

Uffe Ravnskov, med dr, docent, Magle Stora Kyrkogata 9, Lund (uffe.ravnskov@swipnet.se)

Amerikansk kolesterolpolicy kan leda till sjukförklaring av miljontals friska

■ Nyligen publicerades nya amerikanska riktlinjer för förebyggande av hjärt-kärlsjukdomar. Medan man i Sverige har begränsat indikationsområdet för statinerna på grund av dess låga kostnadseffektivitet vill man nu gå åt motsatt håll i USA. Ny kunskap motiverar ny strategi, skrev en officiell expertpanel nyligen i JAMA [1]. Frågan är om de nya riktlinjerna kommer att förlänga livet för mänskligheten, eller om de kommer att förvandla friska individer till patienter.

Nya riskfaktorer

Om uppspårning, värdering och behandling av individer över 20 år med högt kolesterol, heter artikeln, vars främsta nyheter är tillkomsten av nya riskfaktorer och en vidgning av gränserna för de gamla.

Huvudmålet för intervention är LDL-kolesterolet (low density lipoproteins), som enligt panelen är den viktigaste orsaken till hjärtinfarkt. Generellt anses att det optimala LDL-kolesterolvärdet bör ligga under 3,8, och det totala kolesterolvärdet under 5,1. Finns det riskfaktorer ändras situationen. Ju allvarligare riskfaktorer, desto lägre det optimala kolesterolvärdet.

Till den högsta riskkategorin hör patienter med koronarsjukdom, därför att de enligt Framingham-data (som inte redovisas) har mer än 20 procents risk att drabbas av en ny hjärtattack under de kommande tio åren. I den högsta riskzonen befinner sig även andra former av aterosklerotisk sjukdom samt diabetes, utan åldersgräns. Även närvaron av två eller fler riskfaktorer kan placera individen i denna kategori därför att riskfaktorerna tillsammans, heter det, kan medföra samma höga risk för hjärtsjukdom.

Gradering av riskfaktorerna

Ett intrikat poängsystem visar hur olika riskfaktorer värderas. Män med 15 poäng eller fler hamnar i den högsta riskkategorin. Och det är lätt att få många poäng. Att vara 70 år renderar till exempel 12 poäng. Att ha ett kolesterolvärde över 7,1 vid 39 års ålder ger 11 poäng, färre med stigande ålder. Ett obehandlat systoliskt blodtryck på 130 mm Hg (!) ger 1 poäng; är det behandlat får man 2. Rökare under 40 får 8 poäng. Och rökare är man om man rökt minst en cigarett den senaste månaden. Även HDL-värden under 1 mmol/l ger poäng. Kvinnor behöver 22 poäng för att hamna i den högsta riskzonen. I gengäld får kvinnor fler poäng för sina riskfaktorer.

Vem skall behandlas och hur?

Som huvudregel gäller att alla över 20 år bör få utfört en ana-

SAMMANFATTAT

De nya amerikanska riktlinjerna för »behandling av högt kolesterol« baseras på vilseledande uppgifter om risken att få infarkt och på överdrivna föreställningar om kolesterolsänkningens och statinernas hälsoeffekter.

Införandet av nya riskfaktorer i förening med att de gamla gränserna vidgas kan innebära att kolesterol-sänkning blir aktuell för uppemot hälften av den vuxna befolkningen.

Ett genomförande av dessa riktlinjer innebär en sjukförklaring av miljontals friska individer och en omfördelning av sjukvårdens resurser från de fattiga och de sjuka till de friska och de välmående.

lys av sin lipidprofil vart femte år. Befinner man sig i den högsta riskzonen bör man ändra livsstil om LDL-kolesterolet är över 2,5, och ha kolesterolsänkande medicin om det är över 3,3 mmol/l. Man rekommenderas att starta med bägge alternativen då de flesta inte lyckas sänka kolesterolet enbart med livsstilsintervention. (På andra ställen står emellertid att livsstilsintervention är ett effektivt sätt att sänka kolesterolet).

De flesta med 0–1 riskfaktorer har en tioårig risk för hjärtsjukdom som är mindre än tjugo procent, konstaterar panelen. Livsstilsändringar bör dock uppmuntras om LDL-kolesterolet är högre än 4,1, och medicin bör ges om det är högre än 4,8 mmol/l. Detta är i synnerhet viktigt om det finns en allvarlig riskfaktor som inte gett tillräckligt med poäng för att individen ska hamna i högsta riskzonen, till exempel ett lågt HDL-kolesterol. Även om LDL-kolesterolet är lägre än 4,1, tillägger panelen, bör personen ifråga följas regelbundet och få livsstilsinstruktioner.

Subklinisk ateroskleros, en ny riskfaktor

Behandlingsindikationerna bör emellertid skärpas om det finns riskfaktorer utöver de ovan nämnda, till exempel övervikt, fysisk inaktivitet, och en aterogen kost. »Kommande« riskfaktorer kan även bidra, och här nämns förhöjda värden av lipoprotein (a), homocystein, proinflammatoriska och protrombotiska faktorer samt subklinisk ateroskleros.

Tabell I. Definition på det metabola syndromet enligt NCEP (National Cholesterol Education Program). Syndromet kräver närvaro av minst tre faktorer.

Risikfaktor	Definition enligt NCEP
Bukfetma (midjeomfång)	Män: >102 cm* Kvinnor: >88 cm
Hypertoni	>135/85 mmHg
Hypertriglyceridemi	>1,7 mmol/l
Lågt HDL-kolesterol	Män: <1,0 mmol/l Kvinnor: <1,3 mmol/l
Förhöjt fasteglukos	>6 mmol/l

*Vissa män har en ökad risk redan vid ett midjeomfång över 92 cm; vilka de är omnämns inte.

Vad som menas med subklinisk ateroskleros berörs inte i artikeln. Termen har blivit populär sedan man med elektronstråletomografi har funnit förkalkningar i koronarkärlen hos till synes friska individer utan några av de kända riskfaktorerna. Dylika förkalkningar har visat sig avspegla den totala mängden plack och graden av koronarstenos, och är dessutom en betydligt pålitligare riskfaktor än de gamla, välkända.

I den senaste studien [2] fanns förkalkade kranskärl hos 60 procent av de undersökta kvinnorna över 55 år; hälften av dessa tillhörde lågriskgruppen enligt de nya definitionerna. Det fanns inget samband mellan blodets halt av lipider och graden av koronarförkalkning. Författarna menade därför att de nya riktlinjerna är otillräckliga och föreslog regelbunden elektronstråletomografi av alla.

Fler nya riskfaktorer

Enligt panelen är det fastställt att en hög triglyceridhalt i blodet är en oberoende riskfaktor, och därför bör sänkas. Livsstilsåtgärder är påkallade, och hjälper inte detta bör man överväga behandling med fibrater eller nikotinsyra.

Ett lågt HDL-kolesterol anses även vara en viktig, oberoende riskfaktor. Bland många orsaker till ett lågt HDL-kolesterol anges ett stort intag av kolhydrater (>60 procent av kaloriintaget). Det finns emellertid inga säkra bevis på att en höjning av HDL-kolesterol gör nytta, erkänner man. Trots detta bör man försöka med fibrater eller nikotinsyra om ett lågt HDL uppträder som en isolerad företeelse hos patienter i den högsta riskzonen.

En ny riskfaktor, som anses lika farlig som koronarsjukdom, är det metabola syndromet. Enligt expertpanelen lider man av detta syndrom vid närvaro av tre eller fler av faktorerna i Tabell I.

Livsstilsintervention

Till »terapeutiska livsstilsförändringar« hör en ändring av kostens fettinnehåll. Det tidigare rådet om ett frikostigt intag av fleromättat fett begränsas nu till högst tio procent av kaloribehovet. Mättat fett bör utgöra högst sju procent, medan det totala fettintaget kan tillåtas gå upp till 25–35 procent av kaloribehovet om enkelomättat fett utgör den största parten. För att täcka kaloribehovet bör man öka intaget av kolhydrater; upp till 60 procent av kaloribehovet är optimalt.

Mer än 200 mg kolesterol om dagen är inte tillrådligt enligt panelens anvisningar.

Kommentarer

Man har beräknat att antalet individer som behöver medikamentell kolesterolsänkning i USA efter de nya riktlinjerna kommer att öka från 13 till 36 miljoner, eller 18 procent av

den vuxna befolkningen. Det måste vara en grov underskattning. Enligt panelens definitioner hamnar nog merparten av jordens vuxna befolkning i en kategori som behöver livsstilsintervention. Men att ändra sin livsstil är som bekant svårt och resulterar sällan i någon påtaglig kolesterolsänkning. Antalet kandidater för kolesterolsänkande droger torde därför bli gigantiskt.

Men är det inte bra att stämma i bäcken? Är detta inte en möjlighet att förebygga en för tidig död i hjärt-kärlsjukdom hos en stor del av mänskligheten på ett ofarligt sätt?

För att kunna svara på den frågan är det nödvändigt att titta närmare på premisserna.

Överdrivet negativa prognoser.

Grundbulten i NCEP (National Cholesterol Education Program) är att vissa riskfaktorer innebär stor risk för framtida hjärt-kärlsjukdom. Påståendet att 20 procent av alla hjärtsjuka får en ny hjärtattack efter tio år är emellertid korrekt bara om man medräknar alla smärre symtom utan klinisk betydelse. De flesta överlever även stora infarkter, och många har endast obetydliga besvär eller inga alls i efterförloppet. Det avgörande är hur många som dör efter tio år, och det är betydligt färre än 20 procent.

Kolesterol värdelöst som prognostisk markör

Det är inte korrekt att ett högt kolesterolvärde förutspår framtida hjärtinfarkt med stor säkerhet hos äldre, som det påstås [3]. Redan 30-års uppföljningen av Framingham-kohorten visade att kolesterolet inte är en riskfaktor efter 47 års ålder. Dessutom hade de vars kolesterol minskade under uppföljningen den största risken att få hjärtinfarkt. För att citera rapporten: »För varje milligramprocent kolesterolet föll ökade både hjärt dödligheten och den totala dödligheten med 11 procent« [4].

Inte ens extremt höga kolesterolvärden behöver vara förknippade med en ökad kardiovaskulär dödlighet. Efter 50 års ålder skiljer sig den förväntade dödligheten hos individer med familjär hyperkolesterolemi inte nämnvärt från normalbefolkningens [5], och flera släkter med denna »sjukdom« har visat sig ha normal kardiovaskulär dödlighet och normal livslängd [6].

Sekundära markörer

Det är inte heller korrekt att ett lågt HDL-kolesterol och ett högt triglyceridvärde är allvarliga och oberoende riskfaktorer. Onormala HDL- och triglyceridvärden torde med all säkerhet vara sekundära. Ett stort antal studier har visat att associationen mellan dessa och senare hjärtsjukdom försvinner efter korrektion för andra riskfaktorer [7]. Både triglycerid- och HDL-halten påverkas av en lång rad faktorer som själva har en direkt inverkan på infarktpatogenesen, till exempel övervikt, rökning, inaktivitet och stress [7]. I synnerhet de två senare faktorerna är svåra att gradera, det finns inte heller några studier där man korrigerat för dessa.

Ökad dödlighet efter de äldre preparaten

Det finns inga kontrollerade studier där man undersökt effekten av att höja HDL-kolesterolet eller sänka triglyceridhalten separat. Att därför föreslå behandling med preparat som i tidigare metaanalyser visat sig inte kunna minska infarktdödligheten utan istället ökade den totala dödligheten är minst sagt tvivelaktigt.

Kosten

För åtminstone sjunde gången har kostrekommendationerna ändrats sedan de första presenterades 1961. Det initiala rådet att äta så mycket fleromättat fett som möjligt har till exempel

Annons

Annons

successivt minskats till nu högst 10 procent av det totala energiintaget.

Men varför just 10 procent? För sju år sedan varnade expertpanelens ordförande Scott Grundy mot att äta mer än 7 procent linolsyra (den dominerande fleromättade fettsyran) därför att försöksdjur som åt stora mängder linolsyra fick cancer. Man hade även konstaterat att det disponerade för gallsten hos människa [8].

Själva idén att matens fett skulle ha betydelse för åderförkalkning och hjärt-kärlsjukdom saknar dessutom vetenskaplig grund [9]. Viktigast är att metaanalyser av randomiserade och kontrollerade studier visar att en minskning av mängden mättat och/eller en ökning av mängden fleromättat fett inte påverkar vara sig hjärtdödligheten eller den totala dödligheten [9, 10].

Diabetes

Då specifika kostråd för diabetiker saknas får man förmoda att den rekommenderade mängden kolhydrat även gäller för denna patientgrupp. Det torde vara ett osannolikt dåligt råd. De kraftiga svängningarna i blodets glukos- och insulinnivåer, en ofrånkomlig effekt av ett högt intag av kolhydrater, är inte förenligt med diabetespatientens behov av att hålla sin glukosnivå på en någorlunda jämn nivå.

Övervikt

Det har varit en dogm de senare åren att det bästa sättet att minska i vikt är att minska intaget av fett. Men stämmer det? Som en följd av den intensiva kolesterolkampanjen i USA har fettkonsumtionen minskat kraftigt under de senaste tio åren. Under samma tidsperiod har amerikanerna ständigt blivit fetare och åldersdiabetes har flerdubblats, även bland yngre.

Statinbehandling är ineffektiv

I en intervju i samband med presentationen av de nya riktlinjerna påstod Claude Lenfant, chefen för National Heart, Lung and Blood Institute, att statinerna »på ett dramatiskt sätt reducerar en individs risk att få hjärtinfarkt«.

Utan tvivel minskar statinerna dödligheten i hjärtinfarkt, åtminstone hos patienter som redan lider av koronarsjukdom, men effekten imponerar knappast. I CARE-studien var till exempel chansen för en patient med säkerställd koronarsjukdom att inte dö i hjärtinfarkt under fem år 94,3 procent, en chans som ökade till 95,4 procent med statinbehandling [11].

Effekten är ännu mindre hos friska individer med högt kolesterol. I WOSCOPS-studien som handlade om denna kategori, blev siffrorna 98,4 procent och 98,8 procent [12]. Denna effekt brukar i de flesta artiklar och i läkemedelsbolagens annonser översättas till en 25 procents minskning av dödligheten. Skillnaden mellan en dödlighet på 1,2 och 1,6 procent är nämligen 25 procent.

... och kanske farlig?

Dessa siffror är inte korrigerade för eventuella negativa långtidseffekter. Både statinerna och de äldre kolesterolsänkande preparaten är cancerogena på försöksdjur [13]. Ingen ökad cancerdödlighet har iakttagits hos människa, påstås det. Den ökade förekomsten av bröstcancer i CARE-studien [11] (tolv fall i behandlingsgruppen mot ett i kontrollgruppen) var en »anomali«. Den ökade dödligheten i EXCEL-studien [14], (0,5 procent mot 0,2 procent) betraktas troligen också som en sådan. Tyvärr (eller lyckligtvis) avbröts studien redan efter ett år så vi får inget svar.

En central fråga

Om ett högt LDL-kolesterol är den viktigaste orsaken till åderförkalkning och kardiovaskulär sjukdom, hur förklarar

man den totala frånvaron av ett samband mellan LDL-nivån i blodet och kranskärlens åderförkalkningsgrad [2]? Observationen, som bekräftar många tidigare studier med annan metodik [15], är i själva verket en effektiv falsifiering av LDL-receptorhypotesen, varvid underlaget för kolesterolkampanjen försvinner. Att forskare knutna till läkemedelsbolagen och de stora amerikanska institutionerna kommer att ta upp den intellektuella utmaningen att omvärdera kolesterolparadigmet är dock knappast att vänta. Därtill är de ekonomiska och prestigemässiga konsekvenserna för stora.

Konklusion

De nya rön, som expertpanelen åberopar som skäl till att förnya sina riktlinjer är selekterade och vantolkade. Man får dessutom känslan av att panelens medlemmar saknar klinisk erfarenhet. Dessa riktlinjer kan möjligen förebygga hjärt-kärlsjukdomar hos en liten minoritet av mänskligheten, men inte utan att förvandla millioner av friska individer till patienter.

Låt oss i första hand reservera sjukvårdens knappa resurser för dem som behöver dem, de redan sjuka.

Referenser

1. 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.
2. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. J Am Coll Cardiol 2001;37:1506-11.
3. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, Mendes de Leon CF, Vaccarino V, Silverman DI, et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. JAMA 1994;272:1335-40.
4. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham Study. JAMA 1987;257:2176-80.
5. Scientific Steering committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ 1991;303:893-6.
6. Sijbrands EJG, Westendorp J, Defesche JC, de Meier PHEM, Smelt AHM, Kastelein JP. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. BMJ 2001;322:1019-23.
7. Ravnskov U. The cholesterol myths. Washington DC: New Trends Publishing; 2000. p. 80-7.
8. Grundy SM. George Lyman Duff memorial lecture. Multifactorial etiology of hypercholesterolemia. Implications for prevention of coronary heart disease. Arteriosclerosis 1991;11:1619-35.
9. Ravnskov U. The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease. J Clin Epidemiol 1998;51:443-60.
10. Hooper L, Summerbell CD, Thompson RL, Capps NE, Davey Smith G, Riemersma RA, et al. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. BMJ 2001;322:757-63.
11. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001-9.
12. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333:1301-7.
13. Newman TB, Hulley SB. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. JAMA 1996;275:55-60.
14. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C A, Franklin FA, Grillo RB, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results. Arch Intern Med 1991;151:43-9.
15. Ravnskov U. The cholesterol myths. Washington DC: New Trends Publishing; 2000. p. 113-34.