

Göran Walldius, adjungerad professor, MD, Konung Gustaf V forskningsinstitut, Karolinska institutet, Stockholm, Senior Principal Scientist, AstraZeneca, Mölndal (goran.walldius@astrazeneca.com)

Ingmar Jungner, docent, MD, CALAB Research, Stockholm, enheten för klinisk epidemiologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna och Karolinska institutet, Stockholm

Apolipoproteiner nya och bättre riskindikatorer för hjärtinfarkt

■ Vi har lärt oss att ett högt kolesterolvärde kan leda till hjärtinfarkt och andra kärlsjukdomar. Men ett högt kolesterolvärde innebär inte alltid en ökad risk, helt enkelt för att kolesterolet i blodet är fördelat på, och transporteras av, olika lipoproteiner. Har man ett lite högt totalkolesterol kan det förklaras av ett högt HDL (high density lipoprotein)-kolesterol, det »goda« kolesterolet, medan det »onda« LDL (low density lipoprotein)-kolesterolet kan vara helt normalt. Ett normalt totalkolesterol kan, å andra sidan, också vara vilseledande, eftersom det »onda« LDL kan vara för högt och det »goda« HDL för lågt. Av dessa skäl bör man alltså mäta både LDL och HDL för att kunna göra en bättre bedömning av om den kardiovaskulära risken är ökad eller inte. Man bör även mäta triglycerider, som i blodet framför allt transporteras i VLDL (very low density lipoprotein) och i IDL (intermediate density lipoprotein). På så sätt får vi ett bättre underlag för såväl riskbedömning som eventuellt terapival. Ett högt LDL-kolesterol anses allmänt som den enskilt starkaste lipidrelaterade riskfaktorn [1, 2]. Vid lipidsänkande terapi är idag statiner i de allra flesta fallen förstahandsvalet, eftersom de sänker LDL-kolesterolhalten effektivt och framför allt för att de minskar risken för både hjärtinfarkt och stroke.

Apolipoproteiner – livsviktiga transportproteiner

För att kunna transporteras i blodet och fördelas till olika vävnader är lipiderna bundna till olika apolipoproteiner (apo) (Figur 1). Endast ett apoB-protein förekommer per potentiellt aterogen lipoproteinpartikel, dvs i VLDL, IDL och LDL.

I själva verket är LDL inte en enda typ av partikel. Man skiljer på »large buoyant« LDL, som är lite större och bär triglycerider och kolesterol, samt »small dense«, dvs små, tunga LDL, som är den kolesteroltätaste partikeln. Bägge dessa LDL-partiklar, liksom även VLDL och IDL, är bärare av kolesterol, men den mest aterogena LDL-partikeln är »small dense« LDL, beroende på att det är den partikel som lättast kan gå in i kärlväggen, oxideras och därmed bilda grogrund för utvecklingen av aterosklerotiska plack. Varje enskild VLDL, IDL, »large buoyant« LDL och små, tunga LDL har på sin yta endast ett apoB-protein per partikel [3] (Figur 1).

Av detta följer att den totala mängden av apoB reflekterar

Sammanfattat



Övergången till att mäta LDL- och HDL-kolesterol i stället för totalkolesterol för att värdera kardiovaskulär risk innebär ett stort framsteg i identifikationen av högriskindivider.

Trots detta är möjligheterna att ur lipidsynvinkel göra en adekvat bedömning av en persons framtida risk för kardiovaskulär sjukdom begränsade. En tredjedel till hälften av fallen med dödlig infarkt förblir outhärliga, särskilt de med normala/låga kolesterolvärden.

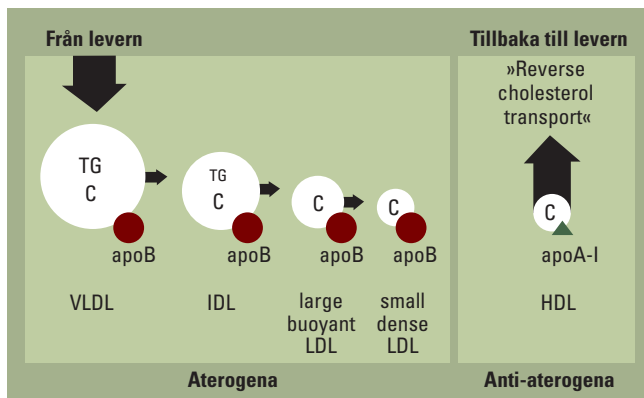
Kolesterolet och triglyceriderna i blodet binds och transporteras av apolipoproteiner (apo). ApoB finns endast i de aterogena lipoproteinerna, huvudsakligen i LDL, och apoA-I finns endast i HDL.

Nya data talar för att apoB, apoA-I, och särskilt balansen apoB/apoA-I, ger starkare prediktiv riskinformation än LDL och HDL. Även metodologiska fördelar talar för att apobestämningar bör införas i klinisk praxis.

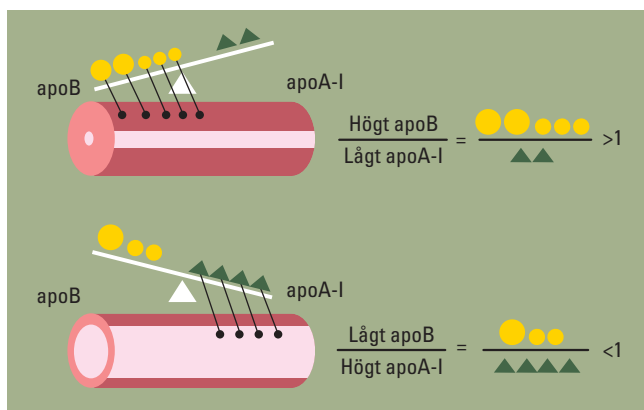
Se även artiklar på sidorna 1196 och 1199 i detta nummer.

summan av alla dessa potentiellt aterogena partiklar. Ett högt apoB-värde anger alltså en hög belastning av skadliga partiklar.

För att motbalansera och skydda kärlväggen och alla våra perifera vävnader från överskott av kolesterol har vi ett »renhållningssystem« – HDL-partiklarna. I dessa partiklar finns apoA-I, ett livsviktigt protein, som kan »docka« in i perifera vävnader och celler och via en kassetmekanism (ABCA-I)



Figur 1. Aterogena och anti-aterogena lipoproteiner. De potentiellt aterogena VLDL, IDL, »large buoyant« LDL och »small dense« LDL innehåller vardera endast ett apoB-protein. Mängden apoB anger alltså antalet partiklar. I det anti-aterogena HDL finns apoA-I, detta protein finns inte i de aterogena partiklarna.



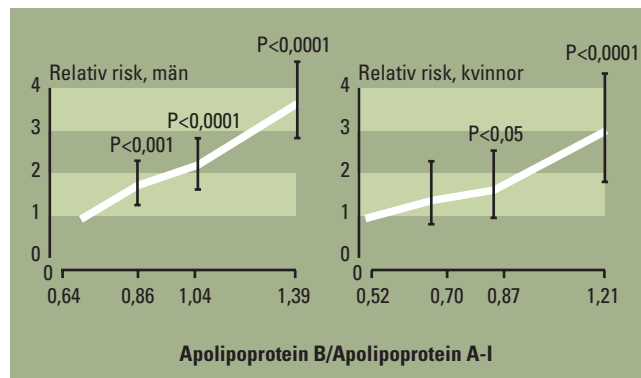
Figur 2. Aterogen balans. Ett relativt överskott av aterogena apoB-partiklar i förhållande till antalet anti-aterogena apoA-I-partiklar ökar risken för aterosklerosutveckling. Hög apoB/apoA-I-kvot kan alltså ange ökad aterogen risk. Då mängden apoA-I överstiger apoB-halten blir kvoten låg, vilket indikerar en låg aterogen risk.

»dra ut« överskott av kolesterol från cellerna, fylla upp det in i HDL-partiklarna och därefter transportera tillbaka det till levern direkt eller via utbyte till LDL, som återcirkulerar kolesterolet till levern. Denna apoA-I- och HDL-funktion går under benämningen »the reverse cholesterol transport« (Figur 1). Det är viktigt att påpeka att apoB finns endast på de »aterogena« partiklarna och att apoA-I finns endast på de skyddande, »anti-aterogena« HDL-partiklarna.

Den fysiologiska balansen mellan antalet apoB-innehållande och apoA-I-innehållande partiklar har troligen en avgörande betydelse för utvecklingen av aterosklerosprocessen (Figur 2). Har vi kroniskt ett överskott på apoB-partiklar i förhållande till apoA-I-partiklar, dvs en hög kvot apoB/apoA-I, ökar belastningen på kärlväggen. Det friskare tillståndet skulle då representeras av få apoB- och många apoA-I-partiklar, dvs en låg apoB/apoA-I-kvot.

Studie av apolipoproteiner som riskindikatorer

De första mortalitetsresultaten från AMORIS (apolipoprotein-related mortality risk)-studien presenterades nyligen i två artiklar [4, 5]. Vi studerade under åren 1985–1996 98 722 män och 76 831 kvinnor som remitterats konsekutivt huvudsakligen från hälsokontroller till CALAB-laboratoriet, Stockholm. ApoB och apoA-I inkluderades i laboratoriedata-



Figur 3. AMORIS, letal hjärtinfarkt. Stigande värden för kvoten apoB/apoA-I ökar risken att dö i hjärtinfarkt för både män och kvinnor, univariata analysresultat [4].

basen. Huvudsyftet med studien var att undersöka om dessa nya proteinmarkörer kunde indikera risken att dö i hjärtinfarkt bättre än de klassiska lipidmarkörerna, dvs totalkolesterol, triglycerider, LDL- och HDL-kolesterol och olika lipidkvoter. I databasen ingår endast laboratoriedata och alltså ingen information om personernas eventuella sjukdomar eller pågående behandling. I de första publikationerna [4, 5] hade deltagarna i genomsnitt följts i 65 månader.

Högt apoB och lågt apoA-I har stark koppling till infarktrisk

Av de totalt 175 553 deltagarna i AMORIS-studien avled 864 män och 359 kvinnor i hjärtinfarkt [4]. Resultaten bekräftar tidigare kända fakta att risken att dö i hjärtinfarkt ökar med stigande totalkolesterol och LDL-kolesterol och att HDL-kolesterolet har en skyddande effekt. Dessutom ökade infarktrisken med stigande triglyceridnivå både hos män och, ännu tydligare, hos kvinnor. Det nya i undersökningen var att infarktrisken även var starkt kopplad till ökande apoB- och sjunkande apoA-I-halter för såväl män som kvinnor oavsett ålder. Den starkaste enskilda riskfaktorn i univariata analyser var kvoten apoB/apoA-I, där riskökningen var nära 4 gånger större hos dem som hade högst än hos dem med lägst värden (kvartiler) av apoB/apoA-I (Figur 3).

I multivariata analyser samt med ROC (receiver operating characteristic)-analyser fann vi att apoB hade en starkare (P < 0,01 eller högre grad av signifikans i vissa test) prediktiv förmåga än LDL-kolesterol såväl hos män som hos kvinnor. Detta gäller i hela populationen men särskilt hos dem som har LDL-kolesterolvärden 3,5 mmol/l eller lägre. Dessutom ökade risken att dö med stigande apoB och sjunkande apoA-I även när man justerat för ålder, totalkolesterol- och triglyceridhalt. Dessa data talar för att apoB och apoA-I har en dos-responsrelaterad tilläggseffekt utöver lipiderna att predicera infarktrisken. Man kan även uttrycka det så att oavsett vilka lipidvärden en patient har, alltså även vid normalvärdet, har en hög kvot apoB/apoA-I ett starkt informativt värde. Eller med andra ord, om en patient har runt 5 mmol/l i sitt kolesterolvärde, vilket är ett tämligen normalt värde, kan han/hon fortfarande ha en stor risk som avslöjas med en för hög apoB/apoA-I-kvot. Många äldre individer har skenbart normala lipider men kan fortfarande ha en kvot i obalans, ofta samtidigt med lätt förhöjda triglycerider [6]. Samma typ av dyslipidemi har ofta patienter med typ II-diabetes eller förstadiet, det metabola syndromet. Dessa sistnämnda individer har oftast även ett normalt LDL-kolesterolvärde.

ApoB-värdet en bättre prediktor än LDL-kolesterol

Ett förhöjt apoB-värde indikerar förekomsten av ett stort antal små, tunga LDL-partiklar bättre än ett LDL-koleste-

II Fakta 1

Aktuella formler för beräkning av LDL-kolesterol (C)

Friedewalds formel:

$LDL-C = TC - HDL-C - (0,45 \times TG)$. (TC = totalkolesterol, TG = triglycerider) [7].

Jungner-formeln för beräkning av LDL-C (och HDL-C):

$LDL-C = 0,48 + 0,99TC - 0,23TG - 1,58 apoA-I$

$HDL-C = TC - 0,45TG - LDL-C$. Se Walldius och medarbetare [4].

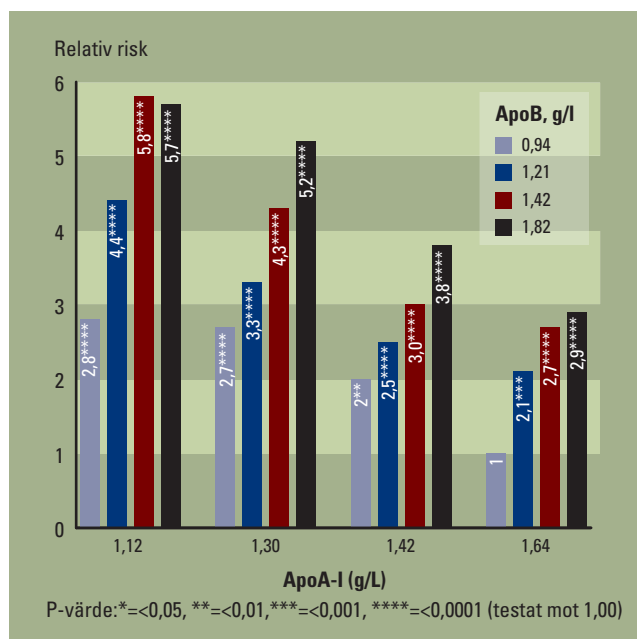
Enheter: mmol/l för lipider och lipoproteiner; g/l för apoA-I.

rolvärde. En annan anledning till att apoB-värdet är en bättre prediktor än LDL-kolesterol är att precisionen för att bestämma apoB är mycket god (variationskoefficienten 3–5 procent), medan den för LDL-kolesterol, som oftast kalkyleras med Friedewalds formel [7], är betydligt sämre. Detta förklaras bland annat av att man därvid måste mäta såväl HDL-kolesterol som totalkolesterol och triglycerider, där varje bestämning har sitt metodfel. Därefter kalkyleras LDL-kolesterol enligt formeln (Fakta 1), som bara kan tillämpas om triglyceridvärdet är <4,5 mmol/l. Senare undersökningar och jämförelser mot referensmetoder [8–12] har visat att Friedewalds formel ofta underskattar den verkliga halten vid låga LDL-kolesterolvärden (2–4 mmol/l). Vid sjukdomar som typ II-diabetes, typ III-dyslipidemi, nefros och leversjukdom [13–15] har vilseledande värden kunnat erhållas om man använder Friedewalds beräkningsmetod, vilken fortfarande är den vanligaste rutinmetoden i klinisk praxis. En successiv övergång, framför allt i Amerika men också här hemma, till nya homogena direktmetoder för LDL- och HDL-kolesterolbestämning sker trots stark oenighet kring deras tillförlitlighet [16–18] och trots att ATP-III manat till försiktighet vid användning av dem. Metoderna är inte internationellt standardiserade, de visar stor diskrepans vid dyslipidemi, eftersom de är utprovade för normala sera. Resultaten av kontrollprogram i USA visar att precisionen och noggrannheten är måttlig (sämre än med Friedewalds formel) och att överensstämmelsen sinsemellan bland direktmetoderna och i förhållande till Friedewalds formel är otillfredsställande. Valet av analysmetod har alltså betydelse inte bara vid prediktionen av hjärtrisk utan även vid bedömningen av eventuellt behov och effekter av lipidsänkande terapi.

Nya resultat bekräftar tidigare fynd

I nya resultat från AMORIS-studien, som baseras på 99 månaders uppföljning av populationen [6], har 1 267 män och 586 kvinnor avlidit i hjärtinfarkt. Dessa nya, delvis inte tidigare publicerade resultat stärker våra första fynd [4] (Figur 4). I figuren visas hur infarktrisen ökar starkt med stigande apoB- och fallande apoA-I-halter. De som löper störst risk är de individer som har högst apoB/apoA-I-kvot oavsett ålder, totalkolesterolvärde eller mängd triglycerider. I den kohorten av män är risken 5–6 gånger större att dö än i den som har en helt normal apoB/apoA-I-kvot. Resultaten är likartade för kvinnor. Det är även intressant att konstatera att patienter med medelhöga apoB-värden och något låga apoA-I-värden kan ha helt normala blodfetter (data ej visade i detta referat). Resultaten pekar alltså åter på det faktum att den variabel som bäst indikerar en enskild individs kardiella risk bättre kan definieras i termer av apoB/apoA-I-balansen än med de aktuella lipidvärdena.

Flera undersökningar har tidigare visat att den kardiella risken är närmare knuten till TC/HDL- eller LDL/HDL-ko-



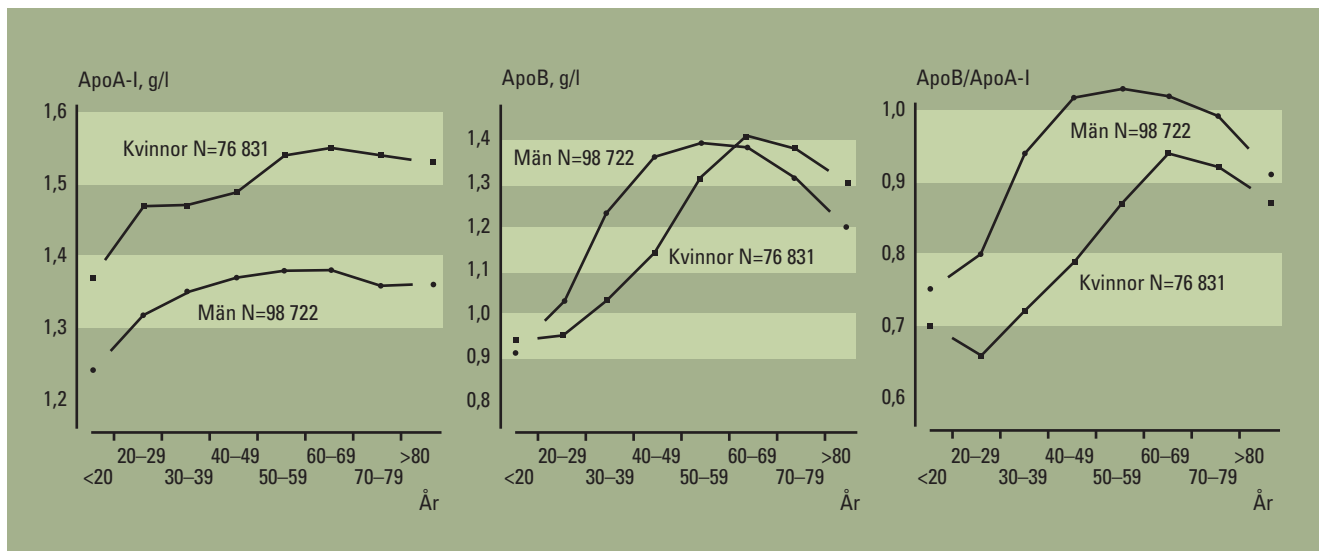
Figur 4. Risken att dö i hjärtinfarkt ökar med högre apoB-värden och lägre apoA-I-värden. Resultaten baseras på multivariata analyser, där man justerat för ålder, triglycerid- och kolesterolvärden. En stigande kvot apoB/apoA-I har alltså tilläggskraft utöver ålder och lipidvärden. Resultaten avser 1 267 män.

lesterolkvoterna än till mätvärdena för de enskilda LDL- eller HDL-variablerna [1, 19]. I olika rekommendationer anges även riktvärden för dessa variabler [1, 2]. Vi fann nyligen att apoB/apoA-I-kvoten är signifikant ($P < 0,001$) bättre än de konventionella lipidbaserade kvoterna enligt ovan och att apoB/apoA-I-kvoten även är bättre än non-HDL/HDL-kvoten [5]. Man har tidigare varit tveksam till att använda de konventionella lipidkvoterna, även om de rekommenderats. Anledningen till viss tveksamhet är att dessa kvoter bygger på beräknade värden, eller att delvärden av lipider (HDL) ingår i både täljare och nämnare. Dessa invändningar kan man inte åberopa gentemot apoB/apoA-I-kvoten, eftersom den beräknas med helt oberoende mätningar av två olika transportsystem – apoB, som symboliserar de från levern uttransporterade aterogena lipoproteinerna, och apoA-I, som indikerar de till levern återtransporterade lipoproteinerna i den så kallade reverse kolesterol transport. Balansen apoB i förhållande till apoA-I utgör i själva verket ett fysiologiskt mått snarare än en beräknad kvot. Det intressanta är att denna apoB/apoA-I-balans eller -obalans, som på ett enkelt sätt sammanfattar kolesterolbalansen i blodet, alltså kan tjänstgöra som en viktig riskprediktor oavsett totalmängden kolesterol, LDL- och HDL-kolesterol eller triglyceridhalten, och detta oavsett ålder och kön.

Värdefulla riskmarkörer även vid lipidsänkande terapi

Betydelsen av apoB och apoA-I som starka riskprediktorer i prospektiva observationella studier stöds av flera undersökningar. Således publicerade Talmud och medarbetare [20] nyligen en engelsk studie på 2 508 medelålders män som följdes under sex års tid. Den kardiella risken var starkast kopplad till kvoten apoB/apoA-I, starkare än till någon annan lipidparameter, exempelvis LDL-kolesterol. Författarna validerade också den så kallade Jungner-formeln [4] för beräkning av LDL-kolesterol (Fakta 1). Två andra prospektiva studier har verifierat den starkare prediktiva förmågan hos apoB än hos LDL-kolesterol [21, 22].

Resultat från olika statistudier där man mätt både de van-



Figur 5. AMORIS. Medianvärden för apoA-I, apoB, och apoB/apoA-I för män och kvinnor i olika åldrar.

Tabell I. Risknivåer och behandlingsmål enligt Scott Grundy [36] och ATP III [1]. CHD = coronary heart disease.

Riskenivåer	apoB, g/l	LDL-C, mmol/l	Non-HDL-C, mmol/l
hög, CHD och CHD-risk-ekvivalent	<0,9	<2,6	<3,4
modest, multipla (2+) riskfaktorer	<1,1	<3,4	<4,1
låg, 0-1 riskfaktor	<1,3	<4,1	<4,9

Tabell II. AMORIS-studien: tentativa referensvärden för apoB, apoA-I och apoB/apoA-I-balansen baserade på incidens av dödlig hjärtinfarkt (AMI) för män och kvinnor (1 501 män, 765 kvinnor) efter 120 månaders uppföljning. Motsvarande ungefärliga värden för LDL- och HDL-kolesterol (C) är angivna.

	ApoB, g/l	LDL-C, mmol/l
Önskvärd nivå	<0,9	2,6
Gränsszon	<1,1>	3,0
Förhöjd risk (män = kvinnor)	>1,2	3,4

	ApoA-I, g/l	HDL-C, mmol/l
Förhöjd risk, män	<1,15	1,0
Förhöjd risk, kvinnor	<1,25	1,1

	ApoB/apoA-I	
	Män	Kvinnor
Önskvärd nivå	<0,7	<0,6
Gränsszon	<0,8>	<0,7>
Förhöjd risk	>0,9	>0,8

liga LDL- och HDL-kolesterolmarkörerna och apoB och/eller apoA-I har nyligen sammanfattats [5]. I flertalet av dessa stora klassiska interventionsstudier framkommer att apoB och/eller apoA-I har större prediktivt samband än LDL-kolesterol med kliniska effektmått som hjärtinfarkt i placebo-gruppen. Likaledes framkommer att minskningen i antalet händelser i statingrupperna är närmare knuten till sänkningen av apoB än till sänkningen av LDL-kolesterolet. I den stora AFCAPS/TextCAPS-studien [23] fann man att minskningen av hjärt-kärlhändelser var starkast knuten till reduktionen

av kvoten apoB/apoA-I. Således sänker, dvs förbättrar, olika statiner apoB/apoA-I-kvoten. Vanligen gäller att de statiner som har kraftigast LDL-kolesterolsänkande effekter även sänker apoB/apoA-I-kvoten mest [24-26].

Referens- och målvärden för behandling

Kan vi redan nu mäta apoB och apoA-I i vår kliniska praxis? Ja, många sjukhuslaboratorier har redan satt upp metoderna som bygger på konventionella immunkemiska principer. Som vid all laboratoriediagnostik måste metoderna standardiseras väl och referensvärden och målvärden definieras. Metodstandardiseringen är redan genomförd i regi av WHO – International Federation for Clinical Chemistry (IFCC) [27, 28]. Man har publicerat referensvärden baserade på populationsundersökningar utförda med WHO-IFCCs referensmaterial [29-35], den största på en svensk population [29]. Från amerikanskt håll har man rekommenderat att ett apoB-värde >1,2 g/l skall betraktas som ett för högt värde [30]. Nyligen har Scott Grundy [36], en av förgrundsgestalterna i de amerikanska NCEP/ATPIII-rekommendationerna [1], kompletterat dessa med en tabell som, oavsett kön, visar målvärden för apoB, LDL- och non-HDL-kolesterol för tre olika riskkategorier, hög-, mellan- och lågriskpatienter (Tabell I). Non-HDL-kolesterol, dvs totalkolesterol minus LDL-kolesterol, har i USA lanserats som ett alternativ till apoB-bestämning vid förhöjda triglycerider [1]. Av tabellen framgår att personer med högst beräknad kardiell risk inte bör ha apoB-värden >0,9 g/l.

Vad gäller apoA-I har <1,2 g/l angivits som lågt värde innebärande ökad risk [31]. Vi ser från AMORIS-studiens resultat att det troligen är bättre att använda olika apoA-I-värden för män och kvinnor, särskilt som kvinnor har ett högre apoA-I-värde än män (Figur 5). Samma könsdifferens finns också för HDL-kolesterol [1]. För närvarande anser vi därför att gränsvärdena för apoA-I för män bör vara 1,15 och för kvinnor 1,25 g/l (Tabell II). Av olikheterna mellan könen följer att gränsvärdet till förhöjd risk för balansen apoB/apoA-I för män bör vara 0,9 och för kvinnor 0,8. Idealiska värden vore under 0,7 för män och under 0,6 för kvinnor (Tabell II).

Förenklad analys av hjärt-kärlrisken i framtiden

I de nyligen publicerade svensk-norska rekommendationerna poängterar man att apoB och apoA-I kan tillföra ytterligare information för bedömning av riskprofilen [2, 37]. Även i de nyligen presenterade internationella rekommendationerna

II Fakta 2

Metoder och klinisk relevans

En jämförelse mellan lipoproteinlipider (LDL-C, HDL-C) och apolipoproteiner (apoB, apoA-I) [4, 5, 11, 12, 44].

LDL-kolesterol (C)

Beräknat enligt Friedewald vid triglycerider (TG) <4,5 mmol/l.

Fördelar:

- Tillgänglig på rutinlaboratorier.
- Liten provmängd.

Nackdelar:

- Ej internationellt standardiserad metodik.
- Kräver fasta.
- Går ej att utföra vid TG $\geq 4,5$ mmol/l.
- Enkelheten med metoden går ut över noggrannheten, stort totalt metodfel som bestäms av analysfelen av tre ingående parametrar.
- Betydande fel vid låga mätvärden kring 2–4 mmol/l, särskilt problematiskt vid bedömning av risk/målvärden.
- Kan vara missvisande vid diabetes mellitus, typ III-dyslipidemi, nefros, leversjukdom.

HDL-kolesterol (C)

Numera oftast direktbestämning.

Direktmetod LDL-C och HDL-C

Vanligen immunkemisk metodik.

Fördelar:

- Tillgängliga på vissa rutinlaboratorier.
- Automatiserbara.
- Liten provmängd.

Nackdelar:

- Ej internationellt standardiserade.
- Ospecificitet vid abnorma typer av dyslipidemi.
- Måttlig precision och noggrannhet.
- LDL-C bestämt enligt Friedewald och enligt direktmetoder ger ej överensstämmande värden.

ApoB och apoA-I

Vanligen immunkemisk metodik (turbidimetrisk).

Fördelar:

- Internationellt standardiserade enligt WHO-IFCC, för både apoB och apoA-I.
- Kräver inte fasta.
- Går att utföra vid alla typer av dyslipidemi, inklusive kraftig hypertriglyceridemi.
- ApoB och apoA-I bestäms med stor noggrannhet och precision, metodvariation 3–5 procent.
- Kan enkelt göras tillgängliga på rutinlaboratorier.
- Liten provmängd.
- Automatiserbara.
- Kan analyseras på frysta prov.
- ApoB mäter det totala aterogena partikelantalet.
- Medger beräkning av »aterogen risk«, dvs balansen mellan det »onda« apoB och det »goda« apoA-I som vid uni- och multivariat analys visats vara bättre riskindikatorer än LDL-C eller lipidkvoter.
- ApoB, apoA-I och apoB/apoA-I har i många fall visats vara bättre än LDL-C eller lipidkvoter också som målvärden för lipidsänkande terapi.
- I ett stort antal fall ger apoB tilläggsinformation utöver LDL-C, särskilt vid normala/låga LDL-C.
- ApoB ger aldrig mindre riskinformation än LDL-C.
- LDL-C kan beräknas utifrån apoA-I, TC, TG.
- Möjlighet till samtidig analys av lipoprotein(a).

Nackdelar:

- Nationella och internationella riktlinjer ännu ej fastställda.
- Analysmetoder ännu ej allmänt tillgängliga.

SCORE/SCORECARD [38, 39] samt i den världsomspännande »International harmonisation of guidelines« [40] lyfter man fram apolipoproteiner som kommande starka riskindikatorer men ännu inte genomarbetade i detalj beträffande rikt- och målvärden.

Det är givetvis avgörande inför framtiden hur våra nya nationella rekommendationer om apolipoproteiner som riskindikatorer [2, 37] kommer att tillämpas. Analyserna av apoB och apoA-I är enkla att utföra, kan standardiseras väl, har små metodfel samt visar på starka samband med den kardiovaskulära risken. Dessutom kan blodprov tas oavsett om man är fastande eller har ätit en lättare måltid – apoB och apoA-I påverkas obetydligt [29, 32] till skillnad från HDL och triglycerider, som kräver fasta. Proven kan även analyseras på frusen plasma. Analysmetoderna kan enkelt automatiseras, och kostnaderna för ett prov ligger helt i paritet med kostnaden för vanliga lipidanalyser. I Fakta 2 sammanfattas

fördelar med att mäta apoB och apoA-I jämfört med bestämmningar av LDL- och HDL-kolesterol. Allt fler nyare studier framhåller svagheter vid rutinmässig bestämning av LDL-kolesterol, såväl beräknat [8-15] som direkt uppmätt [16-18], samtidigt som fördelarna med att bestämma apoB och apoA-I i klinisk praxis poängteras [41-44].

Hur kan vi då använda apoB och apoA-I i vår kliniska praxis? Kanske vi i framtiden helt enkelt kan förenkla den lipidrelaterade diagnostiken av hjärt-kärlrisken? Vi kanske kan klara oss med enstaka värden i en tregradig skala på kvoten, dvs balansen av apoB/apoA-I (Tabell II)? För att kunna rekommendera adekvat förändring av kost-/motionsvanor och eventuellt behov av farmakologisk lipidsänkande terapi bör vi även inkludera mätningar av triglyceridhalten. Det skulle alltså kunna innebära att vi bara behöver känna till referens- och målvärden för apoB/apoA-I och triglycerider i stället för som nu värden för TC, TG, LDL-C, HDL-C, non-

ANNONS

ANNONS

HDL-C och TC/HDL-C. Om vi lyckas nå dithän skulle det bli enklare för såväl patienter som läkare. Sannolikt skulle även följsamheten till behandlingsråd bli bättre och därmed även effekterna av given rådgivning och terapi.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Göran Walldius är anställd vid AstraZeneca och har inga bindningar till andra läkemedelsbolag. Inga intressekonflikter föreligger. Ingmar Jungner uppbär, via Gunnar och Ingmar Jungners Stiftelse för laboratoriemedicin, forskningsstöd från Bure Hälsa & Sjukvård Ltd, Stockholm, AstraZeneca, Mölndal, samt från McGill University, Montreal, Kanada. Inga andra förbindelser eller intressekonflikter föreligger.

Referenser

1. Adult Treatment Panel III. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on decision, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *J Am Med Assoc* 2001;285:2486-97.
2. Läkemedelsverket. Behandlingsrekommendation. Behandling med lipidsänkande läkemedel vid prevention av hjärt-kärlsjukdomar. Information från Läkemedelsverket 2003;14(4):9-68. (<http://www.mpa.se>)
3. 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.
4. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003;361:777-80.
5. Scharnagl H, Nauck M, Wieland H, März W. The Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:426-31.
6. Otvos JD. Why cholesterol measurements may be misleading about lipoprotein levels and cardiovascular risk – clinical implications of lipoprotein quantification using NMR spectroscopy. *J Lab Med* 2002;26:544-50.
7. Sniderman AD, Blank D, Zakarian R, Bergeron J, Frohlich J. Triglycerides and small dense LDL: The twin achilles heels of the Friedewald Formula. *Clin Biochem* 2003;36:499-504.
8. Rubies-Prat J, Reverter JL, Senti M, Pedro-Botet J, Salinas I, Lucas A, et al. Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used for management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:1081-6.
9. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurements of LDL-cholesterol: A critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 2002;48:236-54.
10. Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries SE. Non-fasting apoB and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1918-22.
11. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Benard PM, Dagenais GR, et al. Apoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1996;94:273-8.
12. Marcovina SM, Albers JJ, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. III. Comparability of apolipoprotein A-I values by use of international reference material. *Clin Chem* 1993;39:773-81.
13. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of international reference material. *Clin Chem* 1994;40:586-92.
14. Jungner I, Marcovina SM, Walldius G, Holme I, Kolar W, Steiner E. Apolipoprotein B and A-I values in 147 576 Swedish males and females, standardized according to the World Health Organization–International Federation of Clinical Chemistry First International Reference Materials. *Clin Chem* 1998;44:1641-9.
15. Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PWF, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996;42:515-23.
16. Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid lowering therapy. *Circulation* 2002;106:2526-9.
17. Ose L. Kan apolipoproteinnivåer ersätta vanliga lipidbestämningar? Information från Läkemedelsverket 2003;14(4):43-5. (<http://www.mpa.se>)
18. Conroy RM, Pyörälä AP, Fitzgerald S, Sans A, Menotti G, De Backer D, et al. Estimation of ten-year risk factor cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
19. Sniderman AD. How, when, and why to use apolipoprotein B in clinical practice? *Am J Cardiol* 2002;90:48i-54i.
20. Packard CJ. Apolipoproteins: the new prognostic indicator? *Eur Heart J Supplements* 2003;5/suppl D:D9-D16.
21. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Int Med* 2004;255:188-205.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

In order to make an appropriate evaluation of cardiac risk related to lipids for a given individual, measurements of the »bad« LDL and the »good« HDL should be performed. Often a value of total cholesterol can be misleading. Cholesterol and triglycerides in the blood are bound to and transported by apolipoproteins (apo). ApoB only occurs in the atherogenic lipoproteins, mainly in LDL, whereas apoA-I is bound only to HDL. We review prospective epidemiological trials and clinical trials in which statins have been used to reduce cardiac risk. The results indicate that apoB, apoA-I, and especially the balance of apoB/apoA-I, are more closely related to cardiac risk and to clinical outcome than LDL or HDL. Methodological advantages speak in favour of measuring apoB and apoA-I in clinical practice.

Göran Walldius, Ingmar Jungner
Läkartidningen 2004;101:1188-94

Correspondence: Göran Walldius, AstraZeneca R&D, Clinical Science, Mölndal, SE-431 83 Mölndal, Sweden
 (goran.walldius@astrazeneca.com)