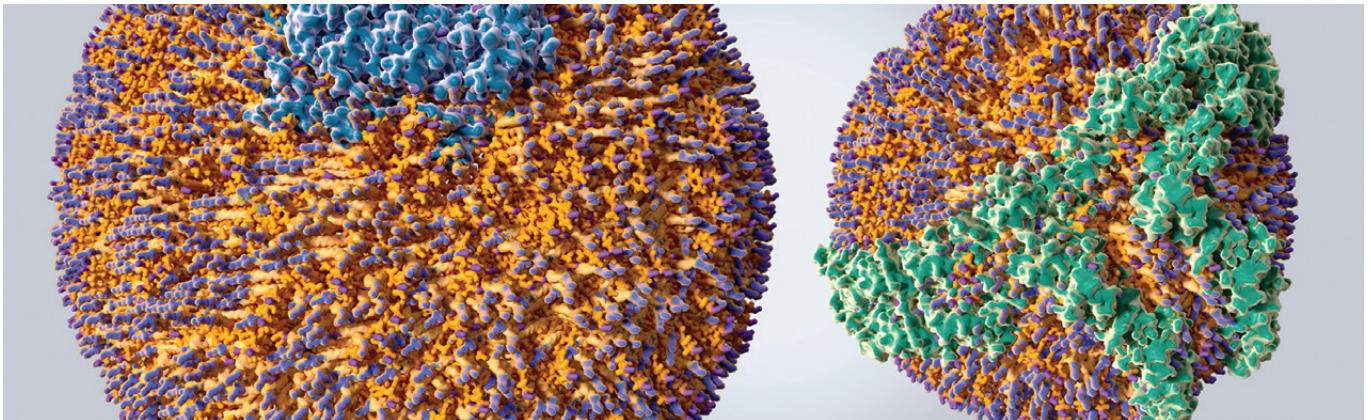




Non-HDL-cholesterol: een stand van zaken en klinische praktijk

Michel P. Hermans¹, Fabian O. Lurquin¹, Sylvie A. Ahn², Michel F. Rousseau²
1. Endocrinologie & voeding, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussel; Residual Risk Reduction Initiative (R3i)
2. Afdeling Cardiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussel



De non-HDL-cholesterol (non-HDL-C) blijkt een cruciale en onafhankelijke marker van het cardiovasculaire risico en een therapeutisch doelwit. De LDL-C blijft het belangrijkste therapeutische doelwit, maar zelfs als de streefwaarde daarvoor bereikt is, blijft er nog een residueel aan lipiden gerelateerd risico bestaan. Dat is hoofdzakelijk toe te schrijven aan andere lipoproteïnen die apoB100 bevatten. Dat residuele risico is vooral aanwezig bij patiënten met type 2-diabetes of een metabool syndroom en is toe te schrijven aan de cholesterol die wordt vervoerd in triglyceridenrijke lipoproteïnen, meer bepaald VLDL en IDL. De non-HDL-lipoproteïnen spelen eenzelfde rol bij de vorming van atheroomplaten als de LDL, maar ze vertonen toch enkele speciale kenmerken. De internationale richtlijnen, die gebaseerd zijn op betrouwbare studies, raden aan de non-HDL-C te beschouwen als een secundair therapeutisch doelwit en benadrukken daarmee het belang ervan bij de behandeling van dyslipidemie. Klinische studies hebben aangetoond dat geneesmiddelen gericht tegen de non-HDL-C zoals fibraten en omega 3-vetzuren het cardiovasculaire risico verlagen. Het feit dat de non-HDL-C opgenomen werd in de berekening van SCORE-2, bevestigt het nut ervan bij het berekenen van het cardiovasculaire risico. Gezien de regionale verschillen in de non-HDL-C-concentratie moet de aanpak van dyslipidemie bovendien op nationaal vlak worden aangepast. De conclusie luidt dat de non-HDL-C een essentiële marker is waarmee het totale aan lipiden gerelateerde risico precies kan worden bepaald. Het is van essentieel belang dat er rekening gehouden wordt met de non-HDL-C bij de evaluatie van het cardiovasculaire risico, vooral bij patiënten met comorbiditeit zoals type 2-diabetes. Als we dyslipidemie optimaal willen behandelen, moeten we de non-HDL-C dus beschouwen als een onafhankelijke marker van het met lipiden samenhangende cardiovasculaire risico.



Michel P. Hermans



Inleiding

De LDL-C is de belangrijkste aan lipiden gerelateerde cardiovasculaire risicofactor en het belangrijkste doelwit bij de behandeling van dyslipidemie. Maar zelfs als de streefwaarde voor de LDL-C wordt bereikt met een cholesterolverlagende behandeling, bestaat er nog een aanzienlijk risico op hart- en vaat-aandoeningen (CVD), dat we het **residuele risico** (RR) noemen. Dat RR op CVD is vooral toe te schrijven aan non-LDL-lipoproteïnen die apoB100 bevatten. Die triglyceridenrijke lipoproteïnen (TG-rich lipoproteins of TRL) omvatten de **VLDL** (zeer lage dichtheid), **IDL** (intermediaire dichtheid) en chylomicronen (**CM**). Die laatste zijn enkel na de maaltijden aanwezig omdat ze snel gemetaboliseerd worden tot remnant-CM, die snel worden opgenomen door de lever. De HDL voeren de atherogene cholesterol van de periferie naar de lever, terwijl de hepatofuge lipoproteïnen (VLDL en afgeleiden) een belangrijke rol spelen bij de vorming van atheroomplaten (1). De **non-HDL-cholesterol** (**non-HDL-C**) is de hoeveelheid cholesterol in alle atherogene lipoproteïnen die de apolipoproteïne (apo) B48/B100 bevatten (CM, remnant-CM, VLDL, remnant-VLDL, IDL en lipoproteïne(a) [Lp(a)]). Hij wordt als volgt berekend:

$$\text{non-HDL-C} = \text{totale cholesterol} - \text{HDL-C}$$

Epidemiologische en klinische studies hebben uitgewezen dat **de non-HDL-C een hogere predictieve waarde voor CVD heeft dan de LDL-C, vooral bij patiënten met een metabool syndroom en/of type 2-diabetes**

Zelfs als de streefwaarde voor de LDL-C wordt bereikt met een cholesterolverlagende behandeling, bestaat er nog een aanzienlijk risico op hart- en vaat-aandoeningen (CVD), dat we het residuele risico (RR) noemen. Dat RR op CVD is vooral toe te schrijven aan non-LDL-lipoproteïnen die apoB100 bevatten. Die triglyceridenrijke lipoproteïnen zijn VLDL, IDL en chylomicronen.

(T2D). Zelfs als de LDL-C beneden de streefwaarde ligt, lopen die patiënten een hoger RR op CVD doordat de non-LDL-component een groter deel van de non-HDL-C uitmaakt. Die component van TRL wordt **residuele cholesterol (RC)** genoemd. De RC staat voor de totale hoeveelheid cholesterol in de TRL, en wordt als volgt berekend (**Figuur 1**):

$$\text{RC} = \text{totale cholesterol} - \text{HDL-C} - \text{LDL-C}$$

(al dan niet in nuchtere toestand)

$$\text{RC} = \text{non-HDL-C} - \text{LDL-C}$$

(al dan niet in nuchtere toestand)

$$\text{RC} = \text{TG}/5$$

(in nuchtere toestand)

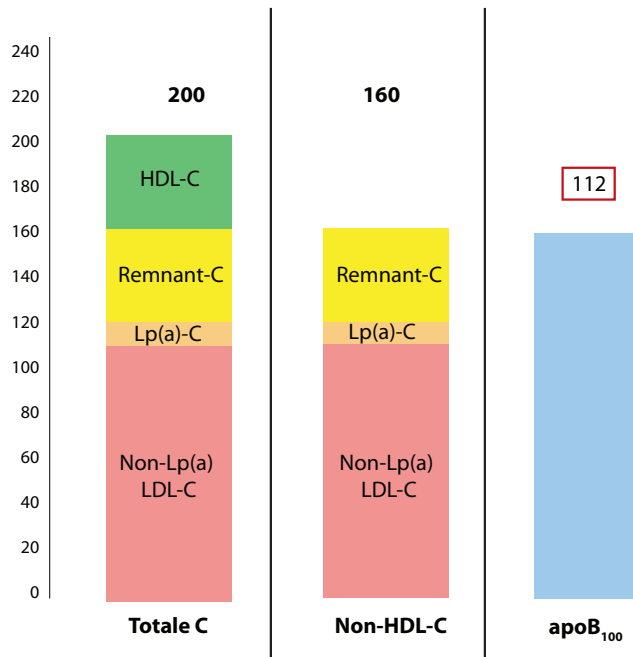
derhalve,

$$\text{non-HDL-C} = \text{LDL-C} + \text{RC}$$

Tal van studies hebben aangetoond dat de RC een CV risicofactor (CVRF) is die onafhankelijk van de LDL-C het optreden van CV evenementen (CVE) voorspelt (1-3). Volgens de internationale richtlijnen en consensusstukken zijn de non-HDL-C en apoB100 corrigeerbare CVRF. Het is dus belangrijk om het RR op CVD te verlagen bij patiënten die de streefwaarde voor de LDL-C bereiken met een cholesterolverlager, maar die hoge TG vertonen, wat erop wijst dat de TRL en de RC verhoogd zijn. **ApoB100 is een degelijke en betrouwbare marker voor het geheel van atherogene deeltjes en correleert sterk met de non-HDL-C. Het kost echter meer om apoB100 te meten dan om de klassieke serumlipiden te bepalen waarmee je de non-HDL-C kunt berekenen.** Die laatste test, waarvoor je niet nuchter hoeft te

Figure 1:

Serumlipiden: totale cholesterol (TC) 200mg/dl, HDL-C 40mg/dl en TG 200mg/dl. De non-HDL-C wordt berekend als de TC - HDL-C, dus 160mg/dl. De RC wordt berekend als de TC - LDL-C - HDL-C, dus 40mg/dl. De RC stemt overeen met de nuchtere TG (200mg/dl) gedeeld door 5. De hoeveelheid apoB100 in alle atherogene lipoproteïnen, zijnde de totale hoeveelheid atherogene cholesterol van de non-HDL-C, bedraagt in dit voorbeeld 112mg/dl.



zijn, is de facto dan ook de beste manier om hypercholesterolemie te evalueren (4-10).

Pathofysiologie

De pathofysiologie van atherosclerose berust op een opstapeling van LDL-C. De non-LDL-lipoproteïnen die bijdragen tot de non-HDL-C, dragen echter rechtstreeks bij tot de ontwikkeling van atheroomplaten (4). De vorming daarvan begint met een translocatie in de arteriële wand van apoB100-bevattende lipoproteïnen met een diameter < 70nm (LDL, Lp(a), TRL en TRL-remnants) (10). Die lipoproteïnen worden in de intima vastgehouden door interacties tussen apoB100 en de extracellulaire matrix. De gevangen lipoproteïnen zetten vervolgens metabole en immuno-inflammatoire reacties in gang doordat ze monocytten aantrekken en hun differentiatie tot scavenger macrofagen bevorderen. De LDL die in de intima vastzitten, ondergaan oxidatieve veranderingen en worden dan door macrofagen gefagocyteerd. TRL en TRL-remnants kunnen worden gefagocyteerd zonder tussenkomst van enzymen (3, 10). Die remnants zijn even atherogeen als LDL. Als ze apoCIII en apoE bevatten, werken ze ontstekingsverschijnselen en stolling in de hand. Eén TRL-partikel/TRL-remnant bevat meer cholesterol dan een LDL-partikel en bovendien hebben die partikels schadelijke immunomodulerende effecten. De gefagocyteerde partikels zetten macrofagen om in schuimcellen. Lyse van die schuimcellen stimuleert de afzetting van cholesterol in de atheroomplaten, de proliferatie van gladde spiercellen en fibrose/necrose/instabiliteit van de atheroomplaten (1, 10).

Non-HDL-C: onafhankelijke CVRF

Een met lipiden samenhangend RR als de streefwaarde voor de LDL-C is bereikt, kan en moet worden aangepakt. Een meta-analyse van 14 studies heeft aangetoond dat zelfs als de LDL-C laag was dankzij behandeling met een statine, het RR na 5 jaar nog altijd 14% bedroeg. In studies bij patiënten bij wie de LDL-C onder controle was met een statine en die een hoge non-HDL-C hadden, was er nog altijd een aanzienlijk hoger risico op CVE, en de non-HDL-C wordt nu als een onafhankelijke CVRF beschouwd (11-15). Een verhoogde non-HDL-C en een verhoogde

hoeveelheid apoB100 worden daardoor nu als extra CVRF beschouwd (5). ApoB100 lijkt een betere voorspellende waarde te hebben voor CVD, maar wordt in de kliniek weinig bepaald (9). De richtlijnen van de EAS en de EFLM raden aan de non-HDL-C als secundair therapeutisch doelwit te beschouwen aangezien geneesmiddelen die de apoB100-spiegel verlagen als de LDL-C zeer laag is, geen farmaco-economische voordelen bieden (4,5). In de recente richtlijnen van de ESC voor de

Een met lipiden samenhangend RR als de streefwaarde voor de LDL-C is bereikt, kan en moet worden aangepakt.

preventie van CVD werd de non-HDL-C opgenomen in de berekening van het SCORE-2-risico en de varianten daarvan voor patiënten met diabetes en/of ouderen (13). Ook volgens het **Residual Risk Reduction Initiative (R3i)**, een internationale multidisciplinaire wetenschappelijke organisatie, is het belangrijk om de non-HDL-C aan te pakken. Die organisatie raadt aan **een fibraat, omega 3-vetzuren en/of ezetimibe toe te voegen** aan de standaardbehandeling om de non-HDL-C en het RR op CVD te verlagen bij patiënten met een atherogene dyslipidemie (www.r3i.org/) (14).

De non-HDL-C vertegenwoordigt de totale hoeveelheid atherogene cholesterol. De bovengrens is de **streefwaarde voor de LDL verhoogd met 30mg/d**. Dat heeft te maken met de 5/1-verhouding tussen TG en cholesterol in de VLDL, wat overeenstemt met een normaalwaarde **< 150 mg/dl voor de nuchtere TG**. Een normale VLDL-C is dus **< 30mg/dl boven de streefwaarde voor de LDL-C**. De non-HDL-C is een therapeutisch doelwit om het RR op CVD te verlagen bij patiënten bij wie de LDL-C onder controle is, maar raming van de non-HDL-C-spiegel is niet zo eenvoudig (15, 16).

Non-HDL-C: prognostische factor en therapeutisch doelwit

Volgens een meta-analyse van langlopende studies is het RR op CV sterfte verhoogd bij

patiënten die bij inclusie een hoge non-HDL-C hadden. Dat hogere risico werd teruggevonden bij patiënten met een lichte tot matig ernstige hypercholesterolemie (totale cholesterol 220-270mg/dl) die een statine kregen in de primaire preventie, met name bij patiënten < 45 jaar (2, 17). Interventies gericht tegen andere bestanddelen van de non-HDL-C dan de LDL-C verlagen het RR dat er nog altijd is ondanks behandeling met een statine in een maximale dosering. Statines verlagen overigens de TRL niet (16, 17). De totale sterfte en het risico op myocardinfarct na 8 jaar waren hoger bij patiënten die werden behandeld met een statine en die bij inclusie in de studie een non-HDL-C hadden boven de mediaan en een LDL-C beneden de mediaan, dan bij de patiënten met een LDL-C boven de mediaan en een non-HDL-C en een apoB100 lager dan de mediaan (11).

Studies naar het effect van geneesmiddelen gericht tegen andere bestanddelen van de non-HDL-C dan de LDL-C van gewone LDL hebben veelbelovende resultaten opgeleverd. Bij een vooraf gespecificeerde analyse van de FOURIER-studie (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) correleerde een verlaging van de Lp(a)-spiegel door een PCSK9-remmer met een sterkere daling van het CV risico bij patiënten met een hoge Lp(a)-spiegel bij inclusie. Ook in meerdere klinische studies met fibraten ging de verlaging van de TG gepaard met een daling van het CV risico bij patiënten met hypertriglyceridemie of een atherogene dyslipidemie, dus met een hoge RC (18,19). Bij een post-hocanalyse van de studie *Simvastatin plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia* resulteerde toevoeging van fenofibraat aan de statine in een daling van de non-HDL-C en apoB100, ongeacht de initiële TG-concentratie (20). In de REDUCE-IT-studie (*Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Interventional Trial*) verlaagden omega 3-vetzuren (EPA) de incidentie van CVE met 25% bij patiënten met T2DM én CVD (17). Dat bevestigt dat de non-HDL-C medeverantwoordelijk is voor het RR.

De FDA en het EMA hebben trouwens een vergunning voor het in de handel brengen van meerdere geneesmiddelen verleend op



grond van een verlaging van de non-HDL-C als secundair criterium. De meeste van die goedgekeurde geneesmiddelen zijn ook geëvalueerd in fase IV- of uitgebreide fase III-studies met de non-HDL-C als een van de primaire evaluatiecriteria. In klinische studies met inclisiran was de non-HDL-C het primaire evaluatiecriterium.

Perspectieven

Een extra argument voor bepaling van de non-HDL-C is dat meerdere studies en meta-analyse hebben aangetoond dat de non-HDL-C gedaald is in rijke landen en sterk gestegen is in landen met een laag tot middelmatig inkomen. Dat correleert met een hogere sterfte, die kan worden toegeschreven aan de non-HDL-C. Het is dus belangrijk het therapeutische beleid regionaal aan te passen [21]. Er zijn kleine verschillen in de richtlijnen voor de behandeling van CVD en dyslipidemie tussen de ontwikkelde landen zoals de Verenigde Staten en de Europese Unie en de grote opkomende landen in de wereld. **Alle richtlijnen pleiten echter voor bepaling van de non-HDL-C en sommige leggen de nadruk op patiënten met een**

De non-HDL-C correleert het best met het risico voortvloeiend uit de totale hoeveelheid cholesterol in alle atherogene lipoproteïnen.

atherogene dyslipidemie (hoge non-HDL-C én verhoogde serumtriglyceriden in nuchtere

toestand) in een context van een metabool syndroom [15]. De ESC en de EAS (richtlijnen 2021) raden de volgende **streefwaarden voor de non-HDL-C** aan: **< 130mg/dl** bij een matig hoog CV risico, **< 100mg/dl** bij een hoog CV risico en **< 85mg/dl** bij een uiterst hoog CV risico [22]. Er is nog discussie over de vraag of het al dan niet wenselijk is te streven naar een non-HDL-C die niet hoger is dan 30mg/dl boven de streefwaarde voor de LDL-C. Er is dus nog verder onderzoek ad hoc nodig.

Conclusie

De non-HDL-C is een essentiële biologische parameter geworden bij de evaluatie van het met lipiden samenhangende CV risico en als therapeutisch doelwit. Het is een betrouwbare, coherente en gemakkelijk te berekenen screeningmarker, waarvoor je niet nuchter hoeft te zijn en die bovendien een prognostische waarde heeft. De non-HDL-C correleert het best met het risico voortvloeiend uit de totale hoeveelheid cholesterol in alle atherogene lipoproteïnen. Berekening van de non-HDL-C is vooral nuttig om het RR te berekenen bij patiënten met T2DM, een metabool syndroom en/of obesitas, ook als de streefwaarde voor de LDL-C volgens de risicocategorie is bereikt. Door bepaling van de non-HDL-C meet je ook het residuele CV risico dat niet toe te schrijven is aan de LDL-cholesterol, maar aan de RC, bij patiënten die een effectieve behandeling krijgen met cholesterolverlagers. Uit deze samenvatting blijkt dat het belangrijk is om de non-HDL-C te beschouwen als een onafhankelijke marker bij de evaluatie van het met lipiden samenhangende CV risico.

Referenties

1. Sturzebecher PE, Katzmann JL, Laufs U. What is 'remnant cholesterol'? *Eur Heart J.* 2023.
2. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet.* 2019;394(10215):2173-83.
3. Boren J, Packard CJ. Keeping remnants in perspective. *Eur Heart J.* 2021;42(42):4333-5.
4. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(4):496-517.
5. Authors/Task Force M, Guidelines ESC/EF, Societies ESCNC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205.
6. Stone NJ, Lloyd-Jones D. Tracking Residual Risk: Time for a Change? *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1451-3.
7. Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, Park JG, Morrill V, Blazing MA, et al. Association of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins and Risk of Myocardial Infarction in Individuals With and Without Atherosclerosis: Distinguishing Between Particle Concentration, Type, and Content. *JAMA Cardiol.* 2022;7(3):250-6.
8. Hermans MP, Sacks FM, Ahn SA, Rousseau MF. Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B100 measurement in diabetes: Discriminant Ratio and unbiased equivalence. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:20.
9. Welsh P, Sattar N. To ApoB or Not to ApoB: New Arguments, but Basis for Widespread Implementation Remains Elusive. *Clin Chem.* 2023;69(1):3-5.
10. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2313-30.
11. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1439-50.
12. Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):134.
13. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.
14. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarencu P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:26.
15. Vikrama R, Aguiar C, Alsayed N, Chibber Y, ElBadawi H, Ezhov M, et al. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. *Atherosclerosis* 2023;383:117312.
16. Sone H, Nakagami T, Nishimura R, Tajima N, Group MS. Comparison of lipid parameters to predict cardiovascular events in Japanese mild-to-moderate hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes: Subanalysis of the MEGA study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;113:14-22.
17. Boden WE, Andersson C. Optimizing Dyslipidemic Cardiovascular Residual Risk Reduction With Icosapent Ethyl in Post-MI Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):1672-4.
18. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
19. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care.* 2009;32(3):493-8.
20. Grundy SM, Vega GL, Tomassini JE, Tereshakovec AM. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B during simvastatin + fenofibrate therapy in patients with combined hyperlipidemia [a subanalysis of the SAFARI trial]. *Am J Cardiol.* 2009;104(4):548-53.
21. Collaboration NCDRF. Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature.* 2020;582(7810):73-7.
22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(11):111-88.