

Ökad livskvalitet och minskad risk för hjärtinfarkt och slaganfall genom: Regelbunden kontroll av det onda och goda kolesterolet

Sjukdomar i cirkulationsorganen förorsakade av "förkalkning" svarar näst efter de psykiatriska sjukdomarna för de största kostnaderna, ca 13,5 miljarder kr/år* inom sjukvården. Bland dödsorsaker toppar cirkulationssjukdomarna, främst akut hjärtinfarkt med ca 50%*, och kan jämföras med dödlighet i tumörsjukdomar som motsvarar endast ca 23%* av totala dödsantalet.

Med dessa siffror i tanken finns det starka motiv att satsa på preventiva åtgärder för att motverka de faktorer som driver förkalkningssjukdomarna.
En central faktor utgör rubbningar i blodfetterna, i synnerhet ogynnsamt höga kolesterolhalter.

Lipider utgör naturlig och essentiell del i normal metabolismen

Bland allmänheten cirkulerar ofta uppfattningen att fetter är farliga och skall så mycket som möjligt undvikas. Detta är en allvarlig missuppfattning då fetterna (lipiderna) är för organismen livsnödvändiga komponenter.

Så utgör triglyceriderna den kvantitativt, även i relation till kolhydraterna, viktigaste energikällan, och tillgången på triglycerider bygger på både näringstillförsel och kroppsegen nybildning i levern. Likaså är kolesterolet livsviktigt för riktig funktionalitet i cellmembranerna samt som byggnadsmaterial för bildning av livsnödvändiga steroidhormoner som de manliga och kvinnliga könshormonen samt kortisol och vitamin D. Även försörjningen av kolesterol bygger på näringstillförsel och kroppsegen syntes i kroppens alla celler främst i lever och de steroidsyntetiserande organen. Fetterna i sig är alltså inte problemet utan de rubbningar i deras metaboliska balans som kan uppstå av olika skäl.

Koppling mellan fettrubbningar och cirkulationssjukdom

Många epidemiologiska studier i olika populationer har visat på en stark positiv korrelation mellan rubbningar i fettomsättningen, framför allt för kolesterolet men även triglycerider, och sjukdomar i blodkärlen med påföljande infarkt i hjärta, hjärna eller perifera blodkärl. Studierna visar entydigt att ett samband föreligger men säger inget om den verkligt underliggande orsaken till förkalkningsfenomenet, som fortfarande, trots långvarig forskning, är okänd. Dock har en rad olika faktorer visats påverka dess förlopp och det står klart att fetterna; kolesterolet och triglyceriderna, endast är två bland flera faktorer som är inblandade i blodkärlens förkalkningsprocess. Andra faktorer är förändrad kolhydratmetabolism, som vid diabetes, förändrad oxidativ stress, som vid tobaksrökning, förhöjt blodtryck eller långdragna bakteriella infektioner, t ex chlamydia pneumoniae.

Fenomenet betraktas därför idag som multifaktoriellt och fetternas roll kan svara för till och med en mindre roll än man under lång tid ansett. Det är dock helt klart att deras roll inte är oväsentlig.

Det biokemiska systemet för reglering av lipidernas omsättning

I allt väsentligt har man kunnat kartlägga de komponenter som är inblandade i regleringen av fetternas omsättning. De kvantitativt viktigaste lipiderna är i nämnd ordning triglyceriderna, kolesterolet och fosfolipiderna. Kännetecknande för fetterna är deras svårslöslighet i vatten varför biologin tvingats skapa molekyler som i kombination med fetterna gör dem vattenlösliga och tillgängliga för metabolism. Dessa molekyler är de så kallade apolipoproteinerna som tillsammans med lipiderna ger upphov till de fettinnehållande lipoproteinpartiklarna. Lipoproteinpartiklarna förekommer i fyra former; chylomikronerna, VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) och HDL (high density lipoprotein).

Chylomikronerna och VLDL utgör de stora partiklarna dominerade av triglycerider och obetydligt innehåll av kolesterol. LDL och HDL utgör de små lipoproteinpartiklarna dominerade av kolesterol och med obetydligt triglyceridinnehåll. Varje lipoproteinpartikel spelar sin bestämda roll i omsättningen och framför allt i transporten av lipiderna i kroppen (Figur 1).

Chylomikronerna svarar för transporten av fett från födan i tarmen till perifer vävnad och lever. Vid tillstånd då föda inte intas svarar VLDL för motsvarande fettransport från i detta fall levern till perifer vävnad. Under sin cirkulation i kroppen, varvid triglycerider kontinuerligt avges och metaboliseras, förvandlas VLDL till den kolesterolinnehållande LDL-partikeln.

LDL-partikelns specifika uppgift är att leverera kolesterol till kroppens perifera celler. För att balansera kroppens totala innehåll och fördelning av framför allt kolesterol innehar HDL-partikeln i relation till LDL en omvänd funktion att fånga upp överskottkolesterol i den perifera vävnaden och antingen cirkulera det ytterligare en gång via VLDL/LDL till perifer vävnad, eller återböda det slutligen till levern (omvänd transport) för gallsyrebildning och uttömning via gallan i tarm och avföring.

LDL och HDL är således båda kolesterolrika partiklar men med motsatta uppgifter och detta är bakgrunden till att kolesterolet i LDL-partikeln populärt kallas "det onda kolesterolet" och i HDL-partikeln för "det goda kolesterolet".

För fungerande omsättning av fetterna krävs ytterligare två former av molekyler, enzymer som metaboliserar fettmolekylerna, samt en familj receptormolekyler på cellmembranernas yta som möjliggör upptag av fetterna i cellerna. De centrala molekylerna för hela fettmetabolismen är dock apolipoproteinerna som uppfyller fyra olika viktiga funktioner:

1. Strukturkomponenter i lipoproteinerna
2. Aktiverar de enzymer som metaboliserar fettmolekylerna
3. Binder till membranreceptorerna
4. Skyddar lipoproteinpartiklarna för skadlig oxidation.

Nio olika apolipoproteiner är kända till sin struktur och de flesta av dem även till funktion. Den onda LDL-partikeln karaktäriseras av "det onda" apolipoproteinet B-100 som samtidigt är det apolipoprotein som binder till LDL-receptorn på cellmembranerna. Den goda HDL-partikeln karaktäriseras av "det goda" apolipoproteinet A1 som ger HDL dess förmåga att uppta kolesterol och förankra det i esterifierad form i sitt inre för slutlig avyttring i levern. Det är uppenbart att systemet för lipidmetabolismen är komplext och erbjuder många variabler som kan behäftas med fel. Genetiskt betingade felaktigheter så kallade "inborn errors" har observerats för såväl fettmetaboliserande enzymer, apolipoproteiner och receptorer med obalans i fettomsättningen som följd och i många fall ökad risk för fettinlagring, atheroscleros.

Familjär hyperkolesterolemi beror på LDL-receptorbrist eller defekt, varvid cirkulationen överflödas av LDL-partiklar och patienterna drabbas av omfattande fettinlagring i sina blodkärl och drabbas relativt tidigt av infarkt. "In born errors" i lipidmetabolismen tillhör dock ovanligheterna och för oss "normala" individer är skälen till lipidrubbingar av mer trivial art och lättare att påverka.

Förkalkningsprocessen

Den onda LDL-partikeln har relativt lång halveringstid innan den binds till en LDL-receptor och i sin helhet initialiseras i en perifer cell. Under sin cirkulation utsätts LDL-partikeln för ett oxidativt tryck, som i sig är en normal företeelse, varvid en mindre del av LDL-partiklarna genomgår en oxidativ modifiering så att partikeln inte längre kan bindas till den normala LDL-receptorn. För elimination av "skadade" LDL-partiklar svarar specifika "scavenger" receptorer på macrofagerna (Se figur 1).

Under ogynnsamma förhållanden som karaktäriseras av för mycket LDL-kolesterol, ökad oxidativ stress och skador i kärlväggens skyddande endotelceller kommer aktiverade macrofager att ansamlas i kärlväggen, i utrymmet strax under kärlväggens skyddande endotelceller (intiman) i form av "fettstina" skumceller utan möjlighet att ta sig tillbaka ut i cirkulation. Ansamlingen ger upphov till fettstrimmor i kärlväggen och dessa är den inledande fasen i förkalkningsprocessen. En relativt nyupptäckt essentiell mekanism för upprätthållandet av normal funktionalitet, elasticitet i kärlväggen är kontinuerlig bildning av kväveoxid (NO).

Det är sannolikt så att fettinlagringen i kärlväggen försvagar NO-bildningen och därmed försämrar kärlfunktionen, vilket kan bidra till den fortsatta utvecklingen mot fullt utvecklad förkalkning. De "fångade" skumcellerna utsöndrar dessutom tillväxtfaktorer (cytokiner) som inleder en prolifereringsfas varvid glatta muskelceller ökar i antal och jämte collagen infiltrerar platsen för förkalkningen. En förträngning i kärlet uppstår och det "atheromatösa plaquet" infiltreras av lymfocyter och man kan nu tala om en kronisk systeminflammatorisk process i kärlväggen.

I allvarliga fall kan förträngningen i sig tillsluta kärlet och en infarkt uppstår, eller mer vanligt är att endotelcellagret över "plaquet" rupterar, i vissa fall i ett tidigt skede av plaquebildningen, i andra fall i ett senare skede, och utlöser först det cellulära och sedan även det humoral koagulationssystemet, vilket i regel leder till blodproppar och infarkt med inte sällan plötslig död som följd.

Förkalkningsprocessen är en mycket utdragen och långsam process. Fettstrimmor kan iaktas redan hos unga människor vid 25 års ålder som först långt senare i livet, vid 50-70 årsåldern, drabbas av kärleksjukdom som angina och infarkt. Det är mot denna bakgrund det är av yttersta vikt att tidigt observera riskfaktorerna och i synnerhet notera och övervaka de cirkulerande lipidnivåerna så att förhöjda nivåer under längre livsperioder med uppenbar ökad risk för fettinlagring undviks.

Riskbedömning

Förkalkningsfenomenet bör uppfattas som ett multifaktoriellt fenomen och bedömningen av risken att drabbas av förfettnings och slutligen insjukna i kärleksjukdom respektive av lida i infarkt är därför oerhört svår. Det handlar i stort om en sammanvägning av faktorer som berör livsstilsvariabler, diet, genetisk disposition och att med laboratoriemätningar utvärdera och följa de biokemiska variabler som är relaterad till ökad risk, i första hand variabler som på ett adekvat sätt beskriver lipidstatus.

Till de livsstilsrelaterade faktorerna som innebär ökad risk kan räknas; otillräcklig motion, övervikt, rökning, för stor alkoholkonsumtion (måttlig konsumtion kan betyda minskad risk) och negativ stress.

Till de dietrelaterade faktorerna som kan innebära ökad risk räknas; överkonsumtion av både fett och kolhydrater, för stort inslag av mättade fettsyror (omättade fettsyror, i synnerhet enkelomättade fettsyror, anses minska risken), för lite fibrer, för lågt vitamininnehåll (i synnerhet av de med antioxidativ effekt såsom vitamin C, E och möjligen karotenoider såsom betakaroten och lutein), samt överkonsumtion av kaffe.

Till området genetisk disponering kan räknas; hjärt- och kärleksjukdom hos föräldrar/syskon före 65 års ålder, uttalad hyperkolesterolemi hos föräldrar/syskon, uttalad bukfetma, diabetes och hypertoni.

Med laboratoriediagnostik kan specifik utredning göras för att studera den risk som är relaterad till lipidstatus, alternativt kan effekterna av behandling, riskminskning kontinuerligt följas genom laboratoriemätningar.

Det kliniskt kemiska laboratoriet erbjuder total mätning av halterna triglycerider och kolesterol, mätning av fraktionerna gott (HDL) och ont (LDL) kolesterol, samt beräkning av kvoten mellan desamma. Aktuella variabler med rekommenderade ”cut off”-gränser för normalnivåer, låg risk, och onormala nivåer, ökad risk, återges sammanfattade i Tabell I. Ytterligare biokemiska variabler som laboratoriet tillhandahåller för särskild riskbedömning är lipoproteinet Lp(a) samt genotypning av apo E.

Lp(a) är i grunden en LDL-partikel med en specifik förlängning av apolipoproteinet B100. Dess biologiska funktion är okänd men möjligen relaterad till fibrinolytiska faktorer, dock är det uppenbart att Lp(a) som förekommer i genetiskt betingad varierande kvantitet (Tabell II) bidrar till det onda kolesterolet och därmed öka risken för åderförkalkning. Apo E är involverat i receptorupptag av LDL-partiklar och utslagning av Apo B-genen (nollmutering) hos möss har visat starkt ökad benägenhet för fettinlagring.

Hos människa har tre relativt vanligt förekommande genotyper med sex varierande fenotyper identifierats (Tabell III) av vilka vissa med nedsatt receptorbinding och därmed ökad risk för fettinlagring.

Ytterligare metabolit med koppling till ökad risk för kardiovaskulär sjukdom är homocystein, en aminosyra vars halt ökar vid försämrad folsyre (vitamin B6) regenerering eller folsyrebrist av annan anledning. Homocysteinnivån kan antyda ökad risk särskilt i samband med njursjukdom. Det uppenbara inflammatoriska inslaget i förkalkningsprocessen kan även användas för riskbedömning genom mätning av den vanliga inflammatoriska markören CRP. Känslig mätning av CRP förändringar inom det normala CRP området (< 10 mg/L) kan signalera ökad risk.

Optimal lipidstatus och behandlingsalternativ vid ökad risk

Omfattande studier av lipidstatus inom populationer representerande olika geografiska områden, olika kulturer och raser har visat förhållandevis stora variationer. Exempelvis är det i en skandinavisk population inte ovanligt att uppmätta kolesterolhalter mellan 6 – 8 mmol/L hos normala friska individer, medan detta är synnerligen ovanligt i exempelvis motsvarande japansk population.

Det har av dylika skäl varit svårt att enas om normalnivåer, nivåer för behandlingsindikationer och slutliga behandlingsmål. Figur 2 sammanfattar de rekommendationer som för närvarande kan anses vara ”state of the art”. Vid lätt rubbad lipidstatus och med hänsyn till övriga riskvariabler sammantagen ökad risk rekommenderas i regel det som sammanfattningsvis benämns ”primär prevention” och fokuserar livstidsvariablerna och dieten.

Rekommendationer som var och en i sitt dagliga leverne borde iaktta för att minimera risken. Vid relativt kraftigt och permanent rubbad lipidstatus i kombination med ökad sammantagen risk med inslag av ärftlig disposition kan till den primära preventionen fogas sekundär preventiv behandling med farmakologiska medel. Sedan publiceringen av den omfattande 4S-studien (Scandinavian Simvastatin Survival Study, Lancet 1994, 344:1383 – 89) har biverkningsfri behandling med endogen kolesterolsyntes-hämmare (statiner) blivit tillgänglig och kan med fördel sättas in hos individer med känd kardiovaskulär sjukdom och permanent ogynsam lipidstatus (kolesterol: 5.5 – 8 mmol/L) för att signifikant förlänga överlevnaden och skjuta upp allvarligt insjuknande i kardiovaskulär sjukdom.

Dock för majoriteten av befolkningen måste budskapet vara att iaktta de primära preventiva åtgärderna redan tidigt i livet för att förhindra förkalkningsprocessens inledande fas, fettinlagringen, och därmed höja livskvaliteten, minimera riskerna för kardiovaskulär sjukdom, leva ett långt liv och inte obetydligt minska de skenande vårdkostnaderna. Laboratoriemedicinens möjlighet till kontinuerlig monitorering av sund lipidstatus torde därför ligga i såväl varje enskild individs samt samhällets intresse att regelbundet utnyttja.

Tom M Pettersson, Dr Med vet,
 Utvecklingschef klinisk kemi,
 Nova Medical

Tabell I. Sammanfattning av sortiment och tillämpade referensintervall inom laboratorieverksamheten i Nova Medical.

Observera att HDL/LDL respektive ApoA1/ApoB ger i princip samma information. Apolipoproteinmätningar kan för närvarande dock anses ge en något riktigare bild av fördelningen gott respektive ont kolesterol, uppfattningen är dock inte okontroversiell.

Komponent	Kön	Referensintervall	
Total kolesterol	M/K	3.3 - 6.4	mmol/L
Total triglycerider	M/K	< 2.2	mmol/L
HDL kolesterol "det goda kolesterolet"	M	> 0.9	mmol/L
	K	> 1.15	mmol/L
LDL kolesterol "det onda kolesterolet"	M/K	< 5.0	mmol/L
Kvot LDL kol/HDL kol	M/K	< 5	
Apo A1 "det goda apolipoproteinet"	M	> 1.05	g/L
	K	> 1.15	g/L
Apo B "det onda apolipoproteinet"	M/K	< 1.5	g/L
Kvot Apo A1/Apo B	M/K	< 1.4	
Lp(a)	M/K	< 0,3	g/L
Homocystein	M	4 - 16	µmol/L
	K	5 - 20	µmol/L
CRP (högekänslig)		under lansering HT-99	

Tabell II. Fenotyper för Lp(a).

Varianterna B, S1 och S2 medför förhöjd kolsterolhalt och ökad risk för kärlsjukdom.

Apo (a) fenotyp	Frekvens	Lp(a) g/L (medel +/-SD)
B	1.6%	0,617 +/- 0,078
S1	4.2%	0,235 +/- 0,198
S2	14.4%	0,263 +/- 0,210
S3	12.9%	0,113 +/- 0,071
S4	21.6%	0,102 +/- 0,061
"O"	37.6%	0,044 +/- 0,049

Tabell III. Genotyper / fenotyper för Apo E.

Genotyp	Substitution	Frekvens	Receptor bindning	Fenotyper
E-2 *	158: Arg --- Cys	0.077	nedsatt	E2/2, E2/3, E2/4
E-3	vildtyp	0.773	normal	E3/3
E-4	112: Cys --- Arg	0.150	normal	E4/4, E3/4