

Onko määrittämisestä enemmän hyötyä dyslipidemioiden diagnostiikassa kuin kolesterolimäärittämisestä?

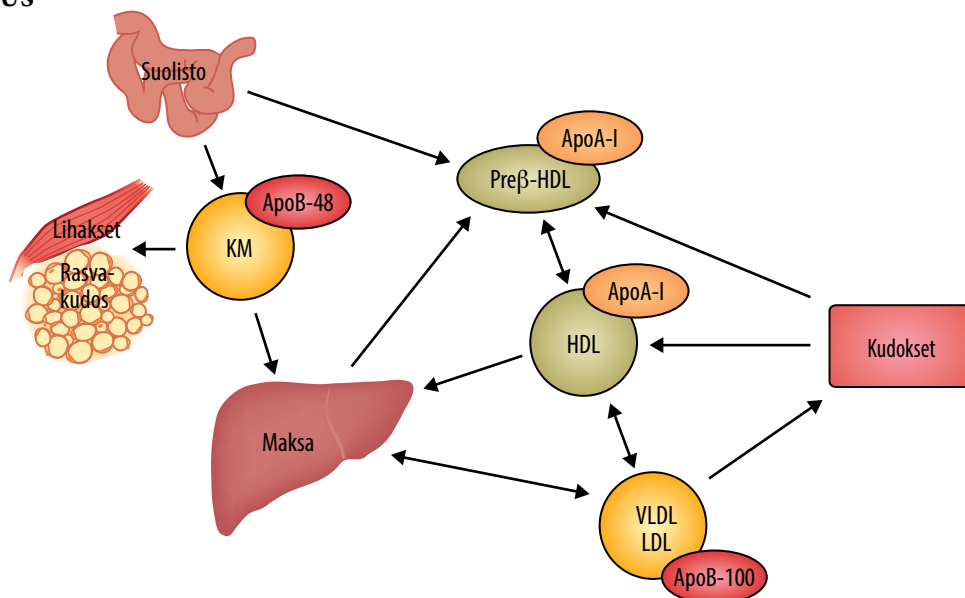
Apolipoproteiinit A-I ja B

Uudessa dyslipidemioiden Käypä hoito -suosituksessa dyslipidemiaksi määritellään tila, jossa seerumin LDL-kolesterolin pitoisuus on yli 3,0 mmol/l, triglyseridien pitoisuus yli 1,7 mmol/l ja HDL-kolesterolin pitoisuus miehillä alle 1,0 ja naisilla alle 1,2 mmol/l. Täydentävinä tutkimuksina voidaan käyttää ei-HDL-kolesterolin tai apolipoproteiini B:n (apoB) ja apolipoproteiini A-I:n (apoA-I) mittaamista ja niiden suhteen määrittämistä. Erityisesti ylipainon, metabolisen oireyhtymän ja tyypin 2 diabeteksen yhteydessä apoB:tä sisältävien ateroogeenisten lipoproteiinien määrä voi olla lisääntynyt, vaikka LDL-hiukkasten kuljetaman kolesterolin pitoisuus on normaali tai jopa tavallista pienempi. Jos näissä tapauksissa riskin-arvioinnissa käytetään pelkästään LDL-kolesterolin mittausta, todellinen sydän- ja verisuonitautiriski voidaan arvioida liian pieneksi.

Verenkierrossa rasvaliukoisia yhdisteitä kuljettavat lipoproteiinit on perinteisesti luokiteltu tiheydensä perusteella kylomikroneihin, VLDL-lipoproteiineihin (very low-density lipoprotein), IDL-lipoproteiineihin (intermediate-density lipoprotein), LDL-lipoproteiineihin (low-density lipoprotein) ja HDL-lipoproteiineihin (high-density lipoprotein). Lisäksi lipoproteiini (a) [Lp(a)], jonka rakenteen muodostavat LDL-hiukkanen ja siihen kiinnittynyt proteiini osa apolipoproteiini (a), luokitellaan omaksi ryhmäkseen. HDL-hiukkasten tärkein apolipoproteiini on apoA-I, ja kaikissa muissa niin sanotuissa ateroogeenisissä lipoproteiineissa (kylomikronijäänteet, VLDL, IDL, LDL, Lp(a)) on proteiini osana apoB (1). Suoliston solujen muodostamissa kylomikronihiukkasissa on apoB-molekyylin lyhyempi muoto apoB-48, ja muissa ateroogeenisissä lipoproteiineissa on molekyylin pidem-

pi muoto apoB-100. Kaikilla lipoproteiineilla on samanlainen pallomainen perusrakenne: fosfolipidit, vapaa kolesteroli ja apolipoproteiinit ovat hiukkasen pinnalla ja triglyseridit, kolesteroliesterit ja muut neutraalit lipidit hiukkasen ydinosassa. Ainut rakenteensa suhteen poikkeava lipoproteiinien ryhmä on esiasteella oleva HDL (”pre β -HDL”), joka on rakenteeltaan kiekkomainen. Tämän lipoproteiinin pääproteiiniosana on apoA-I ja lipidiosat sisältävät fosfolipidiä ja ei-esteröitynyttä, vapaata kolesterolia. Verenkierrossa tällaisia kiekkomaisia hiukkasia esiintyy noin 5–10 % kokonais-HDL:n määrästä (2).

Ravinnossa oleva rasva kuljetetaan kylomikroneissa elimistön käyttöön: joko lihaksiin energian lähteeksi tai rasvakudokseen varastoitavaksi. Kylomikronijäänteiden (jätepartikkelit) sisältämät triglyseridit ja kolesteroli ohjautuvat lopuksi maksaan joko varastoitavaksi tai uudelleen kierrätettäväksi (KUVA). Maksan endogeenista triglyseridien määrää lisäävät verenkierrossa olevat vapaat rasvahapot ja runsas hiilihydraattien, erityisesti nopeasti energiaa tuottavien, saanti. Maksa syntetisoi jatkuvasti apoB:tä sisältäviä lipoproteiineja, ja kun triglyseridejä on pakkautunut riittävästi hiukkasten sisään maksassa, ne erittyvät verenkiertoon VLDL-hiukkasina. Maksan erittämiin VLDL-hiukkasiin pakataan suhteellisen suuri määrä triglyseridejä, ja jos niitä on tavallista runsaammin, kolesterolin suhteellinen osuus hiukkasissa pienenee (3). Lipoproteiineissa olevat apolipoproteiinit ohjaavat niiden kulkeutumista elimistön eri kudosten välillä muun muassa vuorovaikuttamalla eri reseptoreiden kanssa, toimimalla entsyymien kofaktoreina ja osallistumalla lipoproteiinien rakenteen ylläpitämiseen. Lipoproteiinit vaihtavat apolipoproteiineja (esim. apoA-I, apoC-I-III, apoE) keskenään aineenvaihdunnan eri vaiheissa. Ainoastaan apoB-molekyylillä ei siirry lipoproteiinilta 2331



KUVA. Ravinnon rasvat kuljetetaan elimistön käyttöön kylomikroneissa (KM). ApoA-I:tä sisältäviä HDL-hiukkasia syntetisoi sekä suolistossa että maksassa. Ne kuljettavat solujen ylimääräistä kolesterolia maksaan joko suoraan tai VLDL- ja LDL-hiukkasten välityksellä. Maksa syntetisoi apoB:tä sisältäviä VLDL-hiukkasia, jotka kuljettavat triglyseridejä ja kolesterolia elimistön käyttöön.

toiselle, vaan se säilyy samassa lipoproteiinihiukkasessa koko elinkaarensa ajan.

ApoB:tä sisältävät lipoproteiinit kuljettavat joko suolistosta tai maksasta lipidejä elimistön käyttöön. Maksassa muodostuneet VLDL-hiukkaset luovuttavat triglyseridejä solujen käyttöön verisuonen endoteelin pinnalla olevan lipoproteiinilipaasin (LPL) avulla. Jos verenkierrossa on yhtä aikaa myös ravinnosta peräisin olevia kylomikroneja, LPL:n kapasiteetti ei riitä käsittelemään kaikkia runsaasti triglyseridejä sisältäviä hiukkasia, jolloin osa VLDL-hiukkasista ja osa kylomikronijäänteistä saattaa jäädä pidemmäksi aikaa verenkiertoon. Paljon triglyseridejä sisältävistä VLDL-hiukkasista muodostuu pieniä, tiheitä LDL-hiukkasia (small dense LDL), jotka on tulkittu erittäin aterosogeenisiksi LDL-hiukkasmuodoiksi (4). Osa LDL-hiukkasista ja kolesterolia niiden mukana palautuu LDL-reseptorien kautta takaisin maksaan.

HDL-hiukkasia syntetisoidaan sekä suolistossa (n. 30 % apoA-I:stä) että maksassa (n. 70 % apoA-I:stä). Ne vapautuvat verenkiertoon ja sisältävät vain vähän lipidejä. HDL-hiukkaset keräävät perifeeristen solujen ylimääräistä kolesterolia (esim. verisuonen

sisäkalvon makrofagivahtosoluista) ja kuljettavat sitä takaisin maksaan joko suoraan SR-B1-reseptorien (scavenger receptor class B type 1) välityksellä tai siirtämällä kolesterolin kolesteroliesteri-muodossa kolesteroliesteriä siirtävän proteiinin (CETP) avustamana LDL-hiukkasille, jotka otetaan maksaan LDL-reseptorivälitteisesti (5). HDL-hiukkasilla on myös muita anti-inflammatorisia, antioksidatiivisia, antiapoptoottisia ja antitromboottisia vaikutuksia, jotka suojaavat sydän- ja verisuonitaudeilta (6, 7). HDL sisältää erilaisten lipidien ja tärkeimpien apolipoproteiiniensa apoA-I ja apoA-II lisäksi myös apolipoproteiinit apoA-IV, apoC-I, apoC-II, apoC-III, apoD, apoE ja apoM, jotka osallistuvat lipoproteiinien metaboliaan.

Koska lipoproteiinien koko ja lipidikoostumus vaihtelevat ravitsemuksen ja muiden elintapojen muuttuessa, kolesteroliin perustuissa mittauksissa ei aina päästä käsiksi lipoproteiinien määrässä tapahtuviin muutoksiin. Ylipainoon, metaboliseen oireyhtymään ja tyyppin 2 diabetekseen liittyy usein liiallinen energian saanti joko hiilihydraattien, proteiinien tai rasvan muodossa sekä liian vähäinen liikunta. Ylimääräinen energia varastoituu triglyserideinä

joko maksaan tai rasvakudokseen. Maksa pyrkii pääsemään eroon ylimääräisestä rasvasta lisäämällä lipoproteiinien synteesiä (8). Jos näihin tiloihin liittyy myös insuliiniresistenssi, vapaita rasvahappoja vapautuu myös rasvakudoksesta. Tällöin maksan triglyseridisynteesi lisääntyy entisestään. Tämä näkyy maksan apoB:tä sisältävien lipoproteiinien määrän kasvuna verenkierrossa. Lisääntyneen rasvakudoksen lipolyysin seurauksena rasvahappoja erittyy runsaasti verenkiertoon, ja ne voivat kertyä niin sanottuna ektooppisena rasvana ei ainoastaan maksaan vaan sydänlihakseen, haimaan ja lihaksiin. Tätä saattaa olla seurauksena aineenvaihdunnan häiriintyminen, joka voi johtaa suurentuneeseen sydän- ja verisuonitautien sekä diabeteksen riskiin. Jos ravinnossa on runsaasti nopeita hiilihydraatteja suhteessa rasvoihin, maksan syntetisoimissa lipoproteiineissa on tavallista enemmän triglyseridejä. Näistä VLDL-hiukkasta muodostuu lopputuotteena pieniä, tiheitä LDL-hiukkasia, joissa on tavallista vähemmän kolesterolia. Tähän niin sanottuun aterogeeniseen dyslipidemiaan liittyy myös seerumin lisääntynyt triglyseridipitoisuus ja pienentynyt HDL-kolesterolin pitoisuus (9).

Lipidien ja apolipoproteiinien diagnostiikka

Vuosikymmenten ajan sydän- ja verisuonitautien riskin arvioinnin perusmäärityksiä ovat olleet kokonaiskolesteroli, HDL-kolesteroli, triglyseridit ja laskennallinen LDL-kolesteroli (10). Uusin dyslipidemioiden Käypä hoito-suositus on päivitetty vuonna 2013, ja kolesterolin ja LDL-kolesterolin tavoitearvot ovat edelliseen suositukseen verrattuna pysyneet ennallaan, mutta triglyseridien tavoitearvo on nyt alle 1,7 mmol/l ja naisten HDL-kolesterolin tavoitearvo yli 1,2 mmol/l (11). Seerumin kokonaiskolesterolimääritys mittaa näytteenottohetkellä verenkierrossa olevien lipoproteiinien sisältämän kolesterolin. Samoin triglyseridimääritys mittaa kaikkien sillä hetkellä verenkierrossa olevien lipoproteiinien triglyseridit. Seuraava kehitysvaihe lipidien diagnostiikassa on ollut mitata HDL-kolesterolin pitoisuus ja laskea Friedewaldin kaavalla

YDINASIAT

- Ylipainoisilla, metabolista oireyhtymää tai tyyppin 2 diabetesta sairastavilla aterogeenisten lipoproteiinien määrä saattaa olla lisääntynyt, vaikka kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesterolin pitoisuudet ovat normaalit.
- ApoB:n mittauksella voidaan arvioida haitallisten, aterogeenisten lipoproteiinien lukumäärää. Sitä voidaan myös käyttää statiinihoidon vasteen seurannassa.
- ApoA-I:n mittauksella voidaan arvioida suojaavien, antiaterogeenisten lipoproteiinien lukumäärää.
- Sydän- ja verisuonitautien ehkäisyssä ja hoidossa tulisi kiinnittää huomiota LDL-kolesterolipitoisuuden pienemisen lisäksi myös aterogeenisten lipoproteiinihiukkasten määrän vähenemiseen.
- Suomalaiseen aineistoon perustuvat apoA-I:n ja apoB:n viitearvot ovat käytettävissä sydän- ja verisuonitautien riskin arviointiin ja hoidon seurantaan.

LDL-kolesterolin määrä (12). Nykyisin käytössä olevat suorat HDL- ja LDL-menetelmät toimivat suhteellisen hyvin terveillä henkilöillä, joille ei ole dyslipidemiaa. Mutta jos näyte on peräisin henkilöltä, jolla lipidijakauma on muuttunut esimerkiksi ylipainon, metabolisen oireyhtymän tai tyyppin 2 diabeteksen vuoksi, eri valmistajien reagensseilla voidaan saada näytteen lipidijakaumasta riippuen erilaisia LDL- ja HDL-kolesterolipitoisuuksia (13, 14). Lisäksi HDL-kolesterolimittauksissa voi esiintyä konsentraatiosta riippuvaisia eroja eri reagenssivalmistajien tuotteilla sen mukaan, millainen henkilön HDL-hiukkasten jakauma on (15). Tämä voi vaikuttaa myös ei-HDL-kolesterolin tulokseen, joka lasketaan vähentämällä HDL-kolesterolin osuus kokonaiskolesterolista. HDL-hiukkasten apolipoproteiinikoostumus saattaa vaikuttaa HDL-kolesterolin mittaukseen, milloin esimerkiksi reagenssista riippuen runsaasti apoE:tä sisältävien hiukkasten kolesteroli joko mitataan tai ei mitata HDL-kolesteroliksi (16). LDL-koleste-

TAULUKKO 1. Apolipoproteiinien A-I ja B sekä apoB/apoA-I-suhteen viitearvot sekä sulkeissa tavoitearvot FINRISKI 2007 -aineistosta (22).

	ApoA-I (g/l)	ApoB, g/l	ApoB/apoA-I, g/l
Miehet	1,1–2,0 (> 1,2)	0,6–1,5 (< 0,9)	0,3–1,0 (< 0,75)
Naiset	1,2–2,3 (> 1,4)	0,6–1,3 (< 0,9)	0,3–0,8 (< 0,6)

rolin mittaukseen saattaa tulla mukaan myös VLDL, IDL, Lp(a) tai runsaasti apoE:tä sisältäviä lipoproteiineja (esim. runsaasti apoE:tä sisältäviä suurikokoisia HDL-hiukkasia), jolloin saman näytteen LDL-kolesterolin pitoisuus voi vaihdella käytettäessä eri valmistajien reagensseja (17, 18).

Suorien HDL-kolesterolin ja LDL-kolesterolin määrittämisessä on yleensä periaatteena erottaa apoB:tä sisältävät lipoproteiinit muista lipoproteiineista ja sen jälkeen arvioida lipoproteiinien sisältämän ”hyvän ja pahan” kolesterolin perusteella suojaavien ja haitallisten hiukkasten määrää. Toinen tapa arvioida ateroskoottisten ja antiateroskoottisten lipoproteiinien määrä on käyttää niiden tärkeimpien rakenneproteiinien eli apoB:n ja apoA-I:n mittauksia. Ne voidaan määrittää nykyisillä kliinisen kemian analyyttoreilla, ja menetelmissä käytetään yleensä WHO/IFCC-jäljitettäviä kalibraattoreita (19, 20). Käytännön kannalta on myös hyvä muistaa, että apoA-määritykset ovat samassa hintaluokassa suorien HDL- ja LDL-kolesterolimääritysten kanssa, mutta ne eivät toistaiseksi ole sisältyneet kaikkien laboratoriodien tutkimusvalikoimaan. Labquality Oy:n järjestämällä laadunarviointikierroksilla apoA-I- ja apoB-tulosten luotettavuus on nykyään samalla tasolla kuin suorien HDL- ja LDL-kolesterolimittauksen tulokset (21). ApoA-I:n ja apoB:n suomalaiset viitearvot ja tavoitearvot on laskettu FINRISKI 2007 -aineistosta, ja ne on esitetty **TAULUKOSSA 1** (22). ApoA-I:n tavoitearvot yli 1,2 g/l (miehet) ja yli 1,4 g/l (naiset) vastaavat HDL-kolesterolin tavoitearvoja 1,0 mmol/l ja 1,2 mmol/l, joita pienempiä pitoisuuksia oli aineistossa noin 10 %:lla. ApoB:n tavoitearvo 0,9 g/l vastaa LDL-kolesterolin pitoisuutta 3,0 mmol/l. ApoA-I:n ja apoB:n viitearvojen

laskemiseen käytetyssä terveiden henkilöiden ryhmässä noin 60 % miehistä ja noin 50 % naisista ylitti apoB:n tavoitearvon 0,9 g/l ja LDL-kolesterolin tavoitearvon 3,0 mmol/l.

Apolipoproteiinien käyttö sydän- ja verisuonitautien riskin arvioinnissa

Viime vuosina tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että apolipoproteiinit toimivat sydän- ja verisuonitautien riskin arvioinnissa paremmin kuin perinteiset kolesterolimääritykset (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29). Koska lipoproteiinien koko sekä niiden sisältämän kolesterolin ja muiden rasvojen määrä vaihtelee aineenvaihdunnan eri vaiheissa, kokonaiskolesteroliin, LDL-kolesteroliin ja ei-HDL-kolesteroliin perustuva sydän- ja verisuonitautien riskinarviointi on osoittautunut ongelmalliseksi (29, 30). Ei-HDL-kolesteroli mittaa ateroskoottisten lipoproteiinien sisältävän kolesterolin määrää. Tämä näyttää toimivan paremmin kuin LDL-kolesteroli, mutta vielä parempaan arvioon päästään käyttämällä apoB-määritystä, joka mittaa kaikkien ateroskoottisten lipoproteiinien määrää (29). LDL-hiukkasten lisäksi myös muut triglyseridipitoiset apoB:tä sisältävät lipoproteiinit voivat lisätä sydän- ja verisuonitautiriskiä. Erityisesti ylipainoisilla, metabolista oireyhtymää tai tyyppin 2 diabetesta sairastavilla LDL-kolesterolipitoisuus voi olla normaali tai jopa tavallista pienempi, vaikka haitallisten, erityisesti suurikokoisten ja paljon triglyseridiä sisältävien VLDL₁-tyyppisten hiukkasten määrä on kasvanut (22).

FINRISKI 2007 -aineistossa on verrattu niin sanotun terveiden normaalipainoisten ryhmän sekä lihavien ja erilaisia sairauksia potevien tavallisia lipidiarvoja ja apolipoproteiinipitoisuuksia (22). Suurimmat apoB-pitoisuudet ja suurin apoB/apoA-I suhde sekä pienin apoA-I-pitoisuus havaittiin lihavilla miehillä, mutta kokonaiskolesterolipitoisuus oli kuitenkin tässä ryhmässä samalla tasolla ja LDL-pitoisuus jopa pienempi kuin terveiden ryhmässä. Myös lihavilla naisilla apoB:n pitoisuus ja apoB/apoA-I suhde olivat suuremmat verrattuna terveiden normaalipainoisten ryhmään. ApoA-I:n pitoisuudet olivat pienimmät

diabeetikoilla ja lihavilla (BMI yli 30 kg/m²).

FINRISKI 2007 -aineistossa sydän- ja verisuonitautia sairastavilla, kolesterolipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä käyttävillä tai diabetesta sairastavilla miehillä apoB:n-pitoisuudet olivat pienempiä kuin terveillä normaalipainoisilla. Naisilla apoB-pitoisuus oli kuitenkin näissä suurempi kuin terveiden, normaalipainoisten ryhmässä (TAULUKKO 2). Kolesterolin ja LDL-kolesterolipitoisuudet olivat näissä ryhmissä pienempiä sekä miehillä että naisilla, mutta triglyseridipitoisuudet olivat suurempia kuin terveiden ryhmässä. Kokonaiskolesterolin- ja LDL-pitoisuuksiin vaikuttaa tässä ryhmässä lääkähoidettujen suuri osuus (31). Koska jo sairastuneilla tavoitearvot ovat vielä pienemmät kuin alhaisen riskin henkilöillä, naisten hoitotulokset näyttäisivät olevan miehiä huonompia. Erityisesti ylipainoisille miehille ja diabetesta sairastaville naisille apoB:n määrittämisestä saattaisi sydän- ja verisuonitautien riskin arvioinnissa olla hyötyä, koska kokonaiskolesterolin- ja LDL-kolesterolin pitoisuudet olivat samalla tasolla kuin terveiden ryhmässä, mutta apoB:n pitoisuudet olivat suuremmat kuin terveiden ryhmässä.

Jos sydän- ja verisuonitautia ja diabetesta sairastavien ravintosuosituksissa keskitytään vähentämään vain tyydyttyneen rasvan käyttöä, ravinnon lisääntynyt nopeasti imeytyvien hiilihydraattien osuus saattaa lisätä maksan triglyseridien määrää, joka voi johtaa lisääntyneeseen apoB:n tuotantoon maksassa ja VLDL-hiukkasten lisääntyneeseen erityykseen (32). Toisaalta myös ylipainoon ja metaboliiseen oireyhtymään liittyvä insuliiniresistenssi aiheuttaa vapaiden rasvahappojen vapautumista rasvakudoksesta, milloin rasvahappojen ylimäärä kulkeutuu kudoksiin ja erityisesti maksaan. Tällöin triglyseridien määrä ja edelleen apoB:tä sisältävien hiukkasten pitoisuus verenkierrassa lisääntyy (33). Aterogeenisten lipoproteiinien kokonaislukumäärä verenkierrassa on oleellisempaa ateroskleroosin kehittymiselle kuin LDL-hiukkasissa olevan kolesterolin määrä, koska LDL-hiukkasten kolesterolipitoisuus voi vaihdella ja samalla vaihtelee myös myös LDL-hiukkasten suhteellinen aterogeenisuus (30).

TAULUKKO 2. Kolesterolin, LDL-kolesterolin ja apoB:n pitoisuudet terveillä, sydän- ja verisuonitautia sairastavilla (SVT), diabeetikoilla ja ylipainoisilla FINRISKI 2007 -aineistossa (keskiarvo ± SD) (22).

	Kolesterolin (mmol/l)	LDL- kolesterolin (mmol/l)	ApoB, (g/l)
Miehet			
Terveet	5,30 ± 1,00	3,30 ± 0,88	0,94 ± 0,23
SVT	4,70 ± 0,94	2,68 ± 0,81	0,88 ± 0,19
Diabetes	4,68 ± 1,03	2,58 ± 0,88	0,89 ± 0,22
Lihavat ¹	5,27 ± 1,04	3,18 ± 0,90	1,01 ± 0,23
Naiset			
Terveet	5,15 ± 0,98	3,05 ± 0,84	0,85 ± 0,21
SVT	5,09 ± 0,92	2,88 ± 0,80	0,90 ± 0,20
Diabetes	5,10 ± 0,96	2,97 ± 0,86	0,93 ± 0,22
Lihavat ¹	5,48 ± 1,03	3,33 ± 0,87	0,99 ± 0,23

¹BMI yli 30 kg/m²

Lopuksi

Nykyinen kolesteroliin perustuva sydän- ja verisuonitautien riskin arviointi lähtee siitä perusoletuksesta, että suurin osa verenkierrossa olevasta kolesterolista on LDL-hiukkasissa: mitä suurempi on LDL-kolesterolin pitoisuus, sitä suurempi on sydän- ja verisuonitautien riski. Tämä pitääkin suurelta osin paikkansa. On kuitenkin mahdollista, että verenkierrassa on tavallista enemmän pienikokoisia LDL-hiukkasia ja niiden lisäksi myös muita, erityisesti runsaasti triglyseridejä sisältäviä haitallisia hiukkasia, vaikka seerumin kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesterolipitoisuus ovat normaaleja tai jopa tavallista pienempiä. Tätä aterogeenista dyslipidemiaa havaitaan erityisesti ylipainoisilla, metaboliista oireyhtymää sairastavilla tai tyypin 2 diabeetikoilla. Jos mitataan vain kokonaiskolesterolia tai LDL-kolesterolia, suurentunut sydän- ja verisuonitautien riski ei tule näissä tapauksissa esille. ApoB:n määrittämisellä onkin mahdollista arvioida haitallisten lipoproteiinihiukkasten määrää ja lisääntynyttä sydän- ja verisuonitautien riskiä myös niissä tilanteissa, joissa LDL-kolesterolin ei anna oikeaa tietoa riskin suuruudesta.

ApoA-I:n ja apoB:n määrittämisellä voidaan 2335

mahdollisesti korvata ongelmalliset suorat HDL- ja LDL-kolesterolimenetelmät sekä tarkentaa sydän- ja verisuonitautien riskin arviointia tietyissä potilasryhmissä sekä samalla seurata statiinihoidon vastetta. Jos halutaan kolesterolitason muutosten lisäksi vaikuttaa elintavoilla ja lääkähoidolla myös haitallisten ja suojaavien hiukkasten lukumäärään, tarvitaan kolesterolimittausten lisäksi myös tietoa hiukkasten lukumäärästä. Tämän tiedon saamiseksi tarvitaan apolipoproteiinimäärityksiä, joista lupaavimmat tällä hetkellä ovat apoA-I ja apoB. Onkin toivottavaa, että nämä määritykset tulevat jo lähitulevaisuudessa osaksi päivittäistä sydän- ja verisuonitautien riskin arviointia. ■

JAANA LEIVISKÄ, FT, erikoistutkija

JOUKO SUNDVALL, FM, laboratoriapäällikkö

THL, kansantautien ehkäisyn osasto, tautiriskiyksikkö

MATTI JAUHAINEN, FT, dosentti, tutkimuspäällikkö

THL, kansantautien ehkäisyn osasto, kansantautien genetiikan yksikkö

TIINA LAATIKAINEN, LT, tutkimusprofessori

THL, kansantautien ehkäisyn osasto, kansantautien epidemiologian ja ehkäisyn yksikkö
Itä-Suomen yliopisto, kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

Summary

Apolipoprotein A-I and B in laboratory diagnostics of dyslipidemia – what benefits do we gain compared with cholesterol measurements?

Laboratory diagnostics of dyslipidemia has been based on serum total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, and calculated or direct LDL-cholesterol measurements. Apolipoprotein A-I (apoA-I) is the main protein in HDL particles, and apoB is the main protein in all other atherogenic lipoprotein particles. An increased number of apoB-containing lipoproteins with normal total and LDL-cholesterol is a common feature associated with obesity, metabolic syndrome, or type 2 diabetes. If the risk assessment of cardiovascular disease in these cardiometabolic disturbances is primarily based on LDL-cholesterol levels, the actual risk may be underestimated. Instead of cholesterol measurements, ApoA-I and apoB measurements could produce more specific information on dyslipidemia.

KIRJALLISUUTTA

1. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:1112–7.
2. Scanu AM, Edelstein C. HDL: bridging past and present with a look at the future. *FASEB J* 2008;22:404–54.
3. Ginsberg HN, Fisher EA. The ever-expanding role of degradation in the regulation of apolipoprotein B metabolism. *J Lipid Res* 2009;50:162–6.
4. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, Rumsey SC, Deckelbaum RJ. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. *J Lipid Res* 1998;39:1263–73.
5. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005;96:1221–32.
6. Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem* 2008;54:788–800.
7. Gordon SM, Hofmann S, Askew DS, Davidson WS. High density lipoprotein: it's not just about lipid transport anymore. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22:9–15.
8. Vergès B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2010;211:353–60.
9. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495–506.
10. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, ym. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3–46.
11. Dyslipidemiät [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimian ja Suomen Sisätautilääkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013 [päivitetty 8.4.2013]. www.kaypahoito.fi.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
13. Miida T, Nishimura K, Okamura T, ym. A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. *Atherosclerosis* 2012;225:208–15.
14. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, ym. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010;56:977–86.
15. Leiviskä J, Sundvall J, Alfthan G, ym. What have we learnt about high-density lipoprotein cholesterol measurements during 32 years? Experiences in Finland 1980–2012. *Clin Chim Acta* 2013;415:118–23.
16. Warnick GR, Nauck M, Rifai N. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. *Clin Chem* 2001;47:1579–96.
17. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 2002;48:236–54.
18. Iizuka Y, Ishijima M, Kato T, ym. Clinical sample comparison of eight homogeneous assay kits for high density lipoprotein cholesterol and low density lipoprotein cholesterol. *J Anal Bio-Science* 2012;35:168–78.
19. 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.

20. 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.

21. Pentttilä I, Väisänen S, Nordberg UR. Lipidimääritysten analyttinen laatu ja käytettävyys Labquality Oy:n laadunarviointikierron perusteella. *Kliinlab* 2013; 30:81–6.

22. Leiviskä J, Sundvall J, Alftan G, Jauhiainen M, Salomaa V. Apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio: reference intervals compared with values in different pathophysiological conditions from the FINRISK 2007 study. *Clin Chim Acta* 2011;412:1146–50.

23. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, ym. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.

24. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, 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.

25. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I 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;42:1355–63.

26. Walldius G, Jungner I. Is there a better marker of cardiovascular risk than LDL cholesterol? Apolipoproteins B and A-I – new risk factors and targets for therapy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:565–71.

27. Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, ym. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:293–9.

28. Schmidt C, Wikstrand J. High apoB/apoA-I ratio is associated with increased progression rate of carotid artery intima-media thickness in clinically healthy 58-year-old men: experiences from very long-term follow-up in the AIR study. *Atherosclerosis* 2009;205:284–9.

29. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, ym. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4:337–45.

30. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM* 2006;99:1–14.

31. Vartiainen E, Laatikainen T, Strandberg T, Salomaa V, Jousilahti P, Jula A. FINRISKI-tutkimus 2007 ja 2012: riskiryhmien kolesterolilääkitys vaatii tehostamista. *Suom Lääkäril* 2013;68:2594–99.

32. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res* 2008;47:307–18.

33. Zammit VA, Waterman IJ, Topping D, McKay G. Insulin stimulation of hepatic triacylglycerol secretion and the etiology of insulin resistance. *J Nutr* 2001; 131:2074–7.