

## Högt kolesterol skyddar mot infektioner och troligen även mot åderförkalkning

Hållpunkterna för att ett högt kolesterolvärde skyddar mot infektioner förefaller vara överväldigande och förklarar varför ett högt kolesterol hos äldre i de flesta studier är associerat med bättre hälsa och ett långt liv. Även om ett högt kolesterolvärde skulle främja åderförkalkning torde effekten vara försumbar, och om ett högt kolesterolvärde skyddar mot infektioner är det knappast ändamålsenligt att sänka kolesterolnivån så mycket som möjligt.

UFFE RAVNSKOV  
docent, Lund  
ravnskov@tele2.se

■ Ett högt kolesterolvärde anses vara en riskfaktor för hjärtinfarkt. Många kohortstudier har emellertid visat att detta inte gäller för äldre individer; det har för dessa till och med funnits ett omvänt förhållande mellan kolesterol och total dödlighet. Då mer än 90 procent av all kardiovaskulär sjukdom drabbar personer över 60 år måste man därför fråga sig om ett högt kolesterolvärde kan ha hälso-mässiga fördelar. Mycket tyder på detta [1].

### Högt kolesterol skyddar mot infektioner

*Evidens från laboratoriestudier.* Humant low-density-lipoprotein (LDL) har i provrör visat sig kunna binda och inaktivera *Staphylococcus aureus*-toxin [2], och även endotoxin, den viktigaste patogena faktorn hos gramnegativa bakterier [3, 4]. Möss med familjär hyperkolesterolemi har således en lägre, och möss med inducerad hypokolesterolemi en högre dödlighet än normala möss efter injektion av endotoxin eller gramnegativa bakterier [5], och de senares överlevnad ökar efter injektion av humant lipoprotein [6].

Ett högt kolesterolvärde har troligen andra effekter på immunsystemet därför att män med högt kolesterolvärde har fler lymfocyter, fler T-celler, fler T-hjälparceller och fler CD8<sup>+</sup>-lymfocyter än män med normalt kolesterolvärde [7]. Dessutom är mononukleära celler från individer med hyperkolesterolemi mer aktiva än normalt [8].

*Epidemiologisk och klinisk evidens.* I en metaanalys av 19 kohortstudier som omfattade närmare 650 000 ursprungligen friska individer följda i upp till 30 år fanns ett omvänt förhållande mellan kolesterol och dödlighet i luftvägs- och mag-tarmsjukdomar, varav den stora

majoriteten torde ha en infektiös genes [9]. Dessutom har studier av mer än 100 000 initialt friska individer visat att risken för att bli intagen på sjukhus på grund av en infektiös sjukdom är omvänt associerad med blodets kolesterolkhalt analyserad 15 år tidigare [10, 11]. Ett lågt kolesterolvärde är även en riskfaktor för HIV och aids [12, 13], och dödligheten hos patienter med intraabdominella infektioner [14] och medikamentellt utlöst neutropeni [15] är högre om kolesterolet är lågt.

Medelvärdet på kolesterol är betydligt lägre i Kina än i västländerna. I Kina är hepatit B endemisk, och serumkolesterol är lägre hos individer med kronisk hepatit än hos individer som tillfrisknat [16]. Förklaringen att kolesterolsyntesen är nedsatt vid hepatit håller inte, eftersom det finns ett direkt samband mellan antalet kroniska hepatitbärare och kolesterolnivå i olika distrikt i Kina [16], förmodligen därför att fler hepatitpatienter överlever i distrikt med högre kolesterol. Om det låga kolesterolet varit sekundärt till hepatiten borde sambandet ha varit det omvända.

*Evidens från studier av ärftliga defekter i kolesterolmetabolismen.* Extremt låga kolesterolvärden ses hos barn med Smith-Lemli-Opitz-syndrom, en medfödd brist på 7-dehydrokolesterol  $\Delta 7$ -reduktas, det enzym som krävs vid det sista steget i kolesterolsyntesen. De flesta är dödfödda och de som överlever plågas av täta och allvarliga infektioner, men om barnens kost suppleras med kolesterol blir infektionerna lindrigare och mindre frekventa [17].

Individer med familjär hyperkolesterolemi (FH) har extremt högt kolesterolvärde och sägs löpa stor risk att dö tidigt av hjärt-kärlsjukdom. Risken är emellertid överdriven. I en fyra år lång kohortstudie av individer med FH selekterade på grund av egen eller nära anhörigas för tidiga hjärt-kärlsjukdom, dog

endast sex av 214 i åldersgruppen 20–39 år, tretton av 237 i åldersgruppen 40–59 år, och mortaliteten hos 75 personer mellan 60 och 74 år var lägre än i normalbefolkningen [18]. Författarna ansåg att dödligheten hade varit ännu lägre hos oselektade individer.

I en studie av 250 anhöriga och anför till tre individer med genanalytiskt säkerställd FH och med 50 procents risk för FH befanns dödligheten före år 1900 vara lägre än i normalbefolkningen [19]. Författarna konkluderade att ett högt kolesterolvärde troligen skyddar mot infektioner, på den tiden den vanligaste dödsorsaken.

### Skydd mot åderförkalkning?

Enligt Russell Ross' allmänt accepterade hypotes »response to injury« börjar all åderförkalkning som en lokal, inflammatorisk reaktion på en endotelskada [20]. Det finns många indikationer på att mikroorganismer kan bidra, men i så fall borde ett högt kolesterolvärde vara en fördel och inte en nackdel. Ett högt LDL-kolesterolvärde anses emellertid vara den viktigaste patogenetiska faktorn, och att sänka LDL-kolesterolet så mycket som möjligt är huvudmålet i all kardiovaskulär prevention. Det finns emellertid en mängd motstridiga observationer.

Om ett högt LDL-kolesterolvärde är en väsentlig orsak till åderförkalkning

Att högt kolesterolvärde är en riskfaktor för yngre och medelålders män kan bero på andra faktorer. Många i denna åldersgrupp är på väg i karriären. Ett högt kolesterolvärde kan därför avspegla stress, en välkänd orsak till högt kolesterolvärde.

**ANNONS**

**ANNONS**

och till hjärt-kärlsjukdom borde det vara en riskfaktor för båda könen, i alla populationer och i alla åldersklasser, men så är inte fallet [21-39]. Det gäller som nämnts inte för äldre, men inte heller för kvinnor [9], kanadensiska män [40], majorier [41], diabetiker [42, 43] eller patienter med nefrotiskt syndrom [44]. Hos ryska män är ett lågt kolesterolvärde en riskfaktor [45], och i 30-årsuppföljningen i Framingham var ett sjunkande kolesterolvärde förknippat med ökad kardiovaskulär och total dödlighet [21].

### Inget dos-responsförhållande

Statinbehandling minskar risken för hjärt-kärlsjukdom hos högriskpatienter, men effekten är oberoende av patienternas kolesterolvärde, och dos-responsförhållande saknas, dvs riskminskningen är oberoende av graden av kolesterolsänkning [46-49]. Förklaringen anses vara den att statinerna kan annat än att sänka kolesterolet. Med tanke på den markanta kolesterolsänkning man uppnått är det emellertid svårt att förstå hur statinernas andra effekter skulle kunna maskera dos-respons för kolesterol. Om man däremot antar att ett högt kolesterolvärde förebygger åderförkalkning genom sitt infektionsskydd, då borde sänkning av värdet motverka statinernas positiva effekter och på så sätt motverka dos-respons.

Koronarangiografiska studier av spontana och inducerade ändringar av kolesterolnivån har visat samma fenomen. Med ett undantag saknades dos-respons i de 23 studier där man beräknat detta. I två av studierna ökade åderförkalkningen till och med mest hos dem vars kolesterol gick ner spontant [50]. Också relevant är att i det enda kolesterolsänkande experimentet där de avlidna obducerades fanns det mer ateroskleros i behandlingsgruppen än i kontrollgruppen [51].

### Motsägelser?

Som nämnts är risken för prematur död i hjärt-kärlsjukdom hos unga individer med FH överdriven, men den är dock betydligt högre än hos andra då risken för friska individer att dö i hjärt-kärlsjukdom före 40 års ålder är extremt liten. Kärlförändringarna vid FH har emellertid få likheter med åderförkalkning, utan är i stället typiska för en inlagringssjukdom [52].

Att högt kolesterolvärde är en riskfaktor för yngre och medelålders män kan bero på andra faktorer. Många i denna åldersgrupp är på väg i karriären. Ett högt kolesterolvärde kan därför avspegla stress, en välkänd orsak till högt kolesterolvärde, men det höga kolesterolvärdet är inte nödvändigtvis själva orsa-

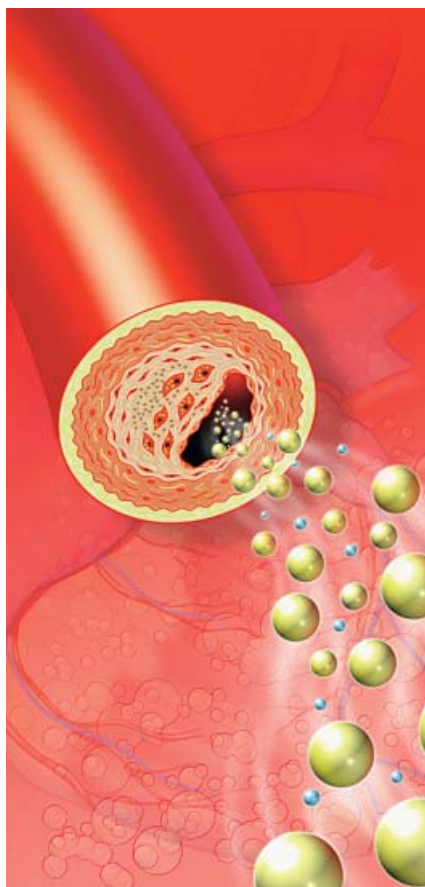


FOTO: DAVID GIFFORD/SCIENCE PHOTO LIBRARY

### Kranskärlförträngning.

ken till hjärtinfarkt utan avspeglar troligen den högre nivån av stresshormoner i blodet. Som bekant är kolesterolmolekylen startmaterial vid syntesen av många binjurebarkhormoner.

### Konklusion

Hållpunkterna för att ett högt kolesterolvärde skyddar mot infektioner förefaller vara överväldigande och förklarar varför ett högt kolesterolvärde hos äldre i de flesta studier är associerat med bättre hälsa och ett långt liv. Däremot finns det många observationer som är omöjliga att förena med idén att ett högt kolesterolvärde är aterogent. Det är i synnerhet svårt att förklara varför ett högt kolesterolvärde inte är en riskfaktor, vare sig för kardiovaskulär eller total mortalitet i de åldersgrupper som representerar nästan all kardiovaskulär sjukdom, och avsaknaden av ett dos-responsförhållande strider mot elementära kausalitetsprinciper. Även om ett högt kolesterolvärde skulle främja åderförkalkning torde effekten vara försumbar, och om ett högt kolesterolvärde skyddar mot infektioner är det knappast ändamålsenligt att sänka kolesterolnivån så mycket som möjligt.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

- Ravnskov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis. *QJM* 2003;96:927-34.
- Bhakdi S, Tranum-Jensen J, Utermann G, Füssle R. Binding and partial inactivation of Staphylococcus aureus a-toxin by human plasma low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1983;258:5899-904.
- Cavaillon JM, Fitting C, Haeffner-Cavaillon N, Kirsch SJ, Warren HS. Cytokine response by monocytes and macrophages to free and lipoprotein-bound lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1990;58:2375-82.
- Netera MG, Demacker PNM, Kullberg BJ, Boerman OC, Verschueren I, Stalenhoef AFH, et al. Low-density lipoprotein receptor-deficient mice are protected against lethal endotoxemia and severe Gram-negative infections. *J Clin Invest* 1996;97:1366-72.
- Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S, Claxton AJ, Gross MD, Sadler M, et al. Serum total cholesterol and risk of hospitalization, and death from respiratory disease. *Int J Epidemiol* 1997;26:1191-202.
- Elias ER, Irons MB, Hurley AD, Tint GS, Salen G. Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Am J Med Genet* 1997; 68:305-10.
- 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.
- Sijbrands EJJ, Westendorp RGJ, Defesche JD, de Meier PHEM, Smelt AHM, Kastelein JJP. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001;322:1019-23.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
- Ravnskov U. Is atherosclerosis caused by high cholesterol. *QJMed* 2002;95:397-403.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://tarkiv.lakartidningen.se>  
 är artikeln kompletterad  
 med fullständig referenslista.

### Nästa sida:

Replik från Anders G Olsson samt avslutande replikskifte.

### Samband

Se även artiklar på sidorna 1188, 1196 och 1199.

Replik:

# Att följa Ravnskovs råd skulle innebära återgång i ökad dödlighet och sjuklighet

Uffe Ravnskov presenterar en starkt förvanskad bild av att kolesterol skulle vara skyddande mot infektion och åderförkalkning, med hjälp av partiskt och selektivt urval av referenser och misstolkningar av resultat. Om den svenska läkarkåren tog hans påståenden på allvar skulle vi få se ett återfall i den sjuklighet och dödlighet i kranskärlsjukdom och stroke som förelåg i Sverige för drygt 20 år sedan.

ANDERS G OLSSON

professor i internmedicin, institutionen för medicin och vård, Berzelius Science Park, Hälsouniversitetet, Linköping  
andol@imv.liu.se

II Kolesterol är ett helt nödvändigt ämne långt ner i den tidiga utvecklingen av liv. Man har identifierat cykliska hydrokarboner med ett kolestanskelett av otvetydigt organiskt ursprung i 3 miljarder år gamla skiffrar [1]. Kolesterol behövs bl a för uppbyggnad av membraner i och omkring celler och därmed för deras funktion. En god tillgång på kolesterol är därför nödvändigt för ett friskt liv. En låg kolesterolomsättning, avspeglade sig i låga både apolipoprotein B (apoB)- och apolipoprotein A (apoA)-innehållande lipoproteiner, kan vara en signal om att kroppen inte är i nutritionell jämvikt och kan återspegla bristsjukdomar.

I så måtto skulle ett lågt kolesterolvärde kunna vara tecken på sjukdom och ett högre totalkolesterolvärde indikera en bättre hälsa. På så vis kan ett högre kolesterolvärde vara förenat med mindre sjukdom i ett epidemiologiskt perspektiv av en population som lever på gränsen till svält. Gränsen mot sjukligt låga kolesterolnivåer är dock låg. Man kan också ha en underliggande sjukdom som på olika sätt tär på kolesterolpoolen. En bot mot sjukdomen och friskförklaring kan därmed vara förenad med ett högre kolesterolvärde.

### Vilket kolesterol?

Med moderna västerländska levnadsvanor med generellt högre totalkolesterolnivåer måste man dock ha en mer nyanserad syn på detta blodfett. För 25 år sedan skrev Lars A Carlson en medicinsk kommentar i Läkartidningen under rubriken »Pensionera serumkolesterol!« [2]. Redan då beskrevs serumkolesterol som ett föråldrat, inadekvat och farligt

begrepp: »Att i kliniska, biokemiska eller epidemiologiska undersökningar studera totalt serumkolesterol och därav dra slutsatser om rubbningar i lipoproteinkolesterol föreligger eller om kolesterol i någon lipoproteinfraktion har något samband till en viss sjukdom är ytterst farligt, särskilt i de fall då undersökningsresultaten varit negativa. Eller med andra ord, slutsatser beträffande totalkolesterolens förhållande eller roll kan ofta vara i ordets rätta bemärkelse nonsensslutsatser trots att de är sanna i sig.«

Under de gångna 25 åren har våra kunskaper om de olika lipoproteinfraktionernas biokemi, fysiologi och relation till utvecklingen av hjärt-kärlsjukdom ökat lavinartat. Sålunda har man kunnat binda de apoB-innehållande lipoproteiner alla hårdare till ateroskleros (se artikel i detta nummer av Läkartidningen av Walldius). Det kolesterol som är bundet till apoB cirkulerar i blodet främst som low-density lipoproteins (LDL), populärt kallat »det onda kolesterolet«. ApoA-I däremot har klara samband med omvänd kolesteroltransport och låg risk för aterosklerotisk sjukdom. Det kolesterol som är bundet till apoA-I cirkulerar i blodet i high-density lipoprotein (HDL), ofta kallat »det goda kolesterolet«.

### ApoA-I-innehållande lipoproteiner

Resultaten av de första infusionerna av apoA-I på människa finns också återgivna i detta nummer av Läkartidningen. Om kolesterol är bundet till apoB (LDL) har det samband med ökad aterosklerosjukdom; om det är bundet till apoA-I (HDL) framkommer en negativ relation till kärlsjukdom. Studier visar också att HDL-fraktionen har antioxiderande egenskaper och antiinflammatorisk effekt. Som framgår av Carlsons gamla artikel avspeglar totalkolesterol ett dåligt fördelning av LDL och HDL i blodet.

Totalkolesterolens relation till hjärt-kärlsjukdom är också ganska svag i epidemiologiska studier. Om man vill studera kolesterolens relation till olika sjukdomar måste man sålunda först veta vilken lipoproteinfraktion man talar om. Om Uffe Ravnskovs titel på artikeln preciseras till HDL-kolesterol har han sålunda rätt i att detta skyddar mot »åderförkalkning«.

### ApoB-innehållande lipoproteiner

Man har sålunda tydligt kunnat visa att HDL-fraktionen inklusive dess kolesterolhalt är förenad med ett skydd mot framför allt hjärt-kärlsjukdom. Finns det anledning anta att även LDL-fraktionen skulle kunna ha vissa positiva egenskaper och motverka sjukdom? Ja, det finns det visst! Åtskilliga in vitro-studier har demonstrerat att lipoproteiner binder endotoxin (lipopolysackarid, LPS) [3]. Förmågan hos LPS att förorsaka död hos försöksdjur kan minskas genom att LPS preinkuberas inte bara med HDL utan också med LDL, VLDL (very low density lipoproteins) och kylomikroner.

Tillförsel av dessa lipoproteiner till försöksdjuret, t ex kanin, kan skydda det från en LPS-inducerad död. Mekanismen anses vara att lipoproteinet förhindrar LPS förmåga att interagera med vissa av makrofagernas ytreceptorer, som inducerar cytokinproduktion och -sekretion. Lipoproteiner kan också förväntas ha andra positiva effekter vid endotoxinschock, t ex att utnyttjas som energikälla

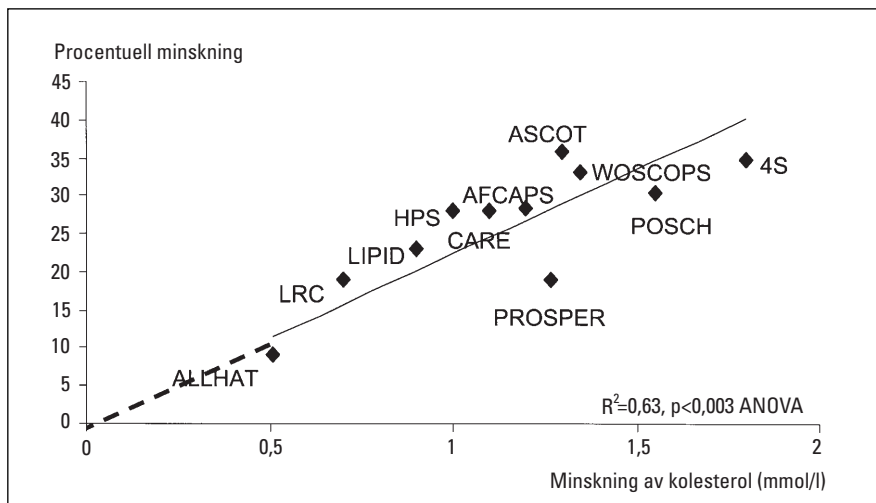
”*Ravnskov bagatelliserar en 100-faldig ökning (alltså 10 000 procent!) av dödligheten i kranskärlssjukdom och en tiofaldig ökning av total dödlighet i en grupp av unga individer.*

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**



**Figur 1.** Relationen mellan minskningen av kolesterol i behandlingsgruppen jämfört med kontrollgruppen, och minskningen i kranskärlssjukdom i ett antal placebokontrollerade interventionsstudier.

eller för att bilda membraner åt celler som är aktiverade under immunsvaret. De behövs också i vävnadsreparation.

Det är därför möjligt att även människan i vissa specifika kliniska situationer, karakteriserade av hög endotoxininnehåll i blodet, såsom sepsis och chocktillstånd, skulle kunna dra nytta av akut infusion av apoB-innehållande lipoproteiner. Observationen har avsatt nya utvecklingslinjer i behandlingen av septisk chock [4]. Denna möjliga framtida kliniska indikation för apoB-innehållande lipoproteiner är dock väsensskild från den kroniska aterosgena effekten av ett förhöjt endogent apoB.

### LDL-kolesterol och inflammation

På senare år har vår syn på aterosogenesen förändrats i hög grad. Man har insett betydelsen av den inflammatoriska komponenten i kärlväggsprocessen. Ravnskov drar då slutsatsen att kolesterol skulle vara skyddande mot både infektioner och ateroskleros, eftersom personer med högt kolesterolvärde också hade tecken på ett aktiverat immun- och inflammationsförsvar. I själva verket är den allmänt accepterade synen den rakt motsatta: Ett högt kolesterolintag till försöksdjur leder till ett inflammations svar i kärlväggen. Strax efter insättande av en aterosogen diet visar ljusmikroskopiskt vita blodkroppar fastnar på endotelcellerna. Normalt motstår endotelcellerna denna adhesion.

Den molekylära mekanismen bakom denna process är helt klarlagd [5]. Vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) binder selektivt de celler som hittas i ateromet: monocyter och T-lymfocyter. Processen börjar med att vissa beståndsdelar i modifierade apoB-partiklar ansamlas i artärintiman vid hyperlipidemi. Framför allt vissa oxiderade fosfolipider

och kortkedjiga aldehyder från lipoproteinoxidationen kan aktivera transkriptionell aktivering av VCAM-1-genen, delvis medierade via kärnfaktorn kappaB (NF- $\kappa$ B). På likartat sätt stimuleras produktion av andra cytokiner av hyperkolesterolemi.

Det är sålunda hyperkolesterolemin som inducerar inflammatoriskt svar, som i sin tur bidrar till aterosklerosen, inte tvärtom som Ravnskov vill göra gällande. De forskare som Ravnskov citerar här [6] är ensamma i sin tolkning av relationen kolesterol-/inflammationsmarkörer och motsägs av andra [7]. Av detta framgår också att lipidhypotesen och inflammationshypotesen som orsak till ateroskleros kompletterar varandra, inte att de konkurrerar med varandra.

### LDL-kolesterol och infektion

Många placebokontrollerade evidensbaserade interventionsstudier med kraftiga kolesterolsänkare har publicerats, och i inget fall har nämnts någon biverkan i form av ökad infektionskänslighet i den aktivt behandlade gruppen. Några kliniska eller epidemiologiska hållpunkter för att ett lågt kolesterolvärde skulle predisponera för infektioner finns inte. De omvända relationer mellan kolesterol och dödlighet i luftvägs- och mag-tarmsjukdomar som Ravnskov anför från Jacobs och medarbetare [8] är genomgripande diskuterade i deras egen publikation. Tolkningen sammanfaller med vad jag anför ovan.

### LDL-kolesterol och ateroskleros

Så långt är väl Uffe Ravnskovs inlägg ganska oskyldigt och tar upp en intressant aspekt av en möjlig skyddande mekanism hos kolesterol i dess olika i cirkulationen befintliga skepnader. Detta kan stimulera till debatt och diskussion.

Värre blir det när Ravnskov kommer in på relationen mellan kolesterol och hjärt-kärlsjukdom/ateroskleros. Någon dos-responsstudie med kliniska effektmått för LDL-kolesterolsänkning finns ännu inte publicerad, däremot talar metaanalyser sitt tydliga språk. I Figur 1 redovisas minskning av dödlig och icke dödlig hjärt-kärlsjukdom mot kolesterolsänkningen i ett flertal interventionsstudier. Den höga relationen talar starkt för att det råder ett dos-responsförhållande mellan kolesterolsänkningen (avspeglande en minskning av LDL-kolesterol) och effekten på risken för kranskärlshändelser. Detta är helt i enlighet med observationsstudier.

Observera också att även resultaten från icke-statistiska studier som LRC (Lipid Research Clinics; kolestyramin) och POSCH (Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias: tunntarmsshunt) passar väl in i relationen, talande emot att statinerna skulle ha någon avgörande icke-lipideffekt som förklaring till de positiva resultaten.

### Det allra mest anmärkningsvärda

Det allra mest anmärkningsvärda med Uffe Ravnskovs debattinlägg är emellertid följande. Han påstår att risken att dö om man har familjär hyperkolesterolemi (FH) är *överdriven* (min kursivering), när han citerar Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broom Register Group [9].

»Endast« (!) sex av 214 patienter med FH i åldersgruppen 20–39 år dog i en fyraårsuppföljning. Ravnskov bagatelliserar en 100-faldig ökning (alltså 10 000 procent!) av dödligheten i kranskärlsjukdom och en tiofaldig ökning av total dödlighet i en grupp av unga individer. Detta i en sjukdom som är behandlingsbar med enkel, effektiv och säker läkemedelsbehandling. Detta gäller dödligheten – den ökade sjukligheten och lidandet som en behandlad FH för med sig berör han inte med ett ord! Detta i en artikel som på alla sätt försöker få hyperkolesterolemi att framstå som ett snarast önskvärt tillstånd.

### Sammanfattning

För att förstå blodkolesterolets patogenetiska och salutogenetiska betydelse måste en distinktion göras mellan de olika transportformerna i blodet, apoB-lipoproteiner och apoA-lipoproteiner. Förhöjning av apoB-lipoproteiner är klart relaterad till aterosklerossjukdom, och förhöjning av apoA-lipoproteiner är förenad med ett skydd mot denna kärlsjukdom. En sänkning av apoB-lipoproteiner är förenad med mindre risk för aterosklerosmanifestationer, och tillförsel av apoA-I synes i preliminära försök på

människa vara förenad med minskning av aterosklerosen. Då apoB-lipoproteiner kan binda lipopolysackarider skulle intravenös tillförsel av apoB-innehållande lipoproteiner i akutskedet av endotoxisk chock i framtiden kunna bli en behandlingsmetod vid detta tillstånd.

**Slutsats**

Uffe Ravnskov presenterar en starkt förvanskad bild av att kolesterol skulle vara skyddande mot infektion och åderförkalkning, med hjälp av partiskt och selektivt urval av referenser och misstolkningar av resultat. Han bortser från alla argument som skulle stödja betydelsen av apolipoproteinernas aterogena och antiaterogena egenskaper. Om andemeningen i slutklämman i Uffe Ravnskovs debattinlägg, dvs att ett högt kolesterol är ofarligt och snarast skyddande mot åderförkalkning, skulle åtlydas av den svenska läkarkåren skulle vi få se ett återfall i den sjuklighet och dödlighet i kranskärlssjukdom och stroke som förelåg i Sverige på tidigt 1980-tal.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har under år 2003 erhållit anslag för genomförande av kliniska prövningar från AstraZeneca, Bayer, Fournier, Merck, Sharpe & Dohme, Novartis, Pfizer, Sankyo, Shionogi.

**Referenser**

1. Myant N. The biology of cholesterol and related steroids. London: William Heinemann Medical Books Ltd; 1981.
2. Carlson L. Pensionera serumkolesterot! Läkartidningen 1978;75:2111-3.
3. Feingold K, Funk J, Moser A, Shigenaga J, Rapp J, Grunfeld C. Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity. Infect Immun 1995;63:2041-6.
4. David SA, Silverstein R, Amura CR, Kielian T, Morrison DC. Lipopolyamines: Novel antiendotoxin compounds that reduce mortality in experimental sepsis caused by gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:912-9.
5. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002;420:868-74.
6. Muldoon MF, Marsland A, Flory JD, Rabin BS, Whiteside TL, Manuck SB. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. Clin Immunol Immunopathol 1997;84:145-9.
7. Sarria A, Moreno LA, Mur M, Lazaro A, Lasierra MP, Roda L, et al. Lymphocyte T subset counts in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol levels. Atherosclerosis 1995;117:119-23.
8. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, et al. Report of the conference on low blood cholesterol: Mortality associations. Circulation 1992;86:1046-60.
9. Anonymous. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ 1991;303:893-6.

**Replik:**

**Skyddseffekten gäller framför allt för LDL-kolesterol**

II Det gläder mig att även Anders G Olsson uppmärksammat fördelarna med ett högt kolesterolvärde och att det gäller både LDL- och HDL-kolesterol. För att undvika missförstånd borde jag givetvis ha använt termerna totalkolesterol och LDL-kolesterol i min text i stället för förenklingen »kolesterol«. Ett studium av mina referenser visar emellertid läsaren att skyddseffekten i synnerhet gäller LDL-kolesterol, eller mera korrekt, själva LDL-molekylen.

**Avsaknad av dos-respons**

Vad jag finner anmärkningsvärt är att Olsson förnekar avsaknaden av dos-responsförhållande, det starkaste argumentet för att ett högt kolesterolvärde inte är kausalt. Detta har dokumenterats i talrika artiklar, till och med i en artikel med Olsson som medförfattare [1]. Jag citerar: »Moreover, among atorvastatin-treated patients, there was no significant association between the percentage change in LDL cholesterol from baseline to end of study ... and the occur-

ce of a primary end point event.« Olssons figur visar inte heller dos-respons. Dos-respons kan inte beräknas med hjälp av gruppmedelvärden utan kräver användning av individuella värden.

Slutligen vill jag påpeka att jag ingestans pläderat för att unga individer med familjär hyperkolesterolemi inte skall behandlas.

**Uffe Ravnskov**

*docent, Lund*

*ravnskov@tele2.se*

**Referens**

1. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285: 1711-8.

**Slutreplik:**

**Atorvastatins effekter i MIRACL-studien beroende av HDL- men inte av LDL-kolesterol**

II I den av Ravnskov citerade MIRACL-studien visar vi att atorvastatin kan förebygga kranskärlshändelser vid akuta koronara syndrom efter endast 16 veckors behandling. I en rapport på American College of Cardiology's just avslutade vetenskapliga möte visade vi att effekten är helt oberoende av LDL-kolesterolnivå [1], däremot beroende av HDL-kolesterol.

Avsaknaden av relation mellan hjärthändelse och LDL-kolesterol kan tyda på att den snabba atorvastatineffekten är medierad via s k pleiotrop egenskap hos statinen. Detta fynd i akutskedet av kranskärlssjukdomen emotsäger dock på intet sätt apolipoprotein B-innehållande lipoproteiners aterogena egenskaper och

att en sänkning av dessa förebygger hjärt-kärlsjukdom i det längre perspektiv som vi ser i preventiva åtgärder.

**Anders G Olsson**

*professor i internmedicin, institutionen*

*för medicin och vård, Berzelius Science*

*Park, Hälsouniversitetet, Linköping*

*andol@imv.liu.se*

**Referens**

1. Olsson A, Schwartz G, Ezekowitz M, Ganz P, Oliver M, Waters D, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: Results from the MIRACL trial. J Am Coll Cardiol 2004;43:288A.