

Vitamin E og koronar hjartesyjukdom – kvifor manglande effekt i store kliniske studiar?

Oksidativ modifikasjon av low density lipoprotein (LDL) spelar truleg ei rolle i utviklinga av aterosklerose og koronar hjartesyjukdom. In vitro-studiar, dyreforsøk og fleire observasjonsundersøkingar tyder på at vitamin E er eit effektivt førebyggjande middel. Di- verre har ein i store kliniske studiar ikkje lukkast å stadfeste desse funna.

På grunnlag av litteraturstudiar diskuterte eg den manglande effekten.

Hypotesen om at LDL må bli oksidert for å bli verkeleg skadeleg, kan vere feil. Dersom oksidert LDL er ein viktig aterogen faktor, så er kanskje ikkje vitamin E (alfatokoferol) ein effektiv nok antioksidant, særskilt i dei seinare stadia av aterosklerose. Kanskje lyt ein nytte ei blanding av ulike typar vitamin E og koantioksidantar som kan regenerere vitamin E for å oppnå kraftig nok effekt? Effekten av vitamin E kan ha blitt maskert av n-3-feittsyrrer i nokre studiar. Den mest plausible hypotesen er at berre menneske med ekstra høgt oksidativt stress vil ha nytte av vitamin E-tilskot.

Det trengs meir forskning for å forstå korleis oksidert LDL og vitamin E påverkar utviklinga av koronar hjartesyjukdom. I mellomtida er det viktig å understreke at eit sunt kosthald som inneheld ei balansert mengd med antioksidantar og nok n-3-feittsyrrer er prova å vere effektivt.

Hypotesen om at oksidativ modifisering av low density lipoprotein (LDL) spelar ei rolle i utviklinga av koronar hjartesyjukdom, og at vitamin E kan ha ein førebyggjande effekt, er basert på eit omfattande forskingsmateriale (1–3). Vitamin E er fellesnemninga på fire tokoferolar og fire tokotrienolar (alfa, beta, gamma og delta). Alfatokeferol er det E-vitaminet som det er mest av i animalsk vev. Dagleg anbefalt inntak for vaksne er 8–10 mg (om lag 12–15 internasjonale einingar (IE)) med alfatokeferol (4).

Vitamin E er relativt lite toksisk, sjølv i høge dosar (5). Eit dagleg tilskot med 400 IE alfatokeferol har gitt signifikant auka motstand mot oksidering av humant LDL in vitro (6), men mindre mengder har òg demonstrert god effekt (7, 8). Det er dessutan vist at

John Roger Andersen

johnra@hisf.no

Avdeling for helsefag

Høgskulen i Sogn og Fjordane

6800 Førde

Andersen JR.

Vitamin E and coronary heart disease – why the lack of effect in large clinical studies?

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1932–6.

Background. Oxidative modification of low-density lipoprotein (LDL) is likely to play a role in the development of atherosclerosis and coronary heart disease. In vitro studies, animal experiments and several observational investigations suggest that vitamin E is an effective preventive agent. Unfortunately, large clinical studies have failed to confirm these findings.

Material and methods. On the basis of literature studies, I discuss the lack of effect.

Results. The hypothesis that LDL must be oxidised to be really harmful, could be wrong. If oxidised LDL is an important atherogenic factor, vitamin E (alpha-tocopherol) might not be a powerful enough antioxidant, especially in the later stages of atherosclerosis. Maybe one needs to use a mixture of different kinds of vitamin E and co-antioxidants that can regenerate vitamin E to achieve an effect that is powerful enough? The effect of vitamin E might have been masked by n-3 fatty acids in some studies. The most plausible hypothesis is that only people with extraordinarily high oxidative stress will benefit from vitamin E supplementation.

Interpretation. Further research is needed to understand how oxidised LDL and vitamin E affect the development of coronary heart disease. In the meantime it is important to point out that a healthy diet with balanced amounts of antioxidants and enough n-3 fatty acids has been proven effective.

alfatokeferol hemmer opptaket av oksidert LDL i lesjonar i a. carotis (9), sett ned blodplateaggregasjonen (10), betrer endotelialfunksjonen (11), hemmer glattmuskelcelledeling (12), har ein antiinflammatorisk effekt (13) og reduserer skadelege effektar av høgt homocysteinnivå – saman med vitamin C (14). I tillegg er det vist at alfatokeferoltilskot (108 IE/dag) hemmer utvikling av aterosklerose hos aper som fekk ein aterogen diett (15). Fleire kohortstudiar av ulike befolkningsgrupper har indikert at tilskot med alfatokeferol (om lag 100 IE/dag) kan redusere risikoen for hjarteinfarkt og hjartedød (16–19).

I 1996 viste ein randomisert placebokon-

trollert studie; Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS), at eit dagleg tilskot med 400–800 IE alfatokeferol i 1,3 år reduserte den relative risikoen for ikkje-fatale hjarteinfarkt med 77 %; 14 versus 41; $p = 0,005$ (20). Året etterpå indikerte ei undersøking at fire av ti amerikanske kardiologar sjølv tok alfatokeferoltilskot (21). Mange fagfolk var likevel skeptiske (22).

Når vi no gjer opp status, er det gjennomført fem store randomiserte intervensjonsstudiar (tab 1) (20, 23–26). Alfa-Tocopherol, Beta carotene Cancer prevention study (ATBC) (23) og Primary Prevention Project (PPP) (24) var primærprevensjonsstudiar. I desse studiane hadde alfatokeferoltilskot ingen effekt. Når det gjeld dei tre sekundærprevensjonsstudiane, hadde CHAOS-studien som sagt effekt i høve til ikkje-fatale hjarteinfarkt. Verken kardiovaskulær mortalitet (27 versus 23) eller totalmortaliteten (36 versus 27) vart derimot redusert, noko som må seiest å vere overraskande, sett i ljøs av den elles markante effekten. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI) hadde ein effekt i høve til kardiovaskulær mortalitet i firevegsanalysen (relativ risiko vart redusert med 20 %; $p < 0,05$), men ikkje i tovegsanalysen (vart redusert med 6 %; $p > 0,05$) (25). Firevegsanalysen er alfatokeferolgruppa versus kontrollgruppa, mens tovegsanalysen er dei som fekk både alfatokeferol og n-3-feittsyrrer versus n-3-feittsyregruppa og kontrollgruppa. I høve til ikkje-fatale hendingar og dei kombinerte endepunkta oppnådde ein derimot ikkje signifikant effekt i høve til nokre av analysane. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study (HOPE) viste ingen effekt i høve til nokre av endepunkta (26). I sum er desse studiane så store og gode at andre liknande studiar truleg ikkje vil vise særleg avvikande resultat. Kvifor har så effekten ikkje vorte som ønska?

Materiale og metode

Det finnest fleire bøker som gir ein generell innføring i emnet (27–29). Eg føretok elles søk på databasen Medline. Søkeord som vitamin E, tocopherol, tocotrienol, atherosclerosis, antioxidants og CHD (Coronary Heart Disease) vart nytta i ulike kombinasjonar. Over 1 500 resymé vart gjennomgått, av desse vart 250 valt ut og lest i sin heilskap. Personleg kommunikasjon med fleire røynde forskarar innanfor fagfeltet vart etablert per telefon og e-post. Dette var til nytte og oppmuntring i arbeidet.

Tabell 1 Effekten av vitamin E på forekomsten av hjarteinfarkt, hjerneslag og kardiovaskulær mortalitet i store kliniske studier¹

Studie	Dagleg dose (IE)	Tids-lengd (år)	Alfatokoferol Tal (%)	Placebo/kontroll Tal (%)	Relativ risiko (95 % konfidensintervall)
ATBC (23)	50	5,0	1 889/14 564 (13)	1970/14 569 (13,5)	0,96 (0,90–1,03)
CHAOS (20)	400–800	1,3	41/1 035 (4,0)	64/967 (6,6)	0,60 (0,40–0,89)
GISSI (25) ²	330	3,5	286/2 830 (10,1) 571/5 666 (10,1)	322/2 828 (11,4) 584/5 668 (10,3)	0,88 (0,75–1,04) 0,98 (0,87–1,10)
HOPE (26)	400	4,5	772/4 761 (16,2)	739/4 780 (15,5)	1,05 (0,95–1,16)
PPP (24)	330	3,6	56/2 231 (2,5)	53/2 264 (2,3)	1,07 (0,74–1,56)

¹ Omarbeida (26), ATBC = Alpha-Tocopherol, Beta-carotene Cancer prevention study; CHAOS = Cambridge Heart Antioxidant Study; GISSI = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico; HOPE = Heart Outcomes Prevention Evaluation study; PPP = Primary Prevention Project

² Både firevegsanalysen og tovegsanalysen er presentert

Resultat og diskusjon

Er arbeidshypotesen feil?

Hypotesen om at vitamin E kan ha forebyggende effekt, kviler i stor grad på ei anna hypotese, nemleg at LDL først vert verkeleg aterogent når det vert modifisert ved oksidering (1, 2, 30). Dei siste åra er det gjort funn som kan svekkje denne hypotesen, nemleg at tidlege koronare lesjonar ikkje nødvendigvis treng å innehalde særleg mykje oksidert LDL (31, 32). Dei som er kritiske til hypotesen, har hevda at dette kan innebere at behandling med antioksidantar er nyttelaust (33). Det er òg blitt trekt fram at vitamin E ikkje alltid har hatt effekt på dyr. I ein studie med hamsterar som fekk alfatokoferol viste resultata til dømes at sjølv om dei fekk redusert oksidasjonen av LDL in vitro signifikant, så vart feittstrekar likevel utvikla som hos kontrolldyra (34). Det er likevel klart denne studien er eit av få unnatak.

I sum syner resultata frå eksperimentelle dyrestudier at oksidativ modifisering sannsynlegvis spelar ei rolle (2). Sjølv om ateroskloseutviklinga i dyrestudier er framprovosert mykje raskare enn slik den utviklar seg hos menneske, er det ikkje grunn til å tru at den basale patobiologien hos dyr er fundamentalt ulik frå den ein ser hos menneske. Det kan likevel godt hende at vi treng meir potente og/eller fleire antioksidantar med ulike eigenskapar for å kunne påverke sjukdom hos menneske så dramatisk som ein har gjort i dyreforsøk (35).

Sjølv om oksidert LDL skulle spele ei viktig rolle i utviklinga av koronar hjartesjukdom, så kan det likevel vere urealistisk å vente effekt på 60–70 år gamle menneske med avanserte koronare lesjonar etter berre tre til fem år. Dyrestudier med alfatokoferoltilskot har til dømes berre forebygga svært tidlege lesjonar – feittstrekar (2). Kanskje verkar vitamin E best i høve til primærprevensjon og tatt over så lang tid som 10–20 år? Ein av pionerane innanfor dette forskingsfeltet, Daniel Steinberg, har nyleg karakterisert tilstanden til arbeidshypotesen slik: «Does this mean that the hypothesis linking oxidative modification of LDL to

atherogenesis is dead? Wounded, perhaps, but certainly not dead» (35).

Er effekten blitt maskert?

I studiar som GISSI og HOPE var mange av pasientane brukbart medisiner. Ein god del brukte til dømes statiner, som effektivt reduserer risikoen for reinfarkt og kardiovaskulær mortalitet (36). Kan dette ha maskert effekten av alfatokoferol? I HOPE-studien undersøkte ein effekten av alfatokoferol i høve til anna medikamentbruk, utan at dette endra resultatet (26).

Derimot ser det ut til at n-3-feittsyrr kan skje kan ha ein maskeringseffekt. Ei slik hypotese finn støtte i GISSI-studien, der inntak av marine n-3-feittsyrr hadde signifikant effekt, mens alfatokoferol berre hadde signifikant effekt i høve til kardiovaskulær mortalitet i firevegsanalysen, men ikkje i tovegsanalysen (25).

I HOPE-studien var mange av pasientane frå Canada (26). Der nyttar dei mykje «canola oil» (genetisk modifisert rapsolje) i kostholdet (37). Denne matolja inneheld om lag 10 % n-3-feittsyrr (alfalinolensyre), noko som kanskje kan ha gitt ein maskeringseffekt. Om denne forklaringa har noko for seg, er det derimot vanskeleg å prove sikkert.

Har doseringa vore utilstrekkeleg?

Det er grunn til å tru at eit dagleg inntak med 100–400 IE alfatokoferol er stor nok dose, fordi dette har gitt signifikant auka vern mot oksidasjon av LDL, samt andre effektar som kan vere fordelaktige (6–14). Dosar opp mot 1 500 IE kan kanskje ha potensielle negative effektar (prooksidant) (38). I to større kohortstudiar hadde om lag 100 IE, tatt dagleg i to år, tilsynelatande effekt (16, 17). Høgre dosar gav ingen ekstra gevinst. I ATBC-studien nytta dei lågare dose enn dette. I CHAOS-studien nytta dei to ulike dosar med alfatokoferol. Den lågaste dosen (400 IE/dag) var minst like effektiv som den høgste (800 IE/dag). I studiane PPP, GISSI og HOPE nytta dei 330–400 IE/dag, så for låg dosering har neppe vert årsaka til dei skuffande resultata.

Ei ny og omdiskutert hypotese er at ulike typar vitamin E gitt saman er meir effektivt enn berre alfatokoferol (29). Eg skal derfor bruke litt tid på dette spørsmålet. I store kliniske studiar har ein berre nytta alfatokoferol, fordi eit vitamin E-bindande protein i levra bind til seg naturleg alfatokoferol om lag ti gonger betre enn til dømes gammatokoferol. Ut frå mellom anna dette har ein derfor meint at alfatokoferol er det viktigaste E-vitaminet for menneske. Ein in vitro studie har derimot indikert at gammatokoferol er meir effektivt enn alfatokoferol til å nøytralisere det toksiske stoffet peroksinitt som vert til når nitrogenoksid (NO) reagerer med det frie oksygenradikalet superoksid (39). Dette kan kanskje bety noko in vivo i høve til reduksjon av celleskade. Studiar av rotter som hadde inntatt ei blanding av ulike tokoferolar (12 % alfatokoferol, 25 % deltatokoferol og 63 % gammatokoferol) tyder på at dette var meir effektivt enn berre tilskot med alfatokoferol til å hemme blodplateaggregasjon, trombosedanning, oksidasjon av LDL og til å auke superoksid-dismutaseaktiviteten (40, 41). I tillegg har to tilfelle-kontrollstudiar vist at hjarteinfarktpasientar hadde signifikant redusert gammatokoferolnivå i plasma, men normale alfatokoferolverdiar i høve til friske kontrollpersonar (42, 43).

Ein annan human observasjonsstudie indikerte at gammatokoferol kan ha ein funksjon i høve til forebygging av prostatakrefte (44). I denne studien var høgt alfatokoferolnivå i serum berre tilsynelatande forebyggende når gammatokoferolnivået samstundes var høgt. I ein stor kohortstudie med postmenopausale kvinner var berre vitamin E frå mat, og ikkje frå alfatokoferolpiller, assosiert med redusert risiko for å dø av hjartesjukdom (45). Maten som hadde den sterkaste assosiasjonen, var rik på gammatokoferol. I ein eksperimentell human studie (n = 20) vart to kontrollerte diettar basert på 30 % energi frå feitt (46). Den eine gruppa sitt inntak av feitt var basert på 80 g maisolje dagleg (totalt 20 mg alfatokoferol og 100 mg gammatokoferol), noko som førte til

Tabell 2 Effekten av 800 IE vitamin E (alfatokoferol) i 1,4 år i høve til hemodialysepasientar med kardiovaskulær sjukdom¹

Endepunkt	Vitamin E (n = 97)	Placebo (n = 99)	Relativ risiko (95 % konfidens- intervall)	P
Hjarteinfarkt	5	17	0,30 (0,10–0,80)	0,016
Hjerneslag	5	6	0,85 (0,30–2,70)	0,8
Perifer vaskulær sjukdom	3	8	0,39 (0,11–1,43)	0,2
Ustabil angina pectoris	2	4	0,51 (0,09–2,70)	0,4
Totalmortalitet	31	29	1,09 (0,70–1,70)	0,7
Kardiovaskulær mortalitet	9	15	0,61 (0,28–1,30)	0,25
Mortalitet som følgje av sepsis	10	8		0,6
Mortalitet som følgje av lungeødem	5	3		0,5
Mortalitet som følgje av blødingar ²	2	0		0,5
Mortalitet som følgje av kreft	0	2		0,2
Mortalitet som følgje av andre årsaker ³	5	1		0,2

¹ Omarbeida (56)

² Inkluderar intestinalblødning og oesophagusblødning (varicer) hos ein pasient med hepatitt B

³ I vitamin E-gruppa: bilulukke, mesenterialtrombose, peroperative komplikasjonar og postoperative komplikasjonar etter transplantasjon. I placebogruppa: postoperative komplikasjonar etter transplantasjon

redusert skade på deoksyribonukleinsyrene (DNA). Den andre dietten, som var basert på 80 g oliven-/solsikkeolje (totalt 24 mg alfatokoferol og 2,4 mg gammatokoferol), hadde ingen effekt. I ein randomisert placebo-kontrollert studie (n = 50) vart menneske med til dels uttalt carotisstenose gitt ei vitamin E-blanding (64 mg alfatokoferol og 160 mg gammatokotrienol/dag) (47). Etter 18 månader viste dette god effekt i høve til å redusere vidare utvikling av stenose. I ein studie vart ApoE +/- mus eksperimentelt påført store aterosklerosklerotiske lesjonar i aorta. Ei blanding med ulike typar vitamin E reduserte ateroskloseutviklinga med 92 % i høve til kontrollgruppa (48). Alfatokoferol gitt aleine hadde ingen effekt. Det er òg vist at inntak av alfatokoferol i høge dosar reduserer mengda gammatokoferol i serum (49).

I ein redaksjonell kommentar i *Journal of the American College of Cardiology* har Patterson og medarbeiderar hevda følgjande i høve til nokre av desse forskingsresultata: «If these experiments can be replicated in other models and with other experimental end points, we will be forced to ask whether the clinical studies of vitamin E supplementation using alpha-tocopherol have been misguided» (50).

På andre sida kan lite gammatokoferol i serum hos hjarteinfarktpasientar berre vere ein markør. Ein tilsynelatande effekt av gammatokoferolrik mat kan dessutan skuldast ein annan ukjent og gunstig dietetisk faktor. Dessutan er funn gjort in vitro ikkje nødvendigvis ein god prediktor for nytten in vivo (2). I ein stor human observasjonsstudie vart det tatt ulike blodprøvar. Da ein 20 år seinare utførte ein tilfelle-kontrollstudie, viste blodverdiane av gammatokoferol eller totaltokoferol ingen assosiasjon med

førekomen av koronar hjartesyjukdom (51). Spørsmålet er altså om det er fleire typar vitamin E (enn alfatokoferol) som kan spele ei rolle for human helse. I mangel av høvelege kliniske studiar vil det nok ta fleire år før vi veit noko sikkert. At tilskot med alfatokoferol utan samtidig inntak av gammatokoferol kan vere skadeleg, slik einskilde har indikert (52), finnest det derimot ikkje haldbare prov for (29).

Berre effektivt for særskilt utsette menneske?

Det er mange faktorar som kan vere med og påføre menneske koronar hjartesyjukdom. Kanskje oksidativt stress berre er ein viktig risikofaktor hos einskilde grupper? Personar med endotelial dysfunksjon kan til dømes vere meir sårbare for oksidativt stress enn andre, samstundes som oksidativt stress i seg sjølv kan føre til endotelial dysfunksjon (53). Hos dei som deltok i CHAOS-studien, hadde mange truleg ein genfeil som hemmar syntesen av endotelialt nitrogenoksid (54). Alfatokoferol kan betre endotelial funksjon, så her oppnådde ein truleg god effekt på grunn av dette.

Hemodialysepasientar vert utsette for stort oksidativt stress (55). I SPACE-studien (Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease) vart hemodialysepasientar med kardiovaskulær sjukdom (n = 196) mellom 40 og 75 år randomisert til 800 IE alfatokoferol eller placebo dagleg i 1,4 år (56). Resultatet var ein relativ risikoreduksjon i høve til hjarteinfarkt med 70 %; 5 versus 17; p = 0,016. Totalmortaliteten vart (som i CHAOS-studien) derimot ikkje redusert, noko som, sjølv om det er paradoksalt, likevel verkar tilfeldig (tab 2).

Røyking fører til oksidativt stress (57). I ASAP-studien (the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention) freista dei å finna ut om tilskot med vitamin C og E eller begge vitaminar kvar for seg kunne bremse utviklinga av aterosklerose i halsarteriane hos middelaldrande røykarar og ikkje-røykarar (n = 520) over ein treårsperiode (58). Menn som fekk 136 IE alfatokoferol og 250 mg med vitamin C to gonger dagleg, fekk i gjennomsnitt minska tilveksten av intima media med 45 % i høve til placebogruppa, p = 0,008. Gruppa med mannlege røykarar hadde særleg nytte av denne behandlinga. Vitaminar kvar for seg hadde ikkje signifikant effekt. Hos kvinner såg ein ingen effekt, noko som det ikkje er lett å forklare. Denne studien tyder på at ein må få tilført nok koantioksidantar som kan regenerere oksidert alfatokoferol. I ein understudie av HOPE-studien vart 732 pasientar randomisert til 400 IE alfatokoferol, ACE-hemmaren ramipril eller placebo i 4,5 år (59). Alfatokoferol hadde ikkje effekt i høve til intima media-tilvekst. Koantioksidantars moglege verknad er grundig diskutert andre stader (30).

Konklusjon

Hypotesen om at vitamin E (alfatokoferol) kan førebygge koronar hjartesyjukdom har ikkje bestått hypotesetestinga i fleire eksperimentelle studiar. Ein kan likevel ikkje heilt utelukke at særskilde grupper likevel kan ha ein viss effekt av tilskot med vitamin E, fordi dei er utsett for uvanleg høgt oksidativt stress eller fordi dei toler dette dårleg. Effekt av langtidsbruk i høve til primærprofylakse kan heller ikkje utelukkast.

Om det i framtida let seg gjere å finna prov for ein antioksidant eller ein kombinasjon av ulike antioksidantar i pilleform som trygt og effektivt kan førebygge koronar hjartesyjukdom, står att å sjå. Sikkert er det i alle fall at det trengs meir forskning på dette området. Vi veit til dømes for lite om korleis og kor LDL vert modifisert in vivo (2). Eit riktig samansett kosthald, som mellom anna er rikt på ei mengd ulike antioksidantar og nok n-3-fettsyrer, har derimot vist dokumentert effekt (25, 60–62). Det er derfor uheldig at når det gjeld inntaket av frukt og grønnsaker, som er grunnmuren i eit hjartevenleg kosthald, står det svært dårleg til i store befolkningsgrupper, både her i landet (63) og i andre nordeuropeiske land (64).

Eg takkar Daniel Steinberg ved University of California, Maret G. Traber ved Oregon State University og Andreas M. Papas ved Eastman Chemical Company for lærerike samtalar.

Litteratur

1. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum J. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915–24.

→

2. Chisolm GM, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1815–26.
3. Pryor WA. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 141–64.
4. Blomhoff R, Dreven CA. Fettløselige vitaminer i klinisk praksis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 481–5.
5. Kappus H, Diplock AT. Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report. *Free Radic Biol Med* 1992; 13: 55–74.
6. Jialal I, Fuller CJ, Huet BA. The effect of alpha-tocopherol supplementation on LDL oxidation. A dose-response study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 190–8.
7. Princen HM, van Duyvenvoorde W, Buytenhek R, van der Laarse A, van Poppel G, Gevers Leuven JA et al. Supplementation with low doses of vitamin E protects LDL from lipid peroxidation in men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 325–33.
8. Porkkala-Sarataho EK, Nyyssönen MK, Kaikkonen JE, Poulsen HE, Hayn EM, Salonen RM et al. A randomized, single-blind, placebo-controlled trial of the effects of 200 mg alpha-tocopherol on the oxidation resistance of atherogenic lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1034–41.
9. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli LG, Viola F. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque: effect of vitamin E supplementation. *Circulation* 2000; 101: 1249–54.
10. Mabile L, Bruckdorfer KR, Rice-Evans C. Moderate supplementation with natural alpha-tocopherol decreases platelet aggregation and low-density lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1999; 147: 177–85.
11. Plotnick GD, Coretti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA* 1997; 278: 1682–6.
12. Tasinato A, Boscoboinik D, Bartoli GM, Maroni P, Azzi A. d-alpha-tocopherol inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation occurs at physiological concentrations, correlates with protein kinase C inhibition, and is independent of its antioxidant properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 12190–4.
13. Devaraj S, Jialal I. Alpha-tocopherol decreases interleukin-1 beta release from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1125–33.
14. Nappo F, De Rosa N, Marfella R, De Lucia D, Ingrosso D, Perna AF et al. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. *JAMA* 1999; 281: 2113–8.
15. Verlangieri AJ, Bush MJ. Effects of d-alpha-tocopherol supplementation on experimentally induced primate atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 131–8.
16. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444–9.
17. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450–6.
18. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heilovaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1180–9.
19. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 190–6.
20. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781–6.
21. Mehta J. Intake of antioxidants among American cardiologists. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1558–60.
22. Tribble DL. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E, and beta-carotene: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 591–5.
23. Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S, Heinonen OP, Taylor PR, Albanes D et al. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 668–75.
24. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
25. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–55.
26. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 154–60.
27. Halliwell B, Gutteridge J MC. Free radicals in biology and medicine. Oxford: Oxford University Press, 1999.
28. Papas AM, red. Antioxidant status, diet, nutrition, and health. Boca Raton, FL: CRC Press LLC, 1999.
29. Papas AM. The Vitamin E Factor. New York: Harper Collins, 1999.
30. Thomas SR, Stocker R. Molecular action of vitamin E in lipoprotein oxidation: implications for atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1795–805.
31. Bhakdi S. An alternative hypothesis of the pathogenesis of atherosclerosis. *Herz* 1998; 23: 163–7.
32. Torzewski M, Klouche M, Hock J, Messner M, Dorweiler B, Torzewski J et al. Immunohistochemical demonstration of enzymatically modified human LDL and its colocalization with the terminal complement complex in early atherosclerotic lesions. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 369–78.
33. Ewy GA. Antioxidant therapy for coronary artery disease: don't paint the walls without treating the termites! *Arch Intern Med* 1999; 159: 1279–80.
34. El-Sweify S, Schaefer EJ, Seman LJ, van Dongen D, Sevanian A, Smith DE et al. The effect of vitamin E, probucol, and lovastatin on oxidative status and aortic fatty lesions in hyperlipidemic-diabetic hamsters. *Atherosclerosis* 2000; 149: 277–86.
35. Steinberg D. Is there a potential therapeutic role for vitamin E or other antioxidants in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 603–7.
36. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207–13.
37. Dupont J, White PJ, Johnston KM, Heggveit HA, McDonald BE, Grundy SM et al. Food safety and health effects of canola oil. *J Am Coll Nutr* 1989; 8: 360–75.
38. Brown KM, Morrice PC, Duthie GG. Erythrocyte vitamin E and plasma ascorbate concentrations in relation to erythrocyte peroxidation in smokers and nonsmokers: dose response to vitamin E supplementation. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 496–502.
39. Christen S, Woodall AA, Shigenaga MK, Southwell-Keely PT, Duncan MW, Ames BN. Gamma-tocopherol traps mutagenic electrophiles such as NO(X) and complements alpha-tocopherol: physiological implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3217–22.
40. Saldeen T, Li D, Mehta JL. Differential effects of alpha- and gamma-tocopherol on low-density lipoprotein oxidation, superoxide activity, platelet aggregation and arterial thrombogenesis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1208–15.
41. Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL. Relative effects of alpha- and gamma-tocopherol on low-density lipoprotein oxidation and superoxide dismutase and nitric oxide synthase activity and protein expression in rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1999; 4: 219–26.
42. Ohrvall M, Sundlof G, Vessby B. Gamma, but not alpha, tocopherol levels in serum are reduced in coronary heart disease patients. *J Intern Med* 1996; 239: 111–7.
43. Kontush A, Spranger T, Reich A, Baum K, Beisiegel U. Lipophilic antioxidants in blood plasma as markers of atherosclerosis: the role of alpha-carotene and gamma-tocopherol. *Atherosclerosis* 1999; 144: 117–22.
44. Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP et al. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 2018–23.
45. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996; 334: 1156–62.
46. Elmadafi I, Park E. Impact of diets with corn oil or olive/sunflower oils on DNA damage in healthy young men. *Eur J Nutr* 1999; 38: 286–92.
47. Tomeo AC, Geller M, Watkins TR, Gapor A, Bierenbaum ML. Antioxidant effects of tocotrienols in patients with hyperlipidemia and carotid stenosis. *Lipids* 1995; 30: 1179–83.
48. Black TM, Ewang P, Maeda N, Coleman RA. Palm tocotrienols protect ApoE +/- mice from diet-induced atheroma formation. *J Nutr* 2000; 130: 2420–6.
49. Handelman GJ, Machlin LJ, Fitch K, Weiter JJ, Dratz EA. Oral alpha-tocopherol supplements decrease plasma gamma-tocopherol levels in humans. *J Nutr* 1985; 115: 807–13.
50. Patterson C, Ballinger S, Stouffer GA, Runge MS. Antioxidant vitamins: sorting out the good and the not so good. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1216–8.
51. Evans RW, Shaten BJ, Day BW, Kuller LH. Prospective association between lipid soluble antioxidants and coronary heart disease in men. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 180–6.
52. Hagen I, Tom Saldeen: Bare riktige E-vitaminer hjelper. *Bedre helse* 2000; nr. 1: 32.
53. Pohlman TH, Harlan JM. Adaptive responses of the endothelium to stress. *J Surg Res* 2000; 89: 85–119.
54. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, Lyon A, Monteith S, Parsons A et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is a major risk factor for coronary atherosclerosis in the UK. *Circulation* 1999; 100: 1515–20.
55. Morena M, Cristol JP, Canaud B. Why hemodialysis patients are in a prooxidant state? What could be done to correct the pro/antioxidant imbalance. *Blood Purif* 2000; 18: 191–9.
56. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafer U, Laina A et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1213–8.
57. Hulea SA, Olinescu R, Nita S, Crocna D, Kummerow FA. Cigarette smoking causes biochemical changes in blood that are suggestive of oxidative stress: a case-control study. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1995; 14: 173–80.
58. Salonen JT, Nyyssönen K, Salonen R, Lakka HM, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E et al. →

Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med* 2000; 248: 377–86.

59. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–25.

60. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779–85.

61. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S et al. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *BMJ* 1992; 304: 1015–9.

62. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R, Nissinen A. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 507–15.

63. Svilaas A, Bergei CS, Strøm EC, Ose L, Walsøe HK. Kostholdet hos pasienter med aterosklerotisk sykdom sammen-liknet med befolkningen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2618–24.

64. Strain JJ, Elwood PC, Davis A, Kennedy O, Coulter J, Fehily A et al. Frequency of fruit and vegetable consumption and blood antioxidants in the Caerphilly cohort of older men. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 828–33.

God lærebok om karsykdommer



Lindgärde F, Thulin T, Östergren J, red

Kärlsjukdomar

Prevention och behandling. 222 s, tab, ill. Lund: Studentlitteratur, 2000. Pris SEK 298 ISBN 91-44-01213-6

De aller fleste av bokens 18 forfattere innehar toppstillinger i det svenske indremedisinske universitetsmiljø. Emnet behandles



derfor mest ut fra den karinteresserte indremedisiners perspektiv. Målgruppen er i første instans den virksomme kliniker, men også medisinstudenter og annet helsepersonell.

Boken er inndelt i 12 kapitler, hvorav ett

omhandler venøs trombose og lungeemboli. Resten er viet arterienes forandring som følge av alder, en rekke sykdommer og livsstil. Litteraturhenvisninger er plassert i etterkant av hvert kapittel og register til slutt i boken.

Den vanligste følge av sykdommer i arterier er utvikling av lumenforsnevring (stenoser/okklusjoner) med svekket blodforsyning perifert for det trange området. En annen komplikasjon er aneurismeutvikling, som oftest i aorta og bekkenarterier, men også i underekstremiteter og intracerebralt, med ruptur og dramatiske blødninger som følge.

Per se er den genuine arteriosklerose en degenerativ og aldersbetinget prosess, men den fremskyndes underveis av faktorer som hyperlipidemi, diabetes, hypertoni, røyking, stress og fedme. Fordi det hittil ikke finnes noe medikament som motvirker eller helbreder arteriosklerose, er bokens hovedbudskap at behandlingsregimet må rettes mot de tilstander som fremskynder/forverrer sykdommen.

I løpet av de siste tiårene har forskning frembrakt viten om hvordan skader på arterienes endotel oppstår. Kapitlene om hyperlipidemi, hypertensjon og diabetes er alle eksempler på at denne nyervervede viten inngår som grunnsteiner i et opplegg for prevensjon og behandling. Boken inneholder egne kapitler om cerebrovaskulær sykdom, om den diabetiske fot, om Raynauds fenomen, om inflammatoriske karsykdommer og til slutt om aortaaneurismer.

Boken er heftet. Det svenske språket er klart og lettfattelig og bør ikke skremme nordmenn fra å anskaffe den. Et lite minus ved boken er den hyppige forekomsten av forkortelser av typen LDL og VLDL, selv om dette neppe er mer utbredt her enn i annen medisinsk litteratur og talespråk.

Kärlsjukdomar er en god lærebok. Først og fremst fordi den inneholder så mye nyervervet kunnskap om emnet, men også fordi den er relativt kortfattet og oversiktlig. Det

er utvilsomt indremedisinere og allmennpraktiserende leger som vil ha størst utbytte av å lese den, men også for karkirurger inneholder den uvurderlig basiskunnskap for opplæring og videreutvikling i yrket.

Oddmund Skrede
Drammen

Nyttige råd om seksuell helse

Nortvedt L, red

Metodebok 2000

2.utg. 139 s. Oslo: Klinikk for seksuell opplysning, 2001. Utgitt med støtte fra Statens helsetilsyn. Pris NOK 290 ISBN 82-994139-2-3

Klinikk for seksuell opplysning har revidert sin metodebok som ble først utgitt i bokform i 1997–98. Den ble raskt populær og etter spurt.

Man behøver ikke å ha arbeidet særlig lenge med pasienter før man opplever hvordan vanlige mennesker kan få nedsatt livskvalitet når det gjelder problemer knyttet til seksuell helse. Det er ikke «bare litt utflod» når samleie blir umulig på grunn av svie og smerte. Infeksjoner i underlivet gir frykt og usikkerhet ikke bare for en selv, men også for partneren. Dette kan også virke inn på forholdet. Et uønsket svangerskap kan forandre planene et par har for livet sammen.

I *Metodebok 2000* er prevensjon behandlet i første kapittel som det viktige området det er. Det gis god plass til en grundig utredning. Forskjellige metoder for nødprevensjon er også omtalt. Menstruasjonsforstyrrelser og svangerskapsavbrudd er også behandlet. Viktige deler av abortloven som gjelder avbrudd etter 12 uker er gjengitt, og det er tatt med lovpålagt informasjon som skal gis til pasienten.

Symptomene på infeksjoner i underlivet er grundig omtalt med forslag til undersøkelse, diagnostikk og behandling samt smitteoppsporing. Et viktig kapittel om prosedyrer ved undersøkelse, forslag til standardbrev og brukerinformasjon er tatt med til slutt.

Boken er detaljrik, men lettlest. Det er ingen illustrasjoner, men det er heller intet savn. Boken kan med fordel brukes som oppslagsverk og det er lett å finne frem i den. Den formelig strutter av praktiske råd for å takle de fleste problemer og feiloppfatninger som pasienten kan presentere.

Boken anbefales til avdelinger, spesialister og allmennpraktikere som har pasienter med de omtalte problemene. Dessuten kan den være svært nyttig for helsesøstre, jordmødre og annen helsepersonell som møter mennesker med spørsmål tilknyttet sin seksuell helse.

Leonie Hegbom
Romsås Legesenter
Oslo