

Hyperlipoproteïnemie*

DOOR DR. H. G. M. VAN DER VELDEN, HUISARTS**

Talrijke publikaties hebben de aandacht gevestigd op de samenhang tussen verhoogde serumlipidenwaarden en de incidentie van ischemische hartziekte. De gegevens uit de literatuur maken wel indruk. Zo waren in 1964 in de Verenigde Staten cardiovasculaire ziekten de oorzaak van overlijden bij 478 op de 100.000 inwoners, tegen 151 op de 100.000 voor carcinoom. Op de 1.851.000 in de Verenigde Staten geregistreerde sterfgevallen betroffen er 1.200.000 ziekten van hart, vaten of het cerebrovasculaire systeem. Een volwassen Amerikaan heeft een kans van één op vijf om een hartinfarct te krijgen en van één op tien tot vijftien om er vóór het 60ste levensjaar aan te overlijden. In Frankrijk is het aantal sterfgevallen ten gevolge van cardiale ischemie bij 35-45-jarigen in tien jaar met 60 procent toegenomen. Rond de middelbare leeftijd treft de ziekte vier- tot vijfmaal zoveel mannen als vrouwen.

Deze cijfers, welke in de gehele geïndustrialiseerde westerse wereld meer en meer worden geëvenaard, verschillen sterk van de gegevens uit meer primitieve landen. Ziekte en sterfte ten gevolge van hart- en vaatlijden is een gevolg van (arteriële) atherosclerose. Bij autopsieën van aan andere oorzaken overleden mensen vindt men op steeds jongere leeftijd en in steeds grotere percentages verschijnselen van coronaire sclerose.

Atherosclerose is lange tijd beschouwd als een ouderdoms- of slijtageverschijnsel. De aandoening treft evenwel steeds meer mensen op steeds jongere leeftijd. Atherosclerose is derhalve een aandoening welke grote aandacht vraagt, zowel ten opzichte van

„primaire” preventie (levensgewoonten), als ten aanzien van de secundaire preventie (vroeg opsporing en behandeling; welke mensen lopen extra risico, respectievelijk hoe zijn recidieven te voorkomen?).

Frederickson wees op een aantal belangrijke risicofactoren met betrekking tot het ontstaan van atherosclerose. Naast hypertensie en diabetes bleek een van de belangrijkste, zo niet de belangrijkste factor een verhoogd serumlipiden-gehalte.

Marchand wees in 1904 op het vóórkomen van lipiden in de atherosclerotische plaques in de vaatwanden (atheromatose). In het kort komt de moderne theorie omtrent het ontstaan van deze plaques er op neer, dat vetcomplexen, welke zich in het bloedplasma bevinden, als gevolg van een filtratieproces neerslaan in de vaatwand. Met uitzondering van fosfolipiden worden de vetten dus niet ter plaatse gevormd. De „neerslag” van lipiden in de plaques vormt een afspiegeling van het plasmalipidenpatroon: vooral cholesterol en triglyceriden. De mate van „neerslag” zou worden beïnvloed door veranderingen in de vaatwand (roken, diabetes?). Plasmalipiden van exogene oorsprong (voeding) zouden verband houden met atherosclerotische vaatafwijkingen. Plasmalipiden van endogene oorsprong (synthese) zouden zich elders, in andere weefsels afzetten.

Geslachtsverschillen met betrekking tot atherosclerose en bijgevolg hart- en vaatlijden zijn mogelijk te verklaren door:

- een grotere dichtheid van de intima van de arteriën bij mannen;
- het verschil in levenswijze tussen mannen en vrouwen;
- het verschil in het lipoproteïenprofiel tussen vrouwen en mannen, waarschijnlijk samenhangend met het verschillende hormoonprofiel;
- een aantal (onbekende) externe factoren (*Arnal & Garbarg*).

Bij het – inmiddels wereldvermaarde

– prospectieve epidemiologische onderzoek in het Amerikaanse stadje Framingham werd een duidelijke samenhang gevonden tussen het serumcholesterolgehalte en het optreden van hart-vaatliden. *Carlson* en *Böttiger* vonden hetzelfde voor triglyceriden. Het risico voor het optreden van ischemische hartziekte stijgt met het toenemen van het serumcholesterol en/of de serumtriglyceriden. Een duidelijke „grens” waarboven het risico extra toeneemt is niet aan te geven. De World Health Organization stelt deze globaal voor volwassenen op 200 mg cholesterol/100 ml (5,2 mmol/l). Voor triglyceriden 80 mg/100 ml (0,8 mmol/l). Voor cholesterol geldt overigens hoe lager, hoe beter (*Dalderup*). Met het stijgen van de leeftijd mogen de concentraties wat hoger zijn (boven grens 8 mmol/l respectievelijk 2 mmol/l).

Lipiden komen niet vrij in het bloed voor, maar in de vorm van complexe eiwitverbindingen. Daarom spreekt men liever van lipoproteïnen. In nuchtere toestand bevat het plasma normaliter géén vet. In de lever gesynthetiseerde vetzuren worden benut voor energie; 60 procent van de energie ontstaat – in nuchtere toestand – door de verbranding van vrije vetzuren. Wat de lever teveel aan vrije vetzuren overhoudt, wordt als triglyceriden in het plasma gevonden. Onder invloed van het enzym lipo proteïne lipase (L.P.L.) worden deze triglyceriden gesplitst in glycerol en vetzuur. De cellen slaan dit vetzuur op als vet.

Bepaling van het serumcholesterol alléén is onvoldoende om stoornissen in de vetstofwisseling te beoordelen met betrekking tot het risico van atheromatose. Men dient nader te differentiëren door bepaling van het triglyceridengehalte en het lipoproteïenspectrum. Dit kan óf door de ultracentrifuge- óf door de electroforesemethode. De complexe veteiwitverbindingen zijn samengesteld uit: eiwit, cholesterol, cholesterolesters, fosfolipiden en triglyceriden. Fosfolipiden zijn te beschouwen als een transportmiddel van vooral de triglyceriden langs

* Mede naar aanleiding van een nascholingscursus, in 1974 gegeven door de diabetes-lipiden werkgroep van het Radboud Ziekenhuis te Nijmegen.

** Verbonden aan het Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut, hoofd: Prof. Dr. F. J. A. Huygen.

de keten van omzettingen van het ene vetcomplex in het andere. Al naar gelang hun soortelijk gewicht óf hun verplaatsing in het elektrische veld zijn de verschillende lipidenfracties van elkaar te onderscheiden. De zogenaamde „chylomicrons” (zeer lichte vetbolletjes) zijn het lichtst en verplaatsen zich in het elektrisch veld niet. De chylomicrons bevatten voornamelijk triglyceriden. Geleidelijk worden zij van hun triglyceriden ontdaan. De alfalipoproteïnen die tenslotte overblijven bevatten vooral fosfolipiden (figuur).

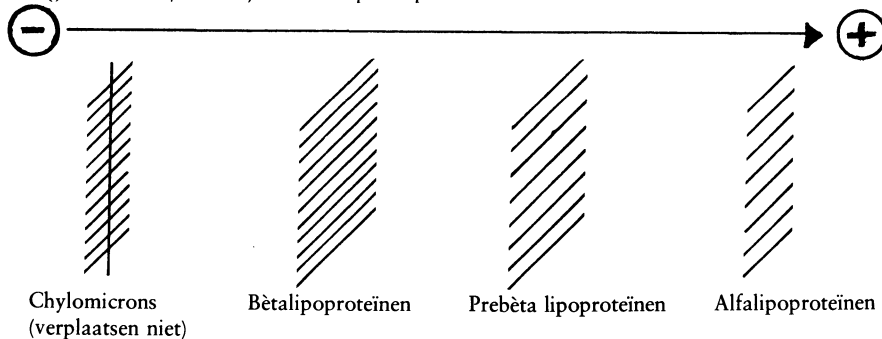
De lipidenpiegel van het bloed wordt beïnvloed door de voeding. Veel vet resulteert in stijging van de chylomicronfractie. Veel koolhydraten resulteren in een stijging van de prebêtalipoproteïnenfractie (vetgeïnduceerde respectievelijk koolhydraten geïnduceerde hyperlipoproteïnemie).

Het werk van onderzoekers als *Frederickson* heeft het huidige inzicht in de typologie van de hyperlipoproteïnemie mogelijk gemaakt. Sommige vormen van hyperlipoproteïnemie zijn familiair, andere worden verworven. Ondanks het aangetoonde verband tussen een verhoogd serumvetgehalte en het risico om ischemische hartziekte te krijgen, is het nuttig effect van maatregelen tot verlaging van het serumlipidengehalte nog niet onomstotelijk bewezen. Met name zijn de resultaten bij patiënten die reeds een episode van hartischemie doormaakten, twijfelachtig (*Editorial*). Anderzijds zijn er aanwijzingen dat verlaging van het serumlipidengehalte als primair preventieve maatregel de incidentie van ischemische hartziekte doet dalen (*Miettinen*).

Voor de huisarts lijkt het alles bijeen een belangrijke taak, patiënten met hyperlipoproteïnemie op te sporen en intensief te begeleiden, ook ten aanzien van de andere risicofactoren zoals roken, alcoholgebruik, gebrek aan lichaamsbeweging, adipositas, hypertensie en diabetes. Elementaire kennis van de verschillende typen van hyperlipoproteïnemie is dan ook gewenst.

Op basis van het onderzoek door *Frederickson* onderscheidt men vijf typen. Deze typering betreft de afwijking van het normale lipoproteïnenpatroon in een

Figuur. Electroforese bij normaal lipidenspectrum



wat vereenvoudigde schematisering als volgt:

Type I = hyperchylomicronemie door erfelijke afwezigheid van lipoproteïne lipase-enzym; uiterst zeldzaam (triglyceriden sterk verhoogd);

Type II = essentiële familiale hypercholesterolemie (twee varianten):

- type II a (cholesterol sterk verhoogd, dat wil zeggen bêta lipoproteïne partikels);

- type II b (cholesterol en triglyceriden verhoogd, dat wil zeggen bêta- en prebêtalipoproteïne partikels);

Type III = mengvorm, berustend op een stoornis in de omzetting van prebêtalipoproteïnen in bêtalipoproteïnen (cholesterol en triglyceriden verhoogd);

Type IV = alcohol- en glucosetolerantie afhankelijke hypertriglyceridemie. Naast type II de meest frequente vorm. Er is een overproductie of gestoorde afbraak van prebêtalipoproteïnen (triglyceriden sterk verhoogd, cholesterol matig verhoogd, dat wil zeggen prebêtalipoproteïne partikels);

Type V = zeer zeldzame mengvorm van type I en IV.

Door middel van het „lipogram” is het type te bepalen. Overigens zij opgemerkt dat triglyceriden het serum troebel maken (melkachtig). Is het cholesterol bijvoorbeeld verhoogd en het serum helder dan heeft men te doen met type IIa. Is het serum troebel en het cholesterol verhoogd dan heeft men waarschijnlijk te doen met type IV, eventueel type III. Bij type I (zeer zeldzaam) is het cholesterol normaal, het serum is troebel en na een dag staan is het serum helder met een „roomlaagje” van chylomicrons, die immers zeer licht zijn.

ad type II: 51 procent van de mannen met type IIa krijgt vóór het 50ste jaar een

hartinfarct; voor vrouwen bedraagt dit 12 procent! Het cholesterolgehalte is verhoogd, de triglyceriden niet. De behandeling dient te geschieden door dieet met cholesterolbeperking. Medicamenteuze ondersteuning met middelen als cholestyramine of neomycinesulfaat is nogal eens noodzakelijk.

Ad type IV: Hart- en vaatafwijkingen treden vroegtijdig op. De huid toont soms eruptieve xanthomen. De oorzaak is een toegenomen synthese (lever, koolhydraatstofwisselingsstoornis – koolhydraten zijn „precursors” in de synthese –, verminderde klaring door bijvoorbeeld tekort aan lipoproteïne lipase-enzym).

Het betreft dus een „koolhydratengeïnduceerde” hyperlipoproteïnemie. Dit type is goed te behandelen. Er zijn teveel prebêta-partikels (cholesterol en vooral triglyceriden) in het plasma. Vasculaire afwijkingen zijn dikwijls nog reversibel! Men raadt op rationele gronden een koolhydraat-arm dieet aan (in tegenstelling tot type II). Toch is hieromtrent nog onduidelijkheid, hoewel dieetmaatregelen juist bij dit type dikwijls resultaat hebben. Indien medicamenteuze therapie noodzakelijk is, wordt vooral clofibrat (Atromidine) toegepast.

Medicamenten zoals cholestyramine en ook clofibrat zijn niet zonder bijwerkingen. Clofibrat biedt voor patiënten die reeds tekenen van ischemische hartziekte vertoonden zelfs enige risico's (onder andere longembolie, tromboflebitis en ritmestoornissen). Dergelijke patiënten dienen mijns inziens door een internist te worden begeleid.

Voor de huisarts is het vooral van belang de risico's van hyperlipoproteïnemie te onderkennen en de patiënten die risico

lopen op te sporen. Als „preventieve” maatregel zou men de behandeling van overigens gezonde patiënten met hyperlipoproteïnemie aan de huisarts kunnen toevertrouwen. De huisarts dient daartoe wel te kunnen beschikken over adequate laboratoriumfaciliteiten.

Enkele richtlijnen bij de diagnostiek zijn van belang. Zo is bepaling van het cholesterol alleen onvoldoende. De minste differentiatie welke ten aanzien van het totale serumlipidengehalte noodzakelijk is, omvat de bepaling van cholesterol en triglyceriden. Voor de bepaling van triglyceriden is benodigd 5 ml hemolysevrij serum, afgenomen na een periode van minstens 12.00-14.00 uur volstrekt vasten (voor de bepaling van alleen cholesterol is vasten niet noodzakelijk).

De meerderheid van de patiënten heeft een lichte hyperlipemie type II of IV. Deze vormen zijn globaal door de bepaling van het plasmatriglyceriden- en het plasmacholesterolgehalte te onderscheiden. Men kan in deze gevallen beginnen met een dieet. Meestal is het wenselijk

om twee bepalingen achtereenvolgend als uitgangspunt te nemen. Voortdurende gewichtscontrole en vier-wekelijkse laboratoriumbepalingen geven een indicatie omtrent het succes van de behandeling.

Frederickson onderstreept de wenselijkheid om eerst een normalisering te bereiken door dieet („houdt uw patiënt wel dieet?”). Medicamenteuze ondersteuning is slechts in tweede instantie aangewezen. Bij achterwege blijven van succes is verwijzing naar de internist in elk geval noodzakelijk.

Het is misschien een goede suggestie wanneer men toch een bezinking heeft uitstaan, als zeer globale screening bij bepaalde risico-patiënten, 24 uur later het plasma in de pipet op troebeling te onderzoeken. Troebeling noodzaakt alsdan tot verder onderzoek van de plasmalipiden. Omgekeerd betekent afwezigheid van troebeling echter niet dat het plasmalipidengehalte normaal is!

De vroege opsporing van hyperlipoproteïnemie als risicofactor voor ischemische hartziekte door de huisarts lijkt van groot belang, gezien de steeds toene-

mende morbiditeit en mortaliteit aan hart- en vaatlijden. Patiënten met een familiale dispositie zijn juist door de huisarts goed op te sporen. Daar hyperlipoproteïnemie tenslotte slechts één van de risicofactoren is, kan de begeleiding van dergelijke patiënten zich niet alleen tot controle van het serumvetgehalte beperken. Ook de andere genoemde risicofactoren moeten onder de aandacht blijven, inclusief de psychosociale aspecten. Daarom moet de huisarts, ook bij verwijzing naar een specialist, de begeleiding van dergelijke patiënten nooit geheel uit handen geven.

Arnal, J. en S. Garbarg. (1973) *Cah. Méd.* 14, 1037.

Dalderup, L. M. (1973) *Ned. T. Geneesk.* 117, 1064.

Editorial (1975) *Brit. med. J.* II, 103.

Frederickson, D. S. (1972) *Mod. Conc. cardiov. Dis.* 41, 7.

Miettinen, M. (1972) *Lancet* II, 835.

Nederlandse Hartstichting. Het hartinfarct, risicofactoren en preventiemogelijkheden, 1974.

Wijn, de J. F. Een voedingsadvies voor de gehele bevolking. (1973) *Ned. T. Geneesk.* 117, 1969.

Enkele opmerkingen over de opsporing en behandeling van hyperlipoproteïnemie in de huisartspraktijk

DOOR J. W. VAN REE, HUISARTS TE WYCHEN*

De preventie wordt een steeds belangrijker deel van de taak van de huisarts. „Anticiperende geneeskunde” vooronderstelt een attitude van de huisarts om op positieve wijze de gezondheid van zijn patiënten te bevorderen. Een van de belangrijke taken is de preventie van cardiovasculaire ziekten. Ongeveer 60 procent van alle sterfgevallen betreffen ziekten van het cardiovasculaire systeem. Hartinfarcten bij jonge mannen van 30 jaar zijn reeds sedert jaren geen uitzondering meer. Deze ziekte is in onze westerse wereld een ware „volksziekte” geworden.

Vele risicofactoren spelen bij het ont-

staan van hart- en vaatziekten een rol. Deze factoren zijn tot twee grote categorieën terug te voeren: exogene en endogene factoren, welke overigens invloed op elkaar uitoefenen. Exogene factoren zijn bijvoorbeeld: roken, gebrek aan lichaamsbeweging, overmatige voeding, regelmatig alcoholgebruik, luchtverontreiniging en psychosociale stress-situaties. In hoeverre endogene factoren echt „endogeen” zijn of door exogene factoren worden beïnvloed, is nog onduidelijk. Zogenaamde endogene risicofactoren kunnen ook als secundair symptoom worden beschouwd van onderliggende ziekten zoals: hyperthyroïdie, diabetes, nierziekten (nefrotisch syndroom) en obstructieve leverziekten. De belangrijkste endogene factoren zijn: hoog serumlipidengehalte, verminderde glucosetolerantie, hypertensie en overge-

wicht c.q. vetzucht. Al deze endogene en exogene risicofactoren beïnvloeden niet alleen elkaar in meer of mindere mate, maar hebben ook afzonderlijk invloed op het ontstaan van hart- en vaatziekten.

Hoe kan de huisarts op dit gebied preventief werkzaam zijn? Ten eerste door een positieve bevordering van de gezondheid (levensgewoonten) en vervolgens door de vroege opsporing en behandeling van beginnende afwijkingen (secundaire preventie). Tenslotte door het voorkómen van recidieven c.q. het voorkómen van verergering (tertiaire preventie). Naast het positief bevorderen van de gezondheid, overigens een moeilijke opgave, is met name de secundaire preventie een taak van de huisarts. Door de frequente contacten met zijn patiënten is de huisarts bij uitstek in staat om bestaande risicofactoren bij de patiënt te

* Huisarts, in associatie met P. de Winter, huisarts te Wychen; part-time medewerker (huisartsbegeleider) aan het Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut, hoofd: Prof. Dr. F. J. A. Huygen.