

# Kolesterolhypotesen står sig

Kolesterol är en riskfaktor för ateroskleros, visar aktuell lägesrapport



**ANDERS G OLSSON**, professor, institutionen för medicin och hälsa, Hälsovetenskapliga fakulteten, Linköping och Stockholm Heart Center, Stockholm  
anders.olsson@liu.se

**FINN BENGTSSON**, professor, överläkare, avdelningen för klinisk farmakologi, Universitetssjukhuset i Linköping

**ANNIKA ROSENGREN**, professor, överläkare, avdelningen för akut och kardiovaskulär medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborg

**PER TORNVALL**, biträdande professor, överläkare, ordförande i Svenska cardiologföreningen, hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Sommaren 2009 publicerade professor Lars Werkö, professor emeritus Tore Scherstén och docent Ralf Sundberg en artikel i Svenska Dagbladet under Brännpunkt, där de hävdade att det är dags att förkasta hypotesen att högt kolesterolvärde är en riskfaktor för hjärtinfarkt. Man menade att kolesterols roll i uppkomsten av hjärtinfarkt är ett »vetenskapligt haveri« och man vill också utreda vad som lett till detta vetenskapliga haveri.

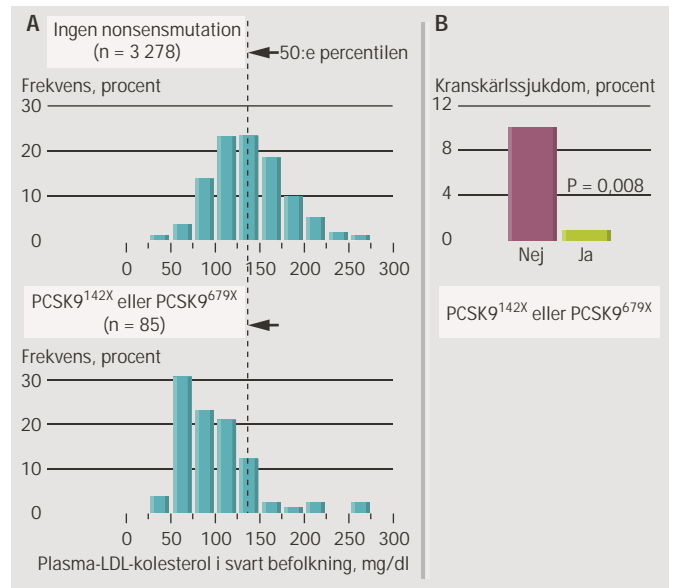
Lars Werkö, en portalfigur i svensk medicin, gick bort i början av oktober 2009, och vi var därför något tveksamma till att gå vidare med denna artikel. Vi har emellertid fått belägg, såväl i vårt klinikarbete som i kontakten med kolleger, för att artikeln har påverkat både enskilda patienters livsstil och medicinerings och kollegers attityd till hjärt-kärlprevention. Det är lätt att föreställa sig att många patienter som ordinerats statin i sekundär eller primär prevention slutar medicinera på grund av dessa auktoritetens uttalande i ett aktat nyhetsmedium. Till vår glädje har statinföreskrivningen i Sverige inte minskat sedan sommaren 2009 (Socialstyrelsens läkemedelsregister). Vi finner det ändå angeläget att ta upp artikeln i ett professionellt sammanhang både ur ett patientperspektiv och ur ett allmänt hälsopolitiskt perspektiv.

Vi vill med denna artikel kort sammanfatta de senaste rön rörande kolesterols roll som riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom och effekten av kolesterolsänkning på risken för hjärt-kärlsjukdom. Därefter vill vi granska Werkös, Schersténs och Sundbergs argument för att kolesterolhypotesen skulle vara ett »vetenskapligt haveri«.

## Kolesterol och ärftlighet

Det kanske tyngsta argumentet för kolesterols roll som riskfaktor för hjärtsjukdom är homozygot och heterozygot familjär hyperkolesterolemi, som obehandlade leder till tidiga manifestationer av kärlsjukdom och prematur död på grund av höga halter av LDL-kolesterol (LDL-K). Det finns minst fyra helt olika kromosomrubbingar, som alla leder till fenotypen familjär hyperkolesterolemi. Denna ärftligt medierade höga risk har fått sin genetiska motsvarighet i det lägre än normala LDL-K-området i PCSK9-genen (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9). En viss variant av denna uttrycks i lågt LDL-K och leder till skydd mot kärlsjukdom [1] (Figur 1). Denna genetiska variant med den kliniska konsekvensen låg hjärt-kärlrisk har beskrivits i Läkartidningen [2].

Det finns alltså genetiskt betingade LDL-K-halter som är både högre och lägre än i normalbefolkningen, där höga halter



**Figur 1.** Distribution av LDL-K (A) och incidensen av kranskärlssjukdom (B) i ett material av individer med allelen PCSK9<sup>142x</sup> eller PCSK9<sup>679x</sup>. Efter Cohen et al [1].

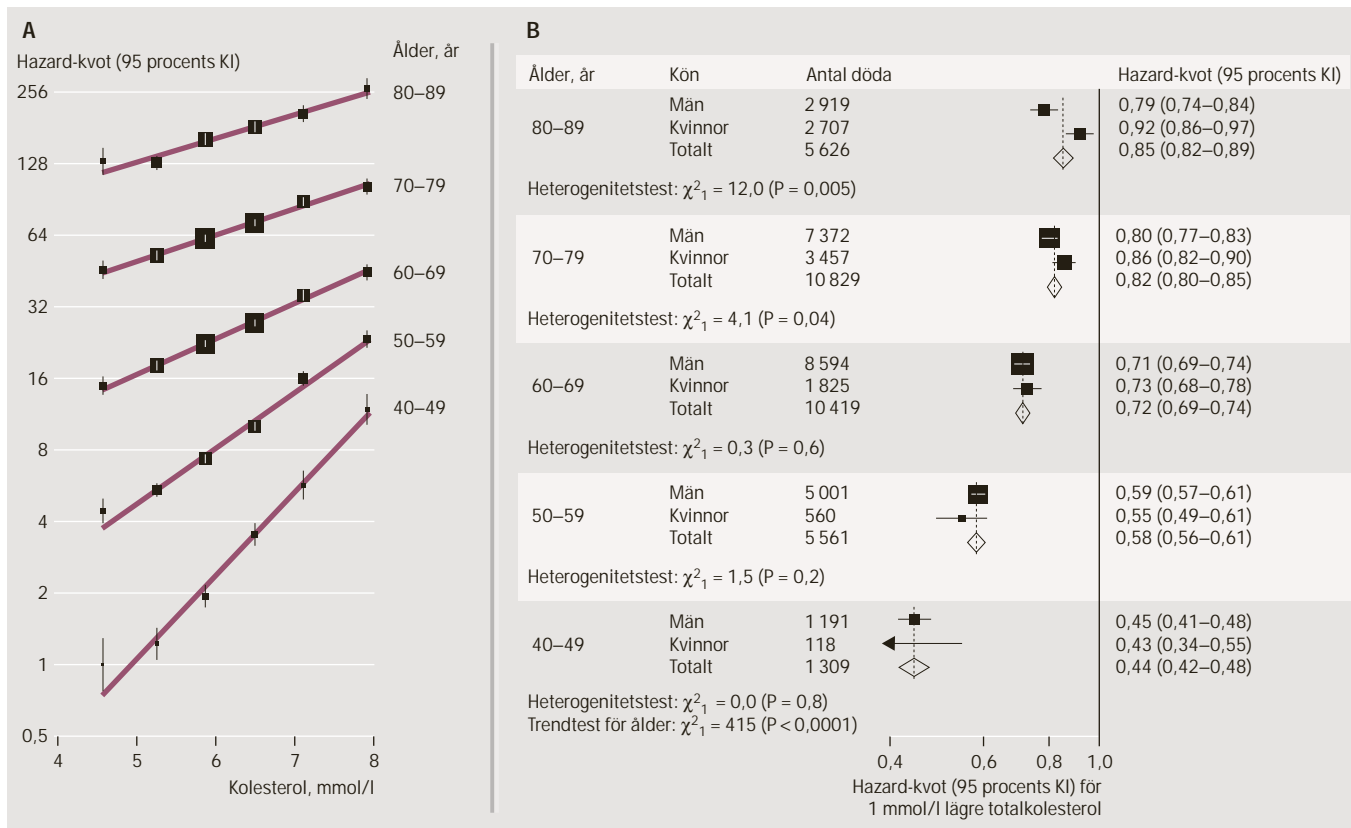
ökar kärlrisken och låga minskar den. I den stora prospektiva Köpenhamnsstudien har det bekräftats att små genetiska avvikelser som leder till rubbad kolesterolmetabolism i befolkningen är förenade med ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom oberoende av rökning, diabetes och hypertoni [3].

I prospektiva populationsstudier har kolesterols regelbundet kommit fram som en epidemiologiskt viktig oberoende riskfaktor. Vi behöver bara nämna Framinghamstudien och 1913 års män, som utgick från Göteborg [4]. I Prospective Studies Collaboration [5], som inkluderade 61 prospektiva observationsstudier med 900 000 vuxna deltagare utan tidigare sjukdom, noterades 55 000 döda i kärlsjukdom under 12 mil-

## ■ sammanfattat

Då kolesterolhypotesen nyligen ifrågasatts har en uppdatering gjorts av kolesterols roll i arogenesen hos människa. **Genetiska, epidemiologiska, cellbiologiska, molekylärbio-logiska och kliniska skäl** som anförts visar entydigt på en viktig roll för low-density lipoprotein (LDL) i aterosklerosutvecklingen. **Behandlingsstudier** med olika typer av LDL-sänkande behandling styrker ytterligare att kolesterol har stor betydelse

delför uppkomsten av ateroskleros. **Fortfarande kvarstår** en stor risk för hjärt-kärlsjukdom i Sverige. Nya hypoteser kring orsaken till ateroskleros är därför välkomna. **Nya tankar** kan vara att optimal LDL-nivå ännu inte uppnåtts och/eller att andra lipoproteiner, såsom high-density lipoprotein (HDL) eller triglycerider också måste tas med som viktiga aterosklogena faktorer.



**Figur 2.** Dödlighet i kranskärlssjukdom (33 744 döda) i relation till kolesterolvärde. A: Åldersspecifik relation. B: Ålders- och könsspecifika hazard-kvoter för 1 mmol/l lägre total kolesterolvärde. Hazard-kvoter till vänster är återgivna i en flytande, absolut riskskala så att varje log hazard-kvot återges med för denna korrekt varians. Lutningen på de åldersspecifika linjerna till vänster återges till höger uppdelade på kön. Varje kvadrat till höger eller vänster har en yta som är omvänt proportionell mot variansen av den log hazard-kvot som den representerar. Efter Prospective Studies Collaboration [5].

joner personår, varav 34 000 i kranskärlssjukdom. 1 mmol/l lägre kolesterolvärde var förenat med en halvering av kranskärlsdödligheten (hazard-kvot 0,44 med 95 procents konfidensintervall (KI) 0,42-0,48 för båda könen i åldern 40-49 år, hazard-kvot 0,66 med 95 procents KI 0,65-0,68 i åldern 50-69 och hazard-kvot 0,83 med 95 procents KI 0,81-0,85 i åldern 70-89 år. Detta gällde hela kolesterolomfånget och utan någon tröskel (Figur 2).

### Lägre kolesterolvivärer – halverad dödlighet

I Sverige liksom i många andra västländer har dödligheten i kranskärlssjukdom i stort sett halverats på två decennier. Förändringar i fråga om både behandling och riskfaktorer har bidragit till detta. En viktig förändring har varit en kraftig nedgång av de genomsnittliga kolesterolvärdena i befolkningen. I en studie av fem kohorter av 50-åriga Göteborgsmän undersökta mellan 1963 och 2003 fann man en nedgång från 6,4 mmol/l till 5,5 mmol/l [6], och liknande förändringar har setts i studier från Norrland [7]. I en nyligen publicerad svensk studie, där man undersökte den relativa betydelsen av förändringar i behandling och riskfaktorer, kunde nästan 40 procent av nedgången i dödlighet tillskrivas sjunkande kolesterolvivärer i befolkningen, så gott som uteslutande beroende på ändrade kostvanor. Det motsvarar 5 000 färre dödsfall i kranskärlssjukdom per år [8].

Kolesterol samverkar med andra riskfaktorer, kanske främst blodtryck och rökning. Nyligen visades i en studie från Storbritannien att bland 18 863 män hade de med de lägsta 5

procenten på en riskskala omfattande kolesterol, rökning och blodtryck tio år längre överlevnad från 50 års ålder än de män som hade de högsta 5 procenten [9].

### Kvoten apoA1/apoB – stark riskfaktor

Kolesterol som riskfaktor har senare också förfinats till att gälla proteindelen av lipoproteinerna, där särskilt kvoten mellan det aterogena apolipoprotein B (apoB) och det antiaterogena apolipoprotein A1 (apoA1) har kommit fram som en skarp prediktor för sjukdom än total-K eller LDL-K. Här ska särskilt nämnas den stora svenska prospektiva AMORIS-studien [10, 11]. Hos över 175 000 svenskar studerade man prospektivt dödligheten. På basen av över 1200 dödliga hjärtinfarkter hos män och kvinnor fann man att LDL-K var en stark riskfaktor för hjärtdöd men att apoB hade ett ännu starkare statistiskt samband. I senare arbeten [11] har framkommit att i synnerhet kvoten apoB/apoA1 är en mycket stark riskfaktor för kranskärlssjukdom och hjärtdöd. ApoB/apoA1-kvoten studerades också i INTERHEART-studien [12], en världsvid fall-kontrollstudie i 52 länder omfattande ca 15 000 fall och lika många kontroller. Den faktor som förklarade den högsta andelen fall i studien uttryckt som populationstillskriven risk (population attributable risk) var apoB/apoA1-kvoten, som överträffade både rökning och blodtryck.

### Trovärdiga biologiska förklaringar

Trovärdiga biologiska förklaringar på cellbiologisk och molekylärbiologisk nivå av hur kolesterol kan fungera som patogen

faktor för kranskärslsjukdom finns. Goldstein och Brown har i detalj beskrivit de olika receptorer som medierar kolesterolupptaget i makrofagen och hur därmed skumcellen, karaktärscellen i ateromet, bildas [13].

Inflammationshypotesen för ateroskleros, som tidigare uppfattades som konkurrent, har numera integrerats med kolesterolhypotesen, inte minst genom genombrottsarbeten av svenska forskare [14, 15]. Inflammation och involvering av immunsystemet är numera självklara och viktiga faktorer i den kolesterolinducerade aterosogenesen.

### Övertygande effekter av kolesterolsänkning

De senaste 15 åren har vi sett övertygande dokumentation av effekten av kolesterolsänkning på risken för hjärtinfarkt och stroke. Vi behöver bara påminna om 4S- [16] och HPS-studierna [17]. Redan den 15 år gamla 4S visade på högeligen signifikant effekt av simvastatin på total dödlighet. I en metaanalys av tio primärpreventiva statinstudier omfattande över 70 000 deltagare [18] drogs slutsatsen att statinbehandling förbättrar överlevnaden och minskar risken för hjärtinfarkt och stroke hos individer utan etablerad kardiovaskulär sjukdom (Figur 3). Inga skillnader i behandlingseffekt förelåg mellan olika åldersgrupper, mellan könen eller förekomst av diabetes eller inte. Individer med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom ska, enligt författarna, inte nekas nyttan av statinbehandling.

I fråga om sekundär prevention har också en omfattande metaanalys, med över 90 000 deltagare från 14 randomiserade statinstudier, publicerats [19]. I denna analys drog man slutsatsen att statinbehandling på ett säkert sätt minskar femårsrisken för hjärtinfarkt, revaskularisering av kranskärlen och stroke med cirka en femtedel per mmol/l minskning av LDL-K, oberoende av initial lipidprofil eller andra kliniska bilder. Den absoluta riskminskningen beror framför allt på individens egen absoluta risk för en klinisk händelse och på den absoluta minskningen av LDL-K. Enligt författarna ska man överväga långtidsstatinbehandling med kraftig LDL-K-sänkning av alla patienter som genomgått en klinisk kärlsjukdom. Effekten av kolesterolsänkning på kärlsjukdom syns inte bara i statinstudierna, som dock får sin tyngd genom den goda kolesterolsänkande effekten och de fåtaliga biverkningarna. I den primärpreventiva Lipid Research Clinic-studien påvisades effekt på hjärtinfarkt av kolesterolsänkning med kolestyramin [20]. Ett annat exempel är ileal bypass, som sänker kolesterol utan läkemedel och därmed hjärtinfarktrisen och mortaliteten [21].

I dag kan sägas att få behandlingar är dokumenterade med så många evidensbaserade studier som effekten av kolesterolsänkning på hjärt-kärlsjukdom.

### Vedersakarnas argument håller inte

Wilka argument tillgriper då vedersakarna Werkö, Scherstén och Sundberg för att fastslå detta »vetenskapliga haveri«? Man hänvisar till en artikel av Amit Sachdeva et al, publicerad i American Heart Journal [22], och en artikel av Mouaz H Al-Mallah, publicerad i Cardiology Journal [23]. Den första studien kallas »Get with the guidelines« (GWTG) och är en del av American Heart Associations kranskärslprogram. Eftersom man inte haft klart för sig vilka lipidvärden nydebuterade infarktpatienter har ville man utvärdera detta, bl a för att kunna beräkna hälsoekonomiska effekter på hjärt-kärlprevention med lipidbehandling. Man undersökte därför lipidvärdena hos 136 905 patienter som insjuknat med hjärtinfarkt på 541 kliniker i hela USA. Blodprov togs inom 24 timmar efter intagning på sjukhus. Man fann därvid att LDL-K låg på 2,73 mmol/l mot 3,2 i en normal icke-sjuk befolkning. Detta tas till

»Av ovanstående torde framgå att GWTG-studien inte lämpar sig för att avgöra om LDL-K utgör en riskfaktor för hjärtinfarkt eller inte.«

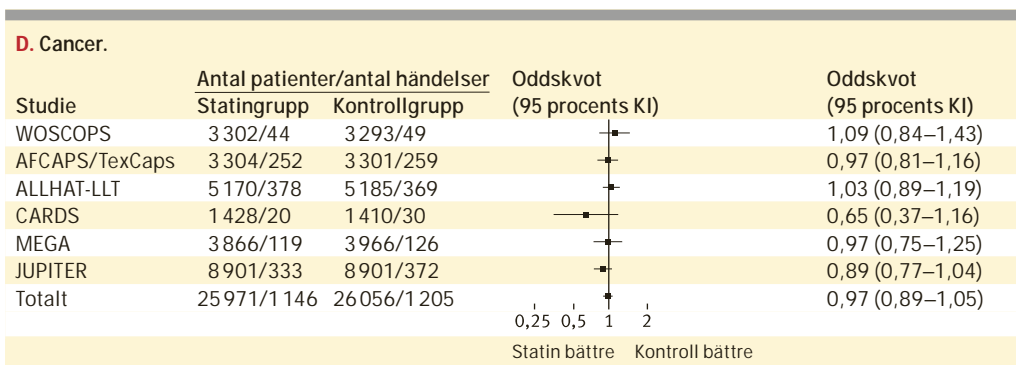
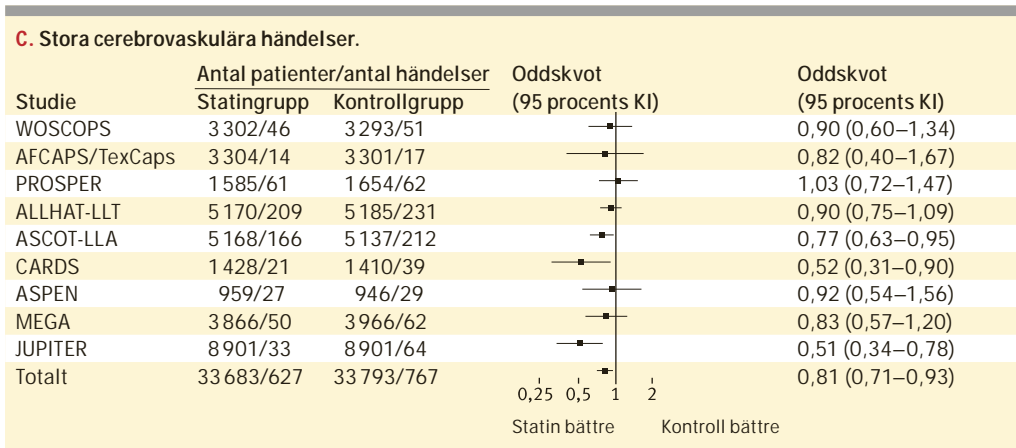
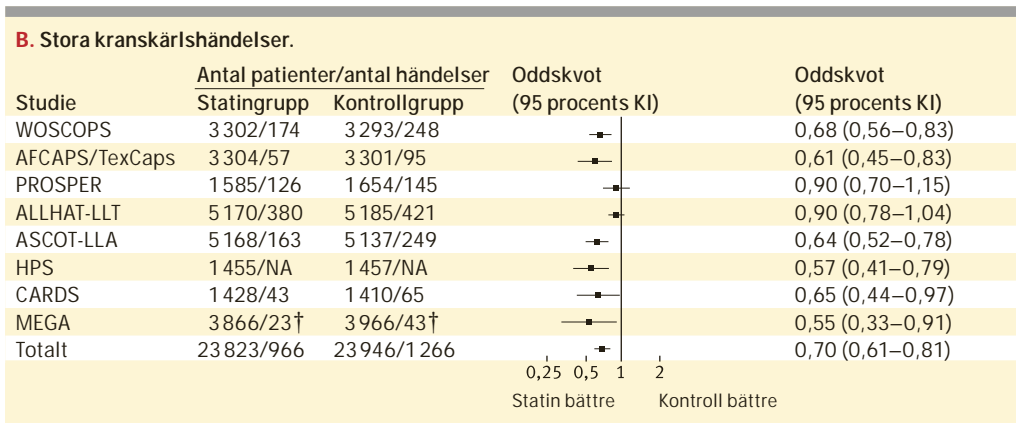
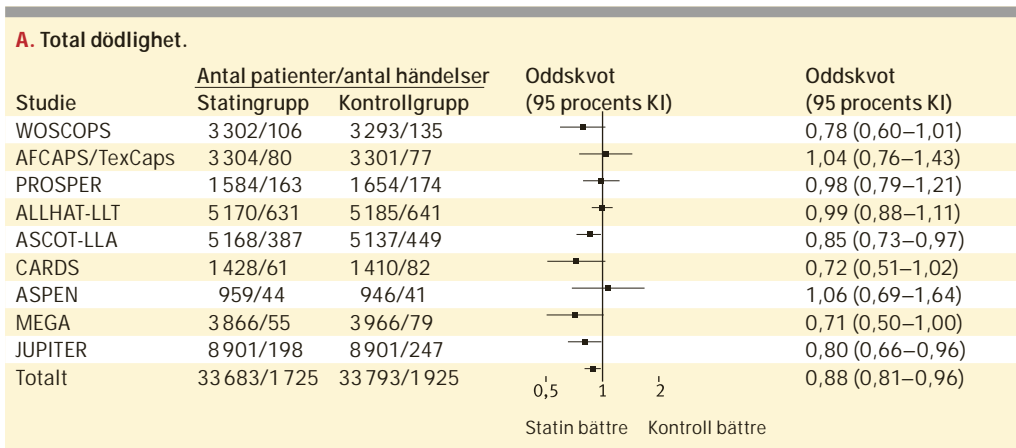
intäkt för att kolesterol, enkannerligen LDL-K, inte bör räknas som en riskfaktor för hjärtinfarkt.

Vi anser att man inte kan dra denna vittgående slutsats på basen av GWTG av följande skäl:

- Studien är ingen prospektiv kontrollerad studie av en befolkningsrepresentativ kohort med en grupp som utvecklar hjärtinfarkt och en annan grupp ur samma kohort som går fri från sjukdom. Det är av den anledningen omöjligt att göra jämförelser mellan frisk och sjuk grupp.
- Studien är en tvärsnittsstudie av patienter som nyligen lagts in på sjukhus för hjärtinfarkt. Någon samtidigt rekryterad kontrollgrupp har inte studerats. I diskussionen tar GWTG:s författare upp LDL-K-värdenas representativitet och jämför med populationsstudien NHANES, som genomfördes 1999–2002, dvs flera år före GWTG-studien. Kolesterolvärdet är lyckligtvis på väg ner i västerländska befolkningar, vilket också tydligt framgår av årliga mätningar i den citerade GWTG-studien. Argumentet – att en normalbefolkning i en annan tid på en annan plats har ett högre LDL-K än en infarktpopulation och att detta skulle motsäga LDL-K som riskfaktor – håller alltså inte.
- Man vet att LDL-K går ned vid insjuknande i akut infarkt. Av den anledningen har man som kriterium i studien angivit att blodfettbestämning ska göras inom 24 timmar efter det att patienten kommit in till sjukhuset. Emellertid kan ju patienten ha haft symtom på akut hjärtinfarkt före intagningen på sjukhuset, varför LDL-K mycket väl har kunnat sjunka betydligt vid provtagningstillfället. Genomsnittstiden för provtagning efter intagning på sjukhuset finns inte angiven i arbetet.
- Lipidvärden mättes inte på 41 procent av de intagna patienterna. Skillnader förelåg i andra mätvariabler mellan dem som analyserats beträffande lipider och dem som inte analyserats, varför det är svårt att dra slutsatser om generaliserbarheten.
- Det saknas uppgifter om huruvida deltagande patienter var fastande eller inte.
- Olika laboratorier med olika lipidmetoder användes. I evidensbaserade lipidstudier fordras numera alltid att strängt standardiserade lipidmetoder används, i den mån inte alla lipidanalyser utförs av ett centralt laboratorium.

Av ovanstående torde framgå att GWTG-studien inte lämpar sig för att avgöra om LDL-K utgör en riskfaktor för hjärtinfarkt eller inte.

Den andra studien som anförs som argument för att kolesterol inte utgör en riskfaktor för hjärtinfarkt har publicerats av Al-Mallah i Cardiology Journal [23], som ges ut av arbetsgrupper inom polska kardiologföreningen och som saknar publicerad impaktfaktor. Tidskriften publicerar huvudsakligen på polska. I en retrospektiv undersökning analyserades lipidvärdena inom 24 timmar efter insjuknande i akut hjärtinfarkt hos 517 patienter. 264 patienter hade ett LDL-K över 2,7 mmol/l vid ankomsten och 253 hade LDL-K under den nivån. Tre år senare hade patienter med de lägre LDL-K värdena signifikant högre dödlighet, 14,8 procent mot 7,1 procent,  $P=0,005$ . Den fördubblade risken för död förelåg även efter justering för etnicitet, tidigare hjärtinfarkt, hypertoni, diabe-



**Figur 3.** Oddsquoter (95 procents konfidensintervall, KI) för total dödlighet (A), stora kranskärlshändelser (B), stora cerebrovasculära händelser (C) och cancer (D) i primärpreventiva statinstudier. Efter Brugts et al [18].

tes samt tidigare behandling med acetylsalicylsyra, beta-blockad- eller lipidsänkande läkemedel. Redan i samma nummer av *Cardiology Journal* skärskådas dessa data kritiskt [24].

En kritisk analys visar följande:

- Studien är retrospektiv, dvs bara de individer som överlevt infarkten och lyckats ta sig till sjukhuset deltar. Vi får inte veta hur högt lipiderna låg hos dem som aldrig nådde sjukhus och blodprovstagning. Retrospektiva studier har aldrig accepterats som evidens för en riskfaktors kausalitet.
- Läsaren hålls i okunnighet om dödsorsakerna. Dessutom har författarna inkluderat »all cause mortality«, som givetvis innefattar även icke-kardiovaskulär död i kategorin »major adverse cardiac events« (Tabell 5 i arbetet [23])! Däremot framgår klart att kardiovaskulär sjuklighet inte skilde mellan dem som hade lågt och dem som hade högt LDL-K. Eftersom sjuklighet och dödlighet i kärlsjukdom är kraftigt korrelerade kan det betvivlas att den ökade dödligheten bland dem med lågt LDL-K var betingad av hjärt-kärldöd. Det ligger närmare till hands att anta att de låga LDL-K-värdena i många fall hade betingats av att individerna led av någon tärande sjukdom, som i sig leder till lågt LDL-K, såsom cancer, kroniskt obstruktiv lungsjukdom eller njursjukdom. Ett lågt LDL-K är i så fall ett sekundärt fenomen och kan inte användas för att koppla en patogenetisk roll till variabeln.
- De två LDL-K-kohorternas riskprofiler skiljer sig åt avsevärt. Fler i gruppen med lågt LDL-K hade tidigare haft hjärtinfarkt, fler hade diabetes och hypertoni, och de hade

»Tyvärr fann vi inga kreativa alternativa förslag ... på vad som skulle kunna vara en bättre angreppspunkt i hjärt-kärlprevention än kolesterolhypotesen ...«

---

lägre HDL-K och tendens till högre triglycerider, dvs den kliniska bilden påminde mer om metabola syndromet – en välkänd riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom.

- Dubbelt så många i gruppen med lågt LDL-K hade perifer artärsjukdom. Denna patientgrupp har välkänt hög mortalitet på grund av komplikationer till sjukdomen, kärloperationer, anestesi eller sepsis.
- Rökningens fördelning på de båda LDL-K-grupperna finns inte redovisad.

Allmänt kan sägas att avsaknaden av redovisning av dödsorsaker, inklusion av icke-kardiovaskulär död i en kardiovaskulär målvariabel och avsaknad av rökningens data i Al-Mallah-studien visar på en låg generell kvalitet. Vi finner inte att studien ger stöd för att omkullkasta kolesterolhypotesen.

### Viktigt med skepticism och kritik

Kritik av vetenskapligt arbete är ett viktigt inslag i forskningsprocessen. Skepticism är i själva verket helt nödvändig för vetenskapligt framåtskridande. Nyttänkande och test av

nya idéer är ju det som för kunskapen framåt. I så måtto välkomnar vi naturligtvis nya tankar också inom lipid- och aterosklerosforskningen.

Det finns många exempel på kritik och skepticism också inom preventiv kardiologi och statinbehandling. Som ett exempel kan nämnas Frank Sacks vid Harvard School of Public Health i Boston, som genomförde den sekundärpreventiva randomiserade CARE-studien med pravastatin, för övrigt den tredje publicerade randomiserade statinstudien med kliniskt effektmått [25] efter 4S- och WOSCOPS-studierna. På basen av resultaten från CARE hävdade Sacks att den positiva effekten av pravastatin berodde på minskad inflammation, att effekten inte var relaterad till kolesterolsänkningen och att någon ytterligare klinisk effekt inte skulle förväntas om man sänkte LDL-K under 3,2 mmol/l [26]. Denna kritik var testbar. Vid samma institution genomfördes då PROVE-IT-studien [27]. I den testades 80 mg atorvastatin, den då högsta dosen av den mest effektiva LDL-K-sänkande statinen, mot pravastatin 40 mg dagligen på patienter som nyligen genomgått en hjärtinfarkt. Hypotesen var att pravastatin inte skulle vara underlägsen atorvastatin i hjärt-kärlprevention. Median LDL-K var med pravastatin 2,46 mmol/l och med atorvastatin 1,60 mmol/l. Kaplan-Meier-estimat av det primära effektmåttets frekvens var 26,3 procent i i pravastatingruppen och 22,4 procent i atorvastatingruppen, motsvarande 16 procents riskminskning till atorvastatins fövor, en högeligen signifikant skillnad.

## REFERENSER

- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264-72.
- Rudling M. Sänkning av LDL-kolesterol förebygger hjärt-kärlsjukdom. »Normalvärdena« är för höga – behandlingstiden en avgörande faktor. *Läkartidningen.* 2006;103(43):3278-82.
- Tibblin G, Wilhelmsen L, Werkö L. Risk factors for myocardial infarction and death due to ischemic heart disease and other causes. *Am J Cardiol.* 1975;35(4):514-22.
- Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370(9602):1829-39.
- Rosengren A, Eriksson H, Hansson PO, Svärdsudd K, Wilhelmsen L, Johansson S, et al. Obesity and trends in cardiovascular risk factors over 40 years in Swedish men aged 50. *J Intern Med.* 2009;266(3):268-76.
- Eliasson M, Janlert U, Jansson J, Stegmayr B. Time trends in population cholesterol levels 1986–2004: influence of lipid-lowering drugs, obesity, smoking and educational level. The northern Sweden MONICA study. *J Intern Med.* 2006;260(6):551-9.
- Björck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J.* 2009;30:1046-56.
- Clarke R, Emberson J, Fletcher A, Breeze E, Marmot M, Shipley MJ. Life expectancy in relation to cardiovascular risk factors: 38 year follow-up of 19,000 men in the Whitehall study. *BMJ.* 2009;339:b3513.
- Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid lowering therapy – a review of the evidence. *J Intern Med.* 2006;259:493-519.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
- Jonasson L, Holm J, Skalli O, Gabiani G, Hansson G. Expression of class II transplantation antigens on vascular smooth muscle cells in human atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1985;76:125-31.
- Hansson GK, Jonasson L. The discovery of cellular immunity in the atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(11):1714-7.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;338:b2376.
- Baigent C, Keech A, Kearney P, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78.
- Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, LaBresh KA, Smith SC Jr, Dai D, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: An analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J.* 2009;157(1):111-7.e2.
- Al-Mallah M, Hatahet H, Cavalcante J, Khanal S. Low admission LDL-cholesterol is associated with increased 3-year all-cause mortality in patients with non ST segment elevation myocardial infarction. *Cardiology Journal.* 2009;16:227-33.
- Wexler O, Schwartz R. Post-infarction risk is higher with low LDL? Pondering global risk, treatment bias and the nature of outcome events. *Cardiology Journal.* 2009;16:195-6.
- Sacks F, Pfeffer M, Moye L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T, 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.
- Sacks FM, Moye LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events Trial. *Circulation.* 1998;97(15):1446-52.

Studien stödde således inte det prespecificerade kriteriet för jämbördighet utan identifierade överlägsenheten hos den intensivare behandlingen, som sålunda var relaterad till en starkare LDL-K-sänkning. Denna skepticism mot LDL-kolesterollhypotesen ledde således till ökad kunskap om LDL-K:s relation till risk och hjälpte oss att närmare precisera behandlingsmålen. I viss mån kan även de senare publicerade TNT- och IDEAL-studierna [28, 29] delvis ha betingats av Frank Sacks' skepticism, och därmed har ytterligare evidens för synen på LDL-K som «ju lägre, desto bättre» skapats.

Tyvärr fann vi inga kreativa alternativa förslag från Werkö, Scherstén och Sundberg på vad som skulle kunna vara en bättre angreppspunkt i hjärt-kärlprevention än kolesterollhypotesen, som enligt dem har havererat. Eftersom det återstår en avsevärd restrisk efter även den intensivaste statinbehandling skulle vi välkomna en hypotes som bättre skulle kunna fanga alla högriskpatienter och bidra till en bättre hjärt-kärlprevention.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders G Olsson har erhållit konsultationsarvode eller stöd för kliniska prövningar från AstraZeneca, Karobio, MSD, Pfizer, Roche och Sanofi-Aventis. Annika Rosengren har konsultavtal med AstraZeneca, MSD och Pfizer.*

Kommentera denna artikel på [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se)