

Sänkning av LDL-kolesterol förebygger hjärt-kärlsjukdom

»Normalvärdena« är för höga – behandlingstiden en avgörande faktor



MATS RUDLING, professor i experimentell kardiovaskulär forskning, kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, institutionen för medicin,

Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, samt Centrum för nutrition och toxicologi, Novum, Stockholm
mats.rudling@cnt.ki.se

Effekten av LDL-kolesterolsänkande behandling för att minska risken för åderförkalkningsrelaterade komplikationer som hjärt-kärlsjukdom har diskuterats sedan LDL-sänkande terapi blev tillgänglig. Diskussion förs om lämpligt målvärde för LDL-kolesterol.

Nyligen publicerade data från studier av individer med genetiskt orsakad sänkning av kolesterolnivå antyder nu att också behandlingstiden är en väsentlig faktor [1]. Dessa nya data stöder tidigare fynd som visat att det vi karakteriserar som »normala« LDL-kolesterolnivåer i blodet är betydligt högre än de behöver vara.

För drygt 20 år sedan belönades Michael S Brown och Joseph L Goldstein med Nobelpris för upptäckten av LDL-receptorn, en cellytereceptor för »low density lipoproteins« (LDL). Snart stod det klart att uttrycket av denna receptor i levern hos människor är mycket viktigt för nivån av LDL-kolesterol i blodet [2]. När antalet LDL-receptorer i levern minskar ansamlas LDL-kolesterol i blodet och tvärtom. Upptäckten byggde på systematiska studier av sjukdomen familjär hyperkolesterolemi, en autosomalt dominant nedärvd sjukdom som förekommer hos cirka 1/500 i populationen.

Familjär hyperkolesterolemi som modell

Brown och Goldstein visade att familjär hyperkolesterolemi orsakas av olika mutationer i genen för LDL-receptorn, vilket medför att receptorn inte fungerar normalt, vilket i sin tur leder till hjärt-kärlsjukdom. De kunde även visa att samma sjukdom finns hos sk Watanabe-kaniner, som till skillnad från andra kaniner med tiden drabbas av åderförkalkning [3].

Sedan några år finns även en konstruerad genetisk knockout-modell för sjukdomen hos mus.

Alla patienter med familjär hyperkolesterolemi har emellertid inte en mutation i LDL-receptorgenen. Hittills har tre andra tillstånd identifierats, vilka ger en klinisk bild liknande den vid familjär hyperkolesterolemi:

- Familjär defekt i apo B [4] orsakas av en förändring i LDL-partikelns apo B 100-protein, vilket medför att LDL-partikeln binder dåligt till LDL-receptorn.
- Autosomal recessiv hyperkolesterolemi [5] orsakas av ett defekt adaptorprotein. Detta protein krävs för att LDL-receptorerna skall binda och ta in LDL i cellen.
- Autosomal dominant hyperkolesterolemi [6] relaterad till mutation i genen för PCSK9 (se nedan).

Gemensamt för alla fyra tillstånden är att leverns upptag av

»... det finns experimentella belägg som talar för att en lämplig LDL-kolesterolnivå i human plasma skulle behöva vara betydligt lägre än de nivåer vi idag ser som vanligt förekommande i populationen och därför kallar 'normala'.«

LDL-kolesterol från blodet är minskat, med stegrade plasmanivåer av LDL som följd. Liksom andra individer med höga kolesterolnivåer i blodet uppfattar sig individer med familjär hyperkolesterolemi vanligtvis som friska.

Med tiden visar det sig emellertid att individer med familjär hyperkolesterolemi, liksom andra med höga kolesterolnivåer, har väsentligt ökad risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom i förtid [7].

Den kliniska bilden hos patienter med familjär hyperkolesterolemi har således lärt oss att långtidseffekten av förhöjt LDL-kolesterol är en väsentligt ökad risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom.

Skillnader mellan kvinnor och män

Kvinnor yngre än 50 år har som regel lägre LDL-kolesterolnivå än män, och data från Sverige år 2002 visar att kvinnor drabbas av hjärtinfarkt 3–4 gånger mer sällan än män i samma ålder (Figur 1).

Med stigande ålder ökar nivåerna av LDL-kolesterol med

SAMMANFATTAT

Livsnödvärdigt vattenolösligt kolesterol transporteras över cellmembran med hjälp av specifika transportproteiner.

Störd kolesteroltransport är förenad med flera stora folksjukdomar, t ex hjärt-kärlsjukdom, malabsorption, gallsten och vissa neurodegenerativa tillstånd. Kraftigt höjd kolesterolnivå är förenad med stor risk att drabbas av hjärtinfarkt.

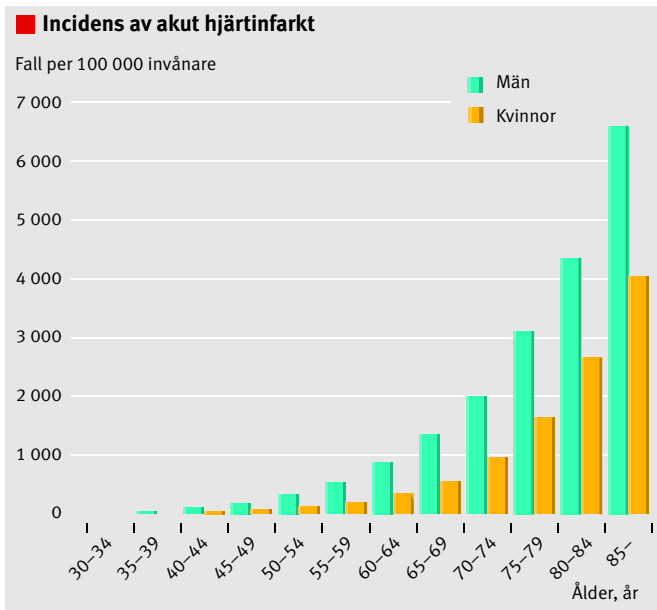
Epidemiologiska studier av olika populationer har visat att kolesterolnivån i blodet är relaterad till skillnader i prevalens av hjärt-kärlsjukdom, framför allt hjärtinfarkt.

Experimentella studier har visat att människor i västvärlden har 5–10 gånger högre LDL-kolesterolnivå än vad som behövs för att kroppens celler bäst skall kunna styra upptaget av LDL-kolesterol.

Farmakologisk sänkning av LDL-kolesterol minskar risken för hjärtinfarkt. Sedan länge diskuteras lämpligt målvärde för LDL-kolesterol.

En nyligen publicerad långtidsstudie har visat att individer med vanligt förekommande genetiskt orsakade LDL-kolesterolsänkningar (15 respektive 28 procent lägre än kontroller, samtliga dock inom »normalintervallet«) efter 15 års uppföljning har avsevärt minskad risk för hjärt-kärlsjukdom.

Resultaten talar för att behandlingstiden vid farmakologisk sänkning av LDL-kolesterol bör uppmärksammas och att »normalvärdena« för LDL-kolesterol är väsentligt högre än de borde vara utifrån risken för hjärt-kärlsjukdom.



Figur 1. Incidens av akut hjärtinfarkt i Sverige efter kön och ålder år 2002; fall per 100 000 invånare. Källa: Statistik och hälsa, Socialstyrelsen, ISBN 91-7201-949-2.

40–55 procent hos de flesta individer (från 20-årsåldern upp till 55–60-årsåldern) (Figur 2).

Nivåerna av det »goda kolesterolet«, HDL-kolesterol, förändras inte i samma grad under åldrandet.

Vi vet att prevalensen av hjärt-kärlsjukdomar i vår population stiger dramatiskt med åldrandet, vilket speglas av att incidensen av hjärtinfarkt ökar med åldern (Figur 1). Den åldersrelaterade stegringen av LDL-kolesterol är mer uttalad hos kvinnor än hos män, vilket gör att kvinnor över cirka 50 års ålder ofta har högre LDL-kolesterolnivå än män – samtidigt ökar insjuknandet i hjärtinfarkt successivt mer med åldern hos kvinnor än det gör hos män. Den tidigare stora skillnaden mellan män och kvinnor avtar därför med åldern – vid 70 års ålder är insjuknandet i hjärtinfarkt bara 2 gånger vanligare hos män (Figur 1).

50 års sjukdomsprocess skall vändas med snabb LDL-sänkning

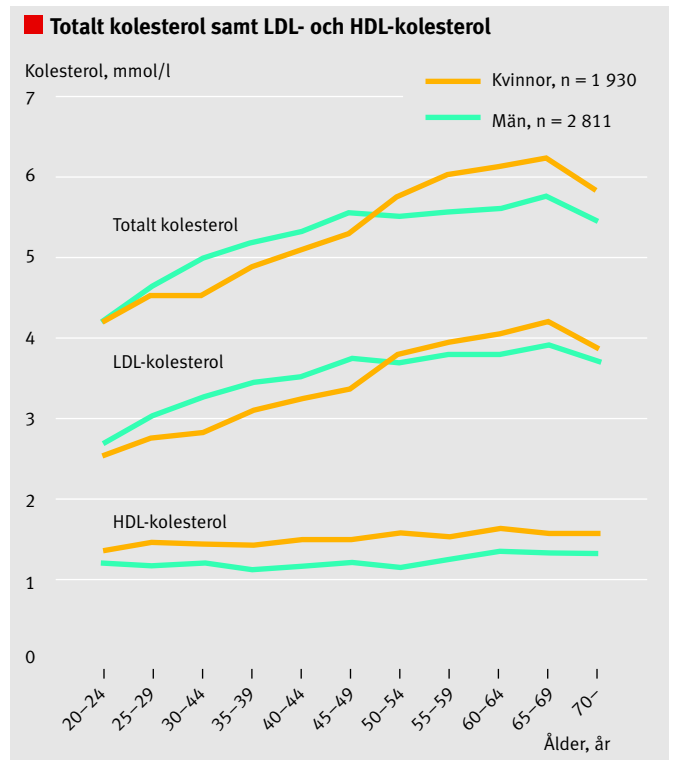
Ett mycket stort antal studier, på olika djurslag och hos människa, visar att principiellt olika sätt att sänka LDL-kolesterolnivån i blodet medför att risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdom avtar och att åderförkalkningsförändringar i kärlväggen minskar.

Det har till och med visats att överlevnaden kan förlängas hos människa. Den senaste tiden har vi fått förbättrade möjligheter att farmakologiskt minska LDL-kolesterolhalten i blodet med de så kallade statinerna, som specifikt minskar kroppens egen bildning av kolesterol, vilken till stor del sker i levern.

Eftersom man i initiala kliniska studier inte tydligt kunde visa ett starkt samband mellan grad av kolesterolsänkning och klinisk respons, har vissa förespråkare för evidensbaserad medicin hävdats att det inte finns skäl att mäta plasmakolesterol före eller under behandling med lipidsänkare.

Senare studier har emellertid visat att graden av LDL-kolesterolsänkning kan relateras till behandlingseffekten [9,10]. En statininducerad sänkning av LDL-kolesterol så mycket som 2 mmol/l har visats minska incidensen av hjärt-kärlsjukdom med 40 procent efter 5 års behandling [9], en relativt sett lång uppföljningstid för en statinstudie.

Befolkningsstudier har emellertid visat att populationer som skiljer sig så mycket i plasmakolesterol har avsevärt större skill-



Figur 2. Totalt plasmakolesterol samt LDL- och HDL-kolesterol efter ålder och kön. Data hämtade från Rifai och medarbetare [8].

nader vad gäller insjuknande i hjärt-kärlsjukdom [11]. Är effekten av behandling svagare än förväntat, eller kan vi inte lita på befolkningsstudier som trots allt bara visar hur vissa resultat ser ut, medan de överlåter åt läsaren att spekulera om eventuella kausalsamband?

Förklaringen till denna diskrepans är sannolikt behandlingstiden. Gemensamt för alla kolesterolsänkande behandlingsstudier som gjorts är att behandlingstiden är kort – om man beaktar att det tagit en individ kanske 50 år att bygga upp den åderförkalkning som man, efter det att klinisk sjukdom debuterat, snabbt vill försöka minska genom att sänka nivån av LDL-kolesterol.

Lägre LDL-kolesterol under lång tid minskar sjukdomsrisik

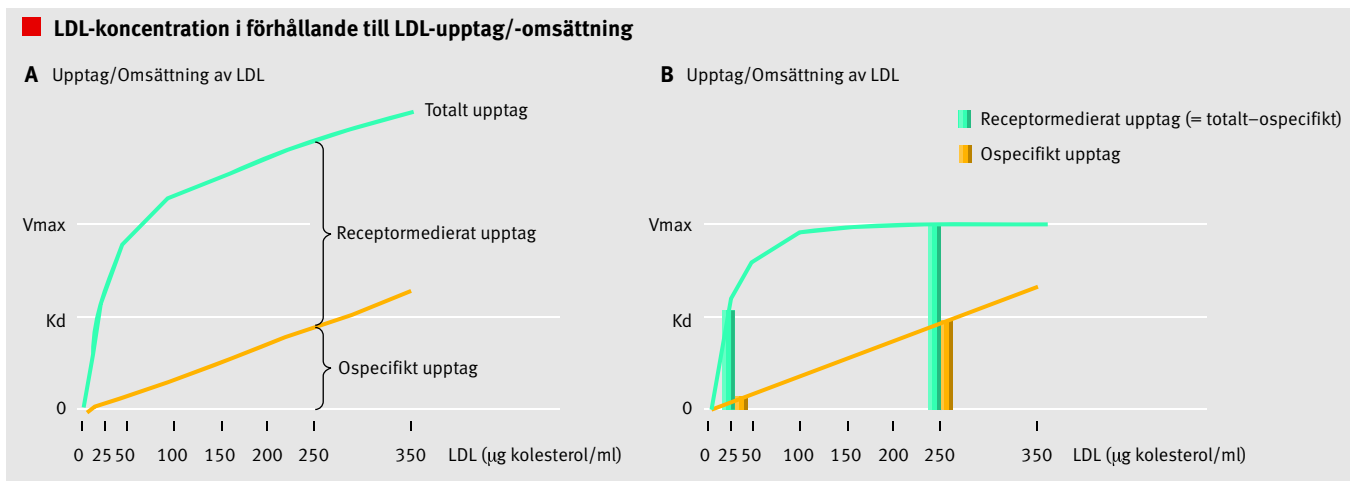
Hittills har vi inte haft några säkra data vad gäller långtidseffekten av lägre LDL-kolesterol hos människa. Nyligen har emellertid data publicerats som visar att lägre nivå av LDL-kolesterol innebär lägre risk att senare drabbas av hjärt-kärlsjukdom [1].

Märkligt nog är det åter sjukdomen familjär hyperkolesterolemi som lagt grunden till dessa nya resultat.

Denna gång är det dock inte en mutation i genen för LDL-receptorn det handlar om utan mutationer i genen för PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease), tidigare betecknad Narc-1 (neural apoptosis-regulated convertase 1).

Kunskapen om funktionen av detta proteas är fortfarande ofullständig, men man vet att när proteaset uttrycks leder det till att LDL-receptorerna bryts ned. Somliga patienter med

»Det är dessa individer som nu visat oss att lägre nivå av LDL-kolesterol under lång tid är förknäad med minskad risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom.«



Figur 3. Illustration som visar det typiska förhållandet mellan koncentrationen av LDL och upptaget/omsättningen av LDL när humana fibroblaster exponeras för ökande mängder LDL.

A. Normala fibroblaster med LDL-receptorer (grön linje); fibroblaster som saknar eller helt nedreglerat sina LDL-receptorer (gul linje).

B. Specifikt upptag/omsättning (grön linje). Specifikt upptag = LDL-receptormedierat upptag/omsättning erhålls genom att det ospecifika upptaget subtraheras från det totala upptaget (A). Vmax = maximalt LDL-receptormedierat upptag/omsättning. Kd = dissociationskonstanten.

Staplarna illustrerar storleken på det LDL-receptorspecifika (gröna staplar) respektive det ospecifika (gula staplar) upptaget/omsättningen av LDL: dels vid Kd-värdet, dels vid en LDL-koncentration som är 10 gånger högre än Kd-värdet. Ju högre LDL koncentration, desto större del av det totala upptaget utgörs då av ospecifikt, okontrollerbart upptag. Störst möjlighet att reglera LDL-upptaget med hjälp av LDL-receptorerna föreligger vid den LDL-koncentration som motsvarar Kd-värdet för processen, vilket för humana fibroblaster är cirka 25 µg kolesterol/ml. Då är halva receptorpopulationen engagerad.

mutationer i PCSK9-genen har ökat uttryck av proteaset, vilket resulterar i att deras LDL-receptorer minskar så kraftigt i antal att patienterna får klinisk familjär hyperkolesterolemi [6].

Ännu märkligare är att man funnit att andra genvarianter för PCSK9 i stället dämpar uttrycket av proteaset. Dessa individer har i stället ökat antal LDL-receptorer, vilket leder till att LDL-kolesterolhalten i blodet sjunker.

Det är dessa individer som nu visat oss att lägre nivå av LDL-kolesterol under lång tid är förenad med minskad risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom.

Nyligen publicerade Cohen och medarbetare ett arbete i New England Journal of Medicine där de karakteriserat ett stort antal individer med de relativt vanliga LDL-sänkande mutationerna PCSK9142x och PCSK9679x. Individerna i materialet hade följts under 15 år (från 1987 till och med 2002) och karakteriserats noga.

Bland de 3 363 undersökta afroamerikanerna i studien fann Cohen och medarbetare att de 3 278 utan PCSK9-mutation hade ett LDL-kolesterolmedelvärde på 3,57 mmol/l. Av dessa drabbades 319 (9,7 procent) av hjärt-kärlsjukdom någon gång under uppföljningen. Hos de 85 individer som hade nonsensmutation för PCSK9 (PCSK9142x eller PCSK9679x) visade det sig att LDL-kolesterol var 2,59 mmol/l, dvs en 28 procent lägre nivå än hos individer som saknade dessa mutationer. Bland dessa 85 individer var det emellertid endast 1 (1,2 procent) som under den 15-åriga uppföljningstiden drabbades av hjärt-kärlsjukdom.

Av de 9 524 vita som ingick i studien hade 9 223 ingen PCSK9-mutation och ett LDL-kolesterolmedelvärde på 3,54 mmol/l. Av dessa 9 223 drabbades 1 089 av hjärt-kärlsjukdom (11,8 procent) under uppföljningstiden. Totalt 301 (3,2 procent) hade sekvensvariationen PCSK946L och ett LDL-kolesterolmedelvärde på 3,00 mmol/l (15 procent sänkning). Bland des-

sa hade endast 19 utvecklat hjärt-kärlsjukdom under observationstiden, vilket motsvarar 6 procent.

Även om mortaliteten var lägre bland både svarta och vita med LDL-sänkande PCSK9-genvarianter kunde någon statistisk signifikans inte visas.

För ett sådant effektmått krävs givetvis tid, och vi kommer i framtiden att få veta hur en längre uppföljningstid påverkar mortaliteten i de olika grupperna.

Det skall särskilt noteras att den minskning av LDL-kolesterol som visats minska risken för hjärt-kärlsjukdom ligger inom ett område som många betraktar som »normalt«, från 3,6 mmol/l LDL-kolesterol ned till 3,0 respektive ned till 2,6 mmol/l.

Statinbehandlingsstudier har gjorts på individer med »normalt« LDL-kolesterol. Eftersom dessa studier har visat positiva resultat, har det hävdats att resultaten till stor del skulle bero på andra faktorer än statinernas LDL-kolesterolsänkande effekt, dvs statinernas sekundära inverkan i form av lipidoberoende effekter, t ex direkt påverkan på kärlväggen etc.

Å andra sidan, om individer med 15–28 procent lägre LDL-kolesterolvärde inom »normalområdet« för LDL-kolesterol har klart lägre risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom talar detta för att de »normala« LDL-kolesterolvärdena är onödigt höga i hela populationen, sett utifrån risken för hjärt-kärlsjukdom.

Cohens data på PCSK9-genvarianter med lägre LDL-nivåer är därför viktiga, eftersom de visar att risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdom är mindre tack vare just lägre LDL-nivåer, dessa individer hade ju inte behandlats med statiner.

Det kan tilläggas att studiens upplägg gör att resultaten rimligen blir en underskattning av LDL-kolesterolets betydelse för hjärt-kärlsjukdom eftersom ingångsåldern på individer som följdes under 15 års tid var 45–64 år och eftersom individer med redan manifest hjärt-kärlsjukdom hade exkluderats. Dess-

utom bör poängteras att individer som avlidit i hjärt-kärlsjukdom givetvis aldrig kan komma med i en sådan studie.

Experimentella belägg för lämpligt LDL-kolesterolvärde

Browns och Goldsteins studier av LDL-receptorn visade tidigt att människans nivåer av LDL-kolesterol i blodet är 4–5 gånger högre än vad som behövs för att cellerna skall kunna reglera upptaget av LDL-kolesterol [12] optimalt.

Genom att studera hur odlade fibroblaster omsätter LDL från omgivningen som en funktion av LDL-koncentrationen kan man fastställa den koncentration av LDL som krävs för maximalt LDL-receptormedierat upptag (V_{max}) (Figur 3). Vid den LDL-koncentration som ger V_{max} är alla LDL-receptorer engagerade (Figur 3 B).

Om cellen skall kunna reglera sitt upptag av LDL-kolesterol maximalt – genom att öka eller minska antalet LDL-receptorer – skall hälften av cellens LDL-receptorer vara engagerade, vilket är fallet vid den LDL-koncentration som ger halva V_{max} (Figur 3 B). Detta värde brukar betecknas som processens dissociationskonstant eller K_d -värde.

Om cellen omges av en högre LDL-nivå än den nivå som motsvarar K_d -värdet kommer den mängd LDL som cellen tvingas ta upp ospecifikt att öka, eftersom det ospecifika upptaget (LDL-receptoroberoende) alltid står i direkt proportion till den omgivande LDL-koncentrationen. Detta framgår av Figur 3 B, där man tydligt kan se att det ospecifika (icke-reglerbara) upptaget av LDL-kolesterol får en allt större andel av det totala LDL-upptaget ju högre LDL-koncentrationen är i omgivningen.

K_d -värdet för LDL-upptaget i humana fibroblaster är cirka 25 μg LDL-kolesterol/ml, vilket motsvarar cirka 0,064 mmol/l kolesterol [12]. Fibroblaster badar emellertid i intercellulärvätska, och tidigare bestämningar av lipoproteinnivåer där har visat att det finns en skillnad (gradient) mellan plasma och intercellulärvätska som är 10 gånger [12]. Detta betyder att LDL-kolesterolnivån i human plasma borde vara 10 gånger högre än den optimala nivån i intercellulärvätska (K_d -värdet), vilket då skulle vara 0,64 mmol/l ($0,064 \times 10$). LDL-kolesterol i blodplasma är i själva verket cirka 5 gånger högre.

Gör man samma experiment och kalkyl på en rad olika djurslag finner man ingen diskrepans mellan experimentellt kalkylerat plasmavärde och det faktiskt uppmätta.

Brown och Goldstein menade redan 1977 [12] att det är på grund av att människan har dessa onödigt höga LDL-kolesterolnivåer i blodet som hon till skillnad från en lång rad djur i så stor omfattning drabbas av åderförkalkning. Detta koncept formulerades som »the LDL receptor hypothesis«.

Det kan tilläggas att i våra egna studier, där vi med modern mikroteknik helt nyligen bestämt lipoproteinnivåer i intercellulärvätska hos människa, funnit att LDL-nivån endast är 5 gånger högre i blodplasma än i intercellulärvätska [13]. Utifrån våra data är LDL-kolesterolnivån i blodet 10 gånger högre än den behöver vara för att kroppens celler på bästa sätt skall kunna reglera sitt upptag av kolesterol från de kolesterolrika LDL-partiklarna. Varför skulle nu detta leda till ökad åderförkalkning?

När cellerna exponeras för LDL i koncentrationer som är 10-faldigt högre än K_d -värdet innebär det att när cellen inte vill ta upp LDL, vilket är fallet då det finns överskott av kolesterol i cellen, kommer cellen att ta upp 10 gånger mer LDL-kolesterol än den gjort om LDL i stället funnits i en koncentration motsvarande K_d -värdet (0,064 mmol/l kolesterol). Detta sker trots att cellen, för att skydda sig mot för mycket kolesterol, redan har nedreglerat sina LDL-receptorer maximalt (Figur 3 B). Detta

beror på det ovan beskrivna ospecifika upptaget av alla molekyler från omgivningen, vilket står i direkt proportion till koncentrationen av molekylen i fråga.

Följden blir att cellen får i sig avsevärt mycket mer kolesterol än den behöver. För att hantera denna situation försöker cellen exportera så mycket kolesterol som möjligt (det är här HDL och apo E kommer in som deltar i transporten av kolesterol bort från cellen).

Om cellen inte lyckas att göra sig av med överskottet av kolesterol ansamlas detta i stället inuti cellen i vakuoler. Därefter omvandlas cellen, om den är en makrofag, till en skumcell (foam cell), vilket är det första steget i åderförkalkningsprocessen. Dessutom kan LDL-kolesterolet oxideras, vilket avsevärt förvärrar situationen, eftersom oxiderat LDL-kolesterol tas upp aktivt av makrofagerna med hjälp av en annan receptor, helt oberoende av cellens kolesterolbehov. Mängden oxiderat LDL är också proportionell till mängden tillgängligt LDL.

Eftersom resultatet i Cohens och medarbetares studie visar att tecknen på åderförkalkning är mindre uttalade hos individer med lägre LDL-kolesterol, inom s k normalvärden, stödjer deras resultat de experimentella belägg som visat att vanligt förekommande plasmanivåer av LDL-kolesterol är avsevärt högre än de behöver vara.

Sammanfattningsvis kan man säga att det finns experimentella belägg som talar för att en lämplig LDL-kolesterolnivå i human plasma skulle behöva vara betydligt lägre än de nivåer vi idag ser som vanligt förekommande i populationen och därför kallar »normala«. Detta innebär att slutsatser som »de flesta patienter med hjärtinfarkt har ju inte förhöjt LDL-kolesterol och därför måste andra orsaker än kolesterol ligga bakom åderförkalkning« är fel, eftersom de bygger på vanligt förekommande LDL-kolesterolnivåer och inte på sjukdomsrelaterade LDL-kolesterolnivåer, vilket Cohens och medarbetares studie nu visat är helt olika saker.

Utrymme för ännu kraftigare LDL-sänkande terapi

Hur skall vi då förhålla oss till dessa experimentella resultat? Skall vi sänka LDL-kolesterol ned till 0,3 mmol/l? I så fall skulle ju praktiskt alla behandlas på något sätt. Eller skall vi blunda för resultaten?

Åderförkalkning är en multifaktoriell sjukdom. Sedan Adolf Windaus år 1900 visade att lesionerna innehåller stora mängder kolesterol har vår kunskap ökat vad gäller betydelsen av kolesterolnivån i blodet för uppkomsten av lesioner. Klart är att kolesterol är en mycket viktig och basal faktor för att åderförkalkning skall uppkomma.

För att åstadkomma åderförkalkning i djurmodeller krävs att kolesterol tillförs i maten och/eller att strukturer viktiga för kolesteroltransport skadats. Inget kolesterol – ingen åderförkalkning.

Experimentella studier som undersöker t ex betydelsen av inflammation för åderförkalkning utnyttjar djurmodeller med kraftigt förhöjda (5–10 gånger) kolesterolnivåer som apo E-knockoutmöss, där det för kolesteroltransporten utomordentligt viktiga apo E-proteinet slagits ut.

För att förhindra uppkomsten av eller mer effektivt kunna minska befintlig åderförkalkning är det angeläget att vi ökar förståelsen av hur LDL- och HDL-kolesterolnivåerna i blodet – och framför allt hur kolesteroltransporten – regleras hos människor. Vi behöver också veta mer om hur LDL-partiklarna och deras innehåll orsakar åderförkalkning och varför HDL skyddar mot åderförkalkning.

En ny era har inletts där vi sett att åderförkalkningsprocessen

kan vändas genom att farmakologiskt sänka LDL-kolesterolnivån i blodet. Aktuella data [1] ger nu stöd dels för att behandlingstiden sannolikt är en viktig faktor, dels för de tidigare resultat som visat att LDL-nivåer i blodet är 5–10 gånger högre än de behöver vara.

Det senare förhållandet är av intresse, eftersom mer potenta statiner och andra LDL-sänkande strategier kommer att möj-

liggöra ännu kraftigare LDL-sänkningar. Det förefaller som att det fysiologiskt finns utrymme för sådan LDL-sänkande terapi.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264-72.
- Rudling MJ, Reihner E, Einarsson K, Ewerth S, Angelin B. Low density lipoprotein receptor-binding activity in human tissues: quantitative importance of hepatic receptors and evidence for regulation of their expression in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:3469-73.
- Kita T, Brown MS, Watanabe Y, Goldstein JL. Deficiency of low density lipoprotein receptors in liver and adrenal gland of the WHHL rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78:2268-72.
- Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84:6919-23.
- Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science.* 2001;292:1394-8.
- Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34:154-6.
- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913.
- Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH. *Handbook of lipoprotein testing.* Washington: AACC Press; 1997.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
- Olsson AG. Lågre LDL-kolesterol är bättre! Sikta på 2 mmol/l i sekundärpreventiv behandling. *Läkartidningen.* 2006;103:22-3.
- Keyes A. Seven countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1980.
- Goldstein JL, Brown MS. *Atherosclerosis: the low-density lipoprotein receptor hypothesis.* *Metabolism.* 1977;26:1257-75.
- Parini P, Johansson L, Broijersén A, Angelin B, Rudling M. Lipoprotein profiles in plasma and interstitial fluid analyzed with an automated gel-filtration system. *Eur J Clin Invest.* 2006;36:98-104.

annons