

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/26131>

Please be advised that this information was generated on 2019-03-25 and may be subject to change.

Is er een rol voor antioxidanten ter voorkoming van LDL-oxidatie en myocardinfarct?

DR. A.F.H. STALENHOEF

*Internist, Afdeling Algemeen Interne
Geneeskunde 541, Academisch
Ziekenhuis Sint Radboud Nijmegen*

Samenvatting

Atherosclerose is een complexe aandoening, waarbij een netwerk van biologisch-actieve stoffen de interactie van macrofagen, endotheel en lipoproteïnen reguleert, hetgeen leidt tot een stapeling van cholesterol in de vaatwand en een chronisch ontstekingsproces en proliferatie van cellen. In dit proces speelt de oxidatie van LDL mogelijk een cruciale rol. Hoewel veel argumenten de oxidatiehypothese ondersteunen, ontbreekt nog direct bewijs dat dit bij de mens ook het geval is. Het is nog te vroeg aanbevelingen te doen wat betreft het gebruik van extra antioxidanten. Toch kunnen nieuwe inzichten in het atherosclerotische proces interessante wegen openen voor de ontwikkeling van diagnostische en therapeutische middelen die regressie van atherosclerotische laesies kunnen bevorderen en hun ontstaan kunnen voorkomen.

Inleiding

Onder de term atherosclerose worden plaatselijke verdikkingen van de arteriewand aangeduid, veroorzaakt door onder meer ophoping van vetten en toename van bindweefsel en collageen. De ontwikkeling van atherosclerose is een complex proces waarbij vet transporterende deeltjes in het

bloed (lipoproteïnen), witte bloedcellen (macrofagen afkomstig van circulerende monocytten, T-lymfocyten) en hun interactie met endotheel en gladde spiercellen van de arteriewand betrokken zijn. Verhoogde concentraties van vooral 'low density lipoproteïns' (LDL) in het bloed bevorderen dit proces sterk, vooral wanneer LDL geoxideerd is (zie verder). Macrofagen spelen hierbij ook een essentiële rol: geactiveerde macrofagen kunnen diverse biologisch relevante moleculen produceren, zoals cytokinen en groeifactoren, die de vorming van adhesiemoleculen, de migratie van cellen en de celgroei bevorderen. De uiteindelijke laesie, resulterend in de afsluiting van een bloedvat en/of de vorming van een tromboseen oppervlak met intravasculaire trombose, kan als het eindstadium van een chronische ontstekingsreactie beschouwd worden. Hoewel vele mechanismen betrokken moeten zijn bij de verandering van de normale arteriewand en de vorming van een sterk verdikte intima, is het duidelijk dat depositie van cholesterol in de intima een centrale rol speelt bij de vorming van de atherosclerotische plaque. Cholesterol in de arteriewand is vrijwel uitsluitend afkomstig van circulerende lipoproteïnen.

Infiltratie en modificatie van LDL

Circulerende LDL-deeltjes kunnen door het intacte endotheel van de arteriewand heen filteren en zo de intimalaag penetreren. Dit proces wordt versneld door beschadiging van het endotheel, waardoor

de natuurlijke barrière wegvalt. Door binding van LDL met componenten van de intimale grondsubstanties zoals glycoaminoglycanen raken deze partikels verstrikt in de intima. Vervolgens ondergaan de LDL veranderingen, waarna ze herkend en gestapeld worden in macrofagen. Deze macrofagen zijn afkomstig uit de circulatie, die eveneens na adhesie aan het endotheel de intima penetreren. De modificatie van LDL is op verschillende manieren mogelijk. De best onderzochte wijze van modificatie is *oxidatie*.

Macrofagen in de celwand kunnen superoxide secreteren als onderdeel van hun fagocyterende functie. Dit superoxide kan de vetzuren en het eiwitdeel van LDL aanvallen en oxidatief degraderen. Vooral de meervoudig onverzadigde vetzuren in LDL zijn zeer gevoelig voor oxidatie. Ook endotheel en gladde spiercellen kunnen LDL oxidatief modificeren. Geoxideerde LDL (Ox-LDL) hebben een groot aantal biologische eigenschappen die alle het ontstaan van atherosclerose bevorderen.

Een andere wijze van modificatie is *derivatisering*. Hierbij wordt een bepaald molecuul, zoals malonaldehyde of glucose, aan het eiwitdeel van LDL bevestigd, waarna deze opnieuw herkend worden door macrofagen en gestapeld kan worden. Dit mechanisme speelt mogelijk een rol bij de versnelde ontwikkeling van atherosclerose bij diabetes mellitus.

Schuimcelvorming

De schuimcel is hét kenmerk van de atherosclerotische laesie. Deze schuimcellen zijn afgeleid van macrofagen en ontstaan door ongeremde opname van gemodificeerde LDL. Normaal worden LDL opgenomen via LDL-receptoren, waarna cholesterol dat in de cel vrijkomt uit LDL de aanmaak van nieuwe receptoren remt. Hierdoor wordt voorkomen dat een overmaat cholesterol de cel binnenkomt. Schuimcelvorming vindt dus niet plaats via de LDL-receptorweg. Macrofagen bezitten evenwel ook andere receptoren. Wanneer LDL via dit mechanisme de cel binnenkomen, is er geen negatieve terugkoppeling

op de vorming van nieuwe receptoren en vindt ongelimiteerde opname plaats. Dit leidt tot de vorming van vele druppels van cholesterolesters die de cel een schuimachtig uiterlijk geven, de *schuimcel*.

De oxidatiehypothese van atherosclerose

De zogenoemde oxidatiehypothese stelt dat de oxidatieve modificatie van LDL (of andere lipoproteïnen) een noodzakelijke voorwaarde is voor de ontwikkeling van de atherosclerotische plaque. Als oxidatieve modificatie inderdaad een belangrijke stap in dit proces is, hoe komt deze dan in vivo tot stand? Men neemt aan dat vrije radicalen evenals in andere pathologische condities ook hierbij betrokken zijn. Vrije radicalen kunnen gedefinieerd worden als reactieve chemische substanties die één of meer ongepaarde elektronen bevatten, die constant door normale metabole processen geproduceerd worden. Endotheel, gladde spiercellen en macrofagen in de vaatwand zijn alle in staat vrije radicalen te produceren. Oxidatieve aanval door vrije radicalen kan naast peroxidatie van lipiden in lipoproteïnen en membranen leiden tot beschadiging van eiwitten en afbraak van DNA. Gedurende de evolutie is een aantal verdedigingsmechanismen ontwikkeld om ongecontroleerde oxidatie te voorkomen (tabel 1). LDL-oxidatie komt in de circulatie zelf waarschijnlijk niet of maar weinig voor, omdat oxidatie geremd wordt in het plasma, en eventueel geoxideerd LDL snel wordt verwijderd door de lever. Het is meer waarschijnlijk dat LDL-oxidatie plaatsvindt in bepaalde plaatsen in de subendotheliale ruimte van de vaatwand waar de micro-omgeving geschikt is.

Toch kunnen LDL met minimale veranderingen in het plasma voorkomen. Na penetratie in de vaatwand worden ze snel verder geoxideerd. Hoe dit precies plaatsvindt in vivo, is onderwerp van veel onderzoek. Bij de mens is er eigenlijk alleen indirect bewijs dat LDL-oxidatie een rol speelt bij de ontwikkeling van atherosclerose. De argumenten die de oxidatiehypothese ondersteunen, staan samengevat in tabel 2. Het ligt voor de hand om door middel van

Tabel 1. Defensiesystemen tegen oxidatieve schade

<i>intracellulair</i>	<i>membraan</i>	<i>extracellulair</i>
superoxidedismutase	vitamine E	ceruloplasmine
katalase	β -caroteen	transferrine
peroxidase	ubiquinol-10	lactoferrine
glutathion		albumine
metaal bindende proteïnen		haptoglobine
proteolytische systemen		ascorbinezuur
DNA-reparatiesystemen		urinezuur
ascorbinezuur		vitamine E

Tabel 2. Evidentie voor de aanwezigheid van geoxideerde 'low density' lipoproteïnen (Ox-LDL) in vivo

- 1 Epidemiologisch: omgekeerde relatie tussen dieet en/of plasmaconcentraties van antioxidanten en ontwikkeling van coronaire hartziekten.
- 2 Immunocytochemisch: aanwezigheid van epitopen van Ox-LDL in atherosclerotische laesies.
- 3 LDL-eigenschappen: LDL geëxtraheerd uit atherosclerotische laesies heeft alle fysische, immunologische en biologische eigenschappen van in-vitro-preparaten van Ox-LDL.
- 4 Immunologisch: Ox-LDL is immunogeen; antilichamen tegen epitopen van Ox-LDL komen voor in het serum van mens en dieren met atherosclerose.
- 5 Geoxideerd LDL in vivo: een klein deel van de LDL-fractie heeft eerste stappen van oxidatieve modificatie ondergaan.
- 6 Remming van atherosclerose: studies bij konijnen en apen met hypercholesterolemie hebben remming van de ontwikkeling van atherosclerose laten zien met behulp van lipofiele antioxidanten.

interventie met dieet (relatief rijk aan enkelvoudig onverzadigd vet) of supplementen met antioxidanten verder steun voor de oxidatiehypothese te verkrijgen. Niet alle dierexperimenteel onderzoek met antioxidanten heeft een gunstig effect op atherosclerose laten zien; vooral in die situaties, waarbij al atherosclerotische laesies aanwezig waren en het serumcholesterolgehalte sterk verhoogd bleef.

Effect van antioxidanten op de ontwikkeling van hart- en vaatziekten bij de mens

Epidemiologische onderzoeken laten een lagere kans zien op het krijgen van hart- en vaatziekten bij personen die een dieet gebruiken met relatief veel groente en fruit. Een populaire opvatting is dat de antioxidanten in groente en fruit het proces

van de atherogenese remmen door oxidatieve beschadiging aan lipoproteïnen en DNA te voorkómen. Het ligt daarom voor de hand de oxidatiehypothese te toetsen door deze relatie en het effect van toediening van supplementen van antioxidatieve vitamines te onderzoeken. In tabel 3 zijn de belangrijkste epidemiologische onderzoeken en gerandomiseerde trials over de relatie tussen antioxidanten en coronaire hartziekte samengevat.

Uit observationeel onderzoek lijkt een beschermende werking van tocoferol (vitamine E) uit te gaan, terwijl met name het gebruik van β -caroteen geen effect of zelfs een averechts effect blijkt te hebben! Een interventie-trial (' β -carotene and retinol efficacy trial') is daarom voortijdig afgebroken. Uit gerandomiseerde trials blijkt tot dusver geen beschermende werking van het suppleren van vitamine E aan het dieet uit te gaan. Alleen de Cambridge Heart

Tabel 3. Onderzoek naar de relatie tussen antioxidanten en coronaire hartziekte (BC: β -caroteen; E: enquête; RT: gerandomiseerde trial; RR: relatief risico; 95%-CI: 95%-betrouwbaarheidsinterval; n.s.: niet significant)

studie	aantal leeftijd (jr) geslacht	antioxidant	follow-up (jr)	cases	RR (95%-CI)
NHS (verpleegsters) E, 1993 ⁹	87 000 34-59 V	vitamine E top quintiel (suppl)	8	552	0,59 (0,38-0,91)
HPFS (gezondheidswerkers) E, 1993 ¹⁰	40 000 40-75 M	vitamine E > 60 IU	4	667	0,64 (0,49-0,83)
ZES (Zutphen) E, 1993 ¹¹	800 65-84 M	flavonoïden top tertiaal	5	43	0,42 (0,20-0,82)
ATBC (rokers) RT, 1994 ¹²	29 000 50-69 M	50 mg vitamine E 20 mg BC	5-8	CHZ: vitamine E 602/637 BC 653/586	BC: + 8% mort.
PHS (artsen) RT, 1996 ¹³	22 000 40-84 M	50 mg BC alt.dagen + asa	12	CHZ: 338/313 sterfte: n.s.	1,00 (0,91-1,09)
CARET (rokers en asbestwerkers) RT, 1996 ¹⁴	18 000 35-74 M+V	30 mg BC 25 000 IU vit A	afgebroken na 4 jaar	sterfte 14,5/1000 11,9/1000	1,17 (1,03-1,33) 17% sterfte 28% longca
IWHS (postmenopauze) E, 1996 ¹⁵	34 000 55-69 V	vitamine E top kwartiel (voeding)	7	242 CHZ	0,42 (0,22-0,82)
CHAOS (sec. preventie) RT, 1996 ¹⁶	2 000 gemiddeld 62 M	vitamine E 800-400 IU	1,5 36/26	Fat. + nf MI: 41/64 totale sterfte	0,53 (0,34-0,83)

Anti Oxidant Study (CHAOS) liet een afname van het aantal niet-fatale infarcten zien, maar deze studie liet een toename van de totale sterfte zien. Het laatste woord is dus nog niet gesproken. Het resultaat van nog lopend onderzoek zal afgewacht moeten worden. Ondertussen is het duidelijk dat een dieet met weinig verzadigd vet en cholesterol en met veel fruit, groente en na-

tuurlijke vitaminen aanbevolen blijft. Zolang niet vast staat dat er een gunstig effect aanwezig is en zolang voor sommigen misschien nadelige bijwerkingen niet uitgesloten zijn, is het nog te vroeg om gebruik van extra antioxidanten te stimuleren.

Literatuur

- 1 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
- 2 Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
- 3 Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-92.
- 4 Kleinveld HA, Naber AHJ, Stalenhoef AFH, Demacker PNM. Oxidation resistance, oxidation rate, and extent of oxidation of human low density lipoprotein depend on the ratio of oleic acid content to linoleic acid content. *Studies in vitamin E deficient subjects. Free Rad Biol Med* 1993;15:273-80.
- 5 Kleinveld HA, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. Comparative study on the effect of low-dose vitamin E and probucol on the susceptibility of LDL to oxidation and the progression of atherosclerosis in WHHL rabbits. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1386-91.
- 6 Kleinveld HA, Hak-Lemmers HLM, Hectors MPC, Fouw NJ de, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. Vitamin E and fatty acid intervention does not attenuate the progression of atherosclerosis in WHHL rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:290-7.
- 7 Mol MJTM, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. The role of modification of lipoproteins and of the immune system in early atherogenesis. *Neth J Med* 1993;43:83-90.
- 8 Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344:793-5.
- 9 Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993;328:1444-9.
- 10 Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannuci E, Colditz GA, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450-6.
- 11 Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993;342:1007-11.
- 12 The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
- 13 Hennekens CH, Buring JE, Manson JE e.a. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasma and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-9.
- 14 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD e.a. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
- 15 Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996;334:1156-62.
- 16 Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-6.
- 17 Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:408-16.

Trefwoorden

atheresclerose
vitamine E
tocoferol
antioxidanten