

- the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:642-4.
26. Hirvonen T, Sinkko H, Valsta L et al. Development of a model for optimal food fortification: vitamin D among adults in Finland. *Eur J Nutr* 2007;46:264-70.
 27. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM et al. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1478-83.
 28. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678S-88S.
 29. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:17-25.
 30. Armas LA, Dowell S, Akhter M et al. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:588-93.
 31. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-8.
 32. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:13-9.
 33. Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R et al. Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D₃ supplementation in school children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2693-701.
 34. Arunabh S, Pollack S, Yeh J et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:157-61.
 35. European Commission, Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D, 2002.
 36. Hathcock JN, Shao A, Vieth R et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18.
 37. Vieth R, Kimball S, Hu A et al. Randomized comparison of the effects of the vitamin D₃ adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J* 2004;3:8.
 38. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-10.
 39. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84:694-7.
 40. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649-50.

Fastende og ikkefastende lipider – sekundærpublikation

Læge Anne Langsted, læge Jacob J. Freiberg & professor Børge G. Nordestgaard

SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Herlev Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling, og Bispebjerg Hospital, Østerbroundersøgelsen

RESUME

Vi testede den hypotese, at lipidniveauer kun ændrer sig minimalt i forbindelse med normale måltider, og at ikkefastende niveauer er et risikoestimat for hjerte-kar-sygdomme. Den maksimale ændring efter et normalt indtag af mad er for total-kolesterol $-0,2$ mmol/l, lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol $-0,2$ mmol/l, højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol $-0,1$ mmol/l, og for triglycerider $+0,3$ mmol/l. Højeste versus laveste tertil af ikkefastende totalt kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider og lave-ster versus højeste tertil af ikkefastende HDL-kolesterol giver en 1,7 til 2,2 gange øget risiko for hjerte-kar-sygdomme.

De fleste spiser regelmæssigt i løbet af dagen med eksempelvis tre hovedmåltider og snacks indimellem. Man er pr. definition fastende, når man ikke har spist i otte timer, hvilket betyder, at langt de fleste mennesker er ikkefastende i hovedparten af døgnets 24 timer, måske undtagen i et par timer tidligt om morgenen.

På trods af dette bliver lipider, lipoproteiner og apolipoproteiner normalt målt fastende til bedømmelse af risiko for hjerte-kar-sygdomme [1-3]. En af årsagerne til dette er den stigning, der ses for triglycerider i løbet af en fedtbelastningstest, hvor patienten typisk indtager et gram fedt pr. kg kropsvægt [4, 5]. Alligevel er ikkefastende triglycerider et bedre risikoestimat for hjerte-kar-sygdomme end fastende triglycerider [6, 7]. Ydermere er det muligt, at ikke-

fastende niveauer af lipider, lipoproteiner og apolipoproteiner kun ændrer sig minimalt i forhold til fastende niveauer, fordi folk spiser meget mindre fedt ved normale måltider end under en fedtbelastningstest.

Vi testede den hypotese, at lipidniveauer kun ændrer sig minimalt i forbindelse med normale måltider, og at ikkefastende niveauer kan bruges som et risikoestimat for hjerte-kar-sygdomme.

MATERIALE OG METODER

Tværsnitsundersøgelse, Herlev-Østerbro-undersøgelsen

Fra 2001 til 2006, undersøgte vi 34.793 mænd og kvinder i alderen 20 til 95 år, af hvilke 1.402 blev ekskluderet som *outliers* (deltagere med fastende eller ikkefastende total-kolesterol, lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol, højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol, non-HDL-kolesterol, triglycerider, apolipoprotein A1, apolipoprotein B eller albumin-niveauer uden for ± 3 standardafvigelse fra middeltallet). Dette efterlod 33.391 personer til denne tværsnitsanalyse. Der blev udført en fysisk undersøgelse, og blodprøver blev taget for at måle total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, non-HDL-kolesterol, triglycerider, apolipoprotein A1, apolipoprotein B og albumin. Før blodprøven blev deltagerne spurgt om, hvornår de sidst havde spist (for 0 til 1, 1 til 2, 2 til 3, 3 til 4, 4 til 5, 5 til 6, 6 til 7, 7 til 8 eller > 8 timer siden (= fastende)).

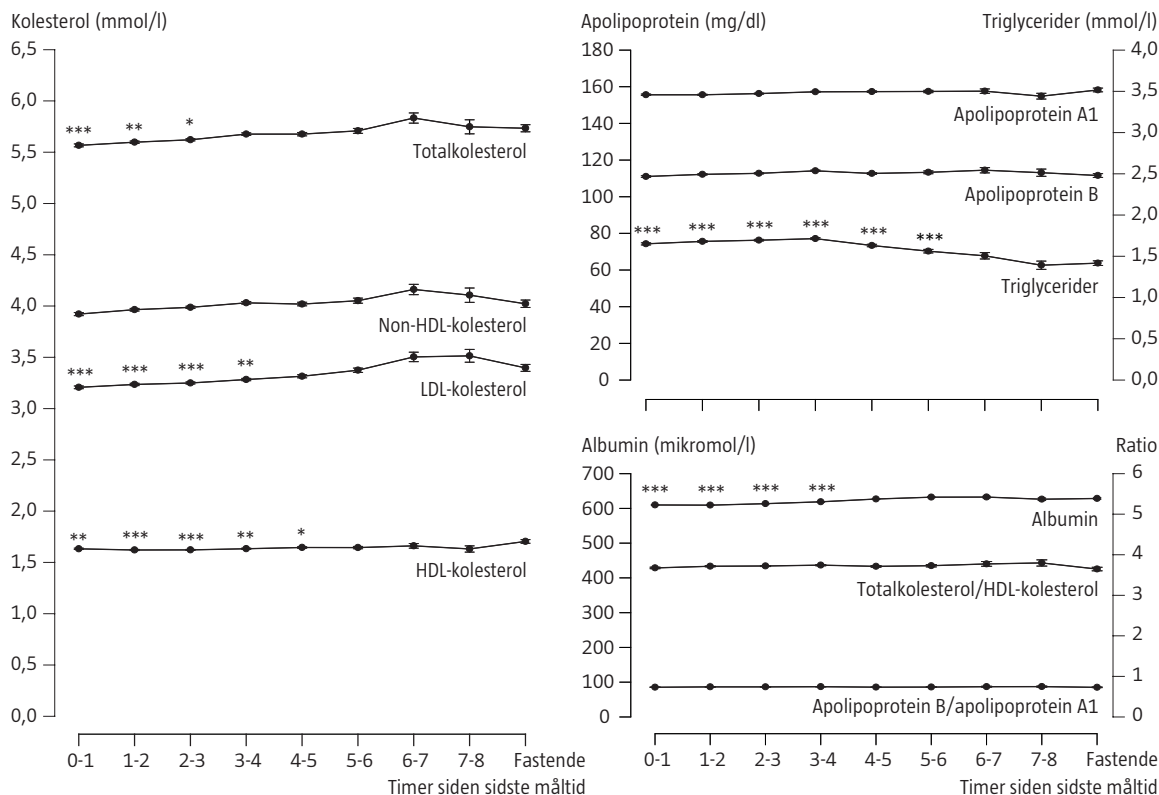
FIGUR 1

Niveauer af lipider, lipoproteiner, apolipoproteiner og albumin som funktion af timer siden seneste måltid (Herlev-Østerbro-undersøgelsen). Værdierne er middeltallet med *standard error* korrigeret for køn og alder. p-værdier er Bonferroni-korrigeret med uparret students t-test mod de fastende niveauer (> otte timer siden seneste måltid):

*) $p < 0,05$;

**) $p < 0,01$;

***) $p < 0,001$.



n = 4.470 6.749 8.790 6.604 3.629 1.642 457 255 795

Prospektivt studie, Østerbroundersøgelsen

Fra 1991 til 1994 deltog 10.135 personer. Vores studie inkluderer 9.319 personer herfra, som havde ikkefastende total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, non-HDL-kolesterol, triglycerider, apolipoprotein B og apolipoprotein A1, og som var hjerteske ved baseline. Disse personer blev fulgt indtil juli 2007 eller indtil død eller et tilfælde af fatal eller ikke fatal iskæmisk hjerte-kar-sygdom [7, 8].

RESULTATER

Sammenlignet med fastende niveauer og efter at have korrigeret for køn og alder var total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og albumin lavere i op til 3-5 timer efter det seneste måltid, hvorimod triglycerider var højere i op til seks timer efter det sidste måltid (Figur 1). De lavere albuminniveauer, som sås efter at deltagerne havde spist, skyldtes højst sandsynligt hæmfortyndning pga. samtidig indtag af væske, hvorfor vi korrigerede alle værdierne i Figur 1 med ændringerne i albumin. Efter denne korrektion var der ikke længere nogle ændringer i total kolesterol og LDL-kolesterol som funktion af tidspunkt for sidste måltid. Dog var der stadig et højere niveau af trigly-

cerider og et lavere HDL-kolesterolniveau i op til 4-6 timer efter det seneste måltid.

Efter at have spist normalt ses en maksimal ændring fra fastende niveauer på $-0,2$ mmol/l for total kolesterol 0-2 timer efter det seneste måltid, $-0,2$ mmol/l for LDL-kolesterol 0-2 timer efter det seneste måltid, $-0,1$ mmol/l for HDL-kolesterol 0-5 timer efter det seneste måltid og $+0,3$ mmol/l for triglycerider 1-4 timer efter det seneste måltid (Figur 1).

I Østerbro-undersøgelsen observerede vi 1.166 hjerte-kar-tilfælde i løbet af 14 års opfølgning. Højeste sammenlignet med laveste tertil af ikkefastende total-kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider, og laveste sammenlignet med højeste tertil af ikkefastende HDL-kolesterol gav en 1,7 til 2,2 gange øget risiko for hjerte-kar-sygdomme (Tabel 1). Lignende resultater blev fundet for andre lipidrisikofaktorer.

DISKUSSION

Det virker rimeligt at gennemgå de argumenter, der bliver brugt til fordel for fastende lipidmålinger, da det nuværende krav om faste muligvis besværliggør blodprøvetagning unødvendigt for millioner af pa-

tienter verden over. Et argument, der er fremlagt til fordel af at måle værdierne fastende, er den stigning, man ser af triglycerider ved en fedtbelastningstest [4, 5-7]. Vi finder dog, at lipider, lipoproteiner og apolipoproteiner kun ændrer sig minimalt fra de fastende niveauer efter et normalt måltid, sandsynlig-

vis fordi de fleste spiser meget mindre fedt til hverdag i forhold til under en fedtbelastningstest. Et andet argument, der ofte bliver fremsat, er, at når man beregner LDL-kolesterol ud fra Friedewalds formel, er det et krav, at triglyceriderne er målt fastende [1]. Vores data viser dog, at udregnet LDL-kolesterol kun

TABEL 1

Risiko for hjerte-kar-sygdom som funktion af ikkefastende lipider, lipoproteiner og apolipoproteiner (Østerbrounderøgelsen). For alle værdier er p for trend < 0,001.

	Kvinder					Mænd				
	tertiler	n	incidens /10.000 personår	hazard ratio ^a (95%-KI)		tertiler	n	incidens /10.000 personår	hazard ratio (95% KI)	
				model 1	model 2				model 1	model 2
<i>Totalkolesterol, mmol/l</i>										
Laveste tertiel	2,7-5,5	1.598	99	1	1	2,7-5,3	1.256	167	1	1
Miderste tertiel	5,6-6,7	1.802	182	1,2 (0,8-1,8)	1,4 (0,9-2,3)	5,4-6,2	1.171	239	1,0 (0,6-1,4)	1,1 (0,7-1,6)
Højeste tertiel	6,8-14,8	1.781	273	1,7 (1,1-2,6)	1,9 (1,2-3,1)	6,3-15,2	1.427	324	1,6 (1,1-2,4)	1,7 (1,1-2,5)
<i>Non-HDL-kolesterol, mmol/l</i>										
Laveste tertiel	0,7-3,8	1.694	97	1	1	0,9-3,9	1.231	166	1	1
Miderste tertiel	3,9-5,0	1.751	188	1,6 (1,0-2,4)	1,5 (1,0-2,4)	3,9-4,9	1.297	223	0,9 (0,6-1,4)	1,1 (0,7-1,8)
Højeste tertiel	5,1-13,4	1.736	275	2,3 (1,5-3,4)	2,1 (1,4-3,3)	5,0-14,6	1.326	347	2,0 (1,3-2,9)	2,2 (1,4-3,3)
<i>LDL-kolesterol, mmol/l</i>										
Laveste tertiel	0,1-3,2	1.726	111	1	1	0,2-3,1	1.284	176	1	1
Miderste tertiel	3,2-4,3	1.727	181	1,4 (0,9-2,1)	1,6 (1,0-2,4)	3,1-4,0	1.284	240	1,2 (0,8-1,7)	1,3 (0,8-2,0)
Højeste tertiel	4,3-12,6	1.728	269	2,1 (1,4-3,1)	2,2 (1,5-3,5)	4,0-8,7	1.286	325	1,6 (1,1-2,3)	1,8 (1,2-2,7)
<i>HDL-kolesterol, mmol/l</i>										
Laveste tertiel	1,9-4,3	1.841	162	1	1	1,5-4,2	1.449	216	1	1
Miderste tertiel	1,5-1,8	1.750	171	1,3 (1,0-1,8)	1,2 (0,9-1,7)	1,2-1,4	1.246	259	1,5 (1,1-2,0)	1,6 (1,2-2,2)
Højeste tertiel	0,1-1,4	1.590	230	1,9 (1,4-2,6)	1,7 (1,2-2,3)	0,2-1,1	1.159	268	1,9 (1,4-2,5)	2,0 (1,4-2,7)
<i>Apolipoprotein A1, mg/dl</i>										
Laveste tertiel	161-288	1.778	186	1	1	138-246	1.339	242	1	1
Miderste tertiel	137-160	1.712	167	1,3 (0,9-1,8)	1,2 (0,8-1,7)	117-137	1.295	246	1,4 (1,0-1,9)	1,2 (0,9-1,6)
Højeste tertiel	42-136	1.691	205	2,0 (1,4-2,8)	1,6 (1,1-2,4)	19-116	1.220	250	1,8 (1,3-2,5)	1,7 (1,2-2,3)
<i>Apolipoprotein B, mg/dl</i>										
Laveste tertiel	21-73	1.631	94	1	1	18-74	1.251	156	1	1
Miderste tertiel	74-94	1.811	187	1,3 (1,0-1,8)	1,4 (1,0-1,9)	75-93	1.270	238	1,1 (0,8-1,4)	1,1 (0,8-1,6)
Højeste tertiel	95-242	1.739	278	1,7 (1,3-2,3)	1,8 (1,3-2,4)	94-204	1.333	343	1,7 (1,3-2,3)	1,8 (1,3-2,4)
<i>Triglycerider, mmol/l</i>										
Laveste tertiel	0,1-1,1	1.710	112	1	1	0,1-1,3	1.274	179	1	1
Miderste tertiel	1,2-1,7	1.742	182	1,0 (0,7-1,6)	0,9 (0,6-1,4)	1,3-2,1	1.284	260	1,4 (0,9-2,1)	1,3 (0,8-2,1)
Højeste tertiel	1,8-24,4	1.729	267	1,8 (1,2-2,7)	1,4 (0,9-2,2)	2,1-39,3	1.296	299	2,0 (1,3-3,1)	1,8 (1,1-2,9)
<i>Totalt-kolesterol/HDL kolesterol</i>										
Laveste tertiel	1,3-3,1	1.720	107	1	1	1,3-3,7	1.282	169	1	1
Miderste tertiel	3,1-4,2	1.726	184	1,8 (1,3-2,5)	1,8 (1,2-2,6)	3,7-5,1	1.285	254	1,1 (0,8-1,5)	1,1 (0,8-1,6)
Højeste tertiel	4,2-55	1.735	271	2,4 (1,8-3,3)	2,4 (1,7-3,4)	5,1-32	1.287	317	2,1 (1,5-2,8)	2,2 (1,6-3,1)
<i>Apolipoprotein B/apolipoprotein A1</i>										
Laveste tertiel	0,1-0,5	1.726	113	1	1	0,1-0,6	1.284	170	1	1
Miderste tertiel	0,5-0,6	1.727	170	1,4 (1,1-1,9)	1,3 (1,0-1,8)	0,6-0,8	1.284	232	1,0 (0,8-1,4)	1,1 (0,8-1,5)
Højeste tertiel	0,7-2,2	1.728	281	2,2 (1,7-2,8)	2,1 (1,5-2,8)	0,8-8,3	1.286	340	2,1 (1,6-2,8)	2,1 (1,5-2,8)

Model 1: korrigeret for alder, blodtryk, rygning, brug af lipidsænkende medicin og brug af hormonterapi.

Model 2: korrigeret for kovariater i model 1 plus diabetes mellitus, *body mass index* og *high-sensitivity-C*-reaktivt protein.

Model 2 har lidt færre deltagere end model 1 pga. mindre adgang til kovariater.

KI = konfidensinterval.

a) Hazard ratio er korrigeret for *regression dilution-bias*.

ændrer sig minimalt efter normale måltider, og at forøgede værdier af ikkefastende LDL-kolesterol giver øget risiko for hjerte-kar-sygdom. Det er derfor fristende at tro, at hovedårsagen til at måle lipider fastende frem for ikkefastende simpelthen er, at det er det, man plejer at gøre verden over, og at disse krav om faste er blevet en del af næsten alle randomiserede lipidsænkende studier.

Totalkolesterol og LDL-kolesterol faldt op til 3-4 timer efter det seneste måltid. Dette fald ses parallelt med et lignende fald i albuminniveau. Derfor, og fordi totalkolesterol og LDL-kolesterolniveauerne ikke ændrede sig, efter at vi havde korrigeret for albumin, er forklaringen på det lille fald i total- og LDL-kolesterol højest sandsynligt hæmofortyndning pga. væskeindtag i forbindelse med måltider.

Den kun beskedne stigning i triglyceridniveauer efter et normalt måltid sammen med den nyeste viden om ikkefastende triglyceriders evne til at forudsige risikoen for hjerte-kar-sygdomme [6, 7] gør det oplagt at bruge ikkefastende frem for fastende triglyceridniveauer til risikovurdering af hjerte-kar-sygdomme. Fordi vi her viser, at andre lipider, lipoproteiner og apolipoproteiner, når de bliver målt ikkefastende, alle stadig kan bruges til risikovurdering for hjerte-kar-sygdomme, skulle man måske overveje at gøre dette, da det herved ville blive nemmere at tage lipidprøver.

Til støtte for vores fund, at ikkefastende lipider, lipoproteiner og apolipoproteiner kan bruges til risikovurdering af hjerte-kar-sygdomme, har man i tidligere studier, som inkluderede 7.735 mænd og 2.508 kvinder, fundet, at højeste sammenlignet med laveste kvartil eller kvintil af ikkefastende niveauer af totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider og apolipoprotein B giver en 2-3 gange forøget risiko for iskæmisk hjertesygdom [9, 10]. De samme estimater for højeste sammenlignet med laveste niveau af primært fastende LDL-kolesterol, triglycerider og apolipoprotein B er på 2-3 gange [11-13]. Laveste sammenlignet med højeste kvartil eller kvintil af ikkefastende HDL-kolesterol og apolipoprotein A1 prædikerede en 2-2,5 gange øget risiko for iskæmisk hjertesygdom hos mænd [9, 10], hvor disse værdier for primært fastende var 2-3 [11, 13].

En begrænsning i vores studie er, at vi ikke tog blodprøver fra de samme individer i fastende tilstand og i fastsatte intervaller efter sidste måltid.

Eftersom vi kun fandt minimale ændringer i lipid-, lipoprotein- og apolipoproteinniveauer efter et normalt måltid – ændringer som er klinisk uvæsentlige – og fordi de ikkefastende niveauer kan bruges som risikoestimer for hjerte-kar-sygdomme, udfordrer vores data nødvendigheden i at bede patienter

om at faste inden måling af lipidprofil som led i risikovurdering af hjerte-kar-sygdomme.

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

ANTAGET: 5. februar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Børge Nordestgaard er konsulent for Merck, BG Medicine og AstraZeneca.

This article is based on a study first reported in *Circulation* 2008;118:2047-56.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

1. Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. I: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006:903-82.
2. Executive summary of the Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
4. Schaefer EJ, Audelin MC, McNamara JR et al. Comparison of fasting and postprandial plasma lipoproteins in subjects with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2001;88:1129-33.
5. 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.
6. 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.
7. Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R et al. ACE gene polymorphism as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 1997;127:346-55.
8. Pocock S, Shaper AG, Phillips AN. Concentrations of high density lipoprotein cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *BMJ* 1989;298:998-1002.
9. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein A1, the apolipoprotein B/A1 ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259:481-92.
10. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 2001;104:1108-13.