

## HYPERLIPOPROTEÏNEMIE EN VOEDING

<sup>1</sup>Martijn B. Katan<sup>+</sup>, Ronald P. Mensink<sup>\*</sup>, Peter L. Zock<sup>+</sup>,

### Inleiding

Dieet vormt een veilige en effectieve therapie voor de meeste vormen van lichte tot matige hyperlipoproteïnemie. Bij ernstiger vormen, zoals de familiale type 2 hypercholesterolemie, is medicamenteuze behandeling noodzakelijk. De medicamenteuze behandeling van hypercholesterolemie heeft echter een lange geschiedenis van ongewenste bijwerkingen, en hoewel de HMG-CoA reductaseremmers ('statines') tot nu toe zeer veilig lijken is de lange-termijn ervaring ermee toch nog beperkt. Vandaar dat dieetbehandeling zijn waarde houdt. Dieet is bovendien goedkoop (1); aangezien we praten over levenslange behandeling van grote aantallen patiënten dient dit mede een overweging te zijn.

In het dieet ter preventie van coronaire en andere atherosclerotische aandoeningen spelen naast effecten op lipoproteïnen ook andere effecten een rol. Zo is ter bestrijding van hypertensie een beperking van alcohol en zoutinname gewenst; voorts zouden vetzuren uit vette vis mogelijk van waarde kunnen zijn zowel bij de vermindering van hoge bloeddruk als van trombose-incidenties. Consumptie van veel groente en fruit is geassocieerd met lage incidentie van coronaire hartziekten. Het aantal verklaringen hiervoor is legio (Tabel I) en beperkt zich zeker niet tot het lage gehalte aan verzadigd vet en het ontbreken van cholesterol in groenten en fruit.

De samenstelling van het vet in de voeding blijft echter een belangrijke determinant van de serum lipoproteïnenconcentratie, en de rest van dit artikel zal dan ook aan de effecten van vetten en vetzuren gewijd zijn.

Een hoge vetconsumptie wordt vaak in verband gebracht met een verhoogd risico op het krijgen van een hartinfarct. Vaak wordt gedacht, dat vet een ongunstig effect heeft op het serumcholesterolgehalte, een belangrijke risicofactor voor coronaire hartziekten. Verschillende vetzuren hebben echter verschillende effecten op het cholesterol en op de verdeling van het cholesterol over de lipoproteïnen. Tevens is het serumcholesterolgehalte niet de enige risicofactor, waarop de vetzuursamenstelling van de voeding een effect heeft.

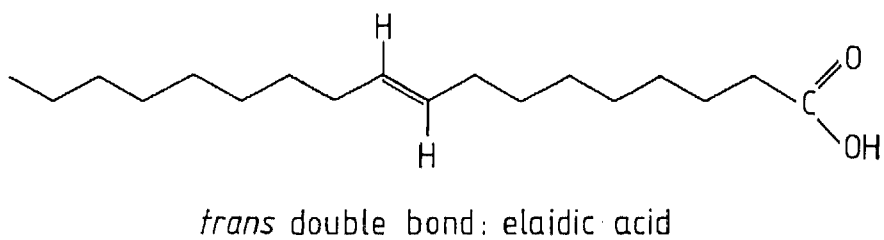
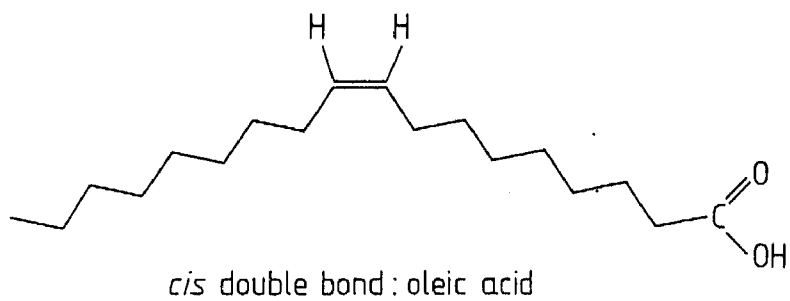
---

<sup>+</sup> Vakgroep Humane Voeding, Landbouwwuniversiteit Wageningen, Bomenweg 2  
6703 HD Wageningen

<sup>\*</sup> Vakgroep Humane Biologie, Rijksuniversiteit Maastricht, Postbus 616, 6200 MD Maastricht

Figuur 1: Structuurformule van *cis*-C18:1n-9 (oliezuur) en *trans*-C18:1n-9 (elaïdinezuur)

STRUCTURE OF CIS AND TRANS FATTY ACIDS.



## Vet en vetzuren

De meeste vetten en oliën bestaan voor ongeveer 95 procent uit vetzuren. De resterende 5 procent bestaat grotendeels uit glycerol, het molecuule waaraan de vetzuren zijn vastgemaakt. Vetzuren verschillen in aantal koolstof atomen, en aantal en geometrie van de dubbele bindingen. Het aantal koolstofatomen van de voedingsvetzuren is meestal een even getal tussen de 8 en 22. Het aantal dubbele bindingen is 0 voor verzadigde vetzuren, 1 voor enkelvoudig onverzadigde vetzuren en 2 of meer voor meervoudig onverzadigde vetzuren. Ieder voedingsvet bevat een scala aan verzadigde en onverzadigde vetzuren, maar de relatieve hoeveelheden variëren sterk. Zowel dierlijke produkten (botervet, vetten uit vlees) als plantaardige produkten (kokosvet, palmolie) kunnen rijk zijn aan verzadigde vetzuren. Het meest voorkomende enkelvoudig onverzadigde vetzuur is oliezuur, dat wordt aangetroffen in bijvoorbeeld palmolie, varkensvet, raapzaadolie en olijfolie. Vleesprodukten en palmolie zijn dus rijk aan zowel verzadigde als enkelvoudig onverzadigde vetzuren. De meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding kunnen worden onderverdeeld in (n-6)- en (n-3)-vetzuren. Deze naamgeving is gebaseerd op de plaats van de eerste dubbele binding in het vetzuur. 80 tot 90 procent van de totale hoeveelheid meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding is linolzuur (C18:2, n-6). Vooral de plantaardige oliën zoals zonnebloemolie, maisolie en soja-olie zijn rijk aan linolzuur. Belangrijke (n-3) meervoudig onverzadigde vetzuren zijn  $\alpha$ -linoleenzuur (C18:3n-3), dat voorkomt in raapzaad- en sojaolie, en de zeer langketenige visvetzuren eicosapentaëenzuur (EPA; C20:5, n-3) en docosahexaëenzuur (DHA; C22:6, n-3).

De dubbele bindingen van de hierboven genoemde onverzadigde vetzuren hebben alle de zogenaamde *cis*-configuratie (Figuur 1). Daarnaast komen in onze voeding vetzuren voor met de dubbele binding in de *trans*-configuratie. Dit type dubbele binding ontstaat tijdens het hydrogeneren (harden) van oliën rijk aan *cis*-onverzadigde vetzuren. Tevens kan de dubbele binding van plaats verspringen, zodat na het harden een mengsel van vele soorten *cis*- en *trans*-vetzuren ontstaat. Door dit proces veranderen de eigenschappen van de olie zodanig, dat het produkt kan worden gebruikt bij de bereiding van harde margarines, frituur- en bak- en braadvetten en een groot aantal andere voedingsmiddelen. *trans*-vetzuren komen van nature ook voor in het vet van herkauwers, zoals melkvet en vet uit rundvlees. De meeste *trans*-vetzuren hebben 18 koolstof atomen en één dubbele binding (*trans*-C18:1), alhoewel met name in Nederland ook *trans*-vetzuren voorkomen met 20 of 22 koolstofatomen: deze zijn afkomstig van geharde visolie.

Vetten die bij kamertemperatuur vast zijn bevatten veel verzadigde vetzuren en/of *trans*-vetzuren, terwijl vloeibare oliën in het algemeen rijk zijn aan *cis*-onverzadigde vetzuren.

De bijdrage van enkele vetzuren aan de energie-opneming in Nederland staat in tabel 2 weergegeven. Volgens de meest recente voedselconsumptie-gegevens bedraagt de totale gemiddelde

vetopneming ca 92 gram, hetgeen betekent dat vet 37 procent van de energie in de voeding levert (2). De grootste bijdrage wordt geleverd door de verzadigde en *cis*-enkelvoudig onverzadigde vetzuren. De bijdrage van *trans*-vetzuren bedroeg aan het begin van de jaren '80 zo'n 2-5 procent van de totale calorie-opname maar is sindsdien sterk gedaald.

### **Lipoproteïnen en coronaire hartziekten**

Cholesterol wordt in de bloedbaan vervoerd door lipoproteïnen. Het meeste cholesterol (50 - 70 procent) door de lage dichtheidslipoproteïnen (low-density lipoproteïns: LDL) getransporteerd, en het resterende deel (20 - 30 procent) voornamelijk door de hoge dichtheidslipoproteïnen (high-density lipoproteïns: HDL) en de zeer lage dichtheidslipoproteïnen (VLDL; 5 - 10 procent). Bij patiënten met hypercholesterolemie kan ca 80-95 procent van het cholesterol in de LDL-fractie voorkomen. In 'nuchter' bloed zijn triglyceriden met name terug te vinden in het VLDL (very low-density lipoproteïns).

Een hoog LDL-cholesterolgehalte veroorzaakt een verhoogd risico voor coronaire hartziekten, terwijl een hoge concentratie cholesterol in de hoge dichtheidslipoproteïnen (HDL) juist een lager risico voorspelt (3). Het verband tussen triglyceriden oftewel de VLDL-fractie en het voorkomen van coronaire hartziekten is minder duidelijk, alhoewel de resultaten van sommige studies een positieve relatie suggereren (4). Lipoproteïne (a) is een lipoproteïne dat bestaat uit een LDL molecule waaraan het apoproteïne (a) is gekoppeld, een eiwit homologie vertoont met delen van plasminogeen. Het Lp[a]-gehalte is grotendeels erfelijk bepaald. Een hoog gehalte gaat samen met een verhoogd risico voor coronaire hartziekten (5).

### **Effecten van vetzuren op het serumcholesterolgehalte**

Alhoewel het sinds de jaren '50 reeds bekend is dat vetzuren in de voeding een belangrijke determinant zijn van het serumtotaalcholesterolgehalte (6), zijn de effecten van vetzuren op het cholesterolgehalte in de afzonderlijke lipoproteïnen minder vaak bestudeerd.

Bij het beschrijven van effecten van vetzuren op het cholesterolgehalte is het van belang om aan te geven met welke voedingsstof deze effecten worden vergeleken. In dit artikel wordt een vetzuur 'cholesterolverlagend' genoemd, indien het serumcholesterolgehalte daalt wanneer een bepaalde hoeveelheid energie uit koolhydraten in de voeding worden vervangen door eenzelfde hoeveelheid energie van dit vetzuur. Het gaat dus om een 'iso-energetische' uitwisseling, zodat het lichaamsgewicht constant blijft. Gewichtsveranderingen hebben namelijk ook invloed hebben op het serumcholesterolgehalte (7,8), zodat bij het zonder meer toevoegen van vet aan de voeding effecten niet specifiek aan veranderingen in de vetzuursamenstelling van de voeding kunnen

worden toegeschreven. Deze definitie van cholesterolverlagend is in overeenstemming met die in andere artikelen.

Reeds in 1957 publiceerden Keys en mede-werkers een artikel, waarin zij beschreven dat verzadigde vetzuren in de voeding het serumcholesterolgehalte verhogen (6). Uit verdere analyses bleek echter (9), dat het juist is om de verzadigde vetzuren in drie klassen te verdelen: de kort- en middenketen vetzuren met minder dan 12 koolstofatomen, een groep gevormd door laurinezuur (C12:0), myristinezuur (C14:0) en palmitinezuur (C16:0), en tenslotte stearinezuur (C18:0). Het vervangen van koolhydraten door kort- en middenketen vetzuren en stearinezuur had geen effect op het cholesterolgehalte en de effecten van deze vetzuren werden dan ook 'neutraal' aangeduid. Verzadigde vetzuren met 12, 14 of 16 koolstofatomen (C<sub>12-16</sub>) bleken cholesterolverhogend te werken, terwijl meervoudig onverzadigde vetzuren cholesterolverlagend waren. Enkelvoudig onverzadigde vetzuren (C18:1) bleken eveneens neutraal. Hegsted en medewerkers (10) en in ons land Vergroesen en medewerkers (11) vonden vergelijkbare resultaten.

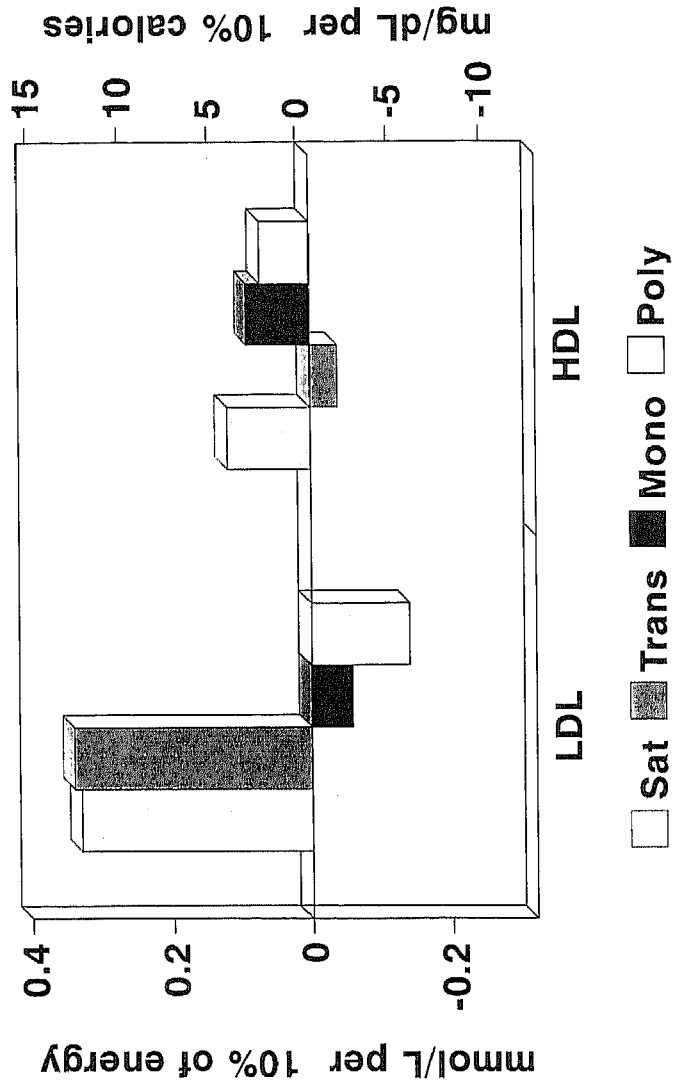
#### Vetzuren en lipoproteïnen

De indeling volgens Keys is de laatste jaren om een aantal redenen in discussie geraakt. In de eerste plaats leidt een vermindering van de vetconsumptie tot een daling in het HDL-cholesterol. Bij het vervangen van verzadigde vetzuren door koolhydraten, is de daling in het serumtotaalcholesterol dan ook toe te schrijven aan een daling in zowel het LDL-cholesterol als in het 'goede' HDL-cholesterol. In de tweede plaats verschenen er studies die lieten zien, dat het verlagende effect van linolzuur op het serumcholesterolgehalte minder groot was dan op basis van de resultaten van Keys werd verwacht. In de derde plaats kwamen er aanwijzingen, dat het verhogen van de oliezuurconsumptie ten koste van linolzuur samenging met een stijging van het HDL-cholesterolgehalte (12). Recent hebben wij formules opgesteld, waarin de resultaten van 27 studies naar de effecten van verzadigde vetzuren en onverzadigde vetzuren met de *cis*-configuratie op het serum totaal-, LDL-, en HDL-cholesterolgehalte worden samengevat (Figuur 2) (13).

Hoewel alleen gebruik is gemaakt van studies, die na 1970 zijn gerapporteerd, komen onze resultaten voor totaalcholesterol wat betreft verzadigde en enkelvoudige onverzadigde vetzuren in grote lijnen overeen met die van Keys uit 1965. Meervoudig onverzadigde vetzuren (linolzuur) bleken nog steeds cholesterolverlagend, maar wel 50% minder dan door Keys en medewerkers werd geschat. Effecten van de verschillende vetzuren op het LDL-cholesterol zijn vergelijkbaar met die op totaalcholesterol. Opvallend is, dat ten opzichte van koolhydraten alle vetzuren het HDL-cholesterol verhogen, maar dat dit effect afneemt naarmate het vetzuur meer *cis*-dubbele bindingen bevat.

**Effects of replacing carbohydrates by various fats  
on LDL and HDL, according to meta-analyses**  
(Mensink, Arterioscl. Thromb. 1992;12:911 & Zock, Am J Clin Nutr. 1995;61:617)

Figuur 2: Effecten van vetzuren op het serum LDL- en HDL-cholesterol. De effecten zijn uitgedrukt ten opzichte van een energetisch gelijke hoeveelheid koolhydraten.  
Sat, verzadigde vetzuren; *trans*, enkelvoudig onverzadigde vetzuren met de *trans*-configuratie; Mono, enkelvoudig onverzadigde vetzuren met de *cis*-configuratie (voornamelijk oliezuur); Poly, meervoudig onverzadigde vetzuren met de *cis*-configuratie (voornamelijk linolzuur).



In figuur 2 zijn de effecten van de vetzuren uitgedrukt ten opzichte van die van koolhydraten. Geheel analoog kunnen de verzadigde vetzuren ook als referentiepunt worden gekozen. Dit is in figuur 3 gebeurd. Hieruit blijkt, dat het cholesterolgehalte daalt als verzadigde vetzuren worden vervangen door koolhydraten en *cis*-enkelvoudig onverzadigde vetzuren, en wel omdat de consumptie van de cholesterolverhogende verzadigde vetzuren afneemt. In beide figuren is gebruik gemaakt van dezelfde getallen. Dit voorbeeld illustreert de problemen rond het aanduiden van een vetzuur als 'cholesterolverlagend': oliezuur is duidelijk cholesterolverlagend ten opzichte van verzadigde vetzuren (Fig 3) maar niet ten opzichte van koolhydraten (Fig 2).

#### ***trans*-vetzuren**

In de bovenstaande paragraaf zijn de effecten besproken van onverzadigde vetzuren met de *cis*-configuratie. De effecten van deze vetzuren op het serumlipoproteïnenprofiel zijn niet vergelijkbaar met die van de *trans*-vetzuren.

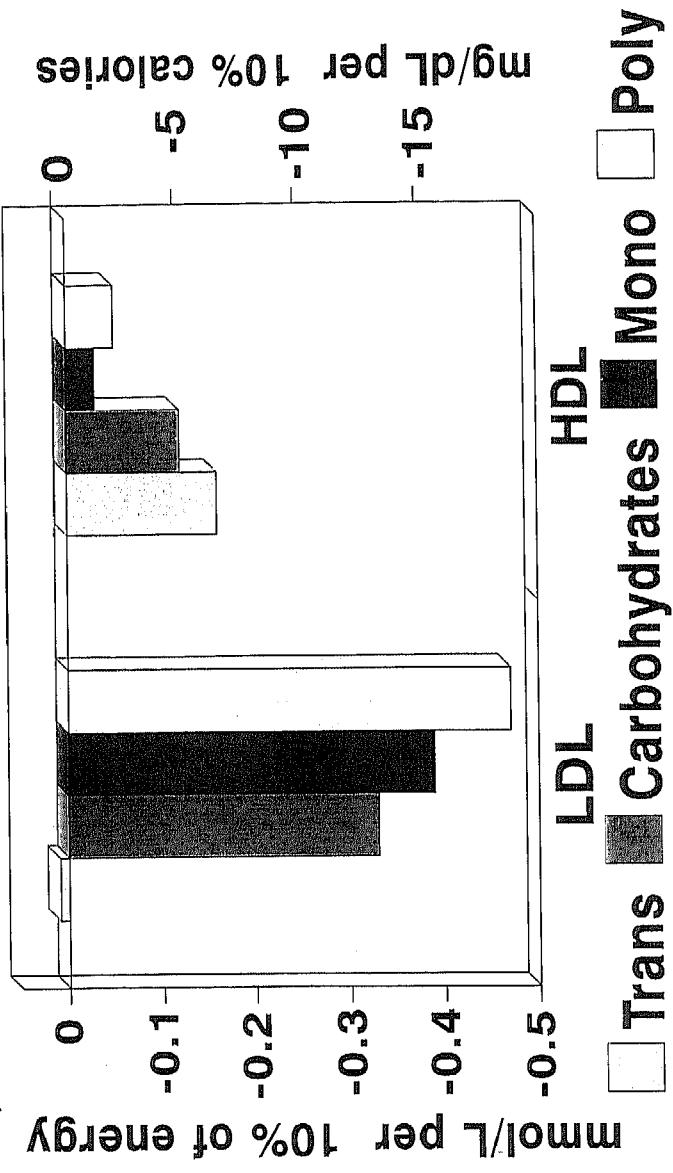
*Trans*-isomeren van oliezuur verlagen het HDL-cholesterolgehalte en wel nog sterker dan koolhydraten (Figuur 2). Bovendien verhogen zij het LDL-cholesterol, en wel ongeveer even sterk als verzadigde vetzuren (14). Ook het triglyceridgehalte in het bloed wordt verhoogd. Opmerkelijk is verder dat *trans* vetzuren de lipoproteïne[a]-concentratie verhogen (14). De resultaten van epidemiologische studies zijn niet alle consistent, maar in twee grote prospectieve Amerikaanse studies werd gevonden dat een hoge consumptie van *trans*-vetzuren een hoger risico op coronair-ziekten voorspelde. Mede naar aanleiding van deze ontwikkelingen hebben Nederlandse producenten het gehalte aan *trans*vetzuren in levensmiddelen de laatste 10 jaar aanmerkelijk verlaagd (15).

#### **Conclusie**

Het vervangen van de verzadigde vetzuren laurine-, myristine- en palmitinezuur en *trans*vetzuren door *cis*-enkelvoudig of meervoudig onverzadigde vetzuren leidt tot een daling van LDL en een gunstiger risicoprofiel voor ischemische hartziekten. Bij vervanging door koolhydraten daalt zowel het LDL- als het HDL-cholesterolgehalte, tenzij zo'n laag-vet voeding tevens leidt tot gewichtsverlies. Het vervangen van *onverzadigde* vetzuren in de voeding --oliën dus-- door koolhydraten lijkt uit het oogpunt van de preventie van coronaire hartziekten ongewenst. Bij personen met een hoog risico op een prematuur infarct dient het dieet dan ook niet gericht te zijn op minder vet, maar specifiek op minder verzadigd en *trans*-vet.

# EFFECT ON LDL AND HDL OF REPLACING SATURATES BY OTHER FATS OR BY CARBOHYDRATES

lensink, Arterio Thromb 1992; 1992;12:911. Zock, Am J Clin Nutr 1995;61:617



a215META3

Figuur 3: Effecten van vetzuren en koolhydraten op het serum LDL- en HDL-cholesterol, ditmaal uitgedrukt ten opzichte van een energetisch gelijke hoeveelheid verzadigde vetzuren. *trans*, enkelvoudig onverzadigde vetzuren met de *trans*-configuratie; Carbohydrates, koolhydraten; Mono, enkelvoudig onverzadigde vetzuren met de *cis*-configuratie (voornamelijk oliezuur); Poly, meervoudig onverzadigde vetzuren met de *cis*-configuratie (voornamelijk linolzuur)



## LITERATUUR

1. De Vries JHM, Katan MB. De kosten van het dieet bij hypercholesterolemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135:215-218.
2. Wat eet Nederland, Resultaten van de voedselconsumptiepeiling 1987-1988. Rijswijk: WVC-LNV, 1988:
3. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein - The clinical implications of recent studies. *New Engl J Med* 1989; 321:1311-1316.
4. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:2-14.
5. Wald NJ, Law M, Watt HC, et al. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet* 1994; 343:75-79.
6. Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diets. *Lancet* 1957; 2:959-966.
7. Anderson JT, Lawler A, Keys A. Weight gain from simple overeating. II. serum lipids and blood volume. *J Clin Invest* 1957; XXXVI:81-88.
8. Leenen R, Kooy van der K, Meyboom S, Seidell JC, Deurenberg P, Weststrate JA. Relative effects of weight loss and dietary fat modification on serum lipid levels in the dietary treatment of obesity. *J Lipid Res* 1993; 34:2183-2191.
9. Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV: Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965; 14:776-787.
10. Hegsted DM, McGandy RM, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965; 17:281-295.
11. Vergroesen AJ, De Boer J. Effecten van meervoudig onverzadigde en andere vetzuren in de voeding. *Voeding* 1971; 32:278-290.
12. Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985; 26:194-202.
13. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins - a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:911-919.
14. Katan MB, Mensink RP, Zock PL. Trans fatty acids and their effect on lipoproteins in humans. *Annu Rev Nutr* 1995; 15:473-493.
15. Katan MB. Exit trans fatty acids [Commentary]. *Lancet* 1995; 346:1245-1246.

Tabel 1. Mogelijke verklaringen voor het gunstige effect van groenten en fruit op het risico voor hart- en vaatziekten

Inhoudsstof	Mogelijk mechanisme
Caroteen, vitamine C, vitamine E	Voorkomen van oxidatie van LDL
'Bio-actieve stoffen' (bijv. flavonoiden)	Anti-oxidanten? Effecten op bloedplaatjesaggregatie?
Pectine	Verlaging van LDL cholesterol
Geen cholesterol, weinig verzadigde vetzuren	Verlaging van LDL cholesterol
Meervoudig onverzadigde vetzuren	Cholesterolverlagend; remming bloedplaatjesaggregatie?

Tabel 2. Gemiddelde opnemingsaan voedingsstoffen in Nederland\*.

	Energiepercentage	Grammen
Vet	36,9	92
Verzadigd	14,1	35
Enkelvoudig onverzadigd	13,6	34
Meervoudig onverzadigd	6,8	17
Koolhydraten	45,3	248
Eiwit	15,0	81
Alcohol	2,8	10

\* De getallen zijn afkomstig uit een onderzoek onder 6.218 Nederlanders, waarvan degene die verantwoordelijk was voor de dagelijkse boodschappen jonger dan 75 jaar was. De gemiddelde energieopneming bedroeg 9278 kiloJoule oftewel 2216 kilocalorie (2).