Anders Bröijersén, med dr, leg läkare, centrum för metabolism och endokrinologi *(anders.broijersen@cme.hs.sll.se)*
Björn Wiklund, docent, klinikchef, kärlkirurgiska kliniken
Bo Angelin, professor, klinikchef, centrum för metabolism och endokrinologi; samtliga vid Huddinge Universitetssjukhus

Vanligt med blodlipidrubbning vid benartärsjukdom

Lipidsänkare kan lindra symtom och ge långsammare aterosklerosutveckling

SAMMANFATTAT

Läkemedelsverket rekommenderar i sina nya riktlinjer för blodlipidsänkande behandling att alla patienter med hyperlipidemi och manifest aterosklerossjukdom ska behandlas likartat, oavsett huvudlokalisation.

I denna översikt ges en systematisk bild av blodlipider som riskfaktor vid benartärsjukdomar. Dessutom diskuteras effekten av lipidsänkande behandling till patienter med dessa sjukdomar.

Resultat visar att blodlipidrubbningar förekommer i stor utsträckning hos patienter med benartärsjukdomar. De vanligaste blodlipidrubbningarna är låga HDL-kolesterolnivåer och hypertriglyceridemi.

Dokumentation avseende effekter på morbiditet och mortalitet vid blodlipidsänkande behandling saknas väsentligen för patienter som primärt lider av benartärsjukdomar. Tillgängliga studier antyder dock att lipidsänkande behandling förlångsammar aterosklerosprocessen och ger subjektiv symtomlindring i de nedre extremiteterna.

Sjukdomar som drabbar hjärt–kärlsystemet är förenade med betydande överdödlighet och ofta med invalidiserande symtom. Genesen till de kardiovaskulära sjukdomarna är aterosklerosutveckling där riskfaktorer som hyperlipidemi, rökning, hypertoni och diabetes är av stor etiologisk betydelse.

Riskfaktorprofilen vid utveckling av benartärsjukdomar (BAS) liknar den vid ischemisk kranskärlssjukdom, men medan hyperlipidemi är vanligare vid kranskärlssjukdom [1, 2] är rökning mer framträdande vid BAS [2-4]. Historiskt sett har därför preventiva åtgärder i den sistnämnda patientgruppen, som främst består av patienter med claudicatio intermittens, framför allt varit inriktade på rökstopp, och behandling och uppföljning av hyperlipidemi har haft låg prioritet. Detta synsätt frångås nu alltmer, och Läkemedelsverket förespråkar i sina nya rekommendationer för lipidsänkande behandling likvärdig bedömning av hyperlipidemi vid aterosklerossjukdom, oberoende av dess huvudlokalisation [5]. I praktiken medför detta att patienter med BAS och de med ischemisk kranskärlssjukdom eller ischemisk stroke bör ges preventiv behandling på samma indikationer och med samma intensitet. Bakgrunden till denna omvärdering är vår ökade kunskap om den betydande komorbiditet som föreligger mellan olika aterosklerotiska sjukdomsmanifestationer [3, 6-11], vilken leder till att patienter med BAS löper en 2–15 gånger förhöjd risk att drabbas av hjärt–kärldöd [12-14] och därför har en två- till trefaldigt ökad total mortalitetsrisk [3, 10, 13, 15-17].

I denna systematiska litteraturöversikt ges en bakgrund till blodlipider som riskfaktor vid BAS, och tillgängliga resultat om effekter av lipidsänkande behandling på perifer aterosklerosutbredning och kardiovaskulär morbiditet diskuteras.

Metodik

Bakgrundsdokumentation har inhämtats efter systematiska sökningar i Medline och Cochrane peripheral vascular diseases group trial's register samt via manuell genomgång av referenslistor från relevanta artiklar. Sambandet mellan blodlipider och BAS har primärt bedömts med utgångspunkt i prospektiva kohortstudier, tillgängliga multivariatanalyser samt från fall–kontrollstudier i vilka fler än 50 patienter inkluderats. I stycket om effekter av blodlipidsänkande behandling redovisas alla återfunna studier, men endast de kontrollerade prövningarna har tagits i beaktande för slutsatserna i översikten. I Tabell I redovisas de kontrollerade studierna, i fallande ordning efter metodologisk och klinisk relevans. Vid rangordningen har hänsyn tagits till faktorer som placebokontroll, randomisering, blindning, studieduration, patientantal, patientålder samt grad av blodlipidreduktion och relevans av effektmått. Kliniska prövningar med enbart dietär behandling eller där annan icke specifikt lipidsänkande terapi studerats har exkluderats.

Perifer ateroskleros vid primär hyperlipidemi

Femoralisateroskleros och symtomgivande BAS antas vara tämligen vanligt vid primär hyperlipidemi, men endast ett få-

Tabell I. Effekten av blodlipidreduktion på perifer ateroskleros och ischemi. (CABG=coronary artery bypass graft, HLP=hyperlipidemi, Tk=totalkolesterol, Tg=triglycerider, LDLk=LDL-kolesterol, HDLk=HDL-kolesterol, VLDLk=VLDL-kolesterol, IMT=intima–mediatjocklek, ABI=ankel–brakialindex, DM=diabetes mellitus.)

Författare	Patienturval	Kön, ålder	Studiedesign/Behandling	Lipidresultat	Kärlresultat
Blankenhorn et al [69]	162 post CABG-op HLP-pat. Tk 4,8–8,7 mmol/l. Icke rökare.	män, 40–59 år ($\bar{x}$ =54 år)	Dubbelblind, randomiserad, parallell. Kolestipol+niacin+ diet vs placebo+diet under 2 år.	Tk –26%, LDLk –43%, HDLk +38%, Tg –22%	Ingen skillnad i angiografisk aterosklerosutbredning i femoralis i hela gruppen. Dock signifikant mer regression i subgruppen med moderat ateroskleros.
de Groot et al [70]	255 pat med angiografiskt verifierad koronarsjd. Tk 4–8 mmol/l och Tg <4 mmol/l.	män, <70 år ($\bar{x}$ =56 år)	Dubbelblind, randomiserad, parallell. Pravastatin 40 mg vs placebo under 2 år.	Tk –10%, LDLk –29%, HDLk +6%, Tg –10%	Aktiv behandling minskade IMT-progressen i femoralis, mätt med ultraljud.
Salonen et al [71]	447 HLP-pat utan kardiovaskulär sjd. Tk<7,5 mmol/l, LDL >4,0 mmol/l.	män, 44–65 år ($\bar{x}$ =57 år)	Dubbelblind, randomiserad, parallell. Pravachol 40 mg vs placebo under 3 år.	Tk –21%, LDLk –27%, HDLk –2%, Tg –8%	Ingen skillnad i femoralis IMT, mätt med ultraljud, mellan grupperna.
Pedersen et al [72]	4 444 HLP-pat med tidigare angina pektoris eller hjärtinfarkt. Tk 5,5–8,0 mmol/l, Tg <2,5 mmol/l.	3 617 män och 827 kvinnor, 35–70 år ($\bar{x}$ =58–60 år)	Dubbelblind, randomiserad, parallell. Simvastatin 10–40 mg vs placebo under 5,4 år.	Tk –25%, LDLk –35%, HDLk +8%, Tg –10%	Risken för ny eller förvärrad kliniskt bedömd claudicatio minskade med 38% vid aktiv behandling.
Walldius et al [73]	303 HLP-pat med eller utan kardiovaskulär sjd. Tk >6,88 mmol/l, LDL >4,53 mmol/l, Tg <4 mmol/l.	158 män och 114 kvinnor, <71 år ($\bar{x}$ =55 år)	Dubbelblind, randomiserad, parallell. Kolestyramin med placebo eller probucol under 3 år.	Tk –13% till17%, LDLk –1% till 4%, HDLk –30% till 35%	Ingen skillnad i angiografisk aterosklerosutbredning i femoralis mellan grupperna.
LRC [75]	3 806 HLP-pat utan kardiovaskulär sjd. Tk >6,9 mmol/l, LDL >4,94 mmol/l.	män, 35–59 år ($\bar{x}$ =48 år)	Dubbelblind, randomiserad, parallell. Kolestyramin eller placebo under 7,4 år.	Tk –13%, LDLk –20%, HDLk +4%, Tg +14%	Ingen signifikant skillnad i claudicatioinsjuknande (placebo = 4,4% vs aktiv behandlade = 3,8%).
Davis et al [74]	33 pat med claudicatio och försvagade perifera pulsar.	21 män och 12 kvinnor, 25–78 år	Dubbelblind, randomiserad, cross over. Nikotinsyraderivat vs placebo under 2+2 mån.	8 pat reducerade sina Tk-nivåer.	Ingen statistisk jmf. Förbättring i någon av följande parametrar: claudicatiosymtom, oscillometri och termometri noterades hos 25 av de 33 patienterna.
Buchwald et al [76]	838 postinfarkt-pat med HLP. Tk >5,69 mmol/l, LD L >3,62 mmol/l. Ej blodtryck >syst 180 eller diast 105.	760 män och 80 kvinnor, 30–64 år ($\bar{x}$=51 år)	Öppen, randomiserad, parallell. Ileal by pass-op+diet vs endast diet. Uppföljning efter 5, 9,7 samt 14,7 år.	Efter 5 år: Tk –23%, LDLk –38%, HDLk +4%	Claudicatio utvecklades hos färre opererade pat och ABI förbättrades. Ingen skillnad i angiografiresultat.
Olsson et al [83]	45 HLP-pat utan kardiovaskulär sjd. Tk >9,5 mmol/l och eller Tg >3,5 mmol/l. Ej hypertoniker.	Män, 35–65 år ($\bar{x}$ =50 år)	Enkelblind, ej randomiserd, parallell. 6 mån diet följt av fenofibrat+nikotinsyra eller placebo under 1 år.	Tk –28%, LKLk –36%, HDLk +23%, Tg –49%, VLDLk –67%	Angiografisk aterosklerosregression noterades hos 29% och 0% av aktivt resp placebobeh. Progression sågs hos 24% resp 40%.
Nye et al [78]	46 med perifer ateroskleros-sjukdom.	42 män och 4 kvinnor ($\bar{x}$ = 55–59 år)	Enkelblind?, randomiserad, parallell. Nikotinsyraderivat eller placebo under 2 år.	Tk –15%, Tg –12% OBS! numeriska värden ej givna.	Ingen skillnad i treadmill eller subj symtom. Tendens till statusförbättring (pulspalpation+nutritionsstatus).
Kroon et al [82]	42 HLP-pat med angiografiskt verifierad koronaratero-skleros. Tk >8 mmol/l eller LDL >5,8 mmol/l, Tg <5,0 mmol/l.	Män, 30–67 år ($\bar{x}$ 50 år)	Öppen, randomiserad, parallell. LDL-aferes+simvastatin 40 mg vs simvastatin 40 mg under 2 år. Resin gavs i tillägg om Tk >8,0 mmol/l.	Aferes+simvastatin: Tk –53%, LDLk –63%, HDLk +17%, Tg –17% Simvastatin: Tk –40%, LDLk –26%, HDLk +14%, Tg –26%	Färre hemodynamiskt signifikanta femoralisstenoser utvecklades, enligt ABI och ultraljudsmätningar, hos dubbelbehandlade patienter.
Duffield et al [80]	24 HLP-pat med claudicatio. Tk >6,5 mmol/l och/eller Tg >1,8 mmol/l.	21 män och 3 kvinnor, <65 år ($\bar{x}$ =55 år)	Öppen, randomiserad, parallell. Lipidsänkande beh med olika lipidsänkare vs sedvanlig vård under 19 mån.	Tk –25%, LDLk –28%, HDLk +41%, Tg –45%	Signifikant färre segment uppvisade angiografisk aterosklerosprogression i den aktivt behandlade gruppen.
Lewis et al [81]	25 HLP-pat med claudicatio. Tk >6,0 mmol/l och/eller Tg >1,8 mmol/l. Ej hypertoniker eller patienter med DM.	Män, <65 år	Öppen, randomiserad, parallell. Lipidsänkande beh med olika lipidsänkare vs sedvanlig vård under 19 mån.	Tk –19%, LDLk –24%, HDLk +41%, Tg –37%	Trend mot mindre angiografisk aterosklerosprogression och mer regression i den aktivt behandlade gruppen.

Tabell II. Jämförelse av blodlipidnivåer hos patienter med benartärsjukdomar och friska kontroller. Antal studier med signifikant förhöjda blodlipidnivåer hos patienter jämfört med kontroller (⇑), antal studier där ingen skillnad i blodlipidnivåer mellan patienter och kontroller noterats (⇒) och antal studier med signifikant lägre blodlipidnivåer hos patienter jämfört med kontroller (⇓).

	Totalkolesterol	LDL-kolesterol	VLDL-kolesterol	HDL-kolesterol	Triglycerider
Båda könen	3 ⇑ 1 ⇒	1⇑		4 ⇓	4 ⇑ 1 ⇒
Enbart män	7 ⇑ 13 ⇒	4 ⇑ 4 ⇒	3 ⇑ 1 ⇒	12 ⇓ 5 ⇒	11 ⇑ 6 ⇒
Enbart kvinnor	1 ⇒			1 ⇓	1 ⇑

tal undersökningar har regelrätt studerat detta. I en angiografisk studie av 62 män med hyperlipidemi rapporterade Ruhn och medarbetare att drygt 70 procent av patienterna hade påvisbar femoralisateroskleros [18]. I fyra andra studier uppskattas prevalensen av BAS vid primär hyperlipidemi till 11,5–15 procent för män och 4–6 procent för kvinnor [1, 19, 20]. I ytterligare en annan studie befanns 19 procent av 122 kvinnor ha BAS [6]. Ett mindre antal fall–kontrollstudier visar att 27–65 procent av hyperlipidemipatienterna har kliniska och/eller fysiologiska tecken på BAS, mot endast 4–6 procent av de normolipidemiska [21-23]. En dopplerstudie av Wendelhag och medarbetare visar även att patienter med familjär hyperkolesterolemi har signifikant större intima–mediatjocklek (IMT) i femoraliskärlen jämfört med normolipidema kontroller [8]. Ischemisk koronarsjukdom är dock 3–10 gånger vanligare än BAS vid primär hyperlipididemi [1, 19-21].

Hyperlipidemi vid BAS

Prospektiva kohortstudier visar att blodlipidrubbningar, vid sidan av rökning och hög ålder, har en stor betydelse för utveckling av BAS [2-4,15,17]. Vår kunskap om blodlipidernas roll vid BAS baseras dock främst på fall–kontrollstudier, som ofta speglar en hårt selekterad population med svårt kärlsjuka individer. Generaliserbarheten av dessa resultat till en större population av individer med milda symtom är inte självklar.

Någon form av blodlipidrubbning observeras hos 40 till 60 procent av alla patienter med BAS. Klassificering enligt Fredrickson och medarbetare visar att triglyceridstegring på grund av VLDL-ökning, s k typ IV-hyperlipidemi, är den vanligaste fenotypen med en prevalens på 17–47 procent [24-31]. Isolerad hyperkolesterolemi (typ IIa) noteras hos 4–12 procent [24, 25, 27, 29, 30], medan kombinerad hyperlipidemi (typ IIb) ses hos 4–9 procent av patienterna [24, 25, 27, 29, 30]. Hypertriglyceridemi på grund av en kombination av VLDL- och kylomikronstegring (typ V) eller IDL-stegring (typ III) noteras sporadiskt [28, 29, 32].

Resultat från fall–kontrollstudier överensstämmer i stort med ovanstående klassificering såtillvida att patienterna ofta har hypertriglyceridemi (Tabell II). Tjugotvå av trettio återfunna studier har inkluderat fler än 50 patienter, och i 16 av dessa studier har förhöjda triglyceridnivåer noterats [15, 25, 29, 30, 33-44]. I sex studier påvisas ingen skillnad i triglyceridnivåer [26, 45-49]. Huruvida hypertriglyceridemi är en oberoende riskfaktor för BAS är emellertid oklart.

I multivariatanalyser har associationer mellan triglyceridnivåer och BAS återfunnits i två studier [15, 29], medan inget sådant samband kunnat observeras i tre andra undersökningar [2, 3, 43].

De variabla resultaten beror sannolikt på att triglyceridernas betydelse som riskfaktor försvagas när hänsyn tas till att individer med hypertriglyceridemi oftast har lågt HDL-kolesterol. I 16 av 21 studier har nämligen signifikant lägre HDL-kolesterolnivåer rapporterats hos patienter med BAS än hos friska kontroller [29, 30, 33-35, 38, 41-47, 50-52]. Betydelsen av lågt HDL-kolesterol understryks även i multivariatanalyser där denna variabel alltid fallit ut som en oberoende riskfaktor för BAS [4, 29, 30, 42].

Förhöjda blodnivåer av total- och LDL-kolesterol ökar påtagligt risken att drabbas av ischemisk kranskärlssjukdom. Vid BAS är sambanden mindre uppenbara, även om fem [2-4, 17, 29] av åtta multivariatanalyser rapporterat oberoende associationer mellan totalkolesterol och BAS. LDL-kolesterol har fallit ut som oberoende riskfaktor för BAS i två [2, 29] av tre studier. Resultat från fall–kontrollstudier (Tabell II) komplicerar emellertid bilden, då förhöjda totalkolesterolnivåer endast observerats i 10 [15, 29, 36-38, 40, 43, 44, 47, 53] av 24 studier. LDL-kolesterolnivåer är mer sällan analyserade, men visar en likartad bild med förhöjda nivåer i 5 [29, 43, 44, 46, 49] av 10 studier.

Ovanstående resultat baseras främst på studier av män, och endast en undersökning har återfunnits där fler än 50 kvinnor studerats [42]. I denna jämfördes blodlipidnivåer hos 291 kvinnor med BAS med 984 kvinnor utan BAS; ingen statistisk jämförelse gjordes med de 559 män (varav 158 med BAS) som studerades parallellt. Resultaten visar att totalkolesterol ej skiljer mellan kvinnorna med och utan BAS. Däremot har kvinnor med BAS signifikant högre triglyceridnivåer samt lägre HDL-kolesterol. Hos männen noterades endast signifikant lägre HDL-kolesterolnivåer.

Våra egna opublicerade resultat av 235 patienter med BAS visar att den vanligaste blodlipidrubbningen hos kvinnor är isolerad hyperkolesterolemi (31 procent av 80 kvinnor) följt av kombinerad hyperlipidemi (14 procent). Männen uppvisar däremot en blodlipidbild som är förenlig med det metabola syndromet med lågt HDL-kolesterol (30 procent av 129 män) och hypertriglyceridemi (13 procent). Isolerad hyperkolesterolemi observerades endast hos 8 procent av männen.

Lipoprotein (a) vid BAS

Lipoprotein (a), Lp(a), är ett LDL-liknande lipoprotein som skiljer sig från LDL genom att det innehåller apolipoprotein (a) bundet till sin yta.

Förhöjda serumnivåer av Lp(a) är förenade med utveckling av ischemisk kranskärlssjukdom [54, 55]. De ogynnsamma mekanismerna är inte klarlagda och kan involvera både protrombotiska och aterogena effekter. Även vid BAS tycks nivåerna av Lp(a) vara förhöjda i de flesta [56-64] men inte i alla fall–kontrollstudier [65-67]. Nivåerna av Lp(a) är även högre hos de patienter som drabbas av restenos eller reocklusion ett år efter behandling med ballongdilatation [68]. I sju av åtta multivariatanalyser faller Lp(a) ut som en oberoende riskfaktor för utveckling av ischemi i de nedre extremiteterna [56-58, 60, 63, 64, 68].

Bedömningen av Lp(a) som riskfaktor försvåras av den ➨

Annons

Annons

mycket stora, huvudsakligen genetiskt betingade, interindividuella variationen av dess plasmakoncentration. Detta innebär att stora kliniska material krävs för säkra slutsatser.

Effekt av lipidsänkande behandling vid BAS

Större studier, specifikt upplagda för att utvärdera effekten av blodlipidreduktion på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet, saknas vid BAS. Vid databassökningar har 25 artiklar återfunnits där perifer kärlfunktion studerats i samband med blodlipidsänkande terapi. Sju av dessa har haft en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad design [69-75] och sex andra har varit öppna studier men med adekvat kontrollgrupp [76-83] (Tabell I). Ytterligare sju studier har haft en okontrollerad före–efterdesign eller jämfört olika lipidsänkande behandlingar [84-90], och i fem studier har effekten av dietär eller ospecifik lipidsänkande intervention studerats [91-95].

Genomgående har hårda effektvariabler som kardiovaskulär morbiditet/mortalitet samt utveckling av gangrän och amputationsbehov undvikits till förmån för surrogatvariabler som aterosklerosutbredning, subjektivt rapporterad symtomlindring, gångsträcka på treadmill, förändringar i ankel–brakialindex (ABI), termografi, pletysmografi samt klinisk bedömning av perifera pulsar och nutritivt flöde. Dessa variabler är alla tämligen osäkra tecken på perifer kärlfunktion, även om viss tillförlitlighet sätts till bedömning av ateroskleroskvantifiering med ultraljud och femoralisangiografi. Det är emellertid viktigt att ha i åtanke att förändring i aterosklerosutbredning också är ett indirekt mått på sjukdomsaktivitet och att aterosklerosvisualiserande metoder är mycket undersökarberoende.

Av tre primärpreventiva studier [71, 75, 83] och en studie som inkluderat såväl symtomatiska som asymtomatiska hyperlipidemipatienter [73] har endast en uppvisat gynnsam effekt av blodlipidreduktion. I denna studie [83] påvisades angiografisk aterosklerosregression hos 29 procent och progression hos 24 procent av de 20 patienter som behandlades med fenofibrat och nikotinsyra under ett år. Motsvarande siffror hos de 20 patienter som erhöll placebo var 0 procent regression och 40 procent aterosklerosprogression.

Tre års pravastatin- eller placebobehandling av 447 män i KAPS(Kuopio atherosclerosis prevention study)-studien [71] resulterade däremot inte i minskad femoralisateroskleros (följt med mätningar av IMT med doppler).

I den primärpreventiva LRC(The lipid research clinics coronary primary prevention trial)-studien [75] noterades inte heller minskat claudicatioinsjuknande vid mer än sju års kolestyraminbehandling jämfört med placebo hos 3 806 patienter. Den senare studien var dock inte primärt planerad för att studera claudicatioincidensen, och medelåldern på patienterna var endast 48 år. Sannolikt hade ett betydligt större antal patienter eller en äldre population behövts för att påvisa skillnader mellan placebo och aktiv behandling.

I den svenska PQRST(The probucol quantitative regression Swedish trial)-studien [73] erhöll 303 patienter med eller utan kardiovaskulär sjukdom kombinationsbehandling med kolestyramin och probukol eller kolestyramin och placebo under tre år. Ingen gynnsam effekt på utbredningen av ateroskleros mätt med femoralisangiografi kunde påvisas av probucoltillägget. Om möjligt ökade istället aterosklerosprogressen i probucolgruppen, ett resultat som satts i samband med probucols HDL-kolesterolsänkande effekt.

Resultaten vid behandling av patienter med manifest kranskärlssjukdom eller koronarateroskleros är mer gynnsamma. Simvastatin givet till hälften av 4 444 patienter med tidigare hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris i den skandinaviska 4S-studien [72] minskade risken för ny eller förvärrad claudicatio med 38 procent. Claudicatiodiagnosen ställdes dock genom klinisk bedömning och verifierades inte regelmässigt med fysiologiska eller angiografiska metoder. Alternativsubstansen pravastatin uppvisar också gynnsamma effekter vid behandling av koronarsjuka patienter. I en dubbelblind, placebokontrollerad studie av 255 män befanns aktiv behandling minska progressen av IMT i femoralis [70].

Även blodlipidreduktion i POSCH(Program on the surgical control of the hyperlipidemias)-studien [76, 77], där ileal bypass jämfördes med enbart dietbehandling, resulterade i minskade kliniska symtom och förbättrade ABI vid ileal bypass. Ingen angiografisk effekt noterades dock i denna studie. Däremot observerades en gynnsam angiografisk utveckling i CLAS(Cholesterol lowering atherosclerosis study)-studien [69], i vilken 162 män som genomgått koronar bypass behandlades med kolestipol och nikotinsyra under två år.

Hos koronarsjuka patienter tycks även graden av lipidreduktion vara av betydelse, vilket en studie på 42 patienter med koronarateroskleros nyligen antydde. Vid kombinationsbehandling med simvastatin och LDL-aferes minskade, enligt dopplermätningar, stenoseringsgraden i femoralis mer än om endast simvastatin administrerades [82].

Fyra mindre undersökningar har utförts på patienter med claudicatio intermittens som den primära aterosklerosmanifestationen. Två av dessa uppvisade tecken på minskad angiografisk aterosklerosprogression [79-81], medan den gynnsamma effekten i de andra två studierna var mer tveksam [74, 78].

Med reservation för de metodologiska problemen antyder de kontrollerade studierna att farmakologisk lipidreduktion bromsar aterosklerosutveckling [69, 70, 79-82] och minskar ischemiska symtom [72, 74, 76-78] i de nedre extremiteterna hos patienter med manifest aterosklerossjukdom. Det bör dock framhållas att patienter med isolerad BAS är ofullständigt studerade och att studier av patienter med asymtomatisk hyperlipidemi eller där både symtomatiska och asymtomatiska patienter inkluderats uppvisar mer tveksam effekt [71, 73, 75].

Diskussion och sammanfattning

BAS ger inte bara symtom i form av claudicatio, vilovärk eller extremitetsgangrän utan förvarnar också om ischemisk kranskärlssjukdom och kardiovaskulär död. Etiologin är multifaktoriell.

Dyslipidemi noteras hos drygt hälften av patienterna. Perifer ateroskleros tycks främst vara associerad med lågt HDL-kolesterol och hypertriglyceridemi, även om stegring av total- och LDL-kolesterol sannolikt också har betydelse för utvecklingen av BAS hos många individer. Resultat från fall–kontrollstudier varierar och multivariatanalyser ger inte något entydigt svar på frågan om vilken typ av blodlipidrubbning som är viktigast för utveckling av BAS. Utöver kvantitativa blodlipidmätningar kan sannolikt också kvalitativa förändringar i lipoproteinernas densitet, förekomst av oxiderade och/eller glykosylerade lipoproteiner, aterogena eller trombogena effekter av Lp(a), fördröjd clearance av triglyceridrika lipoproteiner efter måltid samt interaktioner mellan olika riskfaktorer komma att visa sig ha betydelse.

Sammanfattningsvis synes det finnas ett samband mellan blodlipidrubbningar och BAS, och tillgängliga resultat antyder att blodlipidsänkande behandling resulterar i förlångsammad aterosklerosutbredning och subjektiv symtomlindring. Dokumentation avseende prevention vad gäller kardiovaskulär morbiditet och mortalitet på patienter som primärt lider av BAS behövs dock. Ett antal sådana studier med statiner pågår alternativt planeras för närvarande. När nu statiner etablerats som dominerande blodlipidsänkande läkemedel kommer det vara viktigt att också värdera effekten av HDL-kolesterol-

stegring i denna population. Det senare är ju med tanke på patienternas blodlipidrubbning fysiologiskt mycket relevant. Vidare är bättre dokumentation för kvinnor och äldre patienter av båda könen önskvärd, gärna med hårda effektvariabler. Tills vidare finns det dock goda skäl att praktiskt tillämpa Läkemedelsverkets nya rekommendationer för lipidsänkande behandling, vilka innebär att alla patienter, oberoende av kön, med manifest aterosklerossjukdom ska erbjudas lipidsänkande åtgärder vid totalkolesterol över 5,0 mmol/l och/eller LDL-kolesterol över 3,0 mmol/l. I rekommendationerna poängteras vidare att triglyceridnivåer över 2,0 mmol/l och/eller HDL-kolesterol under 1,0 mmol/l stärker behandlingsindikationen. Resonemanget bygger främst på möjligheten att reducera morbiditet och mortalitet i kranskärlssjukdom i denna patientgrupp med hög risk. I avsaknad av dokumentation för individer över 75 år bör inledning av behandling i denna patientkategori endast ske efter en sammanvägd klinisk bedömning, där patientens biologiska ålder är en viktig variabel.

Referenser

2. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh artery study. Am J Epidemiol 1992;135:331-40.
5. Behandling av hyperlipidemi – rekommendationer. Information från Läkemedelsverket 1999;10:15-73.
13. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. Circulation 1990;82:1925-31.
15. Bainton D, Sweetnam P, Baker I, Elwood P. Peripheral vascular disease: consequences for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study. British Heart Journal 1994;72:128-32.
18. Ruhn G, Erikson U, Olsson AG. Prevalence of femoral atherosclerosis in asymptomatic men with hyperlipoproteinemia. J Intern Med 1989;225:317-23.
29. Mölgaard J, von Schenck H, Kuusi T, Holme I, Lassvik C, Taskinen MR, et al. Plasma lipoprotein abnormalities and apolipoprotein E phenotypes in intermittent claudication. A multivariate analysis of randomly selected subjects. Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disease 1996;6:114-23.
42. Aronow WS, Ahn C. Correlation of serum lipids with the presence or absence of atherosclerotic brain infarction and peripheral arterial disease in 1834 men and women aged > 62 years. Am J Cardiol 1994;73:995-7.
69. Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW, Nessim SA, Sanmarco ME, Selzer RH, et al. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. Circulation 1991;83:438-47.
70. de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, Zwinderman AH, Ackerstaff RG, van der Steen AF, et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: A report of the Regression growth evaluation statin study (REGRESS). J Am Coll Cardiol 1998;31:1561-7.
71. Salonen R, Nyyssönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, et al. Kuopio atherosclerosis prevention study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. Circulation 1995;92:1758-64.
72. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, et al. Effects of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4s). Am J Cardiol 1998;81:333-5.
73. Walldius G, Erikson U, Olsson AG, Bergstrand L, Hådell K, Johansson J, et al. The effect of probucol on femoral atherosclerosis: the Probucol quantitative regression Swedish trial (PQRST). Am J Cardiol 1994;74:875-83.
74. Davis E, Rozov H. Xanthinol nicotinate in peripheral vascular disease. Practitioner 1975;215:793-8.
75. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. JAMA 1984;251:351-64.
77. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, Williams SE, Hansen BJ, Campos CT, et al. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: Five year posttrial follow-up report from the POSCH. Ann Intern Med 1998;158:1253-61.
78. Nye ER, MacBeth WA. The treatment of intermittent claudication with beta-pyridyl carbinol over two years. Atherosclerosis 1973;17:95-106.
79. Duffield RG, Miller NE, Jamieson CW, Lewis B. A controlled trial of plasma lipid reduction in peripheral atherosclerosis – an interim report. Br J Surg 1982;69 Suppl:3-5.
80. Duffield RG, Miller NE, Brunt JN, Lewis B, Jamieson CW, Colchester AC. Treatment of hyperlipidaemia retards progression of symptomatic femoral atherosclerosis. Lancet 1983;2:639-44.
81. Lewis B. Randomised controlled trial of the treatment of hyperlipidaemia on progression of atherosclerosis. Acta Med Scand 1985;701:53-7.
82. Kroon AA, van Asten WN, Stalenhoef AF. Effects of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. Ann Intern Med 1996;125:945-54.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
http://ltarkiv.lakartidningen.se
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Blood lipid derangement common in peripheral artery disease
Lipid-lowering treatment may alleviate symptoms and slow the atherosclerotic process

Anders Bröijersén, Björn Wiklund, Bo Angelin
Läkartidningen 2201;98:3788-93

In the new guidelines from the Swedish Medical Products Agency, an aggressive approach is recommended for the treatment of hyperlipidemia in all patients with manifest atherosclerotic disease. Patients with intermittent claudication should therefore receive lipid-lowering treatment on the same indications as patients with coronary artery disease. The present article reviews our knowledge of hyperlipidemia as a risk factor for the development of peripheral artery disease. Hyperlipidemia is frequently found in these patients and the most common lipid derangements are low levels of HDL-cholesterol and hypertriglyceridemia. Hard endpoint data concerning morbidity and mortality during lipid-lowering treatment in this specific population is largely lacking, although previous studies indicate that lipid-lowering treatment slows the atherosclerotic process and induces pain relief.

Correspondence: Anders Bröijersén, Center for Metabolism and Endocrinology, M63, Huddinge University Hospital, SE-141 86 Stockholm, Sweden