

Akutte effekter af fedtindtagelse på koagulationsfaktor VII.

Lone Frost Larsen & Peter Marckmann

NOVO NORDISK & Medicinsk afdeling E, KAS Herlev.

Sekundære præventionsstudier har vist at en omlægning af kosten kan nedsætte risikoen for reinfarkt betydeligt⁽¹⁻²⁾. I et stort fransk studie medførte en kostomlægning 70% færre reinfarkter over en 27 måneders periode, og denne virkning var ikke relateret til ændrede blodlipider⁽²⁾. Kosteffekter på hæmostatiske variabler kunne være en mulig alternativ forklaring på den dramatiske kliniske effekt. I dette indlæg vil vi kort redegøre for nogle af de undersøgelser der har dokumenteret at koagulationsfaktor VII, som har en vigtig rolle i initieringen af koagulationsprocessen, er akut kostpåvirkelig i betydelig grad.

Adskillige undersøgelser har vist at faktor VII påvirkes i timerne efter indtagelse af fedtrige måltider⁽³⁻⁶⁾. Ved en indtagelse af ca. 70 gram fedt, hvilket nogenlunde svarer til fedtindholdet i et almindeligt dansk aftensmåltid, ses typisk en 60% stigning i plasmakoncentrationen af aktiveret FVII, FVIIa, og en 7% stigning i FVII's samlede koagulationsaktivitet, FVII:C⁽⁷⁾. Denne postprandiale FVII-aktivering er tilsyneladende relativ uafhængig af hvilken type fedt der indtages⁽⁷⁾. Indtagelsen af et tilsvarende stort kulhydratrigt måltid er i modsætning hertil ikke forbundet med postprandiale FVII:C og FVIIa ændringer⁽⁷⁾ (figur 1). De kliniske implikationer af den fedtbetingede postprandielle aktivering af FVII er ikke kendt, men er blevet forsøgt belyst i forskellige forsøgsmodeller. Man har primært forsøgt at dokumentere downstream koagulationseffekter i form af øget prothrombin fragment 1+2 (F1+2) dannelse. Indtil videre har det hverken hos sunde eller stabilt hjertesygge mennesker kunnet påvises at den postprandielle faktor VII aktivering er forbundet med en stigning i F1+2⁽⁸⁻¹¹⁾. Dette kunne skyldes at den arterielle vævsfaktor (TF) ekspresion har været for utilstrækkelig til at fremkalde F1+2 dannelse eller at en lokal arteriel F1+2 dannelse ikke kan spores i systemiske veneprøver. På den anden side har man i menneskeforsøg kunnet vise, at intravenøs fedtindgift har kunnet øge F1+2 dannelsen hos mennesker, hvor TF ekspresion forinden var induceret ved en intravenøs LPS (lipopolysaccharid) injektion⁽¹²⁾. Man kan derfor på ingen måde udelukke at fedtinduceret FVII-aktivering har en protrombotisk og klinisk relevant betydning.

Mulige mekanismer

Man har tidligere ment at den postprandiale FVII aktivering var direkte forårsaget af hypertriglyceridæmien⁽³⁾. Der er imidlertid efterhånden adskillige undersøgelser, som peger på at der ikke er nogen direkte sammenhæng mellem hypertriglyceridæmi og FVII aktivering^(7,11,13-14). I et meget elegant studie har Miller et al. direkte kunnet vise at FVII aktiveringen er FIX-afhængig, idet

fedtinduceret FVII-aktivering ikke finder sted hos FIX-deficiente patienter⁽¹⁵⁾. I en ganske ny dansk undersøgelse er det vist, at indtagelse af fedtrige måltider i modsætning til fedtfattige måltider er forbundet med en postprandiel stigning i kallikrein, og at denne stigning i kallikrein er positivt associeret med triglycerid-koncentrationen i plasma⁽¹⁰⁾ (figur 2). Disse observationer kunne samlet indikere at den postprandielle stigning i triglycerid koncentrationen primært medfører en aktivering af prokallikrein til kallikrein, og at kallikreins aktivering af FIX og FVII, derefter leder til effektiv FVII-aktivering. Forbindelsen fra fedtindtagelse til FVII-aktivering involverer således adskillige komponenter og er ganske kompleks. Det skal nævnes at også fedtsyresammensætningen af de cellulære membraner (f.eks. blodplademembraner) som tjener som overflader for reaktioner mellem koagulations proteiner/enzymer synes at have betydning for FVII-aktivering⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Konklusion

Flere undersøgelser har vist at FVII er kostpåvirkelig i betydeligt omfang. Mekanismen bag fedtinduceret akut FVII-aktivering er delvis kendt og det er sandsynliggjort, at den kan have kliniske konsekvenser. Hertil kommer at kliniske kostforsøg har demonstreret betydelige antitrombotiske effekter af kostomlægning. Vi mener at denne viden bør integreres i forebyggelse og behandling af arterielle tromboser og anser det for relativt velbegrundet at anbefale patienter med høj risiko for arteriel trombose at undgå fedtrige enkeltmåltider.

Figur 1: FVIIa og FVII:C før og efter indtagelse af isoenergetiske fedt-rige (●) (42% af energien er fra fedt) og fedt-fattige (○) (6% af energien er fra fedt) måltider. M: Måltider indtaget. Middel værdi ±

SEM, n=18.

Figur 2: A: Kallikrien før og efter indtagelse af isoenergetiske fedt-rige (●) (42% af energien er fra fedt) og fedt-fattige (○) (6% af energien er fra fedt) måltider. M: Måltider indtaget. Middel værdi ± SEM, n=14. **B:** Korrelation mellem postprandiel plasma triglycerid og kallikrein koncentration ($r^2=0.87$, $p<0.0001$, n=15).

Referencer:

1. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S, Niaz MA. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *BMJ* 1992;304:1015-19
1. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-59
1. Miller GJ, Martin JC, Mitropoulos KA, Reeves BEA, Thompson RL, Meade TW, Cooper JA, Cruickshank JK. Plasma factor VII is activated by postprandial triglyceridemia irrespective of dietary fat composition. *Atherosclerosis* 1991;86:163-71.
1. Bladbjerg EM, Tholstrup T, Marckmann P, Sandström B, Jespersen J. Non-fasting factor VII coagulant activity (FVII:C) increased by high-fat diet. *Thromb Haemost.* 1994;71:755-58
1. Mennen LI, Schouten EG, Grobbee DE, Kluff C. Coagulation factor VII, dietary fat and blood lipids. A review. *Thromb Haemost.* 1996;76:1076-79
1. Marckmann P, Bladbjerg EM, Jespersen J. Diet and blood coagulation factor VII – a key protein in arterial thrombosis. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:75-84
1. Larsen LF, Bladbjerg EM, Jespersen J, Marckmann P. Effect of dietary fat quality and quantity on postprandial activation of blood coagulation factor VII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2904-9.
1. Kapur R, Hoffman CJ, Bhushan V, Hultin MB. Postprandial elevations of activated factor VII in young adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1327-32
1. Silveira A, Karpe F, Johnsson H, Bauer KA, Hamsten A. In vivo demonstration in humans that large postprandial triglyceride-rich lipoproteins activate coagulation factor VII through the intrinsic coagulation pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1333-39
1. Larsen LF, Bladbjerg EM, Marckmann P, Østergaard PB, Sidelmann J, Jespersen J. The link between high-fat meals and postprandial activation of blood coagulation factor VII possibly involves kallikrein *Scan J Clin Lab Invest.* 2000;60:45-54
1. Bladbjerg EM, Munster AM, Marckmann P, Keller N, Jespersen J. Dietary factor VII activation does not increase plasma concentrations of prothrombin fragment 1+2 in patients with stable angina pectoris and coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2494-2499

1. Van der Poll T, Coyle SM, Levi M, Boermeester MA, Braxton CC, Jansen PM, Hack CE, Lowry SF. Fat emulsion infusion potentiates coagulation activation during human endotoxemia. *Thromb Haemost.* 1996;75:83-6
1. Mennen L, de Maat M, Meijer G, Zock P, Grobbee D, Kok F, Kluit C, Schouten E. **Factor VIIa** response to a fat-rich meal does not depend on fatty acid composition: a randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:599-603.
1. Marckmann P, Bladbjerg EM, Jespersen J. Dietary **fish** oil (4 g daily) and cardiovascular risk markers in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3384-91.
1. Miller GJ, Martin JC, Mitropoulos KA, Esnouf MP, Cooper JA, Morrissey JH, Howarth DJ, Tuddenham EGD. Activation of factor VII during alimentary lipemia occurs in healthy adults and patients with congenital factor XII or factor XI deficiency, but not in patients with factor IX deficiency. *Blood* 1996;87:4187-96.
1. Kjalke M, Silveira A, Hamsten A, Hedner U, Ezban M. Plasma lipoproteins enhance tissue factor independent factor VII activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1835-41.
1. Mariani G, Bernardi F, Bertina R, Garcia VV, Prydz H, Samama M, Sandset PM, Di Nucci GD, Testa MG, Bendz B, Chiarotti F, Ciarla MV, Strøm R. Serum phospholipids are the main environmental determinants of activated factor VII in the most common FVII genotype. *Haematologica.* 1999;84:620-626.
1. Larsen LF, Jespersen J, Marckmann P. Are olive oil diets antithrombotic? Diets enriched with olive, rapeseed, or sunflower oil affect postprandial factor VII differently. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:976-82.