

Ikkefastende triglycerider og risiko for iskæmisk apopleksi – sekundærpublikation

Læge Jacob J. Freiberg, overlæge Anne Tybjærg-Hansen, overlæge Jan Skov Jensen & professor Børge G. Nordestgaard

SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Herlev Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Østerbrounderøgelsen, Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling, Gentofte Hospital, Kardiologisk Afdeling, og Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

RESUME

Triglyceriders betydning for udvikling af iskæmisk apopleksi er kontroversiel. Vi undersøgte, om ikkefastende triglycerider er associeret med risiko for iskæmisk apopleksi i den almindelige befolkning. Mænd med ikkefastende triglycerider 5 mmol/l havde en multifaktorielt korrigeret hazard ratio for iskæmisk apopleksi på 2,5 (95%-konfidensinterval (KI): 1,3-4,8) sammenholdt med mænd med ikkefastende triglycerider på < 1 mmol/l. Den tilsvarende værdi hos kvinder var 3,8 (1,3-11). Vi konkluderer, at ikkefastende triglycerider er associeret med øget risiko for iskæmisk apopleksi.

Triglyceridernes betydning for risikoen for at udvikle iskæmisk apopleksi er kontroversiel [1, 2]. Forøgede niveauer af ikkefastende triglycerider indikerer forøgede niveauer af restpartikler fra kylomikroner og *very-low-density lipoprotein* (VLDL)-partikler [3]. Disse kolesterolholdige og triglyceridrige lipoproteiner penetrerer det arterielle endotel [4, 5], kan blive fanget i det subendoteliale rum [6] og kan give anledning til udvikling af aterosklerose [7, 8]. Vi testede hypotesen, at forøgede niveauer af ikkefastende triglycerider er associeret med øget risiko for iskæmisk apopleksi hos mænd og kvinder i den almindelige befolkning.

MATERIALE OG METODER

Østerbrounderøgelsen er et prospektivt kardiovaskulært studie af den almindelige Danske befolkning. Deltagerne blev fulgt fra studiestart i 1976-1978 til juli 2007, og opfølgningen var 100% komplet. I en tværsnitsundersøgelse undersøgte vi deltagere i Østerbrounderøgelsen, som deltog i 1991-1994-undersøgelsen, fordi niveauer af både ikkefastende restpartikelkolesterol og en lipidprofil blev målt ved denne undersøgelse.

Diagnoser for cerebrovaskulær sygdom inklusive iskæmisk apopleksi (*World Health Organisation; International Classification of Diseases* (ICD), 8. udgave, kode 431-438; og 10. udgave kode I61-I69 + G45) blev indsamlet fra Landspatientregisteret og Dødsårsagsregisteret. For hver deltager, der var registreret med cerebrovaskulær sygdom, blev der indhentet indlæggelsesrapporter. For også at dække ikke-

hospitaliserede patienter med ikkefatal iskæmisk apopleksi blev der ved tre undersøgelser (som blev udført i 1976-1978, 1981-1983 og 1991-1994) spurgt, om de tidligere havde haft en apopleksi. I givet fald blev der indhentet information fra deltagerens praktiserende læge. Erfarne neurologer, der var blændede for triglyceridmålingerne, vurderede alle potentielle apopleksitilfælde. Studiet er godkendt af Den Etske Komité for København og Frederiksberg (Nr. 100.2039/91 og 01-144/01) og blev udført i henhold til Helsinkideklarationen. Deltagerne gav skriftligt samtykke.

Vi brugte en enzymatisk metode (Boehringer Mannheim) til at måle ikkefastende triglycerider på friske plasmaprøver. Restpartikelkolesterol blev udregnet som total kolesterol minus lavdensitetslipoprotein (LDL)- og højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol. Niveauer af LDL-kolesterol blev beregnet med Friedewalds ligning, hvis triglyceridniveauet var < 5 mmol/l og målt direkte, hvis niveauet var ≥ 5 mmol/l. Alle blodprøver blev taget mellem kl. 8 og kl. 16, og 82% af alle deltagere havde spist et måltid inden for tre timer før blodprøven. De resterende 18% af deltagere havde spist deres seneste måltid mere end tre timer før blodprøvetagningen. Vi estimerede, at højst 3% af deltagere havde spist deres seneste måltid mere end otte timer før blodprøvetagningen, dvs. var fastende.

Data blev analyseret med Stata version 9.2. Analyserne blev a priori stratificeret på køn, fordi vi tidligere havde fundet store forskelle i risikoen for blodprop i hjertet mellem mænd og kvinder for stigende niveauer af ikkefastende triglycerider [3].

I det prospektive studie blev ikkefastende triglyceridniveauer stratificeret i seks grupper: < 1 mmol/l, 1-1,99 mmol/l, 2-2,99 mmol/l, 3-3,99 mmol/l, 4-4,99 mmol/l og ≥ 5 mmol/l. Hazard ratio (HR) blev korrigeret for alder alene og for andre traditionelle cerebrovaskulære risikofaktorer (total kolesterol, alkoholforbrug, rygning, hypertension, atrieflimren og lipidsænkende terapi – hos kvinder blev HR også korrigeret for postmenopausal status og hormonal behandling); i den multifaktorielle korrektion inkluderede vi kendte kardiovaskulære risikofaktorer, der ikke i sig selv var associeret til forhøjede

niveauer af ikkefastende triglycerider og restpartikelkolesterol. Yderligere korrektion for *body mass index* (BMI) og diabetes mellitus og for HDL-kolesterol-niveauer blev udført separat i både den alderskorrigerede model og i den multifaktorielt korrigerede model. HR og 95%-konfidensgrænser blev korrigeret for regressionsfortyndingsbias.

I tværnsitsundersøgelsen blandt 9.637 deltagere, der deltog i 1991-1994-undersøgelsen ca. 15 år efter den første undersøgelse, sammenlignede vi niveauer af ikkefastende triglycerider og lipoproteinkolesterol i dem, der udviklede og dem, der ikke udviklede iskæmisk apopleksi mellem de to undersøgelser. Deltagere, der modtog lipidsænkende behandling, blev udeladt fra analyserne.

RESULTATER

Studiet inkluderede 13.956 individer (6.375 mænd, 7.581 kvinder) i alderen 20 til 93 år med op til 31-års opfølgning. Af disse udviklede 1.529 (779 mænd, 750 kvinder) iskæmisk apopleksi. Mænd med forhøjede niveauer af ikkefastende triglycerider havde alderskorrigerede HR for iskæmisk apopleksi i området fra 1,4 (95%-KI; 0,9-2,1) for triglycerider på 1-1,99 mmol/l til 3,2 (95%-KI; 1,7-6,2) for niveauer på ≥ 5 mmol/l versus mænd med ikkefastende triglycerider på < 1 mmol/l ($p < 0,001$ for trend) (Figur 1). De tilsvarende værdier for kvinder lå i området fra 1,3 (95% KI; 1,0-1,8) for triglycerid-niveauer på 1-1,99 mmol/l til 5,1 (95% KI; 1,7-14,8) for niveauer på ≥ 5 mmol/l versus kvinder med ikke-

fastende triglycerider < 1 mmol/l ($p < 0,001$ for trend). Efter multifaktoriel korrektion lå tilsvarende HR i området fra 1,3 (0,8-1,9) til 2,5 (1,3-4,8) for mænd ($p < 0,001$ for trend) og 1,3 (0,9-1,7) til 3,8 (1,3-11,1) hos kvinder ($p < 0,001$ for trend). Yderligere korrektion for *body mass index* (BMI) og diabetes mellitus mindskede risikoestimerne i både alders- og multifaktorielt korrigerede modeller (Figur 1). Yderligere korrektion for HDL-kolesterol-niveauer mindskede ligeledes risikoestimer i både alders- og multifaktorielt korrigerede modeller. Niveauerne af ikkefastende triglycerider var dog stadigvæk associeret til risikoen for iskæmisk apopleksi (Figur 1).

Hos begge køn steg den absolutte tiårs risiko for iskæmisk apopleksi med stigende niveauer af ikkefastende triglycerider og med stigende alder (Tabel 1). Den absolutte tiårs risiko for iskæmisk apopleksi var 2,6% for mænd < 55 år med ikkefastende triglyceridniveauer på < 1 mmol/l og 16,7% for mænd på ≥ 55 år med triglyceridniveauer på ≥ 5 mmol/l. De tilsvarende værdier for kvinder var 1,9% og 12,2%.

Niveauerne af ikkefastende triglycerider og restpartikelkolesterol var højest hos dem, der udviklede iskæmisk apopleksi hos både mænd og kvinder. Derimod var der ikke forskel på niveauerne af LDL- og HDL-kolesterol mellem disse grupper.

DISKUSSION

Ved at anvende ikkefastende frem for fastende triglycerider [1] fandt vi en ikke tidligere bemærket association mellem stigende niveauer af ikkefastende



TABEL 1

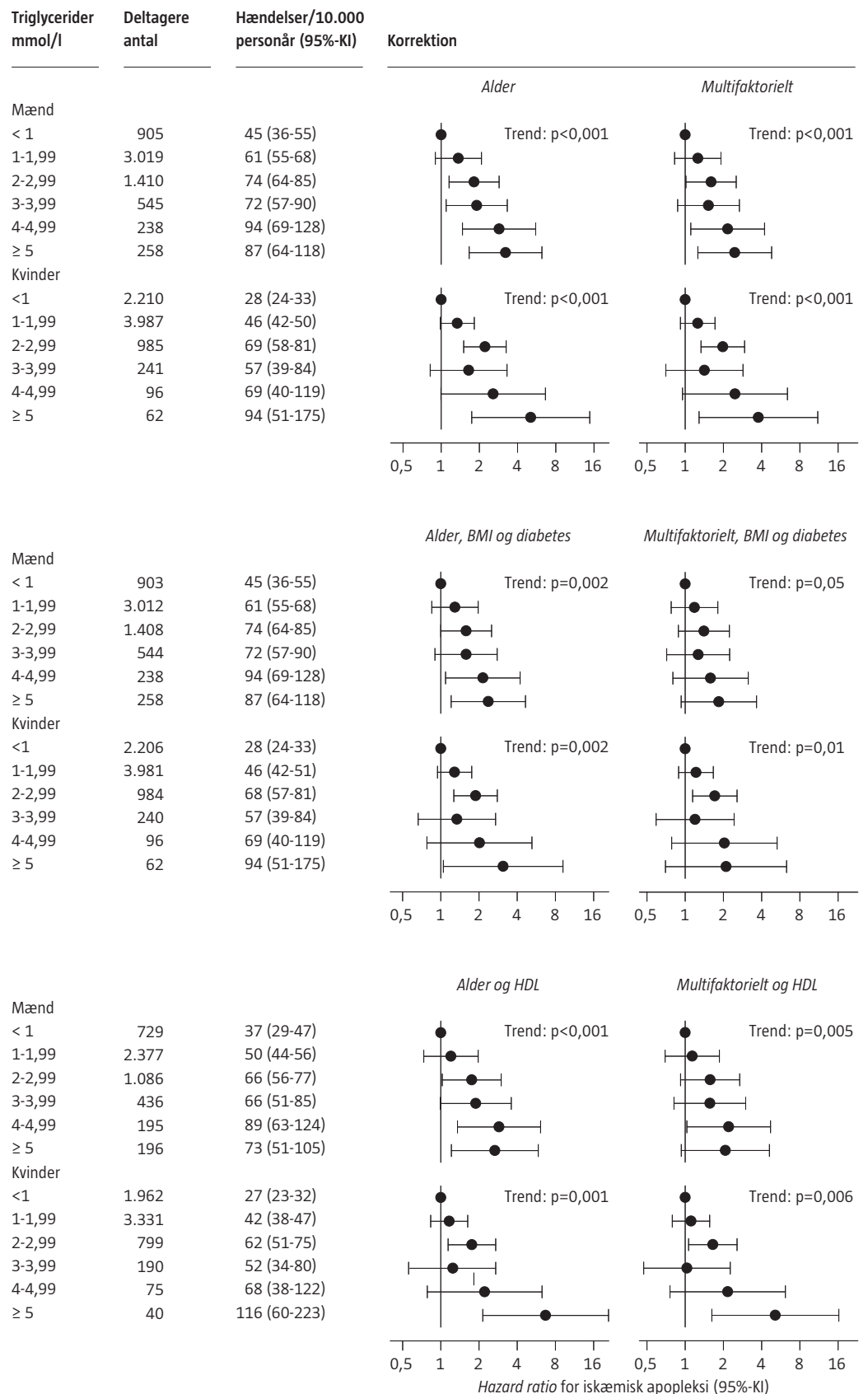
Absolut tiårs risiko for iskæmisk apopleksi for stigende niveauer af ikkefastende triglycerider, stratificeret på alder og køn.

Triglycerider, mmol/l	Mænd				Kvinder			
	deltagere, antal	hændelser, antal	absolut tiårs risiko, %	forskel i absolut tiårs risiko, %	deltagere, antal	hændelser, antal	absolut tiårs risiko, %	forskel i absolut tiårs risiko, %
<i>< 55 år</i>								
< 1	529	27	2,6	–	1.525	67	1,9	–
1-1,99	1.543	127	3,3	0,7	1.982	107	2,4	0,5
2-2,99	676	65	4,1	1,5	387	44	2,9	1,1
3-3,99	290	27	3,9	1,3	95	7	2,8	0,9
4-4,99	120	21	4,8	2,2	45	7	3,5	1,6
≥ 5	166	25	5,5	2,9	27	1	4,0	2,1
<i>≥ 55 år</i>								
< 1	376	58	8,1	5,5	685	92	5,8	4,0
1-1,99	1.476	224	10,2	7,6	2.005	300	7,4	5,5
2-2,99	734	124	12,5	9,9	598	91	9,1	7,2
3-3,99	255	46	11,9	9,3	146	19	8,6	6,8
4-4,99	118	19	14,6	12,0	51	6	10,6	8,8
≥ 5	92	16	16,7	14,1	35	9	12,2	10,3

Absolut tiårs risiko ved Poisson-regression. Værdierne er fra 13.956 individer fra Østerbroundersøgelsen med op til 31-års opfølgning, hvoraf 1.529 udviklede iskæmisk apopleksi.

FIGUR 1

Hazard ratio for iskæmisk apopleksi for stigende niveauer af ikkefastende triglycerider. Værdierne er fra 13.956 individer (6.375 mænd og 7.581 kvinder) fra Østerbrounderøgelsen med op til 31-års opfølgning. Af disse udviklede 1.529 iskæmisk apopleksi. I den multifaktorielle korrektion indgik totalcholesterol, alkoholforbrug, rygning, hypertension, atrieflimren og lipidsænkende terapi (0% i 1976-1978, 0% i 1981-1983, 1% i 1991-1994 og 2% i 2001-2003), og hos kvinder indgik ligeledes postmenopausal status og hormonal behandling. Yderligere korrektion for BMI og diabetes (midterste panel) og for højdensitetslipoproteinkolesterol (nederste panel) blev udført separat, både på alderskorrigerede modeller og multifaktorielt korrigerede modeller. p-værdier for trend angiver, om stigende niveauer af ikkefastende triglycerider er associeret med stigende *hazard ratio* (strata af triglycerider blev kodet 0, 1, 2, 3, 4 og 5 for stigende niveauer af triglycerider).
 BMI = *body mass index*;
 HDL = højdensitetslipoprotein;
 KI = konfidensinterval.



triglycerider og trinvis stigning i risikoen for iskæmisk apopleksi, uden påviselig tærskelværdi. Det højeste niveau af ikkefastende triglycerider (≥ 5 mmol/l) var associeret med en 3-4 gange forøget risiko for udvikling af iskæmisk apopleksi i henholdsvis 4% af mændene og 1% af kvinderne i den almindelige befolkning. Selv i de nyeste europæiske og nordamerikanske rekommandationer for forebyggelse af iskæmisk apopleksi anser man ikke forhøjede niveauer af triglycerider for at være en risikofaktor for iskæmisk apopleksi [2, 9].

Den mekanistiske forklaring bag vores fund er ligetil. Forhøjede niveauer af ikkefastende triglycerider afspejler forhøjede niveauer af restpartikkelkolesterol fra kylomikroner og VLDL-partikler, som fremskynder aterosklerose [7, 8]. Fordi alle humane celler kan nedbryde triglycerider, men ikke kolesterol, kunne det være indholdet af kolesterol i restpartiklerne, der forårsagede aterosklerose frem for indholdet af triglycerider. Restpartikkelkolesterol kan penetrere ind i arterievæggens intima [4, 5] og blive præferentielt fanget i det subendoteliale rum [6]. Da kolesterotet i restpartiklerne ikke kan nedbrydes i intimale makrofager, transformeres disse til skumceller. Disse fører til dannelse af *fatty streaks* og muligvis til udviklingen af aterosklerose, blodprop i hjertet, iskæmisk hjertesygdom og som vist i dette studie iskæmisk apopleksi.

Den stærke inverse association mellem HDL-kolesterol og kardiovaskulære sygdomme kan muligvis forklares ved associationen mellem forhøjede niveauer af ikkefastende triglycerider eller restpartikkelkolesterol og kardiovaskulær sygdom [3]. Ved også at korrigerer for diabetes mellitus og overvægt skjules associationen mellem forhøjede niveauer af ikkefastende triglycerider og risikoen for kardiovaskulær sygdom [3]. Dette skyldes, at forhøjede niveauer af restpartikkelkolesterol kan bidrage til en øget kardiovaskulær risiko hos overvægtige individer, personer med diabetes mellitus eller begge dele [8]. I overensstemmelse med dette gav korrektion for alder, BMI og diabetes eller korrektion for alder og HDL-kolesterol let mindskede risikoestimer for iskæmisk apopleksi for stigende niveauer af ikkefastende triglycerider.

Vore resultater, der er i overensstemmelse med to tidligere studier [3, 10], peger på, at forhøjede niveauer af ikkefastende triglycerider og restpartikkelkolesterol sammen med LDL-kolesterol kunne indgå i vurderingen af den kardiovaskulære risiko. Vore resultater bør dog bekræftes i andre populationer.

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

ANTAGET: 24. januar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Børge G. Nordestgaard har fungeret som konsulent for AstraZeneca og BG Medicine og har modtaget foredragshonorar fra Boehringer Ingelheim, Merck, Pfizer, Sanofi-Aventis og AstraZeneca.

TAKSIGELSER: Arbejdet er støttet af Hjerteforeningen, Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom, Forskningsfonden under Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital og the European Union Sixth Framework Programme Priority (FP-2005-LIFESCI-HEALTH-6), contract #037631.

This article is based on a study first reported in JAMA 2008;300:2142-52.

LITTERATUR

1. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP et al. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham Study. Arch Intern Med 1981;141:1128-31.
2. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation 2006;113:e873-e923.
3. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA 2007;298:299-308.
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, Tybjaerg-Hansen A, and Lewis B. Influx in vivo of low density, intermediate density, and very low density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits. Roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as determinants. Arterioscler Thromb 1992;12:6-18.
6. Nordestgaard BG, Wootton R, and 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.
7. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. Circulation 1979;60:473-85.
8. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Daskalopoulou SS et al. Clinical relevance of postprandial lipaemia. Curr Med Chem 2005;12:1931-45.
9. Graham I. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. Atherosclerosis 2007;194:1-45.
10. Bansal S, Buring JE, Rifai N et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. JAMA 2007;298:309-16.



JULENUMMER 2009



Ugeskrift for Læger vil gerne i vores julenummer publicere artikler, som er sjove og lettere at fordøje, end almindelige videnskabelige artikler er.

I 2008 havde vi et gennemgående tema om humor, og i 2009 vil vi gerne fortsætte dette ved at publicere artikler med en alternativ indgangsvinkel til den medicinske forskning.

Vi efterspørger derfor artikler, som behandler »skæve« videnskabelige emner, men de skal stadig være opbygget som regelrette artikler. Det kan være originalartikler, kasuistikker, litteraturgennemgange mv. Der er fuldstændig frit emnevalg, så det er bare at gå i gang.

Undtagelsesvis skal disse artikler ikke uploades gennem det elektroniske manuskriptsystem, men sendes direkte på e-mail til hc@dadl.dk

Redaktionen