

En alternativ hypotese som forklarer kjønnsforskjellene i risiko for koronar hjertesykdom

Et av de mest slående trekk ved hjerteinfarktets epidemiologi er kjønnsforskjellen: Sammenliknet med jevnaldrende menn har kvinner gjennom hele livet lavere risiko for hjerteinfarkt, mens de i mindre grad synes å være beskyttet mot angina pectoris. Verken epidemiologiske data eller funn i kontrollerte kliniske studier tyder på at det er østrogen som beskytter kvinnene. Denne artikkelen lanserer en alternativ hypotese: Menn har større risiko enn kvinner for koronar død og hjerteinfarkt fordi menn har større risiko enn kvinner for å utvikle lipidholdige, ustabile og trombogene aterosklerotiske plakk i koronararteriene. Denne forskjellen kan skyldes kjønnsforskjeller i HDL-kolesterolnivå, som igjen påvirkes av testosteron. Den nye hypotesen er forenlig med epidemiologiske observasjoner og eksperimentelle funn, og den er også forenlig med vår forståelse av de til grunnliggende patofysiologiske mekanismer for aterosklerose og koronare hjertesykdommer.

Det er et velkjent faktum at kvinner har betydelig lavere risiko enn menn for å få hjerteinfarkt eller dø av koronar hjertesykdom. Årsaken til denne kjønnsforskjellen er ukjent (2). Det er egentlig overraskende, fordi kjønnsforskjellen i risiko for koronar hjertesykdom er et av de mest slående trekk ved sykdommens epidemiologi, og få kroniske sykdommer har vært gjenstand for så intens forskning som koronar hjertesykdom. Riktignok blir følgende to påstander gjentatt hyppig, både i vitenskapelige artikler og i medisinske lærebøker:

– Kvinner er beskyttet mot koronar hjertesykdom inntil menopause, altså omkring 50-årsalderen; deretter øker risikoen raskt slik at eldre kvinner har samme – eller endog høyere – risiko enn eldre menn.

– Bruk av hormonbehandling med østrogen hos postmenopausale kvinner beskytter mot hjerte- og karsykdommer.

Ingen av disse påstandene er vitenskapelig dokumentert. Det er en myte at menopause medfører et markert skille i kvinners risiko for koronar hjertesykdom (3–5), og det er ikke dokumentert at tilskudd med østrogen reduserer risikoen (6, 7).

Men dersom verken menopause (opphør av

Kaare Harald Bønaa

kbbonaa@hotmail.com

Hjertemedisinsk avdeling

St. Olavs Hospital

7006 Trondheim

og

Institutt for Samfunnsmedisin

Universitetet i Tromsø

Bønaa KH.

A new hypothesis explaining the gender difference in risk of coronary heart disease.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1783–7

One of the most interesting aspects of coronary heart disease epidemiology is the gender difference: in all age groups women have lower risk of myocardial infarction compared to men. Epidemiological observations and results of recent controlled clinical trials suggest that it is not oestrogen that protects women. In this paper an alternative hypothesis is suggested: Men are at increased risk of coronary death and myocardial infarction because they are more prone than women to develop lipid-loaded, unstable coronary atherosclerotic plaques. This may be caused by gender differences in plasma levels of high density lipoprotein cholesterol, which is influenced by the blood testosterone level.

Basert på en artikkel publisert i *Medicinsk årbog 2002* (1)

☞ Se også side 1765

den endogene østrogenproduksjon) eller tilskudd med østrogen påvirker kvinners risiko for koronar hjertesykdom, hva er det da som beskytter dem? Hensikten med denne artikkelen er å presentere en del epidemiologiske og patofysiologiske observasjoner som danner grunnlag for å lansere en alternativ forklaring på kjønnsforskjellene i koronar hjertesykdom.

Dødelighet av koronar hjertesykdom

Tabell 1 viser dødelighet av koronar hjertesykdom (ICD 10: I20–I25) i Norge 1996–98. Tabellen er basert på data fra Statens helseundersøkelser (8). I alderen over 25 år døde i gjennomsnitt 4 712 menn og 3 899 kvinner hvert år av koronar hjertesykdom. Hos begge kjønn øker dødeligheten sterkt med alderen, og i alle aldersgrupper er dødelighetsraten høyere hos menn enn hos kvinner. I de eldste aldersgruppene er det riktignok flere kvinner enn menn som dør av koronar hjertesykdom, men det skyldes at det i disse aldersgruppene er flere kvinner

enn menn fordi kvinner blir eldre enn menn. Den absolutte forskjell i rater – dvs. menns overdødelighet av koronar hjertesykdom i forhold til kvinner – øker kontinuerlig med alderen og er størst hos dem over 80 år. Tabell 1 gir altså ingen holdepunkter for at kvinners beskyttelse mot koronar hjertesykdom avtar etter menopause. Tvert imot, det er først etter menopause at denne beskyttelsen virkelig monner i statistikken.

Tabell 1 og tilsvarende data fra andre land (3–5) viser at det for kvinner er en konstant økning i risiko for koronar hjertesykdom med alderen. Årene omkring menopause (i Norge og andre vestlige land er gjennomsnittsalder for menopause ca. 50 år) markerer ikke noe avvik fra denne alderstrenden. Andre studier i større vestlige befolkninger, som gir mer stabile estimater enn norsk statistikk, viser at risikoen for koronar hjertesykdom hos kvinner øker med en faktor på ca. 2,3 per femårs aldersgruppe fra 20-årsalderen til seniet (3, 5). Om man plotter kvinners dødelighet på en logaritmisk skala, finner man at risikoøkningen per femårs aldersgruppe er nærmest lineær i alderen 20–90 år. Det vil si at den prosentvise økning i risiko mellom femårs aldersgrupper er konstant.

For menn, derimot, er bildet annerledes. Blant yngre menn øker dødelighet per femårs aldersgruppe med en faktor på ca. 3,5, mens risiko øker med en faktor på 1,5 per femårs aldersgruppe hos eldre menn. På en logaritmisk skala vil dødelighetskurven for menn få en konkav fasong og nærme seg kurven for kvinner. Men kurvene krysser aldri (3, 5). Årsaken til at kurvene nærmer seg, skyldes altså at hastigheten (akselerasjonen) av dødelighetsøkningen avtar hos eldre menn, mens den er konstant hos kvinner.

I motsetning til koronar hjertesykdom, ser man derimot for brystkreft, som er en velkjent østrogenavhengig sykdom, et klart avvik i alderstrenden ved 50-årsalderen (4).

Heller ikke i andre typer analyser har man kunnet påvise at menopause representerer en risikofaktor for koronar hjertesykdom hos kvinner. I multivariate statistiske analyser hvor man inkluderer risikofaktorer som kolesterol, blodtrykk, røyking, alder etc. for å forklare forekomsten av hjerteinfarkt hos kvinner, gir variabelen menopause ikke noe eget bidrag til den forklarte variansen.

I alle aldersgrupper er altså dødeligheten av koronar hjertesykdom lavere hos kvinner enn hos menn. Denne kjønnsforskjellen er universell på tvers av regionale forskjeller i forekomst av koronar hjertesykdom.

Tabell 1 Antall innbyggere, antall døde og dødelighetsrater av koronar hjertesykdom (ICD10: I20-I25) i Norge 1996–98. Basert på data fra Statens helseundersøkelser (8)

Alder (år)	Befolkning i tusen ¹		Antall døde per år ²		Dødelighetsrater per million per år		Overdødelighet hos menn per million per år ³
	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	
25–29	174	168	3	1	17	4	13
30–34	173	165	6	1	37	6	31
35–39	163	156	15	2	90	15	75
40–44	159	154	42	5	266	35	231
45–49	156	148	100	11	640	74	566
50–54	145	139	153	33	1 059	237	822
55–59	102	102	176	31	1 727	306	1 421
60–64	85	90	293	78	3 442	875	2 567
65–69	84	93	499	156	5 946	1 675	4 271
70–74	79	98	475	360	10 139	3 689	6 450
75–79	64	92	1 044	665	16 435	7 240	9 195
80–84	38	66	985	902	26 221	13 613	12 608
85–89	17	38	634	913	37 233	23 902	13 331
90+	6	18	314	741	54 273	42 089	12 184

¹ Gjennomsnittlig folkemengde i perioden 1996–98

² Gjennomsnittlig antall døde per år i perioden 1996–98

³ Overdødelighet hos menn i forhold til kvinner er beregnet som dødelighetsrater for menn minus dødelighetsrater for kvinner

Angina pectoris og hjerteinfarkt

En rekke studier har vist at forskjellen mellom menn og kvinner i forekomst av angina pectoris er mye mindre enn for hjerteinfarkt (9). Dette er egentlig svært påfallende, men har i liten grad vært viet oppmerksomhet. I forbindelse med befolkningsundersøkelsen i Tromsø i 1994–95, hvor mer enn 75 % av befolkningen deltok, spurte man 27 000 kvinner og menn om de hadde eller hadde hatt symptomer på angina pectoris og om de hadde hatt hjerteinfarkt. Resultatene er vist i tabell 2. For hjerteinfarkt ser man at aldersutviklingen og kjønnsforskjellen er den samme som for koronar dødelighet. Totalt oppgav 4,1 % av mennene og 1,6 % av kvinnene at de hadde hatt hjerteinfarkt. I alle aldre er det en høyere andel menn enn kvinner som rapporterer at de har hatt hjerteinfarkt: Selv blant dem over 80 år oppgav mer enn dobbelt så mange menn som kvinner at de hadde hatt hjerteinfarkt.

For angina pectoris, derimot, er bildet ganske annerledes (tab 2). Totalt var det en like stor andel kvinner og menn som oppgav at de hadde symptomer på angina pectoris, nemlig 2,6 %. Frem til 70 års alder er det flere menn enn kvinner som har angina pectoris, men kjønnsforskjellen er mindre enn for hjerteinfarkt. Etter 70 års alder er forekomsten av angina pectoris ganske lik hos menn og kvinner: Blant eldre er det faktisk en noe høyere andel kvinner enn menn som rapporterer at de har symptomer på angina pectoris. Tilsvarende funn er gjort i andre undersøkelser, som for eksempel i den store befolkningsundersøkelsen i København og i den kjente amerikanske Framingham-studien.

I Framingham fulgte man ca. 6 000 menn og kvinner med gjentatte undersøkelser an-

nethvert år i mer enn 30 år (9). For angina pectoris var gjennomsnittlig årlig insidens av nye tilfeller i alderen 35–64 år 3 % blant kvinner og 4 % blant menn. I alderen 65–94 år var insidensen av angina 6 % både hos kvinner og menn. For hjerteinfarkt var insidensen i alderen 35–64 år ca. 2 % hos kvinner og 6 % hos menn, og i alderen 65–94 år var insidensen av hjerteinfarkt 7 % hos kvinner og 15 % hos menn. Eldre kvinner fikk altså angina pectoris like hyppig som menn, men bare halvparten så mange eldre kvinner som menn fikk hjerteinfarkt. Videre fant man at den første kliniske manifestasjon av koronar hjertesykdom hos kvinner oftest var angina pectoris, mens det hos menn var hjerteinfarkt. Kvinner var tilbøyelig til å ha stabil angina pectoris, mens angina pectoris hos menn oftere var ustabil og førte til hjerteinfarkt (9).

Det kan synes som et paradoks at eldre kvinner – sammenliknet med eldre menn – er beskyttet mot hjerteinfarkt, men ikke mot angina pectoris, siden den underliggende sykdomsprosess (aterosklerose) er den samme for angina pectoris og hjerteinfarkt. I mange år har man hevdet at forklaringen på dette paradoks kan være at diagnosen angina pectoris er vanskeligere å stille hos kvinner enn hos menn, og at mange kvinner som rapporterer at de har anstrengelsesrelaterte brystmerter viser seg ikke å ha koronar hjertesykdom ved nærmere undersøkelse (for eksempel ved koronar angiografi). Men dokumentasjon på at dette virkelig er tilfellet er svak. Riktignok kan resultatene av belastningsprøver være vanskeligere å tolke hos kvinner enn hos menn, spesielt blant eldre. Men dette kan reflektere svakheter med undersøkelsesmetoden. Kanskje er det slik at legene rett og slett har hatt vanskelig for å

tro at kvinner som oppgir at de får smerter i brystet ved anstrengelser, virkelig har koronar hjertesykdom, siden det beviselig er så få kvinner som får hjerteinfarkt?

Man har argumentert med at symptomene på angina pectoris ofte kan være vage og uspesifikke, og at validiteten av spørreskjemaundersøkelser er lav. Det kan være riktig. Men det er ikke holdepunkter for at kvinners rapportering av andre sykdomstilstander, som for eksempel diabetes, hjerneslag, magesykdommer osv. er mer upresise enn hos menn. Så hvorfor skulle det gjelde for angina pectoris?

La oss inntil videre anta at de store epidemiologiske befolkningsundersøkelsene gir et korrekt bilde av virkeligheten, og at middelaldrende og eldre kvinner og menn i samme grad rammes av angina pectoris, men at kvinner er mindre utsatt for hjerteinfarkt. Hva kan forklaringen være?

Patofysiologi for aterosklerose og koronar hjertesykdom

Aterosklerose er den helt dominerende årsak til koronar hjertesykdom (10). Aterosklerose er en patologisk, kronisk prosess og ikke en ufravikelig, normal konsekvens av aldering. Aterosklerose starter tidlig i livet og angriper store og mellomstore arterier, og begynner med avleiring av kolesterolrike lipoproteiner (først og fremst low density lipoprotein – LDL) i arterienes innerste lag, intima. Lipoproteiner sirkulerer i plasma, og endotelcellene, som dekker innsiden av årevæggen, er permeabel for LDL slik at det pågår en kontinuerlig transport av lipoproteiner til og fra årevæggen. Kolesterol kan ikke brytes ned i årevæggen. Et annet lipoprotein (high density lipoprotein – HDL) har blant annet som oppgave å transportere kolesterol

fra blodåreveggen tilbake til leveren hvor kolesterolet kan brytes ned og skilles ut.

Ifølge en populær hypotese, respons på skade-hypotesen, må det foreligge en skade i blodårenes endotel før innleiring av kolesterol begynner. Skaden gir økt permeabilitet og kan forårsakes av høyt blodtrykk, røyking, eller betennelser. Det er imidlertid holddepunkter for at denne hypotesen ikke er korrekt og at avleiring av kolesterol skjer uten forutgående skade (11). Funn i dyremodeller er forenlig med at det skjer en konsentrasjonsavhengig transport av hele lipoproteinpartikkelen fra lumen gjennom et intakt endotelcellelag til intima.

Høyt blodtrykk og røyking påvirker utvikling av aterosklerose i ugunstig retning uten at man med sikkerhet kjenner mekanismene. Det nærmeste man kommer et sine qua non for aterosklerose er imidlertid et tilstrekkelig høyt plasma-kolesterolnivå. Vi vet ikke eksakt hva som er det biologisk optimale kolesterolnivå mht. beskyttelse mot hjerteinfarkt, men sannsynligvis ligger det omkring 3 mmol/l. Slike nivåer finner vi sjelden hos voksne individer i den vestlige verden, men det er vanlig blant bønder i Kina, som nesten ikke har koronar hjertesykdom.

Retensjon av LDL-kolesterol i disponerte avsnitt av arteriene er en nøkkelhendelse i den aterosklerotiske skade (11). Denne opphopning av lipider setter i gang en reaktiv inflammatorisk prosess med frigjøring av toksiske substanser og innvekst av glatte muskelceller. Muskelcellene danner en bindevevskapsel mot blodårens lumen, som dekker underliggende lipider og inflammatoriske celler i den aterosklerotiske lesjon (plakket). Det aterosklerotiske plakk består altså av en kapsel av varierende tykkelse og en indre kjerne med varierende mengde lipider, betennelsesceller og fibrotisk bindevev. Som vi vil belyse senere, er morfologiske forhold ved plakket helt avgjørende for den videre sykdomsutvikling.

Etter hvert som plakket blir større, vil det kunne føre til en lokal stenose i arterien. Dette gir redusert blodstrøm og oksygentilførsel til områder distalt for plakket. Iskemisk smerte oppstår når oksygenbehovet blir større enn tilbudet, som for eksempel ved fysiske anstrengelser eller ved økt sympatisk nerveaktivitet under psykisk stress.

Benigne og maligne aterosklerotiske plakk

Angina pectoris er i seg selv en godartet tilstand, og prognosen er god så lenge man kan unngå trombotiske komplikasjoner. Det er trombose i tilslutning til det aterosklerotiske plakk som snur en ellers godartet tilstand til en livstruende tilstand, og som er ansvarlig for de akutte koronarsyndromer – som ustabil angina pectoris, akutt hjerteinfarkt og plutselig død. I løpet av de siste ti år har vi fått økt forståelse av hvilke mekanismer som ligger til grunn for at noen plakk forblir

Tabell 2 Prevalens av selvrapportert angina pectoris og hjerteinfarkt i Tromsø 1994–95

Alder (år)	Antall undersøkt		Angina pectoris ¹		Hjerteinfarkt ²	
	Menn	Kvinner	Menn (%)	Kvinner (%)	Menn (%)	Kvinner (%)
25–29	1 283	1 530	0,1	0	0	0
30–34	1 600	1 856	0,1	0	0,1	0
35–39	1 607	1 793	0,3	0	0,2	0,1
40–44	1 699	1 753	0,2	0,1	0,9	0,1
45–49	1 625	1 655	1,0	0,5	1,9	0,2
50–54	1 340	1 323	2,0	0,4	2,9	0,8
55–59	954	967	3,5	2,0	6,5	1,1
60–64	795	781	7,2	4,5	9,3	2,1
65–69	702	850	9,0	8,2	14,0	4,6
70–74	606	728	10,2	11,7	14,4	7,0
75–79	371	561	12,1	13,9	17,8	8,7
80+	240	459	9,6	15,7	20,8	9,2
Totalt	12 822	14 256	2,6	2,6	4,1	1,6

¹ Personer som rapporterer angina pectoris og som ikke har hatt hjerteinfarkt

² Personer som rapporterer at de har hatt hjerteinfarkt, kan også ha angina pectoris

tromboseresistente og «uskyldige», mens andre plakk, etter mange års langsom vekst, blir trombotiske og livstruende (10). Plakkets vulnerabilitet, dets tendens til å disponere for trombose, har vist seg å være viktigere enn plakkets størrelse og stenosegrad.

Plakk som inneholder en kjerne bestående av bløt, lipidrik, ateromatøs «grøt», er spesielt farlig fordi de er ustabile, noe som innebærer at kapselen kan sprekke. Dermed kommer blodets koagulasjonsfaktorer og trombocytter i kontakt med plakkets lipidrike innhold, der først og fremst vevsfaktor (tissue factor) utgjør en trombogen kilde. Trombocytene festner til vevet, aktiveres og det dannes en trombe som kan okkludere blodåren. Omtrent 75 % av alle akutte koronarsyndromer (inkludert akutt hjerteinfarkt) skyldes plakkruptur. De resterende tilfeller skyldes en overflattisk erosjon i kapselen hvor koagulasjonsfaktorene aktiveres av kollagen under endotelcellen.

Hvilke faktorer som påvirker plakkets vulnerabilitet er ikke helt avklart. Man vet at størrelsen på lipidkjernen er viktig (10). Obduksjonsstudier har vist at plakk som har sprukket, hadde en relativt større kjerne av lipidholdig material enn plakk som ikke sprakk, hvor fibrotisk bindevev og glatte muskelceller utgjør en relativt større del av kjernen. Vulnerable plakk har tynnere kapsel og inneholder flere betennelsesceller enn stabile plakk. Inflammasjon kan bidra til å svekke kapselen slik at den lettere sprekker. I tillegg til egenskaper ved selve plakket påvirker også «eksterne» faktorer sannsynligheten for at et vulnerabelt plakk sprekker. Slike «rupturtriggere» kan være blodtrykk, pulstrykk, hjertets kontraksjon eller spasmer i blodårene. Økt aktivitet i det sympatiske nervesystem, med plutselig økning av blodtrykk, hjertefrekvens og kontraktilitet, bidrar sannsynligvis til å trigge plakkruptur.

Hovedpoenget i vår sammenheng er at det noe forenklet kan sies å eksistere en «be-

nign» og en «malign» variant av det aterosklerotiske plakk. Det benigne plakk er stabilt og har liten tendens til sprekkeforming, blant annet fordi det inneholder en relativt liten andel lipider i kjernen. Slike plakk kan gi angina pectoris, men ikke hjerteinfarkt. Det maligne plakk er ustabil, er disponert for ruptur og er morfologisk karakterisert av en stor, lipidrik kjerne. Slike plakk kan føre til hjerteinfarkt eller plutselig død.

Kjønnsforskjeller i det aterosklerotiske plakkets morfologi

Obduksjonsstudier har vist at forekomsten av aterosklerose i koronararteriene er høyere hos menn enn hos kvinner. I en stor amerikansk studie av personer i alderen 15–64 år som døde av trafikkulykker eller andre voldelige årsaker, fant man at forekomsten av aterosklerose var dobbelt så høy hos menn som hos kvinner (12). Dessverre undersøkte man ikke eldre aldersgrupper, og man undersøkte ikke om det var morfologiske forskjeller ved aterosklerose hos menn og kvinner.

I løpet av de siste 10–15 år er det utviklet ultralydteknologi med høy oppløsningsevne som gjør det mulig å påvise og klassifisere aterosklerotiske plakk i a. carotis in vivo (13–16). Fordi metoden er rask, ufarlig og relativt enkel, kan den benyttes i store befolkningsundersøkelser. Dette har gitt unike muligheter til å studere forekomsten av aterosklerose samt hvilke forhold som påvirker risikoen for utvikling. Det spesielle ved metoden er at den gjør det mulig å foreta en morfologisk klassifisering av plakkene (13). Ved ultralyd sendes høyfrekvente lydbølger inn i vevet. Avhengig av vevets tetthet vil bølgene reflekteres tilbake og treffe en mottaker som konstruerer et bilde av vevet. Vev med høy tetthet (for eksempel fibrotisk bindevev) gir sterk refleksjon av lydbølgene, mens bløtere vev (for eksempel lipidansamlinger) gir svakere refleksjon. Studier hvor man har validert

metoden, har vist at ekkosvake (bløte) plakk inneholder kjerner med mye lipidinnhold, mens ekkotette (harde) plakk i hovedsak har kjerner med fibrotisk vev.

Dessverre finnes det i dag ingen ikke-invasive metoder for in vivo-diagnostikk av koronar aterosklerose. Plakk i a. carotis er imidlertid morfologisk lik plakkene i koronararteriene, og mekanismen for utvikling av aterosklerose er sannsynligvis den samme (10). Flere studier har vist at personer som har aterosklerose i a. carotis, også har tendens til aterosklerose i koronararteriene og i andre perifere arterier, noe som ikke er overraskende siden aterosklerose er en systemisk sykdom. Dermed kan studier av a. carotis sannsynligvis benyttes som modell for koronararteriene.

Ved helseundersøkelsen i Tromsø i 1994–95 ble mer enn 6 000 menn og kvinner i alderen over 25 år undersøkt med ultralyd av a. carotis (13). Forekomsten av aterosklerotiske plakk økte med alderen (14): fra 3 % i aldersgruppen 25–34 år til over 70 % blant dem over 70 år. Frem til 70 års alder var forekomsten høyere blant menn enn blant kvinner, men blant dem over 70 år var andelen menn med aterosklerose noe lavere enn andelen kvinner. Dette var i seg selv et overraskende funn. Mer overraskende var det at forekomsten av ekkosvake (dvs. lipidholdige) plakk var høyere hos menn enn hos kvinner (14). Menn hadde 40–50 % større risiko for å ha et bløtt plakk enn kvinner. Men aller mest oppsiktsvekkende var det kanskje at denne kjønnsforskjellen i plakkmorfologi ikke endret seg med alderen, men var til stede også i de eldste aldersgruppene (14).

I to studier av pasientgrupper har man gjort funn som underbygger funnene i Tromsø. I en studie publisert av European Carotid Plaque Study Group foretok man histologisk undersøkelse av aterosklerotiske plakk som ble tatt ut i forbindelse med operasjon av stenoser i a. carotis (17). Hos menn fant man at 27 % av plakkenes innhold bestod av bløtt, lipidholdig materiale, mens tilsvarende tall hos kvinner var 19 %. Denne forskjellen var statistisk signifikant. Den samme tendens fant man i en separat studie utført i Italia. Funnene fra befolkningsundersøkelsen i Tromsø er spesielt viktig fordi de er gjort i en studie som omfatter et representativt utvalg av hele befolkningen, og ikke i selekterte pasientgrupper.

Morfologihypotesen

Dersom tilsvarende kjønnsforskjell i plakets morfologi også finnes i koronararteriene, kan dette forklare forskjellene mellom menn og kvinner i forekomst av koronar hjertesykdom. Hvis menn i større grad enn kvinner utvikler lipidholdige, ustabile og rupturtruede plakk i koronararteriene, vil dette forklare hvorfor menn har høyere forekomst av hjerteinfarkt enn kvinner. Og hvis forekomsten av koronar aterosklerose (summen av ustabile og stabile plakk) er omtrent

den samme hos eldre menn og kvinner, slik man fant i a. carotis, forklarer dette hvorfor forekomsten av angina pectoris er den samme hos eldre kvinner og menn. Begge typer plakk vil nemlig kunne føre til stenose og begrenset blodstrøm gjennom koronararteriene.

«Morfologihypotesen», slik den er beskrevet ovenfor, postulerer altså at menn har en mer «malign» form for aterosklerose enn kvinner. Dersom hypotesen er korrekt, innebærer det at noen personer (flere menn enn kvinner) er disponert for å utvikle lipidholdige plakk i arteriene. En svakhet ved hypotesen er at den er basert på funn i a. carotis. Det er imidlertid gode holdepunkter for at det eksisterer morfologiske likheter mellom aterosklerose i a. carotis og i koronararterier (16, 18). Men litteraturen er mangelfull på dette området og det trengs mer forskning.

Det gjenstår enda et punkt i vår forklaringsmodell. Hvorfor skulle kvinner være mindre disponert enn menn for å utvikle lipidholdige aterosklerotiske plakk?

Kjønnsforskjeller i koronare risikofaktorer

Det er ikke holdepunkter for at de klassiske og veletablerte risikofaktorer for hjerteinfarkt (alder, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, blodtrykk og røyking) virker vesentlig forskjellig hos menn og kvinner (9, 19). Den relative risiko, eller risikoendring per enhet endring i risikofaktornivå, er ganske lik for menn og kvinner, med unntak for røyking og diabetes som synes å være sterkere risikofaktor for kvinner enn for menn. Nivået av risikofaktorene er noe forskjellig hos menn og kvinner. Frem til 60–70 års alder har kvinner noe lavere nivå av LDL-kolesterol og blodtrykk enn menn, mens det er omvendt i eldre aldersgrupper.

Nivået av HDL-kolesterol, som er involvert i kolesteroltransport fra perifere kar til lever og som beskytter mot hjerteinfarkt, er likt i begge kjønn frem til puberteten (20). Da synker nivået hos gutter og forblir lavere hos menn enn hos kvinner gjennom hele livet. HDL-kolesterol er faktisk den eneste av de etablerte risikofaktorer for hjerteinfarkt hvor kvinner er begunstiget i forhold til menn gjennom hele livet (21). Det lave HDL-nivået hos menn kan skyldes kjønshormonet testosteron. Eksperimenter har vist at fysiologiske konsentrasjoner av testosteron senker nivået av HDL-kolesterol hos menn tilsvarende forskjellen i HDL-nivå mellom menn og kvinner (22). Dette kan forklare reduksjonen av HDL-kolesterol hos gutter i forbindelse med puberteten (20).

De klassiske risikofaktorene for hjerteinfarkt er også risikofaktorer for aterosklerose (15). Høye nivåer av LDL-kolesterol og systemisk blodtrykk og røyking øker risiko for aterosklerose, mens et høyt nivå av HDL-kolesterol virker beskyttende. Hvordan risikofaktorene virker på plakknivået, har man visst mindre om.

I et nylig publisert arbeid fra befolkningsundersøkelsene i Tromsø, har man imidlertid for første gang påvist at et høyt nivå av HDL-kolesterol er assosiert med lavere forekomst av ekkobløte, lipidholdige aterosklerotiske plakk (15). Dette funnet – som er gjort i en stor epidemiologisk undersøkelse – bekrefter funn i eksperimentelle dyremodeller hvor man har vist at dersom HDL-nivået øker, så blir aterosklerotiske plakk mer fibrotiske og stabile og mindre lipidholdige (23). HDL ser ut til å kunne «tømme» plaket for lipider, sannsynligvis fordi HDL-partikkelen inneholder enzymene LCAT (lecitin-kolesterolacyltransferase) og CETP (kolesterol ester transportprotein), som begge er involvert i revers kolesteroltransport. I tillegg inneholder HDL-partikkelen proteiner som hemmer betennelsesreaksjoner. Disse effektene bidrar til å gjøre plakkene mer stabile og mindre vulnerable for ruptur.

Konklusjon

Kjønnsforskjellen i risiko for koronar hjertesykdom er bemerkelsesverdig fordi den gjenfinnes i alle land og i alle kulturer. Dette gjør det nærliggende å anta at kjønshormoner er involvert. Verken epidemiologiske observasjonsstudier eller kontrollerte intervensjonsstudier tyder på at østrogen beskytter kvinner mot koronar hjertesykdom. I denne artikkelen fremsettes følgende hypotese: Menn har høyere risiko enn kvinner for koronar død og hjerteinfarkt fordi menn har større tendens enn kvinner til å utvikle lipidholdige, ustabile, og trombogene aterosklerotiske plakk. Denne forskjellen kan skyldes kjønnsforskjeller i HDL-nivå som igjen påvirkes av testosteron. Hypotesen er forenlig både med epidemiologiske observasjoner og eksperimentelle funn, og den er også forenlig med vår forståelse av de til grunnliggende patofysiologiske mekanismer for aterosklerose og koronare hjertesykdommer. Likevel gjenstår mye forskning før hypotesen kan anses å være bekreftet.

Litteratur

1. Bønaa KH. Kjønnsforskjellene i koronar hjertesykdom. Hva beskytter kvinnene? I: Almind G, Hjortdahl P, red. Medicinsk årbog 2002. København: Munksgaard Danmark, 2001: 161–8.
2. Barrett-Connor E. Sex difference in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys lecture. *Circulation* 1997; 95: 252–64.
3. Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998; 351: 1425–7.
4. Tracy RE. Sex difference in coronary disease: two opposing views. *J Chronic Dis* 1966; 19: 1245–51.
5. Heller RF, Jacobs HS. Coronary heart disease in relation to age, sex, and the menopause. *BMJ* 1978; 1: 472–4.
6. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
7. Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendel-

→

- sohn ME, Pasternak RC, Robertson RM et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 499–503.
8. Tverdal A, Nelson E. Dødeligheten i Norge av forskjellige årsaker 1951–98. SHUS-rapport nr. 3/2001. Oslo: Statens helseundersøkelser, 2001.
9. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383–90.
10. Fuster V, red. The vulnerable atherosclerotic plaque. Understanding, identification, and modification. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 1999.
11. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 551–61.
12. Strong JP, Restrepo C, Guzmán M. Coronary and aortic atherosclerosis in New Orleans. II. Comparison of lesions by age, sex, and race. *Lab Invest* 1978; 39: 364–9.
13. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E. Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology. The Tromsø study. *Stroke* 1997; 28: 2201–7.
14. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E, Koster Jacobsen B. Age and sex differences in the distribution and ultrasound morphology of carotid atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 3007–13.
15. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with echolucent, soft carotid plaques. The Tromsø study. *Stroke* 2001; 32: 1960–5.
16. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. The Tromsø study. *Circulation* 2001; 103: 2171–5.
17. European Carotid Plaque Study Group. Carotid artery plaque composition – relationship to clinical and ultrasound B-mode imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1993; 10: 23–30.
18. Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RCN, Warlow CP. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet* 2000; 355: 19–24.
19. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark study. *Circulation* 1996; 93: 450–6.
20. Porkka KVK, Viikari JSA, Åkerblom HK. Tracking of serum HDL-cholesterol and other lipids in children and adolescents: the cardiovascular risk in young Finns study. *Prev Med* 1991; 20: 713–24.
21. Heiss G, Johnson NJ, Reiland S, Davis CE, Tyroler HA. The epidemiology of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels: the lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* 1980; 62 (suppl IV): IV-116 – IV-136.
22. Bagatell CJ, Knopp RH, Vale WW, Rivier JE, Bremner WJ. Physiologic testosterone levels in normal men suppress high-density lipoprotein cholesterol levels. *Ann Intern Med* 1992; 116: 967–73.
23. Dansky HM, Fisher EA. High-density lipoprotein and plaque regression. The good cholesterol gets even better. *Circulation* 1999; 100: 1762–3.

○