

Cardiologen

Vademecum

www.bsl.nl

Deze uitgave is gerealiseerd met redactionele medewerking van Dr. H.A. Bosker, cardioloog, Arnhem
Dr. M.J.M. Cramer, cardioloog, Utrecht/Nieuwegein
Dr. C. van Rees, cardioloog, Leiderdorp
P. de Weerd, cardioloog, Dirksland

Verschijnt maandelijks
JAARGANG 9 NR. 3 | 23 maart 2005

Zijn cholesterolverlagende margarines werkzaam en is er een interactie met statines?

ANTWOORD VAN MEVROUW A.K. MANTEL-TEEUWISSE EN O.H. KLUNDEL, DISCIPLINEGROEP FARMACO-EPIDEMIOLOGIE & FARMACOTHERAPIE, UTRECHT INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL SCIENCES (UIPS), FACULTEIT FARMACEUTISCHE WETENSCHAPPEN, UNIVERSITEIT UTRECHT.

Inleiding

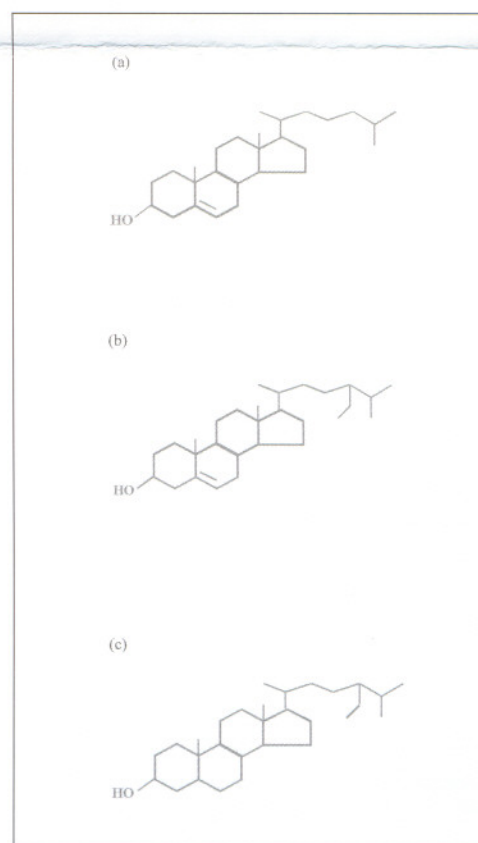
Hart- en vaatziekten zijn nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak in de westerse wereld. Hypercholesterolemie is één van de bekende risicofactoren voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. In de jaren negentig heeft de medicamenteuze behandeling van hypercholesterolemie door de opkomst van de statines steeds meer aandacht gekregen. Daarnaast is er een toenemende belangstelling voor het beïnvloeden van het serumcholesterolgehalte door middel van gezonde voeding, dieet, voedingssupplementen en 'functional foods'. Tot deze laatste categorie behoren onder andere voedingsmiddelen die verrijkt zijn met plantsterolen en -stanolen. In deze bijdrage zullen ze samen met de term phytosterolen worden aangeduid. In Nederland zijn nu met phytosterolen verrijkte margarines van twee verschillende fabrikanten verkrijgbaar: één product is verrijkt met stanolesters en één product is verrijkt met sterolen uit sojaolie. Daarnaast zijn met stanolen verrijkte yoghurt en yoghurtdrink te verkrijgen.

Werking

Plantsterolen zijn chemisch nauw verwant aan cholesterol; ze hebben hetzelfde sterolskelet, maar een andere

zijketen (zie figuur). Stanolen zijn verzadigde sterolen en bevatten geen dubbele koolstofbindingen in het sterolskelet. De belangrijkste plantsterolen zijn β -sitosterol en campesterol. De bijbehorende stanolen, sitostanol en campestanol, komen in veel kleinere hoeveelheden voor in planten. Bij een normaal voedingspatroon bedraagt de dagelijkse consumptie van phytosterolen ongeveer 200 mg. Bij vegetariërs ligt deze consumptie met 300-400 mg per dag iets hoger (1).

Figuur: Structuurformules van cholesterol (a), β -sitosterol (b) en sitostanol (c)



Phytosterolen kunnen de serumcholesterolconcentraties verlagen. Ze doen dit door de absorptie van cholesterol in de darm te verminderen. Om in het lichaam te kunnen worden opgenomen, wordt cholesterol in de darm in micellen verpakt. Phytosterolen gaan door hun structurele verwantschap een competitie aan met cholesterol.

Het cholesterol wordt verdrongen uit de micellen en de absorptie van cholesterol neemt af (2). Dit geldt zowel voor cholesterol dat met de voeding wordt ingenomen als voor cholesterol dat door de lever is gesynthetiseerd en dat met de gal in het maag-darmkanaal wordt uitgescheiden (onderbreking enterohepatische kringloop). Normaal gesproken wordt circa 50% van het cholesterol in de darm geabsorbeerd. Bij de consumptie van 2-3 gram phytosterolen per dag is dit slechts 25%. De hoeveelheid phytosterolen die nodig is om dit effect te bereiken is dus aanzienlijk hoger dan de hoeveelheid die dagelijks bij een normaal voedingspatroon wordt geconsumeerd. Phytosterolen zouden evenals cholesterol atherosclerose kunnen veroorzaken, maar zij worden nauwelijks geabsorbeerd (1-5% voor sitosterol/-stanol en 10-15% voor campesterol/-stanol) (3).

Effectiviteit

De verminderde absorptie van cholesterol leidt in eerste instantie tot een verhoogde cholesterol synthese door de lever (4). Het aantal LDL-receptoren op de lever neemt echter ook toe, waardoor het netto-effect een daling van het serum-LDL-cholesterol is. In een meta-analyse zijn de resultaten van 41 gerandomiseerde klinische onderzoeken gecombineerd (1). Veel onderzoek werd uitgevoerd in Noord-Europa en 7 studies zijn uit Nederland afkomstig. De patiënten die aan deze onderzoeken deelnamen hadden voor deze landen gemiddelde LDL-cholesterolspiegels (3,55 mmol/L voor 45-54 jarigen en 4,17 mmol/L voor 55-64 jarigen).

Uit de meta-analyse bleek dat phytosterolen de LDL-spiegels met 6,7% (bij een dagelijkse inname van 0,7-1,1 gram per dag) tot 11,3% (bij een dagelijkse inname van $\geq 2,5$ gram per dag) kunnen verlagen. Het effect van phytosterolen leek af te vlakken boven een dagelijkse inname van 2 gram. Een inname van meer dan 2,5 gram per dag had nauwelijks extra effect. Daarom is de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid phytosterolen vastgesteld op 2 gram. Phytosterolen hebben geen invloed op serum-HDL-cholesterol- of triglyceriden-spiegels. Uit de meta-analyse bleek ook dat er nauwelijks verschil is in LDL-cholesterolverlaging tussen sterolen en stanolen. Stanolen verlaagden het LDL-cholesterol gemiddeld met 10,1% en sterolen met 9,7%. Het effect van phytosterolen werd na een paar weken gebruik gezien en hield gedurende de gehele studieperiode aan. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat de langste studie 1 jaar duurde, zodat gegevens over effecten op lange termijn ontbreken.

Of de cholesterolverlaging door phytosterolen ook resulteert in een afname van hart- en vaatziekten is (nog) niet onderzocht. Recent is er wel een meta-analyse van klinische onderzoeken naar de effecten van cholesterolverlaging gepubliceerd (5). Deze meta-analyse laat zien dat een afname van het LDL-cholesterol met 1 mmol/L resulteert in een afname van

ischemische hartziekten met 11-36% (na 1-6 jaar) en in een afname van hersenberoertes met circa 10%. Deze relatieve risicoreducties bleken onafhankelijk te zijn van de manier van cholesterolverlaging (dieet of verschillende cholesterolverlagende geneesmiddelen) en van het absolute risico op hart- en vaatziekten.

Een absolute daling van het LDL-cholesterol met 0,3-0,5 mmol/L door phytosterolen resulteert dus mogelijk in een verdere daling van het *relatieve* risico op hart- en vaatziekten met een paar procent. Het *absolute* effect dat bereikt kan worden is echter afhankelijk van de hoogte van het risico op hart- en vaatziekten van de individuele patiënt. Tot de hoog-risico patiënten die het meeste baat zullen hebben van het gebruik van met phytosterolen verrijkte producten behoren patiënten met een verhoogd cholesterol en manifeste hart- en vaatziekten of diabetes mellitus. Zij zullen over het algemeen ook voor medicamenteuze verlaging van het cholesterol in aanmerking komen.

Of de in klinische onderzoeken aangetoonde effectiviteit van met phytosterolen verrijkte producten in de dagelijkse praktijk ook wordt behaald, is nog zeer de vraag. De frequentie van het gebruik van met phytosterolen verrijkte margarine is niet optimaal onder Nederlanders die deze margarines aanschaffen (6).

Ruim 40% eet deze margarines dagelijks, 12% één of meerdere keren per week, 5% één of meerdere keren per maand en eveneens ruim 40% minder dan maandelijks. Ook is het waarschijnlijk dat de hoeveelheid geconsumeerde margarine bij veel dagelijkse gebruikers onder de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid ligt. Dit leidt er eveneens toe dat in de praktijk een lagere effectiviteit wordt behaald. De mensen die deze middelen gebruiken (7% van de onderzoekspopulatie) zijn vaker rokers (odds ratio 2,93; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,34-6,40) of vinden van zichzelf dat zij een matige of slechte gezondheid hadden (OR 2,64; 1,15-6,05). De belangrijkste reden voor een niet optimaal gebruik lijkt de prijs van deze middelen te zijn: van de ondervraagden vond ruim een derde dat deze middelen te duur zijn.

Veiligheid

Het risico op atherosclerose ten gevolge van de beperkte stijging van phytosterolen in het plasma is zeer klein en wordt meer dan teniet gedaan door de daling in het LDL-cholesterol.

Op basis van hun werkingsmechanisme zou kunnen worden verwacht dat phytosterolen de opname van vetoplosbare vitamines negatief beïnvloeden. Uit de klinische onderzoeken blijkt dat dit in de praktijk meevalt. De opname van de vitamines A (retinol), D, E en K zijn onveranderd bij een dagelijkse inname van 2-3 gram phytosterolen. De hoeveelheid β -caroteen neemt daarentegen wel af met 8-19% (1,7). Deze afname kan worden tegengegaan door meer fruit en groente te consumeren.

Tot op heden zijn er nog geen meldingen van onver-

3. Heinemann T, Axtmann G, Bergmann K von. Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. Eur J Clin Invest 1993; 23: 827-31.
4. Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA. Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine: women and dietary sitostanol. Circulation 1997; 96: 4226-31.
5. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. Br Med J 2003; 326: 1423.
6. Jong N de, Ocké MC, Branderhorst HA, Friele R. Demographic and lifestyle characteristics of functional food consumers and dietary supplement users. Br J Nutr 2003; 89: 273-81.
7. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. Br Med J 2000; 320: 861-64.
8. Jong N de, Ocké MC. Workshop Postlaunch Monitoring 'Functional Foods'. Waar ligt de rol van sector VCV? Rapportnummer 261753002/2003. Bilthoven: RIVM, 2003.
9. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. Am J Cardiol 2000; 86: 46-52.

BRIEFKAART

Geachte Collegae,

Kunt u mij antwoord geven op de volgende vraag:

Stempel:

postzegel niet nodig



Cardiologen Vademecum
Antwoordnummer 2743
3970 WJ Houten



CARDIOLOGEN VADEMECUM wordt maandelijks gratis gezonden aan alle (praktiserende) cardiologen (in-opleiding)

Uitgever:

mevr. A.J.J.M. van Meyel, 030-6383767
 e-mail: a.meyel@bsl.nl

Redactie-coördinatie:

Jannelies Smit, 030-6383728
 e-mail: j.smit@bsl.nl

Oplage: 550

Abonnementen: € 59,65

Prijswijzigingen voorbehouden.

Het verlenen van toestemming tot publicatie in deze uitgave houdt in dat de Standaardpublicatievoorwaarden van Bohn Stafleu van Loghum BV, gedeponeerd ter griffie van de rechtbank te Utrecht onder nummer 281/2003 van toepassing zijn, tenzij schriftelijk anders is overeengekomen.

De Standaardpublicatievoorwaarden zijn in te zien op www.bsl.nl, of kunnen bij de uitgever worden opgevraagd.

Het overnemen en vermenigvuldigen van artikelen en berichten uit dit tijdschrift is slechts geoorloofd met bronvermelding en na schriftelijke toestemming van de uitgever

Nederlandse
uitgeversverbond
 Groep uitgevers voor vak en wetenschap

Copyright: © 2005
 Bohn Stafleu Van Loghum bv
 Postbus 246 - 3990 GA Houten
 ISSN 1386-5315

HO
 TIJDSCHRIFTEN