

Åderförkalkning beror inte på obalans i apolipoproteinerna

Hur förklarar man att högt kolesterol är farligt för unga men inte för gamla, farligt för amerikaner men inte för ryssar eller kanadensare, och farligt för män men inte för kvinnor? Beror dylika inkonsekventa observationer verkligen på oprecisa mätmetoder?

I Läkartidningen nummer 10/2006 presenterar Göran Walldius, Bo Angelin och Mats Eriksson data som visar att apolipoproteinerna fungerar bättre som riskmarkörer för hjärtinfarkt än de gängse lipidanalyserna, då de immunologiska analysmetoderna är mer precisa [1]. Författarna tar emellertid ett långt kliv till. »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«, skriver de. Den som intresserar sig för kausalitet, och vilken medicinsk forskare gör inte det, blir givetvis nyfiken.

Enligt Walldius och medarbetare är det INTERHEART-studien [2] som gett oss den bästa evidensen. INTERHEART är en fall-referentstudie av drygt 15 000 infarktpatienter och ett liknande antal friska kontrollpersoner från 52 länder, hos vilka man kartlagt de klassiska riskfaktorerna för hjärtinfarkt samt även apolipoproteinerna. Här noterade man att den starkaste riskmarkören var kvoten apoB/apoA1; däremot fanns det ingen nämnvärd association till vare sig LDL- eller totalkolesterol.

Att betrakta en riskmarkör för en sjukdom som dess orsak är ett av de vanligaste misstagen inom den medicinska

forskningen. Men association är inte detsamma som kausalitet. Låt oss i stället testa hypotesen med ledning av de mest relevanta av Bradford Hills kriterier för kausalitet [3].

Styrka. Hill exemplifierar kravet om styrka med storleken på sotares risk att få skrotalcancer. Att vara sotare i början av 1900-talet medförde en 200 gånger större risk för denna sjukdom än normalt, och observationen var en viktig pusselbit i studiet av yrkesrelaterade cancerformer. Men risken att få hjärtinfarkt med ett högt apoB är i de flesta studier blott 2–3 gånger större än med en låg; i kohortstudien AMORIS [4], som omfattade 175 000 individer, var risken i den högsta apoB-kvartilen 2–3 gånger högre än i den lägsta; medan risken i den högsta apoB/apoA1-kvartilen var knappt fyra gånger högre än i den lägsta. Alla med klinisk erfarenhet av infarktpatienter vet också att nästan hälften av alla infarktpatienter har normala eller låga kolesterolvärden, och något liknande gäller givetvis för apolipoproteinkvoten.

Konsekvens (consistency). Inkonsekventa observationer är legio när det gäller kolesterolhypotesen. I vissa studier, till exempel MRFIT, fanns det ett klart, lineärt samband mellan kolesterolnivån och risken att insjukna i hjärtinfarkt. I många andra saknades sambandet emellertid. Högt kolesterol är till exempel ingen riskmarkör för kvinnor [5] eller kanadensare [6], de flesta studier har funnit att ett högt kolesterol inte är en riskmarkör för äldre heller [7], och i Ryssland är ett lågt kolesterol farligare än ett högt [8].

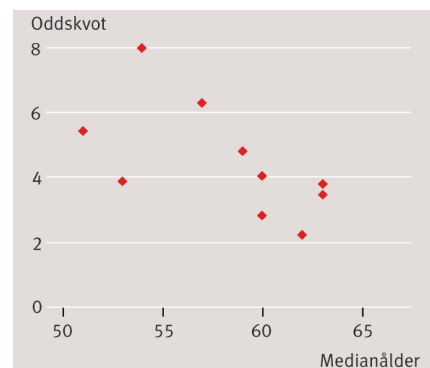
Konsekvens saknas också för apolipoproteinerna. I INTERHEART [2] varierade oddskvoten för apoB/apoA1-kvoten mellan 2,79 (Sydamerika) och 7,93 (Afrika) och var åldersrelaterad (Figur 1). Extrapolerar man ses det tydligt att efter 65–70 års ålder är kvoten ingen riskmarkör för hjärtinfarkt längre, i överensstämmelse med vad man funnit för total- och LDL-kolesterol. Hur det förhåller sig i Ryssland är ovisst, men om risken för hjärtinfarkt är omvänt proportionell mot både total- och LDL-kolesterol är det knappast troligt att apolipoproteinkvoten skulle vara direkt proportionell.

Kolesterolfrågan präglas av bristen på logik. Att ett högt kolesterol inte är en riskmarkör för äldre individer bagatellseras ofta som en mindre avvikelse, men borde ha stoppat kolesteroljakten för länge sedan eftersom mer än 90 procent av all kardiovaskulär mortalitet drabbar personer över 65 år.

Biologisk gradient. Ett av de tyngsta argumenten mot idén att ett högt kolesterol skulle åsamka åderförkalkning och hjärtinfarkt är frånvaron av dos-respons samband. När det gäller kolesterolet självt så har inga observationella eller experimentella studier kunnat påvisa något sammanhang mellan ändringarna av blodets kolesterolhalt och de kliniska eller angiografiska utfallen; nyttan av statinbehandling är till exempel lika stor vare sig kolesterolet sänks en liten smula eller det sänks maximalt [9].

Det finns åtminstone fem angiografiska studier där man även beräknat dos-respons sambandet för apoB [10–14], tre där man beräknat det för apoA1 och i en studie har man kalkylerat dos-respons sambandet för »small-dense« LDL-kolesterol [9], alla med negativt resultat.

Experiment. I flera av de kliniska statin-experimenten har man inkluderat en bestämning av apolipoproteinerna och



Figur 1. Risk för hjärtinfarkt associerad med kvoten apoB/apoA1 (högsta jämfört med lägsta kvintil) i tio regioner (Västeuropa, Central- och Östeuropa, Nordamerika, Sydamerika och Mexiko, Australien och Nya Zeeland, Mellersta Östern, Afrika, södra Asien, Kina och Hongkong, Sydostasien och Japan). Diagrammet är konstruerat med användning av data från INTERHEART-studien [2].



UFFE RAVNSKOV
docent, Lund
ravnskov@tele2.se

funnit att statinerna minskar halten av apoB, vilket inte kan överraska då apoB avspeglar halten LDL-kolesterol. Bristen på dos-responssamband, både i de kliniska och i de angiografiska studierna, talar emellertid emot att det är apoB-sänkningen som förklarar behandlingseffekten.

Konklusion. Att kvoten apoB/apoA1 har kausal betydelse för uppkomsten av åderförkalkning och hjärtinfarkt bygger enbart på statistiska samband och tillfredsställer inte de viktigaste av Hills kriterier för kausalitet. Våra kunskaper om sambandet mellan ålderns, könets och nationalitetens roll för blodets apolipoproteinhalt är dessutom otillräckliga för att vi skall kunna använda dessa som riskmarkörer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Walldius G, Angelin B, Eriksson M. Kvoten apoB/apoA-I starkare markör för hjärtinfarkt än lipider. *Läkartidningen* 2006;103:751-2.
2. 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.
3. Hill AB. The environment and disease: association or causation. *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
4. 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.
5. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, et al. Report of the conference on low blood cholesterol: Mortality associations. *Circulation* 1992;86:1046-60.
6. Dagenais GR, Ahmed Z, Robitaille NM, Gingras S, Lupien PJ, Christen A, et al. Total and coronary heart disease mortality in relation to major risk factors - Quebec cardiovascular study. *Can J Cardiol* 1990;6:59-65.
7. Ravnskov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis. *QJM* 2003;96:927-34.
8. Shestov DB, Deev AD, Klimov AN, Davis CE, Tyroler HA. Increased risk of coronary heart disease death in men with low total and low-density lipoprotein cholesterol in the Russian Lipid Research Clinics Prevalence Follow-up Study. *Circulation* 1993;88:846-53.
9. Ravnskov U. Is atherosclerosis caused by high cholesterol? *QJM* 2002;95:397-403.
10. Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, Karpe F, Grip L, Svane B, et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the bezafibrate coronary atherosclerosis intervention trial (BECAIT). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1648-56.
11. Sacks FM, Pasternak RC, Gibson CM, Rosner B, Stone PH, for the Harvard atherosclerosis reversibility project (HARP) group. Effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normocholesterolaemic patients. *Lancet* 1994;344:1182-6.
12. Kroon AA, Aengevaeren WRM, van der Werf T, Uijen GJH, Reiber JHC, Bruschke AVG, et al. LDL-apheresis atherosclerosis regression study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1826-35.
13. Sutherland WHF, Restieaux NJ, Nye ER, Williams MJA, de Jong SA, Robertson MC, et al. IDL composition and angiographically determined progression of atherosclerotic lesions during simvastatin therapy. *Arteriosclerosis* 1998;18:577-83.
14. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Marburger C, Hauer K, Kreuzer J, et al. Predictive value of lipid profile for salutary coronary angiographic changes in patients on a low-fat diet and physical exercise program. *Am J Cardiol* 1996;78:163-7.