

# Lipid Club Letter

FEBRUARI 2005

Verantwoordelijke uitgever:  
Prof. F. HELLER (C.H. Jolimont)  
Redactie: Prof. J. DUCOBU (CHU Tivoli)

**Driemaandelijks - Februari 2005 Vol. 17, N° 1**

## I N H O U D

15 <sup>e</sup> internationaal symposium DALM Venetië (2 <sup>e</sup> deel)	J. Ducobu (CHU Tivoli)	2
Opleving van nicotinezuur in de behandeling van dyslipidemie	J. Ducobu (CHU Tivoli)	6
Vergelijking van de criteria voor de serumlipiden	F.H. Luyckx A.J. Scheen (U. Liège)	13

### Stichtende leden van de BELGIAN LIPID CLUB

Pr E. BALASSE	(U.L.B. Bruxelles)
Pr V. BLATON	(St.-Jan, Brugge)
Pr J.C. DAUBRESSE	(Hôpital Civil, Charleroi)
Pr I. DE LEEUW	(U.A. Antwerpen)
Pr J. DUCOBU	(C.H.U. Tivoli, La Louvière)
Dr C. HERBAUT	(U.L.B. Bruxelles)
Pr P. LEFEBVRE	(Univ. de Liège)
Pr E. MULS	(K.U. Leuven)
Pr M. ROSSENEU	(R.U. Gent)
Pr R. ROTTIERS	(R.U. Gent)
Pr A. SCHEEN	(Univ. de Liège)
Pr L. VANHAELST	(V.U. Brussel)
Pr L. VAN GAAL	(U.A. Antwerpen)
Pr B. VELKENIERS	(V.U. Brussel)

### Leden van het Bureau van de BELGIAN LIPID CLUB

President:	<b>Prof. FR. HELLER</b> (C.H. Jolimont-Lobbes, Haine St Paul)
Past-President:	<b>Prof. L. VAN GAAL</b> (U.A., Antwerpen)
Vice-President:	<b>Prof. G. DE BACKER</b> (UZ, Gent)
Secretarissen:	<b>Prof. B. BOLAND</b> (UCL, Woluwé) <b>Prof. E. MULS</b> (KUL, Leuven)
Schatbewaarders:	<b>Prof. Y. CARPENTIER</b> (ULB Bruxelles) <b>Prof. B. VELKENIERS</b> (VUB, Brussel)

## Editoriaal

### *Het jaar 2004 is geëindigd met goed nieuws.*

Na jaren onophoudelijk strijden hebben we bereikt dat het RIZIV de terugbetalingscriteria voor vetverlagende geneesmiddelen grondig heeft herzien. De normen voor het vetgehalte in het bloed zijn eindelijk verlaagd en de zo bekende norm van een cholesterolspiegel van meer dan 250 mg/dl is definitief afgevoerd. Voortaan wordt er rekening gehouden met het algemene risico. Wel blijven de administratieve procedures, die ogenschijnlijk vereenvoudigd zijn, in de praktijk moeilijk uit te voeren. Overigens zijn er verschillen tussen de terugbetaling van statines en zijn de diagnostische criteria voor familiale hypercholesterolemie zeer discutabel. Verder zou het algemene risico moeten worden beoordeeld op basis van de SCORE. . . . in België. Dit zijn de uitdagingen voor 2005.

Wij hebben er alles aan gedaan om grote publiciteit te krijgen voor de verschijning van onze nieuwe Zakgids. Na de persconferentie van 8 december 2004 is ons nieuws op grote schaal in de nationale pers gepubliceerd.

In de loop van de volgende maanden willen we onze website starten en een Belgische consensus krijgen over de behandeling van familiale hypercholesterolemie en de plaats die het HDL moet krijgen op diagnostisch en therapeutisch gebied.

Als u dit eerste nummer van 2005 doorneemt, zult u het laatste nieuws lezen op het terrein van de lipidologie: het vijftiende DALM congres (2004), nieuwe toepassingen voor nicotinezuur en dyslipidemie bij het metabool syndroom.

Ik wens u allen een uitstekend jaar op ons vakterrein.

Prof. F.R. HELLER,  
Voorzitter BLC

*Dit nummer kwam tot stand met de medewerking van: Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Fournier Pharma, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Novartis, Sanofi-Synthelabo, Sankyo en Schering Plough.*

# 15<sup>e</sup> INTERNATIONAAL SYMPOSIUM DRUGS AFFECTING LIPID METABOLISM (DALM) VENETIË, 24-27 OKTOBER 2004 (2<sup>e</sup> deel)

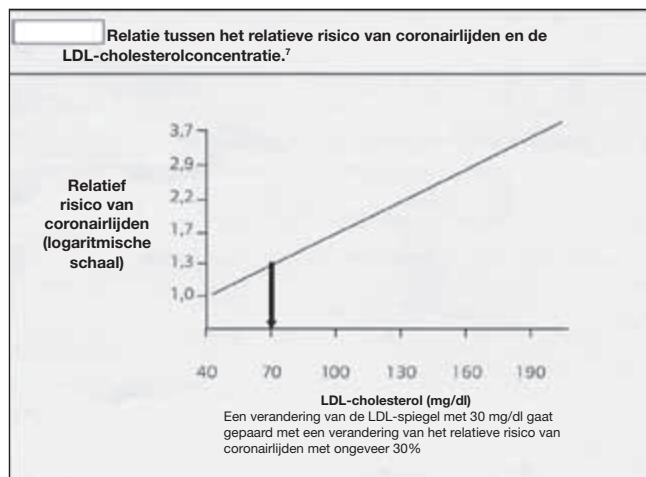
Verslaggever: J. DUCOBU (CHU Tivoli)

## PLAATS VAN STATINES BIJ HART- EN VAATZIEKTEN EN INFLAMMATOIRE AANDOENINGEN

A-M. GOTTO Jr  
(New-York – VS)

Statines zijn de hoeksteen geworden in de medicamenteuze behandeling van hart- en vaatziekten.

1. In zijn uiteenzetting herinnerde A. GOTTO aan het belang van een drastische verlaging van de LDL. Daarom heeft het National Cholesterol Education Program (NCEP) nieuwe richtlijnen opgesteld waarbij wordt voorgesteld de LDL te verlagen tot 70 mg/dl (zie artikel van GRUNDY) (fig. 1).



**Figuur 1 :** Relatie tussen het relatieve risico van coronairlijden en de LDL-spiegel. Een LDL van 70 mg/dl zou de "ideale" spiegel zijn.

Hij wees op de relatie tussen de coronarografische progressie van atherosclerose en de verlaging van de LDL. Zowel in de primaire als in de secundaire preventie kan een rechtstreeks verband worden aangetoond tussen de daling van het aantal coronaire evenementen en de daling van de LDL.

**Een verlaging van de LDL-C met 30 mg/dl verlaagt de coronaire evenementen met 30%.** Volgens theoretische berekeningen zou het risico van evenementen zelfs tot nul dalen als de LDL 30 mg/dl zou bedragen!

Hij zei ook dat een energiekere behandeling met statines een sterker effect heeft op ontstekingsverschijnselen, zoals is aangetoond door de **REVERSAL**-studie van NISSEN en de **PROVE-IT**-studie van CANNON.

Tot slot is hij even blijven stilstaan bij de recente resultaten van de **studie A to Z**. Die grote studie bestond uit twee fasen:

- Fase A (voor Agrastat versus heparine) vergeleek een LMWH (laagmoleculaire heparine) met niet-gefractioneerde heparine in de preventie van complicaties na een eerste cardiaal incident.

- Fase Z (voor Zocor) vergeleek 2 verschillende benaderingen van hyperlipidemie: toediening van een statine in een lage of normale dosis na een lange wachttijd versus een agressievere behandeling vanaf de eerste uren na het cardiale incident.

De studie werd uitgevoerd bij 4.497 patiënten die in 322 centra in 41 landen waren opgenomen wegens thoracale pijn. De patiënten werden gerandomiseerd naar een placebo gedurende 4 maanden en daarna simvastatine in een dosering van 20 mg/d of meteen simvastatine 40 mg gedurende 1 maand en daarna 80 mg/d.

De agressieve behandeling resulteerde slechts in een lichte daling van het klassieke primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) met 11% (14,4% versus 16,7%), dus 2,3% in absolute cijfers. De secundaire eindpunten (cardiovasculaire mortaliteit en hartinsufficiëntie) verminderden weliswaar, maar het verschil was niet significant, in tegenstelling tot wat werd gezien in de studies **MIRACL** en **PROVE-IT**.

Misschien is dat toe te schrijven aan de geringere daling van het CRP-gehalte (-17% versus -34% of -33%) in A to Z (tabel 1).

In een post-hoc-analyse vergeleken de auteurs de gegevens die werden verkregen tussen de 4e en de 24e maand. De resultaten waren beter met de agressieve behandeling: daling van de coronaire evenementen met 25%. De **A to Z-studie** is de eerste studie die heeft aangetoond dat een hoge dosis van een statine significant beter is dan een lagere dosis van datzelfde statine.

Gezien de hoge frequentie van bijwerkingen op de spieren is echter een aandachtige monitoring van de complicaties aangewezen bij behandeling met 80 mg simvastatine.

Tabel 1

VERGELIJKING VAN DE 3 STUDIES MET HOGE DOSES VAN STATINES BIJ EEN ACUUT CORONAIR SYNDROOM			
	A tot Z	MIRACL	PROVE IT
	<i>Placebo gedurende 4 maanden, daarna simvastatine 20 mg/d versus simvastatine 40 mg/d gedurende 1 maand en daarna 80 mg/d</i>	<i>Placebo versus atorvastatine 80 mg per dag</i>	<i>Pravastatine 40 mg per dag versus atorvastatine 80 mg per dag</i>
Δ LDL	- 18%	- 47%	- 35%
CRP	- 17%	- 34%	- 33%
ARR (reductie van het absolute risico)	2,3	3,6	2,9
RRR (reductie van het relatieve risico)	11	16	16

2. Te oordelen aan recente klinische gegevens zouden ook veel andere patiënten in aanmerking kunnen komen voor een behandeling met statines.

Statines blijken immers niet alleen effecten te hebben op het vetmetabolisme, maar mogelijk ook op de ontsteking. Ze verlagen het CRP-gehalte, een inflammatoire merker. Statines kunnen ook een invloed uitoefenen op het evenwicht van de immunologische reacties in vivo. In de endotheelcellen, de gladdespiercellen en de macrofagen verlagen ze de expressie van interleukines, TNFα, endotheline enz.

Statines worden dan ook uitgetest **bij allerhande inflammatoire aandoeningen die niet te wijten zijn aan atherosclerose:**

- Statines blijken bescheiden effecten te hebben **bij de ziekte van Alzheimer.**
- Ze werden uitgetest bij muizen met een **door col-lageen verwekte artritis**. In dat diermodel werd een vermindering van de ontstekingsverschijnselen waargenomen. Onlangs is aangetoond dat atorvastatine de ontstekingscores bij patiënten met **reumatoïde artritis** verlaagt (Mc CAREY, Lancet 2004)
- In een model bij muizen vermindert simvastatine de ernst van **allergisch astma.**

Simvastatine werd ook uitgetest bij **multiple sclerose** en blijkt de expressie van T-lymfocyten en ontstekingsmerkers te verlagen.

## HET ENDOCANNABINOÏDE SYSTEEM: NIEUW THERAPEUTISCH DOELWIT BIJ DE BEHANDELING VAN MULTIPLE RISICOFACTOREN

Onlangs is gebleken dat het endocannabinoïde systeem een sleutelrol speelt bij het regelen van het metabolisme en de energiebalans.

Bij obese patiënten gaan de verhoogde voedselinname en de accumulatie van vet gepaard met een permanent verhoogde activiteit van het endocannabinoïde systeem. Het endocannabinoïde systeem wordt ook uit balans gebracht door chronisch nicotinegebruik en speelt een rol bij tabakverslaving.

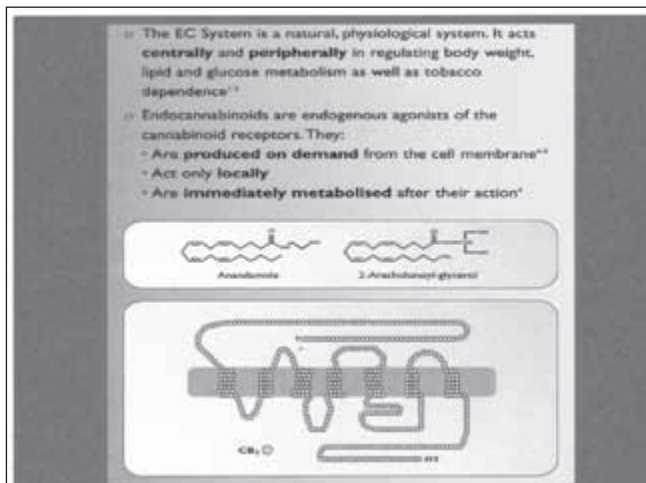
Het endocannabinoïde systeem wordt vooral geregeld door de cannabinoïde receptor type 1 (CB1). Blokkade van CB1 corrigeert de onevenwichtigheid die wordt veroorzaakt door overactivering van het systeem. Recente klinische studies die het effect van blokkade van CB1 bij rookstop hebben onderzocht, hebben aangetoond dat rimonabant (20 mg) de kans op rookstop verdubbelt en de gewichtstoename na rookstop vermindert (**STRATUS**-studie).

De **RIO** (Rimonabant In Obesity) **LIPID** en de **RIO EUROPE**-studie hebben aangetoond dat rimonabant 20 mg het gewicht en de buikomtrek vermindert, de serumlipiden en de glykemie sterk verbetert en ook het percentage patiënten met een metabool syndroom verlaagt.

## HET ENDOCANNABINOÏDE SYSTEEM

V. PAGOTTO  
(Bologna, Italië)

De endocannabinoïden en vooral anandamide en 2-arachidonoylglycerol zijn endogene lipiden die aan CB1- en CB2-receptoren binden en die receptoren activeren. Die receptoren behoren tot de familie van de G-proteïnen. Ze werden in de jaren negentig ontdekt bij onderzoek naar het werkingsmechanisme van de psychoactieve stof van cannabis, delta-9-tetrahydrocannabinol, die zich met hoge affiniteit aan de receptor bindt (fig. 2).



**Figuur 2:** Structuur van de endocannabinoïden en van de endocannabinoïdreceptoren (CB1 en CB2)

CB1 is de receptor die het meest verspreid is in de weefsels van zoogdieren. De hoogste dichtheid van CB1-receptoren vindt men in bepaalde zones van de hersenen, maar ze komen ook voor in vele andere perifere organen, meer bepaald het vetweefsel, het spijsverteringskanaal, de luchtwegen, de geslachtsorganen en het hart- en vaatstelsel.

Stimulatie van de CB1-receptoren door agonisten (waaronder de endocannabinoïden) remt de afgifte van neurotransmitters in de centrale en perifere neuronen.

Endocannabinoïden worden gesynthetiseerd door remodeling van de membraanfosfolipiden, gevolgd door enzymatische hydrolyse van specifieke lipidenprecursoren.

Dat betekent dat de endocannabinoïden voor afgifte niet in de neuronen worden opgeslagen, maar eerder worden afgegeven naargelang de vraag, onmiddellijk na synthese.

Met andere woorden, de basale spiegels van de endocannabinoïden zijn nauwelijks te meten doordat ze enkel worden geproduceerd als en waar het nodig is en meteen worden geïnactiveerd door hydrolytische enzymen.

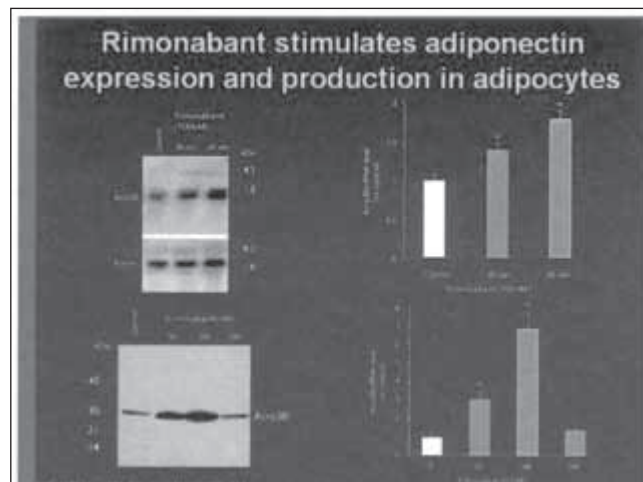
Endocannabinoïden worden geproduceerd en CB1-receptoren worden gestimuleerd in respons op stressprikkel teneinde de homeostase te herstellen. Stimulatie van de CB1-receptoren is dan ook van korte duur, blijft beperkt tot de cellen of de weefsels die onderhevig zijn aan stress of een letsel, en eindigt normaal zodra het lichaam hersteld is van die tijdelijke verstoring van het evenwicht.

Sommige chronische pathologische toestanden leiden echter tot een langdurige overstimulatie van de synthese of een verminderde afbraak van endocannabinoïden.

### Het endocannabinoïde systeem is aanwezig in de hersenen en op perifere plaatsen die de energiebalans van het lichaam controleren

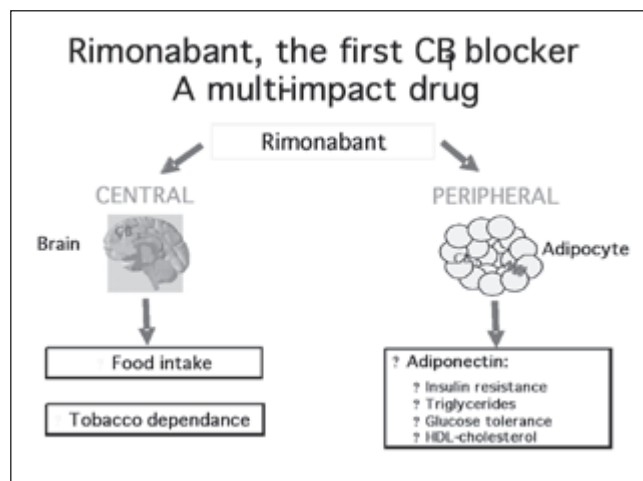
In het zenuwstelsel zijn CB1-receptoren noodzakelijk

om de voedselinname te activeren. Geactiveerde receptoren stimuleren de afgifte van eetlustremmende en eetluststimulerende mediators in de hypothalamus zoals dopamine in de nucleus accumbens en andere kernen. Activatie van perifere CB1-receptoren stimuleert de lipogenese in de adipocyten, terwijl CB1-blokkers de secretie van adiponectine stimuleren (fig. 3).



**Figuur 3:** Stimulatie van adiponectine door rimonabant.

**Tot besluit,** rimonabant, de eerste cannabinoïd receptorremmer, heeft verschillende gunstige effecten op centraal en perifeer niveau (fig. 16).



**Figuur 4:** Centrale en perifere effecten van rimonabant.

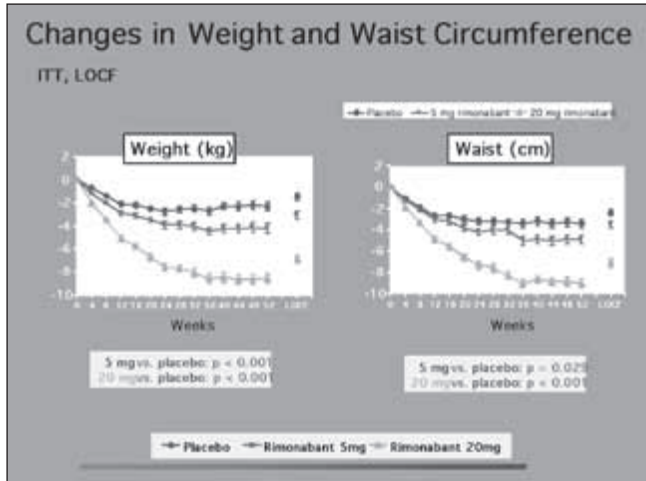
## BLOKKADE VAN CB1-RECEPTOREN IN DE BEHANDELING VAN METABOLE AANDOENINGEN

J-P. DESPRES (Quebec – Canada)  
L. VAN GAAL (Antwerpen – België)

J-P DESPRES besprak de resultaten van de RIO-LIPIDS-studie, die werd uitgevoerd met rimonabant. Die placebogecontroleerde multinationale multicentrische gerandomiseerde dubbelblinde studie van 1 jaar werd uitgevoerd bij 1.036 patiënten met een BMI hoger dan 27 en

lager dan 40 kg/m<sup>2</sup> en een onbehandelde dyslipidemie.

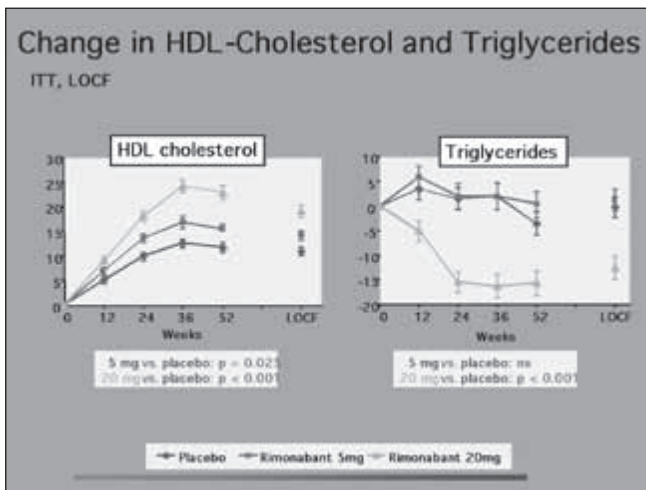
Rimonabant 20 mg resulteerde in een significante vermindering van het lichaamsgewicht (-6,9 kg) en van de buikomtrek (- 7,1 cm). Het verschil met de placebogroep was significant ( $p < 0.01$ ) (fig. 4).



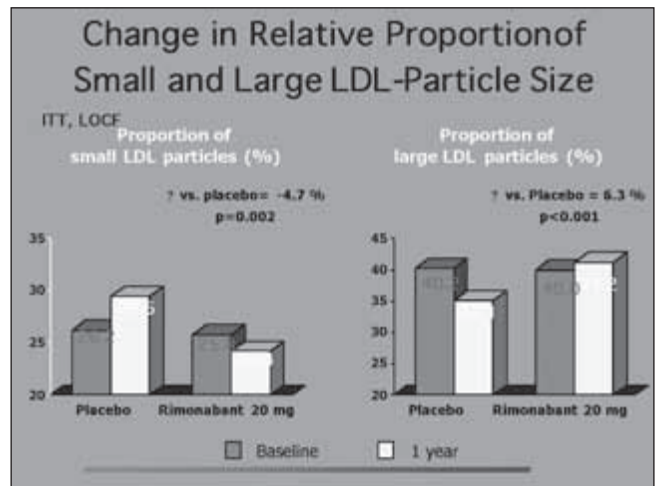
**Figuur 4:** RIO-LIPIDS-studie: effecten van rimonabant op het lichaamsgewicht en de buikomtrek.

De sterke daling van het gewicht en het abdominale vet ging gepaard met een significante verbetering van de serumlipiden (daling van de triglyceriden en stijging van de HDL) (fig. 5).

Rimonabant had geen significant effect op de cholesterol of de LDL, maar resulteerde wel in een verandering van de distributie van de grootte van de LDL-partikels met een daling van het aantal kleine dense LDL-partikels (- 4,7%) en een stijging van het percentage grote LDL-partikels (+ 6,3%) ( fig. 6).



**Figuur 5:** RIO-LIPIDS-studie: effecten van rimonabant op de HDL en de triglyceriden



**Figuur 6:** RIO-LIPIDS-studie: effecten van rimonabant op de LDL-partikels

Rimonabant 20 mg verbeterde ook significant de glykemie en de insulinerespons na een glucosebelasting in vergelijking met de placebo ( $p < 0,001$ ). De prevalentie van metabool syndroom bij de patiënten in de RIO-LIPIDS-studie daalde onder rimonabant van 52,9% naar 25,8%. Rimonabant 5 mg daarentegen had een zelfde effect als de placebo.

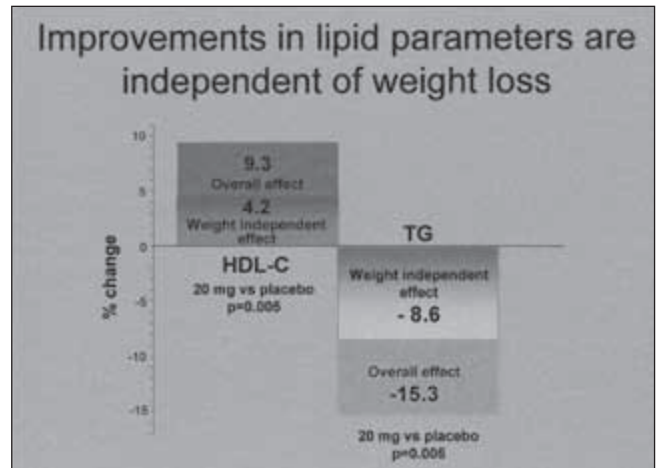
Rimonabant wordt zeer goed verdragen.

De RIO-EUROPE-studie werd gepresenteerd door L. VAN GAAL.

De studie werd uitgevoerd bij 1.507 patiënten.

De resultaten zijn vergelijkbaar met die van de RIO-LIPIDS-studie.

Bijzonder interessant waren de zeer gunstige effecten op de HDL-cholesterol (+ 9,3%), die slechts ten dele konden worden uitgelegd door het gewichtsverlies (+ 5,1%) (fig. 7).



**Figuur 20:** RIO-EUROPE-studie: effecten van rimonabant op de HDL en de triglyceriden.

Die resultaten laten uitschijnen dat rimonabant dankzij zijn uitgesproken effecten op de abdominale adipositas en de daarmee samenhangende risicofactoren en op het roken nuttig kan zijn in de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren bij hoogrisicopatiënten met een metabool syndroom.

# OPLEIVING VAN NICOTINEZUUR IN DE BEHANDELING VAN DYSLIPIDEMIE – NIEUWE GALENISCHE VORM: Extended Release Niacin (ER Niacin)

(Naar het symposium van Merck over Niaspan, Rome, 30 sept 2004 en het artikel: “Extended release Niacin for modifying the lipoprotein profile” J.R. GUYTON – Expert. Opin. Pharmacotherapy 2004 - 5 : 1385-1398)

J. DUCOBU – CHU Tivoli – La Louvière

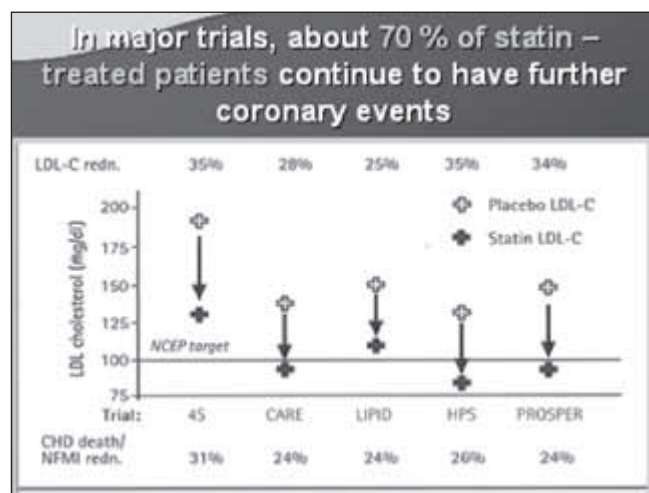
## INLEIDING

Hart- en vaatziekten blijven de belangrijkste doodsoorzaak in de westerse landen. Er moet dan ook worden gezocht naar efficiëntere behandelingen om het risico te verlagen.

Men is het er reeds lang over eens dat LDL een schadelijke rol speelt en de internationale richtlijnen pleiten dan ook vooral voor een verlaging van de LDL-concentratie.

Vele gecontroleerde, gerandomiseerde studies hebben aangetoond dat statines (de geneesmiddelen die de LDL het best verlagen) de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit met 20 tot 40% verlagen in vergelijking met de placebo.

Het risiconiveau bij patiënten die statines krijgen, bedraagt dus 60 tot 80% van het risico dat in de placebogroep wordt gemeten (fig. 1). Het risico is dus nog steeds hoog, en dat kan misschien worden verklaard door de persisterende lipidenafwijkingen waarop statines weinig effect hebben, zoals een verlaagde HDL, verhoogde serumtriglyceriden, een stijging van de kleine dense LDL-partikels en een verhoogd Lp(a)-gehalte. Al die afwijkingen verhogen het risico van hart- en vaatziekten.



**Figuur 1 :** Residueel risico bij patiënten die in de grote klinische studies werden behandeld met statines.

Een lage HDL-spiegel is een even sterke predictor van coronaire evenementen als een hoge LDL-concentratie. De richtlijnen pleiten almaar meer voor correctie van

een lage HDL. Van de geneesmiddelen die worden gebruikt bij dyslipidemie, hebben fibraten en nicotinezuur het sterkste HDL-verhogende effect.

Nicotinezuur behoort tot de vitamine-B-groep. Het zit in lever, rood vlees, vis, graangewassen, noten en groenten. De aanbevolen dosis van nicotinezuur als vitamine bedraagt 14 tot 16 mg/d.

Maar in een duizendmaal hogere dosering (grammen) verlaagt nicotinezuur de cholesterolspiegel en werkt het ook in op de andere lipiden.

## Galenische vorm en metabolisme

Nicotinezuur veroorzaakt echter bijwerkingen, vooral op de huid, de lever en het maag-darmstelsel. Vandaar dat de therapietrouw minder goed is.

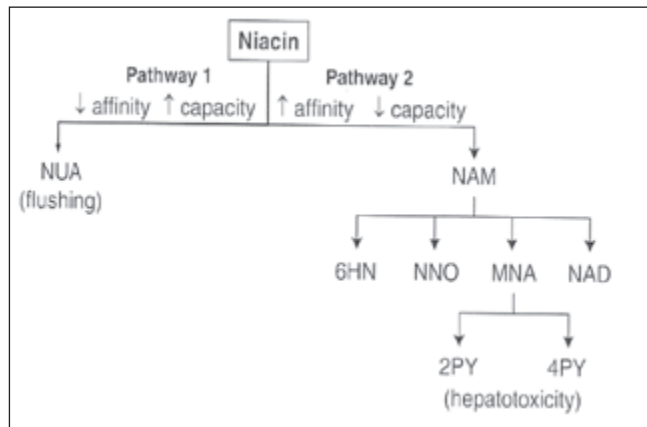
De belangrijkste bijwerking van natuurlijk nicotinezuur, ook immediate release nicotinezuur of IR Niacin genoemd, is flushing. Die bijwerking treedt bij nagenoeg alle patiënten op en noopt in 10 tot 50% van de gevallen tot stopzetting van de behandeling.

Er werd een ander preparaat ontwikkeld, sustained release nicotinezuur of SR Niacin genaamd, om de cutane bijwerkingen van nicotinezuur IR te verminderen. Met SR Niacin vermindert de flush met 18 tot 50%. SR-vormen verhogen de HDL echter minder goed en veroorzaken meer gastro-intestinale bijwerkingen, vooral bijwerkingen op de lever. Er werden zelfs gevallen van fulminante hepatitis, hepatische encefalopathie en overlijden gerapporteerd. Ook toediening van hoge doses van de IR-vorm (meer dan 3 g per dag) kan in zeldzame gevallen hepatotoxiciteit veroorzaken.

Onlangs werd een nieuwe galenische vorm geproduceerd, extended release Niacin of ER Niacin genaamd. Die vorm werd ontwikkeld om de flush van de IR-vorm te verminderen en om de hepatotoxiciteit van de SR-vorm te vermijden.

Een tablet ER nicotinezuur bestaat uit nicotinezuur omwikkeld door een hydrogel die traag oplost over een periode van 8 tot 12 uur. De ER-vorm wordt voor 60 tot 80% geabsorbeerd in het maag-darmkanaal.

De farmacokinetiek van nicotinezuur is ingewikkeld. Nicotinezuur wordt via 2 competitieve pathways gemetaboliseerd: een pathway met lage affiniteit en hoge capaciteit en een pathway met hoge affiniteit en lage capaciteit (fig. 2).



**Figuur 2 :** Metabolisme van nicotinezuur.

Pathway 1 : lage affiniteit en hoge capaciteit → risico van flush

Pathway 2 : hoge affiniteit en lage capaciteit → risico van hepatotoxiciteit.

- NUA : nicotinezuur.

- NAM : Nicotinamide

- MNA : N-methylnicotinamide

- 2PY en 4PY : hepatotoxische stoffen.

In de eerste pathway wordt nicotinezuur geconjugeerd met glycine met vorming van nicotinurinezuur.

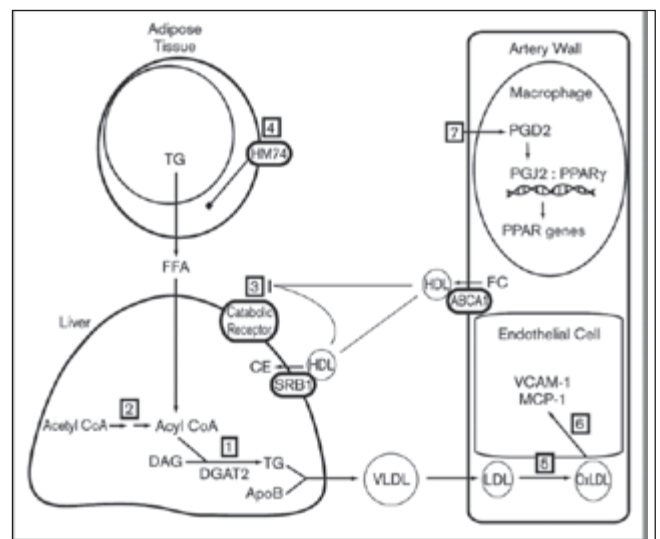
In de tweede pathway ondergaat nicotinezuur een aantal oxidatie-reductiereacties met vorming van nicotinamide en vervolgens pyrimidinemetabolieten. Die twee pathways kunnen de verschillen in toxiciteit en tolerantie van de verschillende formuleringen van nicotinezuur verklaren. Het metabolisme via conjugatie gaat gepaard met flushing en de oxidatieve pathway is geassocieerd met hepatotoxiciteit. IR Niacin wordt snel geabsorbeerd en verzadigt de oxidatieve pathway, die een lage capaciteit heeft (pathway 2). Het grootste gedeelte van de dosis wordt dus geconjugeerd, wat meer flushing zal veroorzaken (pathway 1). De SR-vormen daarentegen worden meer via de oxidatieve pathway gemetaboliseerd, wat een verklaring kan vormen voor de hepatotoxiciteit van de SR vormen. De ontbindingskenmerken van nicotinezuur ER daarentegen liggen tussen die van de IR- en de SR-vormen. Het metabolisme wordt dus verdeeld over conjugatie en oxidatie, wat een gunstiger profiel geeft.

### Werkingsmechanismen:

We weten reeds lang dat nicotinezuur de lipolyse in de adipocyten vermindert en zo de productie van vrije vetzuren en de synthese van VLDL door de lever vermindert. Maar mogelijk is het verband tussen die belangrijke effecten ingewikkelder dan dat.

In feite werkt nicotinezuur in op meerdere niveaus in het lipoproteïenmetabolisme en speelt het een rol in de verschillende stadia van atheromatose. De cijfers van figuur 3 verwijzen naar die mechanismen.

Nicotinezuur (1) remt rechtstreeks het enzym diacylglycerolacetyl synthetase (DGAT2), een essentiële stap bij de synthese van triglyceriden in de lever; (2) remt de vorming van acyl-CoA (vetzuur) uitgaande van acetyl-CoA; (3) blokkeert de opname van HDL-partikels door de katabole receptoren, wat het effect van HDL in het omgekeerde cholesteroltransport verlengt; (4) reageert met een receptor van de adipocyten (HM74) die het hormoongevoelige lipase (HSL) inactieveert, en vermindert zo de lipolyse en de productie van vrije vetzuren (FFA); (5) voorkomt oxidatie van LDL; (6) vermindert de adhesiemoleculen (VCAM-1) en cytokines die lymfocyten aantrekken (MCP-1), en (7) verhoogt de expressie van prostaglandine D2.



**Figuur 3 :** Werkingsmechanismen van nicotinezuur.

### Andere of pleiotrope effecten van nicotinezuur

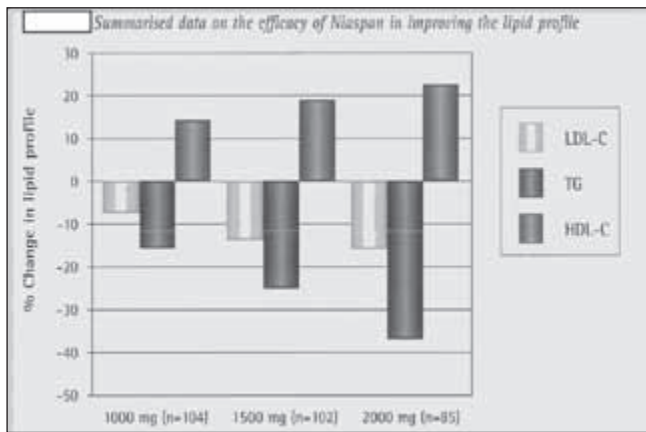
Nicotinezuur vermindert het aantal kleine dense LDL-partikels en vermindert zo de oxidatie van LDL. Bovendien vermindert nicotinezuur het fibrinogeengehalte en verbetert het de endotheelfunctie. Nicotinezuur zou echter het homocysteïnegehalte verhogen.

### Studies van de lipoproteïnen

Tabel 1 vat 5 studies samen die de effecten van nicotinezuur op de serumlipiden hebben onderzocht.

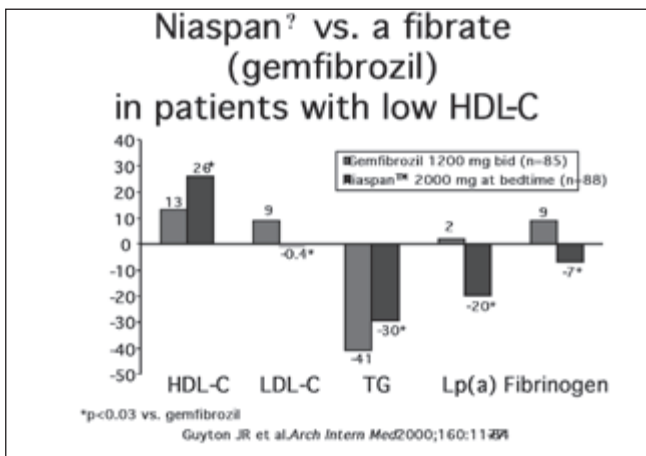
De meeste studies wijzen op een daling van de LDL met 14 tot 20%, van de triglyceriden met 14 tot 40% en van Lp(a) met 16 tot 26%, terwijl de HDL met 14 tot 30% stijgt naargelang de toegediende dosis, met een plateau-effect boven 2.500 mg/d. In elke studie werd een daling van de kleine dense LDL-partikels waargenomen (fig. 4).

**KNOPP** heeft Niacin ER vergeleken met Niacin IR. In die studie werd geen verschil in doeltreffendheid waargenomen.



**Figuur 4 :** Effecten van nicotinezuur op de LDL, de TG en de HDL volgens de dosis.

In de studie van **GUYTON** werd gemfibrozil vergeleken met Niacin ER bij 173 patiënten met een lage HDL. De HDL steeg met 26% onder nicotinezuur ER 2.000 mg/d versus 13% met gemfibrozil. De triglyceriden daalden met 41% onder gemfibrozil en slechts met 30% onder nicotinezuur ER. Het Lp(a) daalde met 20% onder nicotinezuur ER en veranderde niet in de andere groep (fig. 5).



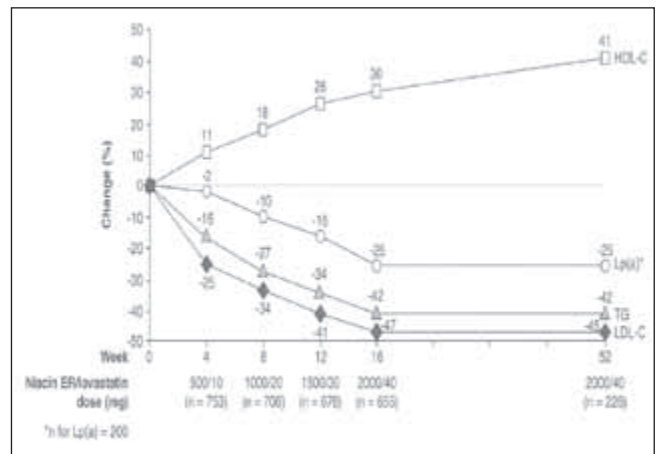
**Figuur 5 :** Vergelijking van de effecten van nicotinezuur ER en gemfibrozil.

Nicotinezuur en statines hebben een complementair effect.

Bij toevoeging van Niacin ER 1.000 mg/d stijgt de HDL nog 23% meer en daalt de LDL nog 8% meer dan met het statine alleen.

Die synergie met diverse statines werd in alle studies teruggevonden.

In de VS werd een combinatiepreparaat ontwikkeld bestaande uit Niacin ER en lovastatine (Advicor). Dat geneesmiddel verlaagt de LDL met 45%, de triglyceriden met 42% en het Lp(a) met 25% en verhoogt de HDL met 41% (fig. 6).

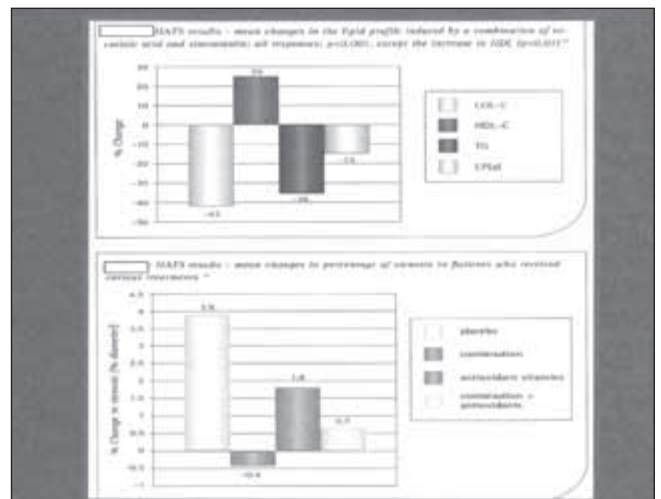


**Figuur 6 :** Effecten van de combinatie van Niacin ER en lovastatine op de serumlipiden volgens de dosis.

### Studies van de klinische evenementen (tabel 2)

Er werd nog geen studie met klinische eindpunten uitgevoerd met Niacin ER. Nicotinezuur werd echter in vele studies onderzocht: 2 klinische studies: het Coronary Drug Project (**CDP**) en de Stockholm **IHD**-studie en 5 angiografische studies: de studies **CLAS**, **UCSF-SCOR**, **HARD**, **FATS** en **HATS**.

In de HATS-studie werden 160 patiënten met coronairlijden en een lage HDL-spiegel ingedeeld in 4 behandelingsgroepen: nicotinezuur plus simvastatine, antioxiderende vitamines, nicotinezuur plus simvastatine plus antioxiderende vitamines of een placebo. De gemiddelde dosis van nicotinezuur bedroeg 2.500 mg/d en die van simvastatine 13 mg/d. Na 3 jaar behandeling was de gemiddelde stenose van de proximale kransslagaders met 3,9% toegenomen in de placebogroep, terwijl in de groep nicotinezuur plus simvastatine een verbetering met 0,4% werd gemeten (fig. 7).



**Figuur 7 :** HATS-studie (HDL – Atherosclerosis Treatment Study)

Bovenste helft: effecten op de lipiden.

Onderste helft: effecten van de combinatie statine – nicotinezuur op de coronaire stenose.

Bij analyse van alle patiënten daalde het samengestelde eindpunt (coronaire mortaliteit, myocardinfarct, CVA en



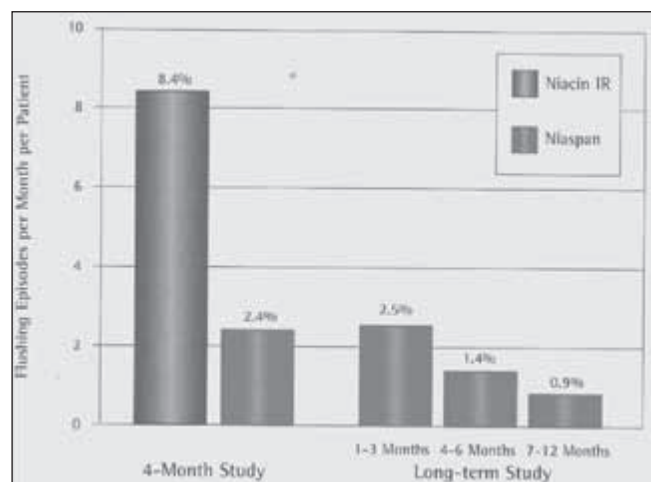
revascularisatie) met 90% in de groep die werd behandeld met nicotinezuur plus simvastatine, in vergelijking met de placebogroep.

Er zijn consistente bewijzen van het nut van behandeling met nicotinezuur bij atherosclerotische aandoeningen. Een monotherapie met nicotinezuur verlaagde het relatieve risico van recidief van myocardinfarct met 25% en de totale mortaliteit met 11% (CDP). De resultaten van de FATS-studie en de HATS-studie laten uitschijnen dat een combinatie van nicotinezuur en statines de klinische evenementen meer zou kunnen verlagen dan nicotinezuur of statines in monotherapie.

## Veiligheid en tolerantie van Niacin ER

• Flushing is de frequentste bijwerking van Niacin ER, maar treedt toch minder op dan met Niacin IR (fig. 8). De flush wordt veroorzaakt door afgifte van prostaglandine D2 in de huid en wordt gekenmerkt door vasodilatatie van de huid, een gevoel van warmte en erytheem van het gelaat, de hals en de romp.

In meerdere studies heeft 68 tot 88% van de patiënten minstens 1 episode van flushing gerapporteerd. De meeste gevallen doen zich tijdens de eerste week voor, als de dosering wordt verhoogd. Dat laat vermoeden dat er snel tolerantie voor de flushing optreedt. De dosering moet daarom geleidelijk worden verhoogd. Daarnaast kunnen nog andere maatregelen worden genomen, bijv. inname van nicotinezuur bij het slapengaan met een vetarme maaltijd. Alcohol en kruiden moeten worden gemeden. Ook wordt aangeraden aspirine 325 mg/d of een niet-steroidaal ontstekingsremmend middel in te nemen.



**Figuur 8 :** Episoden van flushing met Niacin IR (links) versus Niacin ER (of Niaspan) (rechts).

• Er worden gastro-intestinale bijwerkingen beschreven zoals diarree, nausea, braken en buikpijn, maar niet vaker dan met de placebo.

• De effecten van Niacin ER op de lever gelijken op wat wordt gezien met nicotinezuur IR. In een vergelijkende studie met 1.500 mg per dag bedroeg de gemiddelde stijging van de SGOT 4,4% met nicotinezuur ER en 5,2% met nicotinezuur IR, maar werd geen ernstige hepatotoxiciteit gezien met Niacin ER. Maar aangezien geval-

len van ernstige hepatotoxiciteit zijn beschreven met de IR- en de SR-vorm, moet de leverfunctie het eerste jaar om de 6 tot 12 weken worden gecontroleerd en vervolgens om de 6 maanden. Als de transaminasen hoger zijn dan 3-maal de normale waarde en als dat gepaard gaat met nausea, koorts en malaise, zou nicotinezuur ER moeten worden stopgezet.

- Effecten op de glykemie: meerdere studies hebben aangetoond dat nicotinezuur kan worden gebruikt bij diabetespatiënten. In meerdere studies veranderde het HbA1c-gehalte niet over een periode van 1 jaar. Toch dienen de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen te worden genomen bij toediening van nicotinezuur aan diabetespatiënten, met regelmatige monitoring van de glykemie en het HbA1c.
- Hyperurikemie en jicht: in gecontroleerde studies verhoogde nicotinezuur ER het urinezuurgehalte met minder dan 11%. De gemiddelde stijging was lager met nicotinezuur ER dan met nicotinezuur IR in een dosering van 1.500 mg per dag.

## CONCLUSIE

**De extended release vorm van nicotinezuur ER is doeltreffend bij de behandeling van alle lipidenafwijkingen die geassocieerd zijn met hart- en vaatziekten: het verhoogt de HDL, verlaagt de triglyceriden en de LDL en bevordert de omzetting van kleine dense LDL in grotere lichtere partikels en bovendien verlaagt het het Lp(a). Die gunstige effecten blijven gedurende de hele behandeling gehandhaafd. Niacin ER (1-maal daags) werkt even goed als Niacin IR (3-maal per dag). Bovendien heeft Niacin ER gunstige complementaire effecten in combinatie met statines. Nicotinezuur ER zou moeten worden gecombineerd met een statine als de cholesterol onvoldoende daalt met het statine. Nicotinezuur ER in monotherapie zou enkel mogen worden gebruikt bij patiënten die statines niet verdragen.**

Niacin ER is veilig en wordt doorgaans goed verdragen. Flushing is de frequentste bijwerking, maar treedt minder vaak op dan met de andere vormen en dat komt waarschijnlijk door de tragere ontbinding. Er is een matig risico van hepatotoxiciteit en daarom moeten de levertests regelmatig worden gecontroleerd.

Er werden geen klinische studies uitgevoerd die het effect van Niacin ER op de klinische evenementen hebben onderzocht, maar studies met de andere vormen tonen aan dat nicotinezuur alleen of in combinatie de angiografische en klinische evenementen verbetert bij patiënten met coronairlijden.

Niacin ER vormt dus een belangrijke therapeutische optie voor risicopatiënten met een lage HDL en voor patiënten met een gemengde dyslipidemie (lage HDL, hypertriglyceridemie en kleine dense LDL-partikels). De respectieve plaats van nicotinezuur en fibraten bij het corrigeren van een lage HDL is echter nog niet duidelijk.

De ER-vorm van nicotinezuur vormt een significante aanwinst in de behandeling van dyslipidemie. Hij zal in België op de markt worden gebracht onder de naam Niaspan.

Tabel 1

DOELTREFFENDHEID VAN NICOTINEZUUR OP DE SERUMLIPIDEN									
Studie	Structuur van de studie	Patiënten	Dosis van nicotinezuur ER	Gemiddelde verandering ten opzichte van de beginwaarde (%)					
				Chol	LDL-C	HDL	TG	Lp(a)	
<b>MORGAN</b>	12 weken, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicentrisch	122 primaire HC	1000	-4	-6	+17	-21	-7	
				-10	-14	+23	-29	-16	
				+2	0	+4	+3	+1	
<b>CAPUZZI</b>	96 weken, open, multicentrisch	517 primaire HC	1000-3000	-13	-20	+28	-28	-40	
<b>KNOPP</b>	8 weken, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicentrisch	223 primaire HC	Niacin ER 1500 Niacin IR 1500 Placebo	-6	-10-	+18	-14	-17	
				-8	12	+190	-17	-100	
				+1	+1		+6		
<b>GUYTON</b>	19 weken, gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch	173 met lage HDL	1000 1500 2000 Gemfibrozil 600 2X/jour		+2	+14	-16	-1	
				-	+1	+21	-26	-7	
					-1	+26	-30	-20	
					+19	+12 tot +14	-41	+2 à +10	
<b>GOLDBERG</b>	25 weken, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, multicentrisch	131 primaire HC	500 1000 1500 2000 2500 3000 Placebo	-5	-3	+10	-5	-12	
				-12	-9	+15	-11	-24	
				-16	-14	+22	-28	-26	
				-1 to -2	-17	+26	-35	-3 to -5	
					-22	+30	-39		
	-21	+30	-44						
	0 tot -2	+1 tot +5	+16 tot -5						

HC : hypercholesterolemie.

Tabel 2

KLINISCHE STUDIES VAN DE CARDIOVASCULAIRE EVENEMENTEN			
STUDIES	PATIËNTEN	BEHANDELING	BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN
<b>CDP</b>	Antecedenten van myocardinfarct en hypercholesterolemie	Niacin IR versus placebo (6,2 jaar)	Vermindering van myocardinfarct met 27% ( $p < 0,05$ ) Daling van de totale mortaliteit met 11% over 15 jaar ( $p = 0,0004$ )
<b>STOCKHOLM IHD</b>	Antecedenten van myocardinfarct	Niacin plus clofibrat versus geen behandeling (5 jaar)	Daling van de totale mortaliteit met 26% ( $p < 0,05$ ), daling van de coronaire mortaliteit met 36% ( $p < 0,01$ )
<b>CLAS</b>	Overbruggingen en hypercholesterolemie	Niacin IR plus colestipol versus placebo (2-4 jaar)	De actiever behandelde patiënten vertoonden geen progressie van de coronaire letsels en bij meer patiënten werd een regressie vastgesteld ( $p = 0,02$ )
<b>UCSF-SCOR</b>	Heterozygote familiale hypercholesterolemie	Niacin IR plus colestipol ± lovastatine 40-60 mg/d versus placebo ± colestipol met lage doses (2 jaar)	Gemiddelde regressie van de coronaire letsels in de intensief behandelde groep versus progressie in de controlegroep ( $p = 0,039$ )
<b>HARP</b>	Coronairlijden	Progressieve behandeling met pravastatine, Niacin SR, colestyramine en gemfibrozil versus placebo (2,5 jaar)	Geen effect op de gemiddelde minimale doormeter van de kransslagader, tendens tot minder coronaire evenementen (14 versus 21%; $p = 0,19$ ).
<b>FATS</b>	Stijging van apoB en familiale antecedenten van coronairlijden	Niacin IR + colestipol versus lovastatine + colestipol versus placebo (2,5 jaar)	Angiografische regressie van de coronaire letsels in de intensief behandelde groep versus progressie in de controlegroep ( $p < 0,03$ ), daling van de klinische evenementen met 80% ( $p < 0,05$ )
<b>HATS</b>	Coronairlijden en lage HDL	Niacin SR en IR + simvastatine + antioxiderende vitamines versus placebo	Angiografische regressie van de coronaire letsels in de groep die werd behandeld met de combinatie Niacin-statine ( $p < 0,001$ ). Daling van de klinische evenementen met 60% ( $p = 0,02$ )

CDP : Coronary Drug Project

CLAS : Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study

FATS : Familial Atherosclerosis Treatment Study

HARP : Harvard Atherosclerosis Reversibility Project;

HATS : HDL-Atherosclerosis Treatment Study

STOCKHOLM IHD : Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study

UCSF-SCOR : University of California, San Francisco, Atherosclerosis Specialized Center of Search Intervention Trial

## BIBLIOGRAFIE

- BLANKENHORN DH, NESSIM SA, JOHNSON RL, SANMARCO ME, AZEN SP, CASHIN-HEMPHILL I : Beneficial effects of combined colestipol Niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* (1987) 257 : 3233-3240.
- BROWN BG, ALBERS JJ, FISHER LD et al : Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N. Engl. J. Med* (1990) 323 : 1289-1298
- BROWN BG, ZHAO XQ, CHAIT A et al : Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N. Engl. J. Med* (2001) 345 : 1583-1592. .
- CANNER PL, BERGE KG, WENGER NK et al : for the Coronary Drug Project Research Group : Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients : long-term benefit with Niacin. *J. Am. Coll. Cardiol* (1986) 8 : 1245-1255.
- CAPUZZI DM, GUYTON JR, MORGAN JM et al : Efficacy and safety of an extended-release Niacin (Niaspan) : a long-term study. *Am. J. Cardiol* (1998) 82 : 74U-81U.
- CARLSON LA, ROSENHAMER G : Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta. Med. Scand.* (1988) 223 : 405-418.
- CASHIN-HEMPHILL L, MACK WJ, POGODA JM, SANMARCO ME, AZEN SP, BLANKENHORN DH : Beneficial effects of colestipol-Niacin on coronary atherosclerosis : a 4-years follow-up. *JAMA* (1990) 264: 3013-3017.
- CDP : The coronary drug project research group : Clofibrate and Niacin in coronary heart disease. *JAMA* (1975) 231 : 360-381.
- GANJI SH, KAMANNA VS, KASHYAP ML : Niacin and cholesterol : role in cardiovascular disease (review). *J. Nutr. Biochem.* (2003) 14 : 298-305.
- GOLDBERG A, ALAGONA P Jr, CAPUZZI DM et al : Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of nicacin in the management of hyperlipidemia. *Am. J. Cardiol* (2000) : 85 : 1100-1105.
- GUYTON JR, «Extentin release Niacin for modifying lipoprotein profile» *Exp. opin. Pharmacology* (2004) 5:1385-1390.
- GUYTON JR, BLAZING MA, HAGAR J et al : for the Niaspan-Gemfibrozil Study Group : Extended-release Niacin versus gemfibrozil for the treatment of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Arch. Intern. Med* (2000) 160 : 1177-1184
- JIN FY, KAMANNA VS, KASHYAP ML : Niacin decreases removal of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol ester by Hep G2 cells : implication for reverse cholesterol transport. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (1997) 17 : 2020-2028.
- KAMANNA VS, KASHYAP ML : Mechanism of action of Niacin on lipoprotein metabolism. *Curr. Atheroscler. Rep.* (2000) 2 : 36-46.
- KANE JP, MALLOY MJ, PORTS TA, PHILLIPS NR, DIEHL JC, HAVEL RJ : Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* (1990) 264 : 3007-3012.
- KNOPP RH, ALAGONA P, DAVIDSON M et al : Equivalent efficacy of a time-release form of Niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain Niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism* (1998) 47: 1097-1104.
- LORENZEN A, STANNEK C, LANG H, ANDRIANOV V, KALVINSH I, SCHWABE U : Characterization of a G protein-coupled receptor for nicotinic acid. *Mol. Pharmacol.* (2001) 59 : 349-357.
- MEYERS CD, KAMANA VS, KASHYAP ML : Niacin therapy in atherosclerosis. *Cur. Opin. in Lipodology* (2004) 15:659-665.
- MORGAN JM, CAPUZZI DM, GUYTON JR et al : Treatment effect of Niaspan, a controlled-release Niacin, in patients with hypercholesterolemia : a placebo-controlled trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther* (1996) 1 : 195-202.
- PIEPHO RW : The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Cardiol.* (2000) 86 (Suppl. 12A): 35L-40L.
- SACKS FM, PASTERNAK RC, GIBSON CM, ROSNER B, STONE PH : for the Harvard Atherosclerosis Reversibility (HARP) Group : effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normocholesterolaemic patients. *Lancet* (1994) 344 : 1182-1186.
- TUNARU S, KERO J, SCHAUB A et al : PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nat. Med* (2003) : 352 – 355.

# VERGELIJKING VAN DE CRITERIA VOOR DE SERUMLIPIDEN IN DE VERSCHILLENDE DEFINITIES VAN HET METABOOL SYNDROOM

F.H. LUYCKX (1), A.J. SCHEEN (2)

(1) Dienst klinische biologie en (2) dienst inwendige geneeskunde, CHU Sart Tilman, Luik

Het metabool syndroom is een belangrijke cardiovasculaire risicofactor. De prevalentie ervan neemt sterk toe doordat de geïndustrialiseerde wereld geconfronteerd wordt met een echte epidemie van obesitas en type-2-diabetes<sup>(1,2)</sup>. In zijn oorspronkelijke beschrijving in 1988 heeft Reaven<sup>(6)</sup> het syndroom X gedefinieerd als een geheel van afwijkingen die kunnen worden toegeschreven aan insulineresistentie en/of secundaire compensatoire hyperinsulinemie: overgewicht, een gestoorde glucosetolerantie, hypertriglyceridemie, een verlaagde HDL-cholesterolconcentratie en arteriële hypertensie. Sindsdien werden verschillende definities voor het metabool syndroom gepubliceerd. Bij dat syndroom neemt dyslipidemie een essentiële plaats in<sup>(3-5)</sup>. De dyslipidemie stoelt evenwel op variabele criteria. Dit artikel vergelijkt de criteria voor de serumlipiden die in de belangrijkste definities worden gehanteerd, met name

in de definities van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)<sup>(7,8)</sup>, het Amerikaanse National Cholesterol Education Program –ATP III<sup>(9,10)</sup> en de Europese groep voor onderzoek van insulineresistentie (EGIR)<sup>(11)</sup>.

## DEFINITIE VAN DE WERELDGEZONDHEIDSORGANISATIE (1998-1999)

Volgens de huidige definitie van de WGO (7,8) vertoont iemand een metabool syndroom als hij of zij een gestoorde glucosetolerantie (eventueel gaande tot bewezen diabetes) of hyperinsulinisme (gemeten in nuchtere toestand, merker van insulineresistentie) vertoont samen met minstens twee van de volgende afwijkingen (tabel 1):

**Tabel 1 :** Vergelijking van de criteria die worden gehanteerd in de drie belangrijkste definities van het metabool syndroom: de definitie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO 1998-99), de definitie van het National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III 2001) en de definitie van de Europese groep voor onderzoek van insulineresistentie (EGIR 2002) (naar referentie 5).

criterium	OMS 1998-99	NCEP-III 2001-2002	EGIR 2002
Nuchtere insulinespiegel	> hoogste kwartiel	neen	> hoogste kwartiel
Obesitas	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	neen	neen
Morfotype	T/H > 0,90 H	TT > 102 cm H	TT > 94 cm H
	T/H > 0,85 F	TT > 88 cm F	TT > 80 cm F
Bloeddruk	> 140/90 mm Hg(*)	> 130/85 mm Hg	> 140/90 mm Hg
Nuchtere glykemie	> 110 mg/dl (**)	> 110 mg/dl	> 110 mg/dl
Triglyceriden	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl	> 180 mg/dl
HDL-cholesterol	< 35 mg/dl H	< 40 mg/dl H	< 40 mg/dl H
	< 40 mg/dl F	< 50 mg/dl F	< 40 mg/dl F
Microalbuminurie	ja	neen	neen

(\*) > 160/90 in de eerste versie van 1998, daarna > 140/90 in de laatste versie van 1999

(\*\*) en/of > 140 mg/dl 2 uur na een orale glucosebelasting (OGTT) in de definitie van de WGO

T/H: taille-heupverhouding of verhouding tussen de buikomtrek en de heupomtrek

BO: buikomtrek

M: mannen V: vrouwen

- 1) Centrale obesitas: gedefinieerd als een verhoogde body mass index (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) of een verhoogde taille-heupverhouding (> 0,90 bij mannen en > 0,85 bij vrouwen)
- 2) Arteriële hypertensie: gedefinieerd als een verhoogde bloeddruk (systolische bloeddruk > 140 mmHg of diastolische bloeddruk > 90 mmHg) en/of een bloeddrukverlagende behandeling<sup>(8)</sup>

- 3) Dyslipidemie: gedefinieerd als een verhoogde triglyceridenspiegel (> 150 mg/dl of 1,68 mmol/l nuchter) en/of een verlaagde HDL-cholesterol (< 35 mg/dl of 0,90 mmol/l bij mannen en < 40 mg/dl of 1,04 mmol/l bij vrouwen)
- 4) microalbuminurie, gedefinieerd als een urinaire albumine-excretie > 20 µg/minuut of > 30 mg/g creatinine<sup>(8)</sup>.

## **DEFINITIE VAN HET AMERIKAANSE NCEP - ATP III (2001)**

In de versie van 2001 erkent het panel van experts van het Amerikaanse "National Cholesterol Education Program" het metabool syndroom als een afzonderlijke cardiovasculaire risicofactor<sup>(9,10)</sup>. Volgens die definitie lijdt men aan een metabool syndroom als men minstens drie van de volgende vijf risicofactoren vertoont (tabel 1):

- 1) abdominale obesitas, te oordelen aan een buikomtrek > 102 cm bij mannen en > 88 cm bij vrouwen
- 2) verhoogde nuchtere triglyceriden > 150 mg/dl of 1,68 mmol/l
- 3) een verlaagde HDL-cholesterol < 40 mg/dl of 1,04 mmol/l bij mannen en < 50 mg/dl of 1,29 mmol/l bij vrouwen
- 4) een verhoogde bloeddruk > 130/> 85 mmHg
- 5) een verhoogde nuchtere glykemie > 110 mg/dl of 6,11 mmol/l.

Die definitie is pragmatischer omdat men niet steeds de insulinespiegel en de microalbuminurie moet bepalen. Het is die definitie die de Europese Task Force voor het bestrijden van atherosclerose in 2003 heeft overgenomen<sup>(12)</sup>, en die wordt gevolgd in het recente verslag van het National Heart, Lung, and Blood Institute en de American Heart Association<sup>(13)</sup>, waardoor de definitie uiteraard almaar meer aan kracht wint.

De American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) heeft een alternatief voorgesteld in de vorm van een compromis: een combinatie van de criteria voor het metabool syndroom die werden voorgesteld door de WGO en het NCEP-ATP III: BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>, bloeddruk > 130/85 mmHg, triglyceriden > 150 mg/dl (1,69 mmol/l), HDL-cholesterol < 40 mg/dl (1,04 mmol/l) bij mannen en < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) bij vrouwen, nuchtere glykemie 110 tot 126 mg/dl (6,1 – 7,0 mmol/l) of glykemie 2 uur na een orale glucosebelasting (OGTT) > 140 mg/dl (7,8 mol/l)<sup>(14)</sup>. De groep specificeert echter niet aan hoeveel criteria een individu moet voldoen om te kunnen spreken van een metabool syndroom. Die definitie is in de praktijk dan ook moeilijk te hanteren<sup>(13)</sup>. Het voorstel weerspiegelt echter wel de verdeeldheid die in de medische wereld bestaat over welke definitie van het metabool syndroom de beste is: die van de WGO<sup>(7,8)</sup> of die van het NCEP-ATP III<sup>(9,10)</sup>.

## **DEFINITIE VAN DE EUROPESE GROEP VOOR ONDERZOEK VAN INSULINERESISTENTIE EGIR (2002)**

De EGIR-groep heeft een voorstel tot definitie van het metabool syndroom gepubliceerd<sup>(11)</sup> dat verschilt van de definities van de WGO<sup>(7,8)</sup> en het NCEP-ATP III<sup>(9,10)</sup>. De EGIR-groep beperkt haar definitie tot personen zonder diabetes en spreekt van een metabool syndroom als de persoon een nuchtere hyperinsulinemie vertoont (hoger dan het bovenste kwartiel van een normale

populatie) en minstens twee van de volgende afwijkingen heeft (tabel 1):

- 1) Centrale obesitas: gedefinieerd als een buikomtrek > 94 cm bij mannen en > 80 cm bij vrouwen
- 2) Hyperglykemie: nuchtere plasmaglucozeconcentratie > 110 mg/dl of 6,11 mmol/l
- 3) Arteriële hypertensie: gedefinieerd als een systolische bloeddruk > 140 mmHg en/of een diastolische bloeddruk > 90 mmHg of een bloeddrukverlagende behandeling
- 4) Dyslipidemie: gedefinieerd als een hypertriglyceridemie > 180 mg/dl of 2,02 mmol/l en/of een HDL-cholesterolconcentratie < 40 mg/dl of 1,04 mmol/l of een vetverlagende behandeling.

## **DISCUSSIE**

De verschillende definities die nu circuleren, verschillen duidelijk betreffende de plaats die aan een indirecte merker van insulineresistentie wordt toegekend, namelijk de meting van de nuchtere insulinespiegel. Dat is een primair criterium in de definities van de WGO<sup>(7,8)</sup> en de EGIR-groep<sup>(11)</sup>, dat echter niet terug te vinden is in de definities die worden verdedigd door het NCEP-ATP III<sup>(9,10)</sup> en de American Association of Clinical Endocrinologists<sup>(14)</sup>. Die laatste houding stoelt vooral op pragmatische redenen van beschikbaarheid, reproduceerbaarheid en kosten van dosering van de nuchtere insulinespiegel. De andere criteria (met uitzondering van microalbuminurie, die enkel in de definitie van de WGO zit) komen in alle definities terug, maar met soms verschillende drempelwaarden (bijvoorbeeld wat de bloeddruk betreft). Alle definities houden rekening met abdominale obesitas, maar ook de definitie daarvan blijkt weer te verschillen, zelfs als men zich beperkt tot meting van de buikomtrek. De buikomtrek wordt trouwens in sterke mate beïnvloed door de etnische herkomst. Zo zou het best kunnen dat andere drempelwaarden zouden moeten worden gehanteerd voor Noord-Amerika dan voor Zuidoost-Azië bijvoorbeeld. De drempelwaarde voor nuchtere hyperglykemie in de laatste definities is 110 mg/dl, maar moet misschien worden verlaagd tot 100 mg/dl gezien de publicatie van een groep experts die aanraden het niveau van "impaired fasting glucose" te verlagen van 110 mg/dl naar 100 mg/dl<sup>(15)</sup>.

Ook de criteria voor de serumlipiden verschillen volgens de definitie. In alle definities worden twee parameters gehandhaafd: hypertriglyceridemie en een lage HDL-cholesterolconcentratie. Maar opnieuw verschillen de drempelwaarden naargelang de definitie. De WGO<sup>(7,8)</sup> en het NCEP-ATP III<sup>(9,10)</sup> spreken van nuchtere hypertriglyceridemie als de serumtriglyceriden hoger zijn dan 150 mg/dl. De EGIR-groep legt de lat echter op 180 mg/dl<sup>(11)</sup>. De verschillen wat de HDL-cholesterol betreft zijn nog groter. Niet alle definities houden rekening met de nochtans bewezen invloed van het geslacht (bijvoorbeeld de definitie van de EGIR-groep)<sup>(11)</sup>. De drempelwaarden zijn 5 (mannen) tot 10 (vrouwen) mg/dl lager in de definitie van de WGO<sup>(7,8)</sup> dan in die van

het NCEP-ATP III<sup>(9,10)</sup>. Als we rekening houden met het grote aantal personen met matig verhoogde serumtriglyceriden (150 tot 180 mg/dl) of een matig verlaagde HDL-cholesterolconcentratie (35 tot 40 mg/dl bij mannen en 40 tot 50 mg/dl bij vrouwen), kunnen die verschillende drempelwaarden een sterke invloed hebben op de incidentie van het metabool syndroom. Een diagnose van metabool syndroom is echter niet vrijblijvend. Patiënten met een metabool syndroom vergen immers een specifieke behandeling bestaande uit aanpassing van de levenswijze en medicatie<sup>(16)</sup>.

Daarom zou snel een consensusdefinitie moeten worden geformuleerd. De "International Diabetes Federation" heeft in de lente van 2004 een comité van internationale experts bijeengeroepen om te proberen een consensusdefinitie uit te werken. Die wordt pas openbaar gemaakt in de lente van 2005. Volgens die definitie zou worden gesproken van metabool syndroom als men abdominale obesitas vertoont (gedefinieerd als een toename van de buikomtrek (behalve als de body mass index hoger is dan 30 kg/m<sup>2</sup>; in dat laatste geval is het niet meer nodig de buikomtrek te meten omdat er dan sowieso een factor abdominale obesitas is) samen met twee van de volgende merkers: verhoogde triglyceriden, gedaalde HDL-cholesterol, een verhoogde bloeddruk en/of een verhoogde glykemie. De drempelwaarden zijn nog niet definitief bekend. De drempelwaarde voor de buikomtrek zal echter waarschijnlijk afhangen van de etnische herkomst (bijvoorbeeld lager in Azië dan in Europa en de Verenigde Staten). De drempelwaarde voor de glykemie zal worden verlaagd tot 100 mg/dl. Als de glykemie hoger is dan 100 mg/dl, kan een orale glucosetolerantietest worden aanbevolen om de diagnose te bevestigen. Die test zou dus een plaats behouden bij het laboratoriumonderzoek van patiënten bij wie een metabool syndroom wordt vermoed, waar hij in de laatste diabetologische richtlijnen eerder naar de tweede plaats was verschoven<sup>(17)</sup>. De criteria voor de serumlipiden zouden dus de klassieke gemakkelijk te meten parameters blijven: nuchtere triglyceriden en HDL-cholesterol. Het is evenwel niet uitgesloten dat op termijn andere lipideparameters op de voorgrond zullen treden in de definitie van het metabool syndroom, bijvoorbeeld de apoB-apoA1-verhouding. In de recente epidemiologische INTERHEART-studie was die verhouding de beste predictor van myocardinfarct<sup>(18)</sup>.

## CONCLUSIES

Een metabool syndroom kan worden vermoed op grond van klinische kenmerken, vooral overgewicht met abdominale distributie, maar kan maar ten volle worden geapprecieerd door een laboratoriumonderzoek. Helaas blijken de geselecteerde parameters en abnormale waarden te verschillen naargelang de definitie (definitie van de WGO, definitie van het Amerikaanse NCEP-ATP III en definitie van de Europese EGIR-groep). Wetenschappers, klinici en epidemiologen zouden dringend tot een akkoord moeten komen over een

unaniem aanvaarde definitie van het metabool syndroom. Met een algemeen aanvaarde definitie zoals die van de International Diabetes Federation kan men beter de cijfers over de prevalentie van het metabool syndroom vergelijken die in verschillende epidemiologische enquêtes worden gerapporteerd. Zo kan men ook bij artsen, het grote publiek en de overheid meer belangstelling opwekken voor het metabool syndroom. Dat syndroom vormt immers een zeer groot probleem voor de volksgezondheid gezien de sterke associatie met hart- en vaatziekten.

## REFERENTIES

1. Scheen AJ. Insulin resistance syndrome and atherosclerotic cardiovascular disease. *Acta Clin Belg* 1996; 51: 65-9.
2. Scheen AJ. Le syndrome X, à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège* 1998; 53: 29-32.
3. Luyckx F, Scheen AJ, Gielen J, Lefèbvre PJ. Comment j'explore ... Le syndrome d'insulinorésistance grâce à ses marqueurs biologiques. *Rev Med Liege* 1997; 52: 686-91.
4. Scheen AJ, Luyckx FH. Le syndrome métabolique : définitions et données épidémiologiques. *Rev Med Liège* 2003; 58: 479-84.
5. Luyckx FH, Scheen AJ. Le syndrome métabolique : comparaison des paramètres biologiques dans différentes définitions. *Immunoanal Biol Spéc* 2004; 19: 188-94.
6. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
7. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-53.
8. WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organisation, non-communicable disease surveillance. Geneva, 1999.
9. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
10. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
11. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*

- 2002; 28: 364-76.
12. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1600-9.
  13. Grundy SM, Brewer HBJr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
  14. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-52.
  15. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-7.
  16. Scheen AJ. Management of the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol*; 2004; 29: 31-45.
  17. Luyckx FH, Scheen AJ . L'hyperglycémie provoquée par voie orale : de la controverse à un plaidoyer pour sa place en biologie clinique. *Immuno-Anal Biol Spec* 2003; 18: 126-32.
  18. Scheen AJ, Luyckx FH. INTERHEART : remise à l'honneur du rapport apoB /apoA1. *Lipid Letter* 2004, vol. 16 n° 3.