

rol), dat met cholesterol gestapeld wordt in vele weefsels en daardoor verantwoordelijk is voor de klinische verschijnselen optredend bij dit ziektebeeld.

Cerebraal-hepato-renaal-syndroom (CHRS), ook wel Zellwegersyndroom genoemd, wordt gekarakteriseerd door een algemene deficiëntie van peroxisomen, organellen die nodig zijn voor vele oxidatieve reacties, waardoor deze patiëntjes meestal binnen het eerste levensjaar komen te overlijden. Ook bij de synthese van galzuren vinden oxidatieve reacties plaats. Met name de gedeeltelijke afsplitsing van de cholesterolzijketen (de afsplitsing van C-25, C-26 en C-27) gaat moeilijk bij deze patiënten. Dit leidt dan tot de vorming van galzuren met een verlengde keten (trihydroxycoprostaanzuur en dihydroxycoprostaanzuur).

Andere erfelijke stofwisselingsziekten in de galzurensynthese zijn op het niveau van de transformatie van de steroidnucleus. Een patiëntje lijdende aan een 3β -dehydrogenase deficiëntie in de lever is beschreven door Clayton et al. Dit ziektebeeld werd gekarakteriseerd door cholestatische geelzucht, lichte steatorrhea, donkere urine en nauwelijks gekleurde faeces. De diagnose kon gesteld worden door het aantonen van afwijkende galzuren in de urine ($3\beta,7\alpha$ -dihydroxy en $3\beta,7\alpha,12\alpha$ -trihydroxy-5-choleenzuren).

We beschreven zelf een patiëntje, waarbij afwijkende leverfunctie parameters gevonden werden en die leed aan de gevolgen van een resorptiedeficiëntie van lipiden (met name de vetoplosbare vitaminen A, D, E en K). Al deze verschijnsels waren het gevolg van een zeer lage galzurenpool. Dit kan bij dit patiëntje een gevolg zijn van een cholesterol 7α -hydroxylasedeficiëntie. De galzurensynthese verloopt nu hoogstwaarschijnlijk via een weinig effectieve alternatieve route (via een initiële 26-hydroxylering van cholesterol). Na een orale gift van chenodeoxycholzuur normaliseerde zowel de resorptie van de vetoplosbare vitaminen als ook de abnormale leverfunctie parameters.

Belangrijke medicamenten die ingrijpen in de cholesterol- en galzurenhuishouding

Clofibrat.

Het precieze werkingsmechanisme is nog niet geheel duidelijk, echter dit geneesmiddel reduceert de secretie van het cholesterol bevattende VLDL en waarschijnlijk remt het eveneens de resorptie van cholesterol. Daar dit middel ernstige bijwerkingen heeft zal dit hoogstwaarschijnlijk in de toekomst weinig meer gebruikt worden.

Velistatine en Lovastatine.

Deze nieuwe geneesmiddelen remmen de endogene cholesterol synthese op het niveau van het HMG-CoA-reductase.

Cholestyramine en Colestipol.

Dit zijn synthetische harsen die galzuren binden in het maag-darmkanaal. Hierdoor vermindert de resorptie van galzuren en cholesterol en de afbraak van cholesterol naar galzuren wordt versterkt.

Galzuren: ursodeoxycholzuur, chenodeoxycholzuur en cholzuur.

Galzuren worden gebruikt bij lipidenmalabsorptiesyndromen. Door de galzurenpool te vergroten kan de resorptie van lipiden verhoogd worden (tijdens chenodeoxycholzuur therapie normaliseerden de afwijkende leverfunctietestparameters en de resorptie van vetoplosbare vitaminen bij de patiënt lijdende aan malabsorptie van lipiden). Deze therapie met galzuren kan ook gebruikt worden bij patiënten lijdende aan cholesterol synthesedefecten (de resorptie van cholesterol wordt verhoogd en de afbraak van cholesterol naar galzuren wordt verlaagd). Daar chenodeoxycholzuur

of cholzuur de endogene galzurensynthese onderdrukt zijn ze eveneens effectief in de behandeling van cerebrotendineuze xanthomatose (de vorming van cholestanol wordt sterk gereduceerd tijdens behandeling met één van beide galzuren). Ursodeoxycholzuur is niet effectief in de suppressie van de endogene galzurensynthese. Het is echter daarvoor wel effectief in de behandeling van patiënten lijdende aan cholesterolgalstenen omdat door de gift van dit galzuur de totale galzurenpool aanmerkelijk vergroot wordt.

Cholesterol, coronaire hartziekten en de klinisch chemicus M.B. Katan (Landbouwwuniversiteit, Wageningen)

Het belang van de serumcholesterolconcentratie als risicofactor voor coronaire atherosclerotische hartziekten is geruime tijd omstreden geweest. Er zijn twee ontwikkelingen die verandering gebracht hebben in die situatie.

1. Cholesterolverlaging is gebleken effectief en veilig te zijn in de preventie van coronaire hartziekten.

De resultaten van de Lipid Research Clinics trial waren in deze doorslaggevend. Voorts lijkt het in sommige onderzoeken waargenomen verband tussen laag cholesterol en kanker te berusten op een verlagend effect van een occulte tumor op het cholesterol. Behandeling van hypercholesterolemie versnelt dus het ontstaan van tumoren niet. Wel blijft het natuurlijk zo dat wie behouden blijft voor de hartdood ooit aan iets anders zal sterfen, en het aandeel van kanker in de totale doodsoorzaken kan daardoor wel stijgen.

2. Met de cholesterol syntheseremmers komen binnenkort zeer effectieve en goed te verdragen cholesterolverlagende medicijnen op de markt.

Galzuurbindende harsen zoals cholestyramine zijn weliswaar redelijk effectief, maar ze worden wegens hun bijverschijnselen en gecompliceerde doseringswijze (4 sachets à 9 gram per dag) door patiënten slecht geaccepteerd. Voor de nieuwe syntheseremmers zoals Lovastatin en MK-733 ligt dit geheel anders. Zo toonden b.v. Mol et al. (1) aan dat één tabletje MK 733 van 40 mg per dag voldoende was om het LDL-cholesterol bij familiale hypercholesterolemiepatiënten te verlagen van 8,8 naar 5,5 mmol/l.

Het gevolg van deze twee ontwikkelingen zal een sterk toegenomen vraag naar totaal-, en t.z.t. ook HDL-cholesterolbepalingen zijn. De klinisch chemicus zal daarbij in toenemende mate concurrentie ondervinden van geavanceerde droog-chemische doe-het-zelf methoden. Hoewel deze nog enige kinderziekten kunnen vertonen (2) zullen zij binnen enige jaren in handen van huisartsen e.d. waarden leveren van dezelfde kwaliteit als menig klinisch chemisch laboratorium nu aflevert.

De klinisch chemicus kan zijn marktpositie het beste hier tegen verdedigen door verbetering van de kwaliteit van de door hem geproduceerde uitslagen; daarvoor is nog alle ruimte. De nadruk van b.v. de Cholesterol Consensus Verklaring (3) op kwaliteitsbewaking en op certificerings- en standaardisatieprogramma's werkt in dit opzicht in het voordeel van de gespecialiseerde klinisch chemicus.

Literatuur

1. Mol M, Erkelens DW, Gevers Leuven JA, Schouten JA, Stalenhoef AFH. Effects of Synvinolin (MK-733) on plasma lipids in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1986; 2: 936-9.
2. Kruyswijk Z, Katan MB. Juistheid en reproduceerbaarheid van een striptest voor de snelle bepaling van plasma cholesterol in vingerprikbloed. *Tijdschr NVKC* 187; 12: 178-182.
3. Cholesterol Consensus Verklaring. *Hart Bull suppl* 1987; 1.