

Fedme øger risikoen for hjerte-kar-sygdom

Shoab Afzal & Børge Grønne Nordestgaard

STATUSARTIKEL

Klinisk Biokemisk
Afdeling, Herlev og
Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
2016;178:V06160404

Der er ingen stringent definition på fedme, men tilstanden kan forstås som skadelig ophobning af fedt i kroppen. Dette kan approksimeres med flere forskellige mål fra de mere simple som *body mass index* (BMI), taljemål eller ratioen mellem taljemål og hoftemål til de mere avancerede med måling af fedtindhold og -fordeling i kroppen baseret på f.eks. CT eller MR-skanning. Det hyppigst anvendte og udskældte mål i mange sammenhænge er BMI, som blev opfundet i 1800-tallet og populariseret i 1970'erne [1]. BMI er også det mål, som bruges af World Health Organisation (WHO) til definition af fedme og har i epidemiologiske studier vist sig at være stærkt associeret med fedmerelaterede sygdomme som diabetes og hjerte-kar-sygdom [2, 3]. I denne artikel vil vi derfor primært undersøge sammenhængen mellem hjerte-kar-sygdom og BMI frem for andre fedmemål og specifikt undersøge, om sammenhængen er kausal. Selv om der fokuseres på iskæmisk hjertesygdom, iskæmisk cerebralt infarkt og kardiovaskulær død, skal det bemærkes, at der er fundet en epidemiologisk sammenhæng mellem fedme og risiko for andre hjerte-kar-sygdomme (Tabel 1).

KLASSIFIKATION OG MISKLASSIFIKATION AF FEDME

Der har altid været diskussion om, hvilket fedmemål det er bedst at bruge i klinisk praksis. Mange definitioner af fedme har været foreslået, f.eks. kroppens totale

fedtprocent, abdominalt fedt vs. subkutant fedt (talje- og hoftemål), mængden af visceralt fedt, fedtfri masse vs. fedtmasse osv. I stedet for fokus på den præcise måling af fedtmængden og -distributionen kan man anlægge et mere pragmatisk syn og vælge et fedmemål, som er let at anvende og har betydning for fremtidig risiko for sygdom. F.eks. forbedres prædiktionen for hjerte-kar-sygdom ikke eller kun marginalt ved brug af talje- og hoftemål frem for BMI [3], selvom BMI er en suboptimal prædiktor for kroppens fedtprocent [4]. Mens mere avancerede fedmemål er gode til estimering af fedtmængden eller placeringen af fedtdepoterne, er der endnu ikke evidens for, at de er bedre til prædiktering af sygdom end de mere simple fedmemål.

Fedmedefinitionen, der er baseret på BMI, er forholdsvis simpel: et BMI-tal på 18,5-24,9 kg/m² defineres som normalvægt, < 18,5 kg/m² som undervægt, 25-29,9 kg/m² som overvægt og ≥ 30 kg/m² som fedme. Dog er der problemer med den dogmatiske inddeling i fedmekategorier baseret på BMI, og som WHO selv og andre har understreget, er grænserne afhængige af etnicitet [5, 6]. F.eks. synes risikoen for diabetes og nogle typer af hjerte-kar-sygdom at være stigende med stigende BMI inden for normalvægtkategorien for østasiater. Derudover synes den BMI, der er associeret med f.eks. den laveste dødelighed, også at afhænge af, hvornår en kohorte er rekrutteret: F.eks. har vi påvist,

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Epidemiologiske studier viser en stærk sammenhæng mellem fedme og risikoen for hjerte-kar-sygdom. Post hoc-analyser af randomiserede forsøg støtter en mulig kausal association, men der er begrænset evidens fra randomiserede interventionsforsøg med forebyggelse af hjerte-kar-sygdom som primært endepunkt.
- ▶ Genetiske varianter, der er associeret med øget *body mass index*, har nu i store mendelske randomiseringsundersøgelser vist sig at være associeret med en øget byrde af risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom og øget risiko for myokardieinfarkt, hjerteinsufficiens og iskæmisk cerebralt infarkt.
- ▶ Da fedme kausalt øger byrden af kendte årsager til hjerte-kar-sygdom, vil reduktion af fedme i befolkningen og behandling af fedmerelaterede risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom reducere forekomsten af hjerte-kar-sygdom i befolkningen.

TABEL 1

Kardiovaskulære sygdomme og risikofaktorer herfor associeret med fedme.

<i>Sygdomme</i>
Iskæmisk hjertesygdom, herunder myokardieinfarkt
Pulmonal hypertension
Fedmeinduceret kardiomyopati
Hjerteinsufficiens
Apopleksi
Venøs insufficiens, trombose og pulmonal emboli
<i>Risikofaktorer</i>
Hypertension
Hypertriglyceridæmi/hyperkolesterolæmi
Diabetes
Low-grade inflammation
Søvnapnø

at det BMI-tal, der er associeret med den laveste dødelighed har rykket sig fra 23,7 kg/m² i 1976-1978 til 27 kg/m² i 2003-2013 i den danske befolkning, altså en stigning på 3,3 enheder over ca. 40 år [7].

Fordelene ved at anvende BMI er således: 1) At der findes en langvarig erfaring med at anvende det, 2) at det er let og præcist at måle, og 3) at andre fedmemål ikke er entydigt bedre til prædiktation af hjerte-kar-sygdom. Ulemperne er: 1) At en unuanceret anvendelse af BMI-kategorier giver anledning til misklassifikation af fedme, og 2) at BMI er et statistisk og ikke et fysiologisk mål for fedme.

ETABLERING AF KAUSALITET

Guldstandard for etablering af kausalitet i lægevidenskab er randomiserede interventionsforsøg. I epidemiologiske studier kan man pege på kausalitet, men vil være hæmmet af konfounding og revers kausalitet [8, 9]. Konfounding kan opstå, hvis man i sine analyser ikke kan justere for faktorer, som påvirker både de undersøgte risikofaktorer og sygdommene. Residualkonfounding kan også forekomme på trods af justering, hvis den anvendte risikofaktor er et upræcist mål for det, som man reelt ønsker at måle og korrigere for. Endelig kan der forekomme manglende justering for andre vigtige konfoundere. Revers kausalitet opstår, hvis risikofaktoren påvirkes af den sygdom, man undersøger, i stedet for omvendt. F.eks. kunne man forestille sig, at uerkendt hjerte-kar-sygdom medførte vægttab, og at man derfor i epidemiologiske undersøgelser misfortolkede en association mellem lav vægt og øget hjerte-kar-sygdom i den »forkerte« retning.

En måde at minimere konfounding og revers kausalitet på i epidemiologiske undersøgelser er at anvende mendelsk randomisering [8, 9]. I denne type studier udnyttes det, at der under gametogenesis sker en tilfældig fordeling af genvarianter, hvorfor fænotyper eller konfoundere, som ikke er direkte relateret til genvarianterne, vil være tilfældigt fordelt mellem genotyperne. Dersom en genvariant er associeret med en sygdom, kan det heller ikke forklares ved revers kausalitet, da genvarianten er medfødt og ikke kan tilskrives en identificeret sygdom eller risikofaktor. Ved at anvende disse to forhold kan man udregne »kausale« estimater for effekten af f.eks. en stigning af BMI på risikoen for iskæmisk hjertesygdom.

Det skal huskes, at man med mendelsk randomisering kan påvise kausalitet, men ikke nødvendigvis, at en given intervention vil påvirke de undersøgte risikofaktorer eller sygdomme i gunstig retning. Med mendelsk randomisering undersøger man ofte konsekvensen af livslang påvirkning fra en risikofaktor, så hvis der f.eks. er sket irreversible forandringer allerede på interventionstidspunktet, vil interventionen ikke være effektiv. Kausalitet, der er påvist ved hjælp af mendelsk ran-



Abdominal fedme. (Wikimedia Commons).

domisering, kan dog tyde på, at en tidlig langstrakt intervention sandsynligvis vil kunne reducere forekomsten af en sygdom.

FEDME OG RISIKOFAKTORER FOR HJERTE-KAR-SYGDOM

I talrige undersøgelser er der fundet en association mellem højere BMI og øget prævalens af risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom, især hypertension, diabetes og hyperlipidæmi. Denne epidemiologiske sammenhæng er også tydelig i den danske befolkning, som det ses hos 104.975 deltagere i Herlev-Østerbro undersøgelsen. Højere BMI er associeret med hypertension, forhøjet triglyceridniveau, såkaldt *low-grade* inflammation (C-reaktivt protein (CRP)-niveau > 3 mg/l) og diabetes (Figur 1).

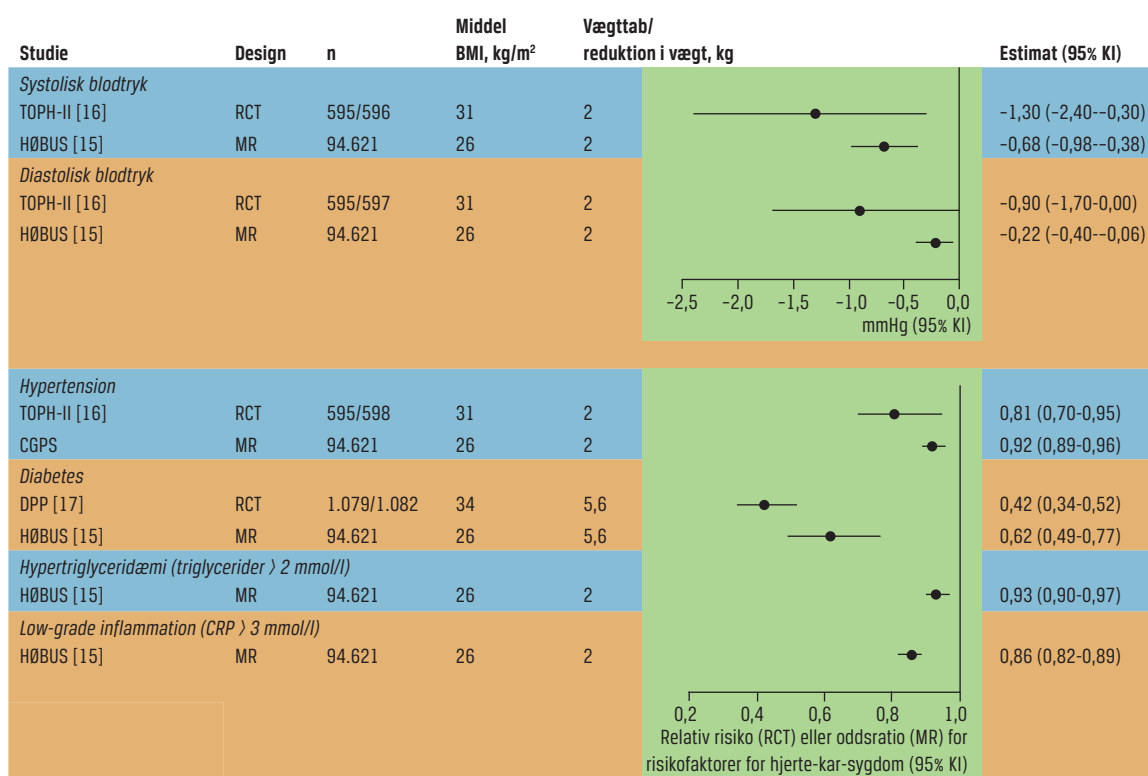
Om disse associationer er kausale, er kun delvist undersøgt i randomiserede interventionsstudier og ved mendelsk randomisering [10-15]. Begge typer studier viser en kausal sammenhæng mellem lavere vægt og lavere forekomst af disse risikofaktorer (Figur 2). Randomiserede interventionsstudier viser, at vægttab sænker blodtrykket og nedsætter risikoen for hypertension og diabetes [16-19], mens anvendelse af mendelsk randomisering viser, at genotyper, der er associeret med højere vægt, er kausalt associeret med højere blodtryk, hypertriglyceridæmi, højere CRP-niveau og øget risiko for diabetes [15, 20-25].

Flere studier viser, at disse risikofaktorer tilsammen forklarer en stor del af fedmes effekt på hjerte-kar-sygdom [15, 26]. Dog kan et selvstændigt bidrag af højere BMI på forøget risiko for hjerte-kar-sygdom ikke udelukkes. F.eks. viser epidemiologiske undersøgelser, at fedme med en »rask« metabolisk profil også er associeret med en øget risiko for hjerte-kar-sygdom [27, 28].

FEDME OG HJERTE-KAR-SYGDOM

Der foreligger ikke regelrette randomiserede interven-

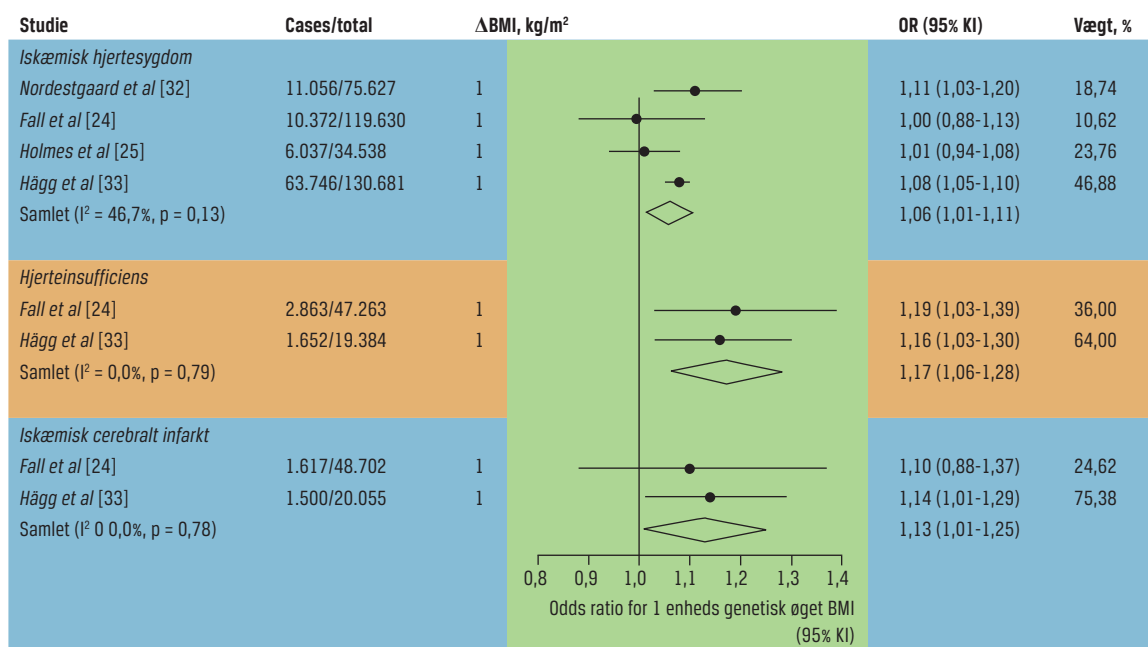
FIGUR 2



Sammenligning af estimater fra udvalgte randomiserede interventionsforsøg og fra mendelsk randomisering i Herlev-/Østerbroundersøgelsen vedrørende vægttabs effekt på risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom. Tallene i de firkantede parenteser henviser til relevante referencer, hvorfra tallene stammer eller er opdateret. For randomiserede interventionsforsøg er angivet antal personer i interventions- og kontrolarmen.

CRP = C-reaktivt protein; DPP = Diabetes Prevention Program; HØBUS = Copenhagen general Population Study, Herlev/Østerbroundersøgelsen; KI = konfidensinterval; MR = mendelsk randomisering; RCT = randomiseret interventionsforsøg; TOPH-II = Trials of Hypertension Prevention, phase II.

FIGUR 3



Estimater fra studier, hvor man har anvendt mendelsk randomisering til undersøgelse af effekten af genetisk øget body mass index på hjerte-kar-sygdomme. Tallene i de firkantede parenteser henviser til relevante referencer. Samlet angives resultatet af metaanalysen. Kun hjerte-kar-sygdomme, der er undersøgt i mere end et studie, er valgt.

I²: heterogenitet i metaanalysen, hvor > 50% er udtryk for betydelig heterogenitet.

KI = konfidensinterval; OR = oddsratio.

stort antal personer for at foretage sådanne genetiske analyser. Derudover kræves der: 1) At der findes relevante genetiske varianter, der er associerede med den risikofaktor, man ønsker at undersøge, 2) at den genetiske variant ikke påvirker andre fænotyper ud over den undersøgte risikofaktor, 3) at den genetiske variant ikke er associeret med andre genetiske varianter, som kan påvirke det undersøgte endepunkt, 4) at den undersøgte population er genetisk homogen, og 5) at organismen ikke har tilpasset sig effekten af varianten, således at dennes effekt er maskeret [8, 9].

Den prognostiske betydning af fedme for hjertesyg patienter har været diskuteret i litteraturen [34], men dette emne har vi ikke medtaget i denne artikel, da hidtidige studier primært har været epidemiologiske. Kausaliteten i denne sammenhæng er endnu ikke undersøgt i stringent designede studier med relevante endepunkter og eksponeringer.

KONKLUSION

Fedme øger risikofaktorbyrden og dermed risikoen for hjerte-kar-sygdom. Behandling af fedme og fedmerelaterede risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom vil kunne reducere forekomsten af hjerte-kar-sygdom i befolkningen.

SUMMARY

Shoaib Afzal & Børge Grønne Nordestgaard:

Obesity increases the risk of cardiovascular disease
Ugeskr Læger 2016;178:V06160404

Evidence from epidemiology, randomized intervention trials, and Mendelian randomization studies indicates that obesity is causally associated with increased burden of cardiovascular disease risk factors and increased risk of cardiovascular disease. This association is probably mediated by modifiable risk factors; thus indicating that primary prevention with weight loss and treatment of obesity-related risk factors for cardiovascular disease will reduce cardiovascular disease in the general population.

KORRESPONDANCE: Shoaib Afzal. E-mail: shoaib.afzal@regionh.dk

ANTAGET: 18. august 2016

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ et al. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Diseases* 1972;25:329-43.
- Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Jr. et al. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:115-28.
- Wormser D, Kaptoge S, Di AE et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011;377:1085-95.
- Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:791-9.
- WHO. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157-63.
- Rao G, Powell-Wiley TM, Ancheta I et al. Identification of obesity and cardiovascular risk in ethnically and racially diverse populations: a

scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:457-72.

- Afzal S, Tybjaerg-Hansen A, Jensen GB et al. Change in body mass index associated with lowest mortality in Denmark, 1976-2013. *JAMA* 2016;315:1989-96.
- Smith GD, Ebrahim S. Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations. *Int J Epidemiol* 2004;33:30-42.
- Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med* 2008;27:1133-63.
- The Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012;379:1214-24.
- Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626-35.
- The Interleukin 1 Genetics Consortium. Cardiometabolic effects of genetic upregulation of the interleukin 1 receptor antagonist: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:243-53.
- Ahmad OS, Morris JA, Mujammami M et al. A Mendelian randomization study of the effect of type-2 diabetes on coronary heart disease. *Nat Commun* 2015;6:7060.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67.
- Varbo A, Benn M, Smith GD et al. Remnant cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and blood pressure as mediators from obesity to ischemic heart disease. *Circ Res* 2015;116:665-73.
- Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure: the trials of hypertension prevention, phase II. *Arch Int Med* 1997;157:657-67.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Hypertension Prevention Trial Research Group. The hypertension prevention trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. *Arch Int Med* 1990;150:153-62.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- Timpson NJ, Harbord R, Davey SG et al. Does greater adiposity increase blood pressure and hypertension risk?: a Mendelian randomization using the FTO/MC4R genotype. *Hypertension* 2009;54:84-90.
- Timpson NJ, Nordestgaard BG, Harbord RM et al. C-reactive protein levels and body mass index: elucidating direction of causation through reciprocal Mendelian randomization. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:300-8.
- Afzal S, Brøndum-Jacobsen P, Bøjesen SE et al. Vitamin D concentration, obesity, and risk of diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:298-306.
- Wurtz P, Wang Q, Kangas AJ et al. Metabolic signatures of adiposity in young adults: Mendelian randomization analysis and effects of weight change. *PLoS Med* 2014;11:e1001765.
- Fall T, Hagg S, Magi R et al. The role of adiposity in cardiometabolic traits: a Mendelian randomization analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001474.
- Holmes MV, Lange LA, Palmer T et al. Causal effects of body mass index on cardiometabolic traits and events: a Mendelian randomization analysis. *Am J Hum Genet* 2014;94:198-208.
- Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 2014;383:970-83.
- Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? *Ann Intern Med* 2013;159:758-69.
- Thomsen M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med* 2014;174:15-22.
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M et al. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. *PLoS Med* 2012;9:e1001212.
- Hagg S, Fall T, Ploner A et al. Adiposity as a cause of cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2015;44:578-86.
- Stokes A, Preston SH. Smoking and reverse causation create an obesity paradox in cardiovascular disease. *Obesity* 2015;23:2485-90.