

Lars A Carlson, professor emeritus, Konung Gustaf V:s forskningsinstitut, Karolinska sjukhuset, Stockholm
(lars.a.carlson@telia.com)

Alla amerikaner över 20 år rekommenderas kolesteroltest

■ I USA – ofta ett föregångsland, inte bara i medicinens värld – har man sedan länge intensivt och officiellt förespråkat behandling av höga S-kolesterolvärden för att förebygga krans-kärlssjukdom (CHD, coronary heart disease) och relaterade kardiovaskulära sjukdomar. Av de organisationer som arbetar för detta är NCEP (National Cholesterol Education Program) den mest officiella och den med störst genomslagskraft. NCEPs expertpanel ger bland annat ut så kallade ATP (adult treatment panel). AHA (American Heart Association) är en annan organisation i USA som aktivt verkar i detta syfte. AHA gav ut sina första riktlinjer för prevention av krans-kärlssjukdom genom behandling av hyperlipidemi 1983. År 2000 publicerades »AHA dietary guideline revision 2000« [1].

ATP III från NCEP publicerades i maj 2001 [2]. ATP I kom ut 1988, ATP II 1993. ATP III, vars 15 sidor i *Circulation* kortfattat sammanfattas och kommenteras här, uppdaterar och utvidgar tidigare ATP.

ATP I och II

I ATP I angavs huvuddragen för primär prevention av krans-kärlssjukdom, dels hos personer med högt LDL-kolesterol (low density lipoproteins), som definierades (1988) som kolesterolvärde över 4,1 mmol/l, dels för individer med måttligt förhöjt LDL-kolesterol (3,4–4,1) och samtidig förekomst av multipla riskfaktorer för krans-kärlssjukdom.

I ATP II bekräftade man rekommendationerna i ATP I och införde det nya konceptet med intensivbehandling av LDL-kolesterol hos patienter med verifierad krans-kärlssjukdom, till exempel status post hjärtinfarkt, angina pectoris. Målet för den kolesterolsänkande behandlingen sattes nu sensationellt lågt. LDL-kolesterolvärdet skulle (1993) vara 2,6 mmol/l (det vill säga den runda amerikanska siffran 100 mg/dl) eller lägre för patienter med krans-kärlssjukdom.

Huvudnyheterna i ATP III

I ATP III bekräftas med enfass validiteten hos de tidigare rekommendationerna, särskilt vad gäller den sekundära preventionen av mortalitet/morbiditet i krans-kärlssjukdom med intensivbehandlingen av högt LDL-kolesterol hos alla patienter med krans-kärlssjukdom. Det mest väsentliga nya fokus i ATP III är primär prevention av krans-kärlssjukdom riktad mot patienter med multipla riskfaktorer.

LDL-kolesterol är det centrala målobjektet för kolesterol- och blodfettsänkande terapi i ATP III. Uppfattningen att ett

SAMMANFATTAT

NCEP (National cholesterol education program) har gett ut en tredje, uppdaterad och utvidgad version av rekommendationer för primär och sekundär prevention av krans-kärlssjukdom.

Dessa innebär en fortsatt fokusering på LDL-kolesterol och ny inriktning på multipla riskfaktorer: diabetes och metabolt syndrom, båda med höga S-triglyceridvärden och låga HDL-kolesterolvärden.

Vart femte år efter fyllda 20 år rekommenderas alla ta ett blodfettstatus.

förhöjt LDL-kolesterol är en huvudsaklig orsak till krans-kärlssjukdom baserar man på den långa beviskedjan som börjar med Vogels påvisande av kolesterol i aorta (1840) [3] och fortsätter med Anitschkows kolesteroluppfödda kaniner (1910), den prospektiva Framingham-studien (1950), Brown och Goldsteins LDL-receptor (1980) samt Milita Crisbys delipidisering med statinbehandling av humana plack (2001) [4]. Beviskedjan avslutas med den tunga kliniska evidensen från milstolpsstudierna 4S, CARE, LIPID, WOSCOPS samt AFCAPS/TexCAPS [5]. I dessa stora, dubbelblint genomförda prövningar visades att reduktion av LDL-kolesterol i storleksordningen 30 procent med statiner minskade morbiditet/mortalitet i krans-kärlssjukdom med 20–30 procent. Mot denna bakgrund identifierar ATP III LDL-kolesterol som det huvudsakliga målobjektet för blodfettsänkning vid primär och sekundär prevention av krans-kärlssjukdom. Det primära målet för terapi och gränsvärdena för terapibeslut sätts i termer av LDL-kolesterol.

Blodfettprofil för alla från 20 år, ny rekommendation

Grundprincipen för den individuella preventionen är att intensiteten på den riskreducerande behandlingen anpassas efter befintligt riskstatus. Det första steget för att välja rätt nivå på LDL-sänkande behandling är alltså att utvärdera individens riskstatus, vilket naturligtvis bland annat omfattar bestämning av LDL-kolesterol.

Från och med 20 års ålder bör alla, enligt ATP IIIs rekom-

Tabell I. ATP IIIs skalor för klassificering av totalkolesterol, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol.

	Nivå, mmol/l	Kommentar
Totalkolesterol	<5,2	Önskvärt
	5,2–6,2	Gränsson
	>6,2	Högt
LDL-kolesterol	<2,6	Optimalt
	2,6–3,4	Nästan optimalt
	3,4–4,1	Gränsson
	4,1–4,9	Högt
	>4,9	Mycket högt
HDL-kolesterol	<1,0	Lågt
	>1,6	Högt

mendationer, vart femte år få sin blodfettprofil kontrollerad (detta gäller alltså i USA). Denna omfattar, precis som ett svenskt blodfettstatus, totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol (high density lipoproteins) och triglycerider. ATP III bedömer totalkolesterol, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol enligt en tre-, fem- respektive tvågradig skala, som visas i Tabell I.

De »bra« värdena på totalkolesterol och LDL-kolesterol på 5,2 mmol/l respektive 2,6 mmol/l kan tyckas ojämna för att vara gränsvärden. Det beror på att man i USA använder enheten mg/dl. Det är de jämna amerikanska värdena 200 mg/dl respektive 100 mg/dl som översatts till mmol/l.

ATP IIIs huvudsakliga riskfaktorer för kranskärslssjukdom

De faktorer som enligt ATP bestämmer risken för »kranskärslshändelser« är i första hand kranskärslssjukdom och dess »risk-ekvivalenter« samt följande huvudsakliga riskfaktorer:

- cigarettökning;
- hypertoni (blodtryck >140/90 mmHg eller antihypertensiv behandling);
- lågt HDL-kolesterol (<1,0 mmol/l);
- hereditet för prematur kranskärslssjukdom (kvinnlig förstgradssläkting <65 år, manlig <55 år);
- ålder (kvinnor >55 år, män >45 år).

Bland dessa återfinns inte LDL-kolesterol eftersom syftet är att finna rätt målsättning för behandling av LDL-kolesterol. Dessa riskfaktorer är ju helt konventionella och sådana som vi tar hänsyn till och arbetar med i den dagliga kliniska patientrutinen. Man kan naturligtvis diskutera de knivskarpt satta gränserna, och bör förstås uppfatta dem som riktlinjer. Ta till exempel åldersgränsen 55 år för prematur hereditet hos män. Om pappa hade hjärtinfarkt senare, till exempel vid 59 års ålder är det självfallet också ett »prematuro« observandum. Det finns naturligtvis en rad ytterligare riskfaktorer än de uppräknade, av vilka en del behandlas senare i artikeln.

ATP IIIs tre riskkategorier och deras LDL-kolesterolmål

Baserat på sitt riskfaktortänkande kommer ATP III fram till tre riskkategorier för rekommenderad LDL-reduktion (Tabell II). Av stor betydelse här är nytänkandet att i den högsta riskgruppen utöver kranskärslssjukdom inkludera det som kallas CHD-ekvivalenter. Dessa är i första hand andra åderförkalkningssjukdomar än kranskärslssjukdom, diabetes och metabolt syndrom med dess multipla riskfaktorer.

Den högsta riskkategorien, omfattande patienter med kranskärslssjukdom eller CHD-ekvivalenter, har en risk för kranskärslshändelse – ny eller recidiv – som är större än 20 procent/tio år, det vill säga mer än 20 av 100 patienter i denna kategori drabbas av kranskärslssjukdom under närmaste

Tabell II. ATP IIIs tre riskkategorier för målsättning av LDL-kolesterolnivå. CHD-ekvivalenter omfattar bland annat kardiovaskulära manifestationer på aterosklerosbasis (till exempel perifer arteriell kärlsjukdom och aortaaneurysm), diabetes samt metabolt syndrom med multipla riskfaktorer (höga triglycerider, lågt LDL-kolesterol).

Riskkategori	Målsättning LDL-kolesterol
Kranskärslssjukdom och CHD-ekvivalenter	<2,6 mmol/l
Multipla (mer än två) riskfaktorer	<3,4 mmol/l
Noll till en riskfaktor	<4,1 mmol/l

tioårsperiod. Denna riskkategori har det lägsta LDL-kolesterolmålet på 2,6 mmol/l eller lägre.

Uppskattning av tioårsrisk för den »CHD-fria« patienten

För patienten med kranskärslssjukdom är risken för ny manifestation av sådan >20 procent/tio år, enligt ovan. I en datoriserad och sifferorienterad medicinsk värld kan man enligt olika formler med viss noggrannhet beräkna risk för en hjärtinfarkt baserad på numeriskt värde av olika riskfaktorer.

I USA är det naturligt att i sådana sammanhang använda sig av den stora databas som finns i Framinghamstudien.

Med en algoritm baserad på Framinghamdata kan man beräkna risk för kranskärslssjukdom hos individer som inte har kliniskt manifest kranskärslssjukdom. Detta görs med en poängsättning av värdena för ålder, S-kolesterol, HDL-kolesterol, systoliskt blodtryck samt rökning och kön. Ett förklarat exempel på denna riskpoängsberäkning ges i Tabell III. Riskpoängen summeras (Tabell IV) och kan sedan översättas i en sannolik risk för att insjukna i kranskärslssjukdom under närmaste tioårsperiod. Det skall observeras att riskpoängen för en och samma risk varierar med åldern. Så är till exempel riskpoängen 13 för S-kolesterol >7,2 mmol/l för en kvinna 20–40 år och 4 för en kvinna 60–69 år. Samtidigt är emellertid riskpoängen för ålder i dessa två fall -5 respektive 11 i denna datoriserade värld. I Tabell III anges endast riskpoängen för ålderskategorien 50–59 år. I artikeln [2] finns riskpoäng för åldersgrupper från 20 år till 80 år.

Ett ytterligare observandum är att vid en och samma riskpoängssumma har män högre risk för insjuknande i kranskärslssjukdom än kvinnor. Vid till exempel 17 poäng har en man 30 procents risk att insjukna inom tio år, medan en kvinna med samma poäng endast har 7 procents risk (Tabell IV).

Andra nyheter i ATP III

I ett kort avsnitt, »The link between riskassessment and cost effectiveness«, berörs utan siffror problemet med kostnadseffektivitet. Det framhålls naturligtvis att TLC (therapeutic lifestyle changes) är det mest kostnadseffektiva i sammanhanget samt att farmakoterapi är det absolut mest kostsamma för att åstadkomma en reduktion av LDL-kolesterol. Samtidigt betonas att de uppsatta gränsvärdena för farmakoterapi primärt är satta med hänsyn till risk–nytta, men att de nog kontrolleras mot accepterade normer för kostnadseffektivitet. Som en slutkläm noteras att priserna för blodfettsänkande mediciner tycks vara sjunkande samt att klar indikation kan föreligga för sådan farmakologisk terapi hos vissa patienter med högrisk under lång tid, även om det inte är kostnadseffektivt enligt nuvarande standard.

Bland andra nyheter i ATP III är det intressant att konstatera att man som tillägg till kosten rekommenderar intag av växtanoler/steroler, av den typ som nyligen lanserats i margariner i Sverige, för att få maximal sänkning av LDL-kolesterol.

Det påpekas för första gången i ATP-sammanhang att

Tabell III. Riskpoäng för kvinnor respektive män (Framingham point scores), dels för ålder, dels – avseende ålderskategorin 50–59 år – för systoliskt blodtryck, S-kolesterol, rökning och HDL-kolesterol. Förenklad sammanställning av originalet.

	Kvinnor	Män
Ålder, år		
20–39	–5	–6
40–49	2	2
50–59	7	7
60–69	11	11
70–79	15	13
Systoliskt blodtryck, mmHg		
<120	0	0
120–129	1	0
130–139	2	1
140–159	3	1
>159	4	2
S-kolesterol, mmol/l		
<4,1	0	0
4,1–5,2	2	2
5,3–6,2	4	3
6,3–7,2	5	4
>7,2	7	5
Rökning		
Nej	0	0
Ja	4	3
HDL-kolesterol, mmol/l		
>1,6	–1	–1
1,0–1,6	0	0
<1,0	2	2

Tabell IV. Risken för att insjukna i kranskärslssjukdom under den närmaste tioårsperioden, relaterad till summan av riskpoängen från Tabell III.

Summa poäng	Tioårsrisk, procent	
	Kvinnor	Män
<0	<1	<1
0–4	<1	1
5–7	<1	3
8–10	1	5
11–13	2	10
14–16	3	20
17–19	7	>30
20–22	14	>30
23–25	25	>30
>25	>30	>30

Jag som är 70+, har ett systoliskt blodtryck på 120–130, S-kolesterol 4,1–5,2, HDL-kolesterol 1,0–1,6 och är icke rökare, har alltså med mina 15 poäng 20 procents risk för kranskärslssjukdom före 80 års ålder (det vill säga om jag bodde i Framingham).

triglycerider är en oberoende riskfaktor för kranskärslssjukdom. Vid höga triglyceridvärden är den primära målsättningen att nå fram till LDL-kolesterolmålet. Ofta vid höga triglyceridvärden är LDL-kolesterol lågt från början. Vid uppnått LDL-kolesterolmål rekommenderas behandling av höga triglyceridvärden med nikotinsyra eller fibrat.

Den amerikanska synen och den svenska

I en del avseenden överensstämmer den amerikanska och svenska synen på primär och sekundär prevention av kranskärslssjukdom. För oss svenskar har Läkemedelsverket rekommenderat målgränser för total-kolesterol och LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l respektive 3,0 mmol/l [6], det senare alldeles för högt enligt amerikanskt mått.

Den amerikanska synen på prevention av kranskärslssjukdom är mer fokuserad på LDL-kolesterol än den svenska. Detta kan säkerligen till viss del tillskrivas det faktum att man i USA har ett större antal kompetenta kliniska lipidologer och mer intensiv blodfettforskning. Man behöver bara tänka på 1985 års Nobelpris för LDL-receptorn, som gick till Texaslipidologerna Brown och Goldstein. Vidare tillkom för många år sedan runt om i USA, till skillnad från i Sverige, speciella lipidkliniker för utredning och behandling av patienter med dyslipidemi.

En väsentlig skillnad är USAs nationellt samlade uppslutning, resulterande i de handfasta och tveklösa rekommendationer som utgår från det världsberömda federala NIH (National Institutes of Health). INCEP är dr Claude Lenfant, chef för »National heart, lung and blood institute« (en institution inom NIH) ordförande. Bland organisationer, myndigheter och verk som deltagit i och godkänt ATP III finns det mäktiga och kritiska FDA (Food and Drug Administration) samt en rad föreningar, till exempel American Diabetes Association, American Heart Association, American Pharmaceutical Association, American Nurses Association samt flera tunga amerikanska högskolor eller college, till exempel College of Cardiology, College of Family Medicine och College of Pediatrics.

Skillnaden mellan USA och Sverige i engagemang och förståelse i denna fråga framgår klart av att medan ATP III rekommenderar att varje amerikan över 20 år bör ha en blodfetttest vart femte år har det i Sverige från officiellt håll fastslagits att inte ens det betydligt enklare testet för enbart S-kolesterol bör utföras generellt [6]. Denna inställning har framtynt skarpt kritiserats av Anders G Olsson [7].

Kolesteroltestning – ett jippo?

Ett exempel på hur generell, frivillig kolesterolscreening uppfattas på vissa håll bland svenska läkare är den rubrik vi fick i ansiktet efter rapporten om vår första spontana screening »på stan« [8]. Distriktsläkare kallade vår kolesterolscreening »jippo som väcker obefogad oro« [9]. Distriktsläkaruppfattningen går dock stick i stäv mot det unisona budskapet av tacksamhet vi fick från alla som testades. Intresset för och värdet av våra jippon framkom bland annat när vi gjorde kolesteroltest på Läkaresällskapets riksstämma 1999. Det blev mycket långa jippoköer – behovet tycks vara stort i denna församling! Bland de 300 testen vi hann med fann vi att cirka 45 procent av männen och 30 procent av kvinnorna hade S-kolesterolvärden >6,2 mmol/l [10], högt enligt ATP III (Tabell I), okänt för de flesta och lätt tillgängligt för preventiv terapi.

ATP III-ordförande i Lancet-intervju

The Lancet har redan publicerat en intervju med dr Scott Grundy, Dallas, Texas om ATP III, vars expertpanel han varit ordförande för. Dr Scott säger om en av nyheterna i ATP III att det metabola syndromet med sin insulinresistens, sin hypertoni, sina höga triglyceridvärden och låga HDL-kolesterolvärden ligger i samma riskkategori som verifierad kranskärslssjukdom, och patienter med detta syndrom skall därför behandlas lika intensivt från blodfettssynpunkt som patienter med diagnosen kranskärslssjukdom, till exempel status post infarctus cordis, angina pectoris.

Dr Grundy säger vidare: »Before, we took a very conservative approach ... Now that we're evidence based, we're saying let's go out there and treat those patients at high risk.«

Är framtiden riktad individuell prevention?

Ischemisk hjärtsjukdom är fortfarande den ledande dödsorsaken för kvinnor och män i Sverige, som i de flesta i-länder. Den allmänna uppfattningen bland specialister är att sjukdo-



Annons

Annons

Annons

Annons

men är multifaktoriellt betingad, där skilda genetiska orsaker samt en rad riskfaktorer omfattande bland annat dyslipidemier, hypertoni, rökning, diabetes, metabolt syndrom, psykosociala faktorer och vissa infektiösa processer spelar mer eller mindre framträdande roll.

Som framgår av ATP III engagerar man sig nu i USA, vad gäller de preventiva aspekterna, kraftigt beträffande normalisering av dyslipidemier, där LDL-kolesterol intar den mest prominenta rollen. För att upptäcka den stora andel av befolkningen som lider av asymtomatisk dyslipidemi – endera eller flera av högt total-kolesterol, högt LDL-kolesterol, höga triglycerider och lågt HDL-kolesterol – behövs screening. Effektiv terapi på olika nivåer finns idag. En väsentlig fråga att ta ställning till blir då vem som skall bestämma om sådan screening. Läkemedelsverket? Distriktsläkarna? Socialstyrelsen? Eller kanske de individuella människorna, som alltid frågar efter och önskar få bästa möjliga vård – preventivt som kurativt?

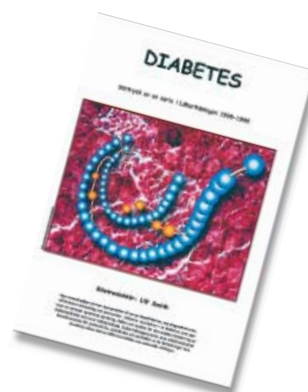
Referenser

1. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary guidelines. Revision 2000: A statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-99.
2. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. 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;285:2486-98.
3. Vogel J. *Icones histologiae pathologiae. Erläuterungstafeln zur pathologischen Histologie.* Leipzig: Leopold Voss; 1843.
4. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques. Implication for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:926-33.
5. Carlson LA. Måltidsstudier ger klara besked – åtminstone vad gäller männen. *Läkartidningen* 1999;96:1725-8.
6. Behandling av hyperlipidemi. Rekommendationer. Information från Läkemedelsverket 1999;7:15-21.
7. Olsson AG. Högt kolesterolvärde diskrimineras i nya behandlingsrekommendationer. *Läkartidningen* 2000;97:1995-6.
8. Carlson LA, Elving B, Cappel CG, Hellström B, Persson C. Kolesteroltest en dag på varuhuset. *Läkartidningen* 1999;96:448.
9. Håkansson J. Kolesterolmätning på varuhuset – jippo som väcker obefogad oro. *Läkartidningen* 1999;96:1426.
10. Incitaments kolesteroltest vid Läkarstämman visade många höga värden, enstaka mycket höga värden. *Incitament* 2000;9:144-7.
11. Larkin M. Metabolic syndrome targeted in new US cholesterol guidelines. *Lancet* 2001;357:1594.

Särtryck Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i *Läkartidningens* serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 85 kronor.



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker