

ASCVD-prevention: Lipidologens perspektiv

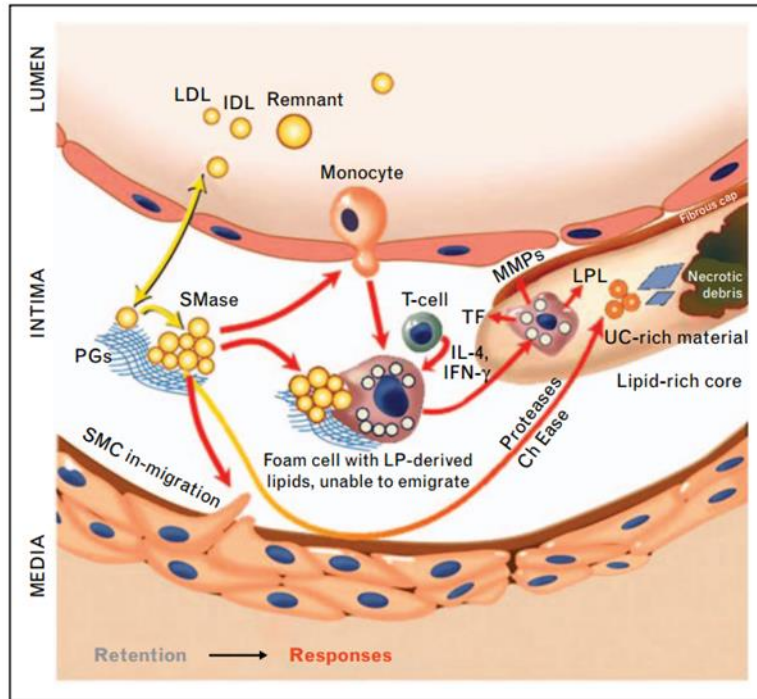
Lennart Nilsson Bruze

Överläkare, Medicinkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

Docent, HVM, Linköpings Universitet, Linköping

lennart.nilsson@liu.se

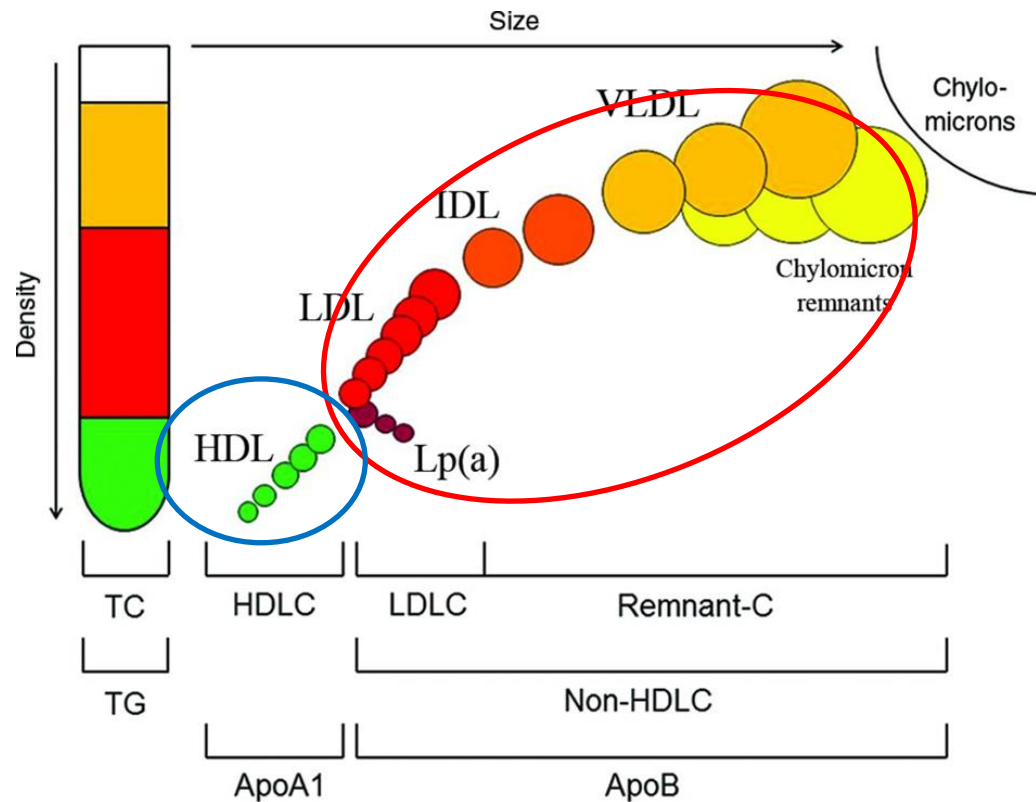
Lipoproteiner och ASCVD-risk



”Response to Retention”

Borén, J. et al. Curr Opin Lipidol (2016)

Vilka lipoproteiner ökar ASCVD-risk?



Lipoproteiner med ApoB på ytan

Diameter < 70 nm

Vilka lipidanalyser?

Traditionellt lipidstatus

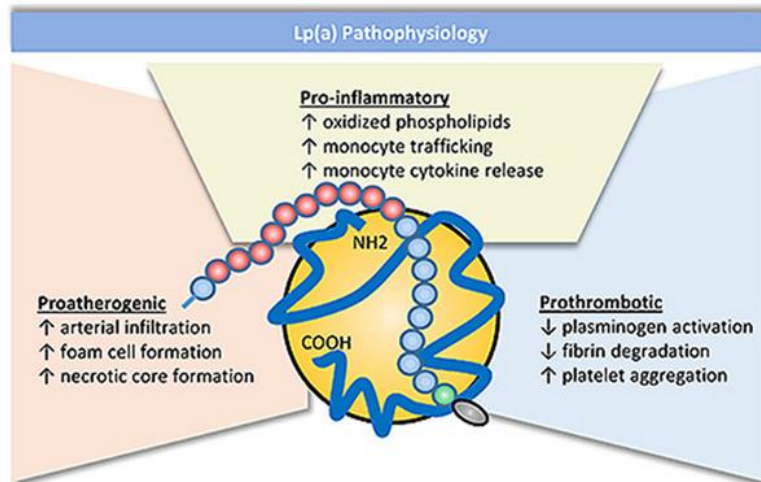
- Kolesterol (TC)
- HDL-kolesterol (HDL-C)
- LDL-kolesterol (LDL-C)
- Non-HDL-kolesterol (nonHDL-C)
- *Triglycerider (TG)*

**1. Ta alla prover
icke-fastande!**

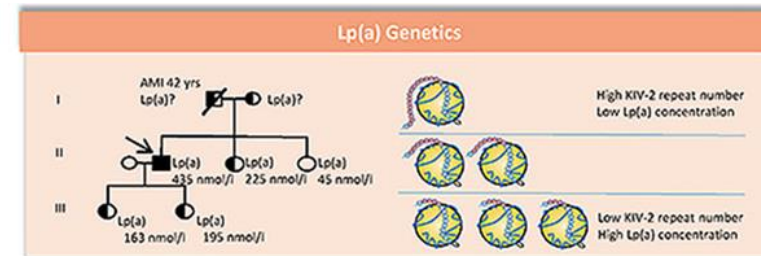
2. Om $TG \geq 2$ mmol/L:
-ta om prover fastande!
-lägg till ApoB!

3. Lipoprotein(a)
-en gång i livet
-vanlig och viktig ärftlig riskfaktor

Lipoprotein(a)



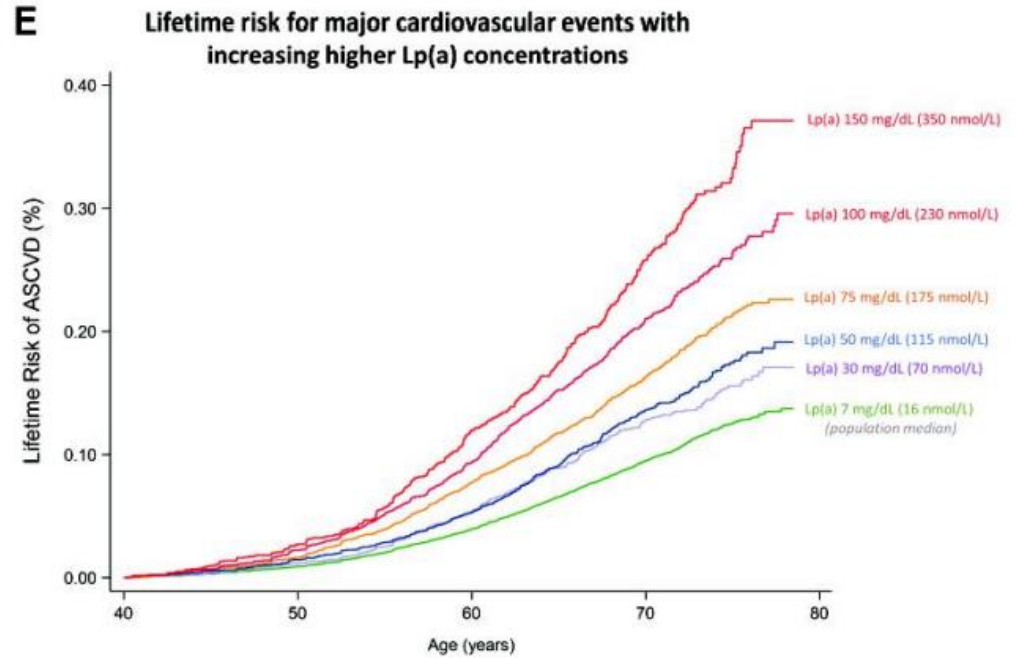
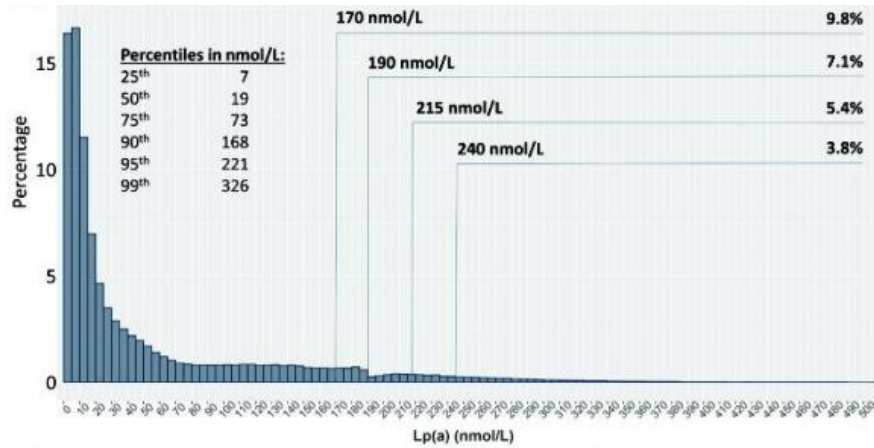
”extra elak LDL-partikel”



In whom to measure Lp(a)	Treatment approaches for raised Lp(a)
1. Personal or family history of premature atherosclerotic CVD	1. Reducing overall atherosclerotic risk
2. If first-degree relative has raised Lp(a) levels (>200 nmol/l)	2. Controlling dyslipidemia with a desirable non-HDL-cholesterol level of <100 mg/dl (2.5 mmol/l)
3. Familial hypercholesterolemia	3. Consideration of lipoprotein apheresis
4. Calcific aortic valve stenosis	
5. Borderline increased (but <15%) 10-year risk of a cardiovascular event	

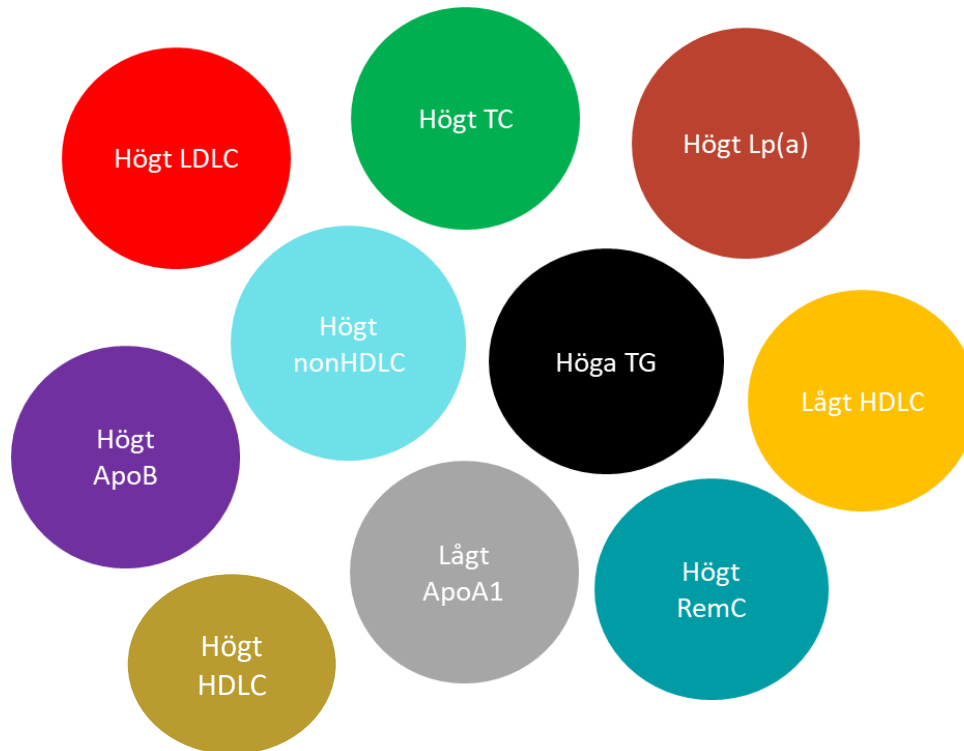
- Nivåer styrs av genetik (syntes av apo(a)) till 80-90%
- Autosomt codominant

Lipoprotein(a)



Lp(a) level nmol/l ^a	Lp(a) level approx. in mg/dl ^b	Percentile of general population [12]	Impact on CV risk
32–90	18–40	67–80th	Minor
90–200	40–90	80–95th	Moderate
200–400	90–180	95–99.8th	High
> 400	> 180	> 99.8th	Very High

Lipidrubbing?



Isolerad hyperkolesterolemi

- Högt S-kolesterol (TC)

Isolerad hypertriglyceridemi

- Höga S-triglycerider (TG)

Kombinerad hyperlipidemi

- Högt S-kolesterol (TC)
- Höga S-triglycerider (TG)

Hyperlipoprotein(a)

- Högt Lp(a)

Lipid-relaterad ASCVD-risk: Vad har störst betydelse?

Huvudregel:

Koncentrationen av små (<70 nm) ApoB-lipoproteiner är starkt och kausalt kopplat till risken för ASCVD!

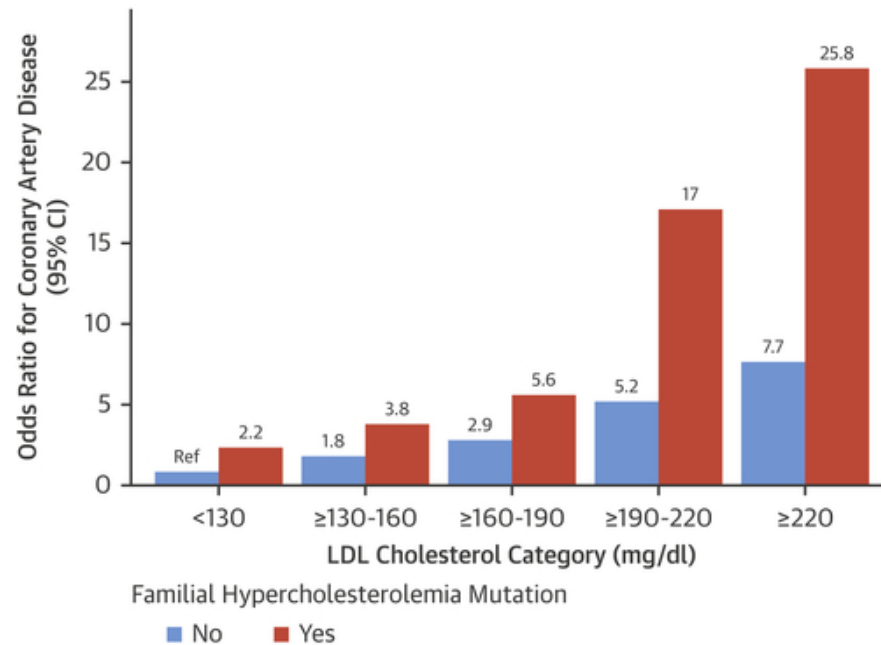
(LDL utgör oftast ca 90% av dessa lipoproteiner)



Mätning av **S-ApoB** är utmärkt för att värdera risk!

Undantag finns när ApoB underskattar risken...

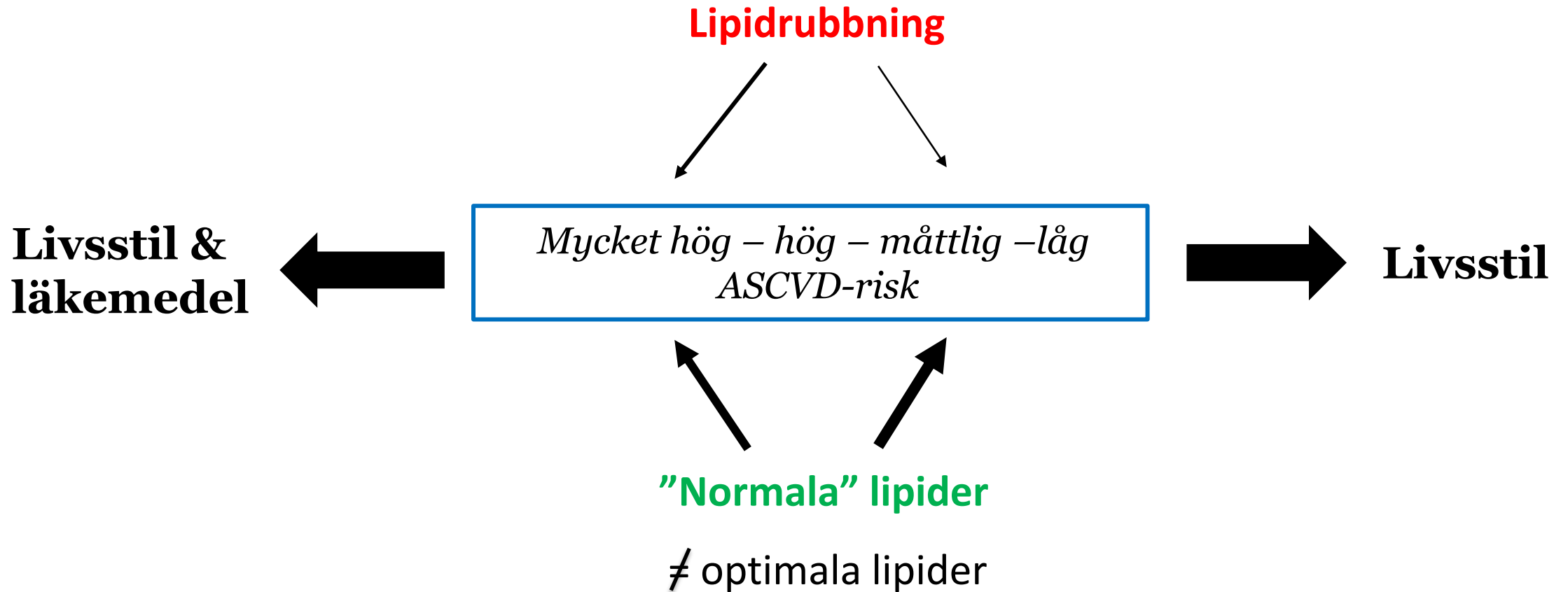
Lipid-relaterad ASCVD-risk: kvantitativ och kumulativ



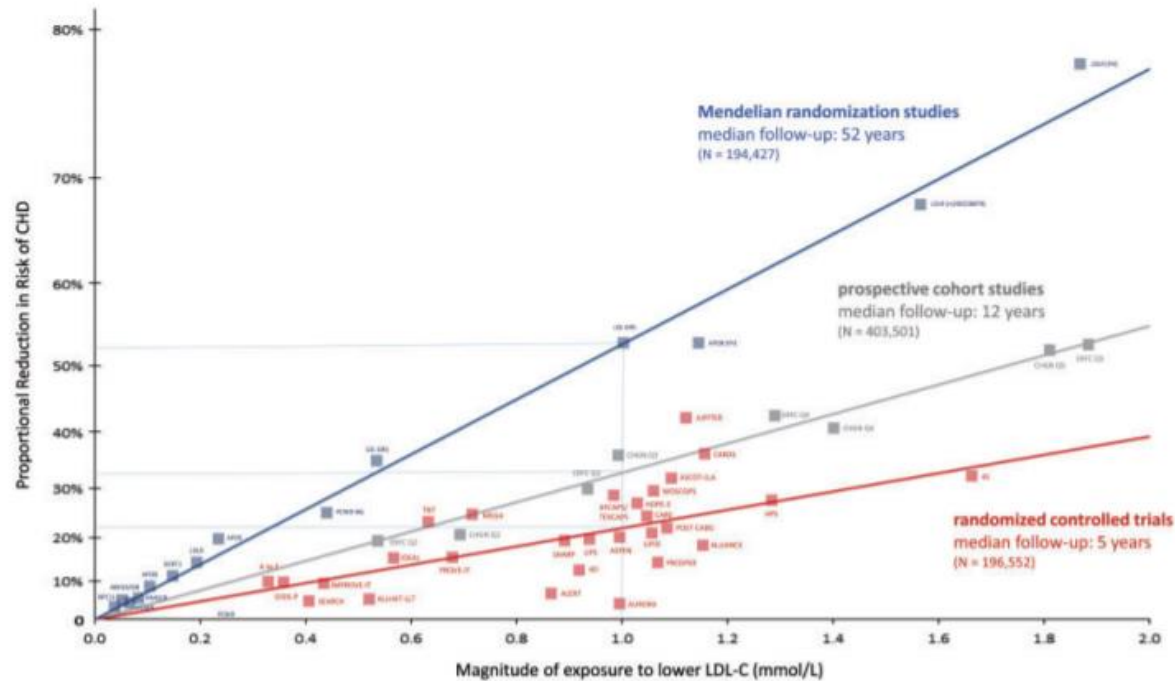
Grad av exponering av riskfaktorer över tid avgör ASCVD-risken!

Khera AV et al. J Am Coll Cardiol 2016;67:2578-89

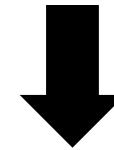
ASCVD-risk styr behandling och målvärden



ASCVD-risk och nytta av LDL-sänkande behandling



**För varje
1 mmol/L
LDLC-sänkning**



***20% risk reduktion för
CVD-död, hjärtinfarkt
och stroke (MACE)***

*(varje år, from år 2, och så
länge behandlingen pågår)*

Eur Heart J 2017;38:2459–2472.

Lisa, 35 år

Lisa, 35 år

- Söker på egenremiss – ”högt kolesterol och mycket hjärtsjukdom i slakten”
- Ska hon erbjudas utredning? Om ja, vem ska ansvara för utredningen?
- Vilken information behöver du samla in?
 - Anamnes
 - Status
 - Prover

Lisa, 35 år


- Anamnes
 - Egen sjukhistoria
 - Tidigare frisk, p-piller, industriarbete, aldrig rökare, hinner ej med träning, övervikt, ”husmanskost”
 - Inga tidigare hälsokontroller (VC eller FHV)
 - Familjehistorik: Vem? Vad? När?
 - Mor med hjärtinfarkt 53 åå. Lever fortfarande.
 - En morbror har dött tidigt (41 åå), pga hjärtat?
 - Far är ”frisk”.
 - En äldre bror och yngre syster som är friska
 - Två egna barn: pojke 12 år, flicka år

Lisa, 35 år

- Status
 - Hjärt-lungstatus (inkl BT, pulsar)
 - ua
 - Lipidstigmata?
 - inga
 - Vikt, längd, midjemått
 - 76 kg, 165 cm (BMI 28), midjemått 96 cm

Lisa, 35 år

- Prover (7 + 1 rör)
 - Blodstatus
 - Njurstatus
 - Leverstatus
 - HbA1c, fB-glukos
 - TSH, T4
 - Vitamin D
 - U-alb/U-krea
 - Utvidgat lipidstatus

S--Apolipoprotein A1	g/L	0.8-2.1	1.40
S--Apolipoprotein B	g/L	0.5-1.4	2.00 *
S--Apo B/Apo A1 kvot	0	Saknas	1.43
S--Kreatinkinas (CK)	µkat/L	<3.6	1.4
S-Kolesterol	mmol/L	3.3-6.9	10.5 *
S-HDL-kolesterol	mmol/L	1.00-2.70	1.41
S-non HDL-kolesterol	mmol/L	Saknas	9.0
S-LDL-kolesterol	mmol/L	1.4-4.7	9.3 *
S-LDL-kol/HDL-kol kvot	0	Saknas	6.6
S(fPt)--Triglycerid	mmol/L	0.45-2.6	0.9
S--Triglycerid	mmol/L	0.45-2.6	
Allmän kemi annat lab			
P--Lipoprotein (a)	nmol/L	Saknas	7.3 

Genetiskt prov?

Lisa, 35 år

- **Behandling?**
 - Livsstil (Dietist? Fysisk träning?)
 - Läkemedel (Vilka? Hur? Målnivå?)
- **Uppföljning?**
 - När?
 - Varför?



Följsamhet
Tolerans
Effekt

Lisa, 35 år






Rosu 40 mg
+ Eze 10 mg
+ PCSK9i

Rosu 40 mg
+ Eze 10 mg

Rosu
40 mg

Rosu
20 mg


Obeh

S--Apolipoprotein A1	g/L	0.8-2.1							1.40	
S--Apolipoprotein B	g/L	0.5-1.4	0.35 *		0.78		0.92		1.13	2.00 *
S--Apo B/Apo A1 kvot	0	Saknas								1.43
S--Kreatinkinas (CK)	µkat/L	<3.6								1.4
S-Kolesterol	mmol/L	3.3-6.9	2.2 *		4.0		4.8		6.0	10.5 *
S-HDL-kolesterol	mmol/L	1.00-2.70	1.28		1.16		1.22		1.16	1.41
S-non HDL-kolesterol	mmol/L	Saknas	0.9		2.8		3.6		4.9	9.0
S-LDL-kolesterol	mmol/L	1.4-4.7	0.8 *		3.2		4.0		4.9 *	9.3 *
S-LDL-kol/HDL-kol kvot	0	Saknas	0.6		2.8		3.2		4.3	6.6
S(fPt)--Triglycerid	mmol/L	0.45-2.6								0.9
S--Triglycerid	mmol/L	0.45-2.6	0.4 * 		0.5 		0.7 		1.0 	
Allmän kemi annat lab										
P--Lipoprotein (a)	nmol/L	Saknas								7.3 

Lisa, 35 år

- Släktutredning?
 - Vem? Vad? Hur?
 - Mor
 - 2 syskon
 - 2 egna barn

Pojke 12 år

Allmän kemi			
S-Kolesterol	mmol/L	3.1-6.0	4.6
S-HDL-kolesterol	mmol/L	0.70-1.60	1.25
S-non HDL-kolesterol	mmol/L	Saknas	3.3
S-LDL-kolesterol	mmol/L	Saknas	3.3
S-LDL-kol/HDL-kol kvot	0	Saknas	2.7
DNA/RNA-analyser			
Kardiogenetik			Se utlåtande 

Flicka 8 år

S-Apolipoprotein A1	g/L	0.8-2.1	
S-Apolipoprotein B	g/L	0.5-1.4	
S-Kreatinkinase (CK)	μkat/L	<2.5	
S-Kolesterol	mmol/L	3.1-5.2	9.3 *
S-HDL-kolesterol	mmol/L	0.75-1.90	1.05
S-non HDL-kolesterol	mmol/L	Saknas	8.2
S-LDL-kolesterol	mmol/L	Saknas	8.9
S-LDL-kol/HDL-kol kvot	0	Saknas	8.5
S-Triglycerid	mmol/L	0.3-1.6	
Allmän kemi annat lab			
P-Lipoprotein (a)	nmol/L	Saknas	

Stefan, 25 år

Stefan, 25 år



Ensamstående, IT-arbete

Insjuknat vid 25 års ålder i psykossjukdom och depression

Psykiatrisk mottagning i öppenvården

Varför fundera på hjärt-kärlrisk?



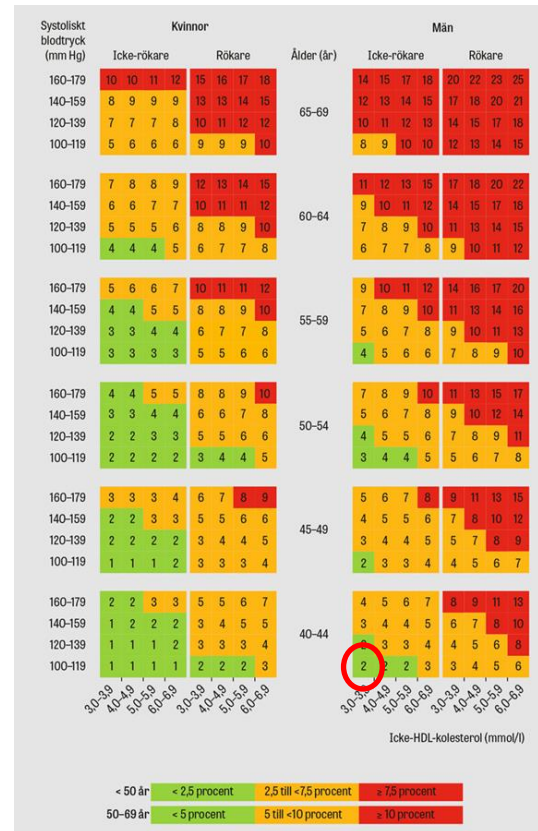
Riskvärdering

Riskkalkylator: SCORE2

- Kön
- Ålder
- SBT
- Rökning
- Non-HDLC



Kolesterol	5.4
HDL-kolesterol	1.67
Non-HDL-kolesterol	3.6
LDL-kolesterol	3.4
Triglycerider	0.7



Absolut 10-års risk för ASCVD

Låg ASCVD-risk?



Stefan, 33 år

- Social isolering
- Fysisk inaktivitet
- Bukfetma (60→80 kg)
- Dåliga matvanor
- Sömnstörning
- Medicinering:

aripiprazole, cisordinol (tn), venlafaxin

Fortfarande låg ASCVD-risk?



Stefan, 33 år

Analys	25 år	31 år	33 år	Referens	Enhet
Kolesterol	5.4	8.4	9.5	2.9 – 6.1	mmol/L
HDL-kolesterol	1.67	1.23	1.18	0.80 – 2.60	mmol/L
Non-HDL-kolesterol	3.6	7.2	8.3	Saknas	mmol/L
LDL-kolesterol	3.4	6.8	7.8	1.2 – 4.3	mmol/L
Triglycerider	0.7	-	3.6	0.45 – 2.6	mmol/L
ApoB	-	-	1.78	0.5 – 1.7	g/L

HbA1C ua

eGFR ua

U-alb/U-krea ua

Stefan 33 år

- Social isolering
- Fysisk inaktivitet
- Bukfetma (60→80 kg)
- Dåliga matvanor
- Sömnstörning
- Medicinering
- **Allvarlig lipidrubning**

Vilka interventioner kan Stefan ha nytta av?

- Livsstil
- Läkemedel

Hög ASCVD-risk!!

Stefan, 35 år

**Rosuvastatin 20 mg
+ Ezetimib 10 mg**

Analys	25 år	31 år	33 år	35 år	Referens	Enhet
Kolesterol	5.4	8.4	9.5	3.8	2.9 – 6.1	mmol/L
HDL-kolesterol	1.67	1.23	1.18	1.26	0.80 – 2.60	mmol/L
Non-HDL-kolesterol	3.6	7.2	8.3	2.6	Saknas	mmol/L
LDL-kolesterol	3.4	6.8	7.8	2.2	1.2 – 4.3	mmol/L
Triglycerider	0.7	-	3.6	2.5	0.45 – 2.6	mmol/L
ApoB	-	-	1.78	0.76	0.5 – 1.7	g/L

Regelbunden uppföljning är A och O

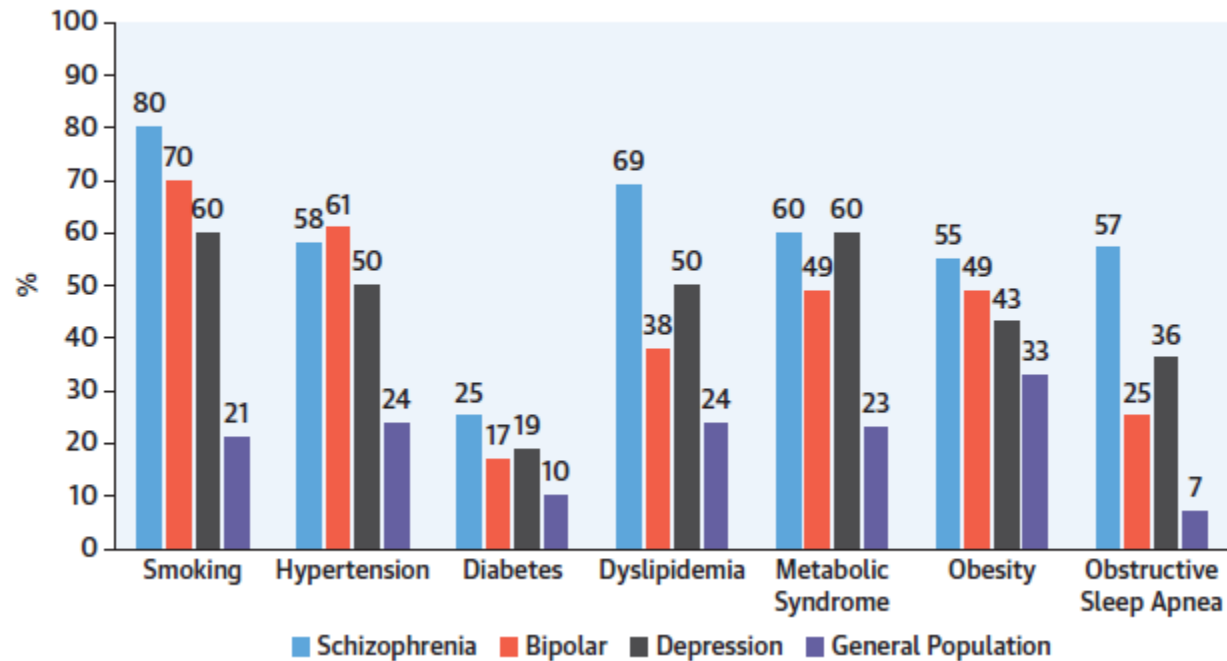
- Följsamhet
- Tolerans
- Effekt
- Andra läkemedel

Målvärde: *LDLC < 1.8, nonHDLC < 2.6 och ApoB < 0.8*

Hög ASCVD-risk

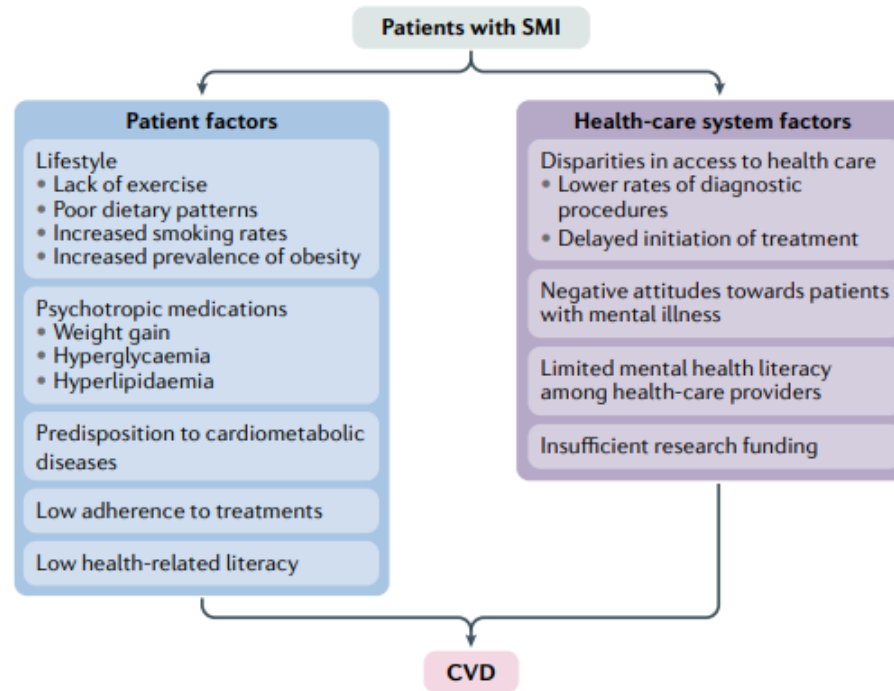
Varför ökar ASCVD-risken vid allvarlig psykisk sjukdom?

FIGURE 2 Cardiovascular Risk Factors in Severe Mental Illness vs General Population



Goldfarb, M et al. J Am Coll Cardiol (2022)

Varför ökar ASCVD-risken vid allvarlig psykisk sjukdom?



Nielsen, RE et al. Nat Rev Cardiol (2021)

Hans, 40 år

Hans, 40 år

- Remiss från VC
 - FHV har upptäckt allvarlig hyperkolesterolemi och hänvisat patient till VC
 - Tid frisk, tränar på gym 6 ggr/vecka, ex-rökare, inga kända ASCVD-hereditet

S-Kreatinin (enz)	µmol/L	60-105	85	
PT-eGFR (1,73m ²), Kreatinin, LM rev	mL/min/1,73 kv m yta	>74	89	
S-Kalium	mmol/L	3.6-4.6	4.5	
S-Natrium	mmol/L	137-145	135 *	
S-CRP	mg/L	<5	5 *	
P-Glukos	mmol/L	4.2-6.0	5.2	📄
B-HbA1c (IFCC)	mmol/mol	27-42	37	
S-Alkalisk fosfatas (ALP)	µkat/L	0.7-1.9	1.2	
S-ALAT	µkat/L	<1.20	0.66	
S-ASAT	µkat/L	<0.76	0.61	
S-Kolesterol	mmol/L	3.3-6.9	16.7 *	
S-HDL-kolesterol	mmol/L	0.80-2.60	1.41	
S-non HDL-kolesterol	mmol/L	Saknas	15.3	
S-LDL-kolesterol	mmol/L	1.4-4.7	14.8 *	
S-LDL-kol/HDL-kol kvot		0	Saknas	10.5
S-Triglycerid	mmol/L	0.45-2.6	1.5	📄
Tyreoidea				
S-TSH	mIE/L	0.40-4.0	0.60	
Uriner				
U-Albumin	g/L	<0.03		<0.01
U-Kreatinin	mmol/L	Saknas		10.7
U-Albumin/Krea	g/mol	<3.0		Ej beräknad 📄

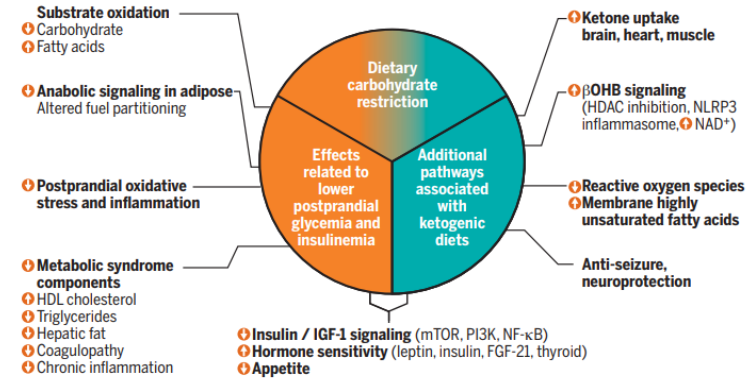
Prel diagnos?

Utredning?

Behandling?

Ketokost +++

- Extremt lågt kolhydratintag
- Högt dietärt intag av kolesterol (äggulor)
- Högt intag av animaliskt mättat fett

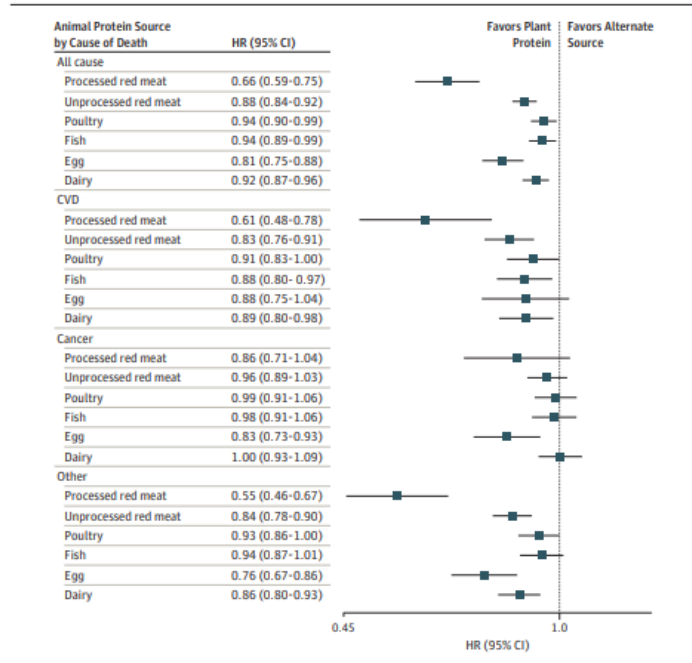


Science 2018;362:764–770

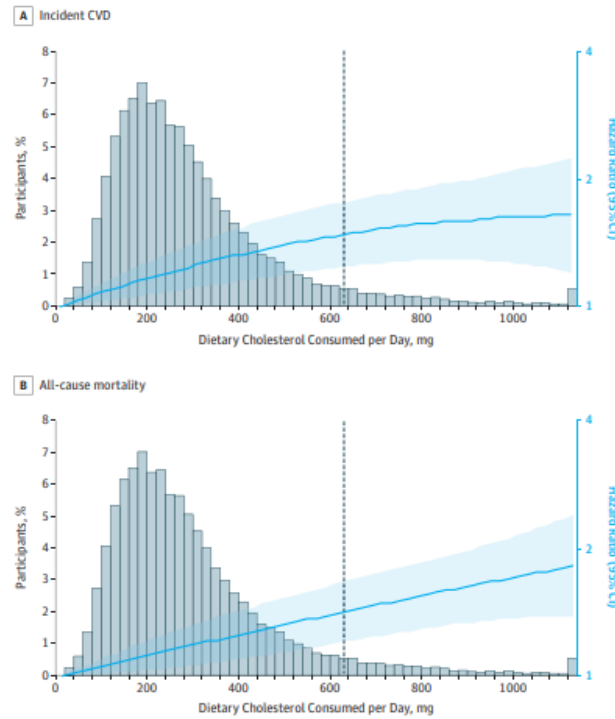
Good or bad?

Dietärt intag av animaliskt protein, kolesterol och mättat fett

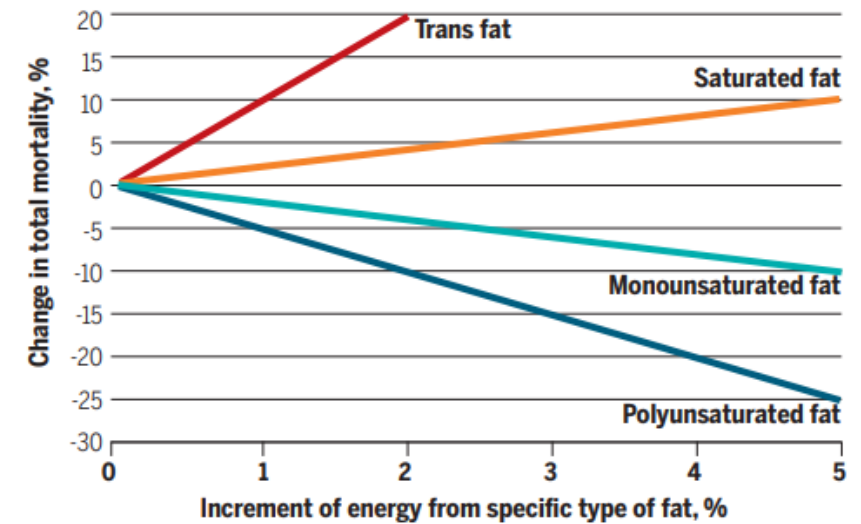
Figure. Risk for Mortality Associated With Replacement of 3% Energy From Various Animal Protein Sources With Plant Protein



JAMA Intern Med 2016;176(10):1453-1463



JAMA 2019;321(11):1081-1095



JAMA Intern Med. 2016;176(8):1134-1145

Medelhavskost

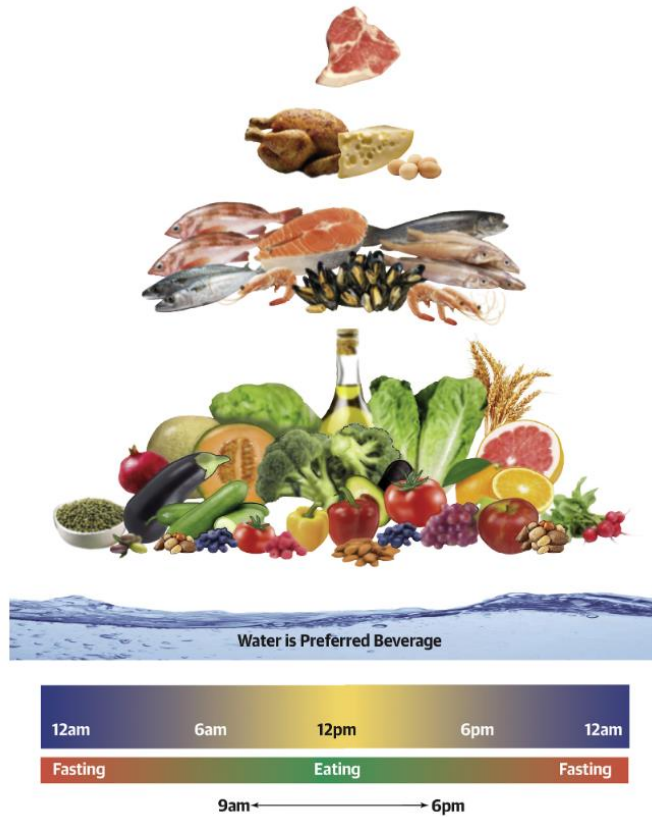
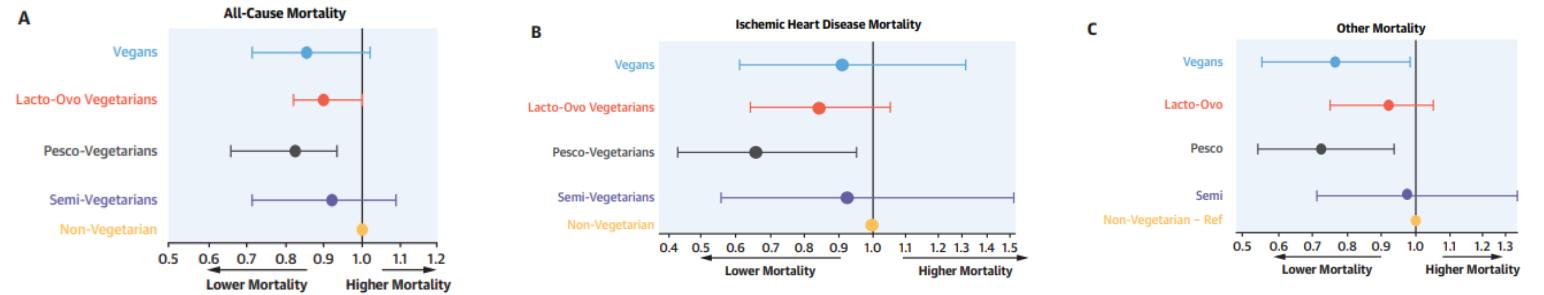


TABLE 1 Randomized Controlled Trials of the Mediterranean Diet With Outcomes on CVD and Related Endpoints

Parallel Study Design (Ref. #)	Study Subjects	Test Diet	Control Diet	Median Follow-Up	Outcome Test Diet vs. Control Diet (Multivariable-Adjusted Modules)
Lyon Diet Heart Study (24)	605 ♂ and ♀ survivors of MI	MeDiet, rich in vegetables, fruits, and fish + ALA-supplemented margarine	Advice on prudent Western-type diet	46 months	RR fatal CVD, 0.24 (95% CI: 0.07-0.84) RR non-fatal MI plus CVD death, 0.27 (95% CI: 0.12-0.60)
PREDIMED Study (23)	7,447 ♂ and ♀ at high CV risk	2 traditional MeDiets + supplements of EVOO or mixed nuts	Advice on low-fat diet	57.6 months	2 test diets combined HR combined CVD endpoint*, 0.70 (95% CI: 0.55-0.89) HR Stroke, 0.58 (95% CI: 0.42-0.81) HR MI, 0.80 (95% CI: 0.53-1.21) HR fatal CVD, 0.80 (95% CI: 0.51-1.25)
PREDIMED Study (25)	7,447 ♂ and ♀ at high CV risk	2 traditional MeDiets + supplements of EVOO or mixed nuts	Advice on low-fat diet	56.4 months	HR PAD MeDiet with EVOO, 0.36 (95% CI: 0.21-0.65) HR PAD with nuts, 0.54 (95% CI: 0.32-0.92)
PREDIMED Study (26)	6,705 ♂ and ♀ at high CV risk without AF at baseline	2 traditional MeDiets + supplements of EVOO or mixed nuts	Advice on low-fat diet	56.4 months	HR AF MeDiet with EVOO, 0.62 (95% CI: 0.45-0.88) HR AF MeDiet with nuts, 0.90 (95% CI: 0.66-1.23)
PREDIMED Study (27)	3,541 ♂ and ♀ at high CV risk without diabetes at baseline	2 traditional MeDiets + supplements of EVOO or mixed nuts	Advice on low-fat diet	49 months	2 test diets combined HR incident diabetes, 0.70 (95% CI: 0.54-0.92)

*Nonfatal MI, nonfatal stroke and death from CV causes.
AF – atrial fibrillation; ALA – alpha-linolenic acid; CI – confidence interval; CVD – cardiovascular disease; EVOO – extra-virgin olive oil; HR – hazard ratio; MeDiet – Mediterranean diet; MI – myocardial infarction; PAD – peripheral artery disease; PREDIMED – PREvención con Dieta MEDiterránea; RR – risk ratio.



Eva, 68 år

Eva, 68 år

- Remiss från VC
- Op CABG pga angina för ca 10 år sedan.
- Fått sedvanlig sekundärpreventiv behandling, men ”tål inga lipidsänkande läkemedel”.
- Alternativ lipidsänkande behandling?





Vad har man testat? Hur har patient reagerat?

Simvastatin 20-40 mg, Pravastatin 20 mg, Atorvastatin 10-80 mg, Rosuvastatin 10-40 mg, Ezetimib 10 mg, Fibrater, Resiner...

“Tål inga lipidsänkande läkemedel”

Rosuvastatin
5 mg 1 vad

Obehandlad

S--Apolipoprotein A1	g/L	0.8-2.1					1.38
S--Apolipoprotein B	g/L	0.5-1.4	0.93		1.05	1.12	1.92 *
S--Apo B/Apo A1 kvot	0	Saknas					1.39
S--Kreatinkinas (CK)	µkat/L	<3.6			2.1		1.7
S-Kolesterol	mmol/L	3.9-7.8	5.2		6.5	6.5	9.4 *
S-HDL-kolesterol	mmol/L	1.00-2.70	1.64		1.55	1.52	1.54
S-non HDL-kolesterol	mmol/L	Saknas	3.5		4.9	5.0	7.9
S-LDL-kolesterol	mmol/L	2.0-5.3	3.6		4.4	4.6	8.0 *
S-LDL-kol/HDL-kol kvot	0	Saknas	2.2		2.8	3.0	5.2
S(fPt)--Triglycerid	mmol/L	0.45-2.6					1.5
S--Triglycerid	mmol/L	0.45-2.6	1.0 		2.5 	1.8 	
Allmän kemi annat lab							
P--Lipoprotein (a)	nmol/L	Saknas					23 

Tips:

Låga doser

Titrera

Kombinera

Följ upp

Nästa steg: (1) Ezetimib 10 mg 1 vad, (2) PCSK9i

