

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 2. Normalværdier for diameter af aorta abdominalis [14].

| Aorta abdominalis | Normal diameter, cm | Køn |
|--------------------|---------------------|---------|
| Supracøliakale del | 2,10-2,31 | Kvinder |
| | 2,50-2,75 | Mænd |
| Suprarenale del | 1,86-1,88 | Kvinder |
| | 1,98-2,27 | Mænd |
| Infrarenale del | 1,19-2,16 | Kvinder |
| | 1,14-2,39 | Mænd |

der på internationalt plan blev vedtaget faste standard-intervaller, som blev brugt ved inddelingen af AAA'er i fremtidige studier.

Studierne er domineret af mandlige AAA-patienter, og kun *Brown et al* har undersøgt, om rupturrisikoen er kønsafhængig. Resultaterne viste en betydelig øget risiko for kvinder. Samme studie viste, at kvinder i gennemsnit opereres i en højere alder end mænd [13]. En sandsynlig forklaring er, at kvinders aortadiameter initialt oftest er mindre end mænds (Tabel 2). Dermed skal aneurismet vokse i længere tid, før interventionsgrænsen nås. Som en konsekvens heraf foreslår *Brown* en lavere grænse for overvejelse af elektiv AAA-kirurgi hos kvinder.

Det kan forekomme overraskende, at en forskel i AAA-diameter på få millimeter øjensynligt kan betyde en så markant ændring af rupturrisikoen. Årsagen hertil skal uden tvivl findes i de biokemiske og strukturelle forandringer i karvæggen. De nærmere patofysiologiske sammenhænge bliver

imidlertid for omfattende at forsøge at belyse i denne artikel, som udelukkende henholder sig til den mange gange tidligere påviste statistiske sammenhæng mellem aneurismediameter og rupturrisiko.

Korrespondance: *Marianne Hjorth Skorstengaard*, Helgenæsgade 11,4., DK-8000 Århus C.E-mail: mskorstengaard@hotmail.com

Antaget: 29. april 2008
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

- Darling RC, Messina CR, Brewster DC et al. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. *J Cardiovasc Surg* 1976; supp 2, *Circulation* 56:161-4.
- Nevitt MP, Ballard DJ, Hallett JW Jr. Prognosis of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 1989;321:1009-13.
- Glimåker H, Holmberg L, Elvin A et al. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:125-30.
- Sterpetti AV, Cavallaro A, Cavallari N et al. Factors influencing the rupture of abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:175-8.
- Reed WW, Hallett JW, Damiano MA et al. Learning from the last ultrasound. *Arch Intern Med* 1997;157:2064-8.
- Scott RAP, Tisi PV, Ashton HA, et al. Abdominal aortic aneurysm rupture rates: a 7-year follow-up of the entire abdominal aortic aneurysm population detected by screening. *J Vasc Surg* 1998;28:124-8.
- UK small aneurysm trial participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998;352:1649-55.
- Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA* 2002;287:2968-72
- Brown PM, Sobolev B, Zelt DT. Selective management of abdominal aortic aneurysms smaller than 5,0 cm in a prospective sizing program with gender-specific analysis. *J Vasc Surg* 2003;38:762-5.
- Brown PM, Zelt DT, Sobolev B. The risk of rupture in untreated aneurysms: The impact of size, gender and expansion rate. *J Vasc Surg* 2003; 37:280-4.

Lipoprotein(a) og risiko for myokardieinfarkt – sekundærpublikation

Læge Pia R. Kamstrup, speciallæge Marianne Benn, overlæge Anne Tybjærg-Hansen & professor Børge G. Nordestgaard

Herlev Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling, og Bispebjerg Hospital, Østerbroundersøgelsen

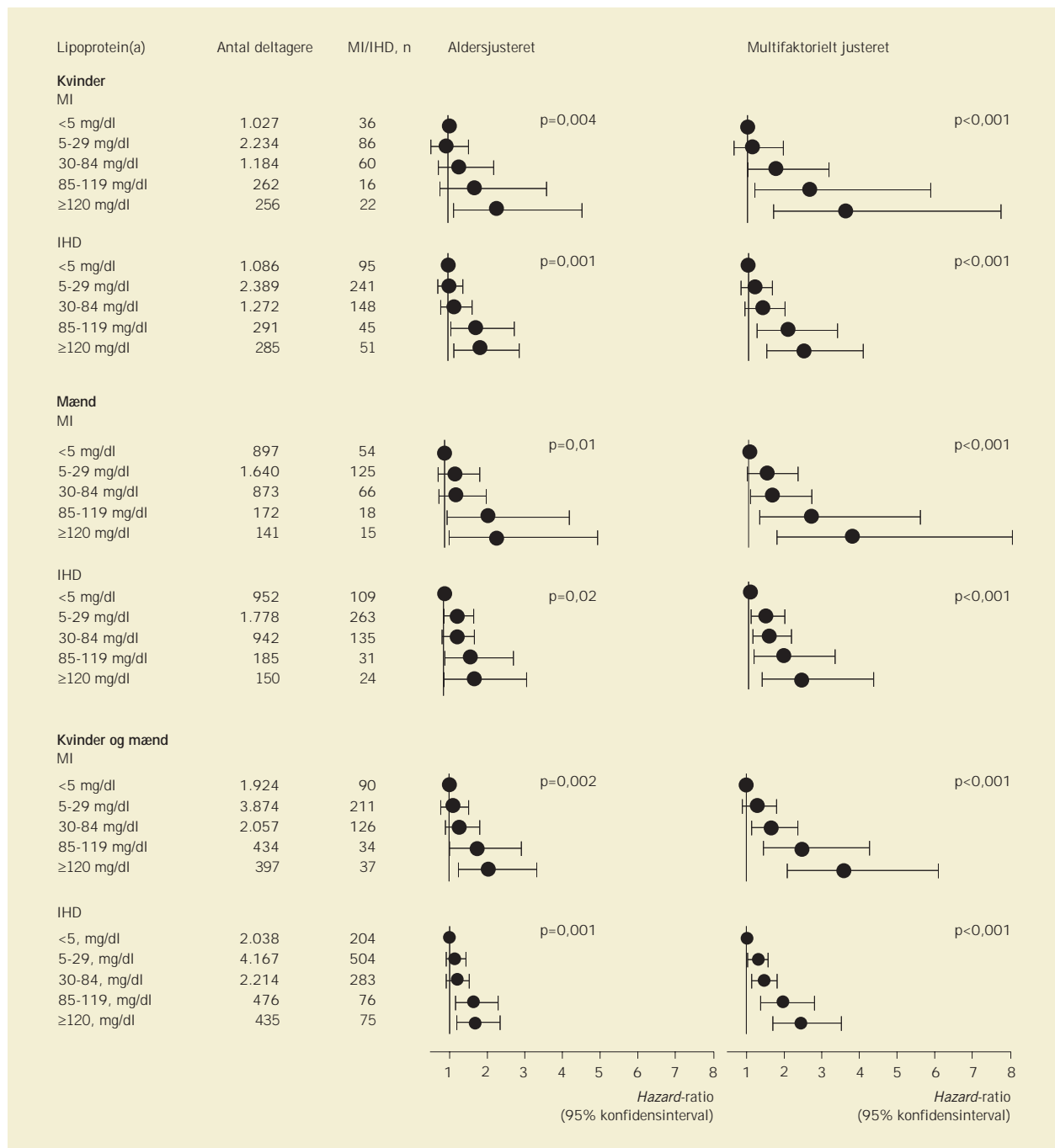
Resume

Forhøjet lipoprotein(a)-plasmakoncentration er associeret med risiko for myokardieinfarkt (MI) i nogle, men ikke alle studier. Vi har i dette studie af den voksne almindelige danske befolkning søgt at imødekemme kritikken af tidligere studiers design. Vi fandt øget risiko for myokardieinfarkt ved øget lipoprotein(a)-P-kon-

centration med hazard ratioer hos kvinder på 1,1 (95% konfidens-interval 0,6-1,9) for 5-29 mg/dl (22.-66. percentil), 1,7 (1,0-3,1) for 30-84 mg/dl (67.-89. percentil), 2,6 (1,2-5,9) for 85-119 mg/dl (90.-95. percentil) og 3,6 (1,7-7,7) for ≥ 120 mg/dl (> 95. percentil) versus niveauer < 5 mg/dl (< 22. percentil) og med lignende resultater hos mænd.

Lipoprotein(a) frigives fra leveren til blodbanen og består af en lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterolpartikel, der er bundet til et plasminogenlignende glykoprotein, som benævnes apolipoprotein(a) [1]. Koncentrationen af lipoprotein(a) i blodet er langt overvejende genetisk bestemt, relativt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 1. Relativ risiko for myokardieinfarkt (MI) og iskæmisk hjertesygdom (IHD) i den voksne almindelige danske befolkning som funktion af lipoprotein(a)-niveau. Hazard-ratioer er justeret for alder eller multifaktorielt justeret for alder, total-kolesterol, low density lipoprotein (LDL)-kolesterol, high density lipoprotein-kolesterol, triglycerider, apolipoprotein B, body mass index, hypertension, diabetes mellitus, rygning, lipidsænkende behandling og blandt kvinder desuden for postmenopausal status og hormonbehandling. Total- og LDL-kolesterol samt apolipoprotein B er korrigeret for lipoprotein(a)-bidraget. Hazard-ratioer er desuden justeret for regressionsfortyndingsbias. Med p-værdierne for trend test undersøges det, om et øget niveau af lipoprotein(a) er associeret med forøgede hazard ratioer (lipoprotein(a)-grupperne blev kodet 1, 2, 3, 4, 5). Kilde: [22].

stabil igennem livet og ikke i nævneværdig grad påvirkelig af livsstilsfaktorer. Til gengæld er der betydelige interindividuelle forskelle i koncentrationen, der blandt raske kan variere med op til faktor 1000. Tidligere in vitro, dyre- og epidemiologiske studier har indikeret, at lipoprotein(a) bidrager til udvikling af aterosklerose og trombose samt til udvikling af

iskæmisk hjertesygdom (IHD) og myokardieinfarkt (MI) [1-16]. Brug af lipoprotein(a)-niveau som en risikofaktor for IHD og MI er dog fortsat ikke implementeret i klinisk praksis, hvilket nok tildels er betinget af modstridende resultater fra tidligere prospektive studier. Tidligere studier har i høj grad benyttet lipoprotein(a)-målinger foretaget på optøede prøver

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

efter lang tids nedfrysning og har ikke korrigeret risikoestimerne for regressionfortyndingsbias [17]. Endvidere mangler absolutte risikoestimer i den generelle befolkning, således at klinikerne kan benytte lipoprotein(a)-målinger i risikovurderingen hos den enkelte patient.

I dette studie har vi testet hypotesen, at ekstreme lipoprotein(a)-niveauer prædikerer øget risiko for udvikling af MI og IHD. Vi har benyttet os af Østerbrounderundersøgelsen, et befolkningsstudie hvor lipoprotein(a)-plasma (P)-koncentrationen blev bestemt efter kort tids nedfrysning, og vi har korrigeret risikoestimerne for regressionsfortyndingsbias. Vi har desuden beregnet de absolutte 10-års-risici for MI og IHD som funktion af ekstreme lipoprotein(a)-niveauer.

Metoder

I studiet indgik 9.330 hjerteriske mænd og kvinder, som deltog i undersøgelsen fra 1991 til 1994 af Østerbrounderundersøgelsens kohorte, og som fik målt lipoprotein(a) [18]. Deltagerne i Østerbrounderundersøgelsen, der blev opstartet i 1976, er kvinder og mænd af dansk afstamning, som er stratificeret i femårsaldersgrupper fra 20 til 80+ år, udtrukket tilfældigt fra det Centrale Personregister for København. Vi fulgte alle deltagere fra 1991-1994 indtil primo 2004, eller indtil død eller optræden af IHD (inkl. MI). Diagnoser for MI og IHD (*World Health Organization; International Classification of Diseases*, 8. udgave kode 410 og 410-414; samt 10. udgave kode I21-I22 og I20-I25) blev indsamlet og bekræftet ved at vurdere hospitalsindlæggelser og diagnoser fra Landspatientregistret, dødsårsager fra Dødsårsagsregistret samt epikriser og journaler fra hospitalsindlæggelser og praktiserende læger. Information om død kom fra CPR. Opfølgningen var 100% komplet. Studiet er godkendt af Den Ethiske Komite for Københavns og Frederiksberg Kommuner (nummer 100.2039/91).

Lipoprotein(a)-P-koncentration blev bestemt vha. en velvalideret, internt udviklet immunoturbidimetrisk målemetode. I 2001-2003 blev lipoprotein(a)-målingen gentaget hos 4.609 deltagere vha. en kommerciel immunoturbidimetrisk målemetode. Dobbeltmålingerne muliggjorde korrektion for regressionsfortyndingsbias [17].

Data blev analyseret vha. Stata 9.2. Med Cox' regressionsmodeller estimeredes *hazard*-ratioer, der var korrigeret for alder alene samt for alder og andre kardiovaskulære risikofaktorer. *Hazard*-ratioer blev desuden korrigeret for regressionsfortyndingsbias [17]. Den absolutte 10-års-risiko blev estimeret for mænd og kvinder for sig på basis af regressionskoefficienterne fra Poisson-regressionsanalyser [19].

Resultater

I løbet af ti års followup udviklede 1.142 deltagere IHD, herunder oplevede 498 MI. Hos begge køn fandtes en stigende P-koncentration af lipoprotein(a) at være associeret med øget risiko for MI og IHD (**Figur 1**; *trend test* fra $p < 0,001$ til $p = 0,02$). Kvinder med forhøjede lipoprotein(a)-niveauer

havde multifaktorielt korrigerede *hazard*-ratioer for MI på 1,1 (95% konfidensinterval 0,6-1,9) for lipoprotein(a)-P-koncentrationer på 5-29 mg/dl (22.-66. percentil), 1,7 (1,0-3,1) for 30-84 mg/dl (67.-89. percentil), 2,6 (1,2-5,9) for 85-119 mg/dl (90.-95. percentil) og 3,6 (1,7-7,7) for ≥ 120 mg/dl ($> 95.$ percentil) versus P-koncentrationer < 5 mg/dl ($< 22.$ percentil). De tilsvarende *hazard*-ratioer for mænd var 1,5 (0,9-2,3), 1,6 (1,0-2,6), 2,6 (1,2-5,5) og 3,7 (1,7-8,0). For IHD var risikoestimerne lidt lavere. Der fandtes ingen interaktion af lipoprotein(a) med andre kovariater-inkl. alder, køn og *low density lipoprotein* (LDL)-kolesterol-med risiko for MI og IHD.

Den absolutte 10-års-risiko for MI og IHD steg med stigende lipoprotein(a)-P-koncentration, fra kvinder til mænd og med rygning, hypertension og stigende alder (**Figur 2**). Blandt kvinder fandtes de højeste 10-års-risici for MI, der var på 10% og 20%, hos over 60-årige rygere med kendt hypertension og lipoprotein(a)-P-koncentration på henholdsvis < 5 mg/dl ($< 22.$ percentil) og ≥ 120 mg/dl ($> 95.$ percentil). De tilsvarende 10-års-risici hos mænd var 19% og 35%. De absolutte 10-års-risici for IHD var højere end de absolutte 10-års-risici for MI, men risikoforøgelsen fra lave til høje værdier af lipoprotein(a) var mindre udtalt.

Diskussion

I dette studie af den voksne almindelige danske befolkning fandt vi, at ekstreme lipoprotein(a)-P-koncentrationer over 95%-percentilen medfører en 3-4 gange forøget risiko for MI, hvilket svarer til absolutte 10-års-risici for MI på 20% og 35% hos højrisikokvinder og -mænd.

Mekanistisk set er det plausibelt, at lipoprotein(a) er en risikofaktor for MI og IHD [1]. Lipoprotein(a) består således af en kolesterolholdig LDL-partikel, der er bundet til glykoproteinet apolipoprotein(a), og in vitro og dyrestudier har påvist, at lipoprotein(a) kan aflejres i karvæggen og medvirke til udvikling af aterosklerose [3, 6, 8-10, 12]. Apolipoprotein(a) har desuden stor strukturel lighed med plasminogen, og er vist at hæmme fibrinolysen [3, 6].

De fleste, men ikke alle tidligere prospektive studier af lipoprotein(a) og risiko for IHD har påvist positive associationer [2, 5, 7, 13-16, 20, 21]. Vore risikoestimer er generelt højere, end hvad der tidligere er beskrevet [2, 5, 7, 14, 15, 20, 21]. Dette er formentlig, fordi vi fokuserede på ekstreme værdier, foretog lipoprotein(a)-målinger kort tid efter blodprøvetagning, korrigerede for regressionsfortyndingsbias [17] og fokuserede på MI i stedet for IHD. I en metaanalyse fra 2000 påvistes en relativ risiko på 1,7 for IHD hos individer i den øverste tredjedel af lipoprotein(a)-koncentrationsfordelingen sammenlignet med individer i den nederste tredjedel [5]. Såfremt vi tilsvarende ser på risiko for IHD som funktion af øvre versus nedre lipoprotein(a)-tertil fås et lignende risikoestimat [22]. Blandt studier, der tidligere har vurderet risiko som funktion af ekstreme lipoprotein(a)-niveauer, påviste et studie en 1,9 fold forøget risiko for IHD hos individer

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 2. Absolut 10-års-risiko for myokardieinfarkt (A) og iskæmisk hjertesygdom (B) i % som funktion af lipoprotein(a)-niveau, køn, rygning (nej/ja), hypertension (nej/ja) og alder. Kilde: [22].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

med lipoprotein(a)-niveauer > 95%-percentilen [15] sammenlignet med vort risikoestimat på 2,4 for mænd og kvinder samlet (Figur 1). Nævnte studie korrigerede ikke for regressionsfortyndingsbias og benyttede prøver, der havde været nedfrosset gennem længere tid med risiko for differentiell nedbrydning af forskellige isoformer af lipoprotein(a) og dermed mere moderate risikoestimer [23]. Et andet studie, der også benyttede ældre frosne prøver men korrigerede for regressionsfortyndingsbias, påviste en 2,3 fold forøget risiko for kardiovaskulær død hos mænd med lipoprotein(a)-niveauer over > 90%-percentilen [24], hvilket er sammenligneligt med vore risikoestimer.

Der er tidligere rapporteret interaktion mellem lipoprotein(a)- og LDL-kolesterolniveau med risikoen for IHD [7, 13, 15, 25]. Der er også rapporteret en grænseværdi for, hvornår et forhøjet lipoprotein(a)-niveau er associeret med en forøget risiko for IHD [13, 15]. Disse observationer støttes ikke af vort studie, hvor lipoprotein(a) var en uafhængig prædikator for MI og IHD uden interaktion med andre risikofaktorer, og hvor risikoen steg trinvist blandt mænd og kvinder med stigende lipoprotein(a)-niveau uden evidens for, at der eksisterer en grænseværdi.

En begrænsning ved vort studie er, at de benyttede lipoprotein(a)-målemetoder ikke er standardiseret internationalt for nøjagtighed. Derfor kan afskæringsgrænserne i mg/dl i vort studie ikke umiddelbart overføres til andre lipoprotein(a)-målemetoder. Dette ændrer dog ikke risikoestimerne, der er baseret på percentiler.

Resultaterne fra vores studie fastslår, at ekstreme niveauer af lipoprotein(a) er en vigtig risikofaktor for MI og IHD hos begge køn blandt nordeuropæere. Endvidere kan absolutte 10-års-risikoestimer for MI og IHD som præsenteret her benyttes til at rådgive individuelle patienter. Dette forudsætter dog, at de afskæringsgrænser, der er baseret på percentiler for den benyttede lipoprotein(a)-målemetode, er kendte.

Lipoprotein(a)-P-koncentration kan sænkes med høje doser af nikotinsyrederivater [26, 27], men disse påvirker mange andre lipoproteiner, er ikke veltolererede, og indtil videre har intet studie dokumenteret reduktion af IHD-forekomst hos individer med høje lipoprotein(a)-niveauer, der blev behandlet med nikotinsyrederivater. Lipoprotein(a)-målinger kan derfor benyttes til at identificere endnu uidentificerede højrisikoindivider, som kunne have fordel af andre profylaktiske tiltag, inklusive kolesterolsænkende statin-behandling. Reduktion af kolesterolniveauet blandt individer med forhøjet kolesterol og lipoprotein(a)-værdier har desuden vist sig at mindske lipoprotein(a)s evne til at forårsage aterosklerose [28].

Interessekonflikter: *Anne Tybjærg-Hansen* har været konsulent/foredragsholder for Pfizer, og *Børge G. Nordestgaard* har været konsulent/foredragsholder for Pfizer, Merck og Astra Zeneca.

Taksigelser: Vi takker *Preben Galasz* for god teknisk assistance. Arbejdet er støttet af Hjerteforeningen og IMK Almene Fond.

This article is based on a study first reported in *Circulation* 2008;117:176-84.

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

1. Utermann G. Lipoprotein(a). I: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Mc-Graw-Hill, Medical Publishing Division, 2006:2753-87.
5. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease-Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-5.
13. Rifai N, Ma J, Sacks FM et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. *Clin Chem* 2004;50:1364-71.
15. Danik JS, Rifai N, Buring JE et al. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006;296:1363-70.
17. Clarke R, Shipley M, Lewington S et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999;150:341-53.
22. Kamstrup PR, Benn M, Tybjærg-Hansen A et al. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2008;117:176-84.
23. Kronenberg F, Trenkwalder E, Dieplinger H et al. Lipoprotein(a) in stored plasma samples and the ravages of time: Why epidemiological studies might fail. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1568-72.
24. Wald NJ, Law M, Watt HC et al. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet* 1994;343:75-9.
26. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(A) in hyperlipemic subjects treated with nicotinic-acid. *J Intern Med* 1989;226:271-6.
28. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM et al. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995;274:1771-4.