
Ernæring, kosttilskudd og koronar hjertesykdom

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

KNUD LANDMARK

Email: k.h.landmark@ioks.uio.no

ÅSMUND REIKVAM

Institutt for farmakoterapi

Postboks 1065 Blindern

0316 Oslo

I løpet av det siste tiåret har lipidsenkende medikamenter, i første rekke statiner, fått økt betydning i behandlingen av kardiovaskulære sykdommer og dyslipidemier. Dette kan føre til at vektlegging av kosthold og næringstilskudd ikke får tilstrekkelig oppmerksomhet.

På basis av litteraturstudier har vi gjennomgått den vitenskapelige dokumentasjonen om mulig nytte av følgende kostelementer: inntak av mettet fett; fisk og fiskeolje; α -linolensyre; folsyre, vitamin B₆ og B₁₂; nøtter; plantesteroler og loppefrø.

Redusert inntak av mettet fett bedrer lipidprofilen og reduserer hyppigheten av kardiovaskulære hendelser. Inntak av fisk, fiskeoljer og α -linolensyre har positive effekter på flere kliniske endepunkter, ofte uten at kolesterolverdiene reduseres. Homocystein synes å være en uavhengig risikofaktor for kardiovaskulære sykdommer, men kausal sammenheng er ikke bevist. Kofaktorene folsyre, vitamin B₆ og B₁₂ reduserer homocysteinnivået, men hvorvidt dette har en gunstig effekt på harde endepunkter er ennå ikke avklart. Det er indikasjoner på at nøtter kan forhindre forekomsten av kardiovaskulære hendelser. Plantesteroler og loppefrø i kosten reduserer kolesterolnivået.

For å forebygge og behandle koronar hjertesykdom er dietetisk intervensjon viktig. Også når medikamentell behandling er indisert, er kostholdsintervensjon svært viktig. Forebygging av koronare hendelser ved tilskudd av enkelte næringsstoffer kan finne sted uten at kolesterolverdiene påvirkes i vesentlig grad.

Emnet er meget omfattende, og vi har derfor valgt å konsentrere oss om noen sentrale områder.

Høyt serum-kolesterolnivå er en hovedårsak til koronar hjertesykdom (1), og denne sykdommen er kurvelineært relatert til kolesterolnivået (2). Den aterogene delen av kolesterol er LDL-kolesterol, og det er økende belegg for at nativt (umodifisert) LDL må bli oksidert for at det skal bli aterogent (3). Både primær- og sekundærpreventive undersøkelser har vist at kolesterolsenkende intervensjon (medikamentell og dietetisk) har redusert hyppigheten av koronar hjertesykdom (4 – 9). Også pasienter med lavere kolesterolverdier (<6,2 mmol/l, i gjennomsnitt 5,4 mmol/l) kan ha nytte av sekundærprofylakse med et statinpreparat (10). Metaanalyser av tidligere undersøkelser har vist at reduksjonen i dødelighet var proporsjonal med reduksjonen i kolesterolnivået (9, 11).

Etter justering for alder, sigarettøyking og systolisk blodtrykk var imidlertid dødeligheten ved identiske kolesterolverdier betydelig høyere i Nord-Europa og USA enn i Sør-Europa og Japan (12). Det må derfor også være andre faktorer som kan ha betydning for utvikling av koronar hjertesykdom, bl.a. et fettfattig kosthold rik på flerumettede fettsyrer samt et høyt inntak av frukt, grønnsaker og andre næringsstoffer som inneholder antioksiderende vitaminer og mineraler (13).

Det er ikke lett å endre folks kostvaner, og tilgangen på effektive lipidsenkende medikamenter kan innebære at mange pasienter ikke bekymrer seg for hva de spiser. Forskjellen i hva man kan oppnå ved diett og ved medikamentell behandling med hensyn til å senke kolesterolnivået har også økt etter at statinene ble introdusert. Bruken av lipidsenkende medikamenter i Norge viste en svak stigning frem til 1994, men i de følgende årene har salget eksplodert og utgjorde i 1999 49 DDD (definerte døgndoser)/1 000 innbyggere/døgn (14, 15). Omtrent hele veksten skyldes salg av statiner, og i 1999 utgjorde salget av slike medikamenter 750 millioner kroner (14). Om få år er det beregnet at de årlige utgiftene til salg av statiner vil nærme seg 1 milliard kroner.

Oppmerksomheten bør derfor rettes mot riktig bruk av statinene, og sekundærprofylakse av pasienter med hjerte- og karsykdom peker seg ut som en klar indikasjon. Men en lite ønskelig utvikling er en økende medikalisering av befolkningen, også av friske mennesker. Lipidsenkende medikamenter vil i utstrakt grad kunne bidra til denne utviklingen. Det er derfor viktig at folk tar ansvar for sin egen helse, og legger om kostholdet i riktig retning. Dette må gjelde både individer med og uten tegn til koronar hjertesykdom. Hos mange pasienter vil et riktig kosthold kunne representere et viktig supplement til den medikamentelle behandlingen.

Dietetisk intervensjon

Fett i kosten og relasjonen til serum-lipoproteinkonsentrasjoner.

Mettet fett er den viktigste faktor med virkning på kolesterolnivået (16). Mindre inntak av mettet fett og av kolesterolrik føde er en betydningsfull faktor som reduserer hyppigheten av koronar hjertesykdom. Under krigsårene 1940 – 45 da inntaket av fett var lavt, var det en markert nedgang i hyppigheten av koronar hjertesykdom.

Fire kontrollerte, randomiserte studier (primær- og sekundærprofylaktiske) fra 1960- og 1970-årene, som i alt omfattet 1 500 individer, viste at en diett hvor mettet fett ble erstattet med umettet fett, reduserte kolesterolnivået med ca. 14 % og koronare hendelser med ca. 26 % etter 4 – 8 års oppfølging (17 – 20). Alle studiene var imidlertid små, og bare relativt yngre menn med lav risikoprofil ble inkludert. Kolesterolsenkningen var klart mindre enn den som har vært oppnådd med statiner, men reduksjonen i koronare hendelser var nær opp til den gevinst som statinene har gitt over en sammenliknbar tidsperiode (5, 6). Hos friske, premenopausale kvinner med lave kolesterolverdier reduserte åtte ukers fettfattig vegetarkost (ca. 10 % energi fra fett) mengden serum LDL-, HDL- og total kolesterol med henholdsvis 16,9 %, 16,5 % og 13,2 %, men triglyseridnivået økte med 18,7 % (21). I det samme tidsrommet falt vekten signifikant fra 69,4 kg til 66,9 kg.

The Oslo Heart Study inkluderte 1 232 friske menn i alderen 40 – 49 år (med koronar risikoskåre i øverste kvartil basert på kolesterolverdier mellom 7,5 mmol/l og 9,8 mmol/l, røyking og blodtrykk), som ble fulgt i fem år (4). Hos den ene halvparten som fikk kostråd og beskjed om å slutte å røyke, var kolesterol- og triglyseridverdiene henholdsvis 13 % og 20 % lavere enn i kontrollgruppen. Dette reduserte signifikant de totale koronare endepunktene (fatalt og ikke-fatalt hjerteinfarkt samt plutselig død) fra 5,8 % til 3,1 % (46 % reduksjon). Innen ett år var det separasjon av de to kurvene (life time analysis). Fatalt hjerteinfarkt og plutselig koronar død ble redusert fra 2,2 % til 1,0 % (55 % reduksjon, $p = 0,086$), mens plutselig koronar død og uventet død ble signifikant redusert fra 1,9 % til 0,5 % (74 % reduksjon). Det ble antatt at de påviste forskjellene i hovedsak skyldtes reduksjonen i kolesterolnivået.

Fisk og fiskeolje

En rekke observasjonelle studier, pasient-kontroll- og intervensjonsstudier har, med få unntak, dokumentert at inntak av fisk og fiskeolje, som er rik på n-3-fettsyrer (eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA)), har en beskyttende effekt mot utvikling av koronar hjertesykdom (22 – 28). I en randomisert, kontrollert undersøkelse som inkluderte vel 2 000 menn med et gjennomgått hjerteinfarkt, var det etter to år en signifikant 29 % reduksjon i totaldød hos dem som hadde fått råd om å spise fet fisk (25). Alt etter ca. 50 – 60 dagers intervensjon var det en tydelig separasjon av de to kurvene. Pasientene spiste gjennomsnittlig 300 g fet fisk per uke som tilsvarte et inntak av ca. 2,5 g EPA. LDL-kolesterol- og triglyseridverdiene er ikke omtalt, men kolesterolverdiene ble ikke påvirket av EPA. Det ble antydnet at antiarytmiske effekter knyttet til inntak av n-3-fettsyrer kunne forklare denne gunstige virkningen.

I en annen randomisert, placebokontrollert undersøkelse, hvor pasienter med et suspekt akutt hjerteinfarkt ble inkludert, undersøkte man effekten av fiskeolje (EPA 1,08 g per dag, $n = 122$), sennepsolje 20 g per dag (svarende til 2,9 g α -linolensyre (forstadium til n-3-fettsyrer)/dag, $n = 120$) og placebo ($n = 118$) (29). Behandlingen ble påbegynt ca. 18 timer etter symptomdebut, og alt etter 28 dagers observasjonstid var det signifikant færre totale kardiale hendelser i både fiskeolje- og sennepsoljegruppen sammenliknet med placebogruppen. Etter et års oppfølging var de tilsvarende tallene (totale kardiale hendelser) 30 (24,5 %), 34 (28,2 %) og 41 (34,7 %) i de tre gruppene. I denne studien var det også en signifikant reduksjon i arytmihyppighet (13,1 % og 13,3 % mot 28,7 %) og i antall tilfeller av angina pectoris (18,0 % og 21,6 % mot 42,3 %). I

behandlingsgruppene ble det også funnet en reduksjon i konjugerte diener, som uttrykk for redusert oksidativt stress. Ved studiens slutt var det imidlertid ingen forskjell i lipidverdiene mellom de tre gruppene.

Flere andre studier har også indikert at inntaket av n-3-fettsyrer ikke behøver å være spesielt høyt. I en prospektiv kohortundersøkelse som omfattet vel 20 000 mannlige amerikanske leger, var det i løpet av en observasjonsperiode på 11 år 133 tilfeller av plutselig død (30). I forhold til dem som spiste fisk mindre enn én gang per måned, var det en signifikant 52 % reduksjon i hyppigheten av plutselig død hos dem som spiste fisk mer enn én gang per uke. Hos denne gruppen var det beregnede inntak av n-3-fettsyrer 5,9 g per måned, svarende til ca. ett måltid fet fisk per uke. Liknende funn er gjort i en annen undersøkelse (31). I forhold til intet inntak av n-3-fettsyrer reduserte et inntak av 5,5 g per måned signifikant risikoen for ”primær hjertestans” med 50 %. I den samme studien var det en signifikant 70 % reduksjon i risikoen for ”primær hjertestans” ved en økning av innholdet av n-3-fettsyrer i erytrocyttmembranen fra 3,3 % til 5,0 % av total mengde fettsyrer. Fordi individer i slike undersøkelser kan ha andre livsstilsfaktorer i favør av mindre koronar sykdom, må funnene vurderes kritisk. De gir ikke sikre bevis, men indikerer en mulig sammenheng.

I en observasjonsstudie som omfattet 744 pasienter med et akutt hjerteinfarkt, var risikoen for å få et transmuralt (Q)-infarkt signifikant redusert med 41 % hos dem som hadde spist mer enn ett fiskemåltid per uke (32). Hvis ett måltid består av ca. 250 g fisk (mager fisk : fet fisk = 2 : 1), vil dette gi ca. 5 g EPA per måned (33).

En rekke undersøkelser hos forskjellige dyrearter har vist at forbehandling med fiskeolje reduserte størrelsen av et eksperimentelt utløst hjerteinfarkt når en av hjertets kransarterier ble underbundet. Hos pasienter med et akutt hjerteinfarkt var infarktstørrelse målt ved maksimal kreatinkinase (CK_{max}) og laktatdehydrogenase (LD_{max}) lavere hos dem som hadde tatt tran og/eller fiskeoljekapsler i minst fire uker på forhånd (34). Beregnet daglig inntak av EPA og DHA var ca. 1,7 g.

I en prospektiv, randomisert, enkeltblind undersøkelse som omfattet 605 pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt (The Lyon Diet Heart Study), var det etter 27 måneders observasjonstid en signifikant 73 % reduksjon i de kombinerte endepunktene hjertedød og ikke-fatal hjerteinfarkt hos dem som hadde fått råd om en såkalt middelhavsdiett rik på α -linolensyre sammenliknet med dem som hadde fått ”vestlig diett”; åtte mot 33 pasienter (35). I intervensjonsgruppen var inntaket av frukt større, mens inntaket av smør, margarin, fløte og kjøtt var mindre. Det var åtte tilfeller av plutselig død i kontrollgruppen mot ingen i intervensjonsgruppen. Ved studiens slutt var lipidverdiene lik i begge gruppene, men konsentrasjonen av EPA i plasma var signifikant høyere i intervensjonsgruppen. Også i denne undersøkelsen var det etter intervensjonen en meget rask separasjon av kurvene for de to gruppene (35, 36). Etter gjennomsnittlig 46 måneders observasjonstid var det en signifikant 72 % reduksjon i de kombinerte endepunktene (36). Andre kardiale risikofaktorer (total- og LDL-kolesterol, triglyserider, blodtrykk, vekt og glykolisert hemoglobin) og bruk av kardiovaskulære medikamenter (blodfortynnende midler, platehemmere, betablokkere, kalsiumantagonister, ACE-hemmere og lipidsenkende medikamenter) var likt fordelt i intervensjons- og kontrollgruppen. I en redaksjonell kommentar i *Circulation* til denne studien skrev A. Leaf at ”the relative simple dietary changes achieved greater reductions in risk of allcause and coronary heart disease mortality than any of the cholesterol-lowering studies to date” (37).

I GISSI-Prevenzione-studien, som var en åpen undersøkelse, ble i alt 11 324 pasienter inkludert. 1 g n-3-fettsyrer (svarende til ca. 100 g fet fisk per dag) ble innen tre måneder etter et akutt hjerteinfarkt gitt til 2 836 pasienter, og behandlingen ble fortsatt i 3,5 år (28). I intervensjonsgruppen ble de kombinerte endepunktene død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag signifikant redusert fra 14,6 % til 12,3 % (tab 1). Signifikante reduksjoner ble også funnet for kardiovaskulær død, hjertedød, koronar død og plutselig død (tab 1). Den gunstige effekten av n-3-fettsyrer inntrådte også i denne studien meget kort tid etter inklusjonen (innen 90 dager). Begge gruppene fikk ellers optimal antiiskemisk behandling, og etter 3,5 år brukte ca. 45 % i begge gruppene kolesterolsenkende medikamenter. En betydelig gevinst ble følgelig oppnådd ved å gi n-3-fettsyrer i tillegg til den medikamentelle behandlingen. Det ble beregnet at tilskuddet av n-3-fettsyrer sparte 20 liv blant 1 000 pasienter i intervensjonsperioden, dvs. 5,7 liv per år. Etter seks måneders behandling var det ingen klinisk viktige forandringer i verdiene for total-, HDL- og LDL-kolesterol. På det tidspunktet var det bare 15 % som brukte kolesterolsenkende medikamenter. Triglyseridnivået ble redusert med 3,4 % hos dem som ble behandlet med n-3-fettsyrer. Den betydelige reduksjonen i plutselig død (45 %) bekrefter for øvrig de funn som er gjort i de to tidligere, refererte, observasjonelle undersøkelsene (30, 31).

Tabell 1

Effekt av n-3-fettsyrer på en rekke primære og sekundære endepunkter i en randomisert, kontrollert studie 1

	Kontroll (n = 2 828)	n-3-fettsyrer (n = 2 836)	Relativ risiko (95 % konfidensintervall)
Primære endepunkter:			
Død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag	414 (14,6 %)	356 (12,3 %)	0,85 (0,74 – 0,98)
Sekundære endepunkter:			
Kardiovaskulær død	193 (6,8 %)	136 (4,8 %)	0,70 (0,56 – 0,87)
Hjertedød	165 (5,8 %)	108 (3,8 %)	0,65 (0,51 – 0,82)
Koronar død	151 (5,3 %)	100 (3,5 %)	0,65 (0,51 – 0,84)
Plutselig død	99 (3,5 %)	55 (1,9 %)	0,55 (0,40 – 0,76)
¹ Omarbeidet (28). Intervensjonsgruppen fikk 1 g n-3-fettsyrer i 3,5 år			

Hos pasienter med kombinert hyperlipidemi behandlet med statiner reduserte n-3-fettsyrer ytterligere totalkolesterol- og triglyseridnivået samt verdien for apolipoprotein a (38, 39).

n-3-fettsyrer har biokjemiske og hemodynamiske egenskaper som kan forklare noe av den gunstige effekten ved koronar hjertesykdom. Den triglyseridsenkende virkningen er godt dokumentert i tallrike undersøkelser, og flere studier har vist at hypertriglyseridemi kan være en uavhengig risikofaktor for koronar hjertesykdom (40, 41).

n-3-fettsyrer har en gunstig effekt på ateroskleroseutvikling (42), og dette er dokumentert i dyreforsøk (43, 44). Danningen av det vasokonstriktive og proaggregatoriske tromboksen A2 reduseres samtidig som det vasodilatoriske og antiaggregatoriske prostasyklin økes (45). Hos pasienter med koronar hjertesykdom var konsentrasjonen av EPA i blodplater og DHA i fettvev inverst relatert til sykdommens alvorlighetsgrad (46, 47). n-3-fettsyrer har også en gunstig effekt på endotelfunksjonen, som er affisert ved hyperkolesterolemi, aterosklerotisk karsykdom, røyking og hypertensjon (48 – 50). Flere dyreforsøk har vist at n-3-fettsyrer beskytter mot reperfusjonsskade (51, 52).

Homocystein, folat, vitamin B₆ og vitamin B₁₂

Tabell 2

Forholdet mellom total plasma-homocystein og død i en prospektiv observasjonsstudie med 9 – 11 års oppfølging¹

Total plasma-homocystein (µ mol/l)	Antall	Døde		Hasardrate ² (95 % konfidensintervall)
		Antall	(%)	
£ 8,52	357	37	(10,4)	1,00
8,53 – 10,11	358	61	(17,0)	1,47 (0,96 – 2,23)
10,12 – 11,89	358	64	(17,9)	1,38 (0,91 – 2,09)
11,90 – 14,69	358	98	(27,4)	1,72 (1,15 – 2,58)
14,70	358	145	(40,6)	2,40 (1,62 – 3,55)
p for trend				< 0,001
<ul style="list-style-type: none"> • ¹ Omarbeidet (58) • ² Justert for alder, systolisk blodtrykk og serum-glukose 				

Plasma- Hcy-nivået stiger med alderen og er høyest hos menn, og konsentrasjonen øker med antall røykte sigaretter (60, 65 – 67). Høye Hcy-nivåer har en ugunstig effekt på endotelet, blodplatene, koagulasjonsfaktorer og LDL-nivå, videre fremmes vekst av glatte muskelceller i åreveggen (68 – 70). I in vitro-studier økte høyt Hcy-nivå oksidativt stress, noe som inaktiverte det vasodilaterende nitrogenmonoksidet (NO) samtidig som endotelet ble skadet (71). Endoteldysfunksjon fører til karspasme, trombose og utvikling av aterosklerose (72).

Hyperhomocysteinemi kan skyldes både arvelige faktorer og mangel på vitamin B₆ (pyridoksin), B₁₂ og folsyre (60, 68, 73, 74). Folsyre og vitaminene B₆ og B₁₂ er kofaktorer for enzymer som omdanner Hcy til metionin. Mangel på disse vitaminene fører dermed til intracellulær opphopning av Hcy, noe som igjen øker plasma-Hcy-konsentrasjon. Hos pasienter med koronar hjertesykdom var det en negativ korrelasjon mellom plasma-Hcy-verdi og vitaminene B₆ og B₁₂ samt kosubstratet folsyre (75, 76).

Folsyre finnes hovedsakelig i grønnsaker, men også gjær, lever, nyre, kjøtt og egg er rik på vitaminet. Anbefalt daglig inntak blant voksne ligger på 200 – 300 µg (77).

Tre intervensjonsstudier indikerer at vitamintilskudd kan være verdifullt. Hos pasienter med Hcy-verdier $> 14 \mu\text{ mol/l}$, reverserte tilskudd av folsyre og vitaminene B₆ og B₁₂ progrediering av carotisstenose (83), og i en prospektiv kohortstudie, hadde vitamin B₆ og folsyre en beskyttende effekt mot nye kardiovaskulære hendelser hos pasienter med prematur, perifer arteriosklerose og postmetionin hyperhomocysteinemi (84). Av 167 pasienter med tegn på prematur atherotrombotisk sykdom, fikk 78 pasienter folsyre 5 mg og vitamin B₆ 250 mg daglig i to år, resten ble placebobehandlet (85). Ved forsøkets slutt var det færre i vitamigruppen som hadde et unormalt elektrokardiogram ved arbeidsbelastning, seks mot 14, og oddsratio var 0,40 (95 % konfidensintervall 0,17 – 0,93). I intervensjons- og placebogruppene falt Hcy-verdiene fra $14,7 \mu\text{ mol/l}$ (begge gruppene) til henholdsvis $7,4 \mu\text{ mol/l}$ og $12,0 \mu\text{ mol/l}$.

Selv om assosiasjonen mellom Hcy-nivå og kardiovaskulær risiko synes å være sterk, doserelatert og uavhengig av andre risikofaktorer, samt biologisk plausibel, er kausal sammenheng ikke bevist. De prospektive studiene har dessuten vist en svakere sammenheng mellom Hcy-verdi og kardiovaskulær sykdom enn de retrospektive (86 – 88). Det har også vært hevdet at høye Hcy-verdier er en prediktor for kardiovaskulær sykdom hos høyrisikoindivider; men at denne sammenhengen er heller svak hos dem som ikke har andre risikofaktorer (89). Det gjenstår å se om en reduksjon av høye Hcy-verdier vil kunne redusere risikoen for kardiovaskulær sykdom (90). Flere større, randomiserte studier er underveis, slik at man om noen år kan få svar på om tilskudd av vitaminer (folsyre, vitamin B₆ og B₁₂) er gunstig (91). En norsk sekundærprofylaktisk studie (Norwegian Study of Homocysteine Lowering with B-vitamins in Myocardial Infarction (NORVIT)) som ble startet i 1998, vil undersøke om folsyre sammenliknet med placebo, og vitamin B₆ sammenliknet med placebo (2 · 2 faktoriell design) kan bedre prognosen hos pasienter med et gjennomgått hjerteinfarkt. De eventuelle helsemessige og økonomiske konsekvensene av en slik enkel og billig behandling vil være meget stor.

Både prospektive og særlig retrospektive studier (pasient-kontroll-, kohort- og tverrsnittundersøkelser) har indikert at homocystein (Hcy) kan være en uavhengig risikofaktor for utvikling av kardiovaskulær sykdom og død (53 – 58). Emnet er tidligere omtalt i Tidsskriftet (59, 60). I en prospektiv studie som inkluderte pasienter med påvist angiografisk koronar hjertesykdom, var plasma-Hcy en sterk prediktor for død etter fire års observasjon, 3,8 % av pasientene med Hcy under $9,0 \mu\text{ mol/l}$ døde, sammenliknet med 24,7 % av dem med verdier over $15,0 \mu\text{ mol/l}$ (57). I en pasient-kontroll-undersøkelse var det en positiv relasjon mellom plasma-Hcy-verdi og utbredelsen av koronarsykdom (61), og i en prospektiv observasjonsstudie med 9 – 11 års oppfølging var det en klar sammenheng mellom Hcy-nivået og død av kardiovaskulære sykdommer og av andre årsaker (58) (tab 2). Også carotisstenose synes å være relatert til Hcy-nivå, og i en undersøkelse var det en justert oddsratio på 1,11 for hver økning i Hcy-konsentrasjon med $1 \mu\text{ mol/l}$ ($p < 0,005$) (62). I forhold til andre risikofaktorer (mannlig kjønn, alder og hypertensjon) var imidlertid relasjonen svak. Det har vært antydning at ca. 10 % av alle tilfeller av hjerte- og karsykdom kan tilskrives høyt nivå av Hcy, og at en økning på $5 \mu\text{ mol/l}$ økte risikoen for hjerte- og karsykdom svarende til en økning av kolesterolnivået på $0,5 \text{ mmol/l}$ (63). Li

En rekke undersøkelser har vist at tilførsel av folsyre har en gunstig, Hcy-reduserende effekt. I en metaanalyse av 12 randomiserte studier som inkluderte i alt 1 114 individer reduserte folsyre med eller uten vitaminene B₆ og B₁₂ homocysteinverdien i blod (78). I en retrospektiv kohortstudie var lave folatverdier (under $6,8 \text{ nmol/l}$) i forhold til

den høyeste verdi (over 12,6 nmol/l) ledsaget av en signifikant økt risiko for fatal koronarsykdom på 69 % (79). Liknende funn er gjort i en prospektiv kohortstudie, som omfattet vel 80 000 amerikanske sykepleiere uten tegn til kardiovaskulær sykdom ved inklusjonen. Hensikten her var å undersøke inntaket av folsyre og vitamin B₆ i relasjon til hyppigheten av ikke-fatal hjerteinfarkt og fatal koronarsykdom (80). Etter 14 års oppfølging var den justerte, relative risiko for koronar sykdom signifikant lavere, 31 % (folsyre) og 33 % (vitamin B₆) ved sammenlikning av høyeste og laveste kvintil for inntak av folsyre og vitamin B₆ (folsyre 696 µg per dag og 158 µg per dag, vitamin B₆ 4,6 mg per dag og 1,1 mg per dag). I Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study ønsket man å teste hypotesen om at et lavt folatnivå var forbundet med økt risiko for akutte koronare hendelser hos menn som var uten tegn til koronar hjertesykdom ved inklusjonen (81). 734 menn i alderen 46 – 64 år ble fulgt i vel fire år. Etter justering for en rekke faktorer hadde menn i høyeste i forhold til laveste tertil en 81 % redusert risiko for en akutt hendelse. I en ann

knende funn er gjort i en annen studie hvor hver økning av Hcy-konsentrasjonen på 5 µmol/l økte risikoen for iskemisk hjertesykdom med 33 % etter justering for apolipoprotein b-nivået og blodtrykk (64).

en pasient-kontroll-undersøkelse ble det funnet at lave folat- og vitamin B₆-verdier var hyppigere blant pasienter enn blant kontrollpersoner (82).

Nøtter og plantesteroler

Også inntak av nøtter synes å være assosiert med redusert forekomst av koronar hjertesykdom. I The Adventist Health Study, hvor vel 31 000 sjuendedagsadventister i California ble undersøkt, var det, etter justering for en rekke faktorer, hos dem som inntok nøtter (peanøtter, valnøtter og mandler) mer enn fem ganger per uke, i forhold til dem som inntok nøtter mindre én gang per uke en signifikant reduksjon på henholdsvis 48 % og 51 % i risikoen for koronar død og ikke-fatal hjerteinfarkt (92). Inntak av nøtter (mandler, valnøtter) var assosiert med reduksjon i totalkolesterol- og LDL-kolesterolnivå med henholdsvis 4 – 16 % og 9 – 20 % (93). Innholdet av mettet fett er lavt i nøtter, mens innholdet av flerumettede fettsyrer er høyt. Videre inneholder nøtter bl.a. flavonoider, luteolin (en antioksidierende substans), n-3-fettsyrer (linolensyre), fiber, vitamin E og folsyre (93).

I en indisk studie ble pasienter med verifisert eller mulig akutt hjerteinfarkt samt pasienter med ustabil angina pectoris delt i inn to grupper (A = 204 pasienter, B = 202 pasienter) (94, 95). Begge gruppene fikk beskjed om å redusere inntaket av fett, i tillegg ble gruppe A instruert i å øke inntaket av grønnsaker, frukt, nøtter og helkorn, et kosthold rikt på antioksidierende vitaminer og mineraler (13). Alt etter en 12 ukers observasjonstid var koronare hendelser (de kombinerte endepunktene fatalt og ikke-fatal hjerteinfarkt samt plutselig død) signifikant lavere i intervensjonsgruppen sammenliknet med kontrollgruppen, henholdsvis 18,1 % og 28,7 %. De tilsvarende tall etter ett års oppfølging var 24,5 % og 40,6 %. En rekke koronare risikofaktorer som kolesterolnivået, vekt, blodtrykk og fastende insulin ble redusert i intervensjonsgruppen.

Sitosterol er en viktig komponent i planteceller (korn, soyabønner, raps og solsikkeolje). Både sitosterol og derivatet sitostanol (phytostanol) hemmer opptaket av kolesterol i tarmen (96, 97). Hos individer med moderat hyperkolesterolemi som inntok sitostanol 2,6 mg daglig (fra sitostanolestermargarin) i ett år, ble totalkolesterol- og

LDLkolesterolnivået redusert med henholdsvis 10 % og 14 % (96). Også løppefrø kan senke kolesterolverdiene. I forhold til diett og placebo (cellulose) reduserte diett og løppefrø (psyllium) 5,1 g to ganger daglig i 26 uker totalkolesterol- og LDL-kolesterolnivået hos pasienter med hyperkolesterolemi med henholdsvis 4,7 % og 6,7 % (98). Inklusjonskriteriene var LDL-kolesterol mellom 3,36 og 4,91 mmol/l og triglyseridverdier < 4,52 mmol/l.

Konklusjon

Både for å forebygge og behandle koronar hjertesykdom er dietetisk intervensjon gunstig. Nytteten av intervensjon er i mange tilfeller ikke knyttet til en reduksjon i lipidverdiene. For flere av regimene synes effekten å komme kort tid etter påbegynt behandling med n-3-fettsyrer. Dette kan tyde på at virkningsmekanismen ikke bare er relatert til en antiaterosklerotisk effekt, men at gunstig innflytelse på trombosefaktorene også står sentralt. Dietetisk intervensjon representerer et verdifullt supplement til lipidsenkende medikamentell behandling. Det er et billig behandlingsalternativ uten bivirkninger, men det krever betydelig innsats både av pasient og behandler.

LITTERATUR

1. Gotto AM jr., LaRosa JC, Hunninghake D, Grundy SM, Wilson PW, Clarkson TB et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation* 1990; 81: 1721 – 33.
2. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361 662 men. *Lancet* 1986; 2: 933 – 6.
3. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915 – 24.
4. Hjermann I, Holme I, Byre KV, 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; 2: 1303 – 10.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383 – 9.
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemi. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301 – 7.
7. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, Pitt B, Bruschke AV, Hoen H et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of

- clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation* 1995; 92: 2419 – 25.
8. Rossouw JE. Lipid-lowering interventions in angiographic trials. *Am J Cardiol* 1995; 76: 86C – 92C.
 9. Holme I. Cholesterol reductions and its impact on coronary artery disease and the total mortality. *Am J Cardiol* 1995; 76: 10C – 17C.
 10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996, 335: 1001 – 9.
 11. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995; 91: 2274 – 82.
 12. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg PM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C et al. Serum total cholesterol and long term coronary heart disease mortality in different cultures. *JAMA* 1995; 274: 131 – 6.
 13. Wahlqvist ML. Antioxidant nutrients. *Aust Prescriber* 1999; 22: 142 – 4.
 14. Legemiddelforbruket i Norge 1994 – 98. Oslo: Norsk Medisinaldepot, 1999.
 15. Reikvam Å. Bruk av lipidsenkende medikamenter i eksplosiv vekst. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999, 119: 2314 – 5.
 16. Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of experimental data. *Am J Clin Nutr* 1993; 52: 875 – 83.
 17. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, Dixon WJ, Tomiyasu U. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 1969; 40 (suppl 2): 1 – 63.
 18. Report of a Research Committee to the Medical Research Council. Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. *Lancet* 1968; 2: 693 – 700.
 19. Leren P. The Oslo Diet-Heart study: eleven-year report. *Circulation* 1970; 42: 935 – 42.
 20. Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, Miettinen M, Elosuo R, Paavilainen E. Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. *Int J Epidemiol* 1979; 8: 99 – 118.
 21. Barnard ND, Scialli AR, Bertron P, Hurlock D, Edmonds K, Talev L. Effectiveness of a low-fat vegetarian diet in altering serum lipids in healthy premenopausal women. *Am J Cardiol* 2000; 85: 969 – 72.
 22. Bang HO, Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. *Adv Nutr Res* 1980; 3: 1 – 22.
 23. Shekelle RB, Missell L, Paul O, Shryock AM, Stamler J. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 31: 820.

24. Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander C de Lezenne. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205 – 9.
25. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, Elwood PC, Fehily AM, Rogers S et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarctions: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757 – 61.
26. Dolocek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (43413). *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 177 – 82.
27. Daviglius ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046 – 53.
28. GISSI-Prevenzione Investigators. 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.
29. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 485 – 91.
30. Albert CM, Hennekens CH, Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23 – 8.
31. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363 – 7.
32. Landmark K, Abdelnoor M, Kilhovd B, Dørum H-P. Eating fish may reduce infarct size and the occurrence of Q wave infarcts. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 40 – 4.
33. Simonsen T, Vårtun Å, Lyngmo V, Nordøy A. Coronary heart disease, serum lipids, platelets and dietary fish in two communities in Northern Norway. *Acta Med Scand* 1987; 222: 237 – 45.
34. Landmark K, Abdelnoor M, Urdal P, Kilhovd B, Dørum H-P, Borge N et al. Use of fish oils appears to reduce infarct size as estimated from peak creatine kinase and lactate dehydrogenase activities. *Cardiology* 1998; 89: 94 – 102.
35. Lørgen M de, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin J-L, Monjaud I et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994, 343: 1454 – 9.
36. Lørgen M de, Salen P, Martin J-L, 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.

37. Leaf A. Dietary prevention of coronary heart disease. The Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 733 – 5.
38. Contacos C, Barter PJ, Sullivan DR. Effect of pravastatin and ω -3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 755 – 62.
39. Nordøy A, Bønaa KH, Nilsen H, Berge RK, Hansen J-B, Ingebretsen OC. Effects of simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1998; 243: 163 – 70.
40. Gotto AM. Triglyceride. The forgotten risk factor. *Circulation* 1998; 97: 1027 – 8.
41. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882 – 8.
42. Eritsland J, Arnesen H, Grønseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31 – 6.
43. Davis HR, Bridenstine RT, Vesselinovitch D, Wissler RW. Fish oil inhibits development of atherosclerosis in Rhesus monkeys. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 441 – 9.
44. Weiner BH, Ockene IS, Levine PH, Cuenoud HF, Fisher M, Johnson BF et al. Inhibition of atherosclerosis by cod-liver oil in a hyperlipidemic swine model. *N Engl J Med* 1986; 315: 841 – 6.
45. Schacky CV, Fischer S, Weber PC. Long-term effects of dietary marine n-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 1985; 76: 1626 – 31.
46. Aursnes I, Dørum H-P, Smith P, Arnesen H, Christensen EN, Norum KR et al. Low and high risk coronary patients discriminated by blood platelet fatty acid composition. *Scand J Clin Invest* 1986; 46: 115 – 20.
47. Seidelin KN, Myrup B, Fischer-Hansen B. n-3 fatty acids in adipose tissue and coronary artery disease are inversely related. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1117 – 9.
48. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39: 287 – 324.
49. Shimokawa H, Vanhoutte PM. Dietary cod-liver oil improves endothelium-dependent responses in hypercholesterolemic and atherosclerotic porcine coronary arteries. *Circulation* 1988; 78: 1421 – 30.
50. Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients. A double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2802 – 7.
51. Yang BC, Saldeen TGP, Bryant JL, Nichols WW, Mehta JL. Long-term dietary fish oil supplementation protects against ischemia-reperfusion-induced myocardial dysfunction in isolated rat hearts. *Am Heart J* 1993; 126: 1287 – 92.

52. Chen M-F, Hsu H-C, Chen W-J, Lee C-M, Wu C-C, Liao C-S et al. Fish oil supplementation attenuates free radical generation in short-term coronary occlusion-reperfusion in cholesterol-fed rabbits. *Prostaglandins* 1994; 47: 307 – 17.
53. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877 – 81.
54. Arnesen E, Refsum H, Bønaa KH, Ueland PM, Førde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704 – 9.
55. Robinson K, Mayer EL, Miller DP, Green R, Lente F van, Gupta A et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2825 – 30.
56. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775 – 81.
57. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230 – 6.
58. Kark JD, Selhub J, Adler B, Gofin J, Abramson JH, Friedman G et al. Nonfasting plasma total homocysteine level and mortality in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem. *Ann Intern Med* 1999; 131: 321 – 30.
59. Ueland PM, Refsum H. Forhøyet plasma-homocysteinnivå som kardiovaskulær risikofaktor. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1661 – 2.
60. Mansoor MA, Vefring H, Kristensen O. Homocystein – en uavhengig risikofaktor for prematur karsykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1663 – 7.
61. Verhoef P, Kok FJ, Kruyssen DACM, Schouten EG, Witteman JCM, Grobbee DE et al. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 989 – 95.
62. Lupattelli G, Rufini S, Locati EH, Lombardini R, Ciuffetti G, Siepi D et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with carotid atherosclerosis. *Angiology* 1999; 50: 823 – 9.
63. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049 – 57.
64. Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862 – 7.
65. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged elderly subjects. *J Intern Med* 1994; 236: 633 – 41.

66. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW et al. Serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991 – 1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med* 1999; 131: 331 – 9.
67. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274: 1526 – 33.
68. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517 – 27.
69. Tsai J-C, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh C-M, Haber E, Schlegel R et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6369 – 73.
70. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119 – 21.
71. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5 – 7.
72. Landmark K, Reikvam Å. Virkningen av kolesterolsenkning på koronararterier. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 3805 – 9.
73. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149 – 55.
74. Israelsson B, Brattström LE, Hultberg BL. Homocysteine and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1988; 71: 227 – 33.
75. Wu LL, Wu J, Hunt SC, James BC, Vincent M, Williams RR et al. Plasma homocyst(e)ine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem* 1994; 40: 552 – 61.
76. Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, Perkins LL, Go RCP, Alvarez JO et al. Plasma homocyst(e)ine, folate, and vitamin B-12 concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 940 – 8.
77. Nordisk Ministerråd, Nordiska Näringsrekommandationer 1996. *Näringsforskning* 1996; 40: 161 – 5.
78. Clarke R. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 894 – 8.
79. Morrison HI, Schaubel D, Desmeules M, Wigle DT. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA* 1996; 275: 1893 – 6.
80. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE et al. Folate and vitamin B₆ from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 279: 359 – 64.

81. Voutilainen S, Lakka TA, Rissanen T, Porkkala-Sarataho E, Kaplan GA, Salonen JT. Low serum folate levels are associated with an excess risk of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease risk factor study (KIHD). Abstrakt. Eur Heart J 1999; 20 (suppl): A 668.
82. Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P et al. Low circulating folate and vitamin B₆ concentrations. Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. Circulation 1998; 97: 437 – 43.
83. Petersen JC, Spence JD. Vitamins and progression of atherosclerosis in hyperhomocys(e)inaemia. Lancet 1998; 351: 263.
84. de Jong SC, Stehouwer CDA, van Berg, M, Geurts TW, Bouter LM, Rauwerda JA. Normohomocysteinaemia and vitamin-treated hyperhomocysteinaemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature peripheral arterial occlusive disease. A prospective cohort study. J Intern Med 1999; 246: 87 – 96.
85. Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, van den Berg M, de Jong SC, Mackaay AJC et al. Effect of homocystein-lowering treatment with folic acid plus vitamin B₆ on progression of subclinical atherosclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2000; 355: 517 – 22.
86. Evans RW, Shaten J, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH, for the MRFIT Research Group. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the multiple risk factor intervention trial. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1947 – 53.
87. Folsom A, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 1998; 98: 204 – 10.
88. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease. Causal or casual? Arch Intern Med 2000; 160: 422 – 34.
89. Refsum H, Ueland PM. Recent data are not in conflict with homocysteine as a cardiovascular risk factor. Curr Opin Lipidol 1998; 9: 533 – 9.
90. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J jr., Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. Ann Intern Med 1999; 131: 363 – 75.
91. Clarke R, Collins R. Can dietary supplements with folic acid or vitamin B₆ reduce cardiovascular risk? Design of clinical trials to test the homocysteine hypothesis of vascular disease. J Cardiovasc Risk 1998; 5: 249 – 55.
92. Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. Arch Intern Med 1992; 152: 1416 – 24.

93. Kris-Ertherton PM, Yu-Poth S, Sabaté J, Ratcliffe HE, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (suppl): 504 – 11.
94. 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.
95. Singh RB, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS. Effect on mortality and reinfarction of adding fruits and vegetables to a prudent diet in the Indian Experiment of Infarct Survival (IEIS). *J Am Coll Nutr* 1993; 12: 255 – 61.
96. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995; 333: 1308 – 12.
97. Thompson GR. Plant lipids that lower serum cholesterol. *Eur Heart J* 1999; 20: 1527 – 9.
98. Anderson JW, Davidson MH, Blonde L, Brown WV, Howard WJ, Ginsberg H et al. Long-term cholesterol-lowering effects of psyllium as an adjunct to diet therapy in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1433 – 8.
-

Publisert: 20. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. juli 2026.