

Apolipoproteinbestämning:

Ett viktigt redskap för prevention och behandling av kardiovaskulär sjukdom

Genom att bestämma apo B och apo AI finns det stor potential att förbättra prevention och behandling. Det förutsätter dock att analyserna hanteras på rätt sätt och att vi snarast utarbetar gemensamma riktlinjer och målvärden för den behandling som inkluderar dessa variabler.

Mellan representanter för sjukvården i sydöstra regionen har det pågått en debatt om att införa apolipoproteinbestämning som mått på kardiovaskulär risk. Debatten kan i mångt och mycket illustrera problemen kring införandet av nya metoder inom sjukvården. Här vill jag dock fokusera sakfrågan: Finns det underlag för att använda kvoten apo B/apo AI som indikation för behandling och för att styra behandling?

Frågan har inget enkelt svar, men låt mig först kort repetera vad apolipoproteiner är och vad man bestämmer med denna analys. Lipoproteiner är blodets organ för att transportera fett, framför allt triglycerider. För att göra detta bildas i levern eller i tarmen lipidpartiklar, vars metabola öde styrs av proteiner på partiklarnas yta, apolipoproteiner. VLDL syntetiseras i levern som en triglyceridrik partikel. Triglyceriderna metaboliseras och kvar blir en kolesterolrik restpartikel, LDL. LDL ska normalt tillbaka till levern och brytas ned. VLDL och LDL har en molekyl av apoli-

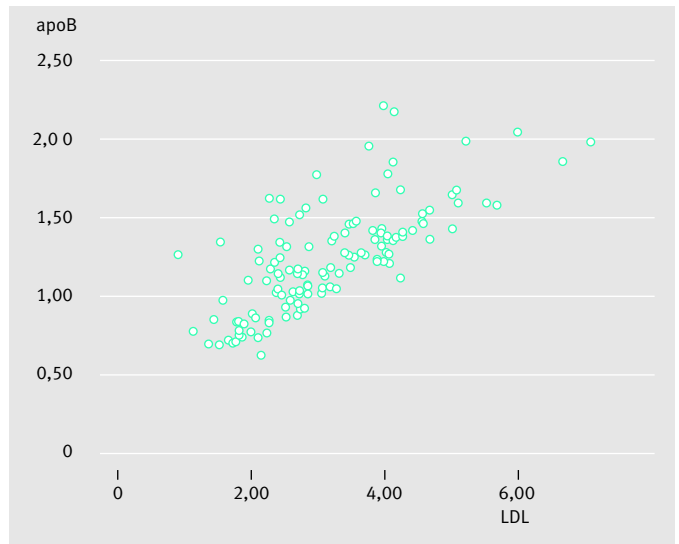
poprotein B (apo B) på partiklarnas yta. Apo B styr partikeln till receptorer i levern för upptag och utsöndring av kolesterol. Tyvärr har apo B också egenskapen att associera sig med kärnväggens komponenter. LDL deponeras då som kolesterol och omvandlas till toxiska lipider i kärnväggen. Det är denna process som driver aterosklerosen.

Apo B-innehållande lipoproteiner är aterogena [1] och apo B-värdet i plasma avspeglar halten av LDL och VLDL. Normalt är LDL kvantitativt dominerande, men vid höga triglyceridnivåer kan apo B i VLDL ha betydelse [2]. Eftersom varje partikel innehåller en apo B-molekyl, avspeglar halten apo B också antalet partiklar i blodet. Detta har betydelse eftersom många små LDL-partiklar är mer aterogena än ett fåtal större partiklar. Man talar om »small dense LDL« som särskilt aterogena. Förekomsten av »small dense LDL« är också karakteristiskt för den dyslipidemi som finns vid diabetes och metabolt syndrom [3].

Apo AI är samtidigt det dominerande proteinet på HDL; de partiklar som brukar kallas det goda kolesterolet. Varje partikel kan innehålla fler apo AI-molekyler. HDL-metabolismen är betydligt

mera komplex och funktionen av HDL i aterogenesen är inte klarlagd. Den mest omhuldade teorin är att HDL är aktivt i »the reversed cholesterol transport«, dvs tar upp kolesterol i periferin och transporterar det tillbaka till levern [4]. Andra föreslagna mekanismer är anti-oxidativa och antiinflammatoriska egenskaper hos HDL [5]. I alla händelser vet vi från ett otal studier att HDL-nivån är starkt relaterad till risken för kardiovaskulär sjukdom. Låga HDL-nivåer innebär en ökad risk och höga HDL-nivåer en minskad risk.

Apo B är ett bra och enkelt mått på aterogena lipoproteiner och apo AI är ett bra och enkelt mått på HDL, det goda kolesterolet. Mot denna bakgrund är det inte förvånande att kvoten mellan apo B och apo AI är en riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom. Det råder inget tvivel om att kvoten är en stark, oberoende och lätt tillgänglig riskmarkör. Detta har visats i tidigare refererade studier både från Sverige [6] och internationellt. Att använda kvoten för screening i syfte att hitta högriskindivider borde vara ganska okontroversiellt. För populationer är sambandet kvot-risk närmast linjärt, vilket visats i t ex INTERHEART [6] och AMORIS [7]. Det kan dock finnas anledning att varna för att det för en enskild

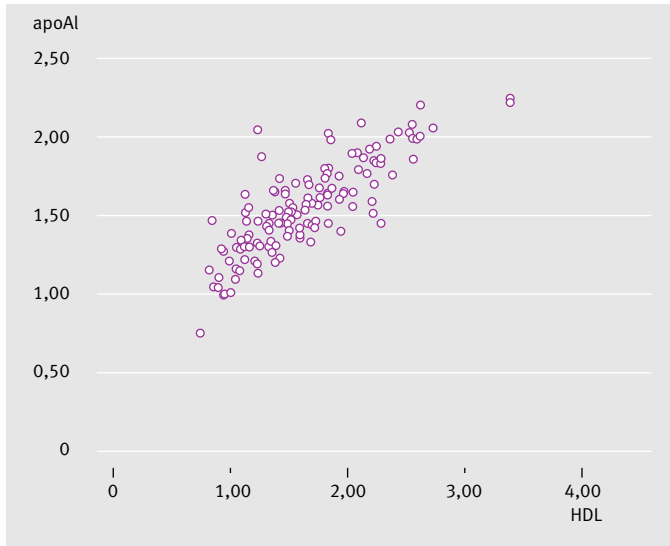


Figur 1. Relationen mellan apo B (g/l) och LDL-kolesterol (mmol/l) i ett konsekutivt kliniskt material.



OLOV WIKLUND

professor, Wallenberglaboratoriet, avdelningen för klinisk och molekylär medicin, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet
olov.wiklund@wlab.gu.se



Figur 2. Relation mellan apo AI (g/l) och HDL-kolesterol (mmol/l) i ett konsekutivt kliniskt material.

individ kan finnas fallgror där vetenskapen inte ger definitiva svar.

Låt mig ge ett exempel på en kvinna med familjär hyperkolesterolemi och med följande värden: totalkolesterol 11,0; LDL-kolesterol 6,5; HDL-kolesterol 3,5; triglycerider 2,0; apo B 2,0; apo AI 2,5; apo B/apo AI; kvot 0,8. Kvoten ger här en ganska beskedlig bild av lipidrubningen, medan den totala bilden är klart sjuklig. Att det höga HDL-värdet skulle skydda henne mot åderförkalkningssjukdom finns det inga hållpunkter för. I detta fall ger kvoten inte en rättvisande bild av patientens risk, utan här behövs en bredare bild av hela lipidprofilen.

Kvoten är säkert ett utmärkt sätt att fånga den stora massan riskindivider, men här finns det en risk för att enstaka individer blir felaktigt behandlade. Ur denna knipa finns dock en enkel utväg: stirra dig inte blind på kvoten utan beakta även kvotens beståndsdelar! Apo B är ett utomordentligt mått på aterogena lipoproteinpartiklar och det bör därför ersätta det mycket vanskliga mått som vi idag använder med beräknat LDL (Friedewalds formel: LDL-kolesterol = totalkolesterol - HDL - (0,45 triglycerider)). Fokuseringen på kvoten är alltså olycklig. Siffrorna på apo B och apo AI finns ju där och vi bör därför uppmärksamma dessa innan vi sätter in en ofta livslång behandling. Kvoten kan användas i screeningsammanhang, men då tillsammans med en värdering av värdena för apo B och apo AI var för sig.

Att använda kvoten som terapimål torde idag vara ännu vanskligare. Motsvarar verkligen en halvering av apo B en för-

dubbling av apo AI? Kvoten påverkas ju på samma sätt! Ett stort problem är den bristande kunskapen om effekterna av att höja och sänka apo AI, och hur detta ska göras. Inte minst har den nyligen avbrutna studien med torcetrapib [8], en effektiv höjare av apo AI, visat hur vanskligt det är att överföra kunskaper om prediktiva nivåer till terapeutiska mål. Vi kan höja apo AI med alkohol, fysisk träning, östrogen, DDT, statin, fibrat eller torcetrapib, men vad vet vi om effekterna? Om det är återtransporten av kolesterol från kärnvägg till lever vi vill öka kanske inte nivån överhuvudtaget spelar någon roll, utan det är då omsättningen av HDL vi vill öka.

Samtidigt kan apo B sannolikt ersätta LDL även som terapeutiskt mål. Få studier har använt apo B för inklusion eller som målvariabel. Sambandet mellan apo B-nivå och LDL är dock starkt och dokumentationen av nyttan med en LDL-sänkning är betryggande. I statin-studier följer apo B-reduktion LDL-reduktion. Dessutom är hypoteserna för hur de apo B-innehållande partiklarna orsakar ateroskleros bättre underbyggda i kliniska studier och i djurmodeller.

Sambandet mellan apolipoproteiner och lipoproteiner illustreras i Figur 1 och 2, där värdena för LDL och HDL plottats mot apo B respektive apo AI. Proven är konsekutiva prov från vårt rutinlaboratorium. Figuren visar den goda korrelationen mellan apo B och LDL, men med en del avvikare med höga apo B. Dessa avspeglar individer med apo B i triglyceridrika VLDL-partiklar, som ju inte fångas med LDL-beräkningen. Målvärdet för LDL är idag 2,5 mmol/l och motsvaras av omkring 1,0 g/l av apo B.

Att apo AI är starkt relaterat till HDL är också tydligt.

Sammanfattningsvis är kvoten apo B/apo AI en stark riskmarkör. För att bedöma terapiindikation och terapimål måste andra variabler vägas in. Apo B är en god kandidat för att ersätta beräknat LDL. Här är det viktigt att komma överens om behandlingsindikationer och ge klara målvärden. Apo AI kan sannolikt ersätta HDL, och kan då liksom HDL utgöra en markör för ökad risk, men det saknas underlag för att ge specifik farmakoterapi mot HDL eller apo AI. Utöver de här diskuterade variablerna bär plasmanivån av triglycerider viktig information om metabol balans, framför allt i relation till insulinresistens och diabetes. Triglycerider är också starkt inverst relaterade till HDL.

Det finns alltså en stor potential till förbättrad prevention och behandling genom att bestämma apo B och apo AI, men det gäller att hantera analyserna rätt och att snarast komma överens om riktlinjer för en behandling som inkluderar dessa variabler.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Utför arvodeade utbildningsuppdrag för Astra-Zeneca, MSD, Schering-Plough och Pfizer samt har pågående forsknings-samarbete med Astra-Zeneca och Pfizer.*

REFERENSER

- Olofsson SO, Boren J. Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *J Intern Med.* 2005; 258:395-410.
- Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med.* 2006;259:437-46.
- Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia.* 2003; 46:733-49.
- Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:193-205.
- Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res.* 2004;95:764-72.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Lanus F, Avezum A, 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.
- Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy - a review of the evidence. *J Intern Med.* 2006;259:493-519.
- Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N. The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27: 257-60.