

Jämförelse mellan traditionell lipidmätning och apolipoproteinkvot vid hälsokontroller inom företagshälsovård

Cecilia Tivell, företagsläkare

AB Previa

Fredsgatan 2, 703 62 Örebro

019-158700

Handledare

Carl-Göran Ohlson, Överläkare

Arbets- och miljömedicinska kliniken

Universitetssjukhuset i Örebro

Projektarbete vid företagsläkarkursen

Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs universitet 2007/2008

Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	2
Inledning.....	3
Syfte.....	5
Metod.....	5
Undersökt grupp	6
Resultat	6
Diskussion	8
Referenser.....	10

Sammanfattning

Vid olika former av hälsoundersökningar ingår lipidundersökning som en del i den totala riskbedömningen avseende kardiovaskulär sjukdom. Bestämning av apolipoproteiner diskuteras nu som ett alternativ till traditionell lipidmätning. Flera studier bl.a. AMORIS och INTERHEART har visat att kvoten apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ("apokvoten") är en oberoende och starkare riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom än de traditionella parametrarna LDL- och HDL-kolesterol då apokvoten inkluderar de mest aterogena "small dense" LDL-partiklarna. Detta underlättar riskbedömningen speciellt hos diabetiker eller personer med metabola syndromet. Kritikerna menar dock att apokvoten inte förutsäger risken bättre än traditionell lipidmätning samt pekar på att det saknas interventionsstudier och riktlinjer.

Denna studie syftade till att jämföra eventuell skillnad i utfall avseende identifiering av riskindivider för hjärt-/kärlsjukdom vid mätning av apokvot jämfört med traditionell lipidmätning med totalkolesterol kombinerad med Score vid hälsokontroller inom företagshälsovården och också jämföra eventuella för- och nackdelar med respektive metod. I den lilla grupp på 57 personer som undersöktes identifierades med den traditionella mätningen 6 personer och med apokvotmätningen 8 personer där fortsatt utredning ansågs indicerad. 5 av dessa sammanföll i de båda grupperna.

Några av fördelarna med apokvot är att provet inte behöver tas fastande, att analyserna är internationellt standardiserade och att prov kan tas oberoende av typ av lipidrubbing och vid TG-värden upp till 10 mmol/l. Däremot tar det några dagar att få provsvaret vilket gör att ett viktigt diskussionsunderlag faller bort vid besöket för hälsokontroll. Vid denna undersökning föreföll apokvoten identifiera liknande riskindivider som den traditionella metoden med totalkolesterol men i studien framkom låg sensitivitet och lågt prediktionsvärde för kvoten vid jämförelse med totalkolesterolvärdet.

Slutsatsen blev att det för primärprevention och riskskattning avseende kardiovaskulär sjukdom, liksom tidigare, gäller att ta en noggrann anamnes med genomgång av livsstilsfaktorer kombinerad med viss provtagning där lipidbedömning är en del i den totala bedömningen. Riskvärderingsinstrument som t.ex. Score får ses som ett hjälpmedel vid screeningen men kan inte ersätta den individuella kliniska bedömningen.

Det pågår en mängd studier inom området men i avvaktan på interventionsstudier samt nationella riktlinjer för bl.a. gränsvärden får sannolikt apokvoten ses som ett komplement till nuvarande provtagning t.ex. vid förhöjt totalkolesterol eller andra riskfaktorer. Vid ett eventuellt snabbtest avseende apokvot i framtiden blir förmodligen också användningsområdet större.

Inledning

Inom företagshälsovården utförs årligen ett stort antal mätningar av total kolesterol (TC) inom ramen för bl.a. hälsokontroller, ”friskprofiler”, med syfte att identifiera riskindivider för hjärt-/kärlsjukdom. Hyperkolesterolemi är en av flera riskfaktorer liksom bl.a. diabetes mellitus, rökning, hypertoni, familjär anhopning av tidig aterosklerotisk hjärt-/kärlsjukdom, bukfetma och låg fysisk aktivitet och bedömning görs utifrån samtliga dessa. På senare tid har även andra riskfaktorer tillkommit som inte tidigare ingått i den traditionella bedömningen, t ex njurpåverkan (nedsatt glomerulär filtration, proteinuri) och inflammatoriska markörer (1). Utvecklingen har redan tidigare gått från att mäta TC och triglycerider (TG) till att också analysera HDL- (high density lipoprotein) och LDL- (low density lipoprotein) kolesterol vilket förbättrat diagnostiken. Det är också mycket väl dokumenterat att förhöjda värden av TC, LDL och TG samt låga nivåer av HDL innebär ökad kardiovaskulär risk.

Vid friskprofiler görs i dagsläget vid förhöjt TC-värde eller annan riskfaktor kompletterande provtagning fastande för bestämning av TC, HDL och TG samt beräkning av LDL för närmare bestämning av lipidprofilen. Dock kan en person med ett lågt TC ändå ha en ogynnsam profil med högt LDL och lågt HDL liksom en person med förhöjt värde kan ha en gynnsam LDL/HDL-kvot. En nackdel är också att många tycker att det är besvärligt att behöva återkomma för fasteprover. Bestämningen av kvoten kan inte heller göras om TG-värdet är >4,5 mmol/l. Det finns inte heller med nuvarande provtagning några internationellt standardiserade mätmetoder förutom för TC och TG.

Kolesterol och TG är inte vattenlösliga utan hålls samman i komplex av fetter och specifika proteiner, s.k. lipoproteinpartiklar. De lipoproteiner som anses skynda på aterosklerosprocessen är VLDL (”very low density lipoproteins”), IDL (”intermediate density lipoproteins”) samt LDL (som består av ”large buoyant” LDL och ”small dense” LDL). LDL, det ”onda kolesterolet” kan vid ett överskott gå in i kärlväggen, oxideras och därmed bilda aterosklerotiska plack. De kolesteroltätaste partiklarna, small dense LDL, går lättast genom kärlväggarna och är därmed de mest aterogena. HDL, det ”goda kolesterolet”, transporterar tillbaka överskottskolesterol till levern och skyddar således mot ateroskleros.

Apolipoproteinerna är en del av lipoproteinernas ytskikt och en förutsättning för att lipiderna ska kunna transporteras, metaboliseras och tas upp i olika vävnader eller transporteras bort för nedbrytning i levern. De viktigaste är apoB samt apoA-1. ApoB finns bara på VLDL, IDL, large buoyant LDL samt small dense LDL med ett apoB-protein i varje partikel. Plasmakoncentrationen av apoB speglar därför antalet aterogena partiklar. ApoA-1 förekommer endast på HDL-partiklar och motsvarar antalet icke aterogena partiklar. Kvoten mellan apoB och apoA-1 (”apokvoten”) återspeglar därför risken för ateroskleros.

Ett stort antal studier talar nu för att apoB, apoA-1 och särskilt apokvoten har ett starkare samband med, och bättre kan förutsäga risken för, kardiovaskulär sjukdom än tidigare använda riskmarkörer och numera diskuteras bestämning av apolipoproteiner som ett alternativ eller tillägg vid lipidbedömning.

I den svenska AMORIS-studien (Apoprotein-related MOrtality RISk) drogs slutsatsen att apokvoten var den enskilt starkaste riskfaktor som bäst sammanfattade risken att dö i hjärtinfarkt oberoende av ålder, lipidnivåer och typ av hyperlipidemi (2). Man fann att apoB-värdet lättare än LDL kunde identifiera individer med många "small dense"-partiklar t.ex. diabetiker eller personer med metabola syndromet då dessa ofta har normalt LDL men förhöjda TG-nivåer, lågt HDL och även låga apoA-1-nivåer. Även andra studier har sett fördelar med bestämning av apokvot vid det metabola syndromet (3). Senare data från AMORIS-studien har dessutom visat att prediktionen inte blev bättre om man lade till värden för LDL, HDL eller andra lipider (4). Anmärkningsvärt var att även individer med normala värden på TC och TG hade en ökad risk om de hade förhöjd apokvot.

INTERHEART-studien (5) visade också att apokvoten är den starkaste riskprediktorn bland en rad faktorer (rökning, diabetes, hypertoni, bukfetma, psykosocial stress, kost- och vitaminintag, motion och alkoholvanor) oavsett ålder, kön och etnicitet. Man fann bl.a. att kombinationen av förhöjd apokvot och rökning förklarade 75% av hjärtinfarktrisken. I flera mindre studier har man också funnit att den kardiella risken var starkast kopplad till apokvoten, starkare än till någon annan lipidparameter, t.ex. LDL (6, 7, 8). Ytterligare nya studier har visat att även risk för stroke på liknande sätt kan knytas till apokvoten (9).

Ämnet är dock fortfarande kontroversiellt då det råder delade meningar om betydelsen och indikationen för denna bestämning. Kritikerna menar att apokvoten inte förutsäger den individuella risken bättre än traditionell riskvärdering, åtminstone när det gäller primärprevention. Detta har framförts i bl.a. Norfolkstudien (10) även om man där betonade att situationen kan vara annorlunda för t.ex. diabetiker och hos individer med metabola syndromet. Dessa resultat sammanfaller även med Ingelssons och medarbetares resultat (11) där man drog slutsatsen att apokvoten identifierar liknande riskgrupper som traditionella lipider men inte förefaller vara bättre prediktor. I samband med detta har diskuterats risken för felklassificering till högre risknivå då människor oroas och utsätts för behandling de inte behöver medan felklassificering till lägre nivå kan undandra patienten viktiga behandlingsinsatser (12). Ändå är det kanske inte i första hand osäkerheten om apolipoproteinerens värde som riskmarkör vid hjärt-/kärlsjukdom utan framförallt bristen på bekräftande interventionstudier samt mortalitets- och morbiditetsdata som framhålls av kritikerna, liksom att rekommendationer och riktlinjer ännu saknas på både internationell och nationell nivå.

Syfte

Syftet med hälsokontroller/friskprofiler är att sälla fram riskindivider som blir föremål för intervention av olika slag. Inom vår företagshälsovård har diskuterats övergång från bestämning av TC till apokvot vid screening. Denna studie syftade till att jämföra eventuell skillnad i utfall avseende identifiering av riskindivider för hjärt-/kärlsjukdom vid mätning av apokvot jämfört med traditionell lipidmätning med total kolesterol kombinerad med Scorebedömning vid hälsokontroller inom företagshälsovård:

- Hur många lipidundersökningar föranledde fortsatt utredning/uppföljning med respektive metod, dvs. hur stor andel av apokvoterna var förhöjda och hur stor andel innebar risk enligt TC och Score?
- Vilka för- respektive nackdelar med respektive metod framkom när det gäller screening?

Metod

Vid dessa hälsokontroller/friskprofiler togs TC kapillärt utan föregående fasta. För analys användes Accutrend GCT som mäter plasmakolesterol där önskvärd nivå bestämdes till < 5 mmol/l när det gäller primärprevention.

Därefter användes de svenska riskdiagrammen Score Sverige (13), baserade på det europeiska Score-projektet (Systematic COronary Risc Evaluation) (14), med bedömning av en persons totala risk för kardiovaskulär död under den följande 10-årsperioden utifrån kön, ålder, rökning, TC och systoliskt blodtryck. Man ser där att rökning i stort sett fördubblar risken och vidare att en man genomgående har minst dubbel så hög risk som en kvinna vid samma riskfaktorer. Åldern betyder också mycket för risken och för en ung eller medelålders person kan det därför vara lämpligt att uppskatta vad Score skulle vara vid t.ex. 60 års ålder vid oförändrade värden. Vid denna undersökning har därför denna Score vid 60 års ålder använts.

Vid $TC \geq 5$ mmol/l och totalrisk ≥ 5 % enligt Score vid friskprofil tas normalt inom en månad nytt prov efter 12 timmars fasta för bestämning av TC, HDL, TG samt beräkning av LDL. Fastepröver tas också om TC som enskild riskfaktor är ≥ 8 mmol/l samt vid hereditet. Vid familjär hyperlipidemi, redan manifesterad kardiovaskulär sjukdom eller familjär tendens till tidig kardiovaskulär sjukdom, diabetes, höga nivåer av enskild riskfaktor, låga HDL-värden eller höga TG-nivåer är risken högre än vad diagrammen anger.

Prov för apolipoproteiner togs vid denna undersökning venöst utan föregående fasta. och skickades efter centrifugering till Capio Diagnostik, St Görans sjukhus Stockholm, för analys med immunkemisk metod (turbidimetrisk). Dock har en nyligen gjord studie visat på fördelar med fastevärde (15). Metoderna är internationellt standardiserade för både apoB och apoA-1 enligt WHO-IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). Provet går också att ta kapillärt med minsta provmängd 400 μ l. Analys går även att göra på fryst prov. En fördel med kvoten är att den kan mätas vid alla blodfettsubbningar och vid ett TG-värde upp till 10 mmol/l. Metodfelet för apoB och apoA-1 är endast 3-5 % (att jämföra med metodfelet på ca 20 % vid användande av Friedewalds formel för LDL-beräkning).

Apokvoten varierar mellan 0,3 upp till 3, ju högre värde desto större risk. Referensvärdet för apokvoten har vid denna undersökning baserats på AMORIS-studien med önskvärd nivå för kvinnor < 0,80 och för män < 0,90. För högriskpatienter har man valt <0,60 respektive < 0,70.

Undersökt grupp

Kompletterande provtagning för bestämning av apokvot erbjöds de personer som kom för rutinmässig hälsokontroll s.k. friskprofil där bl.a. provtagning med TC ingår. 65 personer från 3 olika företag (transport- verkstads- och tjänsteföretag) erbjöds denna undersökning. 8 avböjde. Totalt deltog 57 personer varav 29 kvinnor och 28 män i åldrarna 25-64 år (tabell 1). Medelåldern var 51 år. Vid denna undersökning gjordes även riskvärdering enligt Score. Även hereditet för kardiovaskulär sjukdom definierat som tidig (<60 år) kardiovaskulär sjukdom efterfrågades.

Tabell 1. Studiegruppens medelåldrar och antal rökare samt antal personer med hereditet för kardiovaskulär sjukdom efter uppdelning på kön.

Kön	Antal	Medelålder	Rökare	Hereditet
Män	28	52	3	4
Kvinnor	29	50	2	4
Alla	57	51	5	8

Resultat

Vid denna studie jämfördes apokvotbestämning med traditionell lipidmätning med TC kombinerad med Score vid hälsoundersökning av 57 personer från 3 olika företag.

Vid jämförelse framkom likvärdiga medelvärden avseende TC hos män och kvinnor medan man vid Scorebedömning och kontroll av apokvot uppmätte högre värden hos män (tabell 2).

Tabell 2. Studiegruppens medelvärden efter uppdelning på kön för systoliskt blodtryck, totalt kolesterol, apokvot och beräknad Score vid 60 års ålder.

Kön	Systoliskt blodtryck	Totalt kolesterol	Apokvot	Score vid 60
Män	129	5,19	0,90 ¹	3,71 ¹
Kvinnor	123	5,20	0,70	1,17
Alla	126	5,19	0,80	2,42

t-test av skillnad mellan män och kvinnor: 1) $p < 0,01$.

Vid undersökningen hade 33 av de undersökta 57 personerna $TC \geq 5$ mmol/l varav 7 hade värden > 6 mmol/l. Det högsta värdet låg på 7,55. Av de 33 personer som hade förhöjt TC hade 5 förhöjd Score. Av dessa 33 personer hade vidare 15 förhöjd apokvot, 4 av dessa med förhöjd Score, en med normalt värde.

Vid bedömning av apokvoten visade det sig att man bland de 22 personer som hade förhöjd kvot också fann 15 med förhöjt TC samt hos 4 av dessa även förhöjd Score. I 5 av fallen förelåg även hereditet för kardiovaskulär sjukdom. Bland kvinnorna fann man 9 med förhöjd apokvot varav 6 med förhöjt TC. Bland männen hade 13 personer förhöjd apokvot varav 9 med förhöjt TC (tabell 3).

Tabell 3. Antal personer uppdelade på kön med förhöjd apokvot >0,90 för män och >0,80 för kvinnor), kolesterol ≥ 5 mmol/L, apokvot <0,90/0,80 och totalkolesterol ≥ 5 mmol/L samt antal personer med Score $\geq 5\%$ predicerad vid 60 års ålder.

Kön	Apokvot förhöjd	Totalkolesterol förhöjt	Apokvot och kolesterol förhöjda	Score 60 $\geq 5\%$
Män	13	15	9	7
Kvinnor	9	18	6	0
Alla	22	33	15	7

Vid bedömning av Score hade 7 personer, samtliga män, värden på minst 5 %: Två där det främst var rökning utöver kön och ålder som gav riskökningen då dessa hade normala värden på blodtryck, TC och apokvot. Av de övriga hade 5 förhöjt TC och 4 av dessa förhöjd apokvot. I ett fall förelåg förutom förhöjda värden på TC och apokvot dessutom hereditet för kardiovaskulär sjukdom.

I 8 av fallen förelåg hereditet för hjärt-/kärlsjukdom, lika många män som kvinnor. 5 av dessa personer hade förhöjd apokvot varav 4 också förhöjt TC. Endast en av de 8 personerna hade förhöjd Score.

Av de två personer som uppvisade högst TC (7,36 respektive 7,55 mmol/L) hade den förstnämnda normal apokvot, antytt förhöjt blodtryck men Scorevärde bara på 2. Den med allra högst TC hade både förhöjd Score och förhöjd apokvot.

Vid denna studie förelåg ganska svag, men statistiskt signifikant, korrelation mellan TC och apokvoten (Pearson's $r=0,44$; $p=0,001$). Dessutom framkom låg sensitivitet och lågt prediktionsvärde för apokvoten vid jämförelse med totalkolesterolvärdet (tabell 4).

Tabell 4. Apokvoten jämförd med totalkolesterol som standard. Beräkning av sensitivitet, specificitet och prediktionsvärde.

	Apokvot förhöjd	Apokvot normal	Summa
Totalkolesterol förhöjt	15	18	33
Totalkolesterol normalt	7	17	24
Summa	22	35	57

Sensitiviteten 15/33~0,45
 Specificiteten 17/24~ 0,71
 Prediktionsvärde 15/22~0,68

7 av svaren från Capio Diagnostik hade kommentarerna dåligt centrifugerat (5 stycken) respektive ej centrifugerat (2 stycken).

Diskussion

Vid denna jämförelse, mellan traditionell riskbedömning för hjärt-/kärlsjukdom med totalt kolesterol och Score och apokvot, undersöktes en grupp på 57 personer. Totalt hade färre förhöjd apokvot (22) jämfört med förhöjt TC (33). Enligt den traditionella metoden hittades 5 riskindivider där det förelåg både förhöjt TC samt förhöjd Score och där det fanns indikation för fortsatt utredning/intervention av något slag. 4 av dessa hade förhöjd apokvot och hos en av dem framkom också hereditet för kardiovaskulär sjukdom. Ytterligare en person hade hereditet samt kolesterolvärde $>6,5$. I denna grupp identifierades således 6 personer där det fanns anledning till uppföljning utifrån riskvärderingen.

Vid användning av referensvärden från AMORIS-studien hade totalt 22 personer förhöjd apokvot, men 7 av dessa hade varken förhöjt TC eller förhöjd Score. Att utreda samtliga 22 personer med förhöjd kvot ytterligare ter sig inte rimligt, kanske inte heller de 15 som också uppvisade ett förhöjt TC. Av dessa 15 hade emellertid 4 förhöjd Score och dessa 4 sammanföll med dem man funnit med traditionell riskvärdering. Om man lägger till de 4 personer som förutom förhöjd apokvot även hade hereditet men ej förhöjd Score hittade man i denna grupp totalt 8 personer som bör vara föremål för uppföljning. 5 av dessa sammanföll i de båda grupperna.

Trots att förhöjd apokvot var mindre vanligt än förhöjt TC framkom i denna grupp fler personer med behov av utredning vilket pekar på att förhöjd apokvot i högre grad kan ha samband med hereditet för kardiovaskulär sjukdom

Anmärkningsvärt var att den person som uppvisat näst högst totalt kolesterol (7,36) hade normal apokvot. I detta fall torde värdet innebära en gynnsam lipidprofil. Score låg också normalt.

Vid denna studie framkom låg sensitivitet och lågt prediktionsvärde för apokvoten vid jämförelse med totalt kolesterolvärdet. Dock kan den traditionella riskbedömningens validitet, dvs. prediktiva värde för hjärt-/kärlsjukdom ifrågasättas. En "sann" guldstandard saknas således att validera apokvoten mot. Möjligheten kvarstår därför att apokvoten är en väl så god prediktor för hjärt-/kärlsjukdom som TC.

Undersökningen gjordes på en relativt liten grupp då det var färre företag än väntat som planerade hälsokontroller för sina anställda. Flera företag beslöt också under våren att uppskjuta sina sedan tidigare planerade undersökningar till efter sommaren. Det förelåg också ett visst bortfall då totalt 8 personer tackade nej till erbjuden undersökning. Studiegruppens representativitet för yrkesverksamma människor i allmänhet är således begränsad. Dock är detta en undersökning av två olika metoder, en korrelationsstudie, vilken i första hand kräver en spridning av värdena för den parameter som studeras snarare än representativitet.

Det är oklart i vilken utsträckning värdena i 7 av fallen påverkats till följd av dålig centrifugering. Av dessa 7 hade 4 förhöjt TC varav 2 förhöjd apokvot enligt AMORIS. Övriga 3 hade normalt TC varav en med förhöjd apokvot. Då dessa inte skiljde sig från de övriga proven i något annat avseende torde man kunna bortse från denna brist i hanteringen av provsvaren.

Fördelen med nuvarande provtagning med TC och fortsatt utredning/intervention vid förhöjt värde och/eller förhöjd Score är att det är ett enkelt och billigt sätt att direkt vid undersökningstillfället göra en snabb riskbedömning och kunna diskutera bl.a. livsstilsfaktorer utifrån detta.

Nackdelar är bl.a. att många upplever det som bevärligt att vid förhöjda värden behöva återkomma för fasteprover. Av de traditionella blodfettanalyserna är endast analyserna av TC och TG standardiserade. Bestämning av LDL kan inte heller göras vid TG >4,5. Hos diabetiker och personer med metabola syndromet är beräkningen särskilt osäker.

En stor fördel med provtagning för apokvot är att denna kan göras även icke fastande. Analyserna för apoB och apoA-1 är internationellt standardiserade och prov kan tas oberoende av typ av lipidrubbnings och vid TG-värde upp till 10 mmol/l. Det finns också en stor samstämmighet i många studier när det gäller apokvotens värde som stark och oberoende riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom.

Nackdelar är bl.a. att det fortfarande saknas interventionsstudier, mortalitets- och morbiditetsdata. Ett dilemma som framkommit i flera studier är att tolkningen beror på vilken "cut off"-nivå man väljer dvs. vilka referensvärden man bestämmer sig för. Det saknas ännu internationella och nationella riktlinjer även om det förefaller som om de flesta laboratorier tillämpar gränsvärden från AMORIS-studien. Dessutom tar det flera dagar att få provsvaren vilket gör att ett viktigt diskussionsunderlag faller bort vid besöket för hälsokontroll. Det är dock inte orimligt att tänka sig ett snabbtest avseende apokvot i framtiden och då blir förmodligen användningsområdet större.

Inom Örebro Läns Landsting rekommenderar man tillsvidare att kvoten används i gränsfall, då man står inför nyinsättning av lipidsänkande läkemedel eller doshöjning.

Slutsatsen utifrån denna studie blir att det för primärprevention och värdering av en persons risk för kardiovaskulär sjukdom, liksom tidigare, gäller att ta en noggrann anamnes med främst genomgång av livsstilsfaktorer kombinerat med viss provtagning där lipidundersökning är en del i den totala bedömningen. Riskvärderingsinstrument som t.ex. Score får ses som ett visst, om än något trubbigt, hjälpmedel vid screening men kan aldrig ersätta den individuella kliniska bedömningen. Utfallet vid dessa friskprofiler blev likartat oavsett om provtagning för TC eller apokvot användes. Vid litteratursökning har det inte heller framkommit några tidigare publicerade korrelationsstudier med direkta jämförelser mellan apokvotens och totalkolesterolets prediktiva förmåga vid screening.

Det föreligger dock ett stort antal studier som talar för ett starkt och oberoende samband mellan förhöjd apokvot och risk för kardiovaskulär sjukdom. Dessutom pågår en mängd studier inom området. I avvaktan på resultat från interventionsstudier och internationella och nationella riktlinjer för bl.a. gränsvärden får dock sannolikt apokvoten ses som ett komplement till nuvarande provtagning vid screening, t.ex. vid förhöjda värden på TC eller andra riskfaktorer.

Referenser

1. Information från Läkemedelsverket. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom – Behandlingsrekommendation. 2006; 3: 16-21.
2. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001; 358: 2026-33.
3. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C. Risk stratification of apolipoprotein B, apolipoprotein A-1, and apolipoprotein B/A1 ratio on the prevalence of the metabolic syndrome: the ATTICA study. *Angiology*. 2008 Jun-Jul; 59(3): 335-41.
4. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-1 ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42(12): 1355-63.
5. 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.
6. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-1 in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J*. 2005 Feb; 26(3): 271-8.
7. Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Ohrvik J, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J*. 2008 Aug 1. (Epub ahead of print)
8. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Mar; 27(3): 661-70.
9. Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-1 ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Intern Med*. 2006 Mar; 259(3): 259-66.
10. van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El-Harchaoui K, Stroes ES, Sandhu MS, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-1 ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med*. 2007 May 1; 146(9): 640-8.

11. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2007; 298: 776-85.
12. Berkwits M, Guallar E. Risk factors, risk prediction, and the apolipoprotein B-apolipoprotein A-1 ratio. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 677-9.
13. Wilhelmsen L, Wedel H, Conroy R, Fitzgerald T. Det svenska SCORE-diagrammet för kardiovaskulär risk. Öppnar för bättre möjligheter att förebygga hjärt-kärlsjukdom. *Läkartidningen*. 2004; 101: 1798-1801.
14. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987-1003.
15. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. 2008 Aug 18. (Epub ahead of print)