

Schommeling van het serumcholesterolgehalte bij één persoon: wat is de werkelijke waarde en wanneer is er sprake van een significante verandering?

I. J. M. HENDRIKSEN, P. D. BEZEMER, G. J. M. BOERMA EN U. ZUIDERVELD

INLEIDING

Het cholesterolgehalte in het bloed is over de tijd niet constant. Dit probleem van wisselende waarden doet zich voor bij controle na eerder gevonden verhoogde waarden en in het bijzonder bij de follow-up van patiënten met een dieet of medicatie. De wisselende laboratoriumwaarden zijn een afspiegeling van biologische, preanalytische en analytische variaties. Tot de preanalytische bronnen van variatie behoren de voorbereiding van de patiënt, de bloedafname en de bloedbehandeling. De analytische variatie betreft voornamelijk 'random'-variabiliteit in het analytisch-chemisch proces en, als er meer dan één laboratorium in het spel is, ook de systematische verschillen daartussen. Het grootste deel van de totale variatie wordt veroorzaakt door de biologische component, aangenomen dat de bepalingen worden verricht door één laboratorium met een goede kwaliteitscontrole.¹⁻⁴

Een enkele cholesterolmeting in het bloed (serum) kan derhalve niet bepalend zijn voor de werkelijke waarde. Eigenlijk zou de werkelijk gemiddelde waarde van de patiënt gevonden moeten worden. Dit is het theoretisch gemiddelde van een groot aantal metingen. Daar een dergelijk groot aantal metingen praktisch onhaalbaar is, zal een aanvaardbare schatting van het gemiddelde gemaakt moeten worden. Naarmate er vaker wordt gemeten, zal deze schatting de werkelijk gemiddelde waarde beter benaderen. De Nederlandse cholesterolconsensus adviseert in dit verband 3 bepalingen met steeds circa een week tussentijd, zonder zich expliciet uit te laten over de implicaties van deze keuze.⁵

Wisselende waarden bij één individu geven ook problemen bij het interpreteren van meetresultaten na interventie. De vraag is wanneer er sprake is van een werkelijke daling en wanneer van een meetverschil dat op toeval berust. De consensus verwijst in dit verband naar een tabel van Blackburn.⁶ Deze tabel heeft als bezwaar dat er uitgegaan wordt van een gemiddelde cholesterolgehaltevariatie, waarbij de standaarddeviatie wordt gefixeerd op 0,4 mmol/l. Uit de literatuur is echter bekend

SAMENVATTING

Het cholesterolgehalte in het bloed is over de tijd niet constant. Dit probleem van wisselende waarden doet zich voor bij controle van eerder gevonden verhoogde waarden en in het bijzonder bij de follow-up van patiënten met een dieet of medicatie. Meerdere keren meten is noodzakelijk. Er kan dan een schatting worden gemaakt van de werkelijk gemiddelde waarde per patiënt. Dit is het theoretisch gemiddelde van een groot aantal metingen bij één persoon.

In dit onderzoek werd de intra-individuele variatie van het serum-cholesterolgehalte en de consequenties hiervan voor screening en follow-up bepaald. Hiertoe werden bij 33 mannen in de leeftijdscategorie van 25-40 jaar 12 cholesterolbepalingen gedaan in 4 weken tijd. De gemiddelde variatiecoëfficiënt was 5,7%, waarbij de spreiding tussen de deelnemers groot was; 2,9 tot 9,8%. De ligging van de werkelijk gemiddelde waarde bij een individu werd geschat (met 90% betrouwbaarheid), na respectievelijk 1 en 3 bepalingen.

De gevonden variatie heeft consequenties bij het indelen van personen in de verschillende risicocategorieën van de Nederlandse cholesterolconsensus. Tevens is het mogelijk om na een periode van interventie af te lezen of het cholesterolgehalte significant is gedaald. Ruwweg kan gesteld worden dat een daling van 10-12% een significant verschil oplevert.

dat de variatie in het cholesterolgehalte per individu nogal verschilt,⁷⁻⁹ en dat de grootste schommelingen vóórkomen op de hoogste niveaus en kleiner worden naarmate het cholesterolgehalte lager wordt.^{10,11} Het gebruik van deze tabel leidt daarmee tot een vergroving van het beslissingsmechanisme.

Om in deze problematiek meer inzicht te verwerven verrichtten wij onderzoek naar cholesterolgehaltefluctuaties bij een groep mannen van 25-40 jaar. Dit is de groep die bij uitstek in aanmerking komt voor primaire preventie aangaande hart- en vaatziekten. De gevonden waarden (12 bepalingen in 4 weken) werden gebruikt als basismateriaal voor een statistische benadering van het genoemde probleem.

PROEFPERSONEN EN METHODEN

Het cholesterolgehalte werd gemeten met behulp van het Reflotron-systeem (Boehringer Mannheim Nederland BV, Almere). Het apparaat werd dagelijks op kwaliteit gecontroleerd. Daartoe leverde het lipidenreferentielaboratorium van de afdeling Klinische Chemie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt 3 controlesera. Dit waren gepoolde verse humane sera. De cholesterolconcentraties, bepaald met de referentietech-

Mw. drs. I. J. M. Hendriksen, gezondheidkundige, p/a Singel 108, 1015 AD Amsterdam.

Vrije Universiteit, vakgroep Theorie der Geneeskunde, Epidemiologie en Biostatistiek, Amsterdam.

Dr. ir. P. D. Bezemer, statisticus.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Klinische Chemie, Rotterdam.

Dr. G. J. M. Boerma, klinisch chemicus.

Dr. U. Zuiderveld, huisarts, Amsterdam.

Correspondentie-adres: mw. I. J. M. Hendriksen.

niek volgens Abell en Kendall, bedroegen respectievelijk 4,1, 6,4 en 8,0 mmol/l. In elk der 3 sera werden dagelijks 2 controlemetingen verricht.

Het bloed van de proefpersonen werd verkregen uit een vingerprik: nadat de personen hun handen in warm water hadden gewassen en ze hadden gedroogd, werd een standaardprik gegeven met behulp van de Autoclix (Boehringer Mannheim Nederland B.V., Almere) en bijbehorende lancetjes. Na het afvegen van de eerste druppel werd bloed opgevangen in gehepariniseerde capillairen (Ringcaps, Boehringer, Mannheim, Duitsland). In de loop van het onderzoek werd iedere deelnemer op een bepaald moment 2 keer geprikt om uit die reeks duplowaarden de variatie van de bloedafname te kunnen berekenen (prikvariatie).

In een administratief bedrijf werden alle mannen in de leeftijdsgroep van 25-40 jaar uitgenodigd om deel te nemen aan het cholesterolonderzoek. De deelnemers aan het onderzoek werden geselecteerd op basis van een eenmalig gevonden cholesterolgehalte boven 5,0 mmol/l. Tevens mochten zij geen medicijnen gebruiken die het cholesterolgehalte beïnvloeden, geen dieet volgen en geen extra risicofactoren voor coronaire atherosclerotische aandoeningen hebben.

Aan het onderzoek namen 42 mannen deel, van wie uiteindelijk 33 het hele onderzoek doorliepen. De belangrijkste reden van uitval was afwezigheid door ziekte. Het cholesterolgehalte werd per deelnemer in totaal 12 keer bepaald, verspreid over 4 weken. De metingen vonden plaats in de ochtend, waarbij iedere proefpersoon zoveel mogelijk op hetzelfde tijdstip kwam. Omdat alleen het totale-cholesterolgehalte werd bepaald, hoefde men niet nuchter te zijn.

Van elke deelnemer werden het gemiddelde cholesterolgehalte, de standaarddeviatie (SD) en de variatiecoëfficiënt (VC) berekend (de variatiecoëfficiënt is de verhouding, in procenten, tussen de standaarddeviatie en het gemiddelde).

Met behulp van variantieanalyse werden de diverse variatiecomponenten geschat (inter- en intra-individuele variatie, analytische variatie en als onderdeel hiervan de prikvariatie). Dit gebeurde door middel van een log-transformatie, resulterend in VC's. Gebruik makend van de geschatte verdeling van de intra-individuele VC's konden vervolgens (betrouwbaarheids)intervallen en tevens kansen op bepaalde werkelijk gemiddelde waarden worden bepaald. Gekozen werd steeds voor een betrouwbaarheidsgrens van 90% in tegenstelling tot de gebruikelijke 95%. De gekozen grens leidt tot iets smallere betrouwbaarheidsintervallen en kleinere significante verschillen. Gezien de nadelen van de gebruikelijke methode (bijvoorbeeld een verschil niet als zodanig herkennen) lijkt ons deze keuze verantwoord. De methode is elders beschreven.¹²

RESULTATEN

Het gemiddelde cholesterolgehalte voor de hele groep gedurende de gehele meetperiode was 5,9 mmol/l (4,1-9,1). In de weken van het onderzoek bleef het gemiddelde cholesterolgehalte in de groep constant,

terwijl er wel aanzienlijke individuele schommelingen zichtbaar waren. Er was hierin echter geen patroon herkenbaar.

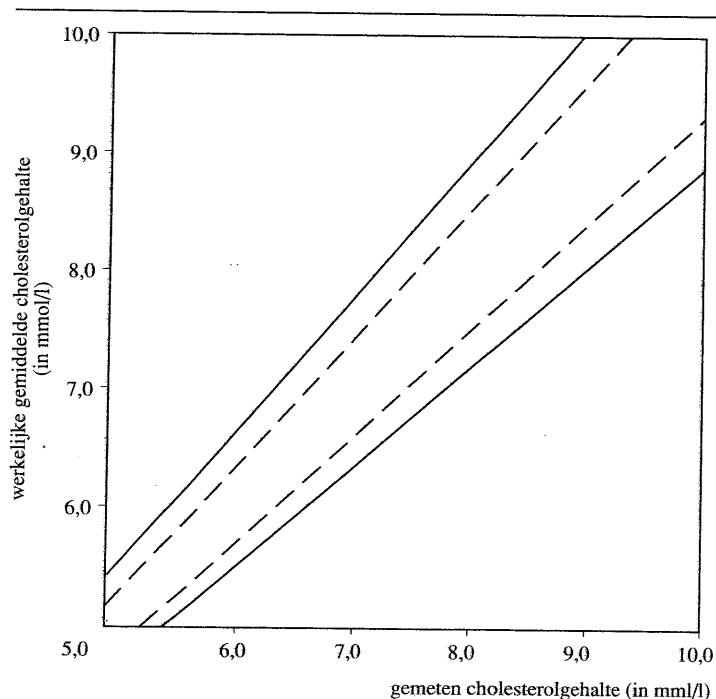
De gemiddelde intra-individuele VC was 5,7%. De spreiding hierin onder de deelnemers was echter groot; 2,9% tot 9,8%. De VC van de Reflotron was 2,2% en de prikvariatie bleek te verwaarlozen klein.

Van de totale intra-individuele variatie werd 84% verklaard door biologische variatie en 16% door analytische variatie.

De figuur laat zien waar de werkelijk gemiddelde waarde bij een individu kan liggen, na 1 en na 3 bepalingen. Bij 1 bepaling kan het verschil met de gevonden waarde ongeveer 10% zijn. Gaat men uit van het gemiddelde van 3 bepalingen, dan is dit verschil ongeveer 6%. Ruwweg neemt deze marge af evenredig met de wortel uit het aantal bepalingen. Bij een waarde van bijvoorbeeld 8,0 mmol/l ligt de werkelijk gemiddelde waarde na 1 bepaling tussen 7,2 en 8,9. Is het gemiddelde van 3 bepalingen 8,0 mmol/l, dan ligt deze waarde tussen 7,5 en 8,5.

Om vast te kunnen stellen of iemands cholesterolgehalte na interventie significant is gedaald, is de tabel ontwikkeld. Hierin staan de intervallen waarin de nieuwe bepaling zal vallen als het cholesterolniveau onveranderd is ten opzichte van dat bij eerdere bepalingen. Is het nieuwe gehalte lager of hoger dan het interval, dan is het cholesterolgehalte respectievelijk significant gedaald of significant gestegen.

Wij geven een voorbeeld: bij iemand met een eenmalig gemeten initiële waarde van 6,9 mmol/l zal pas een significante daling te zien zijn als het gehalte na de



De 90%-betrouwbaarheidsintervallen bij de schatting van het werkelijk gemiddelde cholesterolgehalte bij 1 (—) bepaling, en bij het gemiddelde van 3 bepalingen (— —), bepaald bij een groep van 33 mannen in de leeftijd van 25-40 jaar.

Tafel waarmee kan worden bepaald of het cholesterolgehalte significant afwijkt van een vorige waarde (enkelvoudige of 3-voudige meting) bij dezelfde patiënt*†

1 initiële meting; 1 herhalingsmeting		gemiddelde van 3 initiële metingen; 1 herhalingsmeting		gemiddelde van 3 initiële metingen; gemiddelde van 3 herhalingsmetingen	
initiële waarde	interval	initiële waarde	interval	initiële waarde	interval
5,6	4,94- 6,35	5,6	5,05- 6,20	5,6	5,21-6,01
5,7	5,02- 6,47	5,7	5,14- 6,32	5,7	5,30-6,13
5,8	5,10- 6,59	5,8	5,22- 6,44	5,8	5,39-6,24
5,9	5,19- 6,71	5,9	5,31- 6,55	5,9	5,48-6,35
6,0	5,27- 6,83	6,0	5,39- 6,67	6,0	5,57-6,46
6,1	5,35- 6,96	6,1	5,48- 6,79	6,1	5,66-6,57
6,2	5,43- 7,08	6,2	5,56- 6,91	6,2	5,74-6,69
6,3	5,51- 7,20	6,3	5,65- 7,03	6,3	5,83-6,80
6,4	5,59- 7,32	6,4	5,73- 7,14	6,4	5,92-6,91
6,5	5,67- 7,45	6,5	5,82- 7,26	6,5	6,01-7,02
6,6	5,76- 7,57	6,6	5,90- 7,38	6,6	6,10-7,14
6,7	5,84- 7,69	6,7	5,98- 7,50	6,7	6,19-7,25
6,8	5,92- 7,82	6,8	6,07- 7,62	6,8	6,28-7,36
6,9	6,00- 7,94	6,9	6,15- 7,74	6,9	6,36-7,48
7,0	6,08- 8,06	7,0	6,24- 7,85	7,0	6,45-7,59
7,1	6,16- 8,19	7,1	6,32- 7,97	7,1	6,54-7,70
7,2	6,24- 8,31	7,2	6,40- 8,09	7,2	6,63-7,81
7,3	6,32- 8,43	7,3	6,49- 8,21	7,3	6,72-7,93
7,4	6,40- 8,56	7,4	6,57- 8,33	7,4	6,81-8,04
7,5	6,48- 8,68	7,5	6,66- 8,45	7,5	6,89-8,15
7,6	6,56- 8,81	7,6	6,74- 8,57	7,6	6,98-8,27
7,7	6,64- 8,93	7,7	6,82- 8,69	7,7	7,07-8,38
7,8	6,72- 9,05	7,8	6,91- 8,81	7,8	7,16-8,49
7,9	6,80- 9,18	7,9	6,99- 8,93	7,9	7,25-8,61
8,0	6,88- 9,30	8,0	7,07- 9,05	8,0	7,33-8,72
8,1	6,96- 9,43	8,1	7,16- 9,17	8,1	7,42-8,83
8,2	7,04- 9,55	8,2	7,24- 9,29	8,2	7,51-8,95
8,3	7,12- 9,68	8,3	7,32- 9,41	8,3	7,60-9,06
8,4	7,20- 9,80	8,4	7,41- 9,53	8,4	7,68-9,18
8,5	7,28- 9,93	8,5	7,49- 9,65	8,5	7,77-9,29
8,6	7,36-10,05	8,6	7,57- 9,77	8,6	7,86-9,40
8,7	7,44-10,18	8,7	7,65- 9,89	8,7	7,95-9,52
8,8	7,52-10,30	8,8	7,74-10,01	8,8	8,04-9,63
8,9	7,60-10,43	8,9	7,82-10,13	8,9	8,12-9,75
9,0	7,68-10,56	9,0	7,90-10,25	9,0	8,21-9,86

*Bepaald bij een groep van 33 mannen in de leeftijd van 25-40 jaar.

†De intervallen zijn 90%-betrouwbaarheidsintervallen; significant van de initiële waarde verschillende waarden dienen buiten de grenswaarden van de intervallen te liggen - bij waarden gelijk aan de grenswaarden is nog net geen sprake van significantie.

interventie bij enkelvoudige herhalingsmeting onder 6,0 mmol/l ligt. Als men echter vooraf 3 keer gemeten had met een gemiddelde van 6,9 mmol/l en vervolgens na interventie 1 keer meet om te kijken of de interventie goede resultaten oplevert, dan is men bij een waarde onder 6,15 mmol/l al vrij zeker dat het gehalte inderdaad is gedaald. Door zowel vóór als na interventie een 3-voudige meting te verrichten worden de grenzen nog nauwer en is er bij een nog kleinere daling in het gemiddeld gemeten cholesterolgehalte, namelijk tot 6,36 mmol/l, al sprake van een significante daling.

BESCHOUWING

Het beschreven onderzoek laat zien dat de intra-individuele variatiecoëfficiënt (VC) van het cholesterolgehalte

in het bloed varieert van circa 3 tot 10%. Wij zijn ons bewust van de beperking dat het onderzoek is gebaseerd op de gegevens van een kleine groep mannen in de leeftijdsgroep van 25-40 jaar. De door ons gevonden gemiddelde intra-individuele VC van 5,7% blijkt echter goed vergelijkbaar te zijn met die in de literatuur. De onderzoeken die zich uitstrekten over eenzelfde periode (enkele weken) geven over het algemeen gemiddelde percentages weer tussen 4 en 8.^{1 4 9 13 14} Ook bij vrouwen zijn vergelijkbare intra-individuele variaties waargenomen.^{1 15}

De spreiding in VC's tussen de deelnemers was groot. Een specifiek patroon in de schommeling was niet te zien. Ook uit de literatuur blijkt dat een patroon in de meeste onderzoeken niet herkenbaar is.^{1 11 16}

In de literatuur wordt de aanbeveling gedaan om de metingen te spreiden over meerdere weken (S.G. Thompson en S.J.Pocock, schriftelijke mededeling, 1989).⁶ Conclusies omtrent de ideale tijd tussen de metingen zijn niet goed mogelijk. Wel bleek ons dat de variatie van 3 achtereenvolgende metingen binnen 1 week iets kleiner was dan de variatie over de gehele periode.

Wanneer men rekening houdt met de intra-individuele schommelingen en tegelijkertijd met de richtlijnen van de cholesterolconsensus, ontstaan er in de praktijk op twee vlakken problemen. Ten eerste heeft de schommeling consequenties bij het indelen van personen in de verschillende risicocategorieën zoals voorgeschreven door de consensus. De schatting van de werkelijk gemiddelde waarde heeft een bepaalde bandbreedte, die over de beslissingsgrenzen van de consensus heen kan lopen. Dit maakt het nemen van beslissingen lastiger. In de figuur is bijvoorbeeld te zien dat bij een gemiddelde waarde van 7,6 mmol/l na 3 bepalingen het nog mogelijk is dat de werkelijk gemiddelde waarde boven de grens van 8,0 mmol/l ligt. Ook kan bij een gevonden gemiddelde waarde van 8,5 mmol/l de werkelijk gemiddelde waarde nog onder 8,0 mmol/l liggen. Dit geeft reden te meer om bij het nemen van beslissingen ten aanzien van wel of geen behandeling de andere risicofactoren in de afweging te betrekken.

Verder is het opmerkelijk dat bij een eenmalige bepaling van 5,9 mmol/l of lager, al met 90% zekerheid de werkelijk gemiddelde waarde onder de 6,5 mmol/l ligt (zie de figuur). In dat geval is een herhaling van de meting, zoals de consensus voorschrijft, dan ook niet strikt nodig. Is de onderzochte echter een 'grote schommelaar', dan bestaat er kans op een eventuele onderschatting. Dat is acceptabel voor degenen bij wie naast eventuele hyperlipidemie geen andere noemenswaardige risico's zijn vastgesteld.

Het tweede punt van belang is de vraag wanneer zich een significante daling voordoet na een periode van interventie. Om het effect van interventie te kunnen beoordelen verwijst de consensus naar een tabel van Blackburn, waarin op alle uitgangsniveaus een significante daling wordt bereikt met hetzelfde absolute verschil. Ons onderzoek geeft aan dat een significant verschil kleiner is naarmate het uitgangsniveau lager is (zie de tabel). Wij kunnen het daarom beter uitdrukken als een

percentage. Dit bedraagt 7-9% bij 3 metingen vóór en 3 na de interventie, 10-12% bij 3 metingen vóór en 1 meting na de interventie, en 12-15% bij 1 meting voor en 1 na de interventie. Als wij volgens de richtlijnen van de consensus 3 metingen uitvoeren zowel voor als na de interventie, dan zal er bij een initiële gemiddelde waarde van bijvoorbeeld 7,5 mmol/l sprake zijn van een significante daling bij een vermindering in het cholesterolgehalte van meer dan 0,61 mmol/l, dat wil zeggen van ruim 8% (zie de tabel). Meet men echter slechts 1 keer na de interventie, dan is er een significant verschil te zien bij een daling van meer dan 0,84 mmol/l, ofwel ruim 11%. Het verschil tussen beide percentages is niet erg groot. Dit geldt ook voor andere cholesterolniveaus; bij 6,0 mmol/l respectievelijk 7 en 10% en bij 9,0 mmol/l respectievelijk 9 en 12%. In de praktijk zal het vaak voldoende zijn om na interventie slechts 1 keer te meten.

Costongs heeft in zijn proefschrift een significante daling (kritisch verschil) eveneens in percentages uitgedrukt.¹⁶ Over een periode van 6 maanden was de mediane biologische VC bij hem 6,5%. Het daarbij behorende kritische verschil was 19,1%. Hierbij werd uitgegaan van een bepaling vóór en een bepaling na de interventie en een betrouwbaarheid van 95%. Het verschil met onze resultaten is te verklaren uit (geringe) verschillen in VC en in de keuze van de betrouwbaarheidsdrempel. De kwaliteitsbewaking van de Reflotron leverde een VC op van 2,2%. Dit is in overeenstemming met door anderen gevonden precisie (S.G.Thompson en S.J.Pocock, schriftelijke mededeling, 1989).^{17,18} Door nauwkeurige omgang met de Reflotron en regelmatige kwaliteitsbewaking is het ook voor niet-laboranten, mits terdege getraind, mogelijk om betrouwbare cholesterolwaarden te verkrijgen. Voor de huisartspraktijk betekent dit dat een doktersassistent zelfstandig het cholesterolgehalte kan bepalen. In het onlangs verschenen advies van de Gezondheidsraad aan de minister van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur wordt gesteld dat het slechts verantwoord is dat artsen zelf tot cholesterolmeting overgaan indien zij daarvoor over goed geijkte apparatuur beschikken en deelnemen aan een programma van kwaliteitscontrole in samenwerking met een professionele organisatie (de Stichting Kwaliteitsbewaking Klinisch Chemische Ziekenhuislaboratoria).¹⁹

Conclusie: men dient rekening te houden met de intra-individuele variatie bij het interpreteren van cholesterolwaarden. Bij het indelen van personen in de verschillende risicocategorieën van de cholesterolconsensus moet rekening gehouden worden met de bandbreedte waarbinnen de werkelijk gemiddelde waarde ligt. Bij het nemen van beslissingen ten aanzien van wel of geen behandeling zal men de andere risicofactoren waaraan de patiënt blootstaat in de afweging moeten betrekken. Na interventie kan men er ruwweg van uitgaan dat een daling van 10-12% een significant verschil oplevert.

ABSTRACT

Intra-individual biological variation of the serum cholesterol and the consequences for screening and follow-up. – The blood

cholesterol level is not constant over time. Changing values may be found when rechecking high values, especially in patients on a diet or receiving medication. Repeated measurements are necessary. It will then be possible to estimate the 'true mean value'. This is the theoretical average of a large number of measurements taken from one person.

The study concentrated on the intra-individual variation of the serum cholesterol and the consequences for screening and follow-up. For this purpose, during a period of four weeks, cholesterol levels were measured 12 times in 33 men aged 25-40. The mean coefficient of variation was 5.7%, with wide differences between participants, ranging from 2.9% to 9.8%. The position of the 'true mean value' was estimated (with 90% confidence), after 1 resp. 3 determinations.

These findings have consequences for the classification of subjects in the different risk categories as defined in the Dutch Cholesterol Consensus. It is also possible to determine if, after a period of intervention, there is a significant decline in the cholesterol level. Roughly, a decline of 10-12% indicates a significant difference.

LITERATUUR

- 1 Demacker PNM, Schade RWB, Jansen RTP, Laar A van 't. Intraindividual variation of serum cholesterol, triglycerides and high density lipoprotein cholesterol in normal humans. *Atherosclerosis* 1982; 45: 259-66.
- 2 Friedlander Y, Kark JD, Stein Y. Variability of plasma lipids and lipoproteins: the Jerusalem Lipid Research Clinic Study. *Clin Chem* 1985; 31: 1121-6.
- 3 Rotterdam EP, Katan MB, Knuiman JT. Importance of time interval between repeated measurements of total or high-density lipoprotein cholesterol when estimating an individual's baseline concentrations. *Clin Chem* 1987; 33: 1913-5.
- 4 Williams GZ, Widdowson GM, Penton J. Individual character of variation in time-series studies of healthy people. II. Differences in values for clinical chemical analytes in serum among demographic groups, by age and sex. *Clin Chem* 1978; 24: 313-20.
- 5 Cholesterolconsensus. *Hart Bulletin* 1987; 18 (Suppl I): 1-64.
- 6 Blackburn H. Coronary risk factors. How to evaluate and manage them. *Eur J Cardiol* 1975; 2: 249-83.
- 7 Boerma GJM. Studies in standardisation. Serum cholesterol analysis performed for epidemiological investigations. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1979. Proefschrift.
- 8 Hegsted DM, Nicolosi RJ. Individual variation in serum cholesterol levels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6259-61.
- 9 Mogadam M, Ahmed SW, Mensch AH, Godwin ID. Within-person fluctuations of serum cholesterol and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1645-8.
- 10 Thomas CB, Holljes HWD, Eisenberg FF. Observations on seasonal variations in total serum cholesterol level among healthy young prisoners. *Ann Intern Med* 1961; 54: 413-30.
- 11 Pocock SJ, Ashby D, Shaper AG, Walker M, Broughton PMG. Diurnal variations in serum biochemical and haematological measurements. *J Clin Pathol* 1989; 42: 172-9.
- 12 Huipen HJC, Bezemer PD. Nauwkeurigheid van serum cholesterol metingen met de Reflotron. Interne publikatie. Amsterdam: Vrije Universiteit, Vakgroep Theorie der Geneeskunde, Epidemiologie en Biostatistiek, juni 1990.
- 13 Steirteghem AC van, Robertson EA, Young DS. Variance components of serum constituents in healthy individuals. *Clin Chem* 1978; 24: 212-22.
- 14 Hollister LE, Beckman WG, Baker M. Comparative variability of serum cholesterol and serum triglycerides. *Am J Med Sci* 1964; 248: 329-32.
- 15 Jacobs DR, Barrett-Connor E. Retest reliability of plasma cholesterol and triglyceride; the lipid research clinics prevalence study. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 878-85.
- 16 Costongs GMPJ. Intra-individual variations and critical differences of clinical laboratory parameters. Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg, 1984. Proefschrift.

¹⁷ Boerma GJM, Gelderland J, Gorp I van, Leijnse B. Use of Reflotron system for cholesterol assay in capillary blood, venous blood, and serum - evaluation of accuracy and lot-to-lot reagent comparability. Clin Chem 1988; 34: 2117-9.

¹⁸ Koch TR, Mehta U, Lee H, et al. Bias and precision of cholesterol analysis by physician's office analyzers. Clin Chem 1987; 33: 2262-7.

¹⁹ Gezondheidsraad. Cholesterol (advies). 's-Gravenhage: Gezondheidsraad, februari 1990.

Aanvaard op 5 december 1992

Effecten van kortdurend gebruik van meervoudig onverzadigde vetzuren van het ω -3-type bij personen met hypertriglyceridemie

F. B. NABER, M. OUDKERK POOL, T. TEERLINK, C. POPP-SNIJDERS, R. O. B. GANS EN H. J. G. BILO

INLEIDING

Het is reeds lang bekend dat bij vis etende Eskimo's hart- en vaatziekten ternauwernood voorkomen.¹ Het eten van aanzienlijke hoeveelheden vis en andere zeedieren is van belang bij het voorkómen van deze ziekten. Uit diverse onderzoeken, onder andere uit ons land, bleek dat men door het vaker eten van vis minder kans heeft op hart- en vaatziekten.² Sedert de eerste berichten over de effecten van vis eten op de gezondheid heeft men gepoogd dezelfde resultaten te bereiken met toediening van visolie, rijk aan meervoudig onverzadigde vetzuren zoals het eicosapentaenzuur (EPA, C₂₀:5 ω -3; ω -3 betekent dat de eerste dubbele binding valt na het 3e koolstofatoom gerekend vanaf de methylgroep) en het docosahexaenzuur (DHA, C₂₂:6 ω -3). EPA en DHA komen in relatief grote hoeveelheden voor in vette vis (zoals makreel, zalm en haring). Gezien de geringe eigen aanmaak moet de mens, als hij grotere hoeveelheden EPA en DHA nodig heeft, vis eten of visolie innemen. Visolie is in wezen ouderwetse levertraan die gezuiverd is van potentieel schadelijke stoffen en waarin ook geen (of bijna geen) cholesterol, vitamine A of vitamine D meer zit.

De laatste jaren is er veel onderzoek gedaan naar de effecten van visolie bij verschillende ziektebeelden. Zo zijn er uitgebreide onderzoeken geweest bij controlepersonen en bij diabetici, patiënten met een nierinsufficiëntie, met hypertensie, met huidafwijkingen als psoriasis, met reumatoïde artritis of met atherosclerose.^{3,4} Hierbij werd een scala van effecten van visolie waargenomen. Zo bleek het mogelijk de gevoeligheid van het lichaam voor insuline te beïnvloeden,⁵ en kon in een aantal onderzoeken de viscositeit van het bloed er gunstig door worden veranderd.^{6,7} Verder bleek visolie het triglyceridegehalte van het bloed te verlagen met zowel een dosis-respons-

SAMENVATTING

Doel. Onderzoek naar de effecten van ω -3-meervoudig onverzadigde vetzuren op het vetspectrum bij patiënten met een hypertriglyceridemie.

Plaats. Huisartsenpraktijk.

Opzet. Prospectief, dubbelblind onderzoek met een duur van 12 weken.

Patiënten en methoden. Acht patiënten kregen visolie (dagelijks 1800 mg C₂₀:5 ω -3-eicosapentaenzuur (EPA) en 1200 mg C₂₂:6 ω -3-docosahexaenzuur (DHA)). Negen patiënten kregen maïsolie (dagelijks 3000 mg C₁₈:2 ω -6-linolzuur) als voedingssupplement.

Resultaten. Bij ultracentrifugatie-vetspectrumanalyse bleek na visoliesuppletie een daling van de triglyceridenconcentratie. Een onverwachte en onverklaarde bevinding was de stijging van het totaal-cholesterolgehalte en het 'low density'-lipoproteïne (LDH)-cholesterolgehalte bij maïsoliessuppletie.

Conclusie. Visolie brengt een daling van de triglyceridenconcentratie teweeg bij mensen met hypertriglyceridemie.

effect,⁸ als een 'hoogte-reactie-effect' (dat wil zeggen: hoe hoger de triglyceridenspiegel, des te sterker de door visolie geïnduceerde verandering).^{7,9} Hierbij daalde dan vaak ook het 'very low density'-lipoproteïne (VLDL)-cholesterolgehalte en steeg het 'high density'-lipoproteïne (HDL)-cholesterolgehalte (vooral het HDL₂-cholesterolgehalte).^{7,10} De laatste tijd zijn er echter ook berichten aangaande een mogelijk ongunstig effect van visolie op het 'low density'-lipoproteïne (LDL)-cholesterolgehalte verschenen.^{9,10} Visolie zou daarbij een stijging induceren. Tot nu toe werd dit in principe ongunstige effect alleen waargenomen bij mensen die ook insulineresistentie toonden, bijvoorbeeld bij diabetes,¹¹ en bij chronische nierinsufficiëntie.^{9,10}

Onderzoek bij mensen met een geïsoleerde hypertriglyceridemie dan wel met een gecombineerde hyperlipidemie zonder nierschade, diabetes mellitus of ernstige atherosclerose is relatief weinig verricht.¹²⁻¹⁴ Dit was reden om bij deze patiënten een onderzoek te doen naar de effecten van gebruik van visolie op het ultracentrifugatie-vetspectrum.

PATIËNTEN EN METHODEN

Er deden 20 patiënten met in nuchtere toestand een plasma-triglyceridenconcentratie > 2,0 mmol/l mee aan

F.B.Naber, huisarts, Van Kuikweg 203, 1962 WD Heemskerk.

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam.

Afd. Inwendige Geneeskunde: M.Oudkerk Pool en dr.R.O.B.Gans, internisten.

Afd. Klinische Chemie: dr.T.Teerlink, biochemicus.

Afd. Endocrinologie: mw.dr.C.Popp-Snijders, biochemicus.

Ziekenhuis 'De Weezenlanden', afd. Inwendige Geneeskunde, Zwolle.

Dr.H.J.G.Bilo, internist.

Correspondentie-adres: F.B.Naber.