

# Hvor vanlig er familiær hyperkolesterolemi?

**På verdensbasis angis som regel en heterozygot prevalens av familiær hyperkolesterolemi på 1:500 og i Norge 1:313. Den norske prevalensangivelsen bygger på flere sviktende forutsetninger og ikke gir grunnlag for å tallfeste norsk prevalens.**

Familiær hyperkolesterolemi har tradisjonelt vært definert fenotypisk som en autosomalt dominant tilstand med en spesiell lipidprofil og økt risiko for hjerte- og karsykdom (1). Nå defineres imidlertid tilstanden genotypisk, som en tilstand med en spesiell lipidprofil på bakgrunn av en mutasjon i LDL-reseptorgenet (2). Populasjonene som fremkommer ved de to definisjonene overlapper hverandre dårlig. Norske prevalens tall bygges på en befolkningsundersøkelse med henblikk på fenotype, men de anvendes som gjeldende for den populasjonen som fremkommer ved genotypisk definisjon.

**Bakgrunnen for norske prevalens tall**  
Heiberg & Berg gjennomførte i slutten av 1960-årene en undersøkelse på xantomatose i Østfold (3). De fant 134 indeks personer og 123 førstegradsslektinger med xantomatose. 87 førstegradsslektinger i alderen 10–40 år ble ut fra lipidprofil antatt å ha meget høy xantomatosedisposisjon. Dette gir en minimumsprevalens for xantomatosedisposisjon på 1,9 : 1000. Ved å benytte en vanlig statistisk metode (ascertainment probability) fremkommer et maksimums estimat på 3,2 : 1000 (= 1 : 313), et tall som settes identisk med norsk prevalens av familiær hyperkolesterolemi.

## Problemer ved estimatet

Heiberg og medarbeideres undersøkelse var ingen screeningundersøkelse. Den bygges på gjennomgang av sykehusjournaler hos pasienter med xantomatose, hyperlipidemi eller tidlig hjertesykdom og på rapportering fra leger i Østfold (4). Den statistiske «ekstrapoleringen» til den generelle befolkning er usikker.

Prevalensen av xantomatose hos en populasjon med familiær hyperkolesterolemi er usikker. I mange arbeider har man søkt etter familiær hyperkolesterolemi ved å undersøke personer eller slekter med xantomatose. En slik fremgangsmåte vil overestimere prevalensen av xantomatose hos den samlede familiær hyperkolesterolemi-populasjonen.

I et italiensk arbeid om fenotypisk familiær hyperkolesterolemi, var xantomatoseprevalensen bare ca. 1,5 % (5).

Familiær hyperkolesterolemi kan være vanskelig avgrensbar overfor andre dyslipidemier, som familiær kombinert hyperlipidemi og polygen hyperkolesterolemi. Det foreligger ikke systematiske arbeider hvor man har tatt utgangspunkt i personer med xantomatose og deretter knyttet dem til de ulike dyslipidemier. Det foreligger etter flere rapporter om sene-xantomatose uten at det foreligger familiær hyperkolesterolemi (6). I Heiberg & Bergs referansearbeid hadde nesten 1/3 av personene med xantomatose «multipel type hyperlipoproteinemia», en betegnelse som har vært anvendt tilnærmet synonymt med familiær kombinert hyperlipidemi. På tross av dette antar man i prevalens tallene at alle personer med xantomatose har familiær hyperkolesterolemi.

Hvorvidt prevalensen i Østfold er generaliserbar til hele landet er usikkert. Genetiske studier finner høy prevalens av spesielle LDL-reseptormutasjoner på Østlandet (7). Fra 1970 til 2000 har det også skjedd en innvandring på over 700 000 og en utvandring på nesten 550 000 personer. Det er sannsynlig at dette vil påvirke norske prevalens tall.

## Avsluttende kommentar

Heiberg og Bergs arbeid fra 1970-årene er et altfor spinkelt grunnlag til å estimere prevalens tall for fenotypisk familiær hyperkolesterolemi. Meningsløst blir det når de samme tallene benyttes som genotypisk prevalens av familiær hyperkolesterolemi. Siden xantomatose er sjeldnere ved familiær hyperkolesterolemi enn tidligere antatt, er en rimelig antakelse at prevalensen er høyere enn 1 : 313.

På LDL-reseptorgenet er per i dag over 700 mutasjoner og polymorfismer påvist. Disse nedsetter LDL-reseptorfunksjonen i varierende grad, slik at nivået av total kolesterol hos de affiserte slekter varierer fra verdier langt nede i normalområdet til verdier på 12–15 mmol/l (8, 9). Det er sannsynliggjort i at de ulike mutasjonene representerer høyst ulik risiko for hjerte- og karsykdom (1). Det er også holdpunkter for at noen slekter med forhøyede kolesterolnivå har en relativt lav slik risiko (10). Defineres derfor familiær hyperkolesterolemi genotypisk, står man i fare for betydelig overbehandling.

Hos ca. 30 % av slektene med lipidmønstre og arvegang som klinisk arter seg som familiær hyperkolesterolemi, finner man ingen LDL-reseptorgenmutasjon (11). Vektlegges påvisning av mutasjoner for sterkt, risikerer man utilstrekkelig oppfølging og behandling av disse pasientene. I en tid med nyhetens entusiasme for gentesting, er det all grunn til nøkternhet å innse begrensningene knyttet til testingen.

Anders Svare  
Medisinsk avdeling  
St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim

## Litteratur

1. Vohl M-C, Gaudet D, Moorjani S, Tremblay G, Perron P, Gagné C et al. Comparison of the effect of two low-density lipoprotein receptor class mutations on coronary heart disease among French-Canadian patients heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 366–73.
2. Leren TP. Når er det indikasjon for gentesting for familiær hyperkolesterolemi? *Lipidforum* 2000; nr. 32: 5–9.
3. Heiberg A, Berg K. The inheritance of hyperlipoproteinemia with xantomatosis. *Clin Genet* 1976; 9: 203–33.
4. Heiberg A. The lipoprotein and lipid pattern in xanthomatosis. *Acta Med Scand* 1975; 198: 183–95.
5. Cicero AFG, Braiato A, D'Addato S, Sangiorgi Z, Gaddi A. A suggestion for familial hypercholesterolemia (FH) heterozygosity clinical diagnosis based on epidemiologic observations in a large Italian population. *Int J Cardiol* 2000; 74: 5–11.
6. Mancuso G, La Regina G, Bagnoli M, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Preda P et al. «Normolipidemic» tendinous and tuberous xanthomatosis. *Dermatology* 1996; 193: 27–32.
7. Leren TP, Tonstad S, Gundersen KE, Bakken KS, Rødningen OK, Sundvold H et al. Molecular genetics of familial hypercholesterolemia in Norway. *J Intern Med* 1997; 241: 185–94.
8. Vuorio AF, Turtola H, Kontula K. A novel point mutation (Pro84→Ser) of the low density lipoprotein receptor gene in a family with moderate hypercholesterolemia. *Clin Genet* 1997; 51: 191–5.
9. Vega GL, Hobbs HH, Grundy SM. Low density lipoprotein kinetics in a family having defect low density lipoprotein receptors in which hypercholesterolemia is suppressed. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 578–85.
10. Carlsen SM, Hetlevik I. Familiær hyperkolesterolemi – mindre farlig enn antatt? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1127–9.
11. Haddad L, Day INM, Hunt S, Williams RR, Humphries SE, Hopkins PN. Evidence for a third genetic locus causing familial hypercholesterolemia: a non-LDLR, non-APOB kindred. *J Lipid Res* 1990; 40: 1113–22.

○