



Verhoogde LDL-cholesterolwaarden bij 60-plussers: geen toename van het globale en cardiovasculaire sterfterisico?

Referentie

Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e010401. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010401

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB), Laboratoire de médecine factuelle de l'ULB

Minerva publiceerde in 2004 een themanummer over cholesterol en cardiovasculair risico (1). In deze bijdrage besloten we dat de behandeling van een geïsoleerde hypercholesterolemie met hypolipemiërende middelen in primaire preventie niet zinvol is. Nochtans heeft men jarenlang een cholesterolhypothese aangehouden. Deze hypothese stelt dat een verhoogd cholesterol aan de basis ligt van atherosclerose en leidt tot een verhoogde cardiovasculaire en globale mortaliteit, en dat de therapeutische behandeling moet bestaan uit een vermindering van de LDL-cholesterolwaarde (low-density lipoproteins, of de zogenaamde 'slechte' cholesterol) (2). Deze theorie wordt echter niet bevestigd in talrijke onderzoeken. Als er al een verband bestaat tussen totale cholesterol en mortaliteit, blijkt uit een meta-analyse dat de associatie vreemd genoeg afneemt met de leeftijd (3). Minerva gaf in 2016 commentaar op een systematische review met meta-analyse over het effect van plantaardige oliën op mortaliteit (4,5). We besloten dat de vervanging van een deel van de verzadigde vetzuren door linolzuur het totale cholesterolgehalte doet dalen, maar geen effect heeft op coronaire mortaliteit. Voorstanders van de cholesterolhypothese geven aan dat de totale cholesterol geen goede indicator is omdat deze ook de HDL-cholesterol (high-density lipoproteins) bevat die een beschermend effect heeft, en dat studies zich moeten concentreren op de LDL-cholesterol (LDL-C). Dat betekent dat epidemiologische studies zouden moeten aantonen dat een hoge LDL-cholesterolwaarde een belangrijke risicofactor is voor mortaliteit, vooral bij ouderen.

Ravnskov et al. publiceerden in 2016 een systematische review waarin ze onderzochten in hoeverre de LDL-cholesterol een risicofactor is voor mortaliteit bij 60-plussers (6). Ze includeerden 68 094 ouderen (19 studies met 30 cohorten) die representatief waren voor de algemene bevolking. 28 cohorten onderzochten de relatie tussen LDL-C en globale mortaliteit. In 16 cohorten (92% van alle ouderen) was er een omgekeerd evenredig verband tussen LDL-C en globale mortaliteit, en in 14 van de 16 cohorten was het omgekeerd evenredig verband statistisch significant. In de overige cohorten werd er geen verband vastgesteld. 9 cohorten evalueerden het verband met cardiovasculaire mortaliteit. In 7 cohorten kon geen relatie aangetoond worden tussen LDL-C en cardiovasculaire mortaliteit. In 2 cohorten was de cardiovasculaire mortaliteit significant toegenomen voor het kwartiel met de laagste LDL-C. Deze resultaten zijn dus in conflict met de hypothese dat LDL-C een negatief effect heeft. De auteurs wijzen zelf op enkele beperkingen van hun onderzoek: ze zochten alleen naar Engelstalige studies via PubMed, ze selecteerden studies alleen op titels en abstracts. Mogelijk kan ook de start van een statinebehandeling tijdens de observationele periode van dit onderzoek de resultaten beïnvloeden hebben.

Austin Bradford Hill publiceerde in 1965 een aantal criteria die een aanwijzing kunnen geven voor een oorzakelijk verband tussen een specifieke factor en de incidentie van een aandoening (7). De auteurs van de hier besproken publicatie vermelden dat de cholesterolhypothese blijkbaar niet overeenkomt met de meeste Bradford-Hill-criteria wegens het ontbreken van consistentie van de resultaten en wegens inherentie tussen de studies. Ze beschouwen hun onderzoek als basis voor verder onderzoek naar de oorzaak van atherosclerose. In het licht van alle gegevens die erop wijzen dat de rol van hypercholesterolemie en het nut van een cholesterolverlagende behandeling overroepen zijn, stellen ze bovendien ook dat de aanbevelingen over cardiovasculair risicobeheer aan herziening toe zijn. Het positieve effect van sommige cholesterolverlagers is mogelijk te wijten aan andere werkingsmechanismen.

Besluit

In deze systematische review kan men geen verband aantonen tussen een verhoogde LDL-cholesterol en cardiovasculaire of globale mortaliteit bij 60-plussers. Integendeel, verschillende epidemiologische studies wijzen op een omgekeerde relatie. Zoals de auteurs goed betogen, blijkt de cholesterolhypothese te botsen met vele criteria van Bradford Hill. Nieuwe studies zijn nodig om de oorzaak van arteriosclerose aan het licht te brengen en vooral moeten de aanbevelingen over cardiovasculair risicobeheer worden herzien, in het licht van alle gegevens die erop wijzen dat de rol van hypercholesterolemie en het nut van een cholesterolverlagende behandeling overroepen zijn. Het positieve effect van sommige cholesterolverlagers is mogelijk te wijten aan andere werkingsmechanismen.

Referenties

1. De redactie. Themanummer 'cholesterol en cardiovasculair risico'. *Minerva* 2004;3(3):35.
2. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015;161:161-72. DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.036
3. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4
4. Mullie P. (On)verzadigde vetzuren en mortaliteit. *Minerva* 2016;15(8):203-6.
5. Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ* 2016;353:i1246. DOI: 10.1136/bmj.i1246
6. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e010401. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010401
7. Criteria for Causation. University of Ottawa. URL: https://www.med.uottawa.ca/sim/data/Causation_e.htm (website geraadpleegd op 21/3/2017).

Bradford Hill-criteria

Austin Bradford Hill publiceerde in 1965 een reeks criteria om op basis van epidemiologisch onderzoek een bestaande associatie te toetsen op haar causaliteit:

1. sterkte van het verband (relatief risico of odds ratio)
2. consistentie (verband herhaaldelijk vastgesteld onder verschillende omstandigheden en bij verschillende onderzoekspopulaties)
3. coherentie (verband niet in tegenspraak met biologie van de aandoening)
4. specificiteit (verband vastgesteld zonder dat er in dezelfde omstandigheden een verhoogd risico aanwezig is van andere ziekten)
5. tijdelijkheid (effect moet plaatsvinden na de oorzaak)
6. dosis-respons relatie (verband in functie van niveau van blootstelling: biologische gradiënt)
7. plausibiliteit (biologische plausibiliteit)
8. experimenteel of quasi-experimenteel bewijs (bij mensen of dieren)
9. analogie (verband afgeleid uit het effect van gelijkaardige factoren).