

Kosthold som kolesterol- og dermed risikosenkende faktor for hjerte- og karsykdom

En litteraturstudie

Jardar Tureson Erlid



Prosjektoppgave medisinstudiet i Oslo

Veileder: Kjetil Retterstøl

UNIVERSITETET I OSLO

30.09.2016

Kosthold som kolesterol- og dermed risikosenkende faktor for hjerte- og karsykdom

English title: Diet as a cholesterol and thereby risk-reducing factor for cardiovascular disease.

Jardar Tureson Erlid

Profesjonsstudiet i medisin

Det medisinske fakultet, Universitetet I Oslo

Veileder:

Kjetil Retterstøl

Høsten 2016

© Jardar Tureson Erlid

2016

Kosthold som kolesterol- og dermed risikosenkende faktor for hjerte- og karsykdom

Jardar Tureson Erlid, kull H-11

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract

BACKGROUND & AIMS: According to the World Health Organization (WHO) cardiovascular diseases (CVD) is the largest group of diseases causing death globally. The main cause of CVD is atherosclerosis, a chronic inflammatory disease of the arteries. Even though the atherosclerotic process is not fully understood, multiple risk factors have been identified and accepted as part of the cause of atherosclerosis, including dietary fat and hyperlipidemia.

METHODS: Non-systematic literature searches in PubMed, Embase and McMaster Plus.

RESULTS: The studies in this review had different approaches to diet intervention and the fat content consumed, i.e. olive oil, soybean oil, nuts, fish vegetables and low-fat diets. Some of the RCTs included are PREDIMED, The Oslo Study, Lyon Diet Heart and the DASH diet. These studies show a decrease in total cholesterol, triglycerides and LDL-cholesterol, resulting in a decrease in risk of CVD. A systematic review of RCTs investigated the effects on CHD of increasing polyunsaturated fat (PUFA) in place of saturated fat (SFA), and a meta-analysis of 49 RCT trials with both statin and non-statin therapies (i.e. diet, Fibrates, Niacin and CETP-inhibitors) resulted in a risk reduction (RR) of 0.77 (95% CI, 0.66-0.86; $p = 0.02$) per 1mmol/L decrease in LDL-C.

CONCLUSION: SFA in the diet has been shown to increase blood LDL-C and thereby increased risk of CVD. Lower levels of LDL-C are related to reduced rates of major coronary events. Substituting SFA with PUFA in the diet is beneficial to reduce the long-term risk of CVD.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Hjerte- og karlidelser i befolkningen.....	1
1.2	Forskjeller i forekomsten av hjerte- og karsykdom.....	1
1.3	Den aterosklerotiske sykdomsprosessen	2
1.4	Kolesterol.....	3
1.4.1	Syntese av kolesterol.....	3
1.4.2	Lipoproteiner.....	5
1.5	Risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer	6
1.5.1	Livsstilsfaktorer.....	6
1.5.2	Familiær hyperkolesterolemi.....	10
1.6	Farmakologi.....	11
1.6.1	Statiner	12
1.6.2	Fibrater	13
1.6.3	Nikotinsyre (niacin).....	13
2	Materiale og metode.....	14
3	Resultater.....	15
3.1	Middelhavskosthold.....	15
3.2	Erstatte mettet fett med flerumettet fett.....	16
3.3	DASH	18
24	Diskusjon.....	20
	Litteraturliste	24

1 Innledning

1.1 Hjerte- og karlidelser i befolkningen

Hjerte- og karsykdommer er sykdommer i hjerte og blodårer som blant annet omfatter hjerteinfarkt, angina pectoris, hjertesvikt og hjerneslag (1). I følge Verdens helseorganisasjon (WHO) er hjerte- og karsykdommer den største sykdomsgruppen som forårsaker død i verden i dag. I 2012 døde omtrent 17,5 millioner mennesker av disse sykdommene, og mer enn to tredjedeler av disse dødsfallene var i lav- og mellominntektsland (2). 80% av død i verden av hjerte- og karsykdom, er forårsaket av hjerteinfarkt og hjerneslag (2).

Årsaken til hjerte- og karsykdommer stammer oftest fra aterosklerotiske avleiringer i blodårene som hindrer blodstrømmen gjennom den tilstoppede eller fortettede åren, eller at det oppstår blodpropper, såkalte tromber, fra ustabile aterosklerotiske plakk (3).

Hjerte- og karsykdommer er den gruppen av sykdommer i Norge som fører til de fleste dødsfallene når vi ser på alle aldersgruppene samlet. I 1970-årene var hjerte- og kardødeligheten i Norge blant de høyeste i verden, men i løpet av de siste 40 årene har dødeligheten likevel sunket betraktelig, og fra 1970-årene fram til i dag, er dødeligheten omtrent halvert. De fleste som dør av hjerte- og karsykdommer, dør i høy alder, og blant disse er andelen av kvinner størst. I 2013 døde 5975 menn og 7035 kvinner av hjerte- og karsykdommer i Norge. Andelen eldre i Norges befolkning stiger, samtidig som overlevelse etter akutt sykdom er bedre, og på grunn av dette forventes det at antall syke stiger (3).

Samtidig som dødeligheten av hjerte- og karsykdommer synker, ser man en økning i antall førstegangs hjerteinfarkt hos yngre voksne (3).

1.2 Forskjeller i forekomsten av hjerte- og karsykdom

Norge har lav dødelighet av hjerte- og karsykdommer sammenlignet med mange andre land og i dag ligger Norge på nivå med middelhavslandene (2). I 2012 var dødsraten i Norge 112 per 100 000 personer per år sammenlignet med Russland hvor dødsraten lå på 531 (4).

I Norge minsker forskjellene i dødeligheten av hjerte- og karsykdommer mellom fylkene (3).

Menn har høyere dødelighet av hjerte- og karsykdommer enn kvinner i alle aldersgrupper, men disse kjønnsforskjellene har avtatt betraktelig siden år 2000. Alders-standardisert mortalitetsrate per 100 000 justerer for forskjeller i forekomst og distribusjon av alder hos ulike populasjoner. På denne måten kan man beregne mer nøyaktige tall basert på standardiserte populasjoner. WHO har beregnet utviklingen fra år 2000 til 2012 globalt. På 2000-tallet i Norge døde 243 (per 100 000 menn) sammenlignet med 142 kvinner. I 2012 hadde mortalitetsratene sunket til 139 menn mot 87 kvinner per 100 000 (5).

1.3 Den aterosklerotiske sykdomsprosessen

Aterosklerose, eller åreforkalkning, er en inflammatorisk sykdomsprosess i arteriene i kroppen, særlig i koronarkarene, cerebrale- og perifere arterier. Konsekvensene av den aterosklerotiske prosessen manifesterer seg oftest klinisk som angina pectoris, hjerteinfarkt, hjerneslag (cerebralt infarkt), aorta-aneurisme, claudicatio intermittens eller for eksempel nyrearteriestenose. Selv om det forskes mye på patofysiologien til aterosklerose, forstår man fortsatt ikke alle aspekter ved denne kompliserte sykdomsprosessen fullstendig.

I dag anser man hovedsakelig aterosklerose som en kronisk inflammatorisk respons som svar på endotelskade i karveggen og opphopning av kolesterol fra LDL.

I karveggen dannes det etter tid avanserte plakk som kan føre til ruptur av karveggen med aneurisme som følge, eller okklusjon av blodstrømmen av en trombe eller stenose (forsnevring av karlumen).

Arterieveggen består av flere lag, innerst ligger et lag med endotelceller, tunica intima, som dekker lumen av arterien. I intima finner vi også bindevev. Under dette laget ligger tunica media som inneholder glatte muskelceller og elastiske fibre. Tunica adventitia er det ytterste laget av karveggen og består av løst bindevev.

I dag anser man at skade på endotelet forårsakes av flere faktorer og mekanismer, som for eksempel hyperlipidemi, hypertensjon, røyking, hemodynamiske krefter og kjemisk påvirkning.

Endotelskaden fører til endotel dysfunksjon og til økt permeabilitet i karveggen, slik at leukocytter og særlig monocytter kan akkumulere og feste seg i rommene mellom endotelcellene. Disse monocyttene differensieres og omdannes til makrofager som ved hjelp

av cytokiner migrer og setter seg under endotelet i tunica intima. Makrofagene har reseptorer på overflaten som kjenner igjen oksidert LDL-kolesterol, såkalte «scavenger reseptorer». Ved å ta opp det oksiderte LDL-kolesterolet fra blodet fylles makrofagene med fett og kalles nå for skumceller.

Skumcellene som har hopet seg opp i intima presser på endotelcellelaget over og skaper dermed små rifter mellom endotelcellene, slik at skumcellelaget under blir blottlagt for blodet. Dermed kan blodplater feste seg og etter hvert danne et fibrøst plakk som delvis okkluderer karlumen og kan hindre blodstrømmen i varierende grad. Dette aterosklerotiske plaket kan rumpere helt eller delvis og eksponerer dermed elementer som sirkulerer i blodet for tissue factor som igjen aktiverer koagulasjonskaskaden og danner en trombe på rupturstedet uten at den nødvendigvis fraktes videre som en emboli. Denne prosessen svekker også karveggen slik at tromben etter hvert blir ustabil med fare for at den kan løsne og føres videre med blodstrømmen og dermed tilstoppe mindre kar fullstendig, som for eksempel ved hjerteinfarkt (6).

1.4 Kolesterol

Kolesterol er et steroid som nesten alle cellene i kroppen er i stand til å syntetisere og dette steroidet har flere funksjoner. Det brukes blant annet som stabiliserende komponent i cellemembraner, er forstadium til gallesyre, steroidhormoner og til vitamin D.

Kolesterol syntesen foregår hovedsakelig i leveren

Kolesterol er lite løselig i vann og transporteres derfor i blodet pakket inn i vannløselige lipoproteiner. Det finnes flere typer lipoproteiner, men felles for dem er at de har en kjerne som består av hydrofobe lipider, som for eksempel kolesterol estere og triacylglyseroler. Rundt denne kjernen dannes et skall av fosfolipider (apolipoproteiner, fritt kolesterol, fosfacylglyserol) som er bipolare og som dermed gjør det mulig å frakte disse molekylene i blodet (7).

1.4.1 Syntese av kolesterol

Kolesterol syntetiseres gjennom en rekke trinn. Først dannes 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG CoA) fra to acetyl CoA molekyler via acetoacetyl CoA. Deretter reduseres HMG-CoA til mevalonat gjennom en reaksjon som katalyseres av HMG-CoA reductase, det

hastighetsbegrensende enzymet i kolesterolsyntesen. Videre gjennom en rekke prosesser dannes kolesterol fra mevalonat (8).

HMG CoA reduktase er det sentrale enzymet i kolesterolsyntesen og er et av angrepspunktene for medikamentell behandling av hyperkolesterolemi, noe vi skal se på senere. Dette hastighetsbegrensende trinnet er også underlagt metabolsk kontroll og er dermed en viktig del av regulering av kolesterolsyntesen.

SREBP-SCAP komplekset befinner seg i endoplasmatisk retikulum (ER) i cellen. Både SCAP og SREBP er begge proteiner i membranen til ER. SREBP-2 (sterol regulatory element-binding protein-2) er en transkripsjonsfaktor som regulerer ekspresjonen av genet for HMG CoA reduktase. Når nivåene av steroler i cellen er lave sendes SREBP-SCAP komplekset ut av ER og videre til golgiapparatet der det deles slik at SREBP blir løselig og deretter kan fraktes inn i nukleus. SREBP binder der til SRE-området oppstrøms på reduktasegenet og virker nå som en transkripsjonsfaktor for syntese av HMG CoA reduktase, og som resultat økt syntese av kolesterol. SREBP aktiverer i tillegg genet til LDL-reseptoren på kromosom 19, slik at flere LDL-reseptorer produseres. Reseptorene fester seg deretter på cellenes overflate noe som fører til økt opptak av de kolesterolrike LDL-partiklene og dermed økt intracellulær kolesterolkonsentrasjon, samtidig med at serumkonsentrasjonen av LDL reduseres.

Virkningsmekanismen til de kolesterolsenkende statinene belyser denne effekten. Statiner hemmer kompetitivt HMG-CoA-reduktase og den farmakologiske nettoeffekten oppnår man ved at man får et økt antall LDL-reseptorer.

Når det etter hvert er overskudd av kolesterol og dermed steroler, binder disse til SCAP som igjen binder til insig. Insig (insulin-induced gene) er en gruppe membranproteiner i ER-membranen. På denne måten holdes SCAP-SREBP komplekset tilbake i ER og hindrer SCAP i å frakte SREBP til Golgi Apparatet, SREBP aktiveres ikke og kolesterolsyntesen nedreguleres. På denne måten fungerer økt kolesterol som negativ feedback på HMG CoA reduktase (7,8)

1.4.2 Lipoproteiner

Kylomikroner

Kylomikronene er de største av lipoproteinene, men har den laveste tettheten, noe som innebærer at de har den høyeste prosentandelen av lipider, men minst prosentandel protein (8). De dannes i slimhinnen i tynntarmen og utskilles deretter i lymfen og går over i blodet. I kapillærene til fettvev og muskler brytes de ned av lipoprotein lipase (LPL) til kylomikron restpartikler som kan tas opp av leveren (9). Triacylglyserolett som avgis av kylomikronene i møte med LPL omdannes til frie fettsyrer og glyserol. I muskelcellene brukes frie fettsyrer til energi, mens de lagres som triacylglyserol i fettvev (7).

VLDL og IDL

Triacylglyserol, fritt kolesterol, fosfolipider og proteinet apoB100 pakkes sammen i leveren til lipoproteinet VLDL. VLDL frakter disse lipidene fra leveren til perifere vev der triacylglyserolett i VLDL, akkurat som kylomikronene, blir degradert av LPL til fettsyrer og glyserol og produktet blir en VLDL restpartikkel som kalles IDL (7).

Mesterparten av IDL brytes ned til LDL av enzymet hepatisk lipase i leversinusoidene.

LDL

LDL partiklene som nå sirkulerer i blodet inneholder mindre triacylglyserol enn kylomikroner og VLDL, men mye kolesterol og kolesterolestere (8). En stor andel av LDL transporteres tilbake til leveren der apoB100 på LDL-partikkelen bindes til spesifikke apoB100-reseptorer på levercellene. På denne måten blir LDL tatt opp i hepatocytene. Andelen LDL som ikke blir tatt opp i levercellene blir transportert videre til ekstrahepatiske vev som også har apoB100-reseptorer og disse kan i sin tur gjøre bruk av LDL-partiklene og kolesterolett de inneholder blant annet til syntese av steroidhormoner, cellemembraner og vitamin D.

Opptak i vevene kan mettes dersom det finnes et overskudd av LDL i blodet, og disse kolesterolfylte partiklene som flyter fritt i blodet, er nå tilgjengelig for opptak av makrofager i intima i arterieveggen og kan dermed bidra til den aterosklerotiske sykdomsprosessen (7).

HDL

HDL dannes i lever, tarm og i plasma og sirkulerer i blodet (3). Det utveksler proteiner og lipider med kyllomikroner og VLDL, og tar opp kolesterol fra vellemembraner. Kolesterol som tas opp av HDL konverteres til kolesteryl ester av enzymet LCAT (lectin:kolesterol asyltransferase) slik at det kan transportere kolesterol fra de perifere vevene tilbake til leveren. Dette kalles revers kolesteroltransport (7,9).

1.5 Risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer

Det finnes flere risikofaktorer for hjerte- og karsykdom. Man deler gjerne disse opp i ikke-modifiserbare som genetikk, alder og kjønn, og i modifiserbare som for eksempel hyperlipidemi, høyt blodtrykk, røyking og diabetes mellitus (6).

I en kasus-kontroll studie som ble gjennomført i 52 land, INTERHEART studien (10), ble ni risikofaktorer for hjerte- og karsykdom gjennomgått. I denne studien fant man at røyking, hypertensjon, lipidforstyrrelser, bukfedme, diabetes, psykososiale faktorer, fruktinntak og regelmessig fysisk aktivitet alle spiller viktige roller i risiko for å utvikle hjerteinfarkt. Disse faktorene gjelder uavhengig av kjønn, alder og hvor i verden man bor (11).

Her skal jeg utrede for noen av disse risikofaktorene som er nevnt over.

1.5.1 Livsstilsfaktorer

Røyking

Røyking har vist seg å være en betydelig risikofaktor for hjerteinfarkt hos både kvinner og menn, og denne risikoen øker seks ganger så mye hos kvinner og tre ganger så mye hos menn som røyker mer enn 20 sigaretter om dagen, sammenlignet med de som aldri har røyket (11). Risikoen gjelder i alle aldersgrupper, og er høyere hos de som inhalerer røyken enn hos de som ikke inhalerer (12).

Fysisk aktivitet og trening

Mangel på fysisk aktivitet gir økt fare for hjerteinfarkt (10). Flere studier peker mot at fysisk aktivitet har like stor betydning for hjerte- og karsykdommer og dødelighet som røyking, og

at det et dose-respons forhold mellom graden av fysisk aktivitet og trening og tidlig død (13). Selv om risiko for hjerte- og karsykdom varierer med for eksempel alder, er fysisk aktivitet like viktig for den eldre befolkningen som for den yngre (14).

De norske nasjonale retningslinjene for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer anbefaler aktivitet tilsvarende hurtig gange i omtrent 30 minutter fem dager i uken (15). Dette tilsvarer et energiforbruk på omtrent 630 KJ (150 kcal) og aktiviteten kan deles inn i kortere intervaller i løpet av dagen, for eksempel i perioder med 10 minutters varighet. Alternativt kan en trene med høyere intensitet i minimum 20 minutter 3 dager i uken (15).

Overvekt og fedme

Overvekt og fedme har økt betraktelig de siste tiårene, og tallene er doblet siden 1980-tallet. De fleste overvektige bor i land der komplikasjoner til overvekt og fedme dreper flere mennesker enn død forårsaket av undervekt (16).

Overvekt defineres som kroppsmasseindeks (KMI) over eller lik 25, og fedme som KMI over eller lik 30. denne skalaen er anvendbar for større populasjoner og gjelder både for kvinner og menn (15). Det er viktig å bemerke at KMI ikke er representativ for alle i befolkningen og at man derfor skal være varsom med hvordan man tolker resultatene av KMI-målinger. Det er for eksempel fullt mulig at en person med mye muskelmasse og lav fettprosent har $KMI > 25$. Dermed vil ikke KMI være lik for alle, men variere med individuelle forskjeller i kroppsbygning og muskelmasse (16).

KMI defineres som en persons vekt i kg dividert med kvadratet av høyden i meter, altså kg/m^2 (16).

Hypertensjon

Hypertensjon er blodtrykk målt som > 140 (systolisk)/ 90 (diastolisk) mmHg. Dersom man har høyt blodtrykk som ikke behandles tilstrekkelig, kan hypertensjonen forårsake hjerneslag, hjertesvikt, venstre ventrikkel hypertrofi og koronarsykdom som aterosklerose. Hypertensjon fører blant annet til endotel dysfunksjon, en tilstand som disponerer for aterosklerose og i verste fall akutt trombose (21).

Kosthold

Kostholdet vårt er en viktig modifierbar faktor for hjerte- og karsykdom. Flere studier peker mot at en bevisstgjøring av hva vi spiser kan ha betydelige effekter for sykdomsutvikling og overlevelse.

Et kosthold som består av mye fiber, uavhengig av inntaket av fett, har vist seg å ha en beskyttende effekt på å hindre hjerte- og karsykdommer hos både kvinner og menn (17,18).

En metaanalyse av kohortstudier som ble gjort på både kvinner og menn konkluderer med at risikoen for hjerneslag synker med inntaket av frukt og grønnsaker, og at det er et dose-respons forhold mellom inntak av frukt og grønnsaker og risiko for slag (19).

Betydningen av fett og kolesterol i kosten for hjerte- og karsykdom har vært, og er fortsatt debattert. Selv om det er generell enighet om å redusere energiinntaket fra fett i kosten, tyder flere studier på at det er mer riktig å vurdere hvilken type fett man senker inntaket av (15).

Dersom man sammenligner land som typisk har lavere forekomst av hjerte- og karsykdommer som for eksempel Japan og Hellas, vil man se at fettinntaket varierer betraktelig mellom disse landene. I Japan er næring fra fett i kosten lavt sammenlignet med Hellas der det er betydelig høyere, og som særlig består av flerumettede fettsyrer fra vegetabiliske kilder (20).

Fett og kardiovaskulær sykdom

Fettsyrer er kjeder med metylgrupper i den ene enden (CH_3 , kalt omega eller metylenden) og en karboksylgruppe ($-\text{COOH}$) i den andre. Mens mettede fettsyrer kun har enkeltbindinger mellom karbonatomene i kjeden, og dermed er rette, har enumettede og flerumettede fettsyrer henholdsvis en eller flere dobbeltbindinger mellom karbonatomene i sine kjeder, noe som endrer konfigurasjonen og gir fettsyrene en mer bøyd form. Det er kun tre mettede fettsyrer som øker LDL-kolesterol; laurinsyre, myritisnyre og palmitinsyre (49). Dobbeltbindingene i de fleste fettsyrer er i en såkalt cis-konfigurasjon. Dette innebærer at hydrogenatomene i kjeden er lokalisert på samme side som dobbeltbindingene. Transfettsyrer kan opptre naturlig i kosten fra animalske produkter som for eksempel melk og kjøttprodukter (9), men produseres hovedsakelig ved kjemisk hydrogenering av flerumettede fettsyrer. Hos disse fettsyrene er hydrogenatomene plassert på motsatt side av dobbeltbindingene, i såkalte transkonfigurasjoner (7). Transfettsyrer har vist seg å være av stor betydning for utvikling av

hjerne- og karsykdom ved å øke nivåene av LDL, senke nivå av HDL, er proinflammatorisk og forårsaker endotel dysfunksjon (37).

Spørsmålet om hvilken rolle mettet fett spiller i sammenhengen mellom kolesterol og hjerne- og karsykdom har fått mye oppmerksomhet de siste tiårene, og lipidhypotesen om at høyt nivå av kolesterol i blodet og inntak av mettet fett er en signifikant årsaksfaktor til aterosklerose, er stadig til debatt.

I Seven Countries studien (20) hevdet Ancel Keys og hans kollegaer at risiko for kardiovaskulær sykdom og hjerteinfarkt var proporsjonal med nivået av kolesterol i blodet og videre proporsjonal med inntaket av mettet fett. Det var en sterk korrelasjon mellom mettet fett og hjerne- og karsykdommer som forskerne mente støttet opp under kolesterolhypotesen. Man kan spørre seg om en slik sammenheng faktisk skyldes inntaket av mettet fett, eller om det var andre faktorer som for eksempel genetiske forskjeller i populasjonen, eller andre forskjeller i levevaner som heller kunne være forklaring på resultatene. I denne studien målte man flere risikofaktorer for hjerne- og karsykdom, blant annet blodtrykk, andre komponenter i kostholdet, overvekt og fedme. Selv etter at disse faktorene ble tatt med i beregningen, viste det seg at det fremdeles var en klar og signifikant korrelasjon mellom inntaket av mettet fett og hjerne- og karsykdom (20).

I 1966 publiserte Paul Leren en kostholdsstudie, Oslo-studien (38), der han så på effekten av å redusere inntaket av mettet fett i kosten hos 412 menn som alle hadde overlevd hjerteinfarkt. Gruppen ble delt i to der intervensjonsgruppen fikk den nye modifiserte kosten med redusert mettet fett til fordel for økt inntak av flerumettet fett som i dette tilfellet var soyaolje. Kontrollgruppen fikk ikke slik kost.

I denne studien fant Leren en signifikant reduksjon i total kolesterol (17,6%) hos intervensjonsgruppen. I kontrollgruppen fikk 54 av 206 pasienter (26%) sitt andre hjerteinfarkt i løpet av de fem årene studien pågikk, sammenlignet med intervensjonsgruppen der 34 av 206 deltakere (16,5%) fikk sitt andre hjerteinfarkt (38).

Etter 11 år ble begge gruppene fulgt opp nok en gang, og denne gangen viste intervensjonsgruppen en mye lavere mortalitet av hjerteinfarkt enn kontrollgruppen, 32 vs 57, $p < 0,004$ (39).

1.5.2 Familiær hyperkolesterolemi

Familiær hyperkolesterolemi (FH) er en autosomal dominant sykdom som fører til betydelige økte mengder av LDL-kolesterol i plasma. Dette kan manifestere seg klinisk ved at man etter hvert får xantomer (ansamlinger av kolesterol) særlig på sener og i huden, og ved kolesterolavleiringer i arterier og dermed prematur aterosklerose. Tilstanden viser en såkalt gen til dose-effekt som innebærer at homozygote rammes hardere enn heterozygote (6).

Hovedårsaken til familiær hyperkolesterolemi er en mutasjon i genet som koder LDL-reseptorer som presenteres på celleoverflaten. Disse reseptorene binder til LDL i plasma og trekker LDL inn i cellen ved reseptormediert endocytose. LDL degraderes og frigjør kolesterol til bruk i metabolismen av steroidhormoner og cellemembraner med mer som nevnt tidligere (6).

Genet for LDL reseptoren er lokalisert på kromosom 19, og fem hovedklasser av mutasjoner på lokuset til LDL har blitt identifisert. Av disse er klasse 2 den absolutt vanligste der reseptorproteinet blir syntetisert, men transporten fra endoplasmatisk retikulum til golgiapparatet er svekket. Dette fører til redusert opptak av LDL i cellene og dermed økt konsentrasjon av disse lipoproteinene i plasma. Overskuddet blir tatt opp av scavenger-makrofagene og andre typer celler som produserer xantomer og ateromer (6).

Opp mot 1 av 200 er heterozygote for familiær hyperkolesterolemi, noe som gjør FH vanligere enn tidligere antatt. Dette innebærer at mellom 17 000 og 25 000 nordmenn har denne arvelige tilstanden (28). De har ett normalt allel og ett mutert allel, slik at de kan binde og ta opp LDL i cellene, men denne prosessen foregår kun halvveis så raskt som normalt. De har dermed 2-3 ganger så høye kolesterolverdier som hos de uten FH fra fødselen av. Heterozygote er ofte asymptotiske fram til de når voksen alder, men etter hvert utvikler de, uten behandling, xantomer og prematur aterosklerose fra 20-30-års alder.

Homozygot hyperkolesterolemi er en svært sjelden tilstand og rammer 1 per 1 million mennesker, og vi har i dag 11 homozygote i Norge (28). De har mutasjoner på begge allelene for reseptorproteinet, og har derfor en nærmest total bortfall av binding til og opptak av LDL fra plasma. Xantomer i huden kan sees allerede etter 4 års alder, og hos mange starter koronar hjertesykdom i barneårene og forårsaker død av hjerteinfarkt før nådde 20 år (22).

I dag kan man genteste seg for å finne ut om man har familiær hyperkolesterolemi. Denne testen er svært god og gir opp mot 100% sikker diagnose for FH og har derfor stor betydning for videre behandling av tilstanden, og for å vurdere hvorvidt andre familiemedlemmer også kan være rammet. Man bør vurdere gentest dersom man ubehandlet har kolesterolverdier over (29):

- 6 mmol/L hos personer < 20 år
- 7 mmol/L i alderen 20 - 40 år
- 8 mmol/L hos personer over 40 år

Behandlingen av FH varierer med kolesterolverdier og alder. For barn som er under 8-10 år er omlegging av kostholdet foreløpig eneste behandling. Fra 8-10 års alder kan medikamenter vurderes avhengig av risikofaktorer som blant annet kolesterolverdiene. For barn og ungdom under 18 år er behandlingsmålet LDL-kolesterol < 3,5 mmol/L. Voksne som har FH vil ha behov for medikamentell behandling med statiner i tillegg til å redusere andre risikofaktorer som nevnt tidligere, og dette innebærer å legge om til en livsstil som er gunstig med tanke utvikling av hjerte- og karsykdom. For voksne nevnes følgende behandlingsmål (30):

- FH uten tilleggsrisiko: LDL-kolesterol < 2,5 mmol/L
- FH med tilleggsrisiko, f.eks påvist hjerte-/karsykdom, diabetes eller oppstart av behandling etter fylte 40 år: LDL-kolesterol < 1,8 mmol/L

1.6 Farmakologi

Tidlig på 1970-tallet oppdaget Dr. Akira Endo ved Sankyo-laboratoriet i Japan, det første statinet som han kalte ML-236N, men som senere fikk navnet compactin (23).

I 1987 lanserte Merck & Company det første statinet som, etter kliniske undersøkelser viste LDL-kolesterol senkende effekt, og dermed ble gjort tilgjengelig for allmennheten. Dette medikamentet fikk navnet lovastatin (24).

1.6.1 Statiner

Statiner er hovemedbehandlingen for de lipidforstyrrelsene som skal ha medikamentell intervensjon. På det norske markedet finnes det i dag seks typer statiner: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin og simvastatin (15).

Statiner hemmer omdannelsen av HMG-CoA til mevalonat ved å konkurrere med HMG-CoA om plassen på HMG-CoA reduktase molekylet, det hastighetsbegrensende enzymet i kolesterolsyntesen. Dette medfører nedsatt kolesterol syntese og reduserer dermed innholdet av kolesterol i hepatocytene. Redusert syntese av kolesterol fører til økt transkripsjon av LDL-reseptorer som presenteres på celleoverflaten til hepatocytene. LDL-reseptorene og binder til apoB og apoE på LDL og VLDL som sirkulerer i blodet. Disse tas opp og integreres i hepatocytene slik at konsentrasjonen av LDL- og VLDL-kolesterol i blodet synker. Totalt serum kolesterol og LDL-kolesterol synker også (24).

Det brukes som nevnt flere typer statiner, og det mest brukte statinet i Norge i dag er simvastatin (252 692 brukere), tett fulgt av atorvastatin (237 186 brukere) (31).

Statiner som kolesterolsenkende tiltak

I 4S-studien fra 1994 vurderte man effekten av dødelighet og sykdom hos pasienter med koronarsykdom ved å senke kolesterolnivået med simvastatin. Denne dobbeltblindede studien viste at totalkolesterol i intervensjonsgruppen gikk ned med 25 %, mens LDL-kolesterol gikk ned 35%. HDL-kolesterol økte med 8 %. Behandlingen gav svært få uønskede effekter, og studien konkluderte med at langtidsbehandling med simvastatin er trygt og gir forbedret overlevelse som sekundærprofylakse hos pasienter med hjerte- og karsykdom (25).

En meta-analyse av 14 forskjellige randomiserte studier viste at behandling med statiner kan redusere forekomsten av hjerte- og karsykdom med ca 20 % per mmol/L reduksjon i LDL-kolesterol (26). Men det er mye som tyder på at reduksjon av LDL-kolesterol kan gi like stor reduksjon i risiko for å dø av hjerte- og karsykdom for lavrisikogrupper (< 10 %) som de som klassifiseres som høyrisikogrupper (26).

1.6.2 Fibrater

Fibrater er syntetiske ligander som binder til PPAR- α og virker som agonister. PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors) er transkripsjonsfaktor som er nukleære hormonreseptorer og har som hovedfunksjon å regulere transkripsjonen av gener som er involvert i lipid- og glukosemetabolismen, inflammasjon og endotelfunksjon, blant annet lipoprotein lipase, apo A1 og apo A5.

Fibratene induserer PPAR- α som hovedsakelig finnes i lever og brunt fettvev til økt oksidasjon av fettsyrer, syntese av lipoprotein lipase i karendotel, økt opptak av LDL i leveren og økt overføring av kolesterolestere fra VLDL til HDL.

Fibratene reduserer sekresjon av VLDL fra leveren samtidig som nedbrytningen av VLDL øker på grunn av redusert produksjon av apo C-III (hemmer lipoprotein lipase, LPL). Resultatet er at triglyserider i serum synker med 35-50%. Flere mekanismer fører dessuten til økt HDL-kolesterol med 5% og opp til 20%. Syntesen av HDL apo A-I og apo A-II stimuleres, nedsatt overføring av kolesterol fra HDL til VLDL og nedsatt inhibisjon av leverens syntese av apo A-I er noen av mekanismene som gir økning i HDL. LDL-kolesterol synker med omtrent 10% (32,33,34).

På det norske markedet finnes Gemfibrozil og Fenofibrat, bruken er noe begrenset og brukes i dag hovedsakelig som tilleggsmedikament ved høy risiko for kardiovaskulær sykdom når det foreligger forhøyede nivåer av både totalkolesterol og triglyserider og redusert HDL-kolesterol. Fibrater brukes ellers som monoterapi hos pasienter som er intolerante eller resistente for statiner og hos pasienter som har hypertriglyseridemi (34).

1.6.3 Nikotinsyre (niacin)

Nikotinsyre (niacin) er et B-vitamin som i farmakologien brukes for å regulere lipidmetabolismen. Niacin hemmer leverens produksjon av VLDL og som følge av dette LDL. HDL-kolesterol kan heves med så mye som 30-35% ved at overføring av lipider fra HDL til VLDL hindres, og ved å forsinke clearance av HDL. Nikotinsyre reduserer dessuten plasmanivåer av fibrinogen.

Nyere randomiserte studier stiller spørsmål ved sikkerheten og viser til manglende effekt på kardiovaskulære endepunkter av niacin som tilleggsbehandling til statiner (35,36).

2 Materiale og metode

Litteratur ble funnet ved ikke-systematiske litteratursøk i PubMed, Embase og gjennom pyramidesøk i McMaster Plus via Helsebibliotekets nettsider. Relevant litteratur som tok for seg kosthold, kolesterol og hjerte- og karsykdom ble prioritert, blant annet systematisk oversikt og metaanalyse, og randomiserte kontrollerte studier. Annen litteratur ble funnet ved å gå gjennom litteraturlistene til relevant forskning på området. Tips om viktige studier om temaet ble gitt av veileder Kjetil Retterstøl.

3 Resultater

3.1 Middelhavskosthold

Lyon Diet Heart Study (45) var en prospektiv randomisert enkeltblindet studie på sekundærprofylakse der man sammenlignet en middelhavsdiett bestående av mye alfalinolensyre med den mer typiske dietten man finner i vestlige land. Studien pågikk i 5 år. Studien hadde klare inklusjons og eksklusjonskriterier, mesteparten av deltakerne var menn som allerede hadde hatt ett hjerteinfarkt.

Etter 104 uker med intervensjonsdietten var kolesterol, triglyserider, lipoproteiner apoproteiner, vekt og blodtrykk like i de to gruppene. Likevel forandret verdiene seg over tid mot en reduksjon av LDL, og økt HDL og apoA1.

Gruppen som spiste middelhavsdietten hadde i denne studien 50-70% lavere risiko for å få et nytt hjerteinfarkt sammenlignet med kontrollgruppen (45).

PREDIMED-studien (40) var en multisenter studie gjort ved totalt 11 behandlingssentre i Spania og inkluderte 7447 såkalte høy-risiko deltakere (41). Deltakere med høy risiko for hjerte- og karsykdom men som ikke var syke ved studiens start ble tilfeldig fordelt til én av tre dietter. Studien ble avviklet tidlig etter 4,8 års median oppfølging da man kunne vise til signifikante fordeler med middelhavsdiettene for de kombinerte utfallene slag, hjerteinfarkt eller død av kardiovaskulære årsaker. Gruppene med høyere inntak av olivenolje og nøtter hadde en relativ risikoreduksjon på 30 %. Studiens populasjon var menn mellom 55 – 80 år og kvinner mellom 60 – 80 år, alle uten historie med hjerte- og karsykdommer. Alle hadde enten diabetes eller minimum tre av følgende risikofaktorer: røyking, høyt blodtrykk, økt LDL-kolesterol, lav HDL-kolesterol, BMI > 25 kg/m² eller førstegradsslekting med hjerte- og karsykdom før fylte 55 år (menn) eller 65 år (kvinner).

Klare eksklusjonskriterier var blant annet allerede påvist hjerte- og karsykdom, alkoholmisbruk, matallergier, BMI > 40 kg/m², HIV eller andre former for immunsvikt.

Diettene besto av:

- Middelhavsdiett med ekstra-virgin olivenolje, ca 1 liter per uke (n=2543)

- Middelhavsdiett med nøtter (n = 2454)
 - (15 g valnøtter, 7,5 g hasselnøtter, 7,5 g mandler)
- Lav-fett kontrolldiett med generelle råd om å redusere fett fra kosten (n = 2450)

Deltakerne ble altså fulgt i en median av 4,8 år. Primære utfall/endepunkt for de tre gruppene i akkumulerte hendelser person-år i de tre gruppene var 8,1 (middelhavsdiett + olivenolje), 8,0 (middelhavsdiett + nøtter) og 11,2 (lav-fett-diett) per 1000 personår. Hazard ratio (HR) for de tre gruppene var:

- Middelhavsdietten m/olivenolje vs. lav-fett: HR 0.69; 95% CI 0.53-0.91; p = 0.008
- Middelhavsdietten m/nøtter vs. lav-fett: HR 0.72; 95% CI 0.54-0.97; p = 0.03
- Middelhavsdiettene kombinert vs. lav-fett: HR: 0.71; 95% CI 0.56-0.90 p = 0.004

Studien konkluderer med at hos personer som kan beregnes å være i gruppen med høy risiko for hjerte- og karsykdom vil et middelhavskosthold med ekstra virgin olivenolje eller nøtter redusere insidensen av kardiovaskulære hendelser (40).

3.2 Erstatte mettet fett med flerumettet fett

Oslo-undersøkelsen fra 1972/73 var en 5-års randomisert kontrollert studie som ble utført på middelaldrende menn, 40-49 år som hadde høy risiko for hjerte- og karsykdom (42).

I august 2016 publiserte Holme, Retterstøl et al., en oppfølging 40 år etter Oslo studien (43). Studien hadde som mål å se på de langvarige effektene av risiko for død av hjerteinfarkt som først ble funnet i Oslo-studien (42). Totalt 1232 menn i alderen 40-49 år med totalkolesterolnivåer på 6.9-8.9 mmol/L ble inkludert i studien. 80% var røykere. De hadde en risikoskår for hjerte- og karsykdom basert på risikofaktorene blodtrykk, totalkolesterol og røyking. Personer som allerede hadde hjerte- karsykdom, diabetes eller totalkolesterol > 9,0 mmol/L ble ekskludert fra studien, og ble henvist til behandling ved en lipidklinikk. Intervensjonen i denne studien besto i å erstatte mettet fett i kosten med frukt, grønnsaker, fisk, fiberrikt brød og råd om vektreduksjon hos overvektige samt råd om reduksjon av sukker- og alkoholinntak og råd om røykeslutt.

Etter 40 år var det en reell signifikant reduksjon i risikoen for død av et første hjerteinfarkt hos intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen:

- Intervensjonsgruppen vs. kontrollgruppen: HR 0.71; 95% CI 0.51-1.00; $p = 0.049$
 - P-verdien ble ytterligere senket etter at man justerte for alder, totalkolesterol, systolisk blodtrykk og røyking, $p = 0.038$

Resultatene i studien peker mot at selv 40 år etter Oslo-studien hadde den 5 års lange intervensjonen, med tanke på død ved første hjerteinfarkt, en fordelaktig effekt (43).

En systematisk oversikt og metaanalyse av randomiserte kontrollerte kliniske studier fra 2010 ønsket å se på RCT som studerte i hvilken økning i flerumettet fett på bekostning av mettet fett hadde effekt på endepunkter for hjerte- og karsykdom (44).

Metaanalysen inkluderte randomiserte kontrollerte studier av voksne der man økte total- eller omega-6-inntak i minst 1 år. Premisset var at det ikke til samme tid skulle gjøres andre intervensjoner som for eksempel blodtrykkskontroll eller røykeintervensjon. Det skulle være en representativ kontrollgruppe som ikke fikk denne intervensjonen. Studiene måtte også ta for seg såkalte harde endepunkter; hjerteinfarkt, død av hjerte- og karsykdom og/eller plutselig død. Observasjonsstudier, systematiske oversikter, ikke-randomiserte studier, testing av omega-3 framfor totalt eller omega-6 og studier på myke endepunkter (for eksempel angina) ble ekskluderte fra metaanalysen. Studienes varighet hadde en median på 4.25 år

Basert på disse inklusjons- og eksklusjonskriteriene ble 8 studier valgt ut, blant annet Lerens «Oslo Diet-Heart Study», der man til sammen så på inntaket av flerumettet fett hos totalt 13 614 deltakere. Studiene så både på primærforebygging og sekundærforebygging. For alle studiene i denne metaanalysen var RR for kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt og død av hjerte- og karsykdom) 19%; $RR = 0.81$, 95% CI 0.70-0.95, $p = 0.008$ (44).

Gjennomsnittlig økning i inntak av FFS (flerumettede fettsyrer) var 9.9%E for intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen, noe som viste til 10% risikoreduksjon for hver 5%E økning i FFS inntak; $RR = 0.90$, 95% CI 0.83-0.97). En samlet vurdering av alle studiene viste at risikoen for hjerte- og karsykdom sank med 24% for hver 1 mmol/L reduksjon av totalkolesterol.

Beregninger av meta-regresjon viste også at studienes varighet hadde innvirkning på risikoreduksjonen for hjerte- og karsykdom. Den relative risikoen for kardiovaskulære hendelser sank med 9.2% for hvert ekstra år med inntak av FFS sammenlignet med kontrollgruppen (44).

3.3 DASH-studien

I DASH-studien (47) var målet å se på effektene av kosthold på blodtrykk. 459 voksne mennesker med gjennomsnittlig systolisk blodtrykk mindre enn 160 mmHg og diastolisk blodtrykk mellom 80 og -95 mmHg ble vurdert som kandidater for studien. I 8 uker fikk deltakerne en av tre mulige dietter:

1. Kontroll-diett: «vanlig» amerikansk kosthold med lite frukt og grønnsaker
2. En diett med mye frukt og grønnsaker
3. Kombinasjonsdiett (DASH-dietten) med mye frukt, grønnsaker samt lav-fett kosthold med redusert innhold av mettet fett og totalt fett.

Inntaket av salt og kroppsvekt ble holdt på konstante nivåer for alle deltakerne i studien.

Begge gruppene som spiste intervensjonsdiettene 2 og 3 oppnådde lavere blodtrykk sammenlignet med kontrollgruppen, men DASH-dietten reduserte både systolisk og diastolisk blodtrykk med henholdsvis 5.5 mmHg og 3.0 mmHg. DASH-dietten viste seg også å redusere total kolesterol med 0.35 mmol/L og LDL-kolesterol med 0.28 mmol/L. HDL-kolesterol sank med 0.09 mmol/L med $p = 0.0001$. Den hadde ikke signifikante verdier på triglyserider. Dietten som besto av mye frukt og grønnsaker ga få signifikante forandringer i lipidverdiene. Kolesterolreduksjonen med DASH-dietten var noe større hos menn enn hos kvinner. HDL-kolesterolet sank mer hos de med høye utgangsverdier enn hos de med lavere HDL-verdier ved studiens start.

Studien konkluderte med at DASH-dietten kan redusere risiko for hjerte- og karsykdommer, men at den senkende effekten den hadde på HDL-kolesterolet krevde nærmere undersøkelser (47).

Studie	Effekt på lipider
PREDIMED (40)	↓ Totalkolesterol ↓ LDL-kolesterol ↓ Triglyserider
Lifelong benefits on myocardial infarction mortality: 40-year follow-up of the randomized Oslo diet and antismoking study (43)	↓ Totalkolesterol ↓ Triglyserider
Lyon Diet Heart Study (45)	↓ Totalkolesterol ↓ LDL ↑ HDL
Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (44)	↓ Totalkolesterol
DASH (47)	↓ LDL ↓ HDL ↔ Triglyserider

Tabell 1: oversikt over effekten på blodlipider i studiene.

3.4 Forskjellige metoder for å senke LDL

I en nylig studie fra 2016 forsøkte en systematisk oversikt og metaanalyse av Silverman et al. (48) å regne på effektene av forskjellige måter å senke LDL på. De så på sammenhengen mellom å senke LDL og kardiovaskulær risikoreduksjon både ved statinbehandling og ikke-statin terapi.

Analysen tar for seg 49 studier med til sammen 312 175 deltakere og 9 ulike intervensjoner for å senke LDL-kolesterol. Intervensjonene var blant annet statin, kosthold, fibrater, niacin, CETP-inhibitorer og PCSK9-inhibitorer. Studien viser at behandling med statiner og andre tilnærminger som terapi for å oppregulere LDL-reseptorer med LDL-senking som mål (blant annet kosthold), hadde lik risikoreduksjon for kardiovaskulære hendelser per 1mmol/L forandring i LDL-kolesterol. Samlet RR per mmol/L reduksjon for disse behandlingene kombinert var 0.77 (95% CI, 0.66-0.86; p = 0.02) (48).

4 Diskusjon

I PREDIMED-studien (40) var det en substansiell reduksjon i antall hendelser knyttet til hjerte- og karsykdom. Man fant signifikante resultater for de kombinerte kardiovaskulære endepunktene og for slag, men ikke for hjerteinfarkt alene, muligens på grunn av dårligere statistisk styrke. I kontrollgruppen ble kostholdsprotokollen endret allerede halvveis ut i studien og kontrollgruppen hadde en noe lavere intensitet av oppfølging enn hva som var tilfelle for intervensjonsgruppen. Kan dette ha gitt en sterkere bias mot middelhavsdietten? I løpet av studiens varighet var det frafall av flere deltakere, og av disse var det mange som hadde større risiko for hjerte- og karsykdom enn de som fortsatte i studien. Dette kan gi bias mot å favorisere resultater i kontrollgruppen.

Dessuten er det vanskelig å generalisere de funnene som ble gjort på en større verdensbefolkning av to årsaker. Personene som deltok i studien levde i middelhavsland og spiste dermed allerede variasjoner av et middelhavskosthold. De hadde dessuten høy risiko for hjerte- og karsykdom og man kan dermed spørre seg hvorvidt dette gjør at resultatene kan brukes på populasjoner med lav risiko og som ikke bor i middelhavsland.

Studien hadde et randomisert design, deltakerne ble godt fulgt opp og det var et stort materiale/antall deltakere ($n = 7447$ pasienter med høy risiko for hjerte- og karsykdom) (40).

Lyon Diet Heart Study (45) så også på middelhavskosthold der man økte mengden av alfalinolensyre, en omega-3-fettsyre som stammer fra vegetabiliske matvarer som for eksempel valnøtter, linfrø og soyaolje. Studien demonstrerte at et middelhavskosthold kan redusere risikoen for et nye kardiovaskulære hendelser med opptil 50-70% hos pasienter som tidligere har hatt et hjerteinfarkt. Men som studien selv slår fast, kan man ikke med sikkerhet fastslå hvilken rolle alfalinolensyre spiller som beskyttende komponent for hjerte- og karsykdom. Da studien ble publisert visste man ikke om alfalinolensyren konkurrerer mot arakidonsyre (omega-6-fettsyre) om syntese av prostaglandin E2, eller om den brukes som forstadium til EPA.

Resultatene i studien var kun basert på noen få hendelser. Det var vanskelig å overvåke om kontrollgruppen hadde holdt seg til samme kosthold under hele studien fordi alle data om

kosthold kun ble samlet ved studiens slutt og derfor ble det vanskelig å gjøre sammenligninger av de to gruppene underveis. Over tid fant man at total kolesterol og LDL-kolesterol ble redusert, og at HDL-kolesterol og apoA1 økte (45).

I studien til Holme, Retterstøl et al (43) fant man at å gi gode råd om kosthold og sunn livsstil over lengre perioder (5 år i denne studien) kan gi livslange og gunstige effekter på hjerteinfarkts-mortalitet. Av deltakerne i studien var det få som klarte å stumpe røyken i løpet av studiens varighet, men det var flere i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen som klarte å redusere tobakksforbruket. Kan dette påvirke resultatet? Det kan være vanskelig å avgjøre den sanne effekten av kostholdet som faktor når det er et klart dose-respons forhold mellom røyking og hjerteinfarkt. I denne studien avklarte de dette ved statistisk analyse og fant at røykingen sto for 25% av forskjellene i insidensen av hjerteinfarkt, mens resten av forskjellene hadde kostintervensjonene og andre tilfeldige variabler som årsak. Av deltakerne som opprinnelig hadde deltatt i Oslo-studien var det 45% som takket ja til ny screening i 2000.

Studien var ikke laget for å differensiere mellom råd om kosthold og råd om røykeslutt. Derfor kan man argumentere for at teorien om at forandringene i kostholdet som hovedårsak til de kardiovaskulære utfallene kun blir observasjonelle. Det kan diskuteres om resultatene som fremsettes i studien kun er anvendbar for en relativt liten populasjon av mannlige røykere med høye nivåer av total kolesterol i serum. Ved oppfølging 40 år etter Oslo-studiens start fant man altså likevel betydelige effekter av tiltakene som den gang ble iverksatt. Gjennomsnittlig reduksjon i total kolesterol var 10% mellom gruppene, og årsakene til mye av studiens effekt på død av hjerte- og karsykdom er antakeligvis gjennom reduksjonen av total kolesterol og nivåene av triglyserider samt vektreduksjon (43).

Metaanalysen og den systematiske oversikten av de totalt 8 studiene som ble inkludert (44) hadde noen begrensninger i studienes design, som for eksempel enkeltblinding eller åpen registrering for deltaking. Kun to av studiene var dobbelt blindede RCT men med forholdsvis brede konfidensintervaller, noe som indikerer at intervallet er litt mindre informativt og studiene dermed kan ha begrenset statistisk styrke. Alle studiene i metaanalysen tok for seg å erstatte mettet fett med flerumettet fett. Funnene i analysen kan derfor ikke skille mellom å øke flerumettet fett versus å senke nivåer av mettet fett i kosten. Noen svakheter ved studiene var at det var stor forskjell på hvordan studien ble gjennomført med tanke på hvordan diettene ble gitt. Noen studier ga alle måltidene til deltakerne mens andre kun ga kostholdsråd. Dette

kan være problematisk med tanke på å faktisk holde seg til dietten man har blitt randomisert til, altså fare for non-compliance. Studiene hadde også ulike tilnærminger når det gjaldt å estimere og rapportere inntaket av mettet- og flerumettet fett, noe som gjør det vanskelig å avgjøre den faktiske kvantitative fordelingen per prosent av totalt energiinntak som blir erstattet (44).

Som de fleste andre metaanalyser kan publikasjonsbias være en potensiell begrensning, der en har bias mot forskningsrapporter med overvekt av positive resultater.

Denne oppgaven tar for seg kosthold som en viktig risikofaktor for hjerte- og karsykdom og ser på noen studier der man forsøker å påvirke disse faktorene med kosthold og med særlig fett. Debatten rundt enkelte bestanddeler av kostholdet vårt og deres mulige innvirkning på helse vekker stadig interesse og er ofte tema i media.

I denne oppgaven har vi blant annet sett at middelhavsdietter eller middelhavskosthold ser ut til å redusere risiko for hjerte- og karsykdommer og fører til bedre overlevelse. Flerumettet fett kan ha stor betydning for å redusere forekomsten av aterosklerose ved å senke det «dårlige» kolesterolet, LDL-kolesterolet. Problemene oppstår når vi spør oss hva man skal spise for å holde seg frisk. Hva er egentlig middelhavskosthold? Er det variasjonen i kostholdet i seg selv som er viktig eller er det kun de flerumettede fettsyrene fra eksempelvis olivenolje og rapsolje som påvirker kolesterolnivåene i blodet og dermed den aterosklerotiske prosessen i den grad at vi kan redusere sykkelighet?

Det er i hvert fall helt klart at vi kan endre og fremkalle nye levevaner hos befolkningen ved å forandre på livsstilsfaktorer som for eksempel fysisk aktivitet, røyking og kosthold. I dagens norske samfunn er det stadig fokus på helse og sunnhet, og mer eller mindre seriøse og useriøse aktører bidrar til usikkerheten om hva som egentlig er sunt. Stadig dukker motstridende råd og anbefalinger om kosthold opp i media. I Norge er det Helsedirektoratet som gir anbefalinger om kosthold, ernæring og fysisk aktivitet basert på samarbeid mellom de nordiske landene og ved oppsummering av kunnskap på området. Flere viktige internasjonale institusjoner som for eksempel Verdens helseorganisasjon (WHO) og American Heart Association (AHA), konkluderer gjennom omfattende oppsummeringer av dagens kunnskap med at risiko for hjerte- og karsykdom øker ved økt inntak av mettet fett og økt LDL-kolesterol (49).

Når man ser på koststudier finner man at de ikke kan levere samme type resultater som eksempelvis kliniske studier på medikamenter kan. Det er som tidligere nevnt vanskeligere å utføre gode dobbeltblindede randomiserte kostholdsstudier sammenlignet med studier på medikamenter med placebo (49). Mange studier gir i varierende grad usikkerhet omkring de resultatene som fremlegges. Det er ikke alltid lett å vite hva som faktisk gir resultater og om det er enkeltbestandeler i kosten eller flere kostvariabler som dermed gir et mer sammensatt og komplisert bilde. I de norske anbefalingene om kosthold og fysisk aktivitet legges det særlig vekt på betydningen av helheten i kostholdet for folkehelsen.

Inntak av mettet fett gjennom kostholdet kan øke LDL-kolesterol og dermed risikoen for hjerte- og karsykdom i befolkningen. Studiene som har blitt gjennomgått i denne oppgaven viser alle at det er fordelaktig for risiko for hjerte- og karsykdommer å endre kostholdet mot økt inntak av flerumettet fett som erstatning for mettet fett. Dette kan ha stor betydning for folkehelsen da hjerte- og karsykdommer er den sykdomsgruppen som forårsaker mest død i verden i dag (2).

Litteraturliste

1. Graff-Iversen S, Selmer RM, Tverdal A, Hånes H. Hjerte- og karsykdommer – faktaark med helsestatistikk [Internett]. Folkehelseinstituttet 2012 [oppdatert 04.11.15] Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/fp/folkesykdommer/hjertekar/hjerte--og-karsykdommer---faktaark-/> (14.08.16)
2. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet [Internett]. World Health Organization [reviewed June 2016] Tilgjengelig fra: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (02.08.16)
3. FHI. Helsetilstanden i Norge (Folkehelse rapporten). Hjerte- og karsykdommer I Norge [Internett]. Folkehelseinstituttet 2014 [oppdatert 09.04.15] Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2014/folkehelse rapporten-2014-helsetilst/> (14.08.16)
4. WHO. European Health for All database (HFA-DB). World Health Organization [Internett] Tilgjengelig fra: <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db> (22.08.16)
5. WHO. Global Status Report On Noncommunicable Diseases 2014. Geneva. World Health Organization . Tilgjengelig fra: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>. (12.08.16)
6. Kumar V, Robbins SL, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. 9th ed. Ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. ss 335-344
7. Liebermann M, Marks AD. Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
8. Harvey RA, Ferrier D. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5th ed. Baltimore/Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
9. Drevon CA, Blomhoff R. Mat og medisin: Lærebok i generell og klinisk ernæring. 6. Utgave, 1. Opplag. Kristiansand: Cappelen Damm Høyskoleforlaget; 2012.
10. 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 Sep 11-17; 364(9438):937-52.
11. Njøstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up study of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996 Feb 1; 93(3):450-6.
 12. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316:1043
 13. Holme I, Anderssen SA. Fysisk aktivitet, røyking og dødelighet hos menn som deltok i Oslo-undersøkelsene i 1972 og 2000. *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 34:1743 - 8
 14. Gulsvik AK, Thelle DS, Samuelsen SO et al. Ageing, physical activity and mortality - a 42-year follow-up study. *Int J Epidemiol* 2012 Apr;41(2):521-30.
 15. Helsedirektoratet, 2009. Nasjonale retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer (kortversjon)
 16. WHO. [Internett]. Fact sheet: Obesity and overweight. World Health Organization. Updated June 2016. Tilgjengelig fra:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (03.09.16)
 17. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA*. 1996 Feb 14;275(6):447-51.
 18. Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Hu FB, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA*. 1999 Jun 2;281(21):1998-2004.
 19. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1193-7.
 20. [No authors listed]. The Lancet. The diet and all-causes death rate in the Seven Countries Study. *Lancet*. 1981 Jul 11;2(8237):58-61.
 21. Gerds E, Omvik P, Mo R, Kjeldsen SE. Hypertensjon og hjertesykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124:802 – 5

22. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K, Mitchell G. eds. . New York, NY: McGraw-Hill; 2014. Tilgjengelig fra: <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971&Sectionid=62637931>. Accessed September 15, 2016.
23. Endo, A. 1992. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *The Journal of Lipid Research*, 33, 1569-1582.
24. McKenney JM, Roth EM. Statins. I: Ballantyne CM. *Clinical Lipidology*, A companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015 s. 227-254
25. Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9
26. Baigent C, Keech A, Kearney PM, 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. *DARE [Internett]*. Review published 2005.
27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):581-90
28. Om FH. Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi. [Internett] Tilgjengelig fra: <http://nktforfh.no/pasienter-parorende/FH/om-FH/> (08.09.16)
29. Kan du ha FH? Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi. [Internett] Tilgjengelig fra: <http://nktforfh.no/pasienter-parorende/fh/diagnose-av-FH/> (08.09.16)

30. Behandlingsmål. Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi. [Internett] Tilgjengelig fra: <http://nktforfh.no/pasienter-parorende/FH/behandling/behandlingsmal/> (10.09.16)
31. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. [Internett] Tilgjengelig fra: <http://www.reseptregisteret.no/> (08.08.16)
32. Rosenson RS. Lipid lowering with fibric acid derivatives. Uptodate. [Internett] Tilgjengelig fra: http://www.uptodate.com/contents/lipid-lowering-with-fibric-acid-derivatives?source=search_result&search=clofibrate&selectedTitle=1%7E15 (14.09.16)
33. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7th ed. Elsevier 2012.
34. Norsk legemiddelhandbok. L8.13.3 Fibrater. [Internett] Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/66750/?ids=66751#i66751> (Publisert 24.05.2013) (15.08.16)
35. Uptodate. Lipid lowering with drugs other than statins and fibrates. [Internett] Tilgjengelig fra: <http://www.uptodate.com/contents/lipid-lowering-with-drugs-other-than-statins-and-fibrates?source=machineLearning&search=nicotinic+acid&selectedTitle=5%7E145§ionRank=1&anchor=H5#H5> (22.08.16)
36. Norsk legemiddelhandbok. L8.13.6 Nikotinsyre. [Internett] Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/361826/?ids=361830#i361830> (Publisert 24.05.2013) (24.08.16)
37. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2006; 354:1601-1613
38. Leren P. The effect of plasma-cholesterol-lowering diet in male survivors of myocardial infarction. A controlled clinical trial. Bull N Y Acad Med. 1968 Aug; 44(8): 1012–1020.

39. Leren P. The Oslo Diet-Heart Study. Eleven-year Report. *Circulation* Nov 1, 1970, Volume 42, Issue 5
40. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279-1290
41. Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED study. *International Journal of Epidemiology* 2012; 41:377–385
42. Hjermann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet*. 1981 Dec 12;2(8259):1303-10.
43. Holme I, Retterstøl K, Norum KR, Hjermann I. Lifelong benefits on myocardial infarction mortality: 40-year follow-up of the randomized Oslo diet and antismoking study. *J Intern Med*. 2016 Aug;280(2):221-7
44. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2010 Mar 23;7(3):e1000252
45. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994 Jun 11;343(8911):1454-9
46. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks F, et al. A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *N Engl J Med* 1997; 336:1117-1124
47. Obarzanek E, Sacks F, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER, Lin PH, et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr*. 2001 Jul;74(1):80-9.
48. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association Between Lowering LDL-C and

Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2016;316(12):1289-1297.

49. Retterstøl K. Matfett i en kardiologisk hverdag. Hjerteforum Nr 4/2015/vol 28