

Dysbetalipoproteinemi er oversett og farlig

DEBATT

ARNE ÅSBERG

E-post: arne.aasberg@stolav.no

Arne Åsberg er spesialist i medisinsk biokjemi og overlege ved Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs hospital.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LENA LØFBLAD

Lena Løfblad er spesialist i medisinsk biokjemi ved Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs hospital.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Tilstanden gir betydelig økt risiko for hjerte- og karsykdom. Den er lett å behandle, men det er få som leter etter den.

Dysbetalipoproteinemi, også kalt type III-hyperlipoproteinemi, er en tilstand med økt konsentrasjon av både kolesterol og triglyserider. Konsentrasjonen av LDL-kolesterol er ikke økt hos disse pasientene, og de fleste har normal konsentrasjon av apolipoprotein B (apoB), dvs. normal totalkonsentrasjon av aterogene partikler. Utfordringen for disse pasientene er at en økt andel av de aterogene partiklene består av unormale, kolesterolrike restpartikler som er langt mer aterogene enn LDL og VLDL (very low density lipoprotein) (1). Slike pasienter har derfor stor risiko for å utvikle hjerte- og karsykdom. Tilstanden er lett å behandle og derfor viktig å diagnostisere (2, 3).

Dysbetalipoproteinemi oppfattes vanligvis som arvelig og blir derfor også kalt familiær dysbetalipoproteinemi. Tradisjonell forståelse har vært at nesten alle med tilstanden er homozygote for apolipoprotein E2 (apoE2) og at penetransen er lav, slik at bare noen få prosent av de homozygote utvikler fenotypen. Diabetes, metabolsk syndrom, hypotyreose og for høyt alkoholkonsum kan medvirke til sykdomsutvikling. Ifølge *Nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi* er 1 % av befolkningen i Norge homozygote for apoE2, mens prevalensen av dysbetalipoproteinemi antas å være 0,02–0,14 % (4). Om diagnostikk av tilstanden skriver Helsedirektoratet: «Type III hyperlipidemi: Ved kolesterolverdier > 8–10 mmol/l samt triglyserider > 8–10 mmol/l, må man mistenke den sjeldne type III hyperlipidemien. Tilstanden skyldes oftest en isoform av apoE (E-2) i begge alleler og er forbundet med betydelig økt risiko for prematur aterosklerotisk sykdom» (5).

Vi tror at Helsedirektoratets kriterier er for snevre. Hos 49 kanadiske pasienter med dysbetalipoproteinemi som ikke brukte lipidsenkende medikamenter, var median s-kolesterol 6,9 mmol/l og median s-triglyseridnivå 4,2 mmol/l i prøver tatt fastende (6). I en

tysk populasjon der fenotypisk dysbetalipoproteinemi ble påvist hos 350 (10,7 %) av 3 272 fortløpende undersøkte pasienter i en lipidpoliklinikk, var det bare 55 (15,7 %) av de 350 som var homozygote for apoE2 (7). I en ny undersøkelse av store amerikanske populasjoner ble prevalensen estimert til 0,2–2,0 %, alt etter hvilke kriterier som ble brukt til å definere fenotypen (8).

Tilstanden er lett å behandle og derfor viktig å diagnostisere

Fenotypisk dysbetalipoproteinemi er således ikke spesielt sjelden og ikke begrenset til kun dem som er homozygote for apoE2 (7, 8). Ei heller har de fleste pasientene kolesterol- og triglyseridkonsentrasjon over 8–10 mmol/l (6).

Vi tror ikke det er hensiktsmessig å avgrense diagnosen til kun de pasientene som er homozygote for apoE2 og med kolesterol- og triglyseridkonsentrasjon over 8–10 mmol/l. Vi mener det er mer nyttig å gi de fleste pasienter med opphopning av meget aterogene, kolesterolrike restpartikler den diagnosen som best beskriver tilstanden de har, og gi behandling deretter. Dysbetalipoproteinemi bør mistenkes hos alle pasienter med kombinert hyperlipidemi, ikke bare de med kolesterol- og triglyseridkonsentrasjon over 8–10 mmol/l.

Opprinnelig ble fenotypisk dysbetalipoproteinemi påvist etter ultrasentrifugering og lipoproteinelektroforese av plasma (2). Disse teknikkene er ikke tilgjengelig for leger flest, knapt nok for leger i spesialklinikker, og vurdering av kun kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglyserider fører ikke fram til diagnosen (6). Imidlertid kan man ha nytte av å vurdere konsentrasjonen av apoB i forhold til kolesterolkonsentrasjonen. Alle aterogene partikler, også de unormale, kolesterolrike restpartiklene som hopper seg opp ved dysbetalipoproteinemi, inneholder ett apoB-molekyl per partikkel (1). Selv om konsentrasjonen av apoB som oftest er normal ved denne tilstanden, bidrar nettopp det til diagnostikken, fordi forholdstallet mellom kolesterol og apoB er relativt høyt hos disse pasientene (9). Forholdet mellom non-HDL-kolesterol (total-kolesterol minus HDL-kolesterol) og apoB, med beslutningsgrense på ca. 5 mmol/g, kan være enda litt bedre til å skille mellom dysbetalipoproteinemi og de andre tilstandene med økt kolesterol- og triglyseridkonsentrasjon (10). Flere norske medisinsk-biokjemiske laboratorier har apoB på analyserepertoaret, så fenotypisk dysbetalipoproteinemi behøver ikke å forbli en oversett tilstand. Både fastleger og sykehusleger bør vurdere denne diagnosen når de utreder en pasient med kombinert hyperlipidemi.

LITTERATUR:

1. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: A narrative review. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 1287–95. [PubMed][CrossRef]
2. Hopkins PN, Brinton EA, Nanjee MN. Hyperlipoproteinemia type 3: the forgotten phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 440. [PubMed][CrossRef]
3. Blum CB. Type III hyperlipoproteinemia: still worth considering? *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 59: 119–24. [PubMed][CrossRef]
4. Nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi. Apolipoprotein E genotyping, B. Oslo: Norsk forening for medisinsk biokjemi, 2016. <https://www.prosedyrer.no/index.php?action-showtopic&topic=2b22762792f9ae478e9e> Lest 28.11.2019.
5. Utredning av lipidverdiene ved primær- og sekundærforebygging av hjerte- og karsykdom. Sterk anbefaling. Oslo: Helsedirektoratet, 2018. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom/utredning-av-lipidverdiene-ved-primar-og-sekundaerforebygging-av-hjerte-og-karsykdom> Lest 14.11.2019.
6. Sniderman AD, de Graaf J, Thanassoulis G et al. The spectrum of type III hyperlipoproteinemia. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 1383–9. [PubMed][CrossRef]
7. Evans D, Beil FU, Aberle J. Resequencing the APOE gene reveals that rare mutations are not

- significant contributory factors in the development of type III hyperlipidemia. *J Clin Lipidol* 2013; 7: 671–4. [PubMed][CrossRef]
8. Pallazola V, Sathiyakumar V, Park J et al. Modern prevalence of dysbetalipoproteinemia (Fredrickson-Levy-Lees type iii hyperlipoproteinemia). *Arch Med Sci* 2019 doi: 10.5114/aoms.2019.86972. [CrossRef]
9. Sniderman A, Couture P, de Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 335–46. [PubMed][CrossRef]
10. Boot CS, Middling E, Allen J et al. Evaluation of the non-HDL cholesterol to apolipoprotein B ratio as a screening test for dysbetalipoproteinemia. *Clin Chem* 2019; 65: 313–20. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 25. februar 2020. Tidsskr Nor Lægeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0793

Mottatt 9.12.2019, første revisjon innsendt 7.1.2020, godkjent 5.2.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no