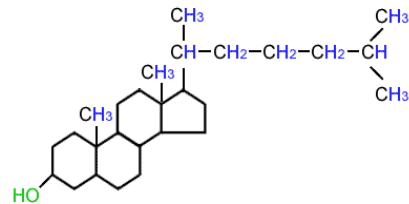


# Hypercholesterolaemie, het biochemisch defect en reden voor behandeling

Frits Wijburg, kinderarts metabole ziekten

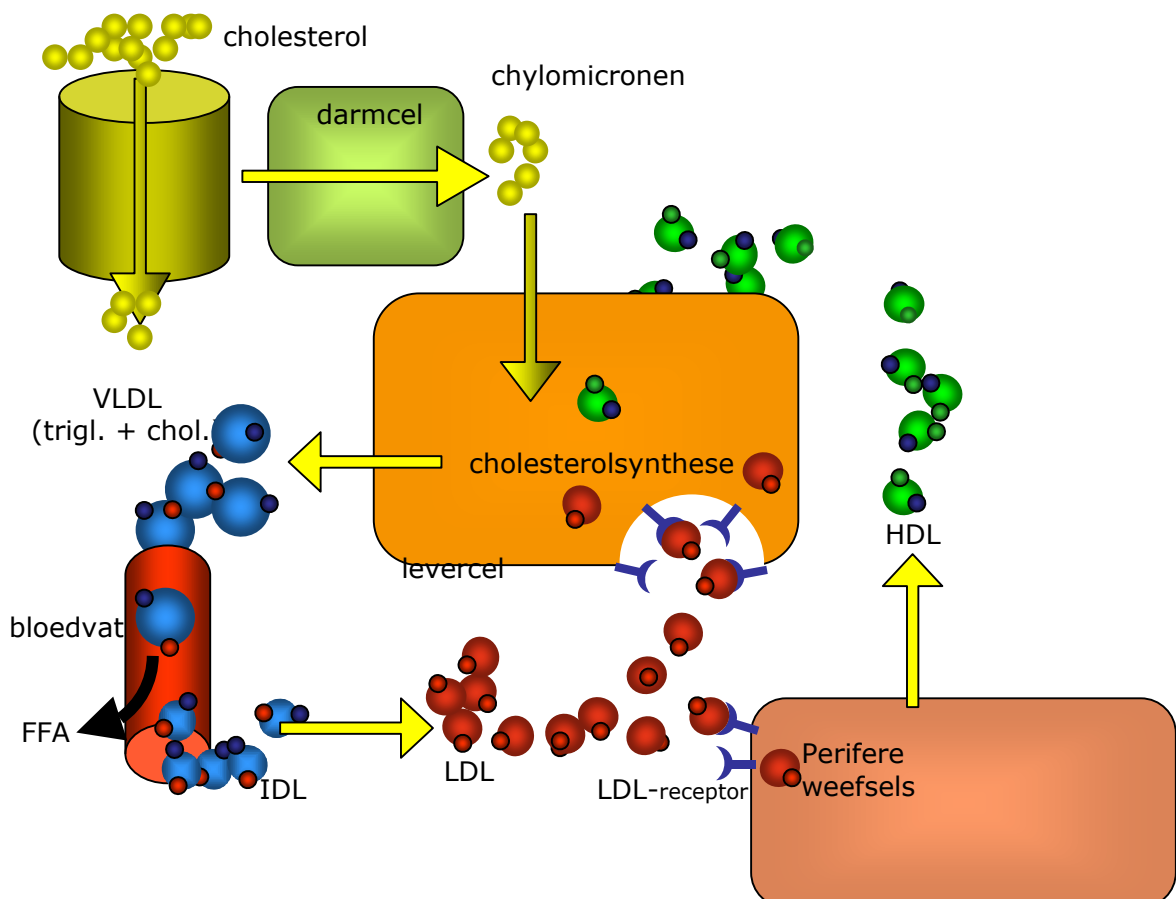
## Cholesterol

Cholesterol is een vet dat een essentiële bouwsteen is voor het lichaam. Ongeveer 80% van het cholesterol in het lichaam is afkomstig van endogene productie (o.a. door de lever, de bijnieren, de spieren en de hersenen) en slechts 20% van het totale lichaamscholesterol is afkomstig uit de voeding. In Nederland wordt dagelijks ongeveer 200 – 500 mg cholesterol per dag ingenomen. Cholesterol wordt gesynthetiseerd vanuit een eenvoudige bouwsteen (Acetyl-CoA) afkomstig van de verbranding van glucose, vet of eiwit. In een aantal stappen wordt hieruit cholesterol gesynthetiseerd. Tussenproducten van de cholesterol synthese zijn eveneens belangrijke moleculen voor de cellulaire stofwisseling. Het cholesterol (endogeen of exogeen geproduceerd) is van belang voor de synthese van steroid hormonen, Vitamine D en de galzuren. Daarnaast is cholesterol een zeer belangrijk bestanddeel van celmembranen.



## Cholesterolmetabolisme in het lichaam

Het metabolisme van cholesterol in het menselijk lichaam is een complexe aangelegenheid waarbij diverse transport en verpakkingsmechanismen een rol spelen. Het volgende schema geeft, vereenvoudigd, het metabolisme weer:



Exogeen cholesterol uit de voeding wordt in het proximale deel van de dunne darm opgenomen via actief transport in de darmcel alwaar verestering plaatsvindt met CoA door het enzym ACAT. Transport door het bloed naar de lever en perifere weefsels vindt in de vorm van chylomicronen plaats, samen met de opgenomen triglyceriden. Triglyceriden uit de chylomicronen worden door het enzym Lipoproteïne lipase (LPL), dat op het endotheel van de vaatwand tot expressie komt, gesplitst in vrije vetzuren (FFA) en glycerol. De chylomicron-remnants (dat wat overgebleven is van de chylomicronen) worden in de lever opgenomen dmv receptoren.

Het opgenomen cholesterol én het in de lever gesynthetiseerde cholesterol worden samen met triglyceriden door de lever naar de bloedbaan uitgescheiden in de vorm van VLDL (Very Low-Density Lipoprotein) partikels. Er zijn twee verpakkingseiwitten aan het VLDL partikel gebonden: Apolipoproteïne (Apo)-C en ApoE.

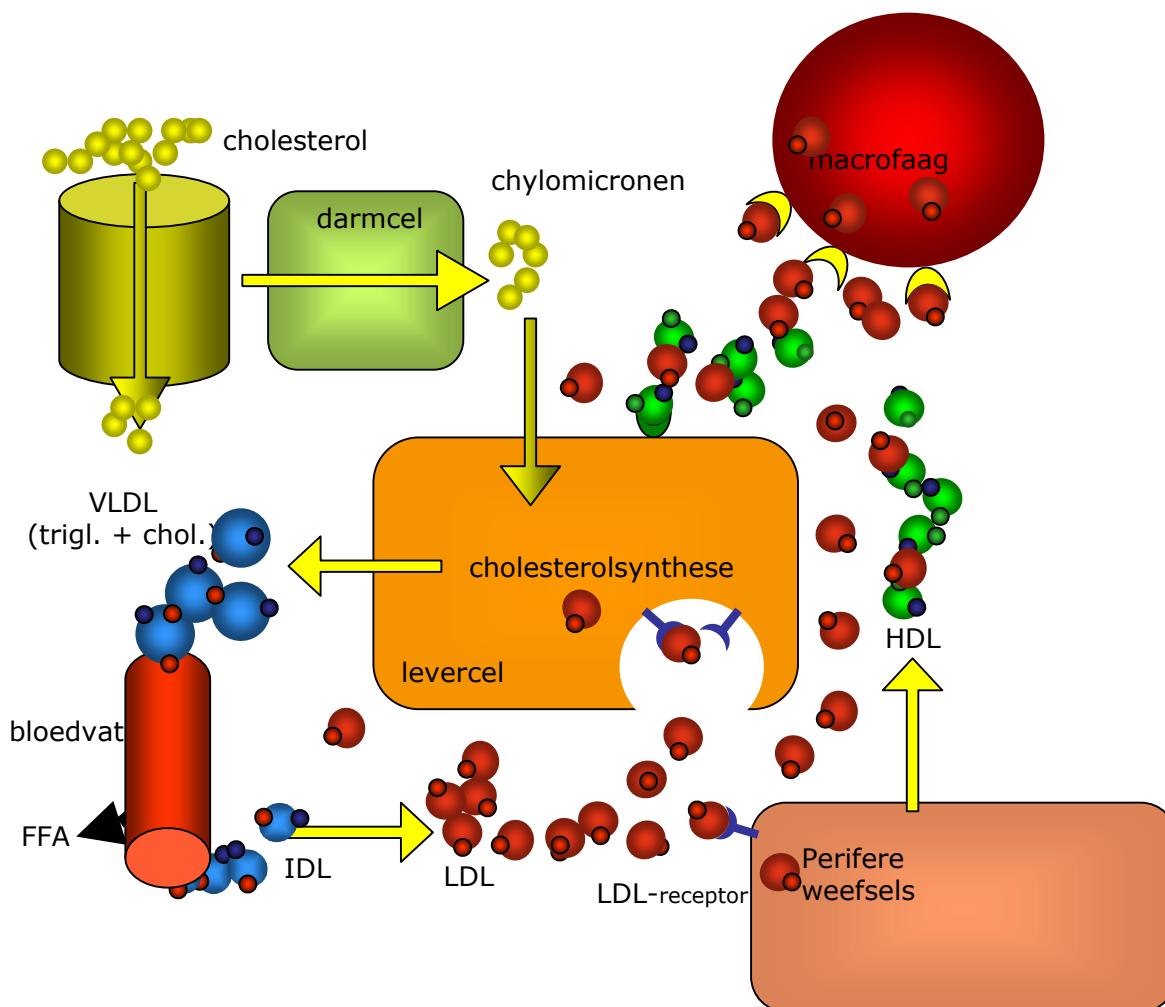
De triglyceriden in het VLDL worden door het LPL aan het endotheel, gehydrolyseerd waarna het VLDL deeltje wordt omgezet in een IDL partikel (Intermediate Density Lipoprotein). Het IDL wordt daarna omgezet in LDL. Het LDL (Low-Density Lipoprotein of LDL-C(cholesterol)), het zogenaamde *slechte* cholesterol, is de belangrijkste transportvorm van cholesterol in het lichaam. Aan het LDL-C partikel is het verpakkingseiwit Apo-B(100) verbonden. 70% van het LDL-C wordt snel uit de bloedbaan verwijderd door de LDL-receptoren in de lever, waarbij het cholesterol opnieuw in de lever ter beschikking komt. Ook de perifere weefsels brengen LDL-receptoren tot expressie voor opname van cholesterol.

Het HDL (high-density lipoprotein), het zogenaamde *goede* cholesterol, is de transportvorm waarmee het teveel aan cholesterol vanuit perifere weefsels kan worden opgenomen om naar de lever getransporteerd te worden. Opname in de lever van HDL-C vindt plaats via een HDL receptor. De verpakkingseiwitten van het HDL-C partikel zijn ApoA1 en ApoE.

### **Familiaire Hypercholesterolaemie (FH)**

FH is de meest voorkomende autosomaal dominante stofwisselingsziekte. 1 : 400 Nederlanders draagt een gemuteerd allel en heeft FH. Er zijn dus ongeveer 40.000 mensen met FH in Nederland en zo'n 10.000 van hen zijn jonger dan 18 jaar.

FH wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen dat codeert voor de LDL-receptor. Als gevolg hiervan kan de cel, en dan vooral de levercel die verantwoordelijk is voor 70% van de klaring van LDL-C in het lichaam, onvoldoende LDL-receptoren tot expressie brengen op de celmembraan.



Hierdoor zal de concentratie aan LDL-C (het *slechte* cholesterol) in het bloed stijgen. LDL-C kan dan worden gemodificeerd (o.a. oxidatie) waarna het gemodificeerde LDL-C via de Scavenging Receptoren op de macrofagen onder het endotheel van de vaatwand kan worden opgenomen. De macrofagen kunnen dan tot schuimcellen transformeren: het begin van de vorming van atherosclerose. Voortschrijdende atherosclerose leidt tot verdikking van de vaatwand en uiteindelijk tot hart- en vaatziekten.

### **De lipiden-polikliniek kinderen van het Emma Kinderziekenhuis AMC**

Op initiatief van Dr Henk Bakker, kinderarts metabole ziekten in het EKZ/AMC, is in 1989 een speciale lipiden poli voor kinderen gestart. Naar deze polikliniek kunnen kinderen verwezen worden door kinderartsen, huisartsen, en kinderen die via screening (StOEH) zijn opgespoord, met verdenking lipiden-stofwisselingsziekten, in het bijzonder FH. In de periode december 1989 tot maart 2004 zijn 1451 kinderen met mogelijk FH naar deze polikliniek verwezen. Van deze 1451 kinderen bleken er 1093 FH (of zéér waarschijnlijk FH) te hebben.

### Anamnese

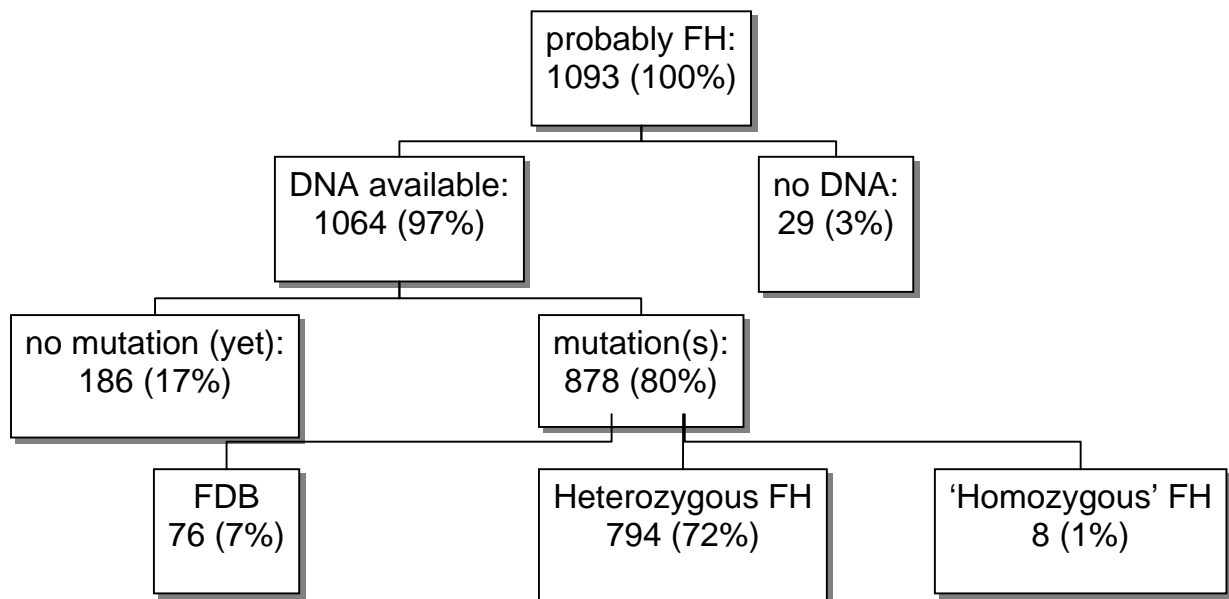
De familie anamnese bij deze kinderen laat zien hoe indrukwekkend het voorkomen van premature hart- en vaatziekten (myocard infarct, bypass operatie, dotter procedure, beroerte, perifeer vaatlijden) bij de ouders van deze kinderen is: 32% van de ouders had een premature hart- en vaatziekte. De gemiddelde leeftijd van een eerste incident bij deze ouders (297 / 913 ouderparen) bedroeg 37.5 jaar. De ouders die reeds overleden waren aan een hart- of vaatziekte, overleden gemiddeld op de leeftijd van 39.7 jaar (90 / 297 ouders). Een positieve familieanamnese voor premature hart- en vaatziekten (mannen < 55 jaar, vrouwen < 65 jaar) maakt de kans op FH in de familie zeer groot!

### Lichamelijk onderzoek

De typische afwijkingen bij FH, waarvan bekend is dat zij in frequentie toenemen met de leeftijd, werden bij 51 van 1093 kinderen waargenomen. 11 Kinderen hadden xanthalasmata, 5 een arcus cornealis en 43 hadden pees-xanthomen (m.n. van de achillespees). Een normaal lichamelijk onderzoek sluit FH dus niet uit!

### Moleculair Genetisch onderzoek

Meer dan 100 mutaties in het LDL-receptor gen ("FH gen") zijn gevonden bij patiënten met FH. Een aantal mutaties komt in veel hogere frequentie voor, en zijn vaak streekspecifiek (bijv. de W23X mutatie in Groningen en de V408M mutatie in de kop van Noord Holland). Bij 794 van de 1093 kinderen kon een mutatie in het FH gen worden vastgesteld. Acht patiënten bleken homozygoot aangedaan, leidend tot extreem hoge cholesterolwaarden. Bij 76 patiënten bleek er sprake van een FDB (Familiaire Defectieve Bèta-lipoproteinemie), een aandoening die verder klinisch en biochemisch gelijk is aan FH. Mutatie onderzoek is de gouden standaard bij de diagnostiek van FH.



### Laboratorium onderzoek

Eerste laboratorium onderzoek bij FH moet bestaan uit:

- Totaal Cholesterol (TC)
- LDL-C(holesterol)
- HDL-C(holesterol)
- TG (triglyceriden)

Bloed moet worden afgenomen na een gewone nacht vasten. Een kopje thee of water 's ochtends mag. De volgende 95% percentiel waarden gelden als bovengrens voor verschillende leeftijdsgroepen:

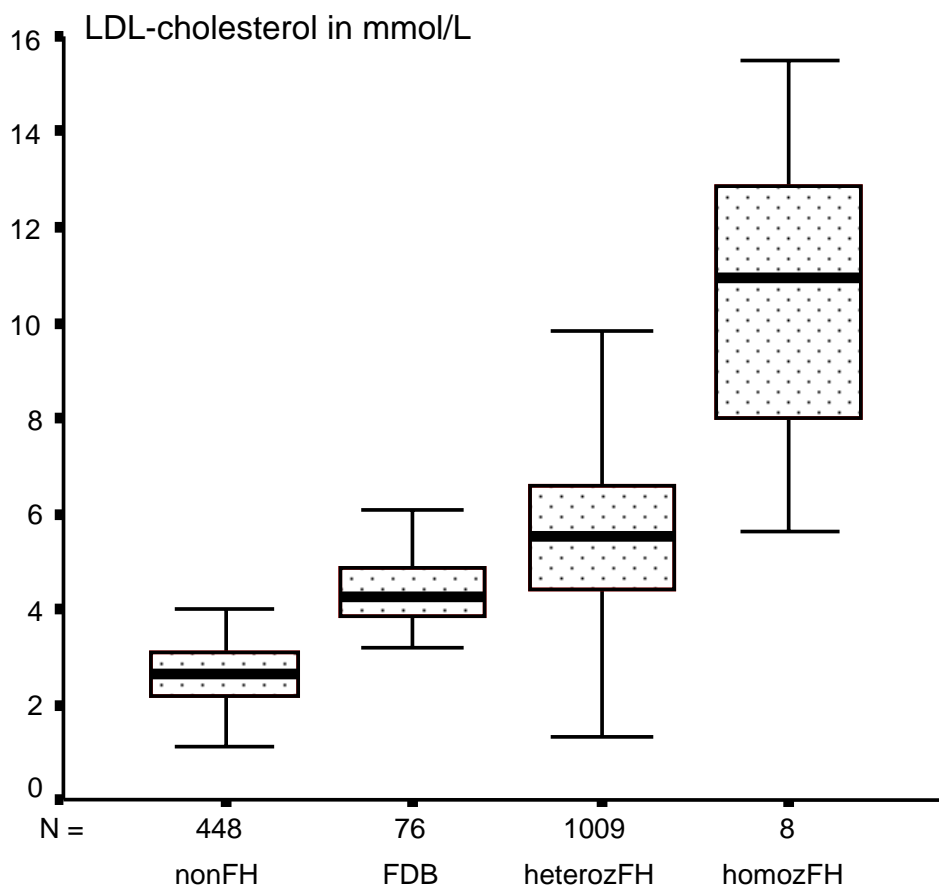
Leeftijd/geslacht	TC (mmol/l)	LDL-C (mmol/l)	TG (mmol/l)
5 – 9 jaar			
M	4.91	3.26	1.14
V	5.12	3.45	1.19
10 – 14 jaar			
M	5.25	3.37	1.41
V	5.33	3.47	1.48
15 – 19 jaar			
M	5.10	3.86	1.67
V	5.38	3.78	1.40

Een LDL-C > 95<sup>e</sup> percentiel voor de leeftijd en geslacht of de combinatie van een LDL-C > 3.5 mmol/l plus een van de ouders met FH, maakt de diagnose FH bij het kind zéér waarschijnlijk.

Secundaire oorzaken van dyslipidemie moeten altijd worden uitgesloten (o.a. hypothyreoidie, diabetes mellitus, nefrotisch syndroom, cholestase).

Het HDL-C is meestal geheel normaal bij FH.

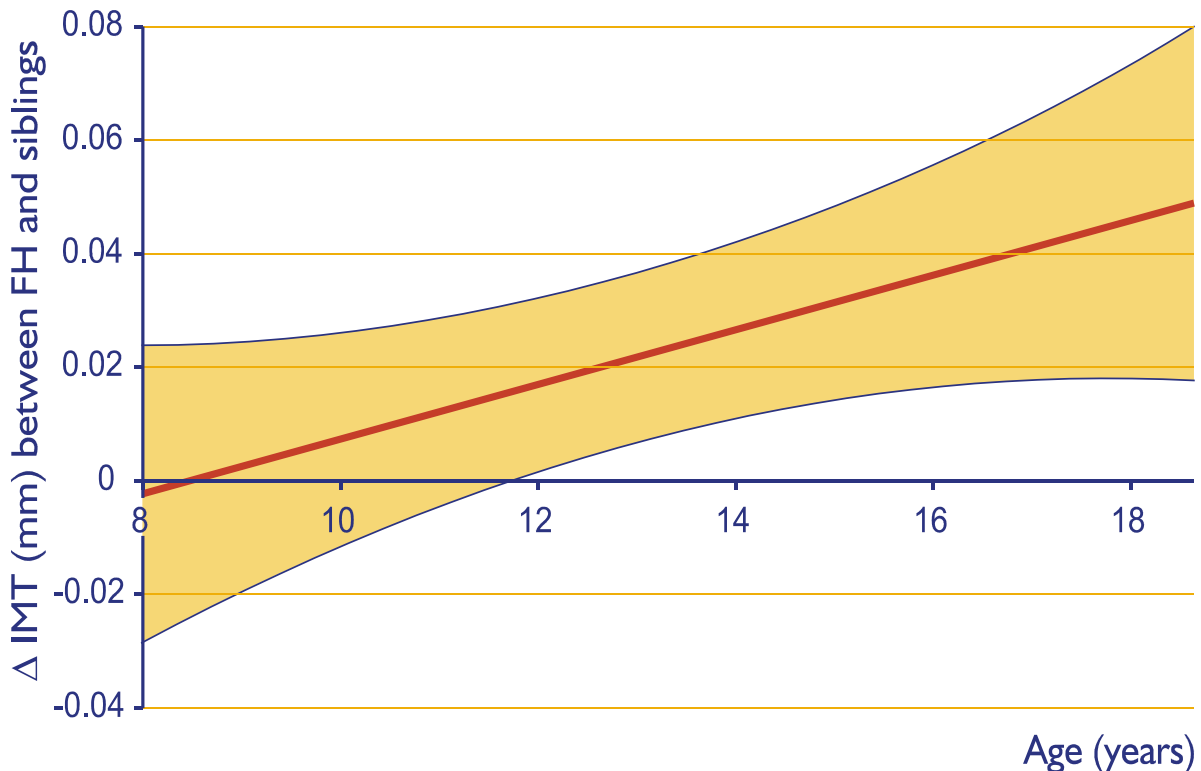
De volgende waarden met spreiding (2 SD) werd bij de verschillende groepen gevonden:



**LET OP: een normale LDL-C hoeft FH (heterozygoot, 1009 patienten) dus niet uit te sluiten! Daarom is moleculair genetisch onderzoek de gouden standaard.**

### **Behandeling van kinderen met FH**

De belangrijkste eerste vraag is uiteraard of kinderen met FH wel behandeld moeten worden. Zou behandeling niet beter uitgesteld kunnen worden tot de volwassen leeftijd? Recent onderzoek (Wiegman, Lancet 2004; 363-70), waarbij de intima-media dikte van de arteria carotis d.m.v. B-mode echo-onderzoek werd gemeten bij 101 kinderen met FH en bij 80 niet aangedane broertjes of zusjes, toonde echter aan dat al vanaf de leeftijd van 12 jaar er een significant verschil tussen kinderen met en kinderen zonder FH kon worden gevonden. Dit wijst er onomstotelijk op dat het proces van atherosose dus al op de jonge kinderleeftijd (< 12 jaar!) begint.



Difference in mean carotid IMT and 95% confidence interval between FH children and unaffected siblings plotted versus age, adjusted for family relations

De eerste stap in de behandeling is een dieet. Dit moet zeker niet als een streng dieet worden beschouwd of gebracht. Het betreft immers de aanbeveling voor gezonde voeding van o.a. de WHO. De voeding moet gevarieerd zijn, 30 – 34 energieprocenten vet bevatten en rijk zijn aan meervoudig onverzadigde vetzuren. Met een dergelijk dieet bleek het mogelijk in onze onderzoeksgroep een LDL-C-reductie van 5.5% te bereiken!

Daarnaast zijn adviezen mbt “life-style”, m.n. sport en niet-roken, van groot belang. Dit zijn twee onafhankelijke belangrijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten.

Met name in die gezinnen waar een van de ouders al op jonge leeftijd een hart- of vaatziekte heeft gekregen a.g.v. FH, of is overleden aan de gevolgen hiervan, blijkt het handhaven van dieet en het volgen van life-style adviezen uiteraard goed te doen.

Het gebruik van galzuur-bindende harsen (o.a. Questran) is toegelaten voor kinderen, en zal zeker leiden tot een significante daling van het LDL-C (ongeveer 10%). Echter, inname van deze middelen is moeilijk (uitermate vies) wat de compliance sterk negatief zal beïnvloeden.

Recent is onderzoek gedaan naar het gebruik van plant-sterolen of plant-stanolen in voedingsmiddelen zoals margarine en yoghurt, om daarmee de LDL-C concentratie te beïnvloeden. Plant-sterolen en stanolen inhiberen de opname van cholesterol in de darm en leiden zo tot een verminderde LDL-C concentratie. Recent onderzoek in het EKZ/AMC liet een daling van 9% zien bij kinderen na 4 weken gebruik van een dergelijke yoghurt. Lange termijn effecten van deze middelen zijn echter nog niet voldoende onderzocht.

Bij volwassenen zijn Statines (HMG-CoA-reductase remmers) de behandeling van keuze bij patienten met FH. Statines zijn in Nederland echter nog niet goedgekeurd voor behandeling bij kinderen.

Statines remmen de endogene synthese van cholesterol. Hierdoor daalt in de lever de intracellulaire cholesterol concentratie, wat voor de cellen aanleiding is om meer LDL-C receptoren op de levercel-membraan tot expressie te brengen, wat leidt tot een toegenome opname en een daling van het plasma LDL-C gehalte. Recent onderzoek in het EKZ/AMC (Wiegman et al, JAMA) toonde de effectiviteit bij kinderen met FH na een behandeling van 2 jaar duidelijk aan. Het LDL-C gehalte daalde gemiddeld met maar liefst 25%! Het gebruikte middel (pravastatine) werd uitstekend getolereerd en bleek in deze studie veilig.

Twee jaar gebruik van statine in deze groep liet ook een significante daling zien van de intima-media dikte van de a. carotis, terwijl deze in de placebo groep verder toenam.

