

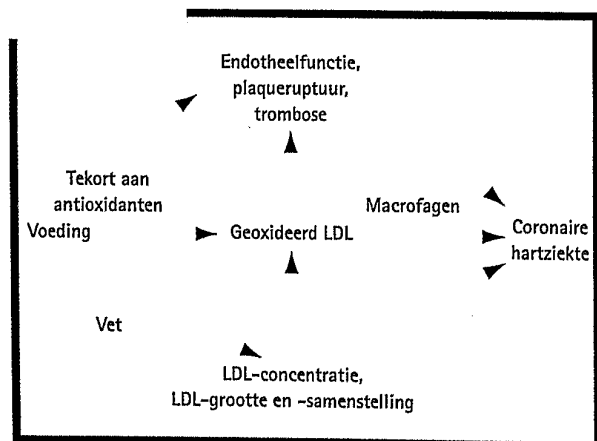
Voeding, LDL-oxidatie en coronaire hartziekte

Door oxidatie van LDL in het lichaam tegen te gaan, zouden antioxidanten uit de voeding het proces van atherosclerose kunnen remmen en zo coronaire hartziekte kunnen voorkomen. Dat is de theorie, maar hoe staat het met de bewijsvoering?

PETER L. ZOCK,
MARTIJN B. KATAN
WAGENINGEN
CENTRE FOR
FOOD SCIENCES
EN AFDELING
HUMANE VOEDING EN EPIDEMIOLOGIE,
LANDBOUW-
UNIVERSITEIT
WAGENINGEN.

VOLGENS DE OXIDATIE-hypothese voor atherosclerose zijn LDL-deeltjes in het bloed onderhevig aan oxidatie en worden geoxideerde LDL-deeltjes opgenomen door macrofagen in de arteriewand. Zulke macrofagen vol met cholesterol vormen dan het begin van atherosclerotische plaques. Antioxidanten uit de voeding zouden daarom de atherogenese moeten tegengaan door oxidatie van LDL en ophoping van LDL in macrofagen te remmen. De verschillende componenten van deze hypothese zijn samengevat in figuur 1. Maar wat is de status van de hypothese als geheel?

Figuur 1
Hypothetische routes van voeding naar coronaire hartziekte, waarin oxidatieve omzettingen als tussenstap optreden.



Twijfel Er zijn diverse soorten aanwijzingen dat oxidatie van LDL in vivo optreedt. Geoxideerd LDL is aangetroffen in atherosclerotische laesies en autoantilichamen tegen geoxideerd



LDL worden aangetroffen in menselijk plasma. De toediening van vetoplosbare antioxidanten, waaronder vitamine E, vermindert de atherogenese bij dieren (1) en vergroot de resistentie van menselijk LDL tegen oxidatie in vitro (2). Maar kan voeding LDL-oxidatie bij mensen in vivo voorkomen en zal dit het optreden van

supplementen geheel te ontwarren van andere aspecten van een gezondheidsbewuste leefstijl van zulke personen. Gerandomiseerde klinische trials wijzen ook in de richting van enige vermindering van coronaire hartziekten bij personen die vitamine E-pillen innemen, maar de resultaten zijn nog steeds aan twijfel onderhevig (4,5).

Twijfel aan resultaten vitamine E-trials

coronaire hartziekte tegengaan? In epidemiologische studies kwam bij personen met hoge innames van vitamine E, met name in de vorm van supplementen, inderdaad minder coronaire hartziekte voor (3). Maar het is niet eenvoudig om dit gebruik van

Meer van zulke trials zijn op dit moment gaande en deze zouden een beslissend antwoord moeten geven.

Merkers Als van vitamine E-supplementen wordt aangetoond dat ze de incidentie van coronaire hartziek-

ten verminderen, dan nog is dat geen bewijs voor een rol van LDL-oxidatie bij atherosclerose. Zo'n rol is moeilijk vast te stellen omdat we de mate van LDL-oxidatie in vivo niet behoorlijk kunnen vaststellen. De oxideerbaarheid van LDL wordt vaak in vitro gemeten door LDL uit bloed te isoleren, het bloot te stellen aan oxidatieve stress en dan de veranderingen in de dubbele bindingen te meten in de meervoudig-onverzadigde vetzuren die veel in LDL aanwezig zijn. Het is de vraag of zo'n indicator of merker van de oxideerbaarheid van LDL wel overeenkomt met de mate van oxidatie in vivo en of dit het risico op coronaire hartziekte kan voorspellen. Tot op heden is er maar weinig bewijs voor dat de in-vitro-oxideerbaarheid een goede voorspeller is van atherosclerose of coronaire hartziekte.

Interventies die de in-vitro-resistentie van LDL tegen oxidatie verhogen, verminderen bij dieren niet noodzakelijkerwijs het proces van atherosclerose (6). Slechts in een paar epidemiologische studies is het verband tussen in-vitro-oxideerbaarheid van LDL en atherosclerose of coronaire hartziekte gemeten en de resultaten van deze studies zijn niet consistent (7). Andere merkers van LDL-oxidatie, zoals concentraties autoantilichamen tegen geoxideerd LDL, laten ook geen consistent verband zien met eindpunten van coronaire hartziekte (8). Tot op heden leveren grote prospectieve cohortstudies hierover nog geen gegevens. De beschikbare merkers voor geoxideerd LDL kunnen dus nog niet als betrouwbare voorspellers van het risico op coronaire hartziekten bij mensen worden beschouwd.

Minder LDL De hoeveelheid LDL die wordt geoxideerd en het daaruit voortvloeiende risico op coronaire hartziekte kan ook worden beïnvloed door andere voedingsfactoren dan antioxidanten. Vermindering van de consumptie van verzadigd vet (figuur 1) verlaagt de plasmaconcentratie LDL en zodoende de hoeveelheid LDL die beschikbaar is voor oxidatieve

omzettingen. Dit kan men bereiken door verzadigd vet in de voeding te vervangen door koolhydraten, zoals in een recent onderzoek van Parks et al (9) gebeurde (zie kader). Een andere manier om LDL-concentraties te verlagen is de vervanging van verzadigd vet door meervoudig-onverzadigd vet. Voedingen met veel meervoudig-on-

verzadigde vetzuren doen het gehalte meervoudig-onverzadigde vetzuren van LDL-deeltjes toenemen en zouden deze gevoeliger kunnen maken voor oxidatie, hetgeen zou pleiten tegen het gebruik van zulke voedingen (10). In gerandomiseerde klinische trials veroorzaakten spijsoliën met veel meervoudig-onverzadigde vetzuren echter wel een afname van coronaire hartziekten (11). Het hoge vitamine E-gehalte van zulke oliën geeft dan misschien bescherming tegen LDL-oxidatie.

Andere effecten Een tekort aan antioxidanten in de voeding zou ook coronaire hartziekte kunnen stimuleren via andere mechanismen dan de ophoping van geoxideerd LDL in macrofagen (figuur 1). Het optreden van coronaire hartziekte hangt niet alleen af van de snelheid waarmee atherosclerotische plaques groeien, maar ook van het functioneren van het endotheel, van proliferatie van gladde spiercellen, van trombose en van plaqueruptuur. Dit kan allemaal worden beïnvloed door geoxideerd LDL of door effecten van antioxidanten op bloedvaten die niet direct met geoxideerd LDL te maken hebben (6).

Het onderzoek van Parks et al suggereert dat een strenge dieetbehandeling de oxideerbaarheid van LDL kan verminderen, zonder gebruik van supplementen of medicijnen, en dat een toegenomen vitamine E-gehalte van LDL daar een rol bij kan spelen. Maar er

werd hierbij een totaal-dieetbenadering gevolgd en het is niet vast te stellen of de verminderde oxideerbaarheid van LDL het gevolg was van een lagere vetconsumptie, van een veranderde vetzuursamenstelling van de voeding of van een hogere inneming van antioxidanten. De waargenomen veranderingen kunnen ook nog ver-

Merkers LDL-oxidatie nog geen betrouwbare voorspellers

sterkt zijn door een toename in lichaamsbeweging of zelfs door factoren buiten de behandeling, want er was in deze studie geen controlegroep. Dit soort behandeling verminderde in vorige studies (12,13) heel effectief het proces van atherosclerose, maar we weten niet of dit gebeurde dankzij verminderde oxideerbaarheid van LDL, verlaging van LDL-concentraties of afname van lichaamsgewicht.

Hard bewijs Een relatie tussen voeding, LDL-oxidatie en coronaire

Beïnvloedt voeding de oxideerbaarheid van LDL via eigenschappen en samenstelling van de LDL-deeltjes?

Vijfentwintig patiënten ondergingen een drie maanden durende therapie met onder meer een drastische verlaging van de vetinname (minder dan 10 energieprocent vet) (9). Deze behandeling had geen effect op de deeltjesgrootte van LDL of de vetzuursamenstelling ervan, twee eigenschappen waarvan wel wordt verondersteld dat ze de oxideerbaarheid van LDL zouden beïnvloeden. Wel namen het vitamine E- en β -caroteengehalte van LDL toe. Exacte cijfers voor de inname van specifieke vetzuren en antioxidanten worden niet gegeven, maar de behandeling verlaagde de in-vitro-oxideerbaarheid van LDL en de afname van deze oxideerbaarheid van LDL was significant geassocieerd met een toename van het vitamine E-gehalte ervan. In cross-sectionele analyses liet de oxideerbaarheid van LDL geen consistent verband zien met het gehalte van LDL aan antioxidantvitamines of meervoudig-onverzadigde vetzuren en ook niet met de grootte van LDL. Dit kan echter het gevolg zijn geweest van het beperkte aantal personen.

hartziekte is een aantrekkelijke hypothese, die door zoveel aanwijzingen wordt ondersteund, dat nader onderzoek zeker gerechtvaardigd is. Maar de betrouwbaarheid van merkers van LDL-oxidatie als risicofactoren voor coronaire hartziekte is nog niet zo vastgesteld als dat voor bloeddruk of voor de LDL-concentratie gebeurd is. Daarom blijven trials met 'harde' eindpunten de enige solide manier om de werkzaamheid van behandeling met antioxidanten te testen.

'Diet, LDL oxidation, and coronary artery disease' verscheen als editorial in *American Journal of Clinical Nutrition* van oktober 1998 (*Am J Clin Nutr* 1998;68:759-760).

Referenties

1. Steinberg D, Lewis A. Connor Memorial Lecture: oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95:1062-1071.
2. Reaven PD, Khouw A, Beltz WF, Parthasarathy S, Witztum JL. Effect of dietary antioxidant combinations in humans. Protection of LDL by vitamin E but not by β -carotene. *Arterioscler Thromb* 1993;13:590-600.
3. Rimm EB, Stampfer MJ. The role of antioxidants in preventive cardiology. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:188-194.
4. Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S, et al. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998;158:668-675.
5. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-786.
6. Diaz M, Frei B, Vita JA, Keany JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:408-416.
7. Van de Vijver LPL, Kardinaal AFM, van Duyvenvoorde W, et al. LDL oxidation and extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:193-199.
8. Uusitupa MIJ, Niskanen L, Luoma J, et al. Autoantibodies against oxidized LDL do not predict atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1236-1242.
9. Parks EJ, German JB, Davis PA, et al. Reduced oxidative susceptibility of LDL from patients participating in an intensive atherosclerosis treatment program. *Am J Clin Nutr* 1998;68: 778-785.
10. Reaven PD, Witztum JL. Oxidized low density lipoproteins in atherogenesis: role of dietary modification. *Annu Rev Nutr* 1996;16:51-71.
11. Sacks F. Dietary fats and coronary heart disease. Overview. *J Cardiovasc Risk* 1994;1:3-8.
12. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990;336:129-133.
13. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992;86:1-11.

Onderzoek

Meer kinderen met diabetes

Volgens gegevens over 1993-1995 is de incidentie van diabetes type 1 bij kinderen onder de 15 jaar in Nederland in vijf jaar met 13% toegenomen. De toename is het meest uitgesproken in de leeftijdsgroep van 0-4 jaar (78% toename in vergelijking met gegevens uit 1988-1990). Ook bij de 5-9-jarigen is de toename statistisch significant.

Deze cijfers presenteert Maarten Reeser in zijn proefschrift *'Epidemiology of childhood diabetes in The Netherlands'* (Rijksuniversiteit Leiden, 30 september 1998).

De gegevens zijn afkomstig van het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK), waar sinds 1 januari 1990 een landelijk register wordt bijgehouden. De toename in de incidentie van diabetes bij 0-4-jarigen is opmerkelijk, omdat in de tien jaar ervoor (1978-1980 tot 1988-1990) juist een afname met 6% was waargenomen.

Na standaardisatie voor de bevolkingssamenstelling in 1978-1980 nam de incidentie onder 0-14-jarigen toe van 11,1 tot 14,6/100.000/jaar. Dat is een toename van 32% in vijftien jaar.

Volgens Reeser moeten omgevingsfactoren een belangrijke rol gespeeld hebben in deze toename. Voor kinderen jonger dan 5 jaar veronderstelt hij dat er veranderingen zijn opgetreden in omgevingsfactoren die een vroege destructie van de β -cellen op gang brengen of de expressie van erfelijke factoren, die zo'n destructie kunnen tegenwerken, beïnvloeden. Bij oudere kinderen zouden omgevingsfactoren die tijdens de zwangerschap en de zuigelingenperiode optreden, in daarvoor gevoelige individuen een geleidelijk proces in gang zetten van vermindering van β -cellen door infecties, psychosociale stress, gebrek aan antioxidanten etc.

Figuur 1.
Diabetesincidentie
0-4 jaar en 0-14 jaar
(per 100.000/jaar).

