

Diagnostisering av høy risiko for hjertesykdom blant asymptomatiske personer

Vi diskuterer noen muligheter for å øke prediktiviteten og forbedre diagnostikken av koronar hjertesykdom blant asymptomatiske personer ved å ta i bruk velkjente markører og teknikker på en mer systematisk måte enn tilfellet er i dag. Apolipoproteiner og spesielt apoB kan gi verdifull tilleggsinformasjon om forhøyet risiko for personer med normale og lavere nivåer av LDL-kolesterol. Dette er spesielt aktuelt for diabetikere og personer med metabolsk syndrom.

Ved å utnytte ultralydmålinger både på carotis- og femoralarterien kan man bruke den kombinerte informasjon til å danne en morfologisk klassifikasjon av grad av aterosklerose. I et stort italiensk materiale vises det at denne klassifiseringen har en svært sterk prediktiv verdi hos middelaldrende friske personer og at den kan utføres med lave kostnader av øvede operatører. Dette positive funnet bør følges opp av norske aktører hva angår store screeningundersøkelser av hjerte- og karsykdom.

Diagnostisering av høy risiko for hjerte- og karsykdom blant asymptomatiske personer gjøres i dag vanligvis ved hjelp av blodprøver (lipidnivå, diabetesstatus etc.), fysiologiske målinger og spørreskjema utfylling vedrørende røykevaner og andre risikofaktorer. Ved høy risiko vil man ofte gå videre med hvile- og arbeids-EKG, ekkokardiografi og andre undersøkelser.

Et problem med denne fremgangsmåten er at lipidtestene kan være mangelfulle. For eksempel vil «prediabetikere» kunne ha en ganske normal lipidstatus, mens deres reelle situasjon, for eksempel målt ved apolipoproteiner (apoB og apoA-1) indikerer høy risiko for hjerte- og karsykdom. Åreforkalkning kan også være svært utbredt, målt for eksempel med carotis- og/eller femoralis intima media-tykkelse.

I denne oversikten vil vi reise problemstillingen om hvorvidt lipidstatus slik den i dag tas, reflekterer hele spekteret av risiko, samt om ikke mer direkte ikke-invasive mål for utbredelse av åreforkalkning i større grad burde tas i bruk etter hvert. Det finnes en rekke blodprøvemarkører som kunne bli omtalt, så som CRP, endotelfunksjonsparametere og homocystein. I denne artikkelen

Ingar Holme

ingar.holme@ulleva.no

Ingvar Hjermann

Klinikk for forebyggende medisin

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

vil vi imidlertid begrense omtalen til bruk av apolipoproteiner som tilleggsinformasjon utover LDL-C og HDL-C.

Lipoproteiner og apolipoproteiner som risikofaktorer

For få år siden ble «høyt» kolesterolnivå av mange klinikere regnet som verdier på 8,0 mmol/l eller høyere. Gjennom stadige oppdateringer av nye retningslinjer for diagnostisering og behandling av høye lipidverdier kan man se at nivået for totalkolesterol og diagnostiske mål har forandret seg, ved at intervensjonsgrensene for kolesterol har gått nedover, samtidig som mer sensitive lipidmarkører er trukket inn i vurderingene, for eksempel LDL-C og HDL-C (1). Informasjon om andre samtidige risikofaktorer er også trukket eksplisitt inn.

Den daglige praksis ved norske legekontorer i dag er å undersøke både LDL-C, HDL-C og triglyserider hvis det er mistanke om høy risiko for hjerte- og karsykdom. Det kommer nå etter hvert dokumentasjon på at disse «gamle» lipidmarkører kanskje bør suppleres med andre og mer moderne mål for lipidstatus som har sterkere prediktivitet. Her tenkes da på apolipoproteiner som apoB og apoA-1. Fra Sverige er det publisert et stort materiale. Man har fulgt 175 553 asymptomatiske kvinner og menn i alle aldre med hensyn på dødelighet i 5,5 år. Her ble det påvist at apoB var en uavhengig risikofaktor selv etter justering for LDL-kolesterolnivå og at prediktiviteten ble forbedret med 25–30 %, målt ut fra areal under såkalte ROC-kurver, for personer med under middels verdier av LDL-kolesterol (2). Også apoA-1 var en sterk risikofaktor utover LDL-kolesterol, triglyserider og apoB.

Det er verdt å merke seg at verdiene av apoB og apoA-1 var standardisert etter de nylig vedtatte WHO-IFCC-kriterier (3, 4). De er billige å måle, hensynet til fasteprøver kan ignoreres, målefeilene er små og normalverdier fra den svenske undersøkelsen er tidligere publisert (5).

Resultatene fra det svenske materialet føyer seg inn i en serie av nyere resultater fra ulike populasjoner, så som randomiserte forsøk med statinbehandling av både asymptomatiske og symptomatiske personer med middels forhøyet risiko (6, 7) og statinbehandlede høyriskopopulasjoner fra kateteriseringslaboratorier (8, 9). De viser at apoB og apoA-1 og spesielt ratioen apoB/apoA-1 er sterke prediktorer utover de klassiske lipidmarkører LDL-C, HDL-C og triglyserider. Med fallende LDL-C-nivå og økende triglyseridnivå i vestlige populasjoner vil den relative viktighet av apoB versus LDL-C-prediktivitet kunne komme til å øke fordi sammensetningen av LDL-C-partiklene vil endres i retning av små, tette partikler (mer aterogene). Måling av LDL-C fanger ikke opp den totale aterogenisitet bl.a. i IDL-C og VLDL-C-partiklene. ApoB, som har kun ett molekyl per partikkel, summeres imidlertid opp fra alle typer partikler – LDL-C, IDL-C, VLDL-C og lp(a) – og kan av den grunn være et mer direkte mål for aterogenisitet, spesielt egnet for diagnostisering ved middels og lavere LDL-C-verdier (8). Det må også nevnes at statiner påvirker apoB i nesten samme grad som LDL-C (9).

Ingen av dagens retningslinjer angir imidlertid at apolipoprotein skal brukes til annet enn til spesielle undersøkelser. Man må tro at den dokumentasjon som etter hvert synes å ta form, kan implementeres i nye oppdaterte retningslinjer, der bruk av apoproteiner kan få en bredere plass enn tilfellet er i dag.

Risikofaktorer målt på lesjonsnivå

Selv om lipidmarkører og andre risikofaktorer blir brukt til å estimere individuell risiko, er det fortsatt slik at denne screeningmetoden ikke er fullgod. I British Regional Heart Study fant de for eksempel at ved å beregne en risikoskåre, bare kunne identifisere 40 % av alle fremtidige tilfeller av koronarsykdom i en predefinert høyriskogruppe, dvs. at 60 % forble udiagnostisert (10).

For symptomatiske personer brukes i dag markører fra hvile- og arbeids-EKG, ekkokardiografi og noen ganger ultralydundersøkelse av carotis- og femoralisarterier. Disse målingene blir likevel ikke brukt i den primære fase i diagnostiseringen, da de fleste av dem anses for å være spesialiserte og kostnadskravende.

Nylig er det publisert et materiale fra Italia. Her er det brukt en morfologisk klassifikasjon av veggforandringer i carotis- og/eller femoralarteriene, oppdaget ved ultralyd-

undersøkelse (11). Det fremheves at forandringer ved bifurkasjoner kan være et bedre mål for generell aterosklerose enn forandringer målt i den felles carotisarterie ved intima media-tykkelse (12, 13). Det er utviklet fire hovedklasser (I-IV) av forandringer, etter økende grad av aterosklerose. Deres tiårs oppfølgingsmateriale av 13 221, asymptotiske personer med lav risiko i alderen 35–65 år viste at hele 98,6% av kardiovaskulære hendelser eller dødsfall fant sted i gruppe II-IV. I gruppe I, som utgjorde hele 80% av populasjonen, opplevde kun 1,4% slike hendelser. Samtidig viste gruppe IV (4,7%) å inneha den største relative risikoen (81%), som svarte for 53,5% av alle hendelser. Dette materialet viser med stor tydelighet at hele 80% av en «middelaldrende» normalbefolkning kan «friskmeldes» for koronarsykdom og at risikoen i betydelig grad er plassert blant relativt få (5–10%) av befolkningen. Kostnadene per person ved en slik femoralis-/carotisscreening blir i artikkelen (11) anslått til under 150 kroner for et øvet team.

I Tromsø IV-undersøkelsen ble det tatt ultralydmålinger av carotis. Det vil si at det i Norge vil være mulig å etterprøve noen av de italienske funnene. Likevel må man ta ultralyd også av femorale arterier for å lage den morfologiske klassifikasjonen. Derfor bør en institusjon som Nasjonalt folkehelseinstitutt ta opp dette problemområdet for at vi skal kunne etterprøve disse funnene.

Oppsummering

Påpekingen av en fremtidig mulighet for å ta i bruk mer prediktive markører for utvikling av tidlig hjerte- og karsykdom er her blitt eksemplifisert gjennom et lite utvalg. Det er likevel nødvendig å påpeke at før man tar i bruk slike markører i den kliniske hverdag, må det være ført bevis for deres egenskaper i store og langvarige epidemiologiske undersøkelser, randomiserte forsøk og i økonomiske effektivitetsanalyser. Noen av disse markørene, så som apoB, vil nok snart ha tilfredsstilt disse kravene og burde etter hvert kunne brukes mer offensivt, mens ultralydteknologiens muligheter må utforskes mer før den kan tas i klinisk bruk.

Litteratur

1. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434–503. Published simultaneously in *Atherosclerosis* 1998; 140: 199–270.
2. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit A, 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.
3. 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.

4. 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.
5. 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, standardised according to the World Health Organization – International Federation of Clinical Chemistry First International Reference Materials. *Clin Chem* 1998; 44: 1641–9.
6. Gotto AM, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weiss S et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 202: 477–84.
7. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ et al. VLDL, Apolipoproteins B, CIII, and E, and Risk of Recurrent Coronary Events in the Cholesterol and recurrent Event (CARE) trial. *Circulation* 2000; 102: 1886–92.
8. Crouse JR III, Furberg CD. Treatment of dyslipidemia. Room for improvement? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2333–5.
9. Roeters van Lennep JE, Westerveld T, Roeters van Lennep HWO, Zwinderman AO, Erkelens W, van der Wall EE. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2408–13.
10. Geroulakos G, O’Gorman D, Nicolaidis A, Sheridan D, Elkeles R, Shaper AG. Carotid intima-media thickness: correlation with the British Regional Heart Study risk score. *J Int Med* 1994; 235: 431–3.
11. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis* 2001; 156: 379–387.
12. Belcaro G, Geroulakos G, Laurora G, Cesarone MR, de Sanctis MT, Incandela L et al. Subclinical arteriosclerosis screening. The PAP/PEA study. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1994; 35: 123–8.
13. Belcaro G, Fisher C, Veller M, Renton S, Geroulakos G, Ravasmani G et al. Screening asymptomatic subjects with subclinical arteriosclerotic lesions with arterial ultrasonic biopsy. The P.A.P. study. *Vasa* 1993; 222: 232–40.

○