

tilltro och trohet till en viss metod påverkar behandlingsresultatet [13]. Därför är det sannolikt också viktigt att förskrivarna av fysisk aktivitet hyser tilltro till metoden och följer upp sina ordinationer och effekterna av dessa.

Att de nya riktlinjerna lyfter fram fysisk aktivitet som en behandling av lika stort värde som KBT och mediciner med antidepressiva läkemedel vid lindrig depression och ångest innebär en pedagogisk utmaning för sjukvården i allmänhet och för förskrivande läkare i synnerhet.

Fysisk aktivitet är en potent och kostnadseffektiv »multitablett« med dokumenterade positiva effekter, inte bara förebyggande av hjärt-kärlsjukdom och diabetes utan också som behandling av mentala sjukdomar. Hur informerar och motiverar vi patienterna till en behandling som innebär en förändrad livsstil med eget ansvar för hälsan i stället för att bara ta en tablett som doktorn ordinerat?

■ **Lillemor Nyberg** är FoU-koordinator i FaR. **Jill Taube** är projektledare för implementering av FaR i Stockholms läns landsting.

REFERENSER

1. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom 2010. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010.
5. Rethorst C, Wipfli B, Landers D. The antidepressive effects of exercise. *Sports Med.* 2009;39:491-11.
6. Cléroux J, Feldman RD, Petrella RJ. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 4. Recommendations on physical exercise training. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ.* 1999;160(9 Suppl):S21-8.
11. Eriksson M, Franks P, Eliasson M. A 3-year randomized trial of lifestyle intervention for cardiovascular risk reduction in the primary care setting: the Swedish Björknäs study. *PLoS ONE.* 2009;4(4):e5195.
12. Metoder för att främja fysisk aktivitet. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: SBU; 2007.

läs mer Fullständig referenslista <http://larkiv.lakartidningen.se>

Kolesterolmyten lever på konstgjord andning

Eftersom det inte föreligger något orsaks samband mellan blodets kolesterolhalt och risken att dö i hjärtinfarkt är det dags att begrava kolesterolhypotesen.

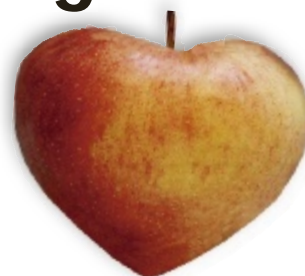
Professorerna Anders G Olsson, Finn Bengtsson, Annika Rosengren och biträdande professor Per Tornvall hävdade i *Läkartidningen* [1] att hypotesen om att kolesterol orsakar ateroskleros och hjärtinfarkt står sig. Vidare konstaterar de att den debatt vi inledde under Brännpunkt i *Svenska Dagbladet* förra sommaren [2] åtminstone inte lett till minskad förskrivning av statiner.

I sitt försök att skingra de tvivel vi eventuellt ändå sätt, menar författarna att det tyngsta skälet för att tro på kolesterolets skuld är det ärftliga tillståndet familjär hyperkolesterolemi (FH). Hjärt dödligheten vid FH är visserligen spektakulär, eftersom den i huvudsak drabbar unga individer, men individens kolesterolnivå är inte avgörande för denna risk. Individer med FH som har 2–3 gånger högre kolesterolhalt än normalvärdet har inte större risk att få hjärtinfarkt än de vars kolesterolhalt endast är lätt förhöjd [3–8]. An-

dra faktorer, varav en del är kopplade till FH, som hypertoni, diabetes, blodnivån av triglycerider, fibrinogen, faktor VIII och protrombin, förekomst av xantom i senor samt manligt kön tycks vara viktigare än kolesterolvärdet [9–11]. Mot kolesterolets roll talar även ENHANCE-studien, vilken omfattar 720 individer med FH, där kärlförträngningarna i karotisområdet progredierade snabbare hos dem vars kolesterolhalt sjönk mest med statiner [12].

Olsson och medarbetare menar att effekten av statiner stödjer kolesterolhypotesen. Men kolesterolsänkning med andra metoder har inte visat motsvarande effekt. Dessutom har graden av kolesterolsänkning med statiner inte korrelerat positivt med utfallet. Inte ens i TNT-studien (Treating to new targets), där LDL sänktes mer än tidigare genom en åttafaldigt ökad statindos, ledde detta till en skillnad i dödlighet [13]. Detta pekar på att statinerna utövar sin begränsade nytta genom ospecifika effekter och inte genom reduktion av blodets kolesterolhalt.

Sambandet mellan kardiovaskulär sjuklighet och metabola syndromet med delfenomenen hypertoni, övervikt, diabetes och lipidrubbingar är väl kartlagt och korrelerar med hög insulinsekretion [14]. Lipidrubbingarna är visserligen markörer för metabola syndromet men betyder inte att den livsviktiga molekylen kolesterol orsakar



Den samlade litteraturen ger inget entydigt stöd för ett samband mellan blodets totala kolesterolhalt och hjärt-kärlsjukdom, skriver Ralf Sundberg och Tore Scherstén.

sjukdom när den med sina transportproteiner är på väg ut till (LDL) eller återvinns (HDL) från cellerna.

Den samlade litteraturen ger följaktligen inte heller något entydigt stöd för ett samband mellan blodets totala kolesterolhalt och hjärt-kärlsjukdom. Att Olsson och medarbetare vill påskina att så är fallet är därför märkligt.

När de nämner Framinghamstudien ignorerar de att den längsta publicerade uppföljningen av denna (30 år) visade att högt kolesterolvärde inte var en riskfaktor för koronardödlighet hos män över 47 år eller hos kvinnor över huvud taget [15]. Inte nog med det, individer vars kolesterolvärde av någon anledning hade sjunkit uppvisade högre dödlighet. Detta ignorerade även American Heart Association och den amerikanska myndigheten National Heart, Lung and Blood Institute, när de 1990 försvarade kolesterolhypotesen och därmed legitimerade profylaktisk massanvändning av statiner för kolesterolsänkning hos friska [16].

Vidare tycks det ha undgått Olsson och medarbetare att försöket att sänka kolesterol hos »1913 års män« från Göteborg, lika lite som i dess amerikanska förebild MRFIT



RALF SUNDBERG privatpraktiserande läkare, docent i transplantationskirurgi, Malmö
ralfsundberg@telia.com



TORE SCHERSTÉN professor emeritus i kirurgi, ledamot av Kungliga Vetenskapsakademien, f d sekreterare i Medicinska forskningsrådet, Båstad

(Multiple risk factor intervention trial), åstadkom någon minskning av hjärt dödligheten [17]. Likaså citerar de LRC-studien (Lipid Research Clinics) på ett vilseledande sätt, eftersom inte heller denna gigantiska studie visade några statistiskt signifikanta resultat [18]!

För att ytterligare hävda sin uppfattning att hög total kolesterolnivå skulle vara en riskfaktor hänvisar så Olsson och medarbetare till sitt främsta trumpkort; en meta-analys av 61 studier omfattande mer än 900 000 initialt friska individer [19]. Enligt denna är hög total kolesterolnivå en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom i alla åldrar och hos båda könen. Den som undrar vilka 61 studier som ingår får gå till en särskild webbsida [20] och finner då att analysen har allvarliga brister. Där saknas nämligen minst elva publicerade studier som tillfredsställer de uppsatta kriterierna, varav nästan alla visar att högt kolesterolvärde inte är en riskfaktor [21-31].

Än mer anmärkningsvärt är dock att antalet deltagare i metanalyserna inte i ett enda fall stämmer med originalartiklarna. Antingen anges färre deltagare eller också fler. Rekordet sätts av en studie från Paris där antalet studerade individer enligt originalartikeln är 58 803, varifrån metaanalysen lyckas inkludera hela 193 289 personer. Vi har inte fått något svar från metaanalysens författargrupp på frågan om hur de förklarar det.

Olsson och medarbetare tolkar den minskade dödligheten i hjärtsjukdom som iakttagits i Göteborgstrakten som ett resultat av ökad användning av statiner. Mot detta kan invändas att den minskning av dödlighet i hjärtinfarkt som ses i västvärlden kunde observeras redan innan statinerna kom ut på marknaden och att denna sedan fortskridit i samma

takt, oberoende av försäljningen av dessa läkemedel [32]. Minskande rökning och bättre infarktvård har nog haft större betydelse, framför allt då revaskularisering av kranskärlsförträngningar.



»Kolesterolhypotesen har alltför länge hållits vid liv då den varit tilltalande för en del av läkarkåren, läkemedelsindustrin och deras närstående intressen.«

Kolesterolhypotesen bygger på föreställningen att höga LDL-nivåer skulle få den ytterst hydrofoba molekylen kolesterol att passera endotelcellerna och här efter orsaka inflammation, plackbildningar och förträngningar i artärerna. Oftast ignoreras då att mediaskiktet är skådeplatsen för dessa processer och inte intiman. Någon mekanism för hur kolesterol i så fall skulle orsaka inflammation aldrig påvisats. Eftersom kolesterol utgör 40 procent av molekylerna i samtliga cellmembran och där utövar vitala funktioner är blotta föreställningen härom obsolet. Ändå utgör detta den förmodade patofysiologiska grunden för att rutinmässigt behandla högt LDL-värde med statiner.

När det nu i en stor amerikansk studie visats att hjärtinfarktpatienters kolesterolvärden till och med är lägre än hos friska [33] håller inte ens det första ledet av detta resonemang. Mot detta kontrar nu Olsson och medarbetare att LDL-medelvärdet i denna studie ändå inte var särskilt lågt eftersom amerikanernas kolesterolvärden sjunkit genom åren. Men om vi ska tro kartläggningen i NHANES [34] sjönk LDL-ko-

lesterolnivåerna i USA med 0,5 procent per år mellan 1988 och 2002, och med samma takt borde medelvärdet i USA när Sachdeva et al genomförde sin studie varit kring 3,2 mmol/l, vilket korrigerat för åldern skulle ha givit kring 3,6. Patienternas LDL-värde var dock endast 2,7, således nästan 30 procent lägre än förväntat.

Det är visserligen känt, som Olsson och medarbetare riktigt påpekar, att B-kolesterolnivåerna kan sjunka vid kritisk sjukdom såsom infarkt. Men data från Sachdeva et al och en färsk studie som dessa författare citerar [35] talar för att en sådan nedgång är obetydlig och inte kan förklara att infarktpatienter har lågt kolesterol.

Al-Mallah och medarbetare fann ännu lägre LDL-kolesterolvärde hos sina infarktpatienter [36]. Dessutom fann de att dödligheten var dubbelt så hög tre år senare hos dem som haft de lägsta värdena. Dessa oroväckande fynd avfärdar Olsson och medarbetare med att de publicerades i en polsk tidskrift som saknar impaktfaktor och att 3-årsutfallet redovisades som totalmortalitet.

Låt oss då erinra om att antalet kardiovaskulära händelser var större redan efter 6 månader, och därför kan – såsom även Framinghamstudien indikerade – möjligheten av en association mellan låga kolesterolvärden och hjärt- samt totalmortalitet inte uteslutas.

Vår slutsats kvarstår således. Kolesterolhypotesen har alltför länge hållits vid liv då den varit tilltalande för en del av läkarkåren, läkemedelsindustrin och deras närstående intressen. Men eftersom inget orsakssamband mellan blodets kolesterolhalt och risken att dö i hjärtinfarkt föreligger är det nu dags att be-grava den.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Miettinen TA, Gylling H. Mortality and cholesterol metabolism in familial hypercholesterolemia. Long-term follow-up of 96 patients. *Arteriosclerosis*. 1988;8:163-7.
- Sugrue DD, Trayner I, Thompson GR, Vere VJ, Dimeson J, Stirling Y, et al. Coronary artery disease and haemostatic variables in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Br Heart J*. 1985;53:265-8.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*. 1987;257(16):2176-80.
- LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues. *American Heart Association. Circulation*. 1990;81(5):1721-33.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. 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.
- <http://image.thelancet.com/extras/01art8300webappendixA.pdf>
- Luepker RV, Berger AK. Is acute myocardial infarction disappearing? *Circulation*. 2010;121:1280-2.
- 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
- Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1440-5.

Läs mer Fullständig referenslista <http://ltarkiv.lakartidningen.se>

nästa sida: Replik från Anders G Olsson, Finn Bengtsson, Annika Rosengren, Per Tornvall.