

# Triglycerider – nygammal riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom

## Subgruppsanalys visar på betydelsen efter akut koronart syndrom



**ANDERS G OLSSON**, professor, medicinska fakulteten i Linköping; Stockholm Heart Center anders.olsson@liu.se

Att blodets halt av triglycerider avspeglar ett viktigt skeende i uppkomsten av hjärt-kärlsjukdom har länge varit känt, inte minst tack vare svenska arbeten. Redan 1960 visades detta hos manliga hjärtinfarktpatienter [1]. Att triglycerider prospektivt också utgör en riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom visades senare i Stockholm prospective study [2].

Från tidiga observationella studier stod det också klart att patienter med höga halter av intermediära triglyceridrika lipoproteiner, sk familjär dyslipidemi, drabbas av tidig kärlsjukdom. Ytterligare stöd för betydelsen av triglycerider för uppkomst av aterosklerotisk kärlsjukdom visades i en svensk studie där triglyceriders relation till minskad dödlighet vid behandling med nikotinsyra och klofibrat klart framgick [3].

### Triglyceriderna glömdes bort

Triglyceriders roll som riskfaktor kom sedan i skymundan av främst tre skäl:

- Hyperkolesterolemi har visats vara en betydligt starkare riskprediktor än hypertriglyceridemi.
- Låg nivå av HDL-kolesterol visades vara en stark prospektiv prediktor för kranskärlssjukdom [4, 5], och högt HDL-kolesterol visades ha skyddande effekt. Då det är en negativ korrelation mellan triglyceridhalt och HDL-kolesterol i blodet tillskrevs lågt HDL-kolesterol patogenetisk betydelse, sannolikt på bekostnad av triglyceridernas betydelse. Ett skäl kan ha varit att HDL-kolesterolkoncentrationen är ganska konstant i blodet, medan triglyceridnivån uppvisar stor variabilitet över tid. Det är då svårare att med gängse statistiska metoder fånga betydelsen av triglycerider som riskfaktor.
- Intresset för triglycerider svalnade vid tillkomsten av statiner, som fokuserar på kolesterol (främst LDL-buret). Här hade man hittat ett effektivt

vapen att påverka hjärt-kärlrisken via blodfetterna. Upptäckten av LDL-receptorn bidrog också till ökad förståelse av LDL-omsättningen och mekanismen bakom detta lipoproteins aterogena egenskaper.

Under de senaste decennierna har stora ansträngningar gjorts för att förstå mekanismen bakom den skyddande effekten av högt HDL-kolesterol. Sofistikerade metoder har tagits fram att mäta omvänd kolesteroltransport och kolesterolutflöde ur celler. En stor del av forskarna inom lipidologi kom att ägna sig åt denna till synes lovande utveckling av ett komplement till gängse sänkning av det aterogena LDL-kolesterolet.

### Tvivel om HDL-kolesterol

I en stor mendelsk randomiseringsstudie från Danmark bekräftades den ursprungliga observationen att lågt HDL-kolesterol var starkt associerat till ökad risk för hjärtinfarkt [6]. Denna statistiska metod har tidigare beskrivits i Läkartidningen [7]. Däremot hade inte genetiskt betingat lågt HDL-kolesterol samma effekt [6], vilket tyder på att lågt HDL-kolesterol inte orsakar hjärtinfarkt utan är en markör för något annat.

Studier av effekten av hämmare av enzymet CETP (kolesterolester-transferprotein) har ytterligare försvagat HDL-kolesterolets ställning som mål för hjärt-kärlprevention. CETP medierar överföring av kolesterolstrar från HDL till LDL, dvs från ett potentiellt antiaterosklerotiskt lipoprotein till ett proaterogent lipoprotein. För att behålla kolesterol i HDL borde denna enzymaktivitet hämmas.

Därför har flera CETP-hämmare utvecklats för möjligt kliniskt bruk i hjärt-kärlpreventionen. Torcetrapib var den första hämmaren att testas i interventionsstudie (ILLUMINATE) [8]. Den studien tog en ände med förskräkelse sedan den torcetrapibbehandlade gruppen redan efter 18 månader uppvisade signifikant ökad dödlighet i kärlsjukdom. Det visades sig dock att denna effekt inte var relaterad till CETP-hämningen utan en biefekt (off-target).

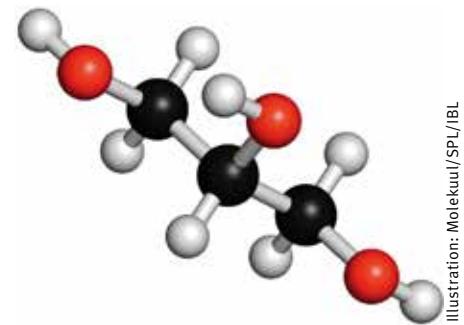


Illustration: Molekuul/SPL/BL

### Triglycerider på väg mot renässans.

I dal-OUTCOMES-studien studerades effekten av dalcetrapib på kärlrisken hos patienter med relativt nyligen genomgången infarkt [9]. Trots en 35-procentig höjning av HDL-kolesterol var studieutfallet neutralt efter 31 månaders medianuppföljning.

Ytterligare två CETP-hämmare är under utprövning: anacetrapib och evacetrapib. Båda har kraftiga LDL-kolesterol-sänkande egenskaper, varför det kan finnas en möjlighet för dem att få en roll i kliniken.

Är det då »kort« för HDL-kolesterol i hjärt-kärlprevention? Det finns en omfattande dokumentation av effekten av HDL på sk omvänd kolesteroltransport och många kolesterolutflödesstudier där HDL synes ha effekt. Mycket tyder således på att eventuella positiva effekter inte ska eftersökas i HDL-kolesterol utan i andra komponenter i HDL-partikeln, t ex apolipoprotein A1 och A2 [10].

### Åter till triglyceriderna

Om det inte är HDL-kolesterol som

### ■ SAMMANFATTAT

**Hög halt av triglycerider** i blodet har länge betraktats som en viktig riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom.

**På grund av** konkurrens från HDL-kolesterol och tillkomst av statinbehandling kom dock betydelsen av triglycerider som riskfaktor att röna mindre uppmärksamhet.

**Förhöjd triglyceridhalt** indikerar höga nivåer av kolesterol i triglyceridrika lipoproteiner. **Studier med mendelsk** randomisering har visat att lågt HDL-kolesterol inte bär på en direkt aterogen funktion, medan triglyceridrika lipoproteiner gör det.

**Nya ansträngningar** bör göras för att försöka minska den kvarstående risken vid statinbehandling genom att minska halten av triglyceridrika lipoproteiner i blodet.

»Triglycerider kan vara ett viktigt mål för att komma åt den kvarstående risken vid statinbehandling med hög intensitet.«

medierar den högre risken vid lågt HDL-kolesterol, vad är det då? Vi återkommer till den negativa relationen mellan triglycerider och HDL-kolesterol. Triglycerider kan knappast vara en orsaksfaktor, eftersom det ateromatösa placket inte innehåller triglycerider i nämnvärda mängder och dessa därmed rimligen inte kan bidra till den aterosklerotiska sjukdomsprocessen.

Här har den danska forskargruppen åter gjort en mendelsk randomiseringsstudie på kolesterolhalten i triglyceridrika lipoproteiner (lipoproteinrester) [11] efter inverkan av lipoproteinlipas. Genetiskt betingad fördubbling av lipoproteinrester, och således också triglycerider, var förenad med 2,2 gånger högre risk att drabbas av hjärtinfarkt.

### Missriktade triglyceridstudier

Behandling av hög triglyceridnivå (och hög nivå av lipoproteinrester) har inte fått berättigad uppmärksamhet. I stället har genomförda studier av triglyceridsänkning varit missriktade.

I tex ACCORD-studien ville man veta i vad mån triglyceridsänkaren fenofibrat kunde påverka sjukligheten bland patienter med statinbehandling och typ 2-diabetes [12]. Visserligen är hypertriglyceridemi ett vanligt fynd bland dessa patienter, men fenofibratbehandlingen kunde inte påverka sjukligheten hos typ 2-diabetiker, möjligen med undantag för de deltagare som hade triglyceridnivå  $>2,3$  mmol/l och HDL-kolesterol  $<0,94$  mmol/l (fenofibratgruppen 12,4 procent händelser, placebogruppen 17,3 procent,  $P = 0,056$ ).

Samma argument kan anföras mot FIELD-studien, där fenofibrat gavs till typ 2-diabetiker utan hänsyn till initial triglyceridnivå [13].

En utmärkt översiktsartikel om dagens syn på triglyceridernas roll som riskfaktor har nyligen publicerats [14].

### Triglyceridernas återkomst

Ett tecken på triglyceridernas återkomst som aterogen markör visar en subgruppsanalys av studierna dal-OUTCOMES och MIRACL [9, 15, 16]. Triglyceridernas roll som riskfaktor vid statinbehandling har tidigare inte studerats.

I dal-OUTCOMES randomiserades nästan 16 000 patienter (varav 97 procent statinbehandlade) 4–12 veckor efter akut koronart syndrom till dalcetrapib (en CETP-hämmare) eller placebo och följdes i 31 månader (långtidsuppföljning). MIRACL-studien inkluderade 1500 patienter som behandlades med atorvastatin 80 mg dagligen 1–4 dagar och följdes i 16 veckor (korttidsuppföljning). Fastevärdet av triglycerider vid randomiseringen relaterades till

kranskärldsöd, icke-dödlig hjärtinfarkt, stroke och instabil angina i modeller som justerade för ålder, kön, hypertoni, rökning, diabetes, HDL-kolesterol och kroppsmasseindex.

Fastevärde av triglycerider relaterade till både långtids- och korttidsrisken efter akut koronart syndrom. I dal-OUTCOMES ökade långtidsrisken över kvintilerna av utgångsvärdet av triglycerider ( $P < 0,001$ ). Hazardkvot i den högsta/lägsta kvintilen ( $>2,0/\leq 0,90$  mmol/l) var 1,61 (95 procents konfidenstervall [KI]: 1,34–1,94). I MIRACL-studiens atorvastatingrupp ökade korttidsrisken över tertilerna av utgångsvärdet av triglycerider ( $P = 0,03$ ) med hazardkvot 1,51 (95 procents KI 1,05–2,15) i de högsta/lägsta tertilerna ( $>2,2/\leq 1,5$  mmol/l). Relationen mellan triglyceridnivå och risk var oberoende av LDL-kolesterol i båda studierna.

Slutsatsen är att fastevärdet av triglycerider hos patienter med akut koronart syndrom som statinbehandlas med hög intensitet är en signifikant prediktor för kärlsjukdom på både kort och lång sikt. Vi måste dock komma ihåg att denna studie är en subgruppsanalys av studier med annat syfte. Triglycerider kan vara ett viktigt mål för att komma åt den kvarstående risken vid statinbehandling med hög intensitet.

### Triglycerider och kranskärllssjukdom

Risken för kranskärllssjukdom som relaterade till ökande triglyceridnivåer var i den univariata analysen nästan identisk med den i den multivariata, efter justering för riskfaktorer som vanligen förbinds med triglyceridnivå, dvs ålder, kön, hypertoni, rökning, diabetes, HDL-kolesterol, kroppsmasseindex och LDL-kolesterol [16]. Denna observation antyder att triglyceridrika lipoproteiner direkt skulle kunna orsaka kärlsjukdom. Möjliga direkta mekanismer av triglycerider som sådana kan tänkas vara effekter på trombocytfunktion [17], endotelfunktion eller koagulation [18].

Hypertriglyceridemi kan således vara en riskmarkör för förekomst av aterogena intermediära lipoproteiner och lipoproteinrester men också en riskfaktor i sig. Fortsatt forskning fordras för att klargöra inbördes styrka mellan triglyceridernas roll som riskmarkör respektive riskfaktor.

### Intervention en framtida möjlighet

Hur ska man gå vidare med den nyvunna kunskapen om triglyceridrika lipoproteiners roll i aterosklerosprocessen?

Det enklaste är väl att se ACCORD- och FIELD-studiernas resultat med fenofibrat som hypotesgenererande och genomföra en fullskalig interventions-

studie med fibratbehandling för patienter med maxdos av statin i sekundärprevention.

En ny idé är att hämma apolipoprotein C3 (ett apolipoprotein på triglyceridrika lipoproteiner), som hämmar effekten av lipoproteinlipas och därmed tenderar att hålla triglyceridhalten i blodet uppe. Återigen har mendelsk randomisering hjälpt oss att förstå verkningsmekanismen. Individer med mutationer i apoC3-genen har väsentligt lägre halter av triglyceridrika lipoproteiner och lägre incidens av kranskärllssjukdom. Man har utvecklat en antisens-oligonukleotid som selektivt hämmar apoC3, som kunde minska serumhalterna av apoC3 och triglycerider hos människa.

En tredje möjlighet är att testa effekten av omega3-fettsyror eller derivat därav med uttalade triglyceridsänkande egenskaper. Två stora interventionsstudier av behandling med koncentrerad höggradig omega3-fettsyra till patienter med hypertriglyceridemi pågår nu [14]: REDUCE-IT (NCT01492361) och STRENGTH 8 (NCT02104817). REDUCE-IT avser att enrullera 8000 patienter som antingen har kardiovaskulär sjukdom eller hög risk samt höga triglyceridvärden och statinbehandling; studien beräknas vara klar 2016. STRENGTH planeras inkludera 13000 patienter med samma kriterier som i REDUCE-IT samt lågt HDL-kolesterolvärde; studien beräknas vara klar 2019.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders G Olsson har mottagit konsultationsarvoden och/eller erhållit forskningsanslag från Amgen, AstraZeneca, Lilly, MSD, Pfizer, Roche och Sanofi-Aventis.*

## REFERENSER

1. Carlson L. Serum lipids in men with myocardial infarction. *Acta Med Scand.* 1960;167:399-413.
2. Carlson L, Böttiger L. Risk factors for ischaemic heart disease in men and women. Results of the 19-year follow-up of the Stockholm Prospective Study. *Acta Med Scand.* 1985;218:207-11.
3. Carlson L, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand.* 1988;223:405-18.
4. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet.* 1975;305:16-9.
5. Miller N, Thelle D, Forde OH, et al. The Tromsø heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet.* 1977;1:965-8.
6. Haase CL, Tybjærg-Hansen A, Qayyum AA, et al. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: a Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E248-56.
7. Sjölander A. Klarlägganden om mendelsk randomisering. *Läkartidningen.* 2013;110:CCEU.
8. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357:2109-22.
9. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089-99.
10. Eriksson M, Carlson LA, Miettinen TA, et al. Stimulation of fecal steroid excretion after infusion of recombinant proapolipoprotein A-I: potential reverse cholesterol transport in humans. *Circulation.* 1999;100:594-8.
11. Varbo A, Benn M, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment. *Pharmacol Ther.* 2014;141:358-67.
12. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
13. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-61.
14. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 384:626-35.
15. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:1711-8.
16. Schwartz GG, Abt M, Bao W, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2267-75.
17. Olufadi R, Byrne CD. Effects of VLDL and remnant particles on platelets. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2006;35:281-91.
18. Nicholls S, Lundman P. The emerging role of lipoproteins in atherogenesis: beyond LDL cholesterol. *Semin Vasc Med.* 2004;4:187-95.

## SUMMARY

An increased blood concentration of triglycerides (TG) has long been recognized as an important risk factor for cardiovascular disease. Through competition from HDL cholesterol and the arrival of statin treatment for high LDL cholesterol the importance of TG as risk factor was largely forgotten. A high concentration of TG indicates high blood levels of TG-rich lipoproteins including cholesterol rich remnant particles. Studies using Mendelian randomizations have demonstrated that a low HDL cholesterol does not carry a direct atherogenic function and that remnant particles do so. New efforts should be exercised in order to diminish residual cardiovascular risk during statin treatment through decreasing TG rich lipoproteins.