

Lipiden: beter toegespitst op risicopatiënt om hem beter te kunnen behandelen

Dr. D.-J. Bouilliez

Het medisch weekblad, 13 januari 2000, nummer 103, pg. 14

De jaren 1900 hebben de bloei van de geneeskunde zoals wij die vandaag kennen mogelijk gemaakt. Alles wijst erop dat wij ons in het begin van een nieuw tijdperk bevinden, met onder meer de genterapie. Wat zal er in de komende tien of twintig jaar gebeuren? Wat mogen wij verwachten? Veeleer dan terug te blikken op een soms recent verleden, stellen wij het hele jaar de serie 'Horizon 3000' voor waarin wij dieper ingaan op sommige verwachtingen die wij in diverse gebieden koesteren. Eerste gesprekspartner Prof. Dr. Jean Ducobu, internist aan het CHU van Tivoli, vorige voorzitter van de Belgian Lipid Club.

Van de diagnosestelling tot de opsporing van de risicofactoren wijst alles erop dat hyperlipidemie een aandoening is die een individuele aanpak vereist, zowel op het vlak van de hygiëne- en dieetmaatregelen als van de medicamenteuze behandeling.

De eerste hoop op een individuele benadering berust op de opsporing door de vermoedelijke terbeschikkingstelling van veel fijnere middelen om de evolutie van hypercholesterolemiepatiënten te voorspellen. Deze middelen zullen het mogelijk maken zich beter toe te spitsen op de patiënten die in aanmerking komen voor de behandeling. "Men weet al dat er op elke statine een individuele respons bestaat", verklaart Prof. Dr. Jean Ducobu. "Dit betekent dat een patiënt die niet op een bepaalde statine reageert wel op een andere kan reageren. In experimentele modellen kon men reeds de goede van de slechte respondenten onderscheiden, of toch een vermoeden hierover hebben. De studie van bepaalde enzymen zoals lipoproteïne lipase, van varianten van lipoproteïne E, van cholesterol ester transfer protein (CETP), kan onder sommige voorwaarden aan het licht brengen of de patiënt beter op deze of gene statine zal reageren."

Beeldvorming en biologie

In de courante biologie zal het binnenkort mogelijk zijn de kleine en dichte LDL snel te beoordelen. Men vermoedt immers dat hun oxidatie aan de grondslag ligt van het atherosclerotische proces. Als men de verdeling van de LDL - en dus hun oxideerbaarheid - kent, zal men de risicopatiënten beter kunnen definiëren. In de beeldvorming daarentegen bestaan de mogelijkheden al. Zij hoeven slechts verspreid te worden. Zo kan men met de ultraphase scanner (electron beam scanner) coronariografieën uitvoeren zonder injectie met een verwervingstijd van enkele seconden. Zij geven een opmerkelijk driedimensionaal beeld van de verkalkte letsels en maken reconstructies mogelijk. Deze methode biedt het grote voordeel hoogwaardige primaire preventie mogelijk te maken door nog symptoomvrije patiënten op te sporen. De intravasculaire ultrasoon (VUS; intravascular ultrasound) met millimetersonden die in de kransslagader worden geïntroduceerd, levert veel informatie op over de functionele en structurele anatomie van de wand. Conventionele coronariografie blijft immers een tweedimensionaal omgekeerd beeld en kan niet alles weergeven. Een patiënt met een verdikte wand gevuld met collageen, zal lijden aan angina pectoris door verminderd debiet. Het letsel houdt echter vermoedelijk geen gevaar voor infarct in, ondanks de coronariografisch vastgestelde vernauwing. Kleine letsels die niet of nauwelijks zichtbaar zijn op de coronariografie maar wel sterk hypo-echogeen zijn en dus gevuld met vetten, zullen daarentegen sneller tot een infarct leiden.

Genterapie

Zodra men het genetische profiel heeft opgesteld, zal het ook kunnen bijdragen om risicopatiënten te definiëren. Het nut ervan is duidelijk, zowel voor de patiënten met borderline hypercholesterolemie als voor de patiënten bij wie een medicamenteuze behandeling eventueel niet verantwoord is. Studie van het risico-profiel zal leiden tot bijsturing van de behandeling, waarom niet via genterapie. Daarnaast zal ook het humaan genoom binnenkort ontrafeld zijn. Het concept is niet nieuw en wij passen het reeds in zekere zin toe. Met de statines bijvoorbeeld wordt het coenzym A reductase onderdrukt waardoor de intracellulaire cholesterol vermindert. De cel heeft echter cholesterol nodig en verhoogt de genetische expressie van de

LDL-receptoren. De statines versterken dus kunstmatig de respons van een cel die het mRNA van de LDL-receptor kan verhogen. Zij bootsen zo genterapie na. Dezelfde bedenking geldt voor de fibraten die inwerken op de PPAR, modulators van de kernexpressie. Deze substanties worden echter niet continu en definitief uitgedrukt. Met genterapie is het denkbaar dat een patiënt van wie de apoE een slechte isoform hebben, een gen krijgt dat de expressie van apoE met een betere isoform mogelijk maakt zodat de remnants van chylomicronen door de lever opgevangen worden. Bij de muis werd dit reeds verwezenlijkt. Bij knock-out-muizen zonder apoE-gen die het apoA-gen (constitutief van HDL) toegediend krijgen, zijn de letsels in enkele dagen tijd volledig verdwenen.

Meer nabije toekomst

Meer in het bereik voor dagelijkse toepassing is de correctie van intra-arteriële schade door lokale genterapie. De gladde spiercellen worden gemoduleerd met behulp van antisense-nucleotiden die men doorheen de dilatatieballon deponereert. Deze pseudo-oligonucleotiden voorkomen dat het letsel zich zou ontwikkelen en restenosering veroorzaakt. Op het laatste congres van de American Heart Association heeft een studie aangetoond dat de intramusculaire injectie van de vascular endothelial growth factor (VEGF bij patiënten met stenose van de arteria femoralis revascularisatie en hernieuwde doorbloeding van het been induceert. Deze benadering is ook voor het hart denkbaar. Het onderzoek gaat echter verder. De andere stappen van de lipidenbiochemie werden eveneens onderzocht. Men kan onder meer MTP (microsomal transfer protein), een transporteiwit, blokkeren en zo de omzetting van de VLDL in de lever voorkomen. Dit is interessant aangezien de VLDL aan de basis liggen van het cholesterol- en triglyceridentransport. Deze producten hebben met succes fase I en II doorlopen.

Vooruitgang in de voeding

Ook in de voeding gaat het onderzoek met rasse schreden vooruit. Met de alicamenten, de stanolen bijvoorbeeld, die de gastro-intestinale opname door competitie met de micellen verminderen, betreedt men een ander luik van de behandeling. Het gaat niettemin slechts om een bijkomend effect, net als bij de vitaminen en de polyfenolen. Op het vlak van het dieet weet men ook dat sommige personen reageren en anderen niet. Door ze beter te kennen, zal men met meer precisie het percentage verzadigde vetten kunnen bepalen dat elk individu zonder aanzienlijk gevaar mag innemen.

Hoe consulteren in 2010?

“Ik denk dat de standaardpatiënt van de lipidoloog een patiënt in de primaire preventie zal zijn”, aldus Prof. Dr. Jean Ducobu (Hôpital du Tivoli). In de secundaire preventie zijn er immers reeds duidelijk tekens. Hij komt op het consult met een zeer precies lipidenprofiel, zowel qua dichtheid als oxidatie van de lipiden in het bloed. Ik zou ook willen dat hij de resultaten van carotis-echografie en een beeldopname van de coronaire afzetting op het consult meebrengt. Dankzij al deze gegevens kan men zich beter op de patiënt toespitsen. Over de genetische kaart beschikken is wishful thinking, maar zeker niet voor morgen. Met de meer diepgaande kennis die men zo van de patiënt krijgt, zal men de behandeling beter kunnen richten in het gamma moleculen waarover wij beschikken.”