

Kvoten apoB/apoA-I starkare markör för hjärtinfarkt än lipider



GÖRAN WALLDIUS, adjungerad professor, med dr, Konung Gustaf V:s forskningsinstitut, Karolinska institutet, Stockholm, senior principal scientist, AstraZeneca, Mölndal
goran.walldius@astrazeneca.com

BO ANGELIN, professor, överläkare
MATS ERIKSSON, docent, överläkare; båda vid kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Tidskriften Journal of Internal Medicine anordnade den 8–9 september 2005 ett vetenskapligt symposium i Lidingö om apolipoproteiner (apo) som nya starka riskfaktorer för hjärtinfarkt och kärlsjukdom. Flera svenska grupper, kolleger från Danmark, Norge och Finland, och ledande internationella forskare från USA, Kanada, Australien, England och Nederländerna deltog i symposiet. Man presenterade för första gången i ett större samlat sammanhang de senaste resultaten kring apolipoproteiner och deras kliniska komplikationer.

Forskare har under senare år allt mer intresserat sig för att mäta inte bara mängden kolesterol utan framför allt hur kolesterolet transporteras i blodet av specifika bärarproteiner. ApoB transporterar de potentiellt aterogena VLDL- och LDL-partiklarna, ett protein per partikel, medan apoA-I är det aktiva strukturprotein i de antiaterogena HDL-partiklarna. Allt fler studieresultat stöder att dessa proteiner är användbara som riskmarkörer, men utvecklingen mot kliniskt bruk har inte tagit fart förrän under den senaste femårsperioden [1].

Apolipoproteinernas fördel som riskfaktorer

Vid symposiet betonades i flera presentationer betydelsen av att man i riskbedömningen använder standardiserade och validerade analysmetoder. Det är anmärkningsvärt att än idag inte ens LDL-kolesterolmetoderna är internationellt standardiserade och att resultaten vad avser mätvärden därför kan visa stora skillnader. Detta gäller även modernare sk direktmetoder för att bestämma såväl LDL- som HDL-kolesterol [1]. De stora fördelarna med apoB- och apoA-I-metoderna är att de är internationellt standardiserade (WHO-IFCC, 1993–1994). Analyserna påverkas inte av patienten tagit blodprovet fastande eller inte, vilket också är en stor praktisk fördel gentemot de vanliga lipidanalyserna.

I flera presentationer belystes ingående de patofysiologiska roller som apoB och apoA-I spelar i lipidtransporten och aterosklerosprocessen. Har man för många apoB-partiklar i blodet ökar risken för kärlskada. Detta gäller särskilt de mest aterogena små, tunga LDL-partiklarna, som fastnar och går in i kärlväggen, där de härsknar/oxideras och provocerar inflammatoriska reaktioner med utveckling av ateromatösa plack som komplikation. Det LDL-kolesterol som finns i de större, lättare LDL-partiklarna, är inte lika farligt. Med hjälp av apoB-analysen hittar man enklare de patienter som har många små, täta LDL-partiklar, vilket är fallet hos bl a diabetiker.

Nya data talar för att apoA-I är ett av de viktigaste proteiner när det gäller att motverka apoB-partiklarnas negativa effekter. ApoA-I har antiinflammatoriska och antioxidativa

egenskaper, som troligen till stor del bidrar till att förklarar varför apoA-I i HDL-partiklarna kan motverka kärlkomplikationer. Dessutom driver apoA-I den »omvända kolesteroltransporten« genom vilken överkottskolesterol kan tas bort från perifera celler och transporteras till levern för nedbrytning och utsöndring.

Betydelsen bekräftas av prospektiva studier

Tack vare resultaten från alla genomförda studier förstår man nu bättre varför apoB och apoA-I har ett kausalt samband med risken för kliniska komplikationer. Under mötet presenterades nya data från flera nationella och internationella forskargrupper där man funnit att ett högt apoB-värde och ett lågt apoA-I-värde är starkt kopplade till ökad hjärtinfarktsrisk.

En hög apoB/apoA-I-kvot är alltså ett enkelt samlingsmått för hjärtinfarktsrisk, vilket tidigt visades i den svenska AMORIS-studien (Apolipoprotein-related MORTality RiSk) [2]. Nya data från AMORIS-studien visar dessutom att prediktionen av risken för hjärtinfarkt inte blir bättre om man lägger till värden för LDL- och HDL-kolesterol eller andra lipider [3].

Den studie som starkast befäst och nu i nya sammanställningar utvidgar betydelsen av apoB/apoA-I-kvoten som internationell riskfaktor är INTERHEART-studien [4]. Resultaten talar för att en ofördelaktig kvot är den starkaste och vanligaste orsaken till hjärtinfarkt i de 52 olika länder i alla världsdelar där man mätt de olika riskfaktorerna blodtryck, abdominell fetma, rökning, diabetes, stress, psykosociala faktorer, kost- och vitaminintag, motion och alkoholintag. Resultaten var desamma i alla länderna oavsett ålder, kön och etnicitet. Vid mötet presenterades tre nya stora studier, som nu är under publicering, vilka utvidgar dessa resultat till stöd för användning av kvoten ytterligare.

Slutsatser och framtida strategier

Sammanfattningsvis var forskare och kliniker överens om att apoB/apoA-I-kvoten har metodologiska fördelar och att kvoten baseras på en väl definierad patofysiologi som styrker kravet att en ny riskfaktor ska vara kausalt relaterad till den risk den anger. Dessutom visar en mångfald prospektiva epidemiologiska

SAMMANFATTAT

Vid ett symposium presenterade skandinaviska och internationella forskare nya resultat från stora prospektiva studier som visar att apolipoproteiner (apo) har starkare prediktiv förmåga att förutse framtida risk för hjärtinfarkt än de vanliga lipiderna och lipoproteinerna.

Balansen mellan de potentiellt aterogena apoB- och de antiaterogena apoA-I-innehål-

lande lipoproteinpartiklarna, dvs apoB/apoA-I-kvoten, är ett enkelt och specifikt riskmått, som sammanfattar risken för aterosklerotiskt betingade hjärt-kärlsjukdomar.

Patofysiologiska, epidemiologiska och metodologiska fördelar talar för att apolipoproteiner bör införas i klinisk praxis. Man diskuterar nu strategier för hur detta ska genomföras.

riskstudier samma konklusiva resultat – kvoten är en både stark och oberoende riskfaktor såväl för patienter som har svåra genetiskt betingade hyperlipidemier som för dem med de vanligare, ofta kost- och motionsrelaterade, blodfettssrubbningarna. Nya data talar även för att apoB/apoA-I-kvoten har bättre såväl sensitivitet som specificitet än de vanliga LDL- och HDL-metoderna och att lipidmätningar inte ger någon ytterligare tilläggsinformation vad gäller risk.

Kvoten kan även användas för att styra den blodfettssänkande behandlingen. Ett antal studier visar att apoB/apoA-I-kvoten har starkare förklaringsgrad än LDL-kolesterolet eller lipidkvoterna när man bedömer behandlingseffekterna, framför allt vid statinstudier. Däremot kan vanliga lipidmätningar, kanske särskilt av triglycerider, ge kompletterande information vid val av terapi. Forskarna efterlyser fler, nya behandlingsresultat

från framför allt kost-, statin- och fibratstudier för att få en ännu bättre uppfattning om hur kvoten kan användas vid val av terapi. Förhoppningsvis kommer läkare i framtiden att kunna använda en enkel riskanalys baserad på apoB/apoA-I-kvoten för att bedöma såväl risken som hur den blodfettssänkande behandlingen ska styras.

Forskarna diskuterade strategier för hur dessa nya rön ska föras ut till myndigheter och hur de kan infogas i nya riktlinjer för klinisk praxis. Gränsvärden för bedömning av graden av risk och målvärden för terapi behöver definieras.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Resultaten från symposiet kommer att publiceras i tidskriften Journal of Internal Medicine.*

REFERENSER

1. Walldius G, Jungner I. Apolipoproteiner nya och bättre riskindikatorer för hjärtinfarkt. Läkartidningen 2004;101:1188-94.
2. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet 2001;358:2026-33.
3. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. Clin Chem Lab Med 2004;42(12):1355-63.
4. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-52.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ FAKTA

Xxxx

REFERENSER

1. Xxxx