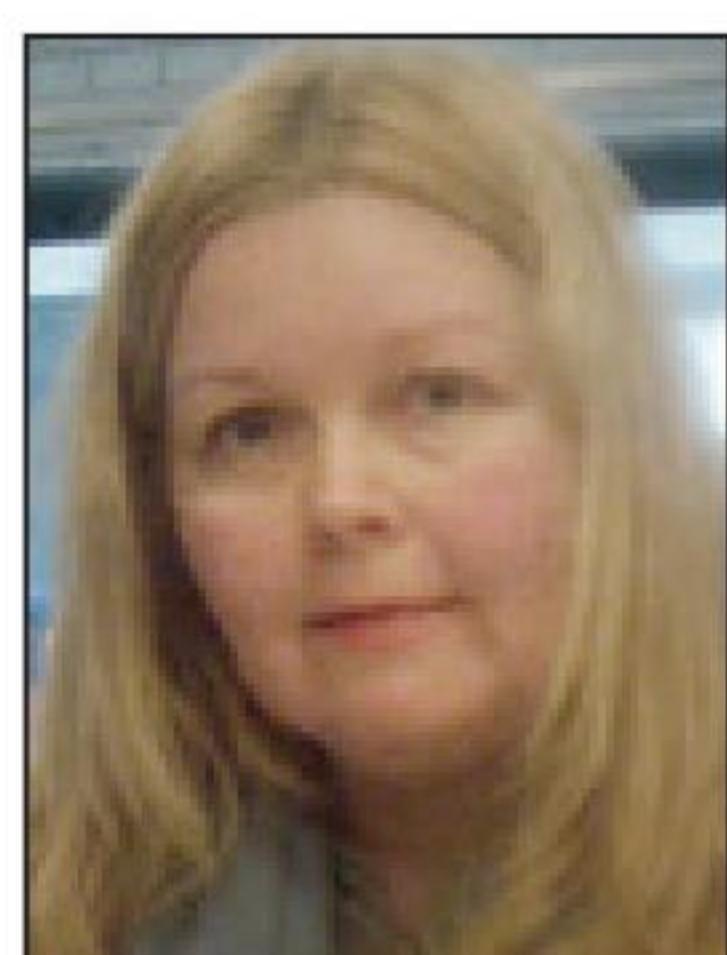


# Kan økt inflammasjon forklare resterende hjerterisiko etter kolesterolsenkende behandling hos pasienter med familiær hyperkolesterolemii?



**Av Kirsten B. Holven,**  
ph.d., seksjonsleder,  
Seksjon for klinisk ernæring,  
avdeling for ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo,  
forskningsansvarlig, Nasjonal kompetansjeneste  
for familiær hyperkolesterolemii, Oslo universitetssykehus



**Liv Mundal,**  
kardiolog, ph.d.-stipendiat,  
Lipidklinikken,  
Oslo universitetssykehus



**Martin Prøven Bogsrud,**  
lege, ph.d., seksjonsleder,  
Nasjonal kompetansjeneste  
for familiær hyperkolesterolemii,  
Oslo universitetssykehus

**Aterosklerotisk hjerte- og karsykdom** er den viktigste årsaken til død på verdensbasis. Aterosklerosen drives av et høyt kolesterol i tett sammespill med økt inflammasjon. Det er mange faktorer som deltar i denne komplekse inflammatoriske prosessen, deriblant cytokinreseptorer fra tumornekrosefaktorfamilien (TNF), som vi også kjenner fra autoimmune- og revmatiske sykdommer.

Hos noen pasienter vedvarer inflammasjonen selv etter at kolesterollet er senket. Selv om statiner har veldig dokumenterte antiinflammatoriske effekter, er det ikke kjent om de kan reversere de ugunstige effektene av kolesterolksponeringen på immunceller fullstendig.

## Familiær hyperkolesterolemii (FH)

Familiær hyperkolesterolemii (FH) brukes ofte som en modellsykdom for å forstå aterosklerose. FH er an-

autosomal dominant arvelig tilstand, der en klart definert genfeil fører til en defekt opptaksmekanisme for LDL-kolesterol i leveren. Dette fører til et livslangt forhøyet kolesterolnivå og en sterkt økt risiko for prematur hjerte- og karsykdom. Til tross for at alle FH-pasienter har forhøyet kolesterol er det en betydelig variasjon i tidspunktet for klinisk manifestasjon av hjerte- og karsykdom (fenotype).<sup>1</sup>

Noe av forklaringen ligger i kolesterolnivået. Det er kjent at FH-pasienter med helt ødelagte (ikke-funksjonelle) LDL-reseptorer har høyere kolesterolnivåer enn pasienter med delvis funksjonelle reseptorer. De har også en alvorligere fenotype.<sup>2</sup> Selv hos pasienter med samme LDL-receptordefekt (genotypen) varierer den kliniske manifestasjonen (fenotypen). Det faktum at ikke fenotypen utelukkende kan forklares utfra genotypen tyder på at andre faktorer påvirker både utviklingen og progresjonen av aterosklerose. →

## Familiær hyperkolesterolemí

- Ved familiær hyperkolesterolemí (FH) fører en klart definert arvelig genfeil til et forhøyet total- og LDL-kolesterolnivå fra de første leveårene.
- Hos voksne med FH kan kolesterolverdiene være bare moderat forhøyet.
- Det er den store totale kolesterolbelastningen allerede fra tidlig i livet som ligger til grunn for den forhøyede risikoen for hjerte- og karsykdom.
- En gentest for FH er en enkel og sikker måte å stadsfeste denne individuelle risikofaktoren på.

### Gentest bør vurderes ved ubehandlet totalkolesterol

- Over 6 mmol/L hos personer under 20 år
- Over 7 mmol/L hos personer mellom 20-40 år

- Over 8 mmol/L hos personer over 40 år
- Ved høyt kolesterol og/eller tidlig hjertesykdom i familien bør gentest også vurderes ved lavere verdier.

### Behandlingsmål

Kolesterol må senkes til lavere enn «normalt», på grunn av den store kolesterolbelastningen fra fødselen. Behandlingsmål angis i LDL-kolesterolnivå.

- FH uten øvrig risiko\*: LDL under 2,5 mmol/L
- FH med øvrig risiko\*: LDL under 1,8 mmol/L

\*Diabetes (type I/II), påvist hjerte- eller karsykdom eller sen behandlingsoppstart (fra 40 år)

En stor studie fra Nederland viste at mindre enn 20 prosent av variasjonen i forekomsten av hjerte- og karsykdom hos FH-pasienter kunne forklares av de klassiske risikofaktorene røyking, hypertensjon og Lp(a).<sup>3</sup> Inflamasjon kan være en viktig faktor som kan påvirke risikoen og forklare resterende variasjon.

### Inflamasjon som risikofaktor

Kolesterolenkende behandling med statiner er vel-dokumentert med effekt på morbiditet og mortalitet både hos FH-pasienter og i normalbefolknigen.<sup>4</sup> Over 500.000 personer bruker statiner i Norge i dag. Det har vært hevdet at den positive effekten av statiner ikke bare skyldes kolesterolenkningen alene, men via andre, såkalt «pleiotrope» positive effekter, der inflamasjonsreduksjon er en hovedfaktor.

Akutt inflamasjonsreduksjon ved oppstarten av en statinbehandling er velkjent.<sup>5</sup> I hvilken grad statiner også kan reversere effekten av langtidsekspresjonen av høyt kolesterol på andre faktorer, som imunceller, er imidlertid mer usikkert. Tumornekrosefaktor (TNF) er det klassiske proinflammatoriske cytokinet som er vist å ha en viktig rolle i aterosklerose prosessen.<sup>6</sup>

Det er nylig vist økt uttrykk i perifere blodceller av flere gener som koder for cytokiner i TNF-familien hos barn og unge voksne med FH før en kolesterolenkende behandling var igangsatt.<sup>7</sup> Behandlingen med statiner kunne delvis modulere denne økningen i genekspresjonen.

I en studie nylig publisert i det anerkjente internasjonale tidsskriftet Atherosclerosis<sup>8</sup> ble inflamasjonsprofilen i perifere blodceller studert hos statinbehandlede FH-pasienter med spesiell fokus på cytokiner fra TNF-familien. TNF-nivåer har vært undersøkt i statinbehandlede FH-pasienter som hadde fått senket sitt LDL-kolesterolnivå.

### Inflammatorisk genuttrykk i perifere celler

Til tross for de normaliserte LDL-nivåene hadde FH-pasientene en forhøyet genekspresjon i perifere blodceller av flere av medlemmene i TNF-familien (CD137, LIGHT, HVEM, TNF-reseptor 1 og 2, TRAIL og CD 40). FH-pasientene hadde også økte nivåer av hemostasemarkogene fibrinogen og von Willebrand-faktor. Det tyder både på en inflammatorisk- og endotelaktivering hos disse pasientene, selv etter statinbehandling over lang tid. Dette kan tolkes slik at det er et inflammatorisk potensial både på cellulært og systemisk nivå, og at TNF-relaterte molekyler kan spille en rolle i aterogenesen hos FH-pasienter.

Mange av de genene som var forskjellig uttrykt mellom FH-pasienter og kontroller er sentrale i T-cellemediert immunaktivering (CD137, LIGHT/HVEM og CD40) og monocytt-/makrofagaktivitet (TNF-reseptor 1 og 2). I denne studien ble det ikke funnet økte nivåer av inflammatoriske mediatorer i sirkulasjon. Den antiinflammatoriske effekten av statiner er veletablert. Samtidig som statiner kan normalisere plasmakolesterolnivået, ser det ikke ut til at det inflammatoriske genuttrykket i perifere celler påvirkes på samme måte.

Det er mulig at målinger i plasma kun viser toppen av isfjellet, og at målingene av genekspresjon i perifere celler kan representer en mer nøyaktig og pålitelig markør for systemisk inflammasjon. Sirkulasjon representerer en «pool» av markører utskilt fra mange ulike celler og vev, inklusiv perifere celler, men også fettvev og vevsmakrofager. Nivåer av sirkulerende markører er ikke nødvendigvis korrelert til genuttrykket i perifere celler.

Det diskutes om den antiinflammatoriske effekten av statiner utelukkende er knyttet til reduksjonen av lipider. I den ovennevnte studien ble det funnet en økt genekspresjon av flere TNF-relaterte gener selv etter statinbehandling over lang tid. Det kan tyde på at den inflammatoriske siden av aterosklerose moduleres inadekvat av statiner hos disse pasientene.

### Betydelig kortere levetid

En kortere levetid kan komme av at mange FH-pasienter starter sent med behandlingen, og at den aterosklerose prosessen derfor allerede har kommet langt ved medikamentoppstart. Nylig viste Mundal og medarbeidere at FH-pasienter har i gjennomsnitt 15-20 år kortere levetid enn den generelle befolkningen, selv om de i gjennomsnitt hadde 8,5 års statinbehandling. Karakteristisk for disse pasienter var at de var diagnostisert sent (snitt 33,6 år), men alderen hos de som døde ved diagnose var 54,8 år.<sup>9</sup>

Dette tyder på at FH-pasienter har en betydelig restrisiko selv etter mange års statinbehandling. Selv etter statinbehandling over lang tid er flere gener, som koder for proteiner involvert i den inflammatoriske responsen, oppregulert. Det kan tyde på en viktig patologisk rolle for inflammasjon og TNF-relaterte molekyler i FH.

### KONKLUSJON

De ovennevnte studieresultatene indikerer at økt inflammasjon kan være en forklaring på resterende hjerterisiko etter kolesterolenkende behandling hos pasienter med familiær hypercholesterolemia. Det er viktig å sikre tidligst mulig diagnose og behandlingsoppstart med kolesterolenkende medikamenter, for å forebygge og modifisere de inflammatoriske effektene som langtidsekspreseringen av høye lipidnivåer fra fødselen fører til. Videre forskning på inflammatoriske effekter og mulig modifisering av disse vil være viktig i elimineringen av restrisiko, selv etter optimal kolesterolenkende behandling.

#### Referanser

1. Hobbs HH, Brown MS, Russell DW, Davignon J, Goldstein JL. Deletion in the gene for the low-density-lipoprotein receptor in a majority of French Canadians with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1987 Sep;17;317(12):734-737.
2. Ten Kate GJ, Neefjes LA, Dedic A, Nieman K, Langendonk JG, Galema-Boers AJ, Roeters van Lennep J, Moelker A, Krestin GP, Sijbrands EJ, de Feyter PJ. The effect of LDLR-negative genotype on CT coronary atherosclerosis in asymptomatic statin treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2013 Apr;227(2):334-341.
3. Jansen ACM, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, Roeters van Lennep HWO, Sijbrands EJG, Kastelein JJP. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: Data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004;256:482-490.
4. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: A long term cohort study. *BMJ* 2008 Nov 11;337:a2423.
5. Shehata M, Fayed G, Nassar A. Intensive Statin Therapy in NSTE-ACS Patients Undergoing PCI: Clinical and Biochemical Effects. *Tex Heart Inst J* 2015 Dec;1;42(6):528-536.
6. Aukrust P, Sandberg WJ, Otterdal K, Vinge LE, Gullestad L, Yndestad A, Halvorsen B, Ueland T. Tumor necrosis factor superfamily molecules in acute coronary syndromes. *Ann Med* 2011 Mar;43(2):90-103.
7. Narverud I, Halvorsen B, Nenseter MS, Retterstøl K, Yndestad A, Dahl TB, Ulven SM, Olstad OK, Ose L, Holven KB, Aukrust P. Oxidized LDL level is related to gene expression of tumour necrosis factor super family members in children and young adults with familial hypercholesterolemia. *J Intern Med* 2013 Jan;273(1):69-78.
8. Holven KB, Narverud I, Lindvig HW, Halvorsen B, Langslet G, Nenseter MS, Ulven SM, Ose L, Aukrust P, Retterstøl K. Subjects with familial hypercholesterolemia are characterized by an inflammatory phenotype despite long-term intensive cholesterol lowering treatment. *Atherosclerosis* 2014 Apr;233(2):561-567.
9. Mundal L, Sarancic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, Veierød MB, Leren TP, Retterstøl K. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: A registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc* 2014;3(6):e001236.