

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

- van der Wall EE, red. Myocardial viability. 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000:199-227.
- Johansen A, Højlund-Carlsen PF, Christensen HW et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging in a study population without referral bias. *J Nucl Cardiol* 2005;12:530-7.
  - Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). 2002. [www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf](http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf) /mar. 2005.
  - Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Radionuclide Imaging). (2003). American College of Cardiology Web Site. <http://www.acc.org/clinical/guidelines/radio/index.pdf> /mar. 2005.
  - Gobel FL, Stewart WJ, Campeau L et al. Safety of coronary arteriography in clinically stable patients following coronary bypass surgery. *Post CABG Clinical Trial Investigators. Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;45:376-81.
  - Pell JP, Walsh D, Norrie J et al. Outcomes following coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal coronary angioplasty in the stent era: a prospective study of all 9890 consecutive patients operated on in Scotland over a two year period. *Heart* 2001;85:662-6.
  - Krone RJ, Shaw RE, Klein LW et al. ACC-National Cardiovascular Data Registry. Evaluation of the American College of Cardiology/American Heart Association and the Society for Coronary Angiography and Interventions lesion classification system in the current »stent era« of coronary interventions (from the ACC-National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2003; 92:389-94.
  - Johansen A, Højlund-Carlsen PF, Christensen HW et al. Use of myocardial perfusion imaging to predict the effectiveness of coronary revascularisation in patients with stable angina pectoris. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:1363-70. Epub Apr. 12.

## Dyslipoproteinæmi – en riskofaktor for både arteriel og venøs trombose?

Overlæge Lars B. Nielsen, e-mail: [larsbo@rh.dk](mailto:larsbo@rh.dk) & professor Søren K. Moestrup

H:S Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling, og Aarhus Universitet, Medicinsk Biokemi og Klinisk Biokemisk Afdeling

Selv om det biokemiske endepunkt for venøs og arteriel trombose – dvs. dannelse af en intravaskulær blodprop – er ens, deler de to kliniske scenarier kun sjældent risikofaktorer, og principperne for forebyggelse af arteriel versus venøs trombose er væsentligt forskellige. Forebyggelse af arteriel trombose involverer reduktion af de klassiske risikofaktorer (hypertension, rygning, diabetes og dyslipidæmi (højt lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol og lavt højdensitetslipoprotein (HDL)) og trombocytæmmende medikamentel behandling, mens forebyggelsen af venøs trombose er baseret på antikoagulationsbehandling med lavmolekylært heparin og vitamin K-antagonist(er).

I sommeren 2005 blev det rapporteret, at mænd <55 år med venøs trombose havde lavere HDL-kolesterol og apolipoprotein (apo)-AI-koncentrationer og færre HDL-partikler i plasma end en kontrolgruppe af raske mænd [1]. Modsat var der en tendens til højere LDL-kolesterol og apo-B-koncentration og flere LDL-partikler i plasma i gruppen med venøs trombose. Når man inddelte deltagerne i studiet i kvartiler baseret på plasma apo-B/apo-AI-ratioen, var odds-ratio for venøs trombose 6,3 (95% konfidensinterval = 1,9-21%) i gruppen med den højeste apo-B/apo-AI-ratio sammenlignet med gruppen med den laveste apo-B/apo-AI-ratio. Odds-ratioen er af samme størrelsesorden som den relative risikoøgning for venøs trombose ved arvelige defekter i pro- og antikoagulative faktorer (f.eks. mangel på protein C, S, eller antitrombin eller mutationer i generne for faktor (F) II og V). Resultatet indikerer derfor, at dyslipoproteinæmi kan være en risikofaktor for venøs trombose. Hypotesen støttes af, at forekomsten af venøs trombose synes at være reduceret hos personer, der er i kolesterolsænkende behandling med statiner, både i et retrospektivt kohortestudium [2] og i en post hoc-sammenligning af statinbehandlede versus ikkebehandlede postmenopausale kvinder i Heart and Estrogen/Progestin Replacementstudiet (HERS) [3]. I HERS var incidensen af venøs trombose hos statinbehandlede patienter 45% af incidensen hos ikkebehandlede.

Dannelse af trombin er essentiel for blodkoagulationen

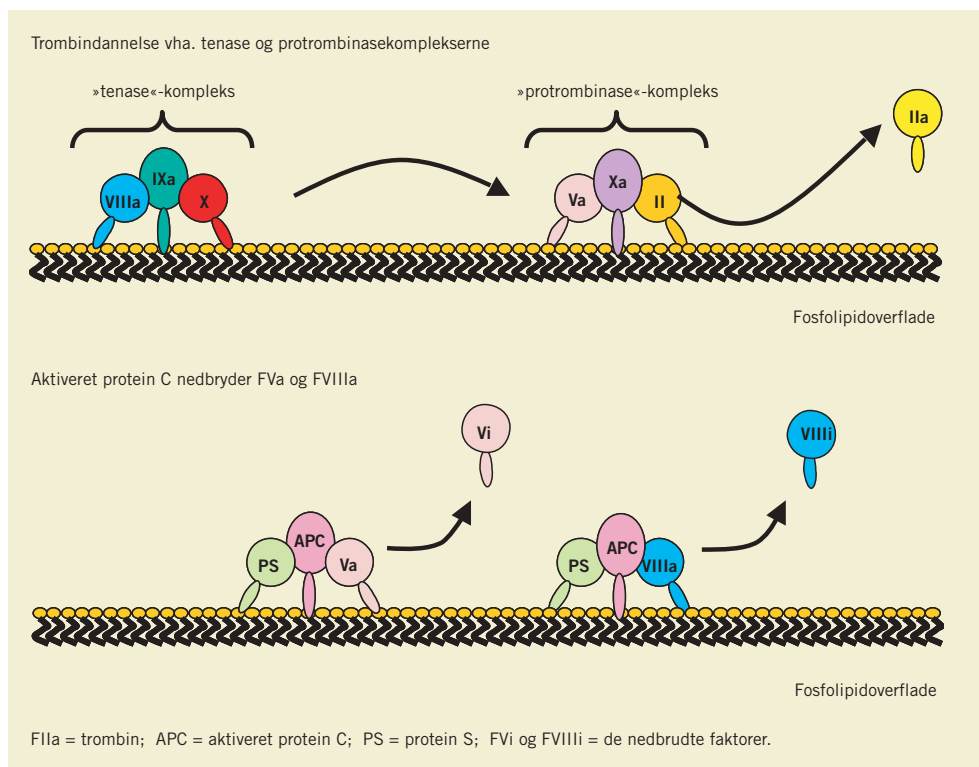
Både pro- og antikoagulative proteinkomplekser dannes på fosfolipidoverflader

Lipoproteiner indeholder fosfolipider og interfererer med koagulationssystemet

Dyslipoproteinæmi er muligvis en ny risikofaktor for venøs trombose

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

**Figur 1.** Dannelse af en blodprop indebærer generering af trombin ved hjælp af tenase og protrombinasekomplekserne. Protein C-systemet (aktiveret protein C og dets kofaktor protein S) hæmmer koagulationen ved at nedbryde faktor Va og faktor FVIIIa. Aktiviteten af de viste komplekser er afhængig af deres dannelse på fosfolipidoverflader (som regel på aktiverede trombocytter). Lipoproteiner overflader indeholder også fosfolipider, og lipoproteiner kan påvirke trombindannelse såvel som aktiviteten af aktiveret protein C.



Aktivering af FX til FXa og omdannelse af protrombin (FII) til trombin (FIIa) er essentielle for blodkoagulation. FX aktiveres af »tenase«-komplekset, der indeholder FIXa og dets kofaktor FVIIIa (**Figur 1**). FII aktiveres af »protrombinase«-komplekset, der indeholder FXa og dets kofaktor Fva (Figur 1). Effektiviteten af FIXa og FXa øges markant, når de er bundet i de beskrevne komplekser, som dannes på fosfolipidoverflader (f.eks. på trombocytter og ekstravaskulære celler). Overfladen af plasmalipoproteiner indeholder imidlertid også fosfolipider, og prokoagulate koagulationsfaktorer er fundet at være associeret med triglyceridrige *very-low-density lipoprotein* (VLDL)-partikler i plasma. Dette synes at have funktionelle effekter, idet VLDL kan stimulere protrombinasekompleksets omdannelse af protrombin til trombin [4]. Det er også interessant, at oxydering af LDL, der spiller en central rolle for udvikling af åreforkalkning, kan øge LDL's mulighed for at omdanne protrombin til trombin [5].

Det antikoagulative protein C-system spiller en central rolle for opretholdelse af den hæmostatiske balance. Aktiveret protein C (sammen med kofaktoren protein S) hæmmer både faktor Va og FVIIIa (dvs. essentielle komponenter af både tenase- og protrombinasekomplekset), og spaltningen af både FVa og FVIIIa foregår ligeledes på fosfolipidoverflader (Figur 1). FV<sub>Leiden</sub>-mutationen medfører, at FVa bliver resistent for spaltning af aktiveret protein C, hvilket øger risikoen for venøs trombose. Plasma-HDL øger aktiveret protein C's inaktivering af FVa og reducerer derfor muligvis

dannelsen af trombin [6].

Resultaterne af både kliniske og eksperimentelle studier støtter dermed hypotesen, at dyslipoproteinæmi (højt VLDL/ LDL og/eller lavt HDL) er en risikofaktor for - ikke bare arteriel - men også venøs trombose. Hvis hypotesen kan bekræftes i større studier, åbner det muligheden for et nyt behandlingsprincip til forebyggelse af venøs trombose.

## Litteratur

1. Deguchi H, Pecheniuk NM, Elias DJ et al. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation* 2005;112:893-9.
2. Ray JG, Mamdani M, Tsuyuki RT et al. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2001;161:1405-10.
3. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002;105:2962-7.
4. Moyer MP, Tracy RP, Tracy PB et al. Plasma lipoproteins support prothrombinase and other procoagulant enzymatic complexes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:458-65.
5. Rota S, McWilliam NA, Baglin TP et al. Atherogenic lipoproteins support assembly of the prothrombinase complex and thrombin generation: modulation by oxidation and vitamin E. *Blood* 1998;91:508-15.
6. Griffin JH, Kojima K, Banka CL et al. High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *J Clin Invest* 1999;103:219-27.