

# Triglycerider målt hos ikkefastende og risiko for myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom og død blandt kvinder og mænd – sekundærpublikation

Professor Børge G. Nordestgaard, speciallæge Marianne Benn, speciellæge Peter Schnohr & overlæge Anne Tybjærg-Hansen

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

## Resume

Vi fulgte 13.981 deltagere i Østerbundersøgelsen i 26 år, hvor i alt 1.793 fik myokardieinfarkt, og 7.818 døde. Kvinder med forhøjede triglycerider målt hos ikkefastende havde *hazard*-ratioer for myokardieinfarkt på 2,2 for triglycerider på 1-1,99 mmol/l, 4,4 for 2-2,99 mmol/l, 3,9 for 3-3,99 mmol/l, 5,1 for 4-4,99 mmol/l, og 17 for  $\geq 5$  mmol/l versus kvinder med triglycerider  $< 1$  mmol/l. Tilsvarende værdier for mænd var 1,6, 2,3, 3,6, 3,3 og 4,6. *Hazard*-ratioer for død var 1,3, 1,7, 2,2, 2,2 og 4,3 for kvinder og 1,3, 1,4, 1,7, 1,8 og 2,0 for mænd med stigende triglycerider versus  $< 1$  mmol/l.

Hos patienter med moderat hypertriglyceridemi på 2-10 mmol/l og tilstande som familiær hypertriglyceridæmi, familiær kombineret hyperlipidæmi, restpartikelhyperlipidæmi og det metaboliske syndrom udvikles der præmatur aterosklerose [1-3]. Ved moderat hypertriglyceridæmi findes der restpartikler fra kylomikroner og meget lavdensitetslipoprotein i plasma. Disse triglyceridholdige lipoproteiner kan trænge ind i intima [4], hvor de fanges præferentielt [5] og derfor muligvis kan medføre udvikling af aterosklerose [6] førende til myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom og til sidst død.

Triglycerider måles oftest, når patienten er fastende, hvilket udelukker de fleste restpartikellipoproteiner. Bortset fra nogle få timer hver morgen befinder de fleste mennesker sig imidlertid i en ikkefastende tilstand i det meste af døgnet 24 timer; ved faste forstås typisk, at man ikke har spist eller drukket noget i de seneste 8-12 timer.

Vi testede hypotesen, at triglycerider målt hos ikkefastende prædikerer risiko for myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom og død blandt kvinder og mænd.

## Metoder

Vi inviterede 19.329 kvinder og mænd af dansk afstamning, stratificeret i femårsaldersgrupper fra 20 til 80+ år, udtrukket tilfældigt fra Det Centrale Personregister for København. Af de inviterede deltog 14.223 (74%), og 13.981 (72%) fik målt

triglycerider, da de var ikkefastende. Deltagerne blev fulgt fra studiestarten i 1976-1978 til primo 2004. Opfølgningen var 100% komplet.

Diagnoser for myokardieinfarkt og iskæmisk hjertesygdom (World Health Organization; International Classification of Diseases, 8. udgave kode 410 og 410-414; og 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 Det Centrale Personregister.

En fedtbelastningstest blev udført hos 66 raske 46-88-årige deltagere fra Østerbundersøgelsen. Vi målte desuden triglycerider hos 10.284 ikkefastende 20-90-årige deltagere fra Herlev/Østerbundersøgelsen. Deltagerne i denne undersøgelse blev indsamlet ligesom i Østerbundersøgelsen, men i 2003-2005. Begge studier er godkendt af Den Etske Komite for København og Frederiksberg Kommuner (nummer 100.2039/91 og 01-144/01).

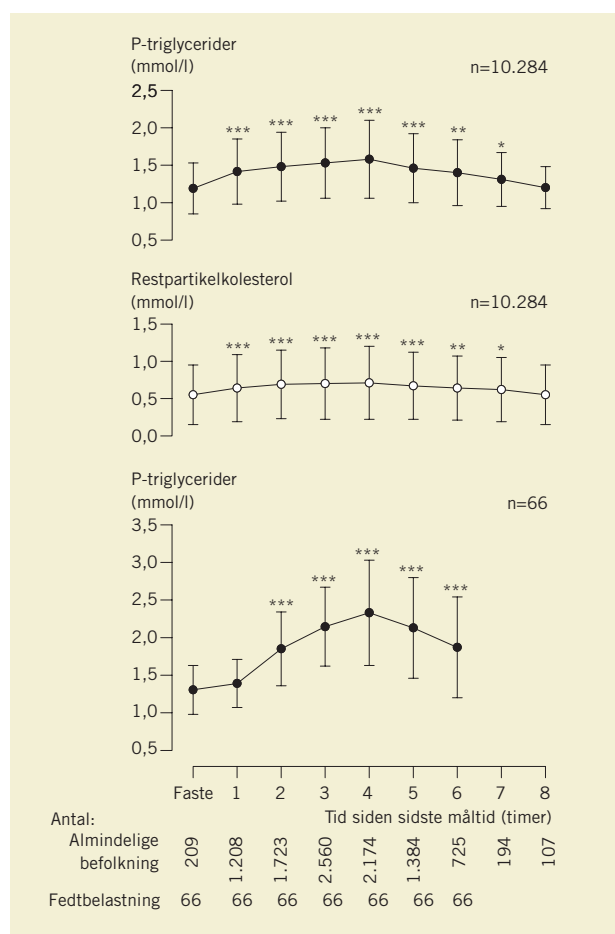
Vi brugte en enzymatisk metode (Boehringer Mannheim) til at måle triglycerider på friske plasmaprøver fra ikkefastende. Restpartikelkolesterol blev udregnet som totalcholesterol minus kolesterol i høj- og lavdensitetslipoprotein.

Data blev analyseret ved hjælp af Stata 9.2. Students t-test blev brugt til 2-gruppe sammenligninger efter logaritmisk transformation af plasmatriglycerider. Med Cox' regressionsmodeller estimeredes *hazard*-ratioer korrigeret for alder alene samt for alder og andre kardiovaskulære risikofaktorer. *Hazard*-ratioer blev også korrigeret for regressionsfortyndingsbias.

## Resultater

I et tværsnitsstudie af den almindelige danske befolkning, den såkaldte Herlev/Østerbundersøgelse (the Copenhagen General Population Study) indsamlet på samme måde som Østerbundersøgelsen (the Copenhagen City Heart Study), fandt vi, at plasmatriglyceriderne steg allerede en time efter indtagelse af almindelig mad og forblev forhøjet i op til syv timer efter det sidste måltid (**Figur 1**). De målte niveauer af triglycerider hos ikkefastende efter indtagelse af normal mad var en markør for øget niveau af kolesterol i restpartikler. Under en fedtbelastningstest var det højeste triglyceridniveau 2,3 mmol/l fire timer efter indtagelse af fedtet, hvorimod det højeste triglyceridniveau var 1,6 mmol/l fire timer efter indtagelse af normal mad hos den almindelige danske befolk-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



**Figur 1.** Triglyceridniveau og niveau af restpartikkelkolesterol som funktion af tid siden det sidste måltid. Alle værdier er medianer med interkvartilinterval. *Øvre og midterste panel:* Værdier efter indtagelse af normale måltider hos personer i Herlev/Østerbrounderøgelsen. I dette studie blev deltagerne spurgt om, hvornår de indtog det sidste måltid forud for blodprøvetagningen. *Nedre panel:* Værdier under en fedtbelastningstest på personer fra Østerbrounderøgelsen. Efter 12 timers faste indtog disse personer 1 g flødefedt pr. kg kropsvægt. For både øvre, midterste og nedre panel sammenlignede vi værdier målt, når personer var ikkefastende ved 1-8 timer efter det sidste måltid, med værdier målt, når personerne var fastende: \*\*\*)  $p < 0,001$ , \*\*)  $p < 0,01$  og \*)  $p < 0,05$  ved Students t-test (uparret for øvre og midterste panel og parret for nedre panel). Copyright 2007, American Medical Association. All rights reserved.

ning. Jo højere niveauet af triglycider målt hos ikkefastende var, des højere var niveauet af restpartikkelkolesterol [7].

Ikkefastende kvinder med forhøjede triglycider havde alderskorrigerede *hazard*-ratioer for myokardieinfarkt på 2,2 for triglycider på 1-1,99 mmol/l, 4,4 for 2-2,99 mmol/l, 3,9 for 3-3,99 mmol/l, 5,1 for 4-4,99 mmol/l og 17 for  $\geq 5$  mmol/l versus kvinder med triglycider  $< 1$  mmol/l (Figur 2). De tilsvarende værdier for mænd var 1,6, 2,3, 3,6, 3,3 og 4,6.

Alderskorrigerede *hazard*-ratioer for iskæmisk hjertesygdom var 1,7, 2,8, 3,0, 2,1 og 5,9 for kvinder og 1,3, 1,7, 2,1, 2,0 og 2,9 for mænd med stigende triglycider versus  $< 1$  mmol/l (Figur 2). Alderskorrigerede *hazard*-ratioer for død var 1,3, 1,7, 2,2, 2,2 og 4,3 for kvinder og 1,3, 1,4, 1,7, 1,8 og 2,0 for mænd med stigende triglycider versus  $< 1$  mmol/l.

*Hazard*-ratioer for myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom og død var generelt mindre efter multifaktoriel korrektion end efter alderskorrektion alene, men værdierne var dog stadig højsignifikante hos kvinder (Figur 2). I post hoc-analyser med mænd fandt vi, at alderskorrigerede *hazard*-ratioer var mere udtalte hos mænd med en startalder  $\leq 55$  år end hos mænd med en startalder  $> 55$  år og hos mænd med let alkoholindtag end hos mænd med større alkoholindtag [7].

## Diskussion

Vi fandt, at triglycider  $\geq 5$  mmol/l (som markerer tilstedeværelse af restpartikel lipoproteiner) hos ikkefastende prædikerer en henholdsvis fem- og 17-fold risiko for myokardieinfarkt, en tre- og seksfold risiko for iskæmisk hjertesygdom og en to- og firefold risiko for total død hos mænd og kvinder i den almindelige danske befolkning. Fordi man i de fleste tidligere studier [8-10] fokuserede på fasteniveauer for triglycider, hvilket ekskluderer restpartikellipoproteiner, og hovedsageligt undersøgte betydningen af tertiler eller kvartiler af triglycider i stedet for meget høje niveauer, har man i tidligere studier ikke været i stand til at påvise betydningen af triglycider  $\geq 5$  mmol/l hos ikkefastende.

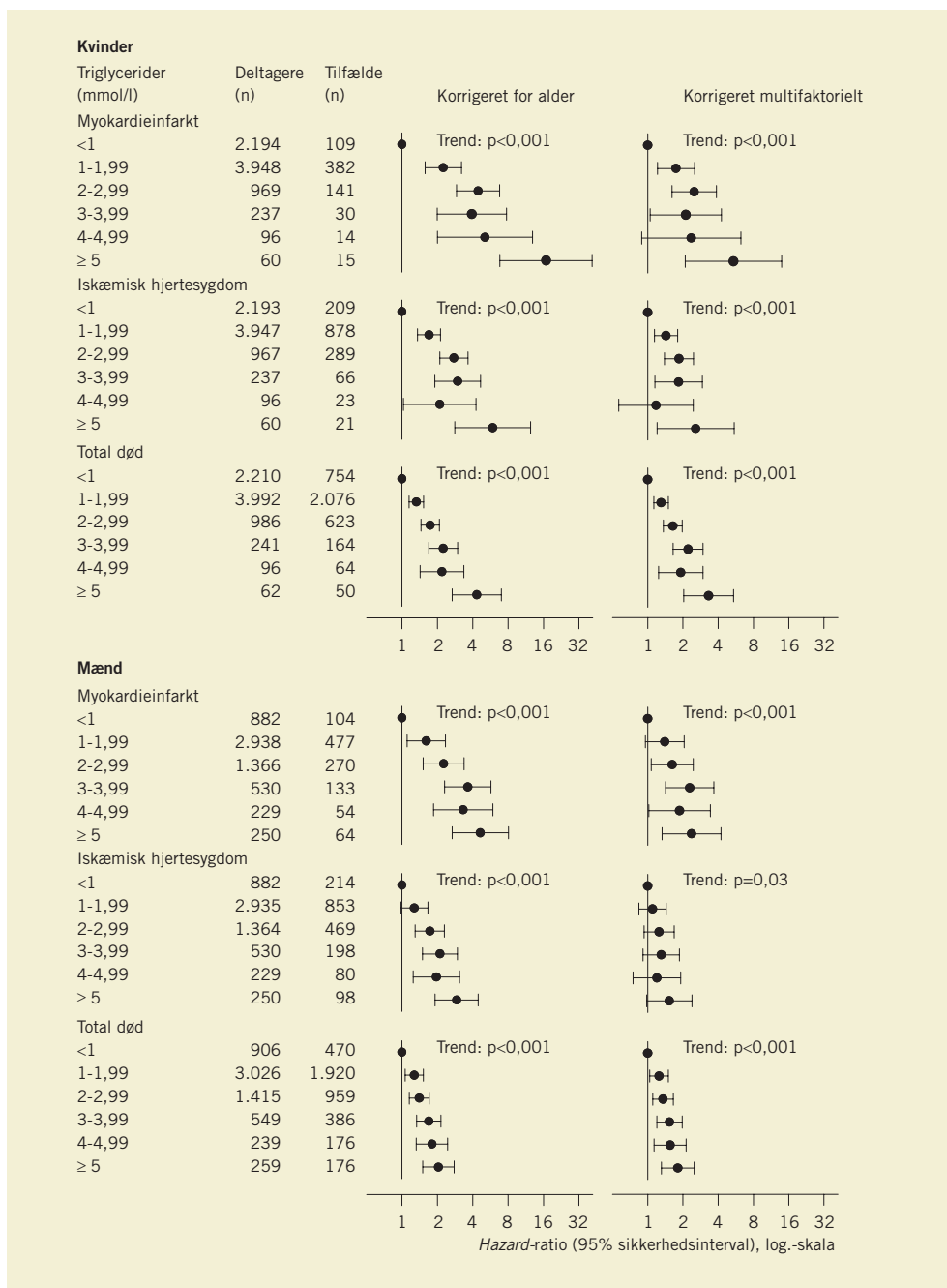
Den mekanistiske forklaring bag vore fund er sandsynligvis meget simpel: Forhøjet niveau af triglycider hos ikkefastende indikerer tilstedeværelse af forhøjet niveau af restpartikellipoproteiner, som direkte forårsager aterosklerose [6], og som en konsekvens heraf myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom og til sidst død. Med andre ord er det ikke triglyciderne per se, som forårsager aterosklerosen, men derimod kolesterolindholdet i restpartiklerne. Det vigtigste fund er derfor de alderskorrigerede *hazard*-ratioer og ikke de multifaktoriel korregerede *hazard*-ratioer, idet multifaktoriel korrektion maskerer effekten af triglycider hos ikkefastende ved at korrigerer for faktorer som overvægt og diabetes mellitus, som begge er kendt for at bevirke forhøjet niveau af triglycider og restpartikler.

Da alle menneskets celler kan nedbryde triglycider, men ikke kolesterol, og da restpartikler ligesom lavdensitetslipoproteiner indeholder store mængder kolesterol, er det kolesterolindholdet i restpartiklerne, der kan forårsage aterosklerose [6]. Ligesom lavdensitetslipoproteiner kan restpartikler trænge ind i intima [4], hvor de måske endda fanges præferentielt på grund af den store størrelse [5]. Til støtte for denne mekanisme er det velkendt, at der hos patienter med arvelig årsag til store mængder af restpartikler i plasma udvikles præmatur aterosklerose [2]. Endvidere har patienter med familiære former for forhøjet triglycid også øget risiko for kardiovaskulær død [1].

Vore resultater peger desuden på, at de fleste mennesker indtager mindre fedt ved almindelige måltider end ved en fedtbelastningstest. Dette ses, fordi øgningen i triglycider efter normal indtagelse af mad var mindre end det, vi så efter indtagelse af 1 g flødefedt i forbindelse med fedtbelastningen.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Figur 2.** Hazard-ratioer for myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom og total død som funktion af stigende niveauer af triglycerider hos ikkefastende. Værdierne er fra Østerbrounder-søgelsen med 26 års opfølgning. Multifaktoriel korrektion var for alder, totalkolesterol, *body mass index*, hypertension, diabetes mellitus, rygning, alkoholinntag, fysisk inaktivitet, lipidsænkende behandling og blandt kvinder desuden for postmenopausal status og hormonbehandling. Med p-værdierne for trend test undersøges det, om øget niveau af triglycerider hos ikkefastende er associeret med øgede hazard-ratioer (triglyceridgrupperne blev kodet 0, 1, 2, 3, 4 og 5 for øgede triglyceridniveauer). Copyright 2007, American Medical Association. All rights reserved



Den kun moderate øgning i triglycerider efter indtagelse af normal mad samtidig med vores nuværende demonstration af en høj prædiktiv værdi af triglycerider for øget risiko for myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom og total død hos ikkefastende åbner muligheden for, at triglyceridniveauer målt hos ikkefastende i stedet for hos fastende kan anvendes til kardiovaskulær risikoprædiktion.

Blandt ikkefastende kvinder fandt vi en bedre prædiktiv værdi af triglycerider end blandt ikkefastende mænd, hvilket er i overensstemmelse med tilsvarende fund for triglycerider hos fastende i visse [8-9], men dog ikke alle tidligere metaana-

lyser [10]. Resultaterne af vore stratificerede analyser tydede på, at den prædiktive værdi af triglycerider hos ikkefastende for risiko for myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom og total død blandt unge mænd med begrænset alkoholinntag stort set svarede til de høje risikoestimer for kvinder [7]. Det er derfor sandsynligt, at højt alkoholinntag har konfunderet associationen imellem triglyceridniveau og risiko for myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom og total død hos mænd i nærværende og tidligere studier.

Der er potentielle kliniske implikationer af dette studie. Hvis triglycerider målt hos ikkefastende i stedet for hos fa-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

stende blev anvendt, ville det simplificere lipidmålinger for hundrede tusindvis af danske patienter. Denne procedure har allerede været anvendt på Herlev Hospital i de seneste år som standard for lipidmålinger; sekundært kan patienten få målt en triglyceridværdi fastede, hvis den værdi, der er blevet målt, når patienten var ikkefastende, har været væsentligt forhøjet. Desuden viser vore resultater, at en triglyceridværdi  $\geq 5$  mmol/l hos ikkefastende afslører en person i den almindelige befolkning med en meget høj risiko for myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom og tidlig død.

Korrespondance: *Børge G. Nordestgaard*, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: brno@heh.regionh.dk

Antaget: 21. august 2007

Interessekonflikter: *Børge G. Nordestgaard* har været konsulent/foredragsholder for Merck, Pfizer, BG Medicine og AstraZeneca.

Taksigelser: Vi takker læge *Jacob J. Freiberg* for statistisk hjælp. Arbejdet er støttet af Hjerteforeningen, Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom, Rigshospitalets Forskningsfond og den Europæiske Union (Sixth Framework Programme Priority (FP-2005-LIFESCIHEALTH-6), contract #037631).

This article is based on a study first reported in JAMA: the Journal of the American Medical Association 2007;298:299-308.

## Litteratur

1. Austin MA, McKnight B, Edwards KL et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20-year prospective study. *Circulation* 2000;101:2777-82.
2. Mahley RW, Rall SC. Type III Hyperlipoproteinemia (Dysbetalipoproteinemia): The Role of Apolipoprotein E in Normal and Abnormal Lipoprotein Metabolism. I: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al, red. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:2835-62.
3. Sarti C, Gallagher J. The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. *J Diabet Complicat* 2006;20:121-32.
4. Shaikh M, Wootton R, Nordestgaard BG et al. Quantitative studies of transfer in vivo of low density, Sf 12-60, and Sf 60-400 lipoproteins between plasma and arterial intima in humans. *Arterioscler Thromb* 1991;11:569-77.
5. Nordestgaard BG, Wootton R, Lewis B. Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in vivo. Molecular size as a determinant of fractional loss from the intima-inner media. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:534-42.
6. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60:473-85.
7. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P et al. Non-fasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299-308.
8. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:2-14.
9. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
10. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.

## Interleukin-1 receptorantagonistbehandling af patienter med type 2-diabetes – sekundærpublikation

Læge Claus Morten Larsen, læge Mirjam Faulenbach, professor Allan Vaag, cand.scient. Aage Vøglund, ph.d. Jan Ehse, ph.d. Burkhardt Seifert, professor Thomas Mandrup-Poulsen & professor Marc Donath

Steno Diabetes Center,  
Universitets Hospitalet, Zürich,  
Universitet i Lund, og  
Karolinska Institutet, Stockholm

### Resume

Interleukin-1 receptorantagonist (IL-1Ra)-ekspressionen er nedsat i de langerhanske øer hos patienter med type 2-diabetes, og høje glukosekoncentrationer inducerer IL-1 $\beta$  i betaceller hos mennesker, nedsat insulinsekretion og betacelleapoptose. I et dobbelt-blindet parallelgruppestudie blev 70 patienter med type 2-diabetes randomiseret til 13 ugers behandling med 100 mg anakinra (rekombinant human IL-1Ra) eller placebo. 13 ugers IL-1Ra-behandling reducerede glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) og inflammatoriske markører. Betacellefunktionen blev fremmet. Insulinsensitiviteten var uændret. Der var ingen tilfælde af hypoglykæmi. Behandlingen tåltet godt.

Type 2-diabetes opstår, når betacellerne ikke længere kan kompensere for en perifer insulinresistens med forøget insulinsekretion [1, 2].

Type 2-diabetes er en progressiv sygdom, hvor betacellefunktionen aftager med sygdomsvarigheden [3]. IL-1 $\beta$  er et proinflammatorisk cytokin, som indgår i patogenesen til type 1-diabetes [4] gennem dets hæmning af betacellefunktionen og induktion af betacelleapoptose [5]. IL-1 $\beta$ -producerende betaceller er for nylig blevet fundet i pancreasautopsier fra patienter med type 2-diabetes [6].

Dette indikerer, at inflammatoriske mediatorer dannet i de Langerhanske øer indgår i patogenesen til type 2-diabetes og afdækker IL-1 $\beta$  som et potentielt farmakologisk angrebepunkt med henblik på at bevare betacellemasse og -funktion ved type 2-diabetes. IL-1Ra er en naturligt forekommende kompetitiv hæmmer af IL-1-bindingen til IL-1-receptoren. IL-1Ra-ekspressionen er nedsat i betaceller hos patienter med type 2-diabetes [7].

Vi ønskede at undersøge, om en ændring i balancen mellem IL-1Ra og IL-1 $\beta$  kunne forbedre betacellefunktionen og den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes.