

Det er også grunn til å minne om at ikke alle vitenskapelige studier viser at et høyt kolesterolnivå nødvendigvis er negativt for hjertet. I Tidsskriftet nr. 12/2012 presenteres det en fersk studie fra det medisinske miljøet ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, hvor det viser seg at for kvinner er det et invert forhold mellom totalkolesterolverdien og forekomsten av kardiovaskulær dødelighet (2). Jo høyere totalkolesterol kvinnene hadde, desto lavere var den kardiovaskulære dødeligheten.

Det finnes etter hvert mange studier som går i en slik retning – for eksempel 30 års-oppfølgingsstudien etter den store og berømte Framingham-studien (3). Her fremkommer det: «There is a direct association between falling cholesterol levels over the first 14 years and mortality over the following 18 years (11% overall and 14% CVD death rate increase per 1 mg/dL per year drop in cholesterol levels)».

Andre vitenskapelige arbeider viser at totalkolesterolverdien i gjennomsnitt er betydelig lavere hos dem som får hjerteinfarkt enn hos friske personer på samme alder (4). Al-Mallah og medarbeidere fant også at pasienter som hadde pådratt seg hjerteinfarkt generelt hadde lavere LDL-nivå enn normalt (5). Dette viser at det er forskningsmessig belegg for å hevde at de vitenskapelige data innen dette fagområdet er sprikende, og man kan derfor heller ikke utelukke at den endringen som oppsto i lipidprofilen til kvinnene i denne studien, på sikt kan vise seg å være helsemessig gunstig.

Jan Helge Halleraker

janhelgehalleraker@yahoo.com

Jan Helge Halleraker (f. 1955) er lege og førstelektor ved Høgskolen Stord/Haugesund.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Baumann M, Espeland MZ, Kværner AS et al. Lipidprofil ved lavkarbokosthold hos friske. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 1193–6.
2. Viste K. Retningslinjer for kardiovaskulær risikovurdering. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 1438.
3. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA 1987; 257: 2176–80.
4. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC 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: 111–7, e2.
5. Al-Mallah MH, Hatahet H, Cavalcanti JL et al. Low admission LDL-cholesterol is associated with increased 3-year all-cause mortality in patients with non ST segment elevation myocardial infarction. Cardiol J 2009; 16: 227–33.

Dette er en redigert versjon av et innlegg publisert som rask respons på nett 13.6.2013. <http://tidsskriftet.no/article/3019897/>

Totalkolesterol og kroppsfett

I Tidsskriftet nr. 11/2013 var det en artikkel om lavkarbokosthold og lipidprofil (1). Vil man ikke under subkaloriske dietter, som nødvendigvis medfører forbrenning av kroppsfett, få en økning i serumlipider? Jeg ser sågar for meg at rene utsultingsforsøk hos personer med tilstrekkelig kroppsfett vil gi en skarp økning i serumkolesterol.

Eivind Ånestad

eivind.anestad@gmail.com

Eivind Ånestad (f. 1982) er cand.med. i turnuskø.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Baumann M, Espeland MZ, Kværner AS et al. Lipidprofil ved lavkarbokosthold hos friske. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 1193–6.

Dette er en redigert versjon av et innlegg publisert som rask respons på nett 20.7.2013. <http://tidsskriftet.no/article/3019897/>

M. Baumann og medarbeidere svarer:

I vår studie fant vi en kraftig kolesteroløkende effekt av lavkarbohydratkosthold. Fire uker med et kosthold som besto av median 71 energiprosent fett, 26 energiprosent protein og 3 energiprosent karbohydrat medførte en økning i totalkolesterol på 33 %, LDL-kolesterol på 41 % og HDL-kolesterol på 31 %. Halleraker stiller spørsmål ved om disse endringene i lipidprofil kan være gunstige, ettersom høyt HDL-kolesterol er assosiert med lav hjerte- og karrisiko. De senere årene er det utviklet flere HDL-kolesteroløkende medikamenter, men resultatene fra store kliniske endepunktstudier har vært skuffende. Farmakologisk økning i HDL-kolesterol har ikke gitt reduksjon i risiko for hjerte- og karsykdom, og genetisk betinget høyt HDL-kolesterol er ikke vist knyttet til hjerte- og karrisiko (1). Dette har sannsynligvis sammenheng med at HDL-partikkelens effektivitet i den reverse kolesteroltransporten ikke er så nært knyttet til plasmakonsentrasjonen av HDL-kolesterol som man tidligere har trodd.

Det som imidlertid er godt dokumentert, er at LDL- og totalkolesterol er direkte assosiert med hjerte- og karrisiko. Forfatterne av oppfølgingsstudien som Halleraker sikter til (2), konkluderer med følgende: «After age 50 years the association of mortality with cholesterol values is confounded by people whose cholesterol levels are falling – perhaps due to diseases predisposing to death.» Funnet Helleraker henviser til, må altså tolkes med forsiktighet. En nyere norsk studie viser at en økning på 1 mmol/l i totalkolesterol er forbundet med en økning i koronardødelighet på hele 65 % (3). Risikoen ved den observerte økningen i total- og LDL-kolesterol i vårt forsøk er således betydelig.

I Norge, som i våre naboland Sverige og Finland, har vi de siste 40 årene sett en reduksjon i hjerte- og kardødelighet på over 70 % i aldersgruppen 40–65 år, som i betydelig grad er blitt forklart ved nedgangen i totalkolesterol (4). Engrostall viser at forbruket av mettet fett har økt i Norge de siste årene, samtidig som en fersk studie som omfatter alle sykehusinnleggelser for hjerteinfarkt for personer ≥ 25 år i perioden 1994–2009 i Norge, viser en økning i sykehusinnleggelser for akutt hjerteinfarkt på 11 % hos personer under 45 år fra 2001 til 2009 (5). Dette er alarmerende og må tas på alvor.

Monica Baumann

monica.baumann@gmail.com

Martine Zakariassen Espeland

Ane Sørli Kværner

Martin Prøven Bogsrud

Kjetil Retterstøl

Monica Baumann (f. 1984) er medisinstudent og har en bachelorgrad i ernæringsvitenskap.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Martine Zakariassen Espeland (f. 1987) er klinisk ernæringsfysiolog ved Lovisenberg sykehus, Enhet for klinisk ernæring.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Ane Sørli Kværner (f. 1989) er klinisk ernæringsfysiolog ved Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Martin Prøven Bogsrud (f. 1981) er lege i spesialisering [D-stilling] i indremedisin. Han arbeider også med doktorgrad om bivirkninger ved statinbehandling.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Kjetil Retterstøl (f. 1962) dr.med. og spesialist i medisinsk biokjemi.

Han har hovedstilling som førsteamanuensis ved Avdeling for ernæringsvitenskap og bistilling som overlege ved Lipidklinikken.

Oppgitte interessekonflikter: Han har mottatt forskningsmidler fra Throne Holst Stiftelse, honorar for arbeid med vitenskapelige råd for Mills DA og for foredrag for Nutricia.

>>>

Litteratur

1. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380: 572–80.
2. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707–14.
3. Cardiovascular disease risk factors in Norway. Results from surveys in 18 counties. Oslo: Statens helseundersøkelser, 1997.
4. Pedersen JI, Tverdal A, Kirkhus B. Kostendringer og dødelighetsutvikling av hjerte- og karsykdommer i Norge. *Tidsskr Nor Legeforen* 2004; 124: 1532–6.
5. Sulo G, Igland J, Nygård O. Favourable trends in incidence of AMI in Norway during 2001–2009 do not include younger adults. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2013. <http://cpr.sagepub.com/content/early/2013/07/11/2047487313495993> (13.8.2013).

6. Goodman NF, Coin RH, Ginzburg SB et al. AACE Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2011; 17 (suppl 6): 1–25.
7. Gass ML, Heightm M, Manson JE et al. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–71.
8. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.

Dette er en redigert versjon av et innlegg publisert som rask respons på nett 18.6.2013. <http://tidsskriftet.no/article/3021157/>

Østrogen – en hjertesak?

Dahm har i Tidsskriftet nr. 11/2013 en kronikk vedrørende østrogen og hjertesykdom som illustrasjon på hvor feil forskningen kan ta (1). Selv har jeg deltatt i debatten om østrogenernes fordeler og ulemper i mer enn 20 år og er nå i ferd med å endre mening om østrogenbruk for tredje gang.

I 1990 ble det arrangert en konsensuskonferanse til østrogenernes pris hvor jeg også ga mitt positive bidrag (2). I 2003 hadde jeg data fra WHI- og HERS-studiene på bordet da vi anmodet Statens legemiddelverk (SLV) om å endre sine retningslinjer for postmenopausal hormonbehandling (3), og i 2006 var jeg med på det svenske Läkemedelverkets osteoporosesymposium hvor vi nærmest strøk hormonell substitusjonsbehandling (HRT) fra listen over potensielle osteoporosemedikamenter på grunn av de kardiovaskulære dataene fra WHI-studien.

Rossouw og medarbeideres reanalyse av WHI-data fra 2007 (4), som viste at kvinner som startet østrogenbehandling før 60-årsalderen, ikke hadde økt risiko for hjertesykdom, var en tankevekker. Senere har flere analyser bekreftet at østrogenbehandling og østrogen- og gestagenbehandling kan benyttes av kvinner fra menopause i flere år fremover med akseptabel risikoprofil (5–7). Men det er danskenes DOPS-studie som har gjort mest inntrykk (8). Med en observasjonstid som er mye lengre enn i WHI-studien, viser den at den sammensatte risikoen for død, myokardinfarkt og hjertesvikt halveres under østrogenbehandling og østrogen- og gestagenbehandling uten økning i kreftforekomsten, verken etter 10 eller 16 års observasjon. Og hva var den andre hovedforskjellen mellom DOPS- og WHI-studien? Gjennomsnittsalderen ved inklusjon i WHI-studien var 63 år – i DOPS-studien var den 50 år.

Jeg har skiftet mening igjen og anbefaler nå hormonell substitusjonsbehandling for stadig flere av mine yngre postmenopausale pasienter. Også fordi hormonell substitusjonsbehandling er så langt mer enn et spørsmål om kardiovaskulær risiko for disse kvinnene. Paradigmeskifte? Ja vel – tre ganger! Men slik er vel forskningen – eller «RE-search» som det heter på engelsk.

Johan Halse

johalse@online.no

Johan Halse (f. 1944) er lege ved Osteoporoseklinikken, Oslo
Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Dahm AEA. Østrogenrisikudd og forskningsparadigmer. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1210–2.
2. Backe B. (red). Konsensuskonferansen om bruk av østrogen i og etter overgangsalderen. NIS SINTEF-gruppen rapport 5/90. Trondheim: NIS, 1990.
3. Syversen U, Halse JI. Hormonbehandling mot postmenopausal osteoporose – gjeldende anbefalinger bør revideres. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2329–30.
4. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
5. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (suppl 1): s1–66.

Østrogen og hjerte

Vi er fornøyde med at Anders Dahm i sin artikkel i Tidsskriftet nr. 11/2013 (1) prøver å nyansere en bastant og ubalansert oppfatning om nytte og kostnad ved hormonell substitusjonsbehandling (HRT), men er ikke helt enige i hans konklusjoner.

Han fremhever WHI-publikasjonen fra 2002 (2), som omfattet kvinner som fikk kombinert behandling med medroksyprogesteron og Premarin. WHI-studien må gis kreditt for en god design og størrelsen av studien, men studien omfattet en klinisk uaktuell populasjon, idet gjennomsnittsalderen var altfor høy (63 år). Det betyr at den eksterne validiteten for 10–15 år yngre kvinner med postmenopausale symptomer blir svært begrenset.

I en annen del av WHI-studien fra 2004, hvor hysterektomerte kvinner ble behandlet med Premarin alene (3), så man ingen økning i risikoen for kreft eller mortalitet, ei heller økt risiko for myokardinfarkt som i den første WHI-studien. Brystkreft risikoen viste grensesignifikans mot reduksjon. Dette tyder på at gestagenkomponenten kanskje har hatt en ikke uvesentlig betydning for resultatene i studien fra 2002. Dette blir helt forbigått i Dahms oversikt.

Dahm anfører at timinghypotesen ble motsagt av en subanalyse i WHI-studien. Dahms fortolkning er kontroversiell, idet alle analyser i denne studien viste at tidlig start (< 60 år) med hormonbehandling var gunstig eller i verste fall nøytral med hensyn til risikoen for koronar sykdom og mortalitet, og kostnad-nytte-forholdet var positivt. Alle negative trender i subanalysen ble drevet av aldersgruppen 70–79 år.

I siste del av artikkelen nevner Dahm resultatene fra den danske DOPS-studien (4), hvor 1 000 tidlig postmenopausale kvinner ble randomisert til enten oral 17 β østradiol/noretisteronacetat (17β østradiol alene hvis hysterektomert) eller placebo. Studien viste at kvinner på østrogen etter 10–16 år hadde signifikant lavere risiko for kardiovaskulær sykdom (med hasardforhold – hazard ratio – på 0,48) uten ledsagende økt risiko for brystkreft eller slag. Å nevne den i en bisetning er en undervurdering av studiens kliniske betydning.

Det er også overraskende at Dahm som koagulasjonsekspert ikke nevner at transdermal administrasjon av østrogen ikke øker risikoen for dyp venetrombose (DVT). Det er jo en mulig forklaring på diskrepansen mellom in vitro- og in vivo-studier, som er nevnt i artikkelen.

Betydningen av alder ved start av hormonbehandling, forskjeller i østrogen- og gestagenpreparatene som benyttes, og administrasjonsmåten, er alle faktorer som senere har vist seg å ha signifikant innvirkning på effektene av hormonbehandling. Vi mener derfor at det kanskje er tid for et nytt paradigmeskifte med henblikk på risiko-nytte-effekten av denne omstridte behandlingen. Dette fremgår også av nylig publiserte retningslinjer fra International Menopause Society og Endocrine Society. Pendelen har svingt for langt motsatt vei, slik at mange kvinner ikke får adekvat behandling for sine plager

Erik Fink Eriksen

e.f.eriksen@medisin.uio.no

Ole Erik Iversen

Unni Syversen

>>>