

Den 24 april 2007 hölls konferensen ”**Dietary fats and cholesterol**” i Göteborg i anslutning till utdelningen av ”**The Leo Prize of Independent Thinking**” till **Dr Uffe Ravnskov**. Se vidare prisets hemsida: <http://www.leoprize.org>

Kolesterol, hjärtinfarkt och statiner tro och vetande

Organisatörer: Gösta Walin, Göran Petersson, Tore Scherstén
Moderator: Professor Tore Scherstén

- 09.30 **Kost - Kolesterol - Ateroskleros - Statiner**
Professor Paul Rosch
- A short history of the cholesterol crusade
- 10.00 **Kolhydrater -Fetter - Insulin - Diabetes**
Professor Richard Feinman
- The epidemic of type 2 diabetes – its cause and how to stop it
- 10.50 **Kolesterol - Hjärtinfarkt - Statiner**
Kardiolog Michel de Lorgeril
- Sudden cardiac death and dietary fat - a forgotten issue
- 11.20 **Hjärta - Kolesterol - Statiner - Q10**
Kardiolog Peter Langsjoen
- Statin treatment – do the benefits outweigh the risks?
- 12.00 Lunch
- 13.15 **Mättat fett - Kolesterol - Statiner - Myter**
Dr Uffe Ravnskov - *Cholesterol - friend or foe?*
- 13.45 **Allmän diskussion med föreläsarna**
- 14.30 Professor Gösta Walin - *Leo Prize ceremony*

Här följer svenska sammanfattningar av de fem internationella föreläsningarna. Titlarna har på denna förstasida kompletterats med sökord.

Redaktör: Professor Göran Petersson, Kemi- och Bioteknik, Chalmers

Korståget mot kolesterol

Professor **Paul Rosch**, New York Medical College

Kampanjen mot kolesterol baseras på följande antaganden:

- Hjärtinfarkt beror på igensättning av hjärtats artärer med plack innehållande kolesterol
- Fett i kosten orsakar en höjning av blodets kolesterol som ger upphov till igensättningarna

Båda dessa antaganden grundas på forskning av Nikolai Anichkov som 1913 rapporterade att kaniner som matats med kolesterol utvecklade kärlskador liknande mänsklig ateroskleros. Han visade också att antalet och graden av kärlförändringarna var proportionella mot nivån av kolesterol i blodet. Först på 1950-talet följdes detta upp av John Gofman m fl som menade att kolesterol i lipoproteiner var en huvudfaktor för människans ateroskleros. Han upptäckte också att för patienter med familjär hyperkolesterolemi fanns kolesterolet främst i lipoprotein av typ LDL som kom att betecknas det "onda" kolesterolet.

År 1961 rapporterade Framinghamstudien att risken för kranskärslsjukdom var högst hos dem med högst blodkolesterol, och American Heart Association lanserade officiellt lågfettkost. Tre epidemiologiska studier från Oslo, Los Angeles och Finland publicerade åren 1966 till 1969 bekräftade tidigare metaboliska studier som visat att mättat fett tenderar att höja kolesterol medan fleromättat fett sänker kolesterol. Ancel Keys' "Seven Country Study" 1970 påstods visa ett direkt samband mellan fettintag, hyperkolesterolemi och död i hjärtinfarkt. År 1974 identifierade sedan Brown och Goldstein LDL-receptorn som avgörande för hur lipoproteiner metaboliseras, för vilket de senare tilldelades Nobelpriset.

År 1984 var en höjdpunkt för korståget mot kolesterol

- En långtidsstudie visade på minskning av kranskärslskador för män med högt kolesterol som behandlats med det gallsyrabindande preparatet kolestyramin
- En konsensusgrupp inom National Institute of Health deklarerar sänkning av blodkolesterol som ett nationellt mål
- Samma institut startar ett nationellt utbildningsprogram för läkare och patienter om diagnos och behandling av dåliga blodfettsvärden

Akira Endo i Tokyo upptäckte den första statinen 1976. Lovastatin utvecklades av Merck 1980 och blev sju år senare den första statinen som godkändes av FDA. Men statinerna startade egentligen först 1994 med Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), den första stora studien som visade att aggressiv behandling med en statin minskade kranskärslsjukdom och därtill kopplad dödlighet. Sedan dess har en rad liknande studier gjorts som påstått bekräfta ett orsakssamband med kolesterol.

Det återgivna scenariet har aggressivt hävdats av en ytterst mäktig kartell i ett korståg för att övertyga alla om sambandet fet mat → förhöjt kolesterol → kranskärslsjukdom. Denna kartell består av läkemedelsföretag som erbjuder kolesterolsänkande läkemedel och tillverkare av livsmedel med lågt fettinnehåll, lierade med myndigheter och läkare med ett egenintresse av att dessa uppfattningar lever vidare. Kopplingar till akademier, vetenskapliga tidskrifter och media gör det ofta svårt att föra fram avvikande meningar. Dessutom bemöts sådana ofta på ett nedlåtande sätt.

Kost mot epidemin av diabetes

Professor **Richard Feinman**, editor för "Nutrition & Metabolism"

Begränsning av kostens innehåll av kolhydrater som huvudmål vid kostterapi mot diabetes stöds av grundläggande biokemi, av historiska paralleller och av ett ständigt ökande antal kliniska studier som visar dess effektivitet.

Även om myndigheter och enskilda forskare erkänner effektiviteten av kolhydratbegränsning för kontroll av blodglukos och av markörer för hjärt-kärlsjukdom, så motsätter de sig bestämt användningen av en kost med lågt kolhydratinnehåll (1). En huvudinvändning är då att sådan kost leder till ökat fettintag och till ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Det finns olika typer av lågkolhydratkost både med och utan en ökning av fettintaget. De flesta studier har emellertid visat att det första alternativet är det mest effektiva för diabetiker. Samma storlek passar inte alla, sägs det ofta från officiellt håll, men det följs inte. Officiella kostråd för diabetiker med sitt huvudbudskap om mindre fett är motsägelsefulla, tvetydiga och inte särskilt logiska (2).

Hindren för acceptans av lågkolhydratkosten kan till viss del vara politiska, psykologiska och ekonomiska, men vetenskapliga nyckelfrågor har också betydelse. Ett vetenskapligt och rationellt angreppssätt vid kostterapi för diabetiker måste utgå från flera viktiga principer.

- Sambandet mellan orsak och effekt måste klarläggas. Speciellt kan man inte utgå från att insulinresistens orsakas av fetma när det i stället kan vara så att båda tillstånden orsakas av långvarigt hög insulinnivå

- Mekanismen är grundläggande. När effektiva kostbehandlingar jämförs måste prioritet ges åt dem som är biokemiskt förankrade, speciellt om effekten dessutom är större

- Kontrollerade långtidsstudier är standard vid förebyggande av sjukdomstillstånd. Då det saknas sådana studier är symptomförbättringar primära, särskilt om mekanismen är etablerad eller alternativen överksamma. Dessutom kan kosten med de värsta korttidseffekterna även befaras vara den långsiktigt mest problematiska.

- Statistik är ett hjälpmedel och får inte bli styrande. Patienternas efterlevnad och effekten av koständringarna måste hållas isär; och gruppmedelvärden kan vara missvisande.

- Falsifierbarhet är grundläggande för alla vetenskapliga teorier. Det växande antalet negativa erfarenheter av gällande kostrekommendationer pekar på att dessa behöver omvärderas.

Aktuellt stöd för lågkolhydratkost mot diabetes kommer från kontrollerade, kliniska experiment (3,4) och välkontrollerade studier av fördelar med lågkolhydratkost (5) även utan viktneidgång (6). Flera studier visar även på fördelar när det gäller blodets lipider, till och med i studier där kolhydraterna har ersatts med mättat fett (2,7-9). Slutligen ligger ökningen av kolhydratintaget som skett parallellt med epidemin av fetma och diabetes som en underton i alla diskussioner om diabetes och kost.

1. American Diabetes Association: *Diabetes Care* 2006, **29**: 2141-2157.
2. Ravnskov U: *The Cholesterol Myths: Exposing the Fallacy that Cholesterol and Saturated Fat Cause Heart Disease*. NewTrends Publishing, 2000
3. Nielsen JV, Joensson EA: *Nutr Metab (Lond)* 2006, **3**:22.
4. Yancy WS, Jr. , et al: *Ann Intern Med* 2004, **140**:769-777.
5. Boden G, et al: *Ann Intern Med* 2005, **142**:403-411.
6. Gannon MC, Nuttall FQ: *Diabetes* 2004, **53**:2375-2382.
7. Ginsberg HN, et al: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, **18**:441-449.
8. Krauss RM, et al.: *Am J Clin Nutr* 2006, **83**:1025-1031.
9. Feinman RD, Volek JS: *Nutr Metab (Lond)* 2006, **3**: 24.

Plötslig hjärtdöd

Kardiolog **Michel de Lorgeril**, Frankrike

De flesta som dör av hjärtsjukdom dör plötsligt.

En viktig fråga är därför om blodets halt av kolesterol har betydelse för plötslig hjärtdöd?

Och kan en sänkning av kolesterolet förebygga plötslig hjärtdöd?

Svaren på dessa frågor kan kasta nytt ljus över kranskärlsjukdomarnas epidemiologi och på nya sätt att förebygga hjärtdöd.

Kranskärslsjukdom (CHD) är den vanligaste dödsorsaken i både I-länder och U-länder. Alla strategier för att förebygga och behandla hjärtsjukdom måste därför värderas efter deras effekt på dödligheten. Andra mått på behandlingseffektivitet är som bäst sekundära surrogateffekter. Eftersom eventuella behandlingsovinster lätt kan upphävas på grund av biverkningar, både på kort och långt sikt, bör både hjärtdödligheten och den totala dödligheten analyseras noggrant. Utan en dylik granskning bör inga rekommendationer ges, vare sig till hjärtpatienter eller till befolkningen.

Noggranna granskningar av alla tillgängliga data, inklusive resultaten från kontrollerade, randomiserade kliniska experiment har visat att en sänkning av kolesterolet, tvärtom en allmänt spridd uppfattning, inte är ett effektivt sätt att minska vare sig hjärtdödligheten eller den totala dödligheten i den allmänna befolkningen. Detta gäller både för kolesterolsänkning med statiner och med andra medikamenter. Detta är i överensstämmelse med att plötslig hjärtdöd är den vanligaste dödsorsaken (ca 65 % av all hjärtdöd) och att allt pekar på att plötslig hjärtdöd inte beror på förhöjt kolesterol.

Frågan är därför om vi står inför ett paradigmskifte, både när det gäller förklaringar till CHD av epidemisk karaktär, och när det gäller metoder för att effektivt förebygga hjärtdöd i befolkningen.

Nytta och risker med statiner

Kardiolog **Peter Langsjoen**, Texas USA

Statiner (HMG Co-A reductas inhibitorer) är ämnen som hämmar biosyntesen av kolesterol. Innan vi ser på för- och nackdelar med statinbehandling bör vi slå fast att kolesterolsänkning och statinbehandling inte är samma sak.

Sanningen är nämligen att inga kolesterolsänkande experiment, vare sig genom koständringar eller med medicin hade lyckats påverka dödligheten innan statinerna introducerades 1987. Statiner blev de första kolesterolsänkande läkemedlen som visades ge minskad mortalitet. Dr Ravnskov uttrycker det som att ”statiner minskar kranskärslsjukdomar inte för att de sänker kolesterolet utan trots att de gör det”. Nyttan med statinerna är inte beroende av graden av kolesterolsänkning. Tvärtom visar en japansk studie av 50 000 patienter en signifikant ökning i mortalitet för patienter med störst kolesterollminskning.

Vilka är då fördelarna med statinbehandling? För det första har den en kraftfull placeboeffekt. Den psykologiska betydelsen för såväl läkare som patient av en minskning av kolesterolet (ett naturligt ämne som båda tror är ondskefullt) får inte underskattas. För det andra minskar mortaliteten 0,5 % per år för medelålders män med kranskärslsjukdom. Orsaken tycks vara antiinflammatoriska och plackstabiliserande effekter. Men för män mellan 30 och 69 år behöver 50 patienter behandlas fem år för att undvika en enda hjärtinfarkt. För kvinnor har man aldrig kunnat påvisa någon minskning av dödligheten genom statinbehandling, vare sig hos friska eller hos hjärtsjuka. Detsamma gäller även för män över 70 års ålder.

Och vilka är riskerna? Hur påverkar de livskvalitet och vilka biverkningar ger de? Låt mig först peka på en stor kanadensisk studie (JAMA 2002), där inte mindre än 75 % av 85 000 patienter avbröt sin statinbehandling inom blott två år. Vare sig läkaren vet om det eller ej och vad läkemedelsindustrin än påstår så fullföljer patienter sin statinbehandling mycket dåligt. Patienter vet mycket väl hur de mår, oavsett hur fast de tror på att högt kolesterol är farligt och oavsett det lockande i att förhindra sjukdom genom att svälja ett piller. De flesta slutar ta statiner på eget bevåg på grund av svår trötthet och smärtande och svaga muskler.

Genom egna observationer och från ungefär 40 publikationer står det klart att statiner alltid medför en dosberoende brist på coenzym Q10, utan vilket bildningen av ATP i mitokondrier är omöjlig. De nya aggressiva riktlinjerna för kolesterolsänkning medför låga kolesterolnivåer och brist på Q10 som aldrig tidigare. Vi har registrerat en försämrad hjärtmuskelfunktion hos 70 % av patienter efter sex månaders behandling med endast 20 mg per dag av atorvastatin (American Journal of Cardiology 2004). Vi har även noterat dramatiska förbättringar av livskvalitet och hjärtmuskelfunktion hos 50 patienter som avbrutit sin statinbehandling på grund av biverkningar och utan att se några negativa konsekvenser (Biofactors 2005). Det finns också oroande tecken på biverkningar i form av cancerrisker, neurologiska effekter och försämrad muskelfunktion.

Fördelarna med statiner är alltså små och inte relaterade till kolesterolsänkning utan snarare till antiinflammatoriska effekter. Riskerna är både vanliga och skrämmande och inkluderar först och främst försämrad hjärtmuskelfunktion och allmän trötthet och muskelsvaghet.

Kolesterolkampanjen – ett hot mot folkhälsan

Dr Uffe Ravnskov

Leo Prize Winner 2007

Mättat fett och högt kolesterol har sedan ett halvt sekel ansetts vara de viktigaste orsakerna till åderförkalkning och hjärtinfarkt. De flesta menar därför, att en kolhydratrik, fettfattig kost, där fettets huvudsakligen utgörs av fleromättat fett är det bästa sättet att förebygga hjärtkärlsjukdom. En mängd observationer är emellertid oförenliga med denna hypotes.

Enligt WHO's rekommendationer är huvudargumentet mot det mättade fettets att det höjer blodets kolesteroltal. Ett tiotal kontrollerade studier har emellertid visat att inte ens ett intag av mättat fett som är 2-5 gånger högre än WHO's övre gräns påverkar vare sig total- eller LDL-kolesterol, och lägst kolesteroltal har noterats hos afrikanska folkslag vars kost till 80-90 % består av kött och mjölk.

Även om mättat fett skulle höja kolesteroltal en smula, så är detta en surrogat-effekt. Den avgörande frågan är om en överkonsumtion av mättat fett leder till hjärtkärlsjukdom, men för detta finns inget vetenskapligt stöd. Minst 30 studier av mer än 300,000 individer har visat att infarktpatienter inte har ätit mer mättat fett än friska kontrollpersoner, och minst tio studier har visat att stroke-patienter har ätit *mindre*. Studier av döda visar dessutom, att människor som ätit minimala mängder mättat fett är lika åderförkalkade som storkonsumenter, och inga kontrollerade kliniska experiment har lyckats minska hjärtdödligheten genom att enbart minska på intaget av mättat fett.

Det vetenskapliga underlaget för att ett högt kolesterol leder till hjärtinfarkt är även det bräckligt. Alla osekulerade studier av döda har visat att människor med lågt kolesterol är lika åderförkalkade som människor med högt kolesterol. Ett högt kolesterol är en riskfaktor för hjärtinfarkt hos unga och medelålders män, men inte i alla studier, inte hos kvinnor och inte hos äldre människor heller, trots att mer än 90 % av alla hjärtkärl dödsfall drabbar människor som passerat 65.

Medikamentell sänkning av kolesteroltal med de äldre preparaten har inte kunnat minska dödligheten i hjärtinfarkt. Statinerna kan sänka dödligheten en smula, men blott hos män med hög risk för hjärtkärlsjukdom. Effekten är beskedlig och beror inte på kolesterolsänkningen.

Statinerna har dessutom många biverkningar, såsom muskelbesvär, leverskada, njursvikt, depression, minnesförlust, impotens, och nervskador. De är också toxiska för placenta och foster och kan leda till spontanabort eller grava missbildningar. Enligt kliniska statinstudier, som alla finansieras av läkemedelsindustrin, är biverkningarna ovanliga eller sällsynta, men allt talar för att dess antal är underskattat.

Kolesterolkampanjen har lett till en minskad konsumtion av mättat fett och till en ökad konsumtion av kolhydrater. Samtidigt har vi fått en epidemi av övervikt och diabetes som i dag är det klart allvarligaste hotet mot folkhälsan i västländerna. På grund av rädslan för fett rekommenderar alla auktoriteter att diabetikerns kost bör vara rik på kolhydrater trots att ett tiotal kontrollerade studier visat att en fetrik, kolhydratfattig kost på alla väsentliga punkter är mer hälsosam för diabetikern än motsatsen.

Trots talrika motsägelsefulla resultat har kolesterolkampanjen kunnat fortsätta i decennier. Förklaringen är att de flesta kontroversiella studier ignoreras av kampanjens företrädare, eller citeras så att läsaren får intrycket att de ger stöd. Forskare med en positiv syn på kampanjen kan dessutom räkna med ett i det närmaste obegränsat ekonomiskt stöd från livsmedels- och läkemedelsindustrin.