

Goed cholesterol slecht cholesterol

HET 'GOEDE' cholesterol HDL, waarvoor al dertig jaar geldt dat het beschermt tegen hart- en vaatziekten, is toch niet altijd goed voor de mens. Er is, ondanks miljardeninvesteringen, in elk geval nog geen pil op de markt die het HDL verhoogt en de kans op een hartziekte verkleint. En deze week klieperde een beroemd tijdschrift als *The New England Journal of Medicine* in een commentaar de hoog-HDL-is-goed-voor-U-hypothese overboord. Dat commentaar verscheen samen met twee publicaties over de werking van HDL die nieuwe twijfel over de hypothese zaaiden. Een was er van een Amsterdams-Leidse onderzoeksgroep.

HDL (*high density lipoprotein*) is de tegenhanger van LDL (*low density lipoprotein*). LDL speelt een slechte rol in het cholesterolverhaal. Bij de bepaling van het cholesterolgehalte in het bloed worden de concentraties cholesterol in LDL en HDL apart gemeten. Cholesterol is bekend als een levensgevaarlijk molecuul, maar het is alleen een sluipmoordenaar als er te veel van in het lichaam komt. In de juiste dosering is cholesterol – een 'vettig' molecuul – nuttig voor het lichaam. Onze stofwisseling gebruikt het voor de celbouw en voor de synthese van belangrijke hormonen en andere onmisbare moleculen.

MEDICIJNEN Hoe meer vet en cholesterol een mens eet, hoe meer LDL er in de bloedbaan komt, hoe meer cholesterol er in plekken met beginnende aderverkalking wordt afgegeven, hoe sneller die zich ontwikkelt (zie kader aderverkalking). Vaststaat dat cholesterolverlagende medicijnen (statinen), geslikt door bijna 1,5 miljoen Nederlanders de kans op een hartziekte en de hartdood verlagen. Die statinen verlagen het LDL. En statinen reddden levens en zijn voor vrijwel iedereen veilig. Cholesterolonderzoeker Theo van Berkel van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, en mede-auteur van de Nederlandse NEJM-publicatie: "Met de statinen hebben we ontzettend geluk gehad." Alleen: door de statinen daalt het risico op hartziekte en sterfte met maximaal een derde. Hartziekten zijn ook in het statinentijdperk een belangrij-

ke doodsoorzaak gebleven, ook al staat kanker sinds een paar jaar bovenaan. "Er is dus nog veel ruimte om andere medicijnen te ontwikkelen", zegt Jan Albert Kuivenhoven van het Acade-

Cholesterol is pas gevaarlijk als er te veel van in het lichaam komt

misch Medisch Centrum in Amsterdam, ook mede-auteur van de net verschenen studie. Onderzoekers bij universiteiten en industrie waren de afgelopen decennia druk naar op zoek naar nieuwe cholesterolmedicijnen. De blik was veelal gericht op HDL. Tot nu toe zonder succes. "Er zijn nog steeds veel industriële mee bezig", zegt Kuivenhoven. Hij noemt twee onderzoeken, waar duizenden patiënten aan meedoen. De eerste resultaten komen over ongeveer een jaar. HDL kan een teveel aan cholesterol nog afvoeren. HDL doet (ongeveer)

het tegenovergestelde van LDL. Het pikt cholesterol op uit de vaatwand en vervoert het naar de lever. Die werkt het via de galblaas naar de darm, zodat het het lichaam uit kan. HDL en LDL zijn allebei eiwit-vetcomplexen, het zijn bolletjes die met het bloed mee stromen en onderweg cholesterol afgeven of opnemen.

VRACHTWAGEN "Vergelijk HDL met een vrachtwagen die afval afvoert", zegt Theo van Berkel. "Als het laden niet lukt, als de vrachtwagen te langzaam rijdt, of als het lossen steeds mislukt, dan kun je veel vrachtwagens op de weg hebben en toch weinig vervoeren." Hij zegt: er kan veel HDL in het bloed zitten, maar als die deeltjes niet goed werken, dan daalt je kans op een hartziekte niet. Het kan zelfs gebeuren dat een regelsysteem in het lichaam ervoor zorgt dat er steeds méér HDL komt, om het gebrek op te heffen. Achteraf gezien is het heel logisch dat de hoog-HDL-is-goed-voor-U-hypothese onhoudbaar was. Het is in de geneeskunde vaker gebeurd dat op grond van een epidemiologisch verband een medicinale therapie werd bedacht die op een flesje uitliep. Mensen met een verhoogd homocysteïnegehalte in het bloed krijgen meer hartaanvallen en hebben een grotere kans dement te worden. Maar het verlagen van homocys-

teïne (met foliumzuur en vitamine B6 en B12) verbeterde niks. Vrouwen na de overgang maken minder hormonen en krijgen last van hartziekten. Maar het slikken van hormonen verandert daar niets aan en verhoogt de kans op kanker. Bij LDL ging het wel goed: verlagen helpt meten. De pogingen om HDL te verhogen waren minder succesvol. De commentator in de NEJM kwam afgelopen donderdag zelfs met een alternatief voor de hoog-HDL-is-goed-voor-U-hypothese' op de proppen. Het gaat niet om de hoogte van het HDL-gehalte in het bloed, zegt die nieuwe hypothese, maar om de werking van HDL. De snelheid waarmee

HDL uit een dichtslibbende vaatwand cholesterol opneemt, bepaalt waarschijnlijk beter je kans op een hartziekte. Hoe beter HDL het cholesterol opneemt en naar de lever afvoert, hoe kleiner het hartziekerisico is. De twijfel over de oude hypothese bestond al langer. Kuivenhovens promovendus Menno Vergeer (eerste auteur van het Nederlandse NEJM-artikel) publiceerde vorig jaar een review met de onontkoombare conclusie dat de epidemiologie weliswaar rotsvast heeft aangetoond dat mensen met een hoog HDL-gehalte gemiddeld minder vaak hartziekten hebben, maar dat het harde bewijs voor een

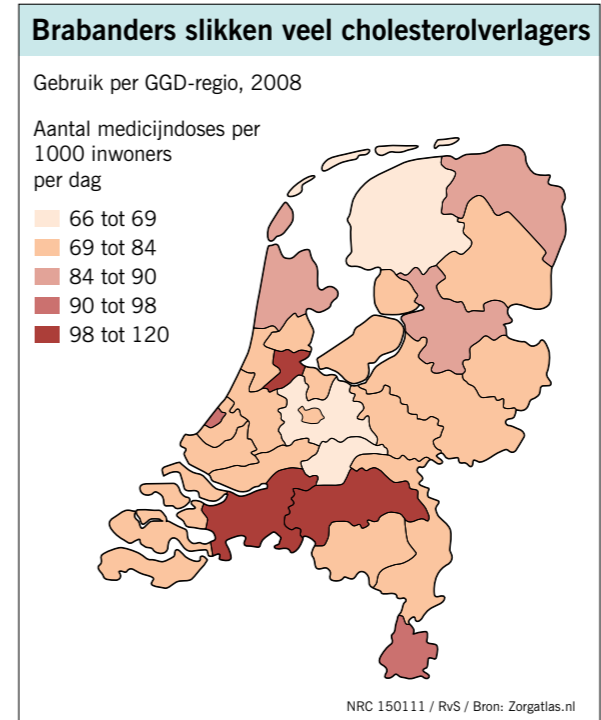
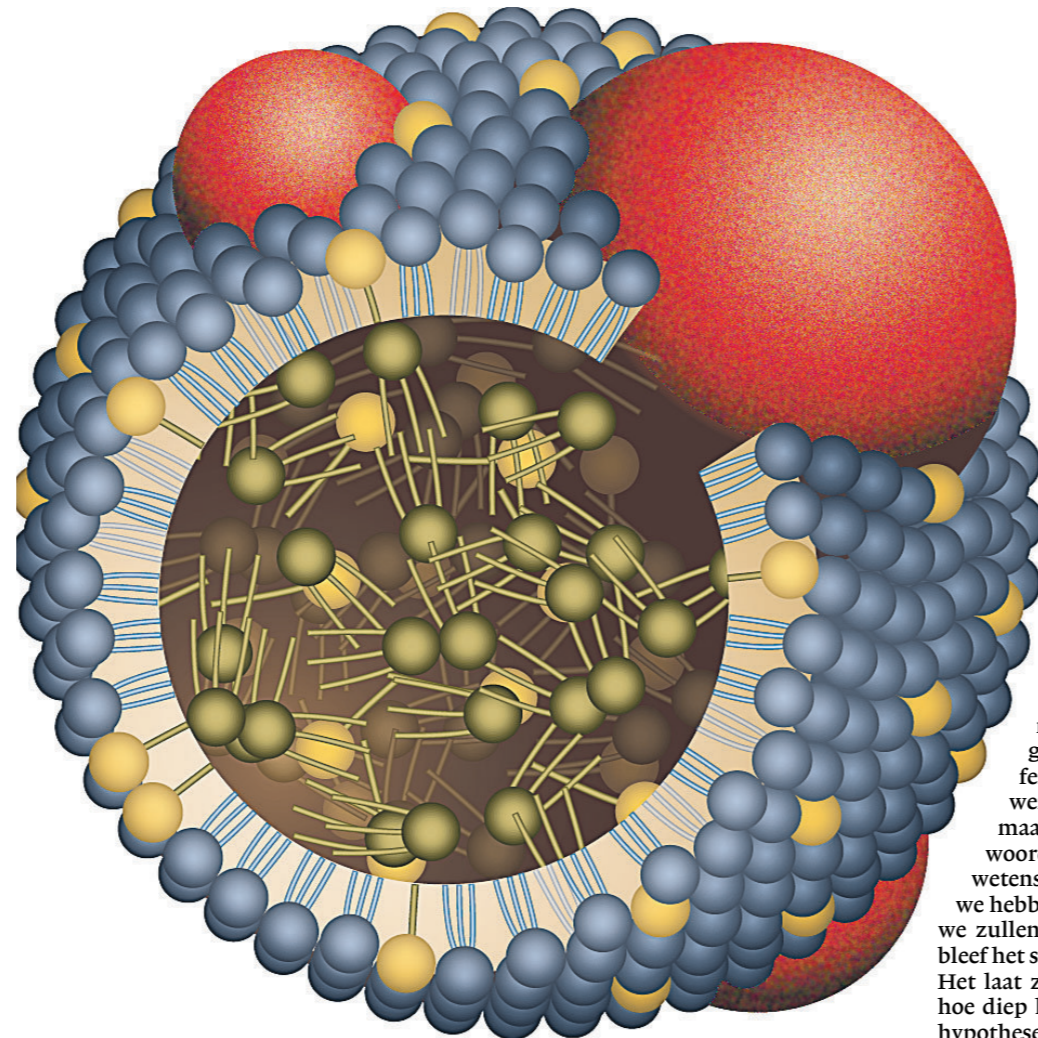
er aan torcetrapib verwante medicijnen bestaan (CETP-remmers) die wel het HDL verhogen, maar niet de bloeddruk. **13 januari 2011** Twee publicaties over de werking van HDL. In een commentaar gaat de hoog-HDL-is-altijd-goed-hypothese overboord en wordt gepostuleerd dat de snelheid waarmee HDL cholesterol uit de vaatwand opneemt (de cholesterol-efflux) het risico op hartziekten wel goed voorspelt.

Cholesterol kan veilig worden afgevoerd door HDL, maar dat

betekent niet dat veel HDL altijd maar goed is. Wim Köhler



Links HDL bestaat uit bolletjes van vet- en eiwitmoleculen. De laatste zijn hier rood. In de bolletjes wordt vet en cholesterol getransporteerd. Linksboven en geheel links Gefrituurde Marsrepen zijn in Schotland populair onder de jeugd, maar zorgen al snel voor een te vet menu. Vet eten verlaagt het HDL-gehalte. En dat vergroot de kans op hartziekten.



rol in de lever kan 'lossen'. De genmutatie is uiterst zeldzaam. Voor zover nu bekend komt de mutatie alleen voor bij negentien mensen binnen een grote familie op het Zuid-Hollandse eiland Goeree-Overflakkee. In totaal lieten 124 mensen uit die familie zich onderzoeken op die mutatie, en op ziekten. De mutatie zorgt in ieder geval voor een 30 procent verhoogd HDL-gehalte. De negentien mensen met de genmutatie waren allemaal heterozygoot. Dat betekent dat ze naast het gen met de mutatie die HDL verhoogt ook een 'neutraal' gen voor SR-BI hadden. Menno Vergeer: "Die mensen hebben beslist geen echte ziekte. Het enige wat we zien zijn lichte bijnierstoornissen en verminderde activiteit van de bloedplaatjes."



ADERVERKALKING

Aderverkalking begint vaak op plaatsen waar turbulente in de bloedstroom heerst. Dat kolken de bloed ontstaat bij vertakkingen van de bloedvaten, of waar de bloedvatwand door aanlegfoutjes scherpe bochten en uitstulpingen vertoont. De eerste, met de microscoop waarneembare verandering is dat zich daar monocytten nestelen. Monocytten zijn onrijpe cellen van het afweersysteem. Ze kruipen onder het endotheel, de cellaag die de binnenbekleding van de bloedvaten vormen. De monocytten ontwikkelen zich tot schuimcellen. Onder de microscoop zien ze er uit als een schuimachtige massa. Schuimcellen zitten vast tussen vaatwand en endotheel. Hun enige redding is HDL. Dat zijn eiwit-vetbolletjes die cholesterol opnemen en in de lever afgeven. De epidemie van hart- en vaatziekten kan dus droogjes worden beschreven als een onbalans tussen opname en afgifte van cholesterol door de schuimcellen. Als HDL de schuimcellen niet ontlast, hechten daar op den duur steeds meer vetten en vaste stoffen op. Er zijn ook ontstekingsprocessen die de zaak verergeren. De bloedvatwand verliest zijn soepelheid. In dat stadium is er echte aderverkalking. Pas als de endotheel laag die over de ontstane verdikking heen ligt kapot gaat, wordt zo'n verdikking levensbedreigend. Dan kunnen er bloedplaatjes aan binden waardoor er opeens snel bloedstolsels ontstaan. Die kunnen een bloedvat meteen afsluiten, of losschieten en dan stroomafwaarts een hart- of herseninfarct veroorzaken.

eiwitten moeten aan cellen binden en stoffen opnemen. HDL moet cholesterol bewerken voor het mee kan worden genomen. Er zijn dus veel onderdelen en functies van HDL waar wat mis mee kan zijn. Het doet vermoeden dat het risico op hartziekten niet eenvoudigweg te bepalen is met de cholesterol-efflux, de snelheid waarmee HDL cholesterol uit de schuimcellen opneemt. Dat opperden Amerikaanse onderzoekers deze week in hetzelfde nummer van de NEJM.

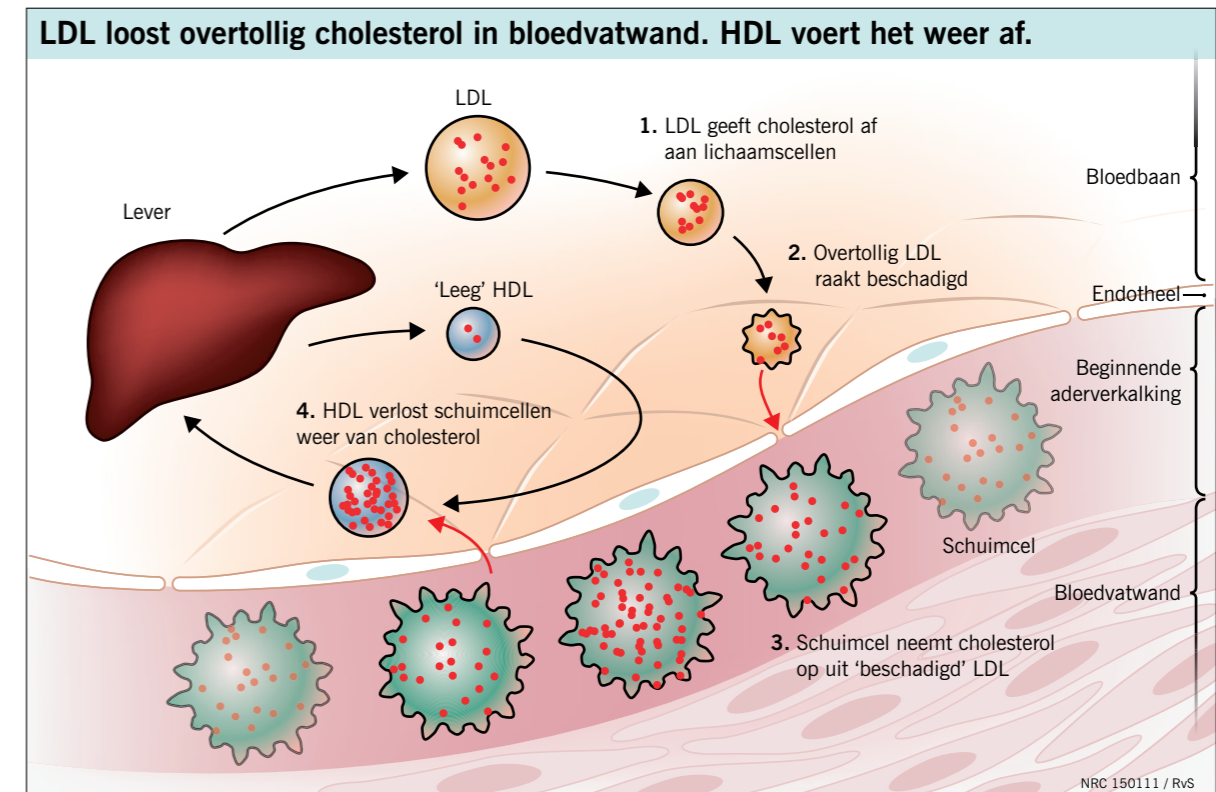
ZEKERHEID Kuivenhoven, die in een consortium van zes onderzoeksgroepen werkt aan HDL-testen: "Ik geloof eerlijk gezegd niet in de waarde van de efflux test. Maar de 'cholesterolwereld' zat natuurlijk wel op zo'n nieuwe zekerheid te wachten. De Amerikaanse collega's die het verband tussen efflux en hartziekte nu in de NEJM publiceren, laten ook echt wel iets zien, maar het probleem is dat er veel manieren zijn om die efflux te meten. Niemand kan hun methode goed reproduceren en hun test is inmiddels in een bedrijfje ondergebracht."

In de Nederlandse publicatie in de NEJM, met Jan Albert Kuivenhoven en Miranda van Eck (uit de onderzoeksgroep van Van Berkel) als onderzoekersleiders, is die verminderde afgifte van cholesterol uit de vaatwand ook wel

gemeten, bij mensen met een hoog HDL-gehalte. En de mensen die ze onderzochten waren niet tegen aderverkalking beschermd, ondanks hun hoge HDL. Maar de Amsterdams-Leidse onderzoekerscombinatie ziet de verminderde efflux niet als de belangrijkste oorzaak. De Amsterdammers vonden een genmutatie die het HDL verhoogt, maar de kans op hartziekten niet verlaagt. De Leidse onderzoekers keken naar de precieze moleculaire gevolgen van de genmutatie in muizen. Het gaat

Medicijnfabrikant Pfizer werd in één nacht 21 miljard minder waard

om een mutatie in het gen SR-BI. Dat is één van drie receptoren op de buitenkant van cellen die ervoor zorgen dat cholesterol uit de vaatwand kan oppikken. Het is bovendien de enige receptor waardoor HDL zijn cholest-



OP ZOEK NAAR EEN PIL DIE HDL VERHOOGT

Zes jaar publicaties over HDL-verhogers tonen de teloorgang van het in 2004 nog rotsvast gevestigde idee dat simpelweg HDL verhogen hartziekten voorkomt. Het zijn publicaties in *The New England Journal of Medicine*. De redactie van dit – ondanks zijn regionale naam – beroemdste medisch-wetenschappelijke tijdschrift ter wereld geloofde duidelijk in de HDL-hypothese. Afgelopen donderdag ging hij overboord.

8 april 2004 HDL-verhoging is een doel op zichzelf. Het eerste experiment bij 19 mensen met een HDL-verhogend medicijn torcetrapib laat zien dat 'het HDL-gehalte flink steeg en dat het LDL-gehalte daalde.' Met een juichend begeleidend commentaar. **29 maart 2007** publicatie van een van drie grote onderzoeken op grond waarvan Pfizer drie maanden daarvoor besloot definitief te stoppen met torce-

trapib. Experiment met bijna 1200 patiënten. Onder de torcetrapib-gebruikers vielen iets meer doden. Een commentator schrijft de schade vooral toe aan bijwerkingen van torcetrapib. Voor het eerst wordt opgemerkt dat het niet alleen om HDL-verhoging moet gaan, maar ook om de manier waarop HDL werkt. **19 april 2007** Nederlands onderzoek naar torcetrapib onder mensen met een erfelijk verhoogd cho-

lesterolgehalte laat na twee jaar zien dat het HDL-gehalte flink verhoogt maar de aderverkalking niet stopt. **22 november 2007** Het derde en grootste onderzoek dat Pfizer deed besluiten om te stoppen met torcetrapib, onder ruim 15.000 patiënten die al een hoog risico op hartaanvallen hadden. Een 60 procent hogere sterfte, 25 procent meer hartaanvallen en beroerten. In combinatie met een 70 procent hoger

HDL-gehalte en een 25 procent lager LDL-gehalte. In de conclusie staat dat de schade ook door de hoofdwering (HDL-verhoging door het remmen van het enzym CETP) zou kunnen ontstaan. **16 december 2010** Anacetrapib, lang een concurrent van torcetrapib, is veilig. Vreemd genoeg is niet gekeken of het middel ook aderverkalking vermindert. Het onderzoek is alleen gepubliceerd om te laten zien dat

er aan torcetrapib verwante medicijnen bestaan (CETP-remmers) die wel het HDL verhogen, maar niet de bloeddruk. **13 januari 2011** Twee publicaties over de werking van HDL. In een commentaar gaat de hoog-HDL-is-altijd-goed-hypothese overboord en wordt gepostuleerd dat de snelheid waarmee HDL cholesterol uit de vaatwand opneemt (de cholesterol-efflux) het risico op hartziekten wel goed voorspelt.