

Bättre mäta apolipoproteiner än traditionella lipider i klinisk rutin



ANDERS KALLNER, docent,
 överläkare
 anders.kallner@kirurgi.ki.se

MATS ESTONIUS,
 med dr, ST-läkare; båda vid
 klinisk kemi, Karolinska
 Universitetssjukhuset Solna

Kvoten mellan S-apolipoprotein B och S-apolipoprotein A1 (S-ApoB/S-ApoA1) anses som ett bra prognostikum för hjärt-kärlsjukdom [1-6]. Vi har nyligen [7] redovisat hur komponenterna i ett traditionellt lipidstatus överensstämmer med S-ApoB/S-ApoA1 i ett material ur laboratoriets databas. Ingen enskilda komponent gav god överensstämmelse, medan S-LDL/S-HDL identifierade praktiskt taget alla patienter med förhöjda S-ApoB/S-ApoA1-värden.

I föreliggande studie redovisar vi hur Läkemedelsverket (LMV) [8] uppdelning i riskgrupper – baserad på biokemiska markörer – förhåller sig till kvoten ApoB/ApoA1. Detta kan ha praktisk betydelse, också därför att en riskbedömning baserad på en kontinuerlig variabel blir lättare att hantera. Mätning av apolipoproteiner är både enklare, bättre och billigare med dagens metoder än mätning av koncentrationen av S-kolesterol (S-kol), S-triglycerider (S-TG), HDL-kolesterol (S-HDL) och beräkning av koncentrationen av LDL-kolesterol (S-LDL).

METOD OCH MATERIAL

Vi valde ut alla patienter på vilka man under 18 månader samtidigt rutinmässigt mätt S-kol, S-TG, S-HDL, S-ApoB, S-ApoA1 och beräknat S-LDL i upptagningsområdet för Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. Apolipoproteinerna mättes med immunologisk teknik, kalibrerad med kalibratorer spårbara till IFCCs (International Federation for Clinical Chemistry) primärkalibrator. Av dessa patienter valde vi ut dem vars resultat förekommit mer än en gång och av dessa de första. Gruppen delades upp i män och kvinnor, och resultaten avidentifierades. På så sätt erhöll vi 3 421 resultat från kvinnor och 3 136 från män. Ytterligare 57 kvinnor och 129 män ingick i materialet, men deras S-TG var högre än 4 mmol/l, och därför har S-LDL inte kunnat beräknas.

Alla beräkningar och urvalet i denna studie har gjorts med Microsoft Excel och JMP från SAS Institute. LMV [8] anger en önskvärd nivå av S-kol <5 mmol/l och S-LDL <3,0 mmol/l som en första biokemisk diskriminator. Som biokemiska indikatorer för ökad risk anges S-TG >1,7 mmol/l (tidigare 2,0 mmol/l) och S-HDL <1,3 mmol/l för kvinnor och <1 mmol/l för män (tidigare <1,0 mmol/l för både män och kvinnor).

RESULTAT OCH DISKUSSION

Riskbedömning för hjärt-kärlsjukdom är ett komplext problem, och man kan inte ställa diagnos och avgöra behandling på enbart resultat av mätning av biokemiska markörer utan att också väga in andra riskfaktorer [8]. Det kan inte uteslutas att så sker, särskilt mot bakgrund av patienternas och allmänhetens intresse för resultaten av det välkända »lipidstatus«. Våra laboratoriedatasystem visar att man ofta beställer S-kol, S-TG, S-HDL och S-LDL samtidigt med apolipoproteiner.

Vi tar inte ställning till om den ena eller den andra ansatsen

är bättre utan redovisar utfallet av kvoten ApoB/ApoA1 i LMVs riskgrupper. LMVs klassificering har valts som den oberoende variabeln, och vi prövar hur kvoten relaterar till de grupper som LMV identifierar. Därför blir värdet av ApoB/ApoA1 att betrakta som en beroende variabel, och vi har valt gränser från etablerade studier [2, 8, 9] för att exemplifiera hur utfallet skulle bli. Figur 1 och Figur 2 illustrerar resultatet av att sätta gränserna vid olika kvoter i de grupper som definieras av LMVs kriterier. Redovisningen i figurerna är i både absoluta och relativa tal, och tolkningen underlättas av det numeriska exemplet i Tabell I, där vi valt »cut-points« i överensstämmelse med AMORIS-studien [11]. Kännedom om dessa förhållanden är av både diagnostiskt och sjukvårdsekonomiskt intresse.

Man må invända att vår ansats är primitiv och fjärran från LMVs intentioner och att det är naivt att förutsätta att de utvalda individerna bedömts som riskpatienter av den kliniker som beställt undersökningarna. Studien avser emellertid endast att belysa relationen mellan klassiskt lipidstatus och ApoB/ApoA1.

Resultat av LDL-mätningar

På de flesta laboratorier beräknar man S-LDL från resultaten av de övriga komponenterna genom Friedewalds formel:

$$(S-LDL) = (S-kol) - 0,45 \times (S-TG) - (S-HDL)$$

Faktorn 0,45 är en genomsnittlig relation mellan S-VLDL och S-TG med en allt sämre anpassning ju högre S-TG är, över omkring 2 anses resultatet så osäkert att det inte längre rapporteras [10]. Även om man kan beräkna en regression mellan olika komponenter i stora material är det inte säkert att regressionen gäller i det enskilda fallet. S-TG varierar under dygnet, och referensvärden och beslutsgränser är anpassade till 8 timmars fasta före provtagning, vilket många gånger kan vara svårt att leva upp till, speciellt i primärvården.

Klassificering enligt Läkemedelsverket

LMVs rekommendation [8] är oklar, eftersom man inte skiljer mellan »och-« och »eller-logik«, dvs skall båda komponenterna (och) eller bara den ena (eller) vara utanför beslutsgränsen?

SAMMANFATTAT

Laboriemässigt erbjuder mätning av apolipoproteiner större säkerhet och precision i mätningarna, som också blir oberoende av preanalytiska problem.

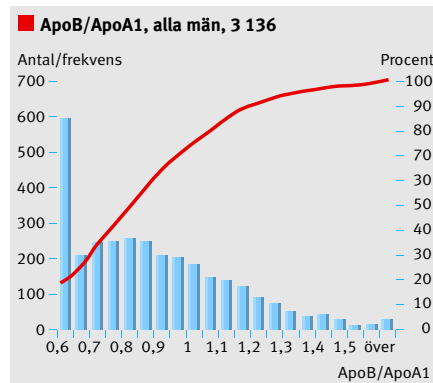
I stället för att mäta tre komponenter och beräkna, eventuellt mäta, en fjärde kan man identifiera riskgrupper genom att mäta två väl definierade komponenter.

ApoB/ApoA1-kvoten möjliggör därför en förenklad be-

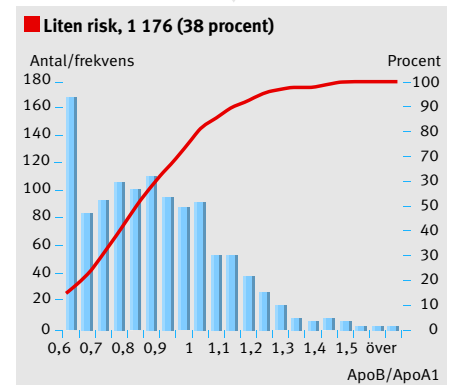
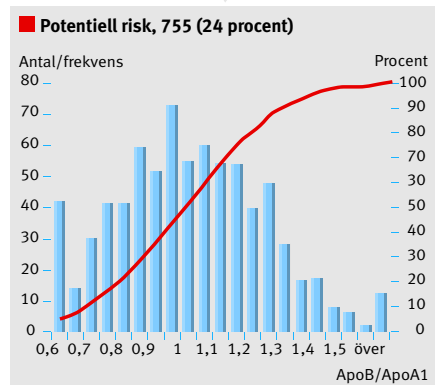
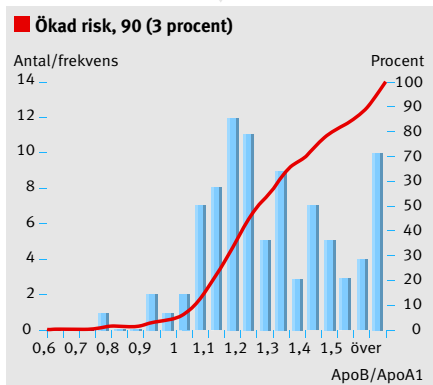
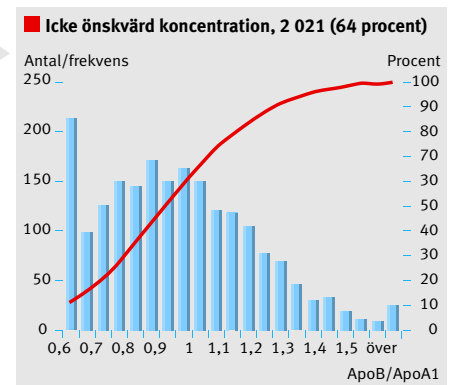
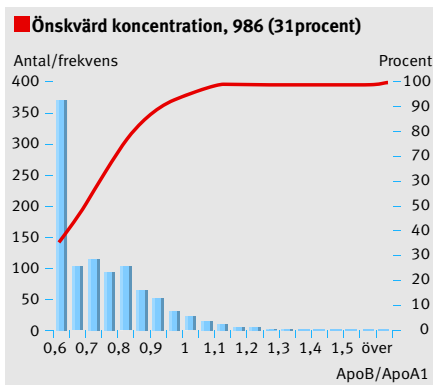
slutsstrategi och identifierar patienter som skulle ha klassificerats som antingen med ökad risk eller med liten risk, enligt LMV.

Kvoten uttrycks på en kvantitativ, kontinuerlig skala. Detta möjliggör en anpassning av beslutsgränserna till övriga riskfaktorer.

Man kan också anpassa diagnostisk sensitivitet och specificitet efter målgrupper och sjukvårdspolitiska intentioner.



Figur 1. Uppdelning av patientmaterialet enligt LMV och fördelat på kön (män). Patienter som haft S-TG ≥ 4 (non-LDL) redovisas inte här, se Figur 3.



Om »och-krav« gäller får vi två möjligheter i varje grupp, annars fyra. I denna studie har vi antagit att den enklare modellen gäller, dvs både S-kol och S-LDL skall primärt vara under beslutsgränserna för att patienten skall anses tillhöra gruppen med »önskvärd koncentration« (ÖK).

Som framgår av Figur 1, Figur 2 och Tabell I kommer 986 män (31,4 procent) och 771 kvinnor (22,5 procent) att klassas i denna grupp. Emellertid faller 129 män (4,1 procent) och 57 (1,7 procent) kvinnor bort ur bedömningen därför att man inte kunnat beräkna S-LDL, och rekommendationen kommer till korta i dessa fall!

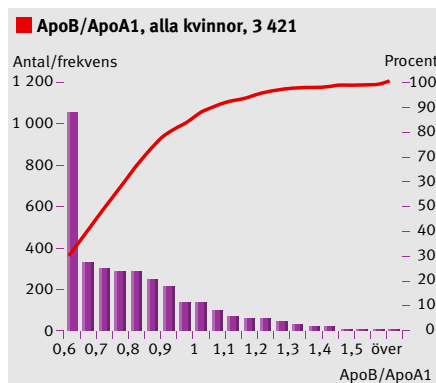
Alla samtidigt förhöjda S-kol- och S-LDL-nivåer klassas enligt LMV som »ikke önskvärda koncentrationer« (Figur 1 och Figur 2). I gruppen med sådana hamnar 2 021 (64 procent) av männen och 2 593 (76 procent) av kvinnorna. Gruppen kan sedan ytterligare delas upp enligt LMVs instruktioner i en grupp

som har S-TG under och S-HDL över beslutsgränserna; dessa anses ha »liten risk« (LR). En grupp där S-TG är över beslutsgränsen och S-HDL under klassificeras som »ökad risk« (ÖR). Kvar blir en mellangrupp, där antingen S-TG eller S-HDL är utanför beslutsgränserna (»potentiell risk«, PR) (Figur 1 och Figur 2).

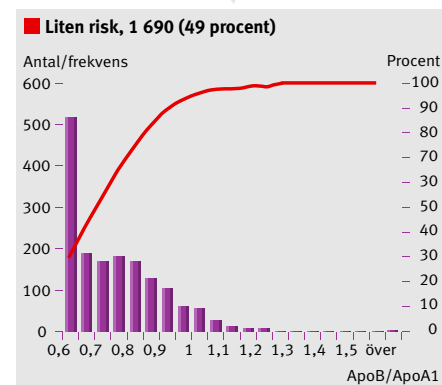
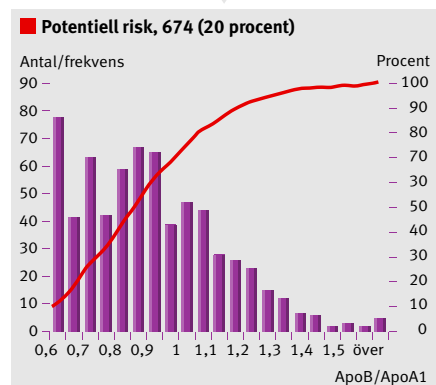
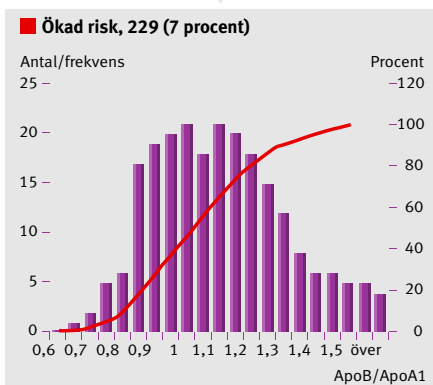
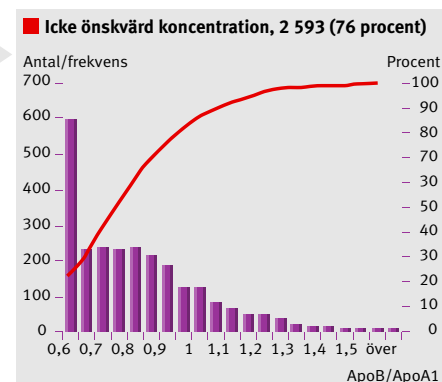
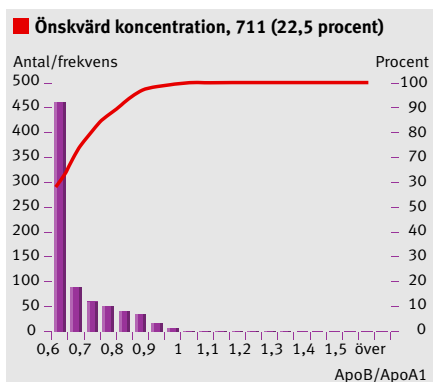
I en multivariat analys av relationen mellan kvoten (beroendevariabel) och de övriga komponenterna finner man en korrelationskoefficient på omkring 0,90 för båda könen om S-kol och S-HDL inkluderas, medan S-LDL och S-TG bidrar endast marginellt.

Jämförelse av diagnostiskt utfall

Om kvoten ApoB/ApoA1 används skulle beslutsgången kunna förenklas, t ex till att kvoter över 0,70 för kvinnor och över 0,80 för män [1, 9] innebär en ökad risk. Då skulle 1 295 (LMV 2 021)

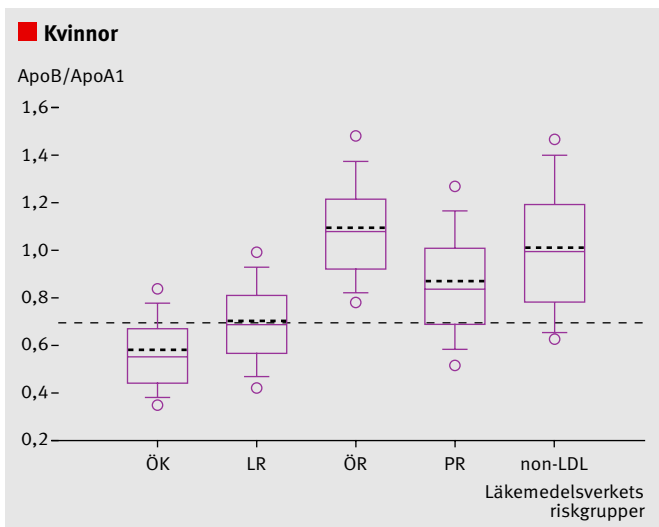
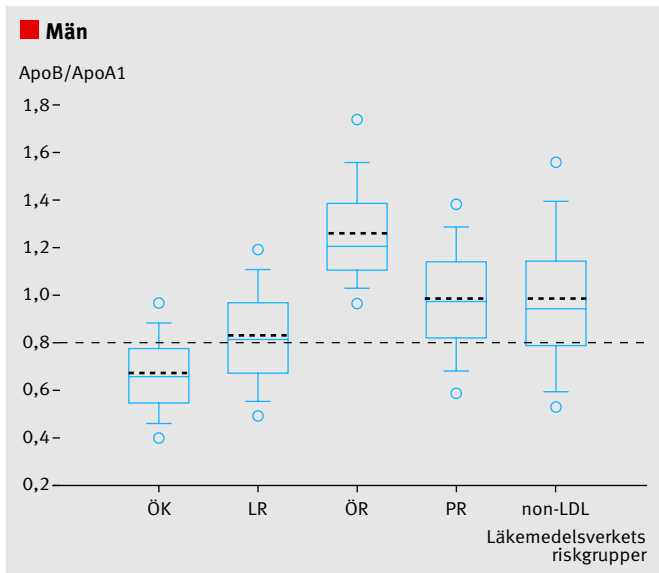


Figur 2. Uppdelning av patientmaterialet enligt LMV och fördelat på kön (kvinnor). Patienter som haft S-TG ≥ 4 (non-LDL) redovisas inte här, se Figur 3.



TABELL I. Antal patienter i LMVs riskgrupper fördelade på beslutsgränser för ApoB/ApoA1. ÖK = önskvärd koncentration, LR = liten risk, ÖR = ökad risk, PR = potentiell risk, non-LDL = patientgruppen där LDL inte kunnat beräknas.

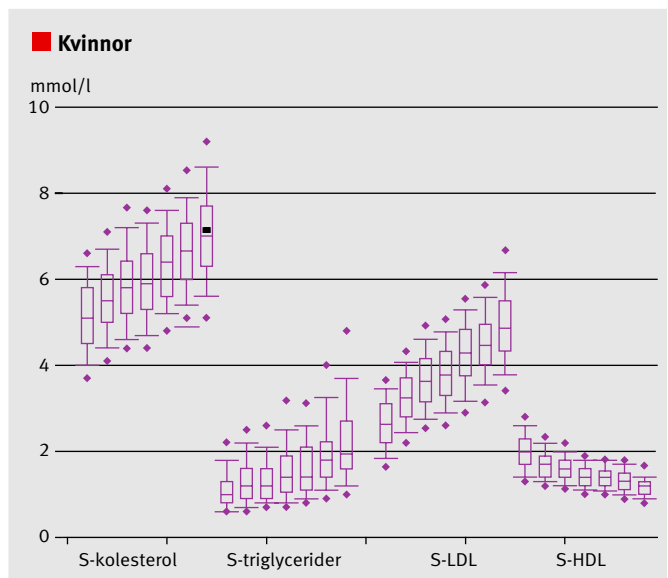
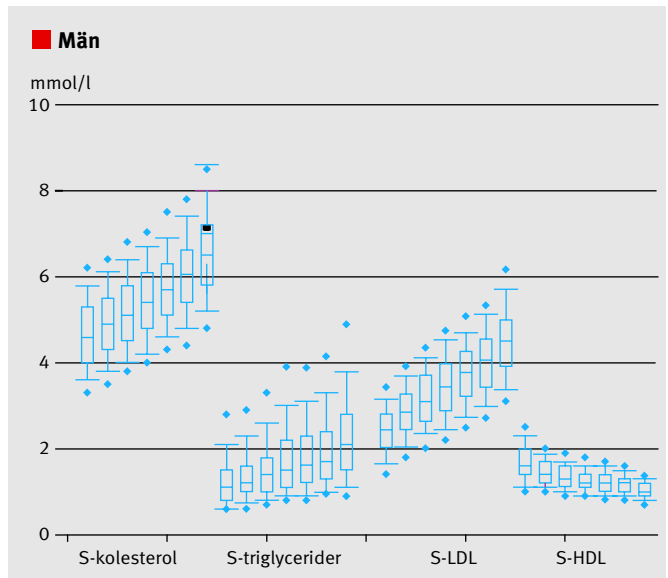
	ÖK, antal (procent)	LR, antal (procent)	ÖR, antal (procent)	PR, antal (procent)	non-LDL, antal (procent)	Summa
Kvinnor						
ApoB/ApoA1						
≤0,7	611 (17,9)	888 (26,0)	3 (0,1)	182 (5,3)	7 (0,2)	1 691
>0,7	160 (4,7)	802 (23,4)	226 (6,6)	492 (14,4)	50 (1,5)	1 730
Summa	771 (22,5)	1 690 (49,4)	229 (6,7)	674 (19,7)	57 (1,7)	3 421
Män						
ApoB/ApoA1						
≤0,8	786 (25,1)	557 (17,8)	1 (0,0)	168 (5,4)	35 (1,1)	1 547
>0,8	200 (6,4)	619 (19,7)	89 (2,8)	587 (18,7)	94 (3,0)	1 589
Summa	986 (31,4)	1 176 (37,5)	90 (2,9)	755 (24,1)	129 (4,1)	3 136



Figur 3. Fördelning av ApoB/ApoA1 hos män (överst) och kvinnor enligt LMVs riskgrupper. Rektanglarna motsvarar den centrala 50 procentilen, staplarna den centrala 90 procentilen. Prickade linjer i boxarna avser medelvärden, heldragna medianen. Streckade linjer avser beslutsgränser, 0,7 för kvinnor och 0,8 för män. ÖK = önskvärd koncentration, LR = liten risk, ÖR = ökad risk, PR = potentiell risk, non-LDL = patientgruppen där LDL inte kunnat beräknas.

män och 1 520 (LMV 2 593) kvinnor ha befunnit sig i riskgruppen (LR + ÖR + PR). Med den rekommenderade fortsatta uppdelningen skulle LMV ha friat 1 176 män och 1 690 kvinnor (LR) bland dessa (Tabell I). Om man lägger samman dem med ökad risk och dem med potentiellt ökad risk enligt LMV skulle ApoB/ApoA1 ha funnit 676 av LMVs 845 män och 718 av LMVs 903 kvinnor. Kvoten skulle ha fört 1 343 (LMV 2 162) män och 1 499 (LMV 2 461) kvinnor till LR-gruppen (Tabell D). Denna diskordans mellan de båda klassifikationerna stöder Snidermans [11] antagande att ApoB och kolesterolfraktioner inte nödvändigtvis är jämförbara surrogatmarkörer för hjärtinfarktisk. AMORIS- och INTERHEART-studierna tyder dock på att ApoB/ApoA1-kvoten är den bättre prediktorn.

ApoB/ApoA1-kvoten identifierar de patienter som, enligt LMV, skulle ha klassificerats som »ökad risk« om beslutsgrän-



Figur 4. Koncentrationer av S-kol, S-TG, S-LDL och S-HDL i vid olika värden av S-ApoB/S-ApoA1 hos män (överst) och kvinnor. Från vänster $\leq 0,6$, $0,61-0,7$, $0,71-0,8$, $0,81-0,9$, $0,91-1,0$, $1,01-1,1$ och $>1,1$. Rektanglarna motsvarar den centrala 50-percentilen, de heldragna linjerna i rektanglarna fördelningens medianvärden och staplarna täcker in den centrala 95-percentilen.

serna högre än 0,8 för män och 0,7 för kvinnor väljs. En stor grupp »liten risk« blir då obestämmd eller felklassificerad. Om man i stället väljer kvoten 1,0 för män och 0,9 för kvinnor uppnår man en separation mellan »ökad risk« (ÖR) å ena sidan och »liten risk« (LR) och »önskad koncentration« (ÖK) å den andra (Figur 3).

Som nämnts ovan finns det en grupp patienter som inte kan inrymmas i LMVs klassificering, nämligen de patienter vilkas S-TG är $>4,0$ mmol/l. För dessa kan S-LDL inte beräknas. Som framgår av Figur 3 är fördelningen av denna grupps ApoB/ApoA1-kvot närmast lik gruppen »potentiell risk« (PR).

Referensintervall och beslutsgränser

Referensintervall utgör definitionsvis den centrala 0,95-fraktilen av en referenspopulations resultat. Med LMV definieras ➔

TABELL II. Beräknade referensintervall (centrala 95:e percentilen) för riskgrupper definierade av LMV. Förklaring av förkortningar, se Tabell I.

	Män						Kvinnor					
	Antal	S-kol	S-TG	S-HDL	S-LDL	S-kvot	Antal	S-kol	S-TG	S-HDL	S-LDL	S-kvot
ÖK												
Median	986	4,3	1,2	1,20	2,5	0,67	770	4,4	1,0	1,50	2,3	0,56
2,5-percentilen		3,0	0,6	0,70	1,3	0,36		3,3	0,5	0,90	1,4	0,31
97,5-percentilen		4,9	3,1	2,00	3,0	1,03		4,9	2,7	2,30	3,0	0,87
LR												
Median	1 176	5,7	1,2	1,50	3,7	0,82	1 689	6,0	1,1	1,80	3,6	0,69
2,5-percentilen		4,8	0,6	1,00	2,6	0,43		5,0	0,6	1,30	2,4	0,38
97,5-percentilen		7,7	1,6	2,40	5,6	1,30		8,0	1,6	2,90	5,5	1,07
ÖR												
Median	90	5,6	2,6	0,90	3,6	1,21	230	6,1	2,2	1,10	4,0	1,08
2,5-percentilen		4,8	1,7	0,62	2,7	0,89		5,0	1,7	0,80	2,7	0,72
97,5-percentilen		7,3	3,7	0,90	5,0	1,89		8,1	3,8	1,20	5,8	1,5
PR												
Median	755	6,0	2,2	1,20	3,8	0,97	673	6,1	1,9	1,40	3,8	0,84
2,5-percentilen		4,8	1,2	0,89	2,5	0,10		4,8	0,9	1,00	2,4	0,45
97,5-percentilen		8,3	3,6	2,00	5,9	1,46		8,5	3,5	2,20	5,9	1,36

fyra olika referensgrupper, var och en tillräckligt stor för att tillåta beräkning av motsvarande referensintervall (Tabell II). Det stora antalet observationer i varje grupp leder till att man kan påvisa en signifikant skillnad mellan alla gruppers medelvärden ($P < 0,05$). Referensintervallen är beräknade från mätresultatens fördelning i de olika grupperna och skall inte förväxlas med eventuella beslutsgränser som professionen kan uppställa för att uppnå vissa diagnostiska eller terapeutiska mål.

Yusuf och medarbetare [9] anger ett linjärt samband mellan risken för hjärtinfarkt och ApoB/ApoA1-kvoten. Samma tendens är beskriven i AMORIS-studien [1]. Figur 4 visar hur de fyra traditionella markörerna varierar med stigande ApoB/ApoA1-kvoter ($\leq 0,6$ till $> 1,1$).

LMVs strategi medger att de olika storheterna viktas i ett diagnostiskt och terapeutiskt perspektiv för att uppnå ett »balanserat« lipidstatus, medan kvoten ApoB/ApoA1, som är linjärt relaterad till infarktrisen [9], ger ett enhetligt mått på infarktrisen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Jungner I, Walldius G. Apolipoproteiner nya och bättre riskindikatorer för hjärtinfarkt. *Läkartidningen*. 2004;101:1188-94.
- Jungner I, Walldius G. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. *Eur Heart J* 2005;26:210-2.
- Wallenfeldt K, Bokemark L, Wikstrand J, Hulthe J, Fagerberg B. Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men. *Stroke* 2004;35:2248-52.
- Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, Sparks CE, Oakes D, Greenberg H, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation* 1999;99:2517-22.
- Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1996;94:273-8.
- Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries SE. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1918-23.
- Estonius M, Kallner A. How do conventional markers of lipid disorders compare with apolipoproteins? *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65: 33-44.
- Information från Läkemedelsverket 2005;16(1):7-11. www.mpa.se
- 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.
- 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.
- Sniderman AD, St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP, Lamarche B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. *Am J Cardiol* 2003;91:1173-7.

annons