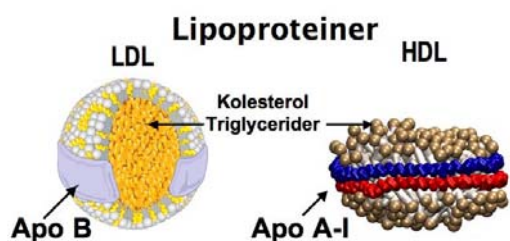


ApoB och ApoA-I

En ny metod för kolesterolmarkörerna ApoB och ApoA-I har införts på Klinisk Kemi, Sahlgrenska. Mycket talar för att kvoten mellan ApoB/ApoA-I är det mest träffsäkra måttet på lipidrelaterad risk för hjärt-kärl sjukdom. ApoB och ApoA-I är framförallt ett komplement till konventionell lipidmätning. Förslag till hur ApoB och ApoA-I kan användas i kliniken beskrivs nedan.

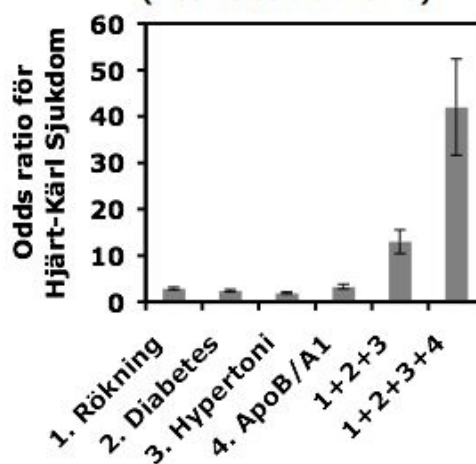
Bakgrund

Blodfetter, triglycerider och kolesterol, transporteras i form av små leverproducerade fettpartiklar, lipoproteiner, som också innehåller proteiner kallade Apolipoproteiner (ex. ApoB eller ApoA-I)¹. Serum kolesterol är summan av alla lipoproteiners innehåll av kolesterol. På samma sätt är serum triglycerider summan av samtliga lipoproteiners innehåll av triglycerider. Kolesterolinnehållet i de lipoproteiner med störst relation till hjärt-kärl sjukdom, LDL och HDL, mäts separat.



Blodets halt av kolesterol står i relation till risken att utveckla hjärt-kärl sjukdom. Meta-analyser av statinstudier visar att relativa risken för hjärt-kärl sjukdom minskar cirka 20 - 30% för varje mmol/L sänkning av LDL kolesterol². Mätning av kolesterol, triglycerider, LDL- och HDL kolesterol syftar till att hitta riskpatienter som kan vara i behov av kolesterol sänkande terapi. Då individer med ökad risk identifierats mäts blodfetter för att undersöka om patienten når behandlingsmålen. Risken att utveckla hjärt-kärl sjukdom vid lipidrubning påverkas starkt av andra riskfaktorer³. Patientens lipidnivåer måste därför bedömas i ljuset av övriga riskfaktorer för att minska "number needed to treat" och därigenom kostnaden för att undvika dödsfall i hjärt-kärl sjukdom.

Samverkande riskfaktorer (Modifierad från ref. 3)



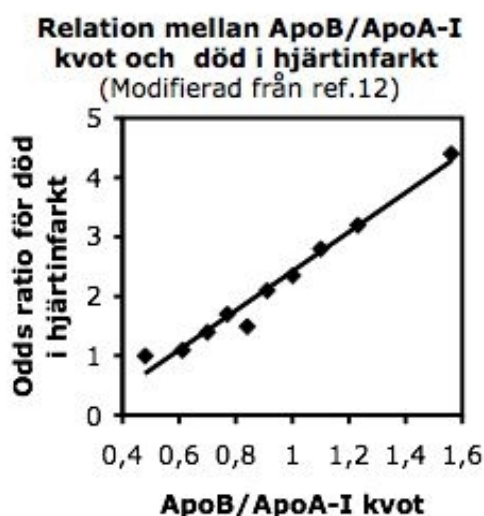
LDL partikeln, som innehåller proteinet ApoB, orsakar åderförfattning och hjärt-kärl sjukdom. Risken att utveckla hjärt-kärl sjukdom är sannolikt mest relaterad till antalet LDL-partiklar/L, det vill säga partikelkoncentrationen⁴. LDL-kolesterol är dock ett osäkert mått på LDL-partikelkoncentrationen eftersom mängden kolesterol per LDL-partikel varierar betydande mellan personer⁵. LDL-partikelkoncentrationen kan dock uppskattas relativt väl genom mätning av ApoB koncentration, då det enbart finns ett ApoB per LDL partikel. Flera stora studier indikerar att ApoB korrelerar bättre än LDL kolesterol både till risken för hjärt-kärl sjukdom^{6,7} och till riskminskning vid statinterapi^{7,8}. Detta gäller speciellt hos patienter med små kolesterolfattiga LDL-partiklar, som ofta förekommer vid diabetes, bukfetma och koronarsjukdom⁹. Patienter med små och kolesterolfattiga LDL-partiklar kan ha normalt LDL-kolesterol även om LDL-partikelkoncentration, och därmed risken för hjärt-kärl sjukdom, är förhöjd.

Triglyceridrika lipoproteiner, VLDL, är också associerade med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Även dessa partiklar innehåller en

ApoB molekyl per partikel. Vid låga triglycerider spelar detta mindre roll, men vid hypertriglyceridemi kan VLDL bidra till koncentrationen av ApoB i plasma.

HDL partikeln, som innehåller proteinet ApoA-I, transporterar kolesterol från övriga kroppen till levern som via syntes av gallsyror kan göra sig av med detta kolesterol. Ökat HDL kolesterol och ApoA-I skyddar mot åderförfattning och hjärt-kärl sjukdom¹. Omvänt, så är lågt HDL eller ApoA-I kopplat till ökad risk för hjärt-kärl sjukdom, även då LDL kolesterol är normalt¹⁰.

Sambandet till risk för hjärt-kärl sjukdom blir speciellt starkt om man gör en kvot mellan ApoB/ApoA-I^{6,11,12}, en kvot som ökar ju fler skadliga LDL partiklar och färre skyddande HDL partiklar som finns i blodet.



Fördelen med mätning av ApoB och ApoA-I jämfört med LDL och HDL kolesterol är att:

1. Patienten behöver inte vara fastande vid provtagning.
2. Metoderna för ApoB och ApoA-I på Sahlgrenska Sjukhuset har kalibrerats mot AMORIS studien¹³, en stor svensk studie av kolesterolmarkörer, och ger därför en uppdaterad uppskattning av patientens risknivå.
3. ApoB samt ApoB/ApoA-I kvoten gör att man sannolikt hittar riskpatienter med högre träffsäkerhet jämfört med kolesterol, LDL- och HDL kolesterol.

Nackdelar med ApoB och ApoA-I är att resultaten inte kan användas för att beräkna risk för död i hjärt-kärl sjukdom via SCORE diagram samt att det ännu saknas prospektiva behandlingsstudier där ApoB eller ApoB/ApoA-I kvoten varit ett primärt behandlingsmål.

Användning av ApoB och ApoA-I

Syftet med att mäta blodlipider kan delas upp i:

1. Identifiering av patienter som kan behöva lipidsänkande terapi
2. Följa behandlingsmål.

ApoB och ApoA-I används framförallt som komplement till konventionell lipidmätning för att skärpa riskbedömning och

behandlingsuppföljning på riskindivider¹⁴.

För Riskgrupper i Tabell 1 är det viktigt att lipidrelaterad risk hittas med hög träffsäkerhet En ökad träffsäkerhet kan erhållas genom att komplettera lipidmätningen med ApoB, ApoA-I och ApoB/ApoA-I kvot. Man kan därför analysera:

- Kolesterol
- LDL-kolesterol
- HDL kolesterol
- Triglycerider
- ApoB
- ApoA-I
- ApoB/ApoA-I kvot

Om patientens värden ligger ovanför nivåer angivna i Tabell 2 är det indicerat att initiera kolesterolsänkande terapi för att nå dessa målvärden. Mycket talar för att ApoB är det mest betydelsefulla målvärdet för riskindivider. Om ApoB är lågt är också LDL-kolesterol under målvärdet i 99% av fallen¹⁵. I de få fall då LDL-kolesterol är ökat trots att ApoB är lågt verkar inte risken för hjärt-kärl sjukdom vara ökad¹⁶. Är LDL-kolesterol normalt men ApoB förhöjt (cirka 20% av fallen¹⁷) talar mycket för att man bör använda ApoB som behandlingsmål¹⁴, speciellt vid ökade triglycerider som indikerar att patienten har många kolesterolfattiga LDL-partiklar och förhöjt VLDL⁹.

Vid statinterapi minskar kolesterolinnehållet per LDL-partikel. Det gör att LDL-kolesterol underskattar LDL-partikel koncentrationen och att ApoB sannolikt är ett viktigare målvärde vid statinterapi än LDL-kolesterol¹⁵.

Även om ApoB/ApoA-I kvoten troligtvis är den mest träffsäkra riskmarkören för hjärt-kärl sjukdom är det ännu osäkert om ApoB/ApoA-I kvoten kan användas som behandlingsmål. Om ApoB/ApoA-I kvoten är ökad trots att ApoB är normalt, eller vid isolerat lågt HDL kolesterol har patienten ökad risk för hjärt-kärl sjukdom¹⁰, men vi saknar idag information om hur detta bör behandlas.

För övriga låg- eller mellanriskpersoner bör lipidprofil enbart analyseras om det kan finnas indikation för lipidsänkande terapi:

- >40 år
- har riskfaktorer i Tabell 4 eller riskfaktorer i SCORE diagrammet

Allmän screening rekommenderas inte.

Initialt kan man begränsa sig till att analysera

- Kolesterol
- LDL-kolesterol
- HDL kolesterol
- Triglycerider

Man inleder med att beräkna patientens 10 års risk att dö i en hjärt-kärl sjukdom via SCORE diagrammet. Visar SCORE diagrammet att risken överstiger 5% bör kolesterolsänkande terapi övervägas, tillsammans med intervention mot övriga riskfaktorer, för att nå målvärden i Tabell 2. Detta gäller speciellt om övriga

riskfaktorer i Tabell 3 + 4 föreligger. Om LDL-kolesterol är normalt på en patient med flera riskfaktorer i Tabell 3 + 4 eller hög risk i SCORE diagrammet kan man skärpa bedömningen av riskprofilen genom att analysera ApoB och ApoA-I samt ApoB/ApoA-I kvoten. Om ApoB är ökat trots att LDL kolesterol är normalt kan kolesterolsänkande terapi övervägas för att nå målvärdet för ApoB. Om ApoB/ApoA-I kvoten är ökad trots att ApoB är normalt, eller vid isolerat lågt HDL har patienten ökad risk för hjärt-kärl sjukdom¹⁰, men vi saknar idag information om hur detta bör behandlas.

Något konsensus om risknivåer och målnivåer avseende ApoB, ApoA-I och kvoten ApoB/ApoA-I finns för närvarande inte. De nivåer som presenteras i detta dokument baseras på tillgängliga data i vetenskaplig litteratur samt på de behandlingsdokument som publicerats från ADA Canadian Heart Association¹⁸. Inom området sker en snabb utveckling och vår bedömning är att ApoB och ApoA-I kommer att få ökad användning både för värdering av risk och som terapimål.

Tabell 1

Riskgrupper

Etablerad kranskärlssjukdom
Annan aterosklerotisk sjukdom
Diabetes mellitus
S-kolesterol >8,0 mmol/L
LDL-kolesterol >6,0 mmol/L
Familjär hyperkolesterolemi

Tabell 3

Ökad risk

Triglycerider
>1,7 mmol/L
HDL-kolesterol
Män <1.0 mmol/L
Kvinnor <1.3 mmol/L
ApoA-I
Män <1.15 g/L
Kvinnor <1.25 g/L
ApoB/ApoA-I kvot
Män >0.80
Kvinnor >0.70

Författare

Ola Hammarsten, Docent, Överläkare, Klinisk Kemi Sahlgrenska Universitetssjukhuset
ola.hammarsten@clinchem.gu.se, 031- 342 9941

Olov Wiklund – Professor, Verksamhetsområde, Kardiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Faktagranskning

Stig Attvall – Docent, Överläkare
Diabetescentrum Sahlgrenska
Universitetssjukhuset.

Provinformation:

Remissord: ApoA-I,S-, ApoB,S-, ApoB/ApoA-I kvot,S-

Provtagning: Venblod gelrör 5 mL. Hantering: Efter att prov är centrifugerat kan serum förvaras 8 dygn i kyla eller 1 dygn i rumstemperatur.

Pris: Cirka 50:-/Apo. Ingen extra kostnad för beräkning av kvot.

Gruppkod: lipidstaus, s- för analys av samtliga lipidmarkörer (ApoB, ApoA-I, ApoB/ApoA-I kvot, kolesterol, LDL-kolesterol, HDL kolesterol, Triglycerider).

Tabell 2

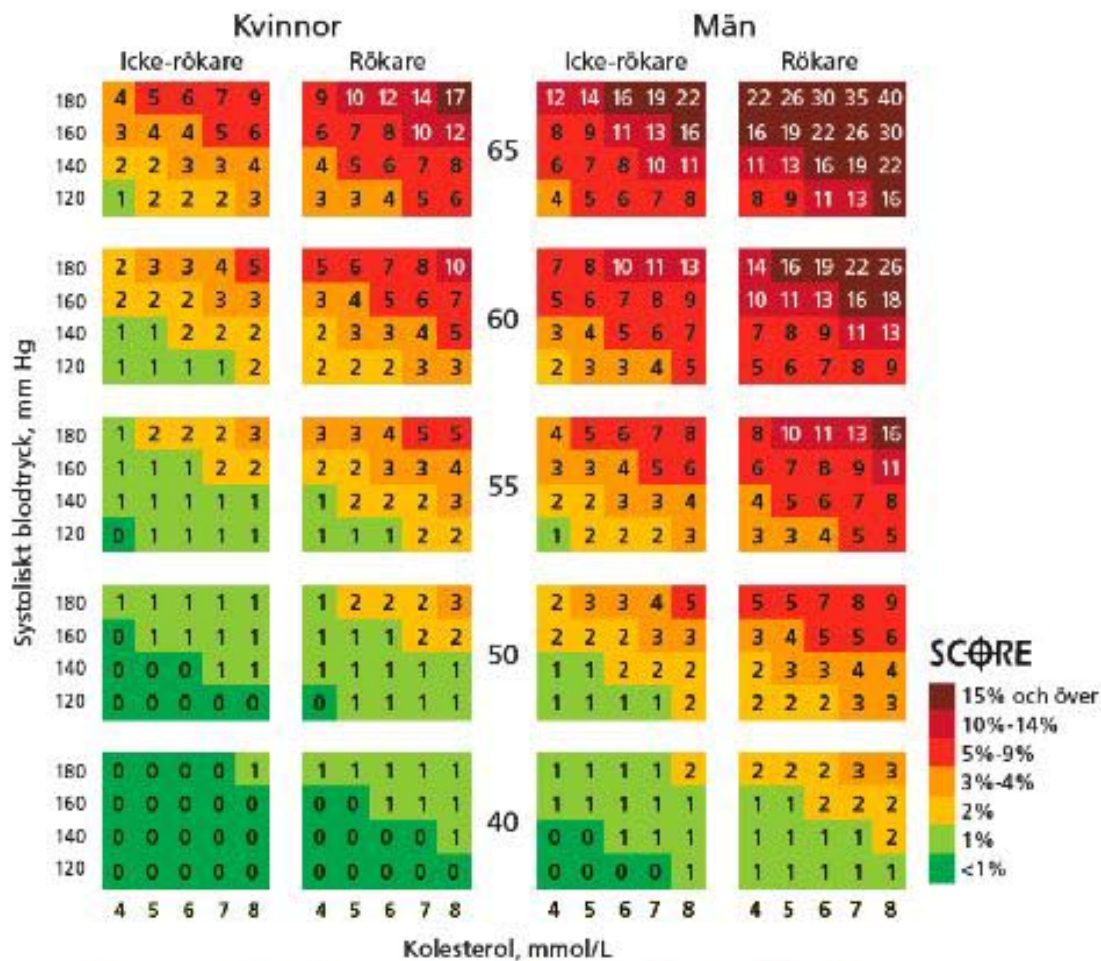
Målvärden

Kolesterol
<5,0 mmol/L
Riskgrupper <4.5 mmol/L
LDL-kolesterol
<3.0 mmol/L
Riskgrupper <2.5 mmol/L
ApoB
<0.90 g/L

Tabell 4

Riskfaktorer

Övervikt
Bukomfång:
Män >102 cm;
Kvinnor >88 cm
Kronisk njursjukdom
Ärftlighet för kranskärlssjukdom
Manlig förstegradssläkting < 55 år
Kvinnlig förstegradssläkting < 65 år
Faktorer i SCORE-diagram



Med patientens ålder, kön, blodtryck, serum kolesterol samt förekomst av rökning beräknar SCORE-diagrammet risken för död i en hjärt-kärl sjukdom inom 10 år. SCORE diagrammet är inte avpassat för beräkning av risk på riskgrupper enligt Tabell 1.

Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14 Suppl 2:S1-113

Referenser

1. Läkartidningen 2004;101(13):1188-94.
2. Bmj 2003;326(7404):1423.
3. Lancet 2004;364(9438):937-52.
4. Clin Chem 2009;55(3):407-19.
5. Clin Cardiol 1999;22(6 Suppl):II21-7.
6. Lancet 2008;372(9634):224-33.
7. Clin Cardiol 2009;32(9):482-6.
8. Circulation 2008;117(23):3002-9.
9. Ann Intern Med 2001;135(6):447-59.
10. N Engl J Med 2007;357(13):1301-10.
11. Läkartidningen 2006;103(10):751-2.
12. J Intern Med 2006;259(5):493-519.
13. Lancet 2001;358(9298):2026-33.
14. J Am Coll Cardiol 2008;51(15):1512-24.
15. J Am Coll Cardiol 2008;52(8):626-32.
16. Am J Cardiol 2006;97(7):997-1001.
17. Clin Chem 2009;55(3):473-80.
18. Can J Cardiol 2009;25(10):567-79.