

# Nuchter of niet nuchter lipidenprofiel voor CVRM

Marjonneke Mook-Kanamori, Dennis Mook-Kanamori, Tobias Bonten

Bij een risicoschatting voor cardiovasculaire ziekten wordt het lipidenprofiel bepaald. Dat gebeurt ook bij follow-up van patiënten die lipideverlagende therapie krijgen. Eerder moest dit nuchter. Volgens de in mei 2019 vernieuwde CVRM-richtlijn is ook een niet nuchter lipidenprofiel bruikbaar. Bij het niet nuchter bepalen van het lipidenprofiel kan er een geringe onderschatting van het LDL-C plaatsvinden. Hierdoor kunnen mogelijk bij 10% van de patiënten onjuiste behandelbeslissingen worden genomen.

Tot voor kort maten we het lipidenprofiel standaard na minimaal acht uur nuchterheid. De vernieuwde CVRM-richtlijn geeft aan dat ook een niet nuchter lipidenprofiel bruikbaar is.<sup>1</sup> De vraag is of niet nuchtere bloedafname net zo bruikbaar is als de nuchtere bloedafname voor het initiëren, voortzetten of stoppen van de lipideverlagende therapie.

## ZOEKSTRUCTUUR EN RESULTATEN

In maart 2019 doorzochten wij Pubmed met de volgende zoekterm: (“Lipids”[Mesh] OR “lipid”[text] OR “lipid profile”[text] OR “Cholesterol”[Mesh] OR “cholesterol”[text]) AND (“Fasting”[Mesh] OR “fasting”[text]) AND (“non-fas-

ting”[text] OR “non fasting”[text]) AND (“2009/01/21”[PDat] : “2019/01/18”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms] AND English[lang]). Dit leverde 179 artikelen op waaronder twee relevante artikelen: een consensuspaper en een gerandomiseerd crossoveronderzoek. Bij het doornemen van de literatuur vonden wij één additioneel relevant artikel van een klein interventie-onderzoek.

Nordestgaard et al. publiceerden in 2016 een consensuspaper over het gebruik van het niet nuchtere lipidenprofiel.<sup>2</sup> Ze concludeerden dat er geen, of nauwelijks, klinisch relevant verschil is tussen het nuchtere en niet nuchtere lipidenprofiel. Dit deden ze op basis van cross-sectionele data van 92.285 deelnemers van de Copenhagen General Population Study, met zowel nuchtere als niet nuchtere lipidenprofielen. Niet nuchtere triglyceride waren hoger dan nuchtere waarden (+0,3 mmol/L), terwijl totaal cholesterol en LDL-cholesterol (LDL-C) lager waren voor de niet nuchtere waarden (beide -0,2 mmol/L).<sup>3</sup> Zij adviseerden dan ook dat klinisch-chemische laboratoria deze correcties toepassen bij het interpreteren van een niet nuchter lipidenprofiel.

Klop et al. publiceerden in 2017 een reactie op deze consensuspaper.<sup>4</sup> Bij 329 patiënten met lipideverlagende medicijnen



Houd bij een patiënt zoveel mogelijk dezelfde manier van bepalen aan [nuchter of niet nuchter].

Foto: iStock

onderzochten zij in een gerandomiseerd crossoveronderzoek het lipidenprofiel, zowel nuchter als niet nuchter. Hun primaire uitkomstmaat was de hoeveelheid misclassificatie. Bij nuchtere afname behaalde 36% van de deelnemers het afkappunt voor behandeling van < 1,8 mmol/L voor LDL-C, maar bij niet nuchtere afname was dit 46,8%. De auteurs vonden dit verschil van 10,8% klinisch relevant. Het verschil was alleen te zien bij indirect gemeten LDL-C (en niet bij direct gemeten LDL-C). Indirect gemeten LDL-C wordt berekend met totaal cholesterol, HDL-C en niet nuchter triglyceride (Friedewald Formule). Dit is ook in Nederlandse laboratoria de meestgebruikte manier van LDL-C-bepaling.

Krug et al. onderzochten het effect van verschillende maaltijdinterventies op het lipidenprofiel van vijftien jonge gezonde mannen.<sup>5</sup> Zij gebruikten hiervoor *nuclear magnetic resonance*, wat direct gemeten LDL-C toestaat. Het lipidenprofiel werd sequentieel afgenomen in nuchtere staat; na een orale glucosetolerantietest; na een standaard vloeibare maaltijd; en na een vetverrijkte vloeibare maaltijd. LDL-C veranderde nauwelijks na de orale glucosetolerantietest of standaard vloeibare maaltijd, maar ging wel omhoog na de vetverrijkte vloeibare maaltijd (circa 0,4 mmol/L 6 uur na inname). Niet nuchter triglyceride veranderde ook nauwelijks bij de orale glucosetolerantietest, maar ging wel sterk omhoog na een standaard vloeibare maaltijd. Hierbij werd de piek niet nuchtere triglycerideconcentratie al na twee uur behaald (circa 0,4 mmol/L hoger) en daalde deze weer bijna naar nuchtere concentratie vier uur na inname. Voor de vetverrijkte vloeibare maaltijd werd een vergelijkbaar patroon waargenomen, maar was de piek vier uur na inname (circa 1,0 mmol/L hoger) en bijna volledig gedaald na acht uur.

### RISICO OP MISCLASSIFICATIE

Het huidige advies van de CVRM-richtlijn om het lipidenprofiel niet nuchter te bepalen is volledig onderbouwd door de consensuspaper van Nordestgaard et al. Deze consensus is hoofdzakelijk gebaseerd op epidemiologische onderzoeken die of nuchtere of niet nuchtere lipidenbepalingen deden. Met andere woorden: er zijn geen onderzoeken waarin naar beide parameters in dezelfde individuen is gekeken. De vergelijkingen van nuchtere en niet nuchtere lipidenprofielen zijn uitgevoerd met verschillende patiëntenpopulaties. Het is op basis van deze onderzoeken dus niet mogelijk om iets over de variatie in postprandiale reactie binnen een individu te zeggen. Er werden geen klinisch relevante verschillen gezien in lipiden tussen nuchtere en niet nuchtere lipidenprofielen. Er is echter tussen de vergeleken onderzoeken een groot verschil (uiteenlopend van één tot zes uur) van moment van consumeren voor bloedafname. Bovendien is niet beschreven wat patiënten precies geconsumeerd hebben voor bloedafname. Om deze redenen bestaat er risico op misclassificatie en zullen patiënten onterecht wel of niet een behandeling krijgen. Het onderzoek van Klop et al. laat zien dat er op basis van niet nuchter LDL-C bij 10,7% van de patiënten misclassificatie optreedt. Met andere woorden: 10,7% van de patiënten had

een niet nuchtere waarde van < 1,8 mmol/L bij een nuchtere waarde > 1,8 mmol/L. Hierdoor kunnen huisarts en patiënt misschien onterecht besluiten de lipideverlagende middelen niet te starten.

Dat de tijd na inname en het type maaltijd invloed heeft op het niet nuchtere lipidenprofiel toont het onderzoek van Krug et al. aan. Met name bij de niet nuchtere triglyceride worden er grote verschillen gezien tussen inname van koolhydraten versus vetten. De hoeveelheid vetten in de maaltijd heeft ook invloed op de hoogte en de timing van de piekconcentratie van niet nuchtere triglyceride en het is juist deze concentratie die wordt gebruikt om de LDL-C te berekenen.

### ONDERSCHATTING LDL-C

Bij het niet nuchter bepalen van het lipidenprofiel kan er een geringe onderschatting van het LDL-C plaatsvinden. Hierdoor kunnen mogelijk bij 10% van de patiënten onjuiste behandelbeslissingen worden genomen. De gecorrigeerde niet nuchtere afkapwaarden zoals in de huidige NHG-Standaard CVRM zijn mogelijk niet voor elk individu te gebruiken, door de kans op misclassificatie en afhankelijkheid van tijd en type maaltijd. Een cardiovasculaire risico-inschatting enkel op basis van het niet nuchtere lipidenprofiel is betwistbaar vanwege de kans op misclassificatie en onduidelijkheid over hoe type en tijdstip maaltijd het lipidenprofiel beïnvloeden. Houd bij een patiënt zoveel mogelijk dezelfde wijze van bepalen aan (nuchter of niet nuchter). Houd bij niet nuchtere bepalingen rekening met een geringe onderschatting van het LDL-C en daarmee een overschatting van het aantal personen dat de streefwaarde van LDL-C haalt.

### LITERATUUR

1. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (derde herziening). Huisarts Wet 2019;62(4):55-7. [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
2. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;37:1944-58.
3. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2014;234:95-101.
4. Klop B, Hartong SCC, Vermeer HJ, Schoofs M, Kofflard MJM. Risk of misclassification with a non-fasting lipid profile in secondary cardiovascular prevention. *Clin Chim Acta* 2017;472:90-5.
5. Krug S, Kastenmuller G, Stuckler F, et al. The dynamic range of the human metabolome revealed by challenges. *FASEB J* 2012;26:2607-19.

Mook-Kanamori M, Mook-Kanamori D, Bonten T. Nuchter of niet nuchter lipidenprofiel voor CVRM. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0394-2. Weill Cornell Medical College, Doha, Qatar: M. Mook-van Oosten, clinical research coordinator, [marjonneke@mook.org](mailto:marjonneke@mook.org); Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Public Health & Eerstelijns Geneeskunde, Leiden: D. Mook-Kanamori, huisarts en onderzoeker; dr. T. Bonten, huisarts-epidemioloog en assistent hoogleraar. Belangenverstrengeling: niets aangegeven.