

# 6

## *Effect van inspanning op plasmalipoproteïnen en op het risico op ischemische hartziekten*

M.B. KATAN

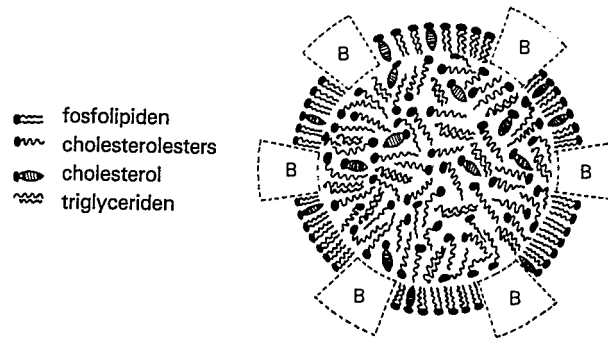
- 
- *lipoproteïnen*
  - *HDL, LDL en hartinfarct*
  - *is het hoge HDL van sporters een gevolg van de inspanning zelf of van andere factoren?*
  - *mechanismen*
  - *helpt inspanning om een hartinfarct te voorkómen?*
- 

### **Inleiding**

Of sporten specifiek de kans op het krijgen van een hartinfarct verlaagt is een omstreden vraag. De ontdekking, een aantal jaren terug, dat sporters een hoger gehalte aan HDL (hoge dichtheidslipoproteïne)-cholesterol in het bloedplasma hebben, wekte dan ook grote belangstelling, want HDL is een negatieve risicofactor voor hart- en vaatziekten. Maar wordt dit hogere HDL veroorzaakt door het sporten zelf, of door met het sportieve leven geassocieerde gewoonten zoals niet roken en bepaalde voedingsgewoonten? Op dergelijke vragen probeert dit artikel een antwoord te geven. Daarvoor is eerst een recapitulatie nodig van wat lipoproteïnen zijn en hoe ze worden gevormd en afgebroken.

### **Lipoproteïnen**

Cholesterol en neutraal vet (triglyceriden) worden in het bloedplasma ver-



Naar: Assmann, ref. 13.

**Figuur 6—1.** Schematische doorsnede door een LDL-molecule. 'B' verbeeldt een doorsnede van de eiwitketen van het apoproteïne B, die over het oppervlak van het deeltje geslingerd ligt.

voerd in de vorm van (sub)microscopisch kleine deeltjes, lipoproteïnen genaamd. Deze bestaan uit een kern van cholesterol-esters en triglyceriden en een schil van fosfolipiden, cholesterol en eiwitten (fig. 6-1). Deze schil zorgt ervoor dat de hydrofobe kern opgelost blijft in het plasma. De eiwitten, apo(lipo)proteïnen genaamd, bepalen bovendien waar het deeltje naar toe gaat en wat ermee gebeurt.

De verschillende soorten van lipoproteïnen verschillen niet alleen in grootte en dichtheid, maar ook in de aard van hun apoproteïnen.

#### *Soorten lipoproteïnen*

*Chylomicronen* zijn het grootst. Ze worden gevormd in de darm uit gegeten vet en uit ter plaatse gesynthetiseerde apoproteïnen. Ze komen via de lymfe in de bloedsomloop en worden daar binnen enkele minuten van hun triglyceriden ontdaan; deze gaan als vetzuren naar de spieren, waar ze energie leveren, en naar het vetweefsel, waar er nieuw vet uit gevormd wordt. Het enzym dat de triglyceriden in circulerende lipoproteïnen afbreekt heet lipoproteïnelypase. Het overgeschoten 'schil'-materiaal van de chylomicronen wordt vermoedelijk gebruikt voor de synthese van nieuw HDL. De (cholesterolrijke) restanten van de chylomicronkern worden snel weggevangen door de lever.

De tweede soort triglyceriderijke lipoproteïnen zijn de *very low density lipoproteïnen (VLDL)*. Deze worden voornamelijk gevormd in de lever. Het vet ervoor wordt geleverd door uit vetweefsel afkomstige vetzuren, of het wordt nieuw gesynthetiseerd uit glucose. De afbraak van VLDL verloopt precies

zoals die van chylomicronen, maar een verschil is wel dat de restanten van de VLDL-kern veel langer blijven circuleren.

Deze restanten vormen de *lage dichtheids lipoproteïnen (LDL)*. Ze zijn cholesterolrijk; ongeveer tweederde van het plasmacholesterol wordt vervoerd in de vorm van LDL, en een hoog totaal plasma cholesterol duidt dan ook meestal op een hoge LDL-cholesterolconcentratie.

*Hoge dichtheids lipoproteïnen (HDL)* ten slotte, zijn het zwaarst. Ze bevatten relatief weinig cholesterol en veel eiwit. Vermoedelijk speelt HDL een rol bij het transport van cholesterol vanuit de cellen naar het bloedplasma. Over de vorming en afbraak van HDL bestaat nog veel onduidelijkheid. Het lipoproteïne-transport en de factoren die het beïnvloeden worden verder beschreven in referenties 5, 6, 8, 11, 12 en 13.

### HDL, LDL en hartinfarct

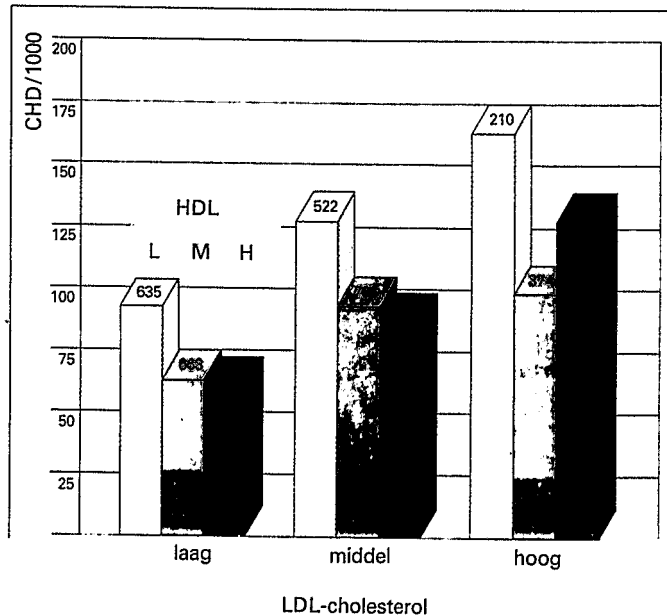
LDL is atherogeen; in hoge concentraties veroorzaakt het ophoping van cholesterol in atherosclerotische plaques in de slagaderwand (5, 6, 9). Het recent voltooide Lipid Research Clinics onderzoek<sup>1</sup> heeft aangetoond dat verlaging van een verhoogde LDL-cholesterolconcentratie bij de mens ook leidt tot een verlaagde kans op ischemische hartziekten.

Hartpatiënten hebben gemiddeld een lager HDL (en hoger LDL) dan controles (fig. 6-2), en ook in prospectief cohortonderzoek hebben mensen met een hoge HDL-cholesterolconcentratie een lagere kans op een hartinfarct, onafhankelijk van hun totale cholesterolgehalte en van andere risicofactoren. Het is aannemelijk, maar niet zeker, dat de HDL-deeltjes inderdaad de vaatwand actief beschermen tegen atherosclerose.

Het is dan ook niet onverstandig een leefwijze te kiezen die gepaard gaat met een hoog HDL-cholesterolgehalte in het plasma. Bij deze keuze dient echter het effect op onder meer het LDL- en totale plasmacholesterol een belangrijke rol te spelen. Niet alleen is het verband tussen LDL en hartaandoeningen overtuigender aangetoond, maar bovendien is er bij bevolkingen met een laag LDL-cholesterol een lage incidentie van ischemische hartziekten ook al is het HDL bij deze bevolkingen niet bijzonder hoog<sup>3, 4</sup>. Een beperking van de consumptie van verzadigd vet is dan ook aan te bevelen, zelfs als de HDL-concentratie hierdoor zou dalen<sup>2</sup>.

#### *Het beïnvloeden van HDL-en LDL-spiegels*

De LDL- en daarmee de totale cholesterolconcentratie in het plasma wordt op bevolkingsniveau vooral bepaald door de consumptie van verzadigde vetzuren en cholesterol, en verder enigszins door andere voedingsfactoren



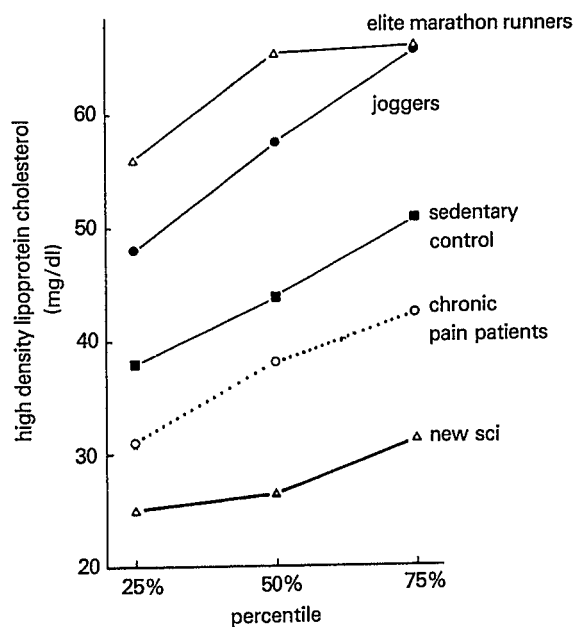
**Figuur 6-2.** Frequentie van hartinfarct en angina pectoris als functie van serum LDL- en HDL-cholesterolconcentratie in een patiënt-controleonderzoek bij 4165 mannen (uit ref. 13; naar Castelli et al., *Circulation* 1977; 55:767). Naarmate de LDL-cholesterolconcentratie hoger is neemt het aantal patiënten toe en het aantal gezonde controles af. Binnen elke LDL-categorie neemt het aantal patiënten af met stijgend HDL-niveau. Merk op dat een hoog HDL slechts gebrekkige bescherming biedt tegen de gevolgen van een hoge LDL-concentratie. Onder- en bovengrenzen van de middencategorieën: LDL, 3,6 en 4,7 mmol/l; HDL, 1,0 en 1,4 mmol/l.

en door de mate van overgewicht. Het effect van lichamelijke activiteit op totaal en LDL-cholesterol is beperkt<sup>5, 6</sup>.

De HDL-cholesterolconcentratie wordt door lichamelijke activiteit waarschijnlijk verhoogd, maar niet in die mate die men zou verwachten als men zonder meer de HDL-waarden van sporters en niet-actieven naast elkaar legt. Zoals blijkt uit figuur 6-3 is bij joggers de mediane HDL-cholesterolconcentratie ongeveer 15 mg/dl (0,4 mmol/l) hoger dan bij niet-actieven.

Beoefening van aërobe sporten zoals lange-afstandrennen, skiën en tennis (zie hfdst 1) gaat praktisch altijd gepaard met een hoog-HDL. Dit in tegenstelling tot sporten waarbij het gaat om een kortdurende krachtexplosie zoals sprinten en gewichtheffen, waarbij geen verhoogde HDL-waarden worden gevonden<sup>7</sup>.

De HDL-cholesterolconcentratie hangt echter samen met een groot aantal factoren (tabel 6-1) en het bewijs voor een specifiek effect van sport op HDL



Bron: Laporte, ref. nr. 9.

**Figuur 6-3.** HDL-cholesterolniveaus bij mannen met verschillende niveaus van lichamelijke activiteit. Van boven naar beneden: top marathonlopers (n = 7), joggers (n = 16), niet-actieve controles (n = 197), patiënten met chronische pijn (n = 11), verlamde patiënten (n = ca. 15). Eenheid: 30 mg/dl = 0,8 mmol/l.

**Tabel 6-1** Eigenschappen en leefgewoontes die samengaan met een lagere HDL-cholesterolconcentratie.

- 
- Mannelijk geslacht
  - Vetzucht
  - Hypertriglyceridemie
  - Diabetes, hyperglykemie
  - Sigaretten roken
  - Gebrek aan activiteit
  - Onthouding van alcohol
  - Laag-vet, hoog-koolhydraatvoeding
- 

kan slechts geleverd worden door een experiment waarin lichamelijke activiteit de enige variabele is.

In een gecontroleerd experiment van Williams et al.<sup>7</sup> leidde 16 km of meer per week joggen slechts tot een verhoging van de HDL-cholesterolconcentratie met ongeveer 6 mg/dl (0,15 mmol/l). De hoge HDL-cholesterolconcentratie

traties bij sporters zijn dan ook vermoedelijk gedeeltelijk te danken aan andere factoren, zoals minder roken en minder overgewicht.

### **Speculaties ten aanzien van mechanismen**

De in tabel 6-1 vermelde, met een laag HDL geassocieerde factoren gaan grotendeels óók samen<sup>8</sup> met een lage activiteit van het enzym lipoproteïne-lipase, dat de triglyceriden van chylomicronen en VLDL afbreekt. Bij deze hydrolysereactie blijft een deel van het oppervlaktmateriaal (de 'schil') van het lipoproteïnmolecule over. Immers, het deeltje verliest aan inhoud en komt daardoor ruimer in zijn vel te steken. Er zijn sterke aanwijzingen dat dit oppervlaktmateriaal, bestaande uit fosfolipiden, cholesterol en apo-proteïnen, van het deeltje los komt en gebruikt wordt voor de synthese van nieuw HDL.

Een aantrekkelijke, zij het speculatieve hypothese om het effect van inspanning op HDL te verklaren is dan ook dat bij lichamelijke inspanning het energieverbruik toeneemt, wat dan weer leidt tot een toename van het vettransport in de circulatie. Dit kan inhouden een toename van de hoeveelheid voedingsvet leidend tot een toegenomen synthese en afbraak van chylomicronen, of een verhoogde synthese- en afbraaksnelheid van VLDL. Als de afbraaksnelheid van triglyceriderijke lipoproteïnen door lipoproteïne-lipase voldoende toeneemt blijft de triglyceridenconcentratie in het plasma hetzelfde, en is het netto effect alleen een verhoogde produktiesnelheid van vetzuren uit de kern en van HDL uit overgeschoten oppervlaktmateriaal van deze lipoproteïnen. De extra vetzuren worden verbruikt bij de extra geleverde lichamelijke inspanning. Als de afbraaksnelheid van HDL hetzelfde blijft – en hierover is nog onvoldoende bekend – dan zal de HDL-concentratie stijgen.

Tot zo ver deze speculaties over werkingsmechanismen.

### **Helpt inspanning?**

Er zijn nogal wat aanwijzingen dat mensen met een hoge lichamelijke activiteit een groep vormen met een kleinere kans op een hartinfarct. Of het voor mensen die van huis uit niet tot deze groep horen loont om óók te gaan trimmen staat echter niet met zekerheid vast. De groep met hoge lichamelijke activiteit vertoont namelijk een aantal andere kenmerken die al gedeeltelijk kunnen verklaren waarom ze een lager risico hebben dan niet-actieven: ze zijn gezonder (zieken joggen niet), ze zijn magerder, ze roken wellicht minder en ze hebben mogelijk ook gezondere eet- en drink-

gewoonten. Waarschijnlijk leidt daarnaast de inspanning zelf ook wel tot enige verhoging van de HDL-cholesterolconcentratie, en als men alle beschikbare gegevens afweegt lijkt een gunstig effect van deze verhoging van HDL op hart- en vaatziekten toch aannemelijk. De bewijzen dat beïnvloeding van risicofactoren het risico daadwerkelijk verlaagt zijn voor de andere risicofactoren, te weten hoge bloeddruk, een hoog totaal en LDL-cholesterol, en sigaretten roken echter veel sterker dan voor HDL. *De waarde van lichamelijke inspanning bij het voorkómen van ischemische hartziekten moet dan ook voor een belangrijk deel worden afgemeten aan het effect van deze verandering van leefwijze op de bloeddruk, het sigaretten roken, het lichaamsvetpercentage en de consumptie van verzadigd vet en cholesterol.*

### Samenvatting

Cholesterol wordt in het bloedplasma getransporteerd door verschillende soorten lipoproteïnen. Lage dichtheids lipoproteïnen (LDL) veroorzaken in hoge concentratie atherosclerose en ischemische hartziekten. Hoge concentraties van hoge dichtheidslipoproteïnen (HDL) voorspellen een lager risico. Of bij manipuleren van het HDL niveau het risico ook méé verandert staat echter nog niet vast.

Duursporters hebben een hoger HDL niveau dan minder actieve personen. Voor een deel komt dit doordat deze sporters gemiddeld magerder zijn en misschien minder roken, maar forse inspanning (meer dan 16 km rennen per week) leidt op zich ook tot een specifieke HDL-verhoging. Vermoedelijk verlaagt een dergelijke verhoging het risico voor hart- en vaataandoeningen, maar het oorzakelijk verband is minder goed aangetoond dan voor LDL. Een aantrekkelijke zij het speculatieve verklaring voor het effect van inspanning op HDL concentratie is dat het door inspanning veroorzaakte hogere energieverbruik gepaard gaat met een versnelde synthese en afbraak van triglyceridenrijke lipoproteïnen; bij deze afbraak wordt uit de overgebleven 'schillen' van lipoproteïnen nieuw HDL gevormd.

### Literatuur

1. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. *J Am Med Ass* 1984; 251: 351-64.
2. Katan MB. Diet and HDL. In Miller GJ, Miller NE, eds. *Clinical aspects of high-density lipoproteins*. Amsterdam: Elsevier, 1984: 103-31.
3. Lewis B, Chait A, Sigurdsson G et al. Serum lipoproteins in four European

- communities: a quantitative comparison. *Eur J Clin Inv* 1978; 8: 165-73.
4. Knuiman JT, West CE, Burema J. Serum total and high density lipoprotein cholesterol concentrations and body mass index in adult men from 13 countries. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 631-42.
  5. Levy RI, Rifkind BM, Dennis BH, Ernst N, eds. *Nutrition, Lipids and Coronary Heart Disease*. New York: Raven Press, 1979.
  6. Lewis B. *The hyperlipidaemias – Clinical and Laboratory Practice*. London: Blackwell, 1976.
  7. Wood PD, Williams PT, Haskell WL. Physical activity and high-density lipoproteins. In Miller GJ, Miller NE, eds. *Clinical aspects of high density lipoproteins*. Amsterdam: Elsevier, 1984.
  8. Nikkilä EA. Metabolic and endocrine control of plasma high density lipoprotein concentration – Relation to catabolism of triglyceride-rich lipoproteins. In Gotto AM, Miller NE, Oliver MF, eds. *High density lipoproteins and atherosclerosis*. Amsterdam: Elsevier, 1978: 177-92.
  9. La Porte RE, Brenes G, Dearwater S, Murphy MA, Cauley JA, Dietrick R, Robertson R. HDL cholesterol across a spectrum of physical activity from quadriplegia to marathon running. *Lancet* 1983; 1: 1212-3.

#### Leesadvies

- Lewis B. *The Hyperlipidaemias*. London: Blackwell, 1976. (Standaardwerk. Licht verouderd maar nog steeds uitstekend. Combineert theorie en kliniek).
- Miller GJ, Miller NE, eds. *Clinical aspects of high-density lipoproteins*. Amsterdam: Elsevier, 1984. (Goede verzameling recente reviews over het hele HDL-gebied).
- Gotto AM, Miller NE, Oliver MF, eds. *High density lipoproteins and atherosclerosis*. Amsterdam: Elsevier, 1978. (Wat ouder, maar nog steeds goed).
- Assmann G. *Lipid Metabolism and Atherosclerosis*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1982. (Betrouwbaar, up-to-date, fraaie kleurenillustraties; 246 blz. Ooit gratis verkrijgbaar bij Fa. Boehringer).