

1

Cholesterol: sales pitch!

The diagram shows a lipoprotein particle with cholesterol and cholesterol ester components highlighted in yellow. The components are:

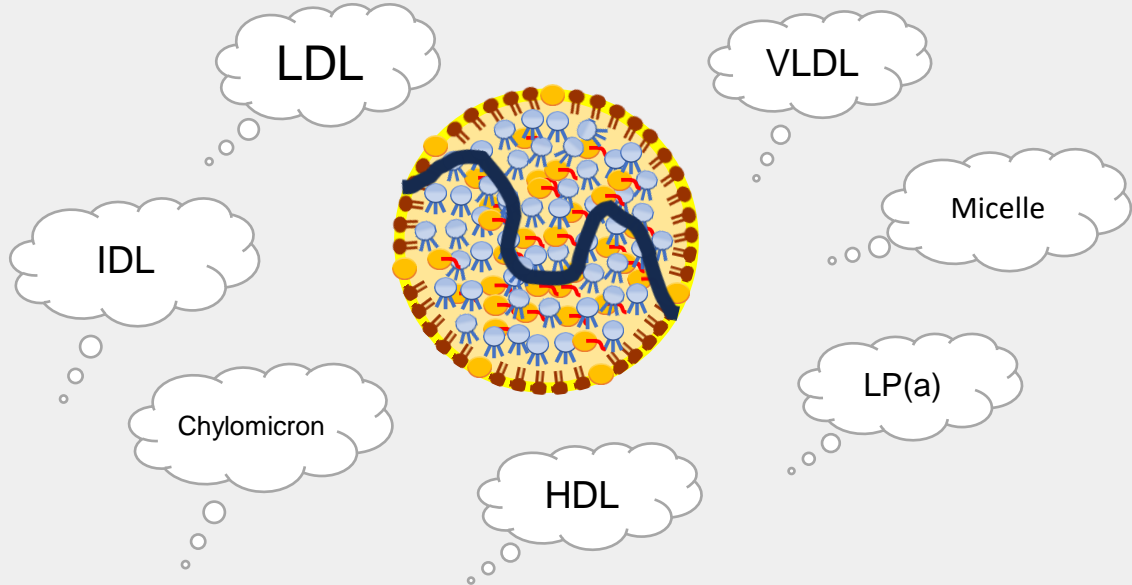
- Cholesterol**: Shown as a yellow circle with a chemical structure of cholesterol.
- Cholesterol-ester**: Shown as a yellow circle with a chemical structure of cholesterol ester.

- Elke cel in het lichaam maakt alle cholesterol dat hij nodig heeft. Bij overmaat zal de cel dit uitstoten (=efflux) en dit wordt opgehaald voor recycling/afvoer.
- De hersenen synthetiseren al het cholesterol dat ze nodig hebben - ze krijgen geen cholesterol uit plasma-lipoproteïnen.
- Cholesterol levert bijdrage aan alle celmembranen en zenuwbanen

Zonder cholesterol: geen leven mogelijk!

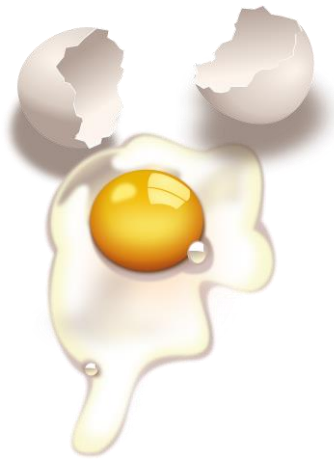
2

Het lipoproteïne dossier: volgende stap...







3

Het lipoproteïne dossier



Exogeen

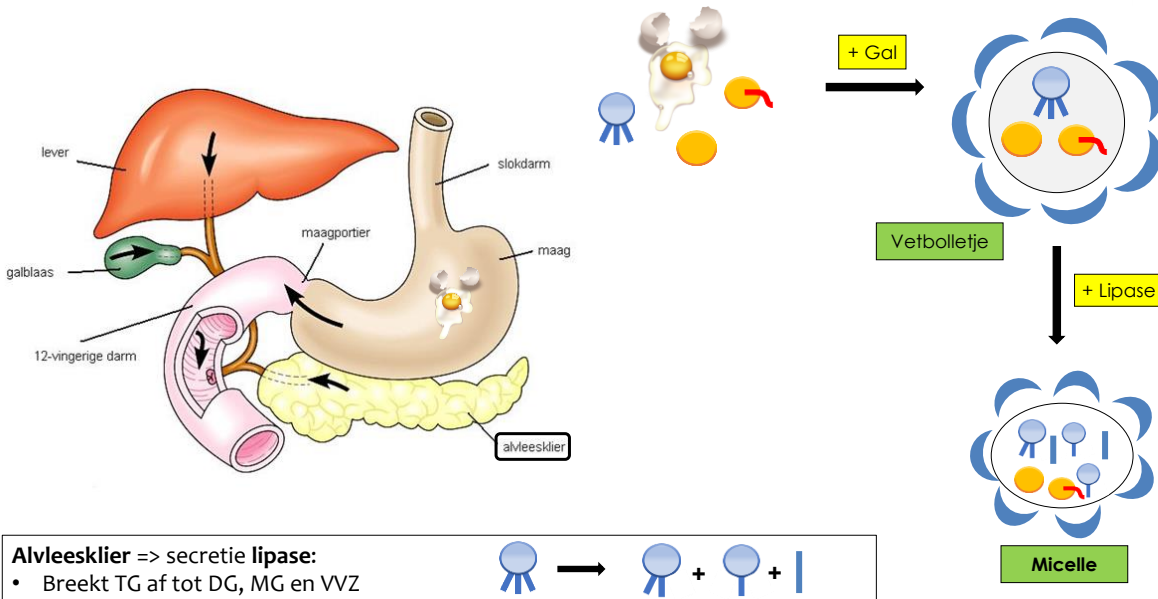
In voedsel zit vet in de vorm van:

- Triglyceriden 
- Cholesterol 
- Cholesterol-esters 
- Fosfolipiden 

4



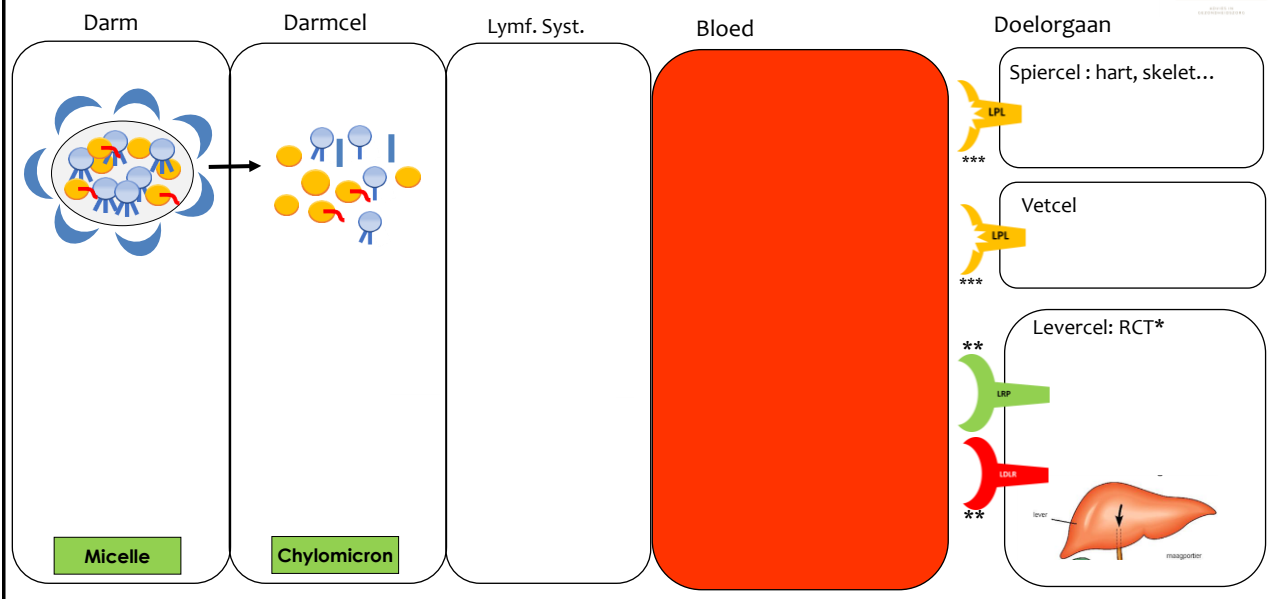
Exogeen



Alveesklier => secretie lipase:
 • Breekt TG af tot DG, MG en VVZ

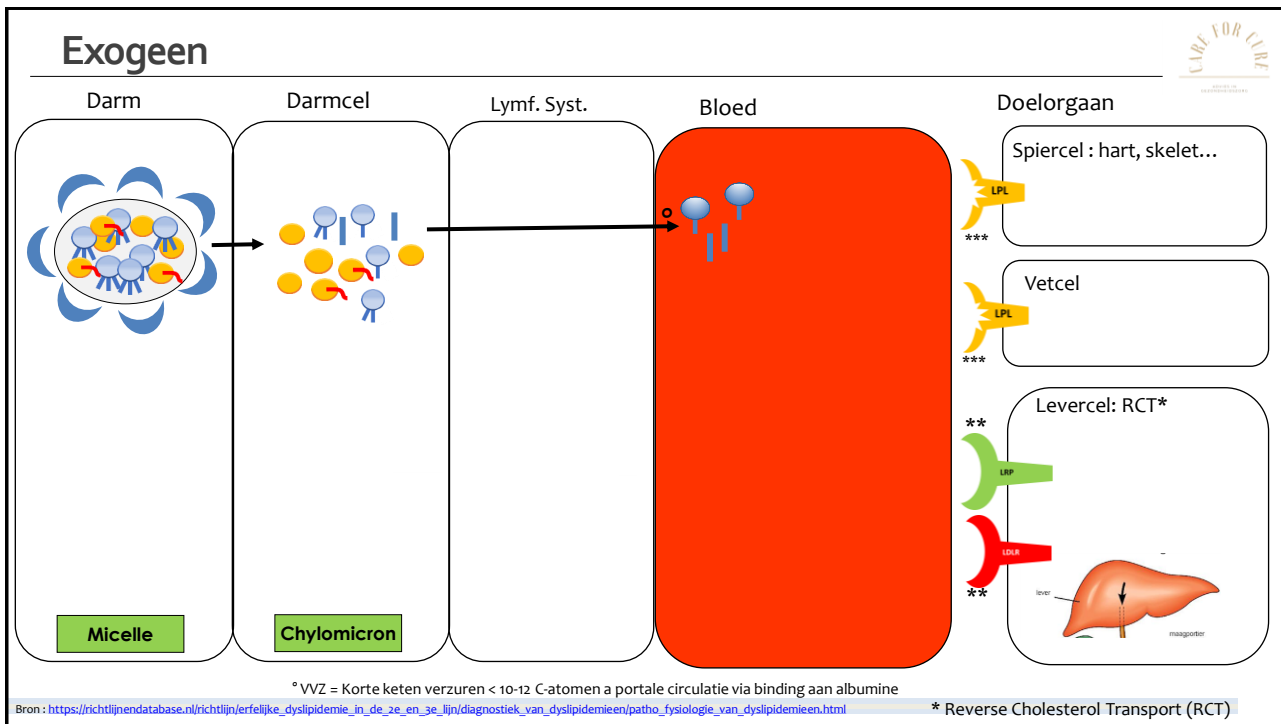


Exogeen

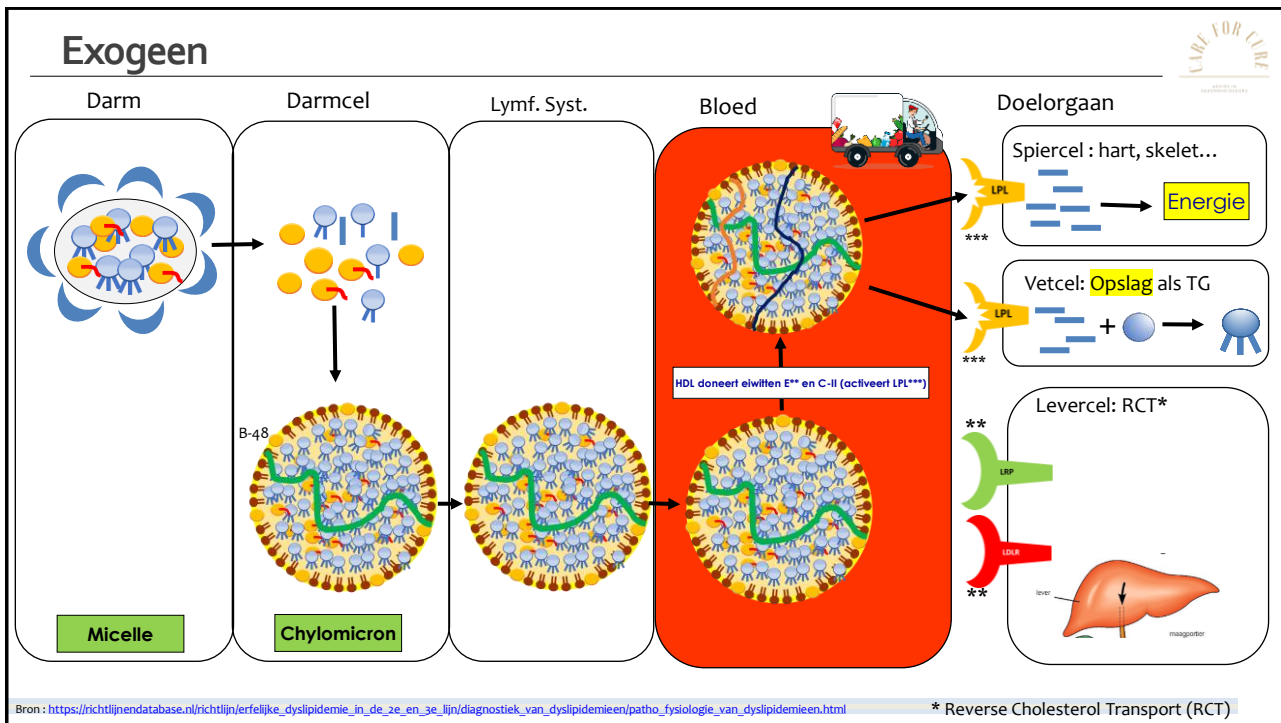


Bron: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/erfelijke_dyslipidemie_in_de_2e_en_3e_lijn/diagnostiek_van_dyslipidemieen/patho_fysiologie_van_dyslipidemieen.html

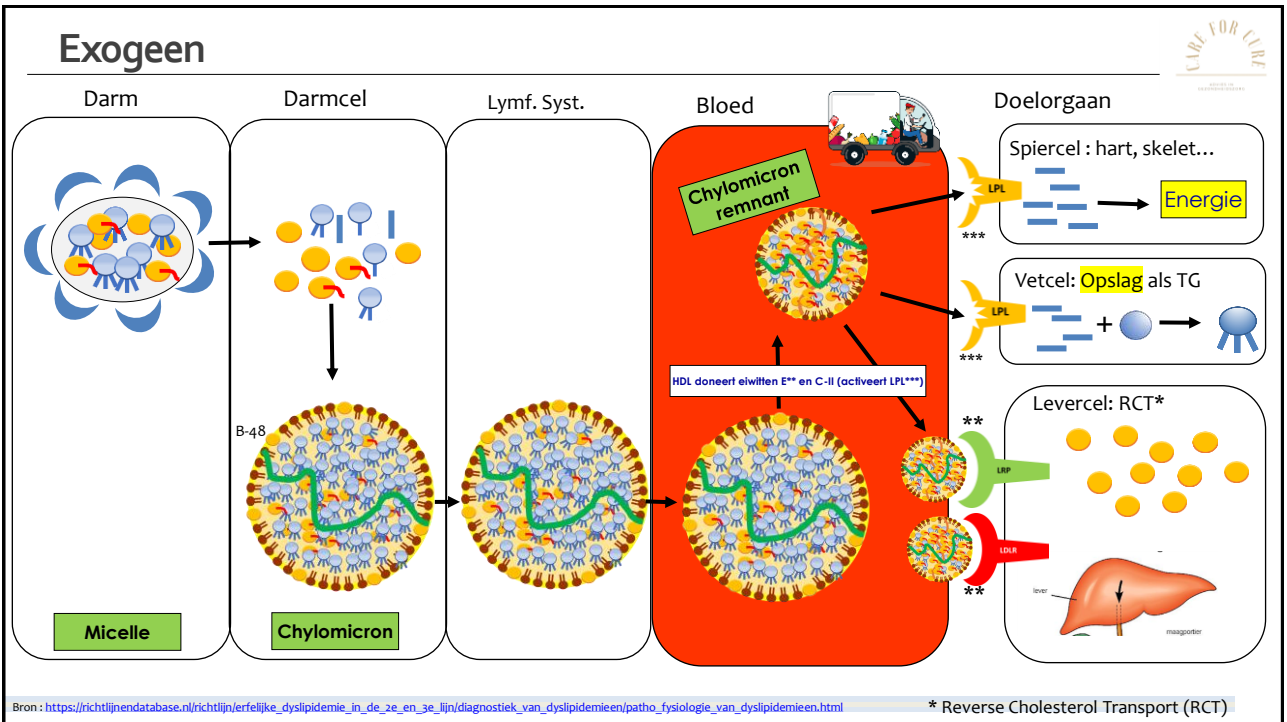
* Reverse Cholesterol Transport (RCT)



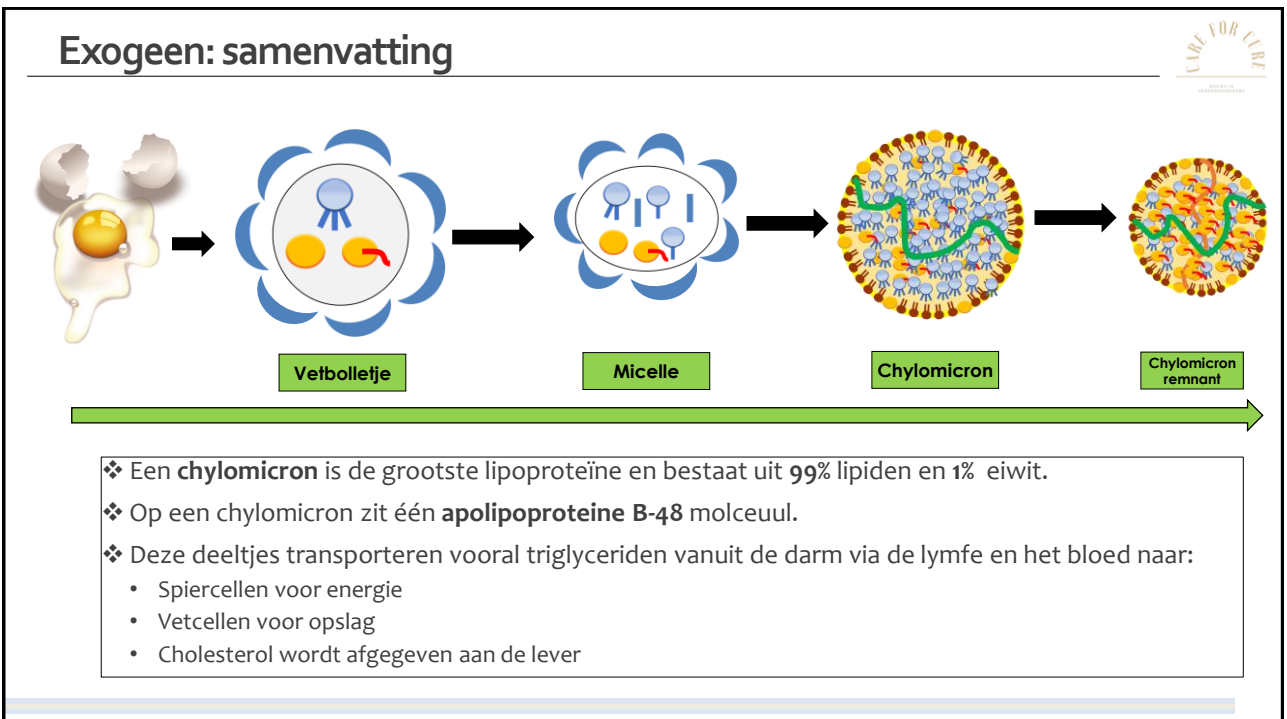
7



8

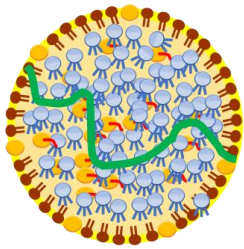


9



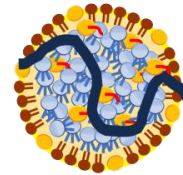
10

Dia Connie Hoek: opleidingsdag 2



Chylomicronen

VLDL-deeltjes



VOEDINGSVET & LEVERVET

mengsel van vetten:



Dia: Connie Hoek

11

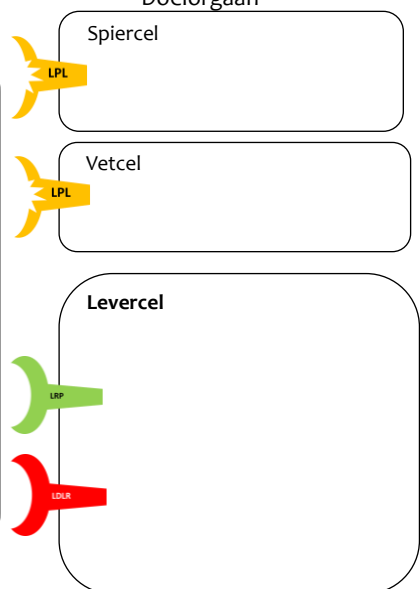
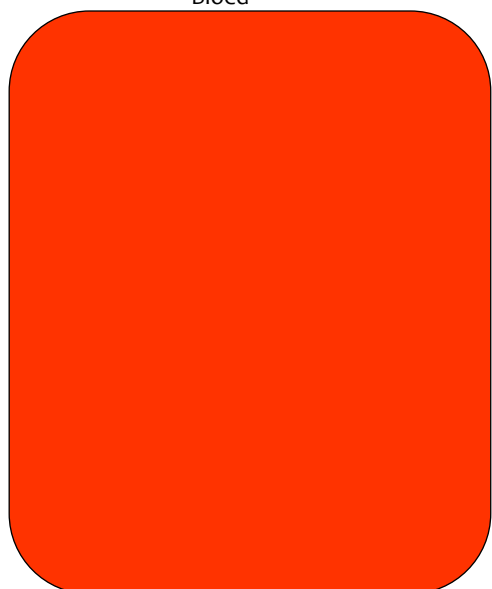
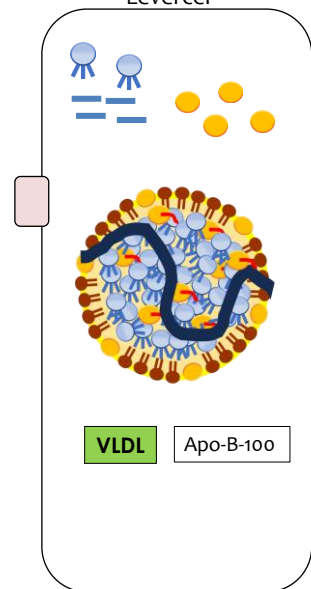
Endogeen start



Levercel

Bloed

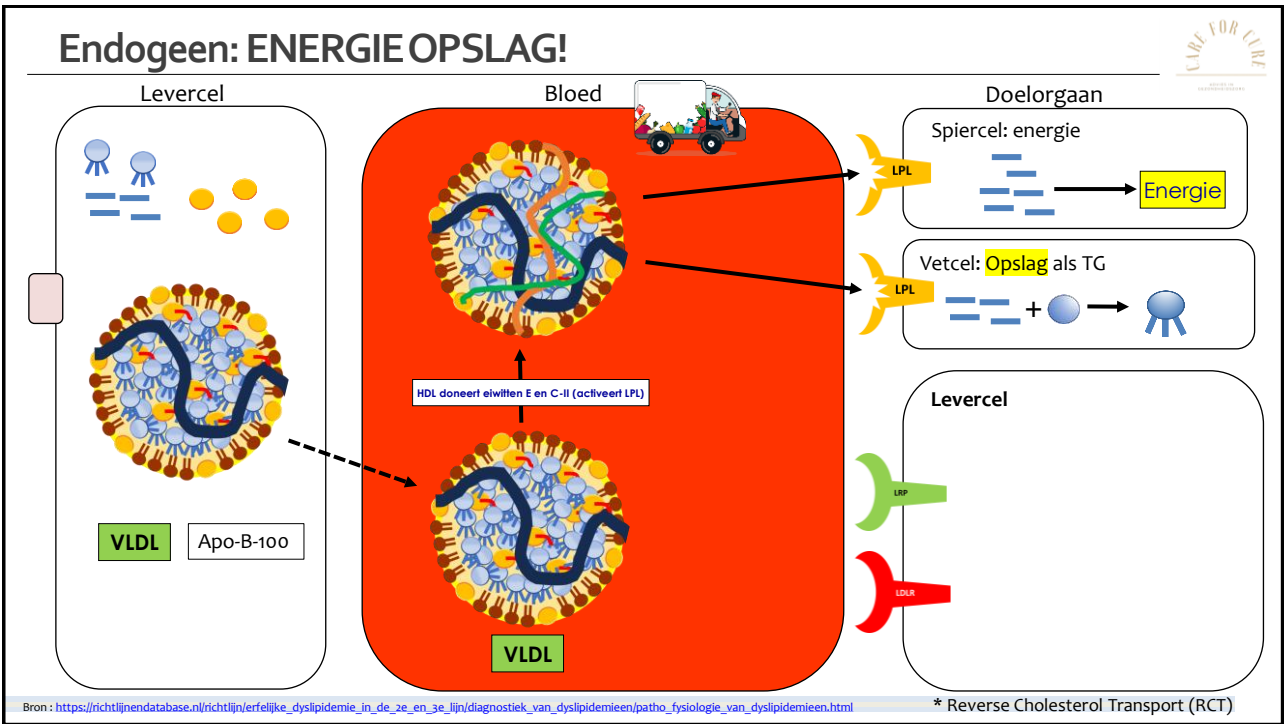
Doelorgaan



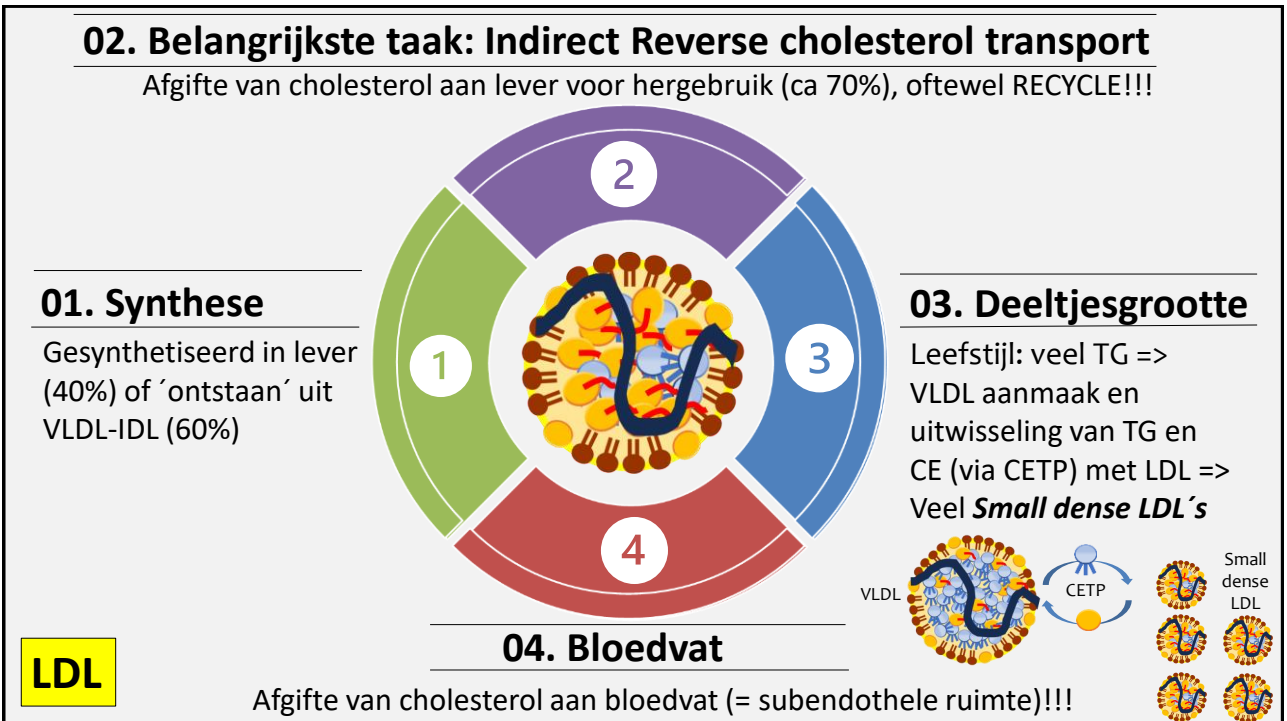
Bron: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/erfelijke_dyslipidemie_in_de_2e_en_3e_lijn/diagnostiek_van_dyslipidemieen/patho_fysiologie_van_dyslipidemieen.html

* Reverse Cholesterol Transport (RCT)

12

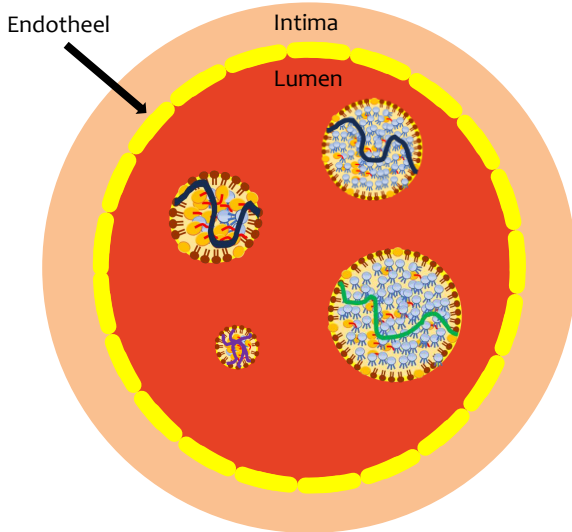


13



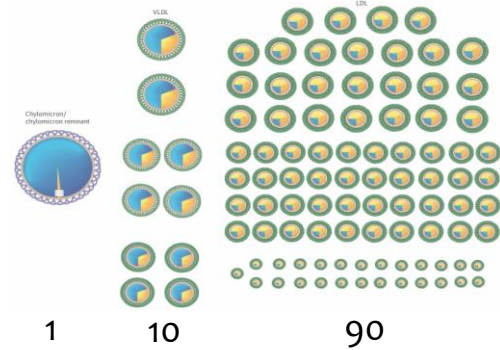
14

Athersclerose



- Het initiërende proces bij aderverkalking is de subendothelale **retentie** van apolipoproteïne B-lipoproteïnen.
- Vanwege de zeer lange verblijftijd van het plasma (2-5 dagen) => 90-95% zijn **LDL**

Figure 2. Relative Numbers of Apolipoprotein B Particles in Plasma in the Postprandial Period

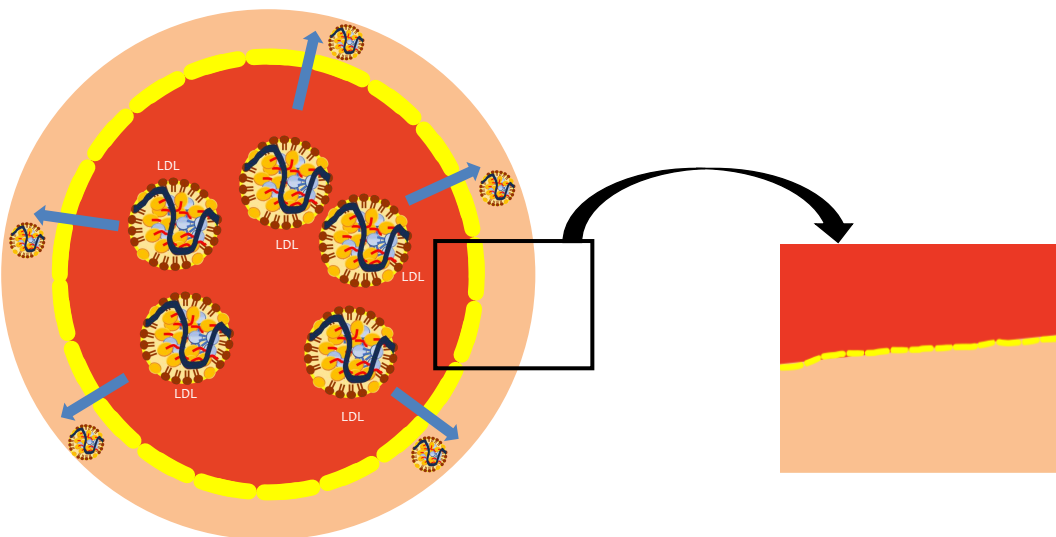


Bron: Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2019.3780

15

15

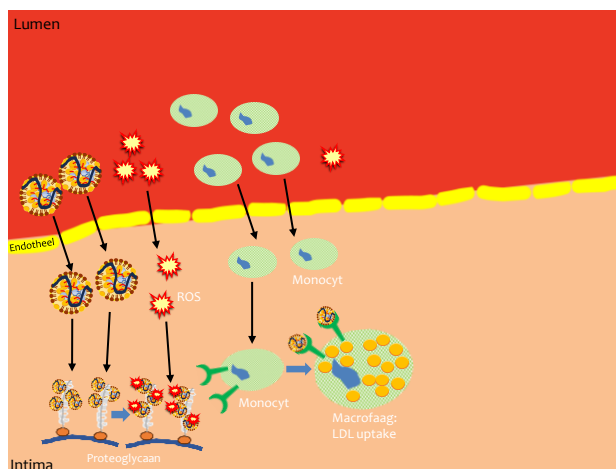
Athersclerose: inzoomen



16

16

Athersclerose



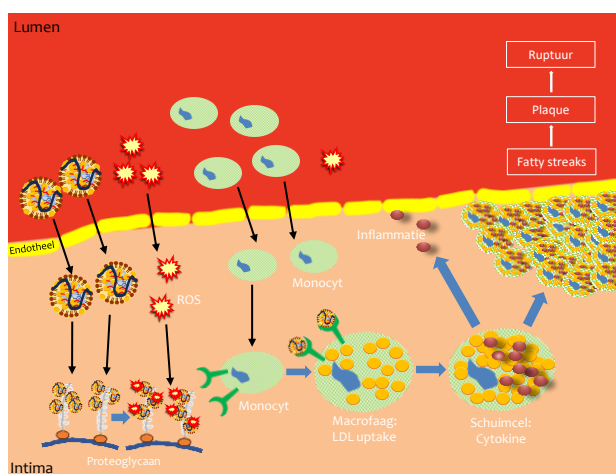
Vanaf dat moment begint chronische ontstekingsproces door de komst van **monocyt** die deze deeltjes begint 'op te eten'.

Atherosclerose ontstaat pas wanneer deze deeltjes 'opgegeten' worden door deze monocyt en vervolgens **macrofagen** worden als ze deze cholesterolrijke ApoB (=LDL-p) internaliseren.

Bron: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(24\)01124-9/fulltext?dgid=raven_jbs_aip_email](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(24)01124-9/fulltext?dgid=raven_jbs_aip_email)

17

Athersclerose



De volgende stap is dat de macrofagen **schuimcellen** zijn geworden.

Deze schuimcellen maken en geven inflammatoire cytokines af wat zorgt voor het 'afbreken' van het endotheel. Maar deze endothele disfunctie kan er al zijn door **insuline resistentie**, diabetes, hoge bloeddruk, roken, lage graag ontsteking,... De situatie verergert!

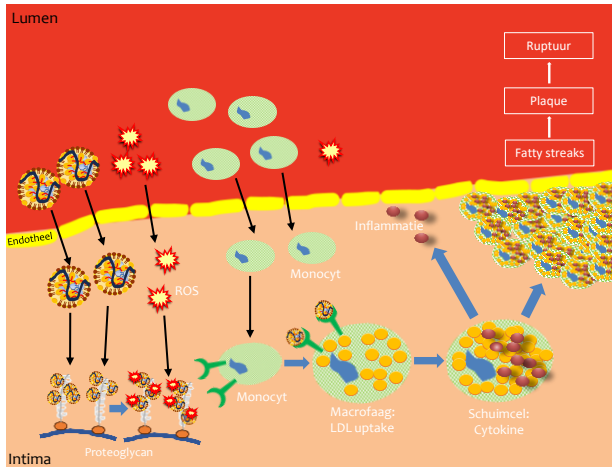
De schuimcellen groeien in aantal, gaan samen klonten en hierbij ontstaan 'fatty streaks', vervolgens plaques en ruptuur.

Bron: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(24\)01124-9/fulltext?dgid=raven_jbs_aip_email](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(24)01124-9/fulltext?dgid=raven_jbs_aip_email)

18



Conclusie: atherosclerose



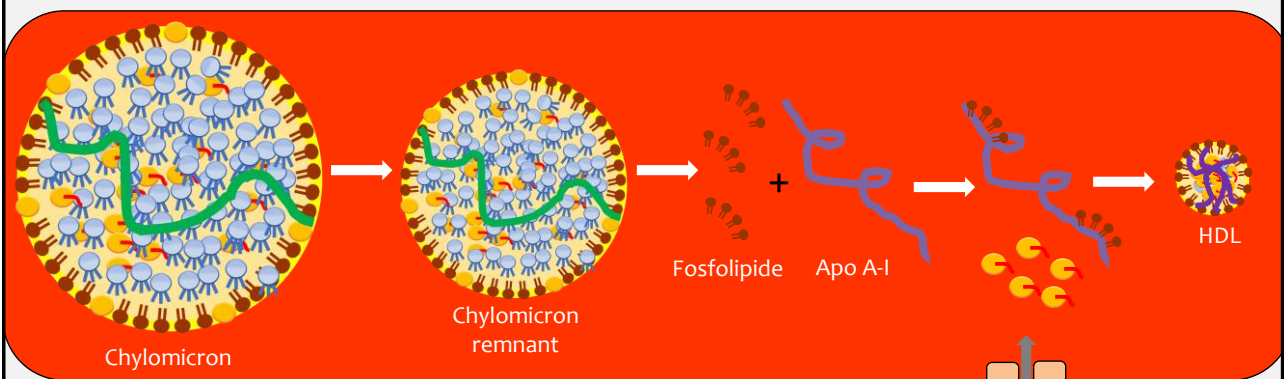
- Er is een grote variatie in de compositie (door CETP) van LDL-deeltjes: LDL-c komt niet overeen met LDL-p
- Wat het binnendringen veroorzaakt, is niet de cholesterol-concentratie van het deeltje (LDL-C), maar eerder het aantal deeltjes (LDL-P)
- Aantal deeltjes; ApoB wordt **mogelijk** een betere voorspeller tov LDL-c voor het beoordelen van het risico op atherosclerotische hart- en vaatziekten, vooral bij specifieke subgroepen van patiënten:
 - diabetes mellitus
 - met cardiometabole risicofactoren (obesitas, metabool syndroom, insulineresistentie en hypertensie) en hoge triglyceridenspiegels en zeer lage LDL-cholesterolwaarden.

Bron: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(24\)01124-9/fulltext?dgcid=raven_jbs_aip_email](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(24)01124-9/fulltext?dgcid=raven_jbs_aip_email)

19

01. HDL vorming

Ontstaat in bloed door klontering van fosfolipiden (uit krimpende Chylomicron/VLDL) met Apolipoproteïne A-I en vervolgens overmaat cholesterol ophalen bij cellen



02. Cholesterol ophalen

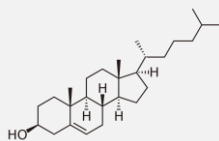
Wanneer cellen teveel cholesterol hebben, zorgen ze voor efflux uit cel ter voorkoming kristallisatie en celdood. Ze halen ook cholesterol op bij foamcellen in bloedvat



20

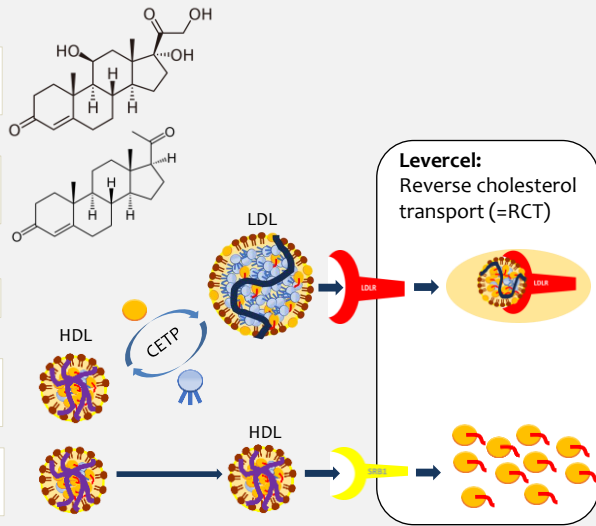
03. Afgifte Cholesterol

ONDANKS DAT ALLE CELLEN ZELF CHOLESTEROL KUNNEN MAKEN, HEEFT DE EVOLUTIE GEZORGD VOOR RESERVE-AANVOER! HDL is het enige lipoproteïne die deze taak heeft.



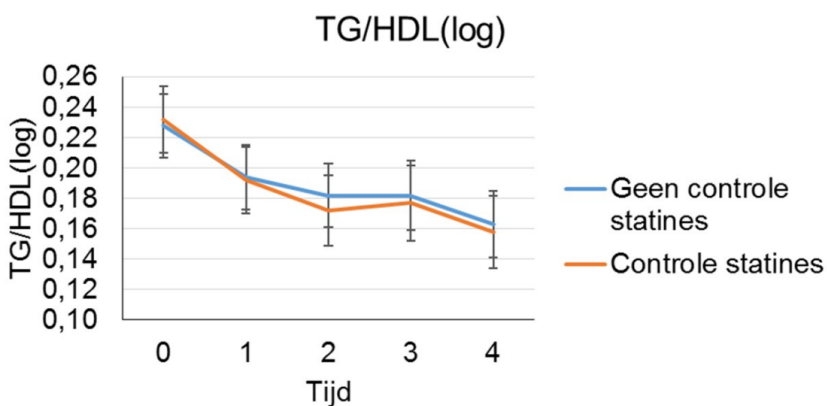
Cholesterol

- 1 **Vetcellen: OPSLAG**
- 2 **Bijnier: RESERVE* cortisol**
- 3 **Gonaden: RESERVE* progesteron**
- 4 **Darm: AFVAL**
- 5 **LDL: RECYLCE Indirect RCT**
- 6 **Lever: RECYLCE Direct RCT**



Bron structuurformules: <https://nl.wikipedia.org/wiki/>

Triglyceriden/HDL



Wij zijn ANNA. AANGENAAM

Dia: Hans van Kuijk

Triglyceriden/HDL



What levels are optimal?

Dr. D'Agostino:

Optimal: <1:1

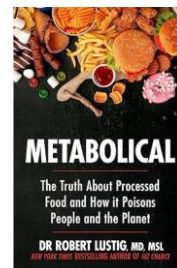
Normal: 1:1-2:1

High Risk : >2:1

Dr. Maloof: Healthy Range: 1:1 (0.5:1-1.4:1) Less than 1:1 means you are insulin-sensitive which is optimal. Above 1.9:1 indicates early insulin resistance. Above 2.9:1 indicates significant insulin resistance.

Dr. Hyman: Optimal triglyceride-to-HDL ratio is <4:1. Abnormal is >4:1.

Dr. Lustig: For reasons that are completely unclear, race matters with triglyceride levels. If the triglyceride-to-HDL ratio is over 2.5:1 in Caucasians or over 1.5:1 in African Americans, that's a correlate of metabolic syndrome.

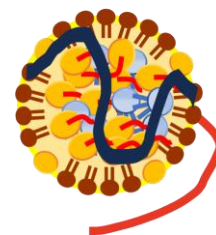


23

LP(a): een totaal onafhankelijke risicofactor



- Lp(a) is van nature trombogeen. En het is **oxideerbaar** en als het in die hoedanigheid door de glycocalyx in het endotheel komt atherogeen, pro-klontering of pro-trombotisch met snellere formatie van een plaque.
- Lp(a) heeft grotere kans om vast te gaan zitten ivm de **geoxideerde** vracht.
- Lp(a)-concentratie vooral genetisch bepaald => daarom hoef je deze test maar **eenmalig** te doen in je leven.
 - Niet te beïnvloeden door leefstijl (zover bekend)
 - (PCSK9 remmers zou tot 25% verlaging kunnen veroorzaken!?)

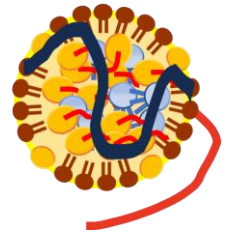


24

LP(a): In de praktijk



1. Het is nog niet behandelbaar, niet met leefstijl en niet met medicatie dus meting vnl ihkv wetenschap
2. Iedereen kan het in principe aanvragen, het staat zelfs al in de ESC richtlijn maar in de praktijk wordt het dus weinig bepaald (wat is immers de klinische toepassing in het ziekenhuis?)
3. De reden om het te bepalen is dat indien LP(a) hoog is, je mensen kunt adviseren om extra goed op hun leefstijl te letten, want daar kun je wél wat mee ...



Maar beleid (van Remko) is dus: iedereen eens in zijn leven een Lp(a) bepaling. **Prognostisch!**

25

25

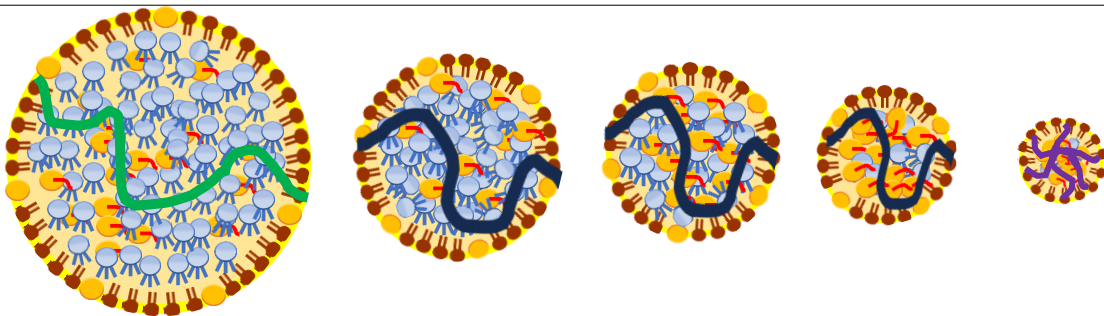
Chylomicron (B-48)

VLDL (B-100)

IDL (B-100)

LDL (B-100)

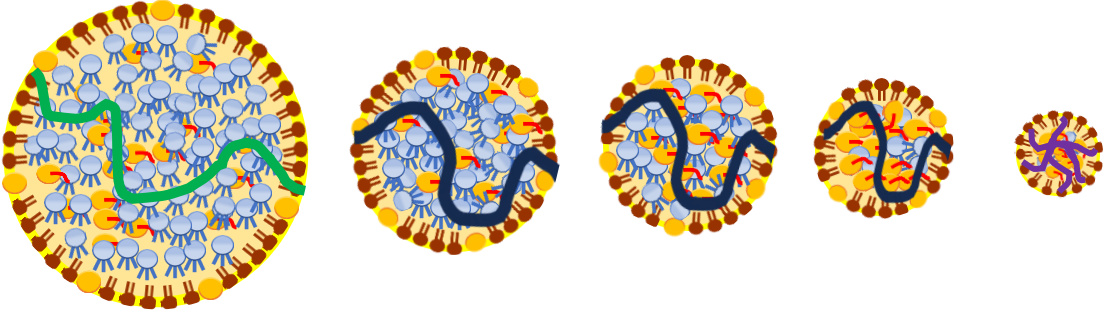
HDL (Apo A-I)



- **Chylomicronen** en **VLDL** vervoeren triglyceriden naar spieren (energie) en het restant naar vetcellen (opslag).
- **HDL** ontstaat in bloedbaan en vervoeren cholesterol naar andere organen naar bijnier, vetcellen en uiteindelijk naar de lever of darm.
- **LDL** vervoert ook cholesterol naar de lever (hergebruik) maar wanneer zij in overmaat aanwezig zijn, dan zullen ze de slagaderwand binnendringen.
- **Leefstijl** draagt bij aan oxidatie van LDL => inflammatie en atherosclerose

26

Chylomicron (B-48) VLDL (B-100) IDL (B-100) LDL (B-100) HDL (Apo A-I)



• **Hoe groter het aantal apoB-deeltjes** in de bloedbaan, hoe groter het aantal apoB-deeltjes dat de vaatwand zal binnendringen en gaan vastzitten.

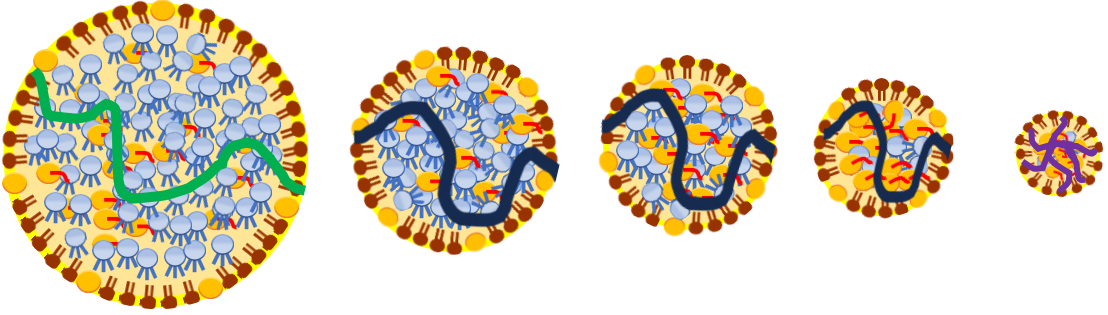
• De **kleinere**, cholesterol-arme apoB-deeltjes die de arteriële wand binnendringen, hebben meer kans om vast te zitten dan grotere, cholesterolrijke, apoB-deeltjes

• **Moeten we niet ook het aantal Apo-B deeltjes meten???**

Bron: Apolipoprotein BParticles andCardiovascularDisease ANarrative Review: JAMACardiol. doi:10.1001/jamacardio.2019.3780

27

Chylomicron (B-48) VLDL (B-100) IDL (B-100) LDL (B-100) HDL (Apo A-I)



	Chylomicron	VLDL	IDL	LDL	HDL
TG (%)	90	55	30	15	15
CH (%)	1	10	10	10	5
CE (%)	3	15	35	50	30
Lipoproteïne (%)	1 (1x Apo B-48)	10 (1x Apo B-100)	10 (1x Apo B-100)	20 (1x Apo B-100)	50 (1-5x Apo A-I)
Dichtheid (g/ml)	< 0,93	0,93-1,006	1,006-1,009	1,009-1,063	1,063-1,21
Plasma tijd	± 2u	± 4-6u	± 1-2u	± 2 - 5 dagen	

28