de 'Finnish mental hospital trial' met 4736 deelnemers buiten beschouwing wordt gelaten, is de daling in de serumcholesterolcon-

Zie ook de artikelen op bl. 2539, 2545, 2548 en 2551.

centratie gemiddeld circa 9% (uitersten eveneens +1 tot -15%). Zelfs in Engeland, waar de meeste onderzoeken die Boot aanhaalt zijn uitgevoerd, blijkt met een dieetinterventie in een open onderzoek van 4,7 tot 11 maanden een daling in de serumcholesterolconcentratie van 22% mogelijk te zijn.<sup>4</sup>

Men moet zich overigens realiseren dat interventieonderzoeken met dieet veel problemen kennen, zoals matige therapietrouw, dieetveranderingen in de controlegroepen en de onmogelijkheid om dubbelblinde trials uit te voeren, zodat het perfecte gecontroleerde dieetonderzoek ter preventie van coronaire hartziekte nooit is uitgevoerd.<sup>3</sup> Standpunten kunnen dus niet alleen hierop gebaseerd worden.

## EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK EN COHORTONDERZOEK

De inname van verzadigd vet en cholesterol houdt positief verband met het risico op coronaire hartziekte. Talrijke vergelijkende onderzoeken binnen één populatie en tussen verschillende populaties laten overduidelijk en consistent dit verband zien.<sup>5</sup> Klassieke onderzoeken zijn bijvoorbeeld de 'Seven countries study',<sup>6</sup> en de 'Japan-Honolulu-San Francisco study'.<sup>7</sup> De inname van verzadigd vet is een van de belangrijkste determinanten van de serumcholesterolconcentratie.<sup>5</sup> Het ligt dus voor de hand om bij groepen met een hoog risico de inname van verzadigd vet te beperken. Dit heeft in feite plaatsgevonden in de bevolking van de VS. De laatste decenia is de vetinname daar gedaald van 40 naar 34% en van verzadigd vet van 16 naar 12%.<sup>5</sup> De gemiddelde serumcholesterolconcentratie is in deze periode eveneens gedaald; dit kan een belangrijk deel van de spectaculaire daling in cardiovasculaire mortaliteit in de VS verklaren. Het omgekeerde vindt plaats in de voormalige Oostbloklanden en niet-westerse wereld: toename van de inname van verzadigd vet gaat gepaard met hogere serumcholesterolspiegels en een stijging van cardiovasculaire aandoeningen, waarmee deze wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak zijn geworden.<sup>8</sup> Huijbregts et al. hebben een 'indicator voor gezonde voeding', gebaseerd op aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie ter preventie van chronische ziekten, berekend en in verband gebracht met de 20-jaarsmortaliteit in Nederland, Finland en Italië. Degenen met de gezondste voeding (minste vet) hadden in deze periode een 13% lager risico op totale sterfte dan de groep met de laagste indicator en zij hadden een 18% lager risico op cardiovasculaire sterfte.<sup>9</sup>

Academisch Ziekenhuis, afd. Algemeen Interne Geneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.  
Prof.dr.A.F.H.Stalenhoef, internist.

## METABOOL ONDERZOEK

Vetten en cholesterol in de voeding worden na vertering en opname in de darm vervoerd in de vorm van chylomicronen. De triglyceriden in deze partikels, alsmede in 'very low-density'-lipoproteïne afkomstig uit de lever, worden in de circulatie gesplitst en in de weefsels opgenomen, waarna cholesterolrijke afbraakproducten ontstaan. Deze deeltjes zijn zeer atherogeen, hetgeen onder andere blijkt uit erfelijke vetstofwisselingsstoornissen en coronairangiografische onderzoeken bij patiënten met coronaire hartziekte, bij wie de mate en progressie van atherosclerose het meest samenhangen met deze fractie.<sup>10</sup> Deze cholesterolrijke deeltjes, alsmede andere veranderingen die plaatsvinden bij de samenstelling van lipoproteïnen, worden niet gemeten met een nuchtere cholesterolbepaling. Een voeding die rijk is aan verzadigd vet vertraagt de klaring van deze atherogene vetpartikels,<sup>11</sup> en is daarom ongewenst bij personen met een verhoogde neiging tot atherosclerose. Aangezien de mens het grootste deel van de dag niet nuchter doorbrengt, geeft een nuchtere cholesterolbepaling dus maar beperkte informatie. Metabool onderzoek laat verder zien dat inname van verzadigd vet en cholesterol de serum- en 'low-density'-lipoproteïne(LDL)-cholesterolconcentratie verhoogt door reductie van de LDL-receptorgemedieerde klaring, als gevolg van afgenomen LDL-cholesterolreceptoractiviteit in de lever, terwijl onverzadigde vetten het tegenovergestelde effect hebben.<sup>12</sup>

## BIJKOMENDE EFFECTEN VAN CHOLESTEROLVERLAGENDE VOEDING

Cholesterolverlagende voeding heeft ook nog andere effecten dan op serumlipiden alleen. Recentelijk is aangetoond, weliswaar in een kortdurend onderzoek, dat een voeding die rijk is aan groente, fruit en magere melkproducten (dus cholesterolverlagend) de systolische en diastolische bloeddruk verlaagt met respectievelijk 5,5 en 3,0 mmHg.<sup>13</sup> Vetrijke maaltijden kunnen factor VII stimuleren en op die wijze de stolling nadelig beïnvloeden.<sup>14</sup> Of door 'gezonde' (cholesterolverlagende) voeding de incidentie van bepaalde vormen van kanker afneemt, is nog onderwerp van onderzoek.

## CONCLUSIE

Gezonde voeding ter preventie van chronische ziekten is aangewezen voor de gehele bevolking. Een cholesterolverlagend dieet als ook aanbevelingen om meer groente en fruit te gebruiken passen hier uitstekend bij. Het is onlogisch aanbevelingen op populatieniveau te doen en die niet door individuele adviezen te laten volgen bij personen met een hoog risico. Wat voor de hele bevolking geldt, geldt natuurlijk vooral voor het individu met een hoog risico. De praktijk leert wel dat de effecten van deze aanbevelingen in individuele gevallen vaak teleurstellend zijn. (Hetzelfde geldt overigens voor adviezen om met roken te stoppen, af te vallen en meer te bewegen.) Dat neemt niet weg dat beïnvloeding van het levenspatroon onderdeel moet blijven uitmaken van onze strategie om het risico op coronaire hartziekten te ver-

lagen. Dieetadviezen hoeven overigens geen ouderwetse lijst van verboden gerechten in te houden, maar betreffen op de persoon toegesneden maatwerk. De inzet en de specifieke bekwaamheid van betrokkenen (artsen, diëtisten en praktijkassistenten) bepalen mede het succes. Bij een al bestaand gebruik van gezonde voeding zullen dieetadviezen weinig zoden aan de dijk zetten.

Tenslotte werkt de stelling dat gezonde voeding geen plaats heeft bij de benadering van de individuele patiënt met een hoog risico op coronaire hartziekte medicalisering in de hand. En dat kan niet de bedoeling zijn.

---

## ABSTRACT

*Cholesterol-reducing diet is certainly useful.* – The effect of a low-cholesterol diet in open intervention studies depends in the long run on motivation, knowledge and dedication. The mean decrease of the serum cholesterol level is 10% (range: 0-20). Epidemiological and cohort studies clearly prove a connection between the intake of saturated fat, the serum cholesterol level and the risk of coronary heart disease and death. High-fat food slows down the clearance of the degradation products rich in cholesterol which appear in the blood after a meal and which are highly atherogenous (these products are not found at a fasting cholesterol assay). Cholesterol-reducing nutrition has additional useful effects, for instance on the blood pressure and the coagulation. The recommendations for healthy, low-cholesterol nutrition for the population as a whole apply particularly to patients with a high risk of coronary heart disease. Although advice given to individuals often has a disappointing effect, influencing the life pattern should be included in the strategy to reduce the risk of coronary heart disease.

---

## LITERATUUR

- 1 Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR. Dietary reduction of serum cholesterol concentration: time to think again. *BMJ* 1991;303:953-7.
- 2 Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89:975-90.
- 3 Truswell AS. Review of dietary intervention studies: effect on coronary events and on total mortality. *Aust N Z J Med* 1994;24:98-106.
- 4 Choudhury S, Jackson P, Katan MB, Marenah CB, Cortese C, Miller NE, et al. A multifactorial diet in the management of hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 1984;50:93-103.
- 5 Caggiula AW, Mustad VA. Effects of dietary fat and fatty acids on coronary artery disease risk and total and lipoprotein cholesterol concentrations: epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5 Suppl):1597S-1610S.
- 6 Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995;24:308-15.
- 7 Kato H, Tillotson J, Nichaman MZ, Rhoads GG, Hamilton HB. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. *Am J Epidemiol* 1973;97:372-85.
- 8 Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231-48.
- 9 Huijbregts P, Feskens E, Räsänen L, Fidanza F, Nissinen A, Menotti A, et al. Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands: longitudinal cohort study. *BMJ* 1997;315:13-7.

- <sup>10</sup> Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;106:83-97.
- <sup>11</sup> Demacker PNM, Reijnen IGM, Katan MB, Stuyt PMT, Stalenhoef AFH. Increased removal of remnants of triglyceride-rich lipoproteins on a diet rich in polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Invest* 1991;21:197-203.
- <sup>12</sup> Spady DK, Woollett LA, Dietsch JM. Regulation of plasma LDL-cholesterol levels by dietary cholesterol and fatty acids. *Annu Rev Nutr* 1993;13:355-81.

- <sup>13</sup> Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
- <sup>14</sup> Silveira A, Karpe F, Blomback M, Steiner G, Walldius G, Hamsten A. Activation of coagulation factor VII during alimentary lipemia. *Arterioscler Thromb* 1994;14:60-9.

Aanvaard op 14 oktober 1997

## Het nut van het meten van de serumcholesterolconcentratie bij patiënten met coronaire hartziekte

A.F.H. STALENHOEF

Het is amper 10 jaar geleden dat de effectieve cholesterolverlagende werking van simvastatine bij patiënten met familiale hypercholesterolemie voor het eerst werd gerapporteerd, overigens vanuit Nederlandse centra.<sup>1</sup> Sindsdien heeft het gebruik van de cholesterolremmers een grote vlucht genomen bij de behandeling van vetstofwisselingsstoornissen en de preventie van coronaire hartziekten.<sup>2-4</sup> Deze middelen verlagen niet alleen de concentratie 'low-density'-lipoproteïne(LDL)-cholesterol, maar ze veroorzaken ook een zekere daling van plasmatriglycerideconcentratie en een stijging van de beschermende 'high-density'-lipoproteïne(HDL)cholesterolconcentratie.

De resultaten van de 'Scandinavian simvastatin survival study' (4S) hebben laten zien dat bij patiënten met manifeste coronaire hartziekte en een serumcholesterolconcentratie > 5,5 mmol/l een reductie van die concentratie leidde tot een afname van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen en zelfs tot een langere overleving (secundaire preventie).<sup>2</sup> Behalve 4S is er nog een tweede secundaire-preventietrial gepubliceerd, de 'Cholesterol and recurrent events trial' (CARE), waarvoor patiënten met een hartinfarct geselecteerd waren die een serumcholesterolconcentratie hadden lager dan 6,2 mmol/l en een LDL-cholesterolconcentratie tussen 3,0 en 4,5 mmol/l, volkomen gangbare waarden dus.<sup>3</sup> Ook in de 'West of Scotland coronary prevention study' (WOSCOPS) bij mannen zonder manifeste coronairziekte (primaire preventie) met gemiddeld een serumcholesterolconcentratie van 7,1 mmol/l en een LDL-cholesterolconcentratie van 5,0 mmol/l leidde behandeling met een cholesterolremmer, pravastatine, tot een afname van de cardiale morbiditeit en mortaliteit, hoewel de absolute winst door het lage risico beperkt was.<sup>4</sup> Bij deze grootschalige onderzoeken hebben zich geen belangrijke bijwerkingen voorgedaan, zodat de discussie over het gebruik van deze medicamenten meer

Zie ook de artikelen op bl. 2539, 2543, 2548 en 2551.

verschuift van 'schade versus profijt' naar 'kosten versus profijt'.<sup>5</sup> De belangrijkste resultaten van de drie gepubliceerde onderzoeken met harde klinische eindpunten staan vermeld in tabel 1.

Behalve deze onderzoeken is ook een aantal 'angiografische' onderzoeken gepubliceerd, die het effect van cholesterolreductie op veranderingen in de coronaire vaatboom hebben onderzocht, zoals de 'Multicentre anti-atheroma study' en de 'Regression growth evaluation statin study'.<sup>6,7</sup> Deze onderzoeken laten een afname in de snelheid van progressie van de atherosclerotische veranderingen zien in de niet met placebo behandelde groepen. Waarschijnlijk verhoogt verwijdering van lipiden uit vetrijke plaques de stabiliteit van de plaques; zo wordt rupturering van de afwijkingen, trombose en occlusie tegengegaan en verdere progressie van het atherosclerotische proces voorkomen.<sup>8</sup> Intensieve verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie na een coronaire bypassoperatie verminderde de progressie van atherosclerose in de veneuze transplantaten.<sup>9</sup>

### EFFECTEN VAN CHOLESTEROLSYNTHESEREMMERS, LOS VAN CHOLESTEROLVERLAGING

Van cholesterolremmers is nog een aantal effecten, los van cholesterolverlaging per se, beschreven die kunnen bijdragen aan de gunstige werking. Cholesterolremmers laten al na 1 maand behandeling een verbetering van de endotheelfunctie zien, zich uitend in zowel de basale als de gestimuleerde stikstofmonoxideafhankelijke vasodilatatie.<sup>10</sup> Dit verklaart mogelijk mede de vermindering van ischemische episoden bij patiënten met coronaire hartziekte tijdens behandeling met deze middelen.<sup>11</sup> Effecten als plaquestabilisatie en verbetering van de endotheelfunctie hebben zelfs de aanzet gegeven tot het opzetten van vergelijkend onderzoek tussen percutane transluminale coronaria-angio-